



TÜRK
ANDROLOJİ VE ÜREME
HASTALIKLARI DERNEĞİ

Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi

Editörler:

Ramazan Açı

Selahittin Çayan

Fikret Erdemir

İrfan Orhan

Önder Yaman

Mustafa Faruk Usta

Muammer Kendirci

Oğuz Ekmekçioğlu

Ateş Kadioğlu



İstanbul
Tıp Kimbevi

Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi

Editörler:

Ramazan Aşcı • Selahittin Çayan • Fikret Erdemir
İrfan Orhan • Önder Yaman • Mustafa Faruk Usta
Muammer Kendirci • Oğuz Ekmekçiöğlü • Ateş Kadioğlu



TÜRK
ANDROLOJİ DERNEĞİ
(İSTANBUL – 1992)

©İstanbul Medikal Yayıncılık BİLİMSEL ESERLER dizisi
ERKEK ÜREME SİSTEMİ HASTALIKLARI VE TEDAVİSİ

*Editörler: Ramazan Aşçı, Selahittin Çayan, Fikret Erdemir,
İrfan Orhan, Önder Yaman, Mustafa Faruk Usta,
Muammer Kendirci, Oğuz Ekmekçioğlu, Ateş Kadioğlu*

1. Baskı 2013

ISBN - 978-605-4499-79-3

2013 İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.
34104, Çapa-İstanbul-Türkiye
www.istanbultip.com.tr
e-mail: info@istanbultip.com.tr

Merkez: Turgut Özal Cad. No: 4/ A Çapa-İST.
Tel: 0212.584 20 58 (pbx) 587 94 43 Faks: 0212.587 94 45

www.istanbultip.com.tr

Yasalar uyarınca, bu yapıtın yayın hakları
istanbul medikal sağlık ve yayıncılık hiz.tic.ltd.şti.'ye aittir.
Yazılı izin alınmadan ve kaynak olarak gösterilmeden,
elektronik, mekanik ve diğer yöntemlerle
kısmen veya tamamen kopya edilemez;
fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan her ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.



Yayıma hazırlayan

İstanbul Medikal Sağlık ve
Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.

Yayıncı sertifika no
12643

Editörler

Ramazan Aşçı, Selahittin Çayan, Fikret Erdemir,
İrfan Orhan, Önder Yaman, Mustafa Faruk Usta,
Muammer Kendirci, Oğuz Ekmekçioğlu,
Ateş Kadioğlu

İMY adına grafikerler

Mesut Arslan, Tuğçe Yıldırım

Kapak

İMY Tasarım

Baskı ve cilt

Tor Ofset San. ve Tic. Ltd. Şti.

Akçaburgaz Mah. 116 Sok. No. 2 Esenyurt-İstanbul
Tel: 0212 886 34 74

Önsöz

Değerli Meslektaşlarımız,

Toplumsal olaylar ve çağlar üzerinde çalışan bilim insanları, insanın yerleşik toplumsal gelişim sürecini üç dönemde incelemektedirler. İnsanlığın sanayi devrimine kadar geçirdiği ilk dönem tarım dönemi, 18. yüzyıldaki üretim ve endüstrideki gelişmelerinden sonraki dönem ise sanayi dönemi olarak adlandırılmaktadır. Sanayi devriminin aşılması, yoğun bilgi üretim ve tüketiminin olduğu günümüz dönemi ise “bilgi ve iletişim çağı” olarak kabul edilmektedir.

Yoğun bilgi üretimi, hangi bilginin kanıtla dayalı yararlı bilgi olduğu konusunda zorluklara neden olmaktadır. İletişim olanaklarının artması bilgiye ulaşmayı kolaylaştırmış olmasına rağmen, kanıtla dayalı ve güncel bilginin günlük pratikte optimum kullanılmasını sağlayacak basılı eserler halen önemini sürdürmektedir.

Her zaman en üst düzeyde bilimsel mesleki gelişimi hedefleyen Türk Androloji Derneği, Eğitim, Bilim ve Teknoloji Politikası gereği bilgi aktarımı sağlayacak basılı kaynaklar ile ilgili faaliyetlerine devam etmektedir. Günümüze kadar The History of Male-Female Sexuality and Fertility In Asia Minor, Kadın ve Erkek Cinsel Sağlığı, Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi, Seksüel Tıp Kitap Çevirisi, Ürolojide Yeni Ufuklar, Prostatın Benign Hastalıkları, Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları adlı kitaplar hazırlanmış, meslektaşlara ve bilim çevrelerine ulaştırılmıştır.

Son yıllarda erkek üreme sistemi fizyolojisi ve infertilite alanındaki gelişmelere paralel olarak Türk Androloji Derneği tarafından basılmış Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi adlı kitabın güncellenmesi gündeme gelmiştir. İlk basımı meslektaşlarımız ve Türkiye konuşan ülkelerde de yoğun ilgi görmüş olan bu kitabın içeriğindeki 69 konunun hazırlanmasında, konusunda uzman yazarların büyük katkıları olmuştur. Bu eserin androloji ve Türkiye tıp ortamına faydalı olmasını dileriz.

Editör Kurulu

*Prof. Dr. Ramazan Aşçı
Prof. Dr. Selahittin Çayan
Doç. Dr. Fikret Erdemir
Prof. Dr. İrfan Orhan
Prof. Dr. Önder Yaman
Prof. Dr. Mustafa Faruk Usta
Doç. Dr. Muammer Kendirci
Prof. Dr. Oğuz Ekmekçioğlu
Prof. Dr. Ateş Kadioğlu*

Yazarlar

(Soyadına göre alfabetik sırayla dizilmiştir)

Semra Doğru-Abbasoğlu

Prof. Dr.

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul*

Şenol Adanur

Yrd. Doç. Dr.

*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum*

Cüneyt Adayener

Doç. Dr.

*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul*

Muzaffer Akçay

Dr.

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Yiğit Akın

Doç. Dr.

*Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Erzincan*

Gülşen Aktan

Kim. Dr.

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Androloji Laboratuvarı, İstanbul*

Cabir Alan

Yrd. Doç. Dr.

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çanakkale*

Erdal Alkan

Dr.

*Memorial İstanbul Şişli Hastanesi,
Üroloji-Androloji Bölümü, İstanbul*

Barış Altay

Prof. Dr.

*Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İzmir*

Ersan Arda

Op. Dr.

*Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Kliniği, Edirne*

Abdullah Armağan

Doç. Dr.

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul*

Ramazan Aşçı

Prof. Dr.

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Samsun*

Özdemir At

Dr.

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Kaan Aydos

Prof. Dr.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara*

O. Sena Aydos

Yrd. Doç. Dr.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara*

Ercan Aygen

Prof. Dr.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Kayseri*

Ali Ayyıldız

Prof. Dr.

*Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Ordu***Şeref Başal**

Doç. Dr.

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA),
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara***M. Murad Başar**

Prof. Dr.

*Memorial İstanbul Şişli Hastanesi,
Üroloji-Androloji Bölümü, İstanbul***Numan Baydilli**

Dr.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri***Erdal Benli**

Yrd. Doç. Dr.

*Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ordu***Hüseyin Beşiroğlu**

Dr.

*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul***Fatma Devran Bildircin**

Yrd. Doç. Dr.

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Samsun***Murat Bozlu**

Prof. Dr.

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Mersin***Burak Beşir Bulut**

Dr.

*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş***Recep Büyükalpelli**

Prof. Dr.

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Samsun***Önder Cangüven**

Doç. Dr.

*Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul***Murat Çakan**

Doç. Dr.

*Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım
Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Üroloji Kliniği, Ankara***Selahittin Çayan**

Prof. Dr.

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Mersin***Mehmet Çetinkaya**

Yrd. Doç. Dr.

*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Muğla***Halil Çiftçi**

Doç. Dr.

*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa***Mustafa Melih Çulha**

Prof. Dr.

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli***Zafer Demirer**

Uzm. Dr.

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA),
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara***Abdullah Demirtaş**

Yrd. Doç. Dr.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri*

Murat Dinçer

Uzm. Dr.

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul***Emek Doğer**

Yrd. Doç. Dr.

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kocaeli***Cihad Dündar**

Prof. Dr.

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Samsun***Oğuz Ekmekçioğlu**

Prof. Dr.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri***Gülgün Engin**

Prof. Dr.

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul***Ahmet Erbağcı**

Prof. Dr.

*Gaziantep Tıp Fakültesi Hastanesi
Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep***Mehmet Remzi Erdem**

Dr.

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul***Fikret Erdemir**

Doç. Dr.

*Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul***Haluk Erol**

Prof. Dr.

*Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Aydın***Ahmet Reşit Ersay**

Prof. Dr.

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çanakkale***Mehmet Eryılmaz**

Doç. Dr.

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Psikiyatri Anabilim Dalı, Antalya***Fatih Fırdolaş**

Yrd. Doç. Dr.

*Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ***Fikret Gevrek**

Yrd. Doç. Dr.

*Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul***Ahmet Gökçe**

Yrd. Doç. Dr.

*Mustafa Kemal Üniversitesi,
Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Hatay***Kerem Han Gözükara**

Uzm. Dr.

*T.C. Sağlık Bakanlığı Palandöken Devlet
Hastanesi, Üroloji Kliniği, Erzurum***Mehmet Gülüm**

Yrd. Doç. Dr.

*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa***Bilal Gümüş**

Prof. Dr.

*Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Manisa***Sezgin Güneş**

Doç. Dr.

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun***Sezgin Güvel**

Doç. Dr.

*Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve
Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Adana*

Mustafa Kadıhasanoğlu

Op. Dr.

*Medical Park Bursa Hastanesi, Üroloji Kliniği,
Bursa***Ateş Kadioğlu**

Prof. Dr.

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Androloji Bilim Dalı, İstanbul***Engin Kandıralı**

Doç. Dr.

*Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul***Ersagun Karagüzel**

Yrd. Doç. Dr.

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Trabzon***Muammer Kendirci**

Doç. Dr.

*Liv Hospital Ulus, Üroloji Kliniği, İstanbul***Mohammed Khodr**

Dr.

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul***Hakan Kılıçarslan**

Prof. Dr.

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Bursa***Işın Kılıçaslan**

Prof. Dr.

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul***Mustafa Kıraç**

Op. Dr.

*Özel Koru Hastanesi, Üroloji Bölümü, Ankara***Yalçın Kırıcı**

Doç. Dr.

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Anatomi Anabilim Dalı, Ankara***Hakan Koyuncu**

Yrd. Doç. Dr.

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul***Ercan Malkoç**

Uzm. Dr.

*Çorlu Asker Hastanesi Üroloji Kliniği, Tekirdağ***İrfan Orhan**

Prof. Dr.

*Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ***Mazhar Ortaç**

Dr.

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul***Tunç Ozan**

Yrd. Doç. Dr.

*Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ***Gülperi Öktem**

Doç. Dr.

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve
Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir***Kadir Önem**

Yrd. Doç. Dr.

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Samsun***Alper Ötünçtemur**

Dr.

*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul***Emin Özbek**

Doç. Dr.

*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul***İsa Özbey**

Prof. Dr.

*Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum*

Kaan Özdedeli

Yrd. Doç. Dr.

*Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Edirne***Arman Özdemir**

Uzm. Dr.

*Zeynep Kamil Kadın-Çocuk Hastalıkları
Hastanesi, İstanbul***Çiler Çelik Özenci**

Doç. Dr.

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya***Muharrem Özkaya**

Dr.

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri***Erdem Öztürk**

Dr.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara***Necmettin Penbegül**

Yrd. Doç. Dr.

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır***Sefa Resim**

Prof. Dr.

*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş***Berkan Reşorlu**

Yrd. Doç. Dr.

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Çanakkale***Emre Salabaş**

Dr.

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul***Bülent Semerci**

Prof. Dr.

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İzmir***Atilla Semerciöz**

Prof. Dr.

*Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul***Mesrur Selçuk Sılay**

Uzm. Dr.

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul***Seyhun Solakoğlu**

Prof. Dr.

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul***Tarkan Soygür**

Prof. Dr.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara***Evren Süer**

Uzm. Dr.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İbn-İ Sina Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı,
Ankara***Sibel Sürmen**

Uzm. Dr.

*Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Erzincan***Gülnaz Şahin**

Op. Dr.

*Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile
Planlaması-İnfertilite Uygulama ve
Araştırma Merkezi, İzmir***Murat Şamlı**

Prof. Dr.

*Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Bursa*

Erol Tavmergen

Prof. Dr.

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir***Mesut Tek**

Yrd. Doç. Dr.

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Mersin***Mustafa Zafer Temiz**

Dr.

*Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul***Lütfi Tunç**

Doç. Dr.

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara***Tahsin Turunç**

Doç. Dr.

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Bölümü, Adana***Semih Z Uludağ**

Öğr. Görev. Dr.

*Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Kayseri***Mustafa Faruk Usta**

Prof. Dr.

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Antalya***Veli Uysal**

Prof. Dr.

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul***Önder Yaman**

Prof. Dr.

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-İ Sina Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara***Turgut Yapanoğlu**

Doç. Dr.

*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum***Faruk Yencilek**

Doç. Dr.

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul***Ercan Yeni**

Prof. Dr.

*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa***Selda Yıldız**

Uzm. Dr.

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara***Mehmet Yıldızhan**

Dr.

*Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Aydın***Coşkun Yorulmaz**

Prof. Dr.

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul***Mehmet Fatih Zeren**

Uzm. Dr.

*Uşak Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Manisa***Tevfik Ziyapak**

Yrd. Doç. Dr.

*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum***Orhan Ünal Zorba**

Yrd. Doç. Dr.

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Rize

İçindekiler

Önsöz.....	iii
Yazarlar	v
İçindekiler	xi

BÖLÜM 1

ERKEK ÜREME SİSTEMİNİN GELİŞİMİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ 1

1. Ürogenital Sistemin Gelişimi	3
<i>Seyhun Solakoğlu</i>	
2. Üremeyi Etkileyen Genital Anomaliler	11
<i>Ahmet Reşit Ersay, Cabir Alan, Berkan Reşorlu</i>	
3. Erkek Üreme Sistemi Anatomisi	21
<i>Yalçın Kırıcı, Selda Yıldız</i>	
4. Erkek Üreme Sistemi Histolojisi	29
<i>Gülperi Öktem</i>	
5. Erkek Hipotalamus-Hipofiz-Testis Aksı	39
<i>İsa Özbey, Tefik Ziyapak</i>	
6. Spermatogenezin Moleküler Düzenlenmesi ve Erkek Fertilitesi.....	55
<i>Çiler Çelik Özenci</i>	
7. Leydig Hücresi ve İşlevleri	79
<i>Ersagun Karagüzel</i>	
8. Sertoli Hücresi Fonksiyonları	87
<i>Fikret Erdemir, Fikret Gevrek</i>	
9. Epididim İşlevleri ve Regülasyonu	101
<i>Ramazan Aşçı</i>	
10. Vaz Deferens, Seminal Vezikül ve Ejakülatör Kanalların İşlevleri ve Regülasyonu	123
<i>Fatih Firdolaş, Tunç Ozan, İrfan Orhan</i>	
11. Emisyon ve Ejakülasyonun Nörobiyolojisi	135
<i>Haluk Erol, Mehmet Yıldızhan</i>	
12. Üremenin Evrimi, Tarihi ve Felsefesi	157
<i>Kaan Aydos</i>	

BÖLÜM 2

ERKEK İNFERTİLİTESİ PATOFİZYOLOJİSİ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME 175

13. Dünyada ve Türkiye’de İnfertilite Epidemiyolojisi.....	177
<i>Cihad DüNDAR</i>	

14. Subfertil Erkeğin Değerlendirilmesi.....	199
<i>Ramazan Aşçı</i>	
15. Ürologlar İçin Kadın İnfertilitesi	215
<i>Fatma Devran Bildircin</i>	
16. Erkek İnfertilitesinde Endokrin Değerlendirme	227
<i>Muharrem Özkaya, Abdullah Demirtaş, Oğuz Ekmekçioğlu</i>	
17. Erkek İnfertilitesinde Genetik Değerlendirme	241
<i>Murat Şamlı</i>	
18. Erkek İnfertilitesinde Görüntüleme	275
<i>Gülgün Engin</i>	
19. Azoospermik Olgunun Değerlendirilmesi	289
<i>Bülent Semerci</i>	
20. Antisperm Antikorlar ve İnfertilite	295
<i>Kaan Özdedeli, Ersan Arda</i>	
21. Testis Biyopsilerinin Değerlendirilmesi	307
<i>Işın Kılıçaslan, Veli Uysal</i>	

BÖLÜM 3

LABORATUAR İNCELEMELERİ VE ÜREMeye YARDIMCI TEDAVİ YÖNTEMLERİ 319

22. Semen Analizi	321
<i>Gülşen Aktan</i>	
23. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi.....	347
<i>Mustafa Zafer Temiz, Engin Kandralı, Atilla Semerciöz</i>	
24. Laboratuar İncelemeleri ve Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri Antisperm Antikorları İçin Testler.....	359
<i>Necmettin Penbegül</i>	
25. Seminal Plazmada Oksidan ve Antioksidanların Saptanması	367
<i>Semra Doğru-Abbasoğlu</i>	
26. Erkekte İleri Fertilite Testleri.....	377
<i>Hakan Koyuncu, Özdemir At, Faruk Yencilek</i>	
27. Sperm Hazırlama Yöntemleri.....	391
<i>Ahmet Gökçe, Oğuz Ekmekçioğlu</i>	
28. Yardımcı Üreme Teknikleri	399
<i>Mustafa Melih Çulha, Emek Doğer</i>	
29. Sperm Bankası	411
<i>Semih Z. Uludağ, Ercan M. Aygen</i>	
30. Androloji Laboratuvarı Donanımı	427
<i>Arman Özdemir</i>	

BÖLÜM 4

ERKEK ÜREME SİSTEMİ HASTALIKLARI VE TEDAVİSİ 437

31. Sperm Sayısı Azalıyor mu?.....	439
<i>Mehmet Gülüm, Ercan Yeni</i>	

32. Semen Fiziksel Özellik Bozukluklarının Tanı ve Tedavisi.....	451
<i>Sefa Resim, Burak Beşir Bulut</i>	
33. Sperm Motilite Bozuklukları	483
<i>Tahsin Turunç, Sezgin Güvel</i>	
34. Sperm Morfoloji Bozuklukları ve Tedavisi	497
<i>Tunç Ozan, Fatih Fırdolaş, İrfan Orhan</i>	
35. Erkek İnfertilitesinde Proksimal Obstrüksiyonların Değerlendirilmesi ve Tedavisi	513
<i>Abdullah Demirtaş, Oğuz Ekmekçioğlu</i>	
36. Kistik Fibrozis ve Erkek İnfertilitesi	523
<i>Hakan Kılıçarslan</i>	
37. Ejakülatör Kanal Obstrüksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Tedavisi.....	529
<i>İrfan Orhan, Fatih Fırdolaş, Tunç Ozan</i>	
38. Erkek İnfertilitesinde Ampirik Medikal Tedavi.....	539
<i>Erdal Alkan, M. Murad Başar</i>	
39. Ejakülatör Bozuklukları Tanı ve Tedavisi	557
<i>Bilal Gümiş, Mehmet Fatih Zeren</i>	
40. Spinal Kordon Yaralanmalı İnfertil Olgularda Tanı ve Tedavi.....	569
<i>Şeref Başal, Zafer Demirer</i>	
41. Varikosel Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi.....	581
<i>Mesut Tek, Selahittin Çayan</i>	
42. Varikoselde Tanı.....	595
<i>Halil Çiftçi</i>	
43. Varikoselin Tedavi Endikasyonları, Tedavi Yöntemleri, Prognostik Faktörler ve Komplikasyonları.....	601
<i>Eren Süer, Önder Yaman</i>	
44. Azoospermik Olgularda Varikosektomi	615
<i>Murat Çakan</i>	
45. Çocuk ve Adölesan Varikoselinde Tanı, Tedavi ve İzlem Algoritmi	625
<i>Selahittin Çayan</i>	
46. Genital Sistem İnfeksiyonlarının Erkek Fertilitesi Üzerine Etkileri.....	633
<i>Kadir Önem, Orhan Ünal Zorba, Mehmet Çetinkaya</i>	
47. Oksidatif Stres, Sperm Kromatin Hasarı, Sperm İşlevleri ve Tedavisi.....	653
<i>Alper Ötünçtemur, Hüseyin Beşiroğlu, Emin Özbek</i>	
48. Hipogonadotropik Hipogonadizm	667
<i>Barış Altay</i>	
49. Konjenital Adrenal Hiperplazi ve Erkek İnfertilitesi	673
<i>Önder Cangüven</i>	
50. Tiroid Hastalıkları ve Fertilitate	681
<i>Ahmet Erbağcı</i>	
51. Hiperprolaktinemi ve Erkek İnfertilitesi.....	693
<i>Turgut Yapanoğlu, Tevfik Ziyipak, Şenol Adanur</i>	
52. Klinefelter Sendromu	699
<i>Numan Baydilli, Abdullah Demirtaş, Oğuz Ekmekçioğlu</i>	

53. Erkek İnfertilitesine Yol Açan Diğer Kromozomal Hastalıklar.....	713
<i>Sezgin Güneş, Ramazan Aşçı</i>	
54. Fertiliteyi Etkileyen Genital Yaralanmalar	733
<i>Kerem Han Gözükkara, Murat Bozlu</i>	
55. İnmemiş Testis ve Fertilite	741
<i>Erdem Öztürk, Tarkan Soygür</i>	
56. Kronik Hastalıklar ve Fertilite	747
<i>Cüneyt Adayener, Ercan Malkoç</i>	
57. Yaşam Biçimi ve İnfertilite	761
<i>Mustafa Kadıhasanoğlu, Muammer Kendirci</i>	
58. İlaçlar ve İnfertilite (Kemoterapötikler) ve Diğer İlaçların Erkek Üreme Sistemine Etkisi-Tedavi Olanakları.....	779
<i>Ali Ayyıldız, Erdal Benli</i>	
59. Radyasyon ve İnfertilite	805
<i>Mehmet Renzi Erdem, Mesrur Selçuk Sılay</i>	
60. Kanser ve Erkek İnfertilitesi	817
<i>Recep Büyükalpelli</i>	
61. Yaşlanma, Spermatogenez ve Erkek İnfertilitesi	831
<i>M. Murad Başar</i>	
62. Üremeye Yardımcı Tedavi için Sperm Elde Etme Yöntemleri.....	841
<i>Mazhar Ortaç, Murat Dinçer, Emre Salabaş, Mohammed Khodr, Ateş Kadioğlu</i>	
63. Robotik Cerrahinin Erkek İnfertilite Tedavisindeki Yeri.....	855
<i>Mustafa Kırac, Lütfi Tunç</i>	

BÖLÜM 5

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE ÇEŞİTLİ KONULAR..... 859

64. Tüp Bebek Merkezleri	861
<i>Erol Tavmergen, Gülnaz Şahin</i>	
65. Erkek İnfertilitesinde Kök Hücre Tedavisi.....	867
<i>Kaan Aydos, Sena Aydos</i>	
66. Erkek İnfertilitesi Araştırmalarında Deneysel Hayvan Modelleri.....	879
<i>Abdullah Armağan, Muzaffer Akçay</i>	
67. Erkek İnfertilitesi ve Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemlerinde Psikolojik Sorunlar	887
<i>Mehmet Eryılmaz</i>	
68. Erkek Fertilite ve İnfertilitesinde Medikolegal Konular	895
<i>Coşkun Yorulmaz</i>	
69. Erkek Kontrasepsiyonu	907
<i>Yiğit Akın, Sibel Sürmen, Mustafa Faruk Usta</i>	

İndeks	915
--------------	-----

BÖLÜM

1

ERKEK ÜREME SİSTEMİNİN GELİŞİMİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

- Ürogenital Sistemin Gelişimi, 3
- Üremeyi Etkileyen Genital Anomaliler, 11
- Erkek Üreme Sistemi Anatomisi, 21
- Erkek Üreme Sistemi Histolojisi, 29
- Erkek Hipotalamus-Hipofiz-Testis Aksı, 39
- Spermatogenezin Moleküler Düzenlenmesi ve Erkek Fertilitesi, 55
- Leydig Hücreleri ve İşlevleri, 79
- Sertoli Hücreleri Fonksiyonları, 87
- Epididim İşlevleri ve Regülasyonu, 101
- Vaz Deferans, Seminal Vezikül ve Ejakülatör Kanallarının İşlevleri ve Regülasyonu, 123
- Emisyon ve Ejakülasyonun Nörobiyolojisi, 135
- Üremenin Evrimi, Tarihçesi ve Felsefesi, 157

Ürogenital Sistemin Gelişimi

Dr. Seyhun Solakoğlu

Genital sistemi oluşturan yapılar köken olarak **gonadlar**, **genital boşaltım kanalları** ve **dış genital organlar** şeklinde ayrılmakta ve genetik cinsiyete bağlı olarak çevrelerindeki yapılarla etkileşimli bir gelişme süreci izlemektedirler. Bireyin cinsiyeti fertilizasyon sırasında yumurtadaki X kromozomuna bir Y ya da yeni bir X kromozomunun eklenmesiyle belirlenirken fenotipik özellikler ancak 6. haftanın sonunda birbirinden ayrılmaya başlar. Erkeklerde genital sistemin gelişimi bazı noktalarda üriner sistem yapılarıyla ortaklık gösteren bir süreç şeklinde izlenir. Söz konusu süreç ilkel üriner sistem yapılarıyla daha yakın bir ilişki gösterir ve 3. aya dek giderek birbirinden ayrılan yapılar olarak farklılaşma sergiler. Bu süreci incelerken temel embriyolojik yapıların yeniden hatırlanması yararlı olabilir.

Ara Mezodermin Oluşturduğu Yapılar

Embriyonal yaşamın üçüncü haftasında üç tabaka halinde gelişen germ yapraklarından ortadakini oluşturan mezoderim dokusu, orta hattın iki yanında **paraksiyal mezoderim**, **ara mezoderim** ve **yan plak mezodermi** olmak üzere

üç alt bölüme ayrılarak farklı doku ve sistemleri oluşturmak üzere özelleşir (1). Paraksiyal ve yan plak mezodermi başka yapıları oluştururken, üriner sisteme ait yapılar, gonadların bazı bölümleri ve erkek genital sisteminin boşaltım kanalları **ara mezoderimden** gelişir (2). Ara mezoderim, dorsal vücut duvarının her iki yanında bir çift sütun şeklinde aşağıya doğru uzanırken, her biri ardışık olarak bir öncekinden daha gelişkin biçimde ortaya çıkan **servikal nefrotomlar**, **mezonefrozlar** ve **metanefrozlar** olmak üzere üç ayrı nefrik yapıyı oluşturur. Bu yapılardan mezonefroz gerek üriner, gerekse de genital sistemlerin gelişiminde önemli bir yönlendirici işlev görür (2). Mezonefrozun lateralinde yer alan ve yine ara mezoderimden meydana gelen mezonefrik kanallar (**Wolff kanalları**) kaudale doğru uzayan ayrı yapılar şeklinde izlenir. Gestasyonun 44 ile 48. günlerinde mezonefrik kanalların dış tarafında sölomu örten mezotelin içeriye doğru katlanmalar yapmasıyla uzamına bir sütun şeklinde, mezonefrik kanalların yanında karın boşluğunun iç yüzeyini döşeyen sölom epitelinin içeriye doğru kıvrılması sonucu dorsal vücut duvarı içinde bir çift yeni kanal olan **pa-**

ramezonefrik kanallar (Müller kanalları) ortaya çıkar (3). Plak şeklinde kalınlaşan mezotelin oluşturduğu kıvrımlar mezonefroz tarafından üretilen ve dişi yönde gelişime katkı sağlayan Wnt-4'ün etkisi ile epitelsi kordonlar şeklinde mezonefrik kanala doğru yaklaşır (4). Mezonefrik kanallarla etkileşime giren paramezonefrik kanalların uç kısımlarında mezonefrik kanallardan gönderilen **Wnt-9b** sinyaline bağımlı bir proliferasyon merkezi oluşur ve bu sayede kanallar ilkel ürogenital sinüse dek kaudal yönde uzar. Mezonefrik kanalların kesilmesi halinde paramezonefrik kanalların kaudal yöndeki uzaması da durur (2).

Ürogenital sinüsle temas edinceye kadar paramezonefrik kanalların içinde lümen oluşmaz. Kranial ucu ise huni şeklinde söloma açılır. Erkek ve dişi genital sistemlerinin gelişiminde her iki kanalın alacağı şekiller de değişmekle birlikte paramezonefrik kanallar (**Müller kanalları**) erkek genital sisteminde önemli bir yapıya katılmaz (1) (Tablo 1).

Primordiyal Germ Hücreleri

Altıncı haftada vitellüs kesesi arka duvarından göç etmeye başlayan **primordiyal germ hücreleri**, ameboid hareketlerle allantois üzerinden ve bağırsağı

Tablo 1. Genital sistemi oluşturan yapıların erkek ve kadınlarda dönüştüğü yapılar (7).

Farklılaşmamış Yapı	Erkekteki Yapı	Kadındaki Yapı
Genital kıvrım	Testis	Over
Primordial germ hücreleri	Spermatozoonlar	Ovumlar
Cinsiyet kordonları	Seminifer tübüller (Sertoli hücreleri)	Folikül (granüloza) hücreleri
Mezonefrik tübüller	Eferent kanalcıklar Paradidim	Oöforon Paroöforon
Mezonefrik (Wolff) kanallar	Epididim apendiksi Epididim kanalı Duktus deferens Ejakülatör kanal	Over apendiksi Gartner kanalı
Paramezonefrik (Müller) kanallar	Testis apendiksi Prostat utrikülü	Fallop tüpleri Uterus Vajinanın üst bölümü
Ürogenital sinüs	Penil üretra	Vajinanın alt bölümü Vajina vestibülü
Ürogenital sinüs	Mesane Prostatik üretra	Mesane Üretra
Genital tüberkül	Penis	Klitoris
Genital kıvrımlar	Penil üretra tabanı	Labia minör
Genital kabartılar	Skrotum	Labia majör

arkadan dolaşarak dorsal mezenter yoluyla vücut arka duvarındaki mezenter dokusunda şekillenmeye başlayan genital kıvrımlara yerleşir (5). Deneysel hayvan çalışmalarında bu hücrelerin epiblasttan köken aldığına ve embriyo dışı ektodermdaki BMP-4 (Kemik Morfogenik Protein-4) geninin ifadesine bağımlı olduğuna ilişkin bulgular elde edilmiştir. Primordiyal germ hücreleri göç sırasında birbirlerine sitoplazmik uzantılarla tutunmuş durumdadır. Gonad taslaklarına yerleşen yaklaşık 1000-2000 adet primordiyal germ hücresi totipotent özellik taşımakta ve kök hücrelere özgü Oct-4 genini ifade etmekte (6) ve LIF (Lösemi İnhibe Edici Faktör) ve Steel Faktörü gibi mitojen uyarılara yanıt olarak proliferasyon sergilemektedir (7,8).

Gonadlar, mezonefrozun ventromediyal kenarı boyunca uzanan steroidojenik mezodermden (Mezonefroz) WT-1, gonaddaki somatik hücrelerin yanısıra hipotalamo-hipofizer sistemdeki hücrelerde de ifade edilen Steroidojenik Faktör-1 (SF-1) ve baş bölgesi gelişiminde etkili olan *Lim-1* genlerinin ifade edilmesiyle farklılaşır (7). Germ hücrelerinin mezonefrozun hemen mediyalinde 10. torasik segment düzeyine ulaşması ile **mezonefroz** ve komşu **söлом epitel** hücreleri indüklenir ve bu hücreler germ hücrelerinin etrafını saran **somatik seks kordonlarını** oluşturacak şekilde bir araya gelirler. Seks kordonlarındaki hücreler erkekte **Sertoli hücrelerine**, dişide ise **folikül hücrelerine** farklılaşır. Söлом epitelinden gonad taslağına yerleşen hücreler arasında Sertoli hücrelerine farklılaşacak olan hücreler ilk evrede Fgf9 üreterek sayılarının artmasını sağlar. Bu faktör söz konusu hücrelerde Prostaglandin D ve buna bağılı olarak

Sox9 geninin ifade edilmesini sağlarken, gonad içindeki diğer hücre hatlarının da özelleşmesini ve farklılaşmasını düzenler (9). Sertoli ya da folikül hücrelerinin kuşattığı germ hücrelerinin cinsiyete göre farklılaşması genetik yapıya değil, çevrelerini saran somatik hücrelerin uyarısına bağılıdır. Yani erkek gonada nakledilen XX germ hücrelerinden spermatogonium ve dişi gonada aktarılan XY hücrelerden de oogonium gelişebilmektedir (2). Somatik destek hücrelerinin bulunmaması durumunda germ hücreleri dejenere olur. Gonadların testis yönünde farklılaşabilmesi için Sertoli hücrelerinin sayısının yeterli düzeyde olması gerekmektedir (10,11). Erkek, Sertoli hücreleri tarafından çevrildikten sonra primordiyal germ hücrelerindeki mitoz bölünme durur. Ancak mayoz bölünme başlamaz. Bunun nedeninin, başlangıçta söлом epitelinden köken alan Sertoli hücreleri tarafından sentezlenen retinoik asit metabolize edici enzim sayesinde erkek germ hücrelerinin mezonefroz tarafından salgılanan retinoik asitin etkisinden korunması olduğu düşünülmektedir (12). Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte Sertoli hücreleriyle primordiyal germ hücreleri arasında doğrudan temas sağlayan hücrelerarası bağlantılar erkek gametlerin gelişiminde önemli bir rol oynar. Söz konusu etkileşim primordiyal germ hücrelerinin gonad taslağına ulaşmasından kısa bir süre sonra gerçekleşir. Bu etkileşim sonucunda germ hücrelerindeki mitoz süreci baskılanırken mayoza girişleri de önlenir. Bu aşamada kalan hücrelerde doğumdan sonra 3. aya kadar başka değişiklik görülmez. Doğum sonrası 3. aydan itibaren A tipi spermatogoniumlara farklılaşma başlar. Erkek gametogenezinin sonraki aşamaları olan

B tipi spermatogoniumlara farklılaşma, mayoz ve spermatogenez puberteye kadar gecikir (2).

Cinsiyetin fenotipik farklılaşması gonadlarla başlar ve gonadların cinsiyete göre farklılaşan kanallar üzerine etkisiyle ilerler. Fenotipik cinsiyetin doğal gidişi dişi yönde iken, testisten kaynaklanan erkek özelliklerini kazandıracak olan etkileşimlerin devreye girmesi dış genital ve ikincil cinsiyet karakterlerinin yanı sıra beyin gelişimine de etki ederek davranış farklılaşmasını ortaya çıkarır.

Genetik olarak embriyodaki cinsiyet farklılaşması fertilizasyonda paternal X ya da Y kromozomunun maternal X kromozomu ile birleşmesiyle belirlense de, 6. haftanın (**Ambiseksüel evre**) sonuna dek erkek ve dişi embriyoların genital yapıları arasında herhangi bir fark bulunmamaktadır. Erkek gonad gelişiminin genetik kontrolünde *Wt1*, *Steroidojenik faktör-1 (Sf1)*, *Emx2*, *Lim homeobox protein-9 (Lhx9)* ve *Gata-bağlayıcı protein-4 (Gata4)* gibi genlerin etkili olduğu ortaya konulmuştur (13). Bu genlerden bazıları erken dönemde farklılaşmamış gonad oluşumuna olduğu kadar, Sry ve Sry'nin hedefi durumundaki genlerin ifade edilmesinde de etkili olmaktadır (14). Erkek ve dişi embriyo arasındaki cinsiyet farkının gelişim sırasında ilk olarak ne zaman ortaya çıktığı tartışılmakla birlikte, Sry geni transkripsiyonunun implantasyondan önce gerçekleştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15). Genetik olarak erkek olan embriyolarda, Y kromozomunda bulunan tek kopya bir gen olan SRY geni gonaddaki somatik hücrelerde kısa bir süre aktive olur (Ovulasyondan sonraki 41-44. günlerde saptanmakta ve 52. güne dek varlığı izlenebilmektedir) (7,16). Öte yandan, erkek ve dişi embriyolar arasın-

da gelişim hızı açısından fark olduğunu ve implantasyon öncesinde XY embriyoların daha hızlı geliştiğini gösteren bulgular yayınlanmıştır (7). Erkek ve dişi embriyoların antijenik olarak birbirinden ayırt edilebilmesi de gen ifadesi açısından farklılığın implantasyon öncesi dönemden itibaren ortaya çıktığını düşündürmektedir (7). Erkek genital sisteminin gelişimindeki ilk basamak ise SRY proteininin ifade edilmesidir. Altıncı haftanın sonunda XY gonadın seks kordonlarındaki somatik destek hücrelerinde bulunan Y kromozomu üzerinde yer alan SoxB gen ailesine ait özgül bir gen olan ve 223 amino asitli non-histon bir proteini şifreleyen SRY (Sex Determining Region of Y) geni ifade edilmeye başladığında cinsiyet farklılaşmasının seyri değişmektedir (17). SRY geni ifadesi gerçekleşmeyen embriyolar, Y kromozomu bulunsun bile dişi yönde gelişim gösterirler. Yani, gonadların erkek yönünde farklılaşmasında SRY geninin ifade edilmesi dönüm noktasıdır. Şu an için SRY hedefi durumundaki genlerin hangileri olduğu bilinmemektedir. SRY, DNA'daki minör bölgelere bağlanarak DNA'nın farklı transkripsiyon düzenleyicilerin bağlanmasına uygun özel biçimlerde katlanmasına ve konumsal değişiklikler gerçekleştirmesine neden olmaktadır. Bugün için bilinen başlıca SRY hedefi olarak *Sox9 (Sry-ilişkili HMG box-9)* geni belirlenmiştir (18). Bu genin ürünü sölom epitelinden gelerek gonad taslağına yerleşen hücrelerin Sertoli hücrelerine dönüşmesini sağlar. Testis gelişiminin başlıca düzenleyicisi Sertoli hücreleridir. Gonaddaki diğer hücrelerin doğrudan başka hücre hatlarına özelleşmesini ve farklılaşmasını sağlarlar. Sertoli hücrelerin belli bir sayının altında kalması durumunda testis gelişimi-

Tablo 2. Embriyonal gonadlardaki yapıların oluşturduğu hücrelerin cinsiyete göre farklılaşması (7).

Kökene	Testis	Over
Primordiyal germ hücreleri Genital kabartı	Spermatogonyumlar Leydig hücreleri Stroma hücreleri	Oogonyumlar Stroma hücreleri
Söloom epiteli Mezonefroz	Sertoli hücreleri Peritübuler miyoid hücreler Leydig hücreleri (bazıları?) Vasküler endotel hücreleri Stroma hücreleri	Folikül hücreleri Vasküler endotel hücreleri Diğer stroma hücreleri? Bazı folikül hücreleri?

mi aksar. Öte yandan gelen Sox-9 uyarısının zamanında algılanabilmesi de önemlidir. Uyarının zamanından önce gelmesi durumunda presertoli hücrelerinin Sertoli hücrelerine farklılaşması aksayacağından, primordiyal germ hücreleri mayozu girerek oogonyumlara doğru farklılaşma eğilimi gösterir (2).

Altıncı haftanın sonunda Sertoli hücrelerine farklılaşmaya başlayan hücreler interstisyel hücrelerle birlikte testis kordonları şeklinde germ hücrelerinin çevresini sarmaya başlar. Testis yuvarlaklaşmaya başlayarak mezonefroza temas yüzeyini kısıtlar. Testis gelişimini sürdürdükçe, söloom epiteli tunika albuginea adı verilen bağ dokusu tabakasıyla testis kordonlarından ayrılır. Testisteki seks kordonlarının iç bölgede yer alan kısımları 5-12. mezonefrik tübül segmentleriyle temas eder. Bu temas bölgesinde rete testis ve efferent kanalcıklar gelişirken kordonların yüzeye yakın bölümünde seminifer tübüller şekillenir. Pubertede testis kordonları kanal şeklini alır ve seminifer tübüller son halini almış olur. Mezonefroza komşu olan, germ hücresi barındırmayan bölgede, Sertoli hücreleri rete testis adını alan ince çeperli bir dizi kanal oluşturur. Seminifer tübülleri, daha az sayıdaki mezonefrik

tübüle bağlayan rete testis, pubertede kanal şeklini alır. Mezonefrik kanalların kaudal bölümü epididim, sperm kanalları ya da vaz deferens ve seminal veziküller şeklinde gelişim gösterir. Sertoli hücrelerinin işlevleri mezonefroza yer alan mezenkim hücrelerinin (Gelecekteki Leydig hücreleri) testise göç etmesini uyarmak ve bunların Leydig hücrelerine dönüşmesini sağlamak, erkek germ hücrelerinin mayoz döngüsüne girmesini engellemek, Mülleryen İnhibe Edici Maddeyi salgılamak ve androjen bağlayıcı faktör salgılamak şeklinde sıralanabilir. Gonadlarda germ hücrelerine eşlik eden hücrelerin kaynağı sadece söloom epiteli değildir. *Sfl*-pozitif Sertoli öncülü hücrelerden yayılan sinyallere yanıt olarak mezonefroza gonad kıvrımına gelen hücreler peritübüler miyoepitelial hücreleri, Leydig hücreleri, endotel hücreleri ve stromadaki destek hücrelerinin öncüllerini oluşturur. Over gelişimi sırasında bu tür bir kimyasal çekim gerçekleşmez. Miyoepitelial hücreler, Sertoli hücreleri ve germ hücreleriyle birlikte epitelyum şeklindeki testis kordonlarını oluşturur (Tablo 2). Testis kordonlarının oluşumunda gonad taslağına gelen damar ağının da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (19).

9. ile 10. haftalarda Sertoli öncülü hücreleri uyarısı ile bölgeye toplanan mezenkim hücreleri Leydig hücrelerine farklılaşır. Bu hücreler, endokrin salgı olarak testosteron salgılamaya başlar. Testosteron, mezonefrik kanalın kalıcı hale gelmesini ve daha sonraki aşamalarda ikincil cinsiyet özelliklerinin oluşmasını sağlar. Gelişimin ilk 12 haftalık evresinde testosteron salgısını plasenta tarafından salgılanan peptid yapılı bir hormon olan korionik gonadotropin düzenler. Gelişimin ilerleyen evrelerinde bu salgının kontrolünü hipofizer gonadotropinler üstlenir. Leydig hücrelerinin sayısı ve salgılanan testosteron miktarı 14-18. haftalarda korionik gonadotropinin kontrolü altında doruk düzeyine ulaşır. Leydig hücreleri üzerindeki luteinizan hormon (LH) reseptörleri 12. haftada belirlemeye başlar ve bu hücrelerden salgılanan steroid yapılı enzimlerin miktarı da hemen hemen aynı zamanlarda artar. Ancak 16. haftadan itibaren gonadotropin kontrolü hipofize geçtiğinde Leydig hücrelerinin sayısı ve steroid enzimlerin miktarı düşmeye başlar. Hipofizer gonadotropin salgısı 2. ve 3. trimesterde başlar. Leydig hücrelerinin farklılaşmasını ve işlevini olumsuz etkileyen mutasyonlar psödohermafrodizme yol açar. Fetal ve doğumdan sonraki dönemlerde adrojen biyosentezini iki tip Leydig hücresi yürütür. Sertoli hücrelerinin oluşturduğu iki faktör, **Desert Hedgehog** ve **Trombosit-Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)** ile hepatosit büyüme faktörü gibi temel düzenleyiciler fetal Leydig hücrelerinin farklılaşmasını tetikler (20,21). Fetal Leydig hücreleri erkek organların (Mezonefrik kanaldan gelişen epididim, seminal vezikül ve duktus deferens) gelişimi için gereken testosteronu üretir. Leydig

hücrelerindeki **5 α -redüktaz enzimi** testosterondan erkek üretrası, prostat, penis ve skrotum gelişmesini ve testislerin skrotuma inişini sağlayan **dihidrotestosteron** oluşmasına yol açar. Bununla birlikte, fetal Leydig hücreleri geriler ve fetal yaşamın sonuna doğru bozunarak ortadan kalkar. Pubertede ise peritübüler interstisyumda bulunan Leydig öncülü hücreler yeni bir Leydig hücre grubu oluşturacak şekilde farklılaşmaya başlar. Bu hücre grubundan salgılanan androjenler beyinde erkek davranışlarını düzenleyecek olan farklılaşmayı ve spermatogenezin başlatılmasında etkili olmaktadır (7).

Erkek genital yollarının ve kanallarının gelişmesi testislerden salgılanan hormonların kontrolü altında gerçekleşir. **SRY geninin** ürünü olan **SRY proteini** gestasyonun 8. haftasında Sertoli hücresine farklılaşacak olan hücrelerden Tgfb (Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β) ailesine ait bir glikoprotein olan anti-Müller hormonunu (AMH-ya da Müller inhibe edici madde [Mis] de denir) salgılatır (2). Bu glikoprotein, paramezonefrik kanalların bozunmasına ve sadece kraniyal ve kaudal uçlarda artık yapıların kalmasına neden olur. Müller inhibe edici madde doğrudan epitelle değil, çevredeki mezenkim hücreleri üzerindeki **AMH reseptör-tip II (AMHR-II)** reseptörüne (*Misr-II olarak ta adlandırılır*) etki ederek mezenkim hücrelerinin, paramezonefrik kanal epiteli hücrelerini apoptoza ya da mezenkim hücrelerine dönüşmeye yöneltmesini uyarır. Öte yandan, **AMHR-II** etkileşiminin sürmesinde epiteldeki **Wnt-7** ekspresyonu aracılığıyla mezenkime yönelik uyarının da rolü bulunmaktadır. Bu etkileşim kesildiğinde **Amhr-II** ifadesi ortadan kalkar ve erkekte Müller kanalı türevleri var-

lığını korur. **Persistan Müller Kanalı Sendromu** kapsamında kriptoorşidi (inmemiş testis) ya da inguinal herniye eşlik eden ektopik testis olgularında *AMH* ve *AMHR-II* gen mutasyonlarının bulunduğu belirlenmiştir (7).

Leydig hücrelerinin sentezlediği testosteron, cinsiyete ait ikincil özelliklerin ortaya çıkmasını sağlar. Mezonefrik böbrekler bozursa da, testosteronun etkisiyle mezonefrik kanallar gonad hizasından itibaren gelişmeye devam eder ve **duktus deferensler** şeklinde varlığını sürdürür. Testis yakınında bulunan mezonefrik tübüller **paradidimi** oluşturur. Bu süreçte *Hox* genleri etkin rol oynar. Seks kordonlarının germ hücresi içermeyen en derin kısımları **rete testise** farklılaşır. Rete testis sınırlı sayıda mezonefrik tübüle bağlanır ve seminifer tübüllerin mezonefrik kanalla pubertede açılacak olan bağlantısını oluşturur. Bu nefrik tübüller, testisin **efferent kanalcıklarına** dönüşür ve mezonefrik kanallar **vaz deferensi** oluşturur, paramezonefrik kanallar ise dejenere olur.

Üçüncü ayda mezonefrik kanalın devamı olan vaz deferensin distal bölümünden **seminal vezikül**, bitişiğindeki endoderm kökenli pelvik üretradan ise **prostat** ve **bulbouretral bezler** tomurcuklanır. Bu bezler buldukları kanal sisteminde epitelyum ve mezenkim arasındaki etkileşime bağlı olarak epiteliyal tomurcuklanmalar şeklinde ortaya çıkar. Mezenkim hücrelerinde gelişen androjenik reseptörler ortamdaki androjenlere yanıt olarak parakrin yolla epitelyum hücrelerinin bez epiteli özelliği kazanmasını sağlamaktadır. Prostat gelişimi sırasında, mezenkim hücrelerindeki reseptörlere etki eden **dihidrotestosteron** mezenkimde **FGF-10** ve **TGF-β1** ifadesini uyarır ve bu durum, ürogenital sinüs epitelinde **sonik hedgehog (shh)**

üretimine yol açar. *Shh* sinyallerine yanıt olarak ürogenital sinüs endodermi mesanenin hemen altında prostat bez kanallarına dönüşecek olan epiteliyal tomurcuklanmalar oluşturur. Tomurcuklanma üzerinde engelleyici etki gösteren **BMP-4**, proliferasyonun düzeyini ayarlar. Söz konusu moleküler etkileşimleri, **Hoxa-13** ve **Hoxd-13** genlerinin düzenlediği gösterilmiştir. *Hox* geni bulunmayan mutantlarda prostat kanallarının sayısı düşük bulunmuştur (7).

Prostat bezlerini saran fibromüsküler doku ise mezenkimden köken almaktadır. Embriyodaki ürogenital sinüsün çevresindeki dokularda sentezlenen **5α-redüktaz** enzimi testosteronu dihidrotestosterona dönüştürmekte ve uygun reseptörlerle etkileşen bu iki hormona bağlı olarak, farklılaşmamış olan **dış genital organlar** (Ürogenital membranın her iki tarafında olmak üzere birer çift ürogenital ve labioskrotal kıvrım ve önde tek bir genital tüberkül) penis ve skrotuma farklılaşır.

Testisler de böbrekler gibi retroperitoneal organlardır ve periton epitelinin arkasından skrotuma inerler. Onuncu haftanın başında testislerin kranialinde mezonefrozun diyafram bağından türeyen **kranial asıcı bağ** ve kaudalinde daha sonra gubernakulum olarak adlandırılacak olan mezonefrozun **inguinal (kaudal) bağ** yer alır. Testislerin inişi 10. ile 14. haftalar arasında üç aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada mezonefrik böbrekler gerilerken, testisler büyür. Androjenlerin kranial asıcı bağda yer alan hücrelerde bulunan reseptörleriyle etkileşmesi sonucu testisle diyafram arasındaki bağlantı ortadan kalkarak testisler kaudale doğru kayar. **Transdominal iniş** olarak tanımlanan ikinci aşamada Leydig hücreleri tarafından

üretilen **Insl-3** etkisiyle testisler inguinal kanalın hizasına dek iner, ancak kanala girmez. Transinguinal iniş olarak adlandırılan üçüncü aşamada 7. ve 9. aylar arasında **inguinal mezonefroz** bağın yani gubernakulumun su kaybederek kısılması sonucu testisler skrotum içine yerleşir. Öte yandan gubernakulumun kısılmayıp, vücudun diğer yapılarının uzaması sonucu testislerin skrotuma yerleştiği de düşünülmektedir.

Cinsiyeti belirleyen kromozom anomalileri sonucu izlenen **hermafroditizm**, cinsiyet hormonlarındaki ya da reseptörlerindeki anomalilere bağlı olarak ortaya çıkan **psödohermafroditizm** ve hipogonadizme bağlı olarak gelişen **puberte bozuklukları**, cinsiyet anomalilerinin temelinde yatan başlıca nedenleri oluşturmaktadır.

Kaynaklar

- Moore K, Persaud T.V.N. The Developing Human. Clinically Oriented Embryology. 6th Edition. W.B. Saunders Company. 1998.
- Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH Larsenis Human Embryology; (Fourth Edition) Churchill Livingstone. 2008;479-536.
- Hashimoto R Development of the human Müllerian duct in the sexually undifferentiated stage. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003;272:514-9.
- Bernard P, Harley VR. Wnt4 action in gonadal development and sex determination. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39:31-43.
- Petorak İ Medikal Embriyoloji Beta Basım Yayım Dağıtım. 2. Baskı. 1986;220-47.
- Lacham-Kaplan O. In vivo and in vitro differentiation of male germ cells in the mouse. Reproduction. 2004;128:147-52.
- Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology 4th Edition. Mosby-Elsevier. 2009;421-8.
- De Felici M, Farini D, Dolci S. In or out stemness: comparing growth factor signaling in mouse embryonic stem cells and primordial germ cells. Curr Stem Cell Res Ther. 2009;4:87-97.
- Hiramatsu R, Matoba S, Kanai-Azuma M, Tsunekawa N, Katoh-Fukui Y, Kurohmaru M. A critical time window of Sry action in gonadal sex determination in mice. Development. 2009;136:129-38.
- Oatley JM, Brinster RL The germline stem cell niche unit in mammalian testes. Physiol Rev. 2012;92:577-95.
- Caires K, Broady J, McLean D. Maintaining the male germline: regulation of spermatogonial stem cells. J Endocrinol. 2010;205:133-45.
- Livera G, Rouiller-Fabre V, Pairault C, Levacher C, Habert R. Regulation and perturbation of testicular functions by vitamin A. Reproduction. 2002;124:173-80.
- Sinisi AA, Pasquali D, Notaro A, Bellastella A. Sexual differentiation. J Endocrinol Invest. 2003;26:23-8.
- Barrionuevo FJ, Burgos M, Scherer G, Jiménez R. Genes promoting and disturbing testis development. Histol Histopathol. 2012;27:1361-83.
- Silversides DW, Raiwet DL, Souchkova O, Viger RS, Pilon N. Transgenic Mouse Analysis of Sry Expression During the Pre- and Peri-implantation Stage Developmental Dynamics. 2012;241:1192-204.
- Kashimada K, Koopman P. Sry: the master switch in mammalian sex determination. Development. 2010;137:3921-30.
- Turner ME, Ely D, Prokop J, Milsted A. Sry, more than testis determination? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011;301:561-71.
- McClelland K, Bowles J, Koopman P. Male sex determination: insights into molecular mechanisms. Asian J Androl. 2012;14:164-71.
- Combes AN, Wilhelm D, Davidson T, Dejana E, Harley V, et al. Endothelial cell migration directs testis cord formation. Dev Biol. 2009;326:112-20.
- Brokken LJ, Adamsson A, Paranko J, Toppari J. Antiandrogen exposure in utero disrupts expression of desert hedgehog and insulin-like factor 3 in the developing fetal rat testis. Endocrinology. 2009;150:445-51.
- Ricci G, Guglielmo MC, Caruso M, Ferranti F, Canipari R, Galdieri M, Catizone A. Hepatocyte Growth Factor Is a Mouse Fetal Leydig Cell Terminal Differentiation Factor, Biol Reprod. DOI:10.1095/biol-reprod.112.104638 2012.

Üremeyi Etkileyen Genital Anomaliler

Dr. Ahmet Reşit Ersay, Dr. Cabir Alan, Dr. Berkan Reşorlu

Ekstragenital sisteme ait birçok konjenital anomalinin erişkin hayatta psikososyal ve psikoseksüel gelişim ile fertilitite düzeyleri üzerine önemli etkileri olduğu bilinmektedir (1-8). Bu tip anomalilerden en iyi bilineni inmemiş testis olup, hem term bebeklerde (%1-4), hem de erken doğumlarda (%1-45) görülen ve erkek genital organlarını etkileyen en sık konjenital anomalidir. Bu kadar sık görülen bir patoloji olmasına rağmen, gerek etyolojisi gerekse fertilitite ve seksüel gelişim üzerine olan etkileri tamamen aydınlatılamamıştır.

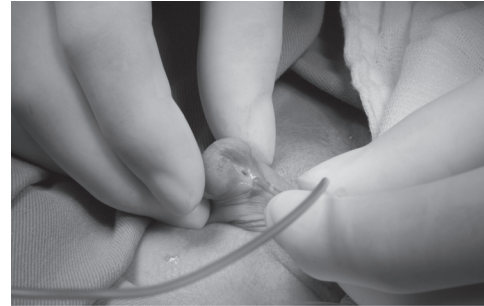
Penise ait gelişimsel anomalilerden en sık görüleni ise hipospadias olup, uretral meca normal olması gereken yerde yani glans penis ucunda değil, penisin ventral yüzünde daha proksimal yerleşimlidir ve her 200 ile 300 canlı doğumdan birinde izlenmektedir (Şekil 1) (3). Bu anomalide aynı zamanda üretra, korpus spongiosum, korpus kavernozumlar ve prepisyumda çeşitli derecelerde gelişim defektleri söz konusudur (9). Daha nadir görülen ekstrofi epispadias kompleksi ise glandüler epispadiastan kloakal ekstrofiye kadar geniş bir spektrumda izlenebilen genitoüriner malformasyonlardır ve 10.000 ile 50.000 canlı doğumda

bir görülmektedir. Her iki hasta grubunda seksüel gelişim ve fertilitite potansiyeli üzerine yapılmış olan yayınlar oldukça sınırlı olup, sonuçlarında birbiriyle tam uyumluluk göstermemektedir.

Ekstragenital sistem ait infertilite ile ilişkili olduğu bilinen bir diğer grup anomalise seksüel gelişim bozukluklarıdır. Bu patolojiler oldukça kompleks yapıda olup, aileninde iştirak etmesiyle multi-disipliner olarak değerlendirilmeli, çocuğun anatomik durumu, genital ve reproduktif organlarının fonksiyonel kapasitesine göre büyük bir hassasiyetle ele alınmalıdır.

Hipospadias - Fertilitite İlişkisi

Hipospadiaslı olguların büyük bir bölümünde etyoloji bilinmemektedir, an-



Şekil 1. Distal penil hipospadiası olan bir olguya ait görünüm.

cak patogenezinde genetik, endokrin ve çevresel faktörler değişik derecelerde suçlanmaktadır (10). Bu hastalarda gerek patofizyolojide suçlanan genetik ve endokrin nedenlerden, gerek penis ve üretrada görülen gelişim defektlerinden, gerekse psikososyal gelişim, seksüel disfonksiyon ve azalmış semen kalitesi gibi nedenlerden ötürü fertilitate potansiyelinin düşük olduğu öne sürülmektedir (8,10). Hatta güncel hipotezlerde, hipospadiasın testiküler disgenezis sendromunun bir parçası olduğu ve bu nedenle inmemiş testis, testis kanseri ve düşük fertilitate potansiyeli gibi durumlarla birlikte daha sık görüldüğü bildirilmektedir (8). Tedavi edilmemiş özellikle proksimal yerleşimli hipospadiaslarda sperm transport bozukluğuna bağlı veya ciddi kordi durumlarında vajinal penetrasyonun sağlanamamasına bağlı infertilite de görülebilmektedir.

Hipospadiasın birçok gelişimsel anomalile olan birlikteliği bilinmektedir ve bu anomaliler birçok organ sisteminden kaynaklanabilmektedir. Bunlardan başlıcaları kas-iskelet sistemi, kardiyak sistem ve gastrointestinal sistemdir. Ancak en çok etkilenen organ grubu ürogenital sistemdedir ve birlikte en sık görülen anomalileri inmemiş testis ile inguinal herni oluşturmaktadır (10-12). Bu iki patolojik durumun ise kişinin erişkin dönemde fertilitate kapasitesini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. Ayrıca hem hipospadiasın hem de inmemiş testisin etyolojisinde androjen yetmezliğinin bulunduğu düşünülmüşse, iki durumun bir arada bulunması şaşırtıcı değildir. Literatürde hipospadiasın inmemiş testis ile birlikteliği %4-13 arasında, inguinal herni ile olan birlikteliği ise %4-12 arasında bildirilmektedir (10-14). Ancak bazı yazarlar ciddi hipospadias vakalarında in-

memiş testis ve inguinal herni sıklığının bu oranlardan daha yüksek olduğunu bildirmektedir (13,14). Örneğin Khuri ve arkadaşları penoskrotal ve perineal hipospadias olgularının inmemiş testis ile birlikteliğini %31, inguinal herni ile ise %17 oranında; distal ve proksimal penil formlarında ise inmemiş testis ile birlikteliğini %5.5, inguinal herni ile ise %7.5 olarak bildirmişlerdir (12). Bu sonuçlar daha sonra Wu ve arkadaşları tarafından inmemiş testis ile hipospadias birlikteliği için doğrulanmıştır (13). İnfertilite için risk faktörü olabilecek ve hipospadiasla birlikte görülebilen diğer bir anomalide testiküler atrofidir. İkisinin birlikteliği çok az çalışmada araştırılmıştır ve %0.2 ile %6.6 arasında hipospadiasla bir birliktelik bildirilmektedir (15,16).

Jugenburg ve Kipikasa, 1988 yılında çocukluk çağında hipospadias nedeniyle opere edilmiş, yaşları 13 ile 38 arasında değişen, 33 hastanın testiküler biyopsi sonuçlarını değerlendirmiştir (17). Hastaların sekizinde (%24) tek taraflı (n=5) veya çift taraflı (n=3) inmemiş testis varlığı saptanmıştır. İnmemiş testisi olan hastaların %75'inde, total hastaların ise %27'inde hipospermatogenez gösteren anormal testis histolojik bulgularına rastlanmıştır. Bracka ve arkadaşları ise 1989 yılında yapmış oldukları çalışmada 196'sı çocukluk çağında opere olmuş, 15-24 yaş arası 213 hipospadias hastasını değerlendirmişlerdir (18). Çocuk sahibi olmayan ve sperm örneği veren 137 hastanın 40'ında (%29) sperm sayısı 20 milyon/ml'nin altında tespit edilmiştir. Hipospadiaslı bazı olgularda yüksek oranda testiküler mikrolitiazis görüldüğü yönünde çalışmalarda mevcuttur. Bu olguların sperm konsantrasyonlarının normale göre daha düşük olduğu, bu nedenle hipospadiaslı olgularda tes-

tiste mikrolitiazis varlığının testiküler disgenezis sendromunun öncül işareti olduğu iddia edilmiştir (19,20).

Normal penis gelişiminde androjenlerin rolü bilinmektedir. Bu nedenle hormon üretimini veya etkinliğini bozan endokrinopatilerin hipospadias gelişiminde rolü olduğu, yine bu hormonal bozuklukların azalmış fertilitenin bir nedeni olabileceği öne sürülmektedir. Hipospadiasla birlikte görülen sendromların %78'inde mikropenis, inmemiş testis ve/veya skrotal anomalilerin olması etyolojide bir endokrinopatinin olduğu kanıtı gibi görünmektedir (21). Yirmi yaş üstü 33 hipospadias hastasının, 34 apendektomi yapılmış kontrol grubu hastasıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, hipospadias grubunda 3 hastada (%33) bozuk sperm parametreleri ile birlikte normalden yüksek FSH değerleri, yine bunların ikisinde artmış LH seviyeleri ile birlikte düşük testosteron ve dihidrotestosteron düzeyleri saptanmıştır. Kontrol grubunda ise patolojik bir bulguya rastlanmamıştır (22). Askund ve arkadaşlarının yapmış olduğu güncel bir çalışmada ise 112 hipospadias vakası değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda hipospadias hastalarının serum FSH, LH, seks hormon bağlayan globülin, serbest testosteron ve inhibin-B düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (8). Serum estradiol düzeyleri açısından ise iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu hormonal sonuçların ışığında yazarlar primer bozukluğun hipotalamo-hipofizer aksdan ziyade leydig hücre ve seminifer tübül fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığını bildirmişlerdir. Bu iki çalışmanın aksine 2002 yılında Feyaerts ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 0-9 yaş arası izole hipospadiası olan 32

çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada ise hiçbir hastada testosteron biyosentenzinde anormallik ya da androjen duyarlılığı saptanmamıştır (23).

Hipospadiaslı hastalarda fertilitate potansiyelini bozabilecek diğer bir etken olarak anti-sperm antikörlerin varlığı suçlanmıştır (24,25). Bu konuda yapılmış tek metodolojik çalışma ise 1997 yılında Sinisi ve arkadaşları tarafından, 1-12 yaş arası 14 hipospadiaslı (8'i opere, 6'sı değil) çocuk ile 100 kontrol grubu arasında karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilmiştir (24). Kontrol grubunda hiçbir hastada anti-sperm antikörlere rastlanmazken, hipospadiaslı bir çocuk hastada antikör varlığı tespit edilmiştir. Hasta sayısının düşüklüğüne rağmen yazarlar hipospadiaslı hastaların ister opere olsun, ister olmasın antisperm antikör varlığı ile ilişkili olmadığı sonucuna varmıştır. Aho ve arkadaşları ise 2000 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, 48 hipospadiaslı hasta üzerinde cerrahinin sosyal ve seksual etkilerini araştırmışlardır (26). Bu hastaları, 43 tane sadece sirkümsizyon ameliyatı yapılan kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Hipospadias grubunda bir partnerle birlikte yaşama ve çocuk sahibi olma oranları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur.

Hipospadiasın birtakım kromozomal anomalilerle ve sendromlarla birlikte olabileceği, bunda aynı zamanda infertilite nedeni olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (21,27). Bu nedenle gelişme geriliği, dismorfik yüz yapısı, sistemik anomaliler, anorektal veya skrotal malformasyonların eşlik ettiği hipospadias vakalarında karyotip ve kromozom analizi yapılması faydalı olarak görülmektedir. Aarskop, 1970'de yaptığı sitogenetik çalışmalarında, gla-

nüler hipospadiaslı bütün olguların normal karyotipte olduğunu, inmemiş testisli ciddi hipospadiaslı vakalarda ise anormal karyotip bulgularına normal popülasyona oranla daha sık rastalandığını bildirmiştir (28).

Hipospadiasla birlikte olan 200'ün üzerinde sendrom bildirilmiştir. Bunlardan en çok bilinen iki tanesi Smith-Lemli-Opitz sendromu ile WAGR sendromudur. Smith-Lemli-Opitz sendromu, 7-dehidrokolesterol redüktaz enzim yetmezliği nedeniyle kolesterol sentezinin bozulduğu, zeka geriliği, yüz deformiteleri ve genital anomalilerle seyreden otozomal resesif bir bozukluktur. Yaklaşık 20.000 doğumda bir görülmekte olup, erkeklerde dış genitalerin görünümünü dışı fenotip ile penoskrotal hipospadias arasındadır. Yine 11. kromozomdaki bir delesyon sonucu oluşan WT1 gen aktivitesindeki değişim nedeniyle oluşan WAGR sendromu (Wilms tümörü, aniridi, genital anomali, mental retardasyon) infertilite ve hipospadias ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ancak Nordenskjöld ve arkadaşları yapmış oldukları bir tarama çalışmasında non-sendromik hipospadias vakalarının hiçbirinde WT1 gen defektine rastlamamıştır (29).

Ekstrofi ve Epispadias Kompleksi – Fertilite İlişkisi

Ekstrofi-epispadias kompleksi, glandüller epispadias gibi basit bir defektten, kloakal ekstrofiye kadar geniş bir spektrumda izlenebilen genitoüriner malformasyonlardır (30). Sıklığının 10.000 ile 50.000 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir (31). Bu komplekse neden olarak, mezodermin gelişimsel anomalisi ve kloakal membranın yetersizliği suçlanmaktadır. Sıklıkla pelvik organların karın duvarından dışarı eversiyo-

nu, ayrılmış ramus pubis ve anormal eksternal genitalya izlenmektedir. Modern cerrahi tedavide başlıca aşamalar; sağlam bir kapatma operasyonu, dış genital organların fonksiyone ve kozmetik olarak iyi bir rekonstrüksiyonu ve böbrek fonksiyonlarının korunmasıyla birlikte üriner kontinansın korunmasından oluşmaktadır.

Son yıllarda tıp alanında yaşanan gelişmeler sayesinde mesane ekstrofilite ve epispadiaslı çocuklar erişkin döneme rahatlıkla ulaşmakta ve sağlıklı insanlar kadar bir ömür sürebilmektedir (32). Ancak bu kişiler hayatları boyunca kontinans, fiziksel görünüm, benlik algısı ve yaşam tarzı gibi konularda birtakım sıkıntılar yaşamaktadır. Bu problemlerden en önemlilerinden biriside bu kişilerin fertilite durumudur, çünkü bu hastalarda herkes gibi çocuk sahibi olmak istemektedirler. Fertilite potansiyellerinin geleceği ise yapılan cerrahi işlemlerle yakından ilişkilidir. Genel olarak erkeklerde fertiliteyi olumsuz yönde etkileyebilecek faktörler şu şekilde sıralanabilir; penil patolojiler (Kısa ve kalın penis, meatus ve glansta skar alanlarının varlığı, kordi deformitesi, rudimenter korpuslar), inmemiş testis ve inguinal herni gibi anomalilerinin artmış insidansı, bulbospongios kasların yokluğu, asimetric prostat, rekonstruktif cerrahinin yol açtığı patolojiler (Mesane boynu onarımına bağlı retrograd ejakülasyon, vas deferens hasarı, üretra darlığı, tek-rarlayan üriner enfeksiyonlar, epididimorşit atakları), korpus kavernozumlarının pubik kemikten diseksiyonu sonrası gelişen ereksiyon bozuklukları gibi.

Bu hastalarda penis boyunun kısalığı ise; simfizis pubisin ayrık olması, uretral plağın kısalığı, geçirilmiş cerrahi prosedürler, dorsal kordi ve rudimen-

Tablo 1. Ekstrofil hastalar ile kontrol grubu arasında penil ve pelvik ölçümlere ait değerlerin karşılaştırılması

Ölçüm	Kontrol Grubu	Ekstrofi Grubu	p değeri
Uzunluk (cm)			
Simfizisler arası	0	7.9 ± 1.9	
Korpuslar arası	4.5 ± 0.5	6.5 ± 2.2	< 0.02*
Korporeal çap (cm)	1 ± 0.2	1.4 ± 0.4	< 0.02*
Korporeal uzunluk (cm)			
Anterior	12.3 ± 2.2	6.9 ± 2.4	< 0.0001*
Posterior	3.9 ± 1.2	3.2 ± 1.4	0.28
Total	10.1 ± 2.5	16.2 ± 2.4	< 0.0001*

*İstatistiksel olarak anlamlı değerler

ter korpuslara bağlanmaktadır. Silver ve arkadaşları, 1997 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, rekonstrüksiyon geçirmiş mesane ekstrofil hastaların erişkin dönemde penis boyutları ile ilgili bazı parametreleri normal popülasyonla karşılaştırmışlardır. Buldukları sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir (33).

Mesane ekstrofi ve epispadias hastaları normal düzeyde bir libidoya sahiptir ve normal şekilde orgazm olabilmektedirler (6). Bunun yanında bu hastaların büyük çoğunluğu anormal ejakülasyon tariflemektedir ve neredeyse 7 hastadan birinde yeterli ejakülasyon olmamaktadır (34). Genital rekonstrüksiyon sonrası ise ejakülasyon ya yoktur ya da oldukça azdır. Emisyon birçok hastada yavaş olabilmekte veya orgazm sonrası saatler boyunca sürebilmektedir (30). Stein ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş serili bir araştırmada dış genital organ rekonstrüksiyonu yapılan hastaların hiçbirinde normal ejakülasyon ve doğal yollarla gebelik saptanmamıştır (35). Rekonstrüksiyon geçirmeyen 5 hastada ise normal ejakülasyon varlığı (ikisi çocuk sahibi) görülmüştür. Epispadias ameliyatı geçiren hastalarda ereksiyon mekanizması ise etkilenmemiş olarak

gözükmektedir. Surer ve arkadaşları 2000 yılında epispadias ameliyatı sonrası erkek çocukların ve genç erkeklerin %87'sinde normal düzeyde ereksiyon olduğunu bildirmişlerdir (36). Woodhouse ve arkadaşları da 1998 yılındaki makalelerinde, erkek hastalarının yarısının, kadın hastalarının ise neredeyse hepsinin uzun süreli cinsel birliktelik yaşadığını, yine her iki cinste hastaların çoğunluğunun yeterince orgazm yaşadığını bildirmişlerdir (6).

Bu hastalardaki fertilité oranları çeşitli serilerde %1.5-18 arasında bildirilmesine rağmen, Woodhouse çocuk isteyen ekstrofililerin hemen hemen yarısının çocuk sahibi olabildiğini göstermiştir (37). Bu konuda daha eski ancak daha geniş iki seride, Bennett ve arkadaşları ekstrofil 68 erkeğin yalnız 3'nün (%4.4); Shapiro ve arkadaşları ise epispadias ve ekstrofil 2500 erkeğin yalnız 38'inin (%1.5) çocuk sahibi olabildiğini rapor etmişlerdir (38,39). Uygulanan cerrahi teknikte fertilité potansiyeli üzerine önemli etki yapmaktadır. Hanna ve arkadaşları primer kapatılan ve üreterosigmoidostomi yapılan erkeklerin semen analizlerini karşılaştırdıklarında, primer kapatılan erkeklerin %12'sinde,

üreterosigmoidostomi yapılan erkeklerin ise %50'sinde sperm sayısını normal olarak bulmuştur (40).

Bu hasta grubu içinde günümüzde yardımcı üreme teknikleri rahatlıkla uygulanabilir olmuştur. Dış genital organ ve mesane boynu onarım tekniği ne olursa olsun; gamet intrafallopian transfer (GIFT) ya da intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gibi teknikler bu hastaların gebelik elde etme hedeflerine ulaşmaları için yardımcı olarak kullanılabilir (31). Hollanda'da yapılan 3 hastalık küçük serili bir çalışmada, tüm hastaların ICSI yöntemi ile çocuk sahibi olabildiği gösterilmiştir (33). Üreme teknolojisindeki bu baş döndürücü gelişmeler, bu hastalık grubundaki insanlarda da infertilite probleminin tamamı ile çözülebileceği hissini uyandırmaktadır.

İnmemiş Testis – Fertilite İlişkisi

İnmemiş testis, yeni doğan erkek çocuklarda en sık rastlanılan genital anomalidir ve prevalansı prematür doğumlarda %1-45, term doğanlarda ise %1-4'tür. Doğum sonrası ilk 3 ayda olguların %50-75'i spontan düzelmektedir (41). Etiyolojisi belirsizdir, fakat bazı genetik faktörler ve çevresel endokrin bozucuların major rol oynadığı bilinmektedir. Hipospadias, bozulmuş semen parametreleri ve testis kanseri ile ortak risk faktörlerini paylaşır ki bu durum bu hastalıkların genel bir sebebi olarak prenatal bir testiküler gelişim bozukluğunu (Testiküler disgenenezis) düşündürmektedir (42).

Testislerin gelişimi intrauterin dönemde 6. ve 7. haftalarda başlar ve bu dönemden sonra hormonal olarak aktiftirler. İntrauterin dönemde 23. haftaya kadar karın içinde olan testisler, 25 ve 30. haftalar arasında skrotuma iner-

ler (43). Bu inişin herhangi bir aşamada duraksaması inmemiş testis anomalisi ile sonuçlanmaktadır. İnmemiş testisli olgularda Sertoli hücrelerinde dejenerasyon, Leydig hücrelerinde hipoplazi, germ hücrelerinde azalma, spermatozoid gelişiminde yetersizlik, peritübüler fibrozis gibi histopatolojik değişiklikler ile testis volümünde azalma görülmektedir (44). Kriptorşidizm ile ilgili histopatolojik bozulma işaretlerinin özellikle 1-2 yaş arasında belirginleştiği gösterilmiştir (45). Tüm bu değişikliklerin testisin sup-raskrotal pozisyonda geçirdiği süreyle de ilişkili olduğu bilinmektedir. İnmemiş testisi olan bir bebekte 6 ay dolduktan sonra spontan iniş olması nadirdir ve bugün artık 6-12 aylık dönemde, anestezi riskleri de tartışılarak cerrahi tedavi planlanması önerilmektedir.

Bu hastalarda fertilite durumu, sperm parametreleri ve çocuk sahibi olabilme potansiyeli ile değerlendirilmiştir. Lee ve arkadaşları, 1993 yılında yapmış oldukları çalışmada, tedavi edilmiş olsa bile iki taraflı kriptorşidizm vakalarında baba olma oranının belirgin olarak azaldığını (%53), ancak tek taraflı olgularda bu durumun o kadar belirgin olmadığını (%75) göstermişlerdir (46). Tedavi edilmemiş iki taraflı olguların ise hemen daima infertilite ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. Cendron ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise tek taraflı inmemiş testisi olanların %87'i baba olabilmişken, iki taraflı inmemiş testisi olanlarda bu oranın %33 olduğu gösterilmiştir (47). Grasso ve arkadaşları, puberte sonrası dönemde düzeltilen tek taraflı inmemiş testisi olan 91 hastanın sonuçlarını değerlendirmişler ve hastaların %83'ü oligospermi veya azospermi tespit etmişlerdir (48). Yine, tek taraflı inmemiş testisi olan olguların değerlendirildiği bir

çalışmada, olguların %10'unda zamanında yapılan cerrahi müdahaleye rağmen azospermi geliştiği, karşı taraf testislerinde %70'de yetersiz Ad spermatogonia gelişimi olduğu da gösterilmiştir (49). Yazarlar, tek taraflı inmemiş testislerin bile aslında heterojen bir grup olduğunu ve bunların bir kısmının iki taraflı bir hastalık olabileceğini öne sürmüşlerdir.

İnmemiş testisin etyolojisinde hormonal nedenlerin rol oynamasından ötürü, mevcut hormonal bozuklukların fertilité üzerinde de etkili olabileceği düşünülmüştür. Androjen düzeyinde veya sempatik tonusun düzenlenmesinde rol oynayan merkezi sistemde bir değişiklik olduğunda, buna bağlı testislerin inişinde bir aksaklık geliştiği düşünülmektedir (50). Bu çocukların testosteron seviyelerinde belirgin bir anormallik olmasada, androjenlerin biyoyararlanımında azalma olduğu görülmektedir. Plazma FSH düzeyleri, inmemiş testis ve diğer testise ait patolojilerde genellikle yükselir. Lee ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, çift taraflı inmemiş testisi olan hastalarda, tek taraflı olanlara veya kontrol grubuna göre inhibin B düzeyini daha düşük, FSH ve LH düzeylerini ise daha yüksek olarak bulmuşlardır (46). Coughlin ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada tek taraflı inmemiş testisi olan ve 2 yaşından önce orşiopeksi yapılan erkeklerde, daha geç yaşta orşiopeksi yapılanlara göre inhibin B düzeylerini daha yüksek, FSH düzeylerini ise daha düşük bulmuştur (51).

Orşiopeksi ameliyatı sırasında testis parankimine yerleştirilen sütür, cerrahi sırasında gelişebilen iyatrojenik hasarlar, eşlik eden epididim ve vaz deferens anomalileri, çeşitli sendromlarla birliktelik, antisperm antikörlerin varlığı inmemiş testisli olgularda infertilite etyolojisi yönünden suçlanan diğer faktörlerdir (52).

Seksüel Gelişim Bozuklukları – Fertilité İlişkisi

Seksüel fenotipin gelişimi, genetik ve endokrin sinyallerin kompleks bir ilişkisinin sonucu oluşmaktadır ve bu işlemler dizisinin herhangi bir aşamasındaki düzensizlik, seksüel gelişimde bozukluğa neden olmaktadır. Daha önceleri "interseks", "hermafrodit" gibi aile ve çocuğu rahatsız edebilecek terimlerle adlandırılan bu patolojiler günümüzde artık seksüel gelişim bozuklukları (disorders of sex development = DSD) başlığı altında incelenmektedir. Bu hastalıkların tanısında kullanılan genetik ve biyokimyasal testler konusunda yaşanan gelişmeler ve etyolojide altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması nedeniyle daha akılcı bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir (53). Bu gelişim bozukluklarının sınıflandırılması 5 kategoride incelenmektedir; (1) gonadal farklılaşma bozuklukları, (2) ovotestiküler DSD, (3) 46,XX DSD (maskülinizan kadınlar, overler mevcut ancak dış genitalyada maskülinizasyon belirtileri var), (4) 46,XY DSD (yetersiz maskülinizan erkekler, testisler mevcut ancak genital kanallar ve/veya dış genitalerde maskülinizasyon tamamlanmamıştır), (5) sınıflandırılmayan formlar.

Bu hastalarda kesin tanıya varıldıktan sonra, aileyle cinsiyeti tanımlamaya yönelik tam ve tarafsız bir görüşme yapılmalıdır (53). Hastaların tedavisinde ise Meyer-Bahlburg tarafından öne sürülen parametrelerin gözönünde tutulması gerekir; (1) üreme potansiyeli, (2) yeterli cinsel fonksiyon, (3) minimal medikal ve cerrahi işlem, (4) cinsiyete uygun görünüm, (5) stabil cinsel kimlik ve (6) psiko-sosyal açıdan kendini iyi hissetme (54). Örneğin en sık görülen DSD anomalisi olan konjenital adrenal hiperplazide

(KAH), fertilité potansiyelleri bulunduğu için hastalar dişi yönünde yetiştirilmeli ve bu yönde tedavi edilmelidir.

Karar verme aşamasında endokrinoloji, genetik, çocuk psikiyatrisi ve çocuk ürolojisi uzmanları, aile ile birlikte hareket etmelidir ve her hasta için özel olarak karar almalıdır. Tedavi yöntemleri ve cinsiyet tayini üzerinde tam bir anlaşma sağlanamadığı gibi bu işlemlerin ne zaman yapılması gerektiği de diğer bir tartışma konusudur. Bazı otörler çocukta psikolojik sorunlara yol açmaması için cinsel organlarını tanıma ve cinsel kimliğini kazanma yaşı olan 2.5 yaşından önce cerrahi tedavinin bitirilmesi gerektiğini savunurken, bir diğer karşıt görüş ise bu çocuklara kendi cinsiyetini seçebilmek için süre verilmesi gerektiği yönündedir (55). DSD'li hastalarda; 5 alfa redüktaz enzim eksikliği olanlarda ve ovotestiküler DSD de ejakülat veya testisten sperm elde etme olasılığı, KAH'lı hastalarda spontan gebelik şansı olmasına rağmen Y kromozomu taşıyan DSD'li olgularda malignite potansiyeli ve gonadektomi olasılığını unutmamak gerekir.

Kaynaklar

- Ebert AK, Pratsch MB, Seifert B, et al. Genital and reproductive function in males after functional reconstruction of the extrophy-epispadias complex-long-term results. *Urology*. 2008;72:566-70.
- Ebert A, Scheuering S, Schott G, et al. Psychosocial and psychosexual development in childhood and adolescence within the extrophy-epispadias complex. *J Urol*. 2005;174:1094-8.
- Rynja SP, de Jong TP, Bosch JL, et al. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood. *J Pediatr Urol*. 2011;7:504-15.
- Hanna MK, Williams DI. Genital function in males with vesical extrophy and epispadias. *Br J Urol*. 1972;44:169-74.
- Ben-Chaim J, Jeffs RD, Reiner WG, et al. The outcome of patients with classical bladder extrophy in adult life. *J Urol*. 1996;155:1251-2.
- Woodhouse CRJ. Sexual function in boys born with extrophy, myelomeningocele and micropenis. *Urology* 1998;52:3-11.
- Avolio L, Koo HP, Besscript AC, et al. The long-term outcome in men with extrophy/epispadias: Sexual function and social integration. *J Urol*. 1996;156:822-5.
- Asklund C, Jensen TK, Main KM, et al. Semen quality, reproductive hormones and fertility of men operated for hypospadias. *Int J Androl*. 2010;33:80-7.
- Karakan T, Bagcioglu M, Germiyanoglu C. Hipospadias tarihçesi. *Turk Urol Sem*. 2011;2:162-9.
- Mieusset R, Soulie M. Hypospadias: psychosocial, sexual, and reproductive consequences in adult life. *J of Androl*. 2005;26:163-8.
- Fallon B, Devine CJ, Horton CE. Congenital anomalies associated with hypospadias. *J Urol*. 1976;116:585-6.
- Khuri FJ, Hardy BE, Churchill BM. Urologic anomalies associated with hypospadias. *Urol Clin North Am*. 1981;8:565-71.
- Wu WH, Chuang JH, Ting YC, Lee SY, Hsieh CS. Developmental anomalies and disabilities associated with hypospadias. *J Urol*. 2002;168:229-32.
- Bauer SB, Bull MJ, Retik AB. Hypospadias: a familial study. *J Urol* 1979;121:474-7.
- Shima H, Ikoma F, Terakawa T, et al. Developmental anomalies associated with hypospadias. *J Urol*. 1979;122:619-21.
- Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, et al. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology*. 1999;10:364-9.
- Jugenburg I, Kipikasa A. Fertility in patients with hypospadias. *Acta Chir Plast*. 1988;30:86-93.
- Bracka A. A long-term view of hypospadias. *Br J Plast Surg*. 1989;42:251-5.
- Hoei-Hansen CE, Holm M, Raipert-De Meyts E, et al. Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral. *J Pathol*. 2003;200:370-4.
- Holm M, Raipert-De Meyts E, Andersson AM, et al. Leydig cell micronodules are a common finding in testicular biopsies from

- men with impaired spermatogenesis and are associated with decreases testosterone/LH ratio. *Journal of Pathology*. 2003;199:378-86.
21. Demirer Z, Kibar Y. Hipospadiasın tanımı ve sınıflandırılması, klinik belirtiler ve birlikte olan durumlar. *Türk Urol Sem*. 2011;2:181-4.
 22. Berg R, Berg G, Edman G, et al. Androgens and personality in normal men and men operated for hypospadias in childhood. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;68:167-77.
 23. Feyaerts A, Forest MG, Morel Y, et al. Endocrine screening in 32 consecutive patients with hypospadias. *J Urol*. 2002;168:720-5.
 24. Kojima Y, Hayashi Y, Mizuno K, et al. Spermatogenesis, fertility and sexual behavior in a hypospadiac mouse model. *J Urol*. 2002;167:1532-7.
 25. Sinisi AA, D'Apuzzo A, Pasquali D, et al. Antisperm antibodies in prepubertal boys treated with chemotherapy for malignant or non-malignant diseases and in boys with genital tract abnormalities. *Int J Androl* 1997;20:23-8.
 26. Aho MO, Tammela OK, Somppi EM, et al. Sexual and social life of men operated in childhood for hypospadias and phimosis. *Eur Urol*. 2000;37:95-101.
 27. Barakat AY, Seikaly MG, Kalauustian VM. Urogenital abnormalities in genetic disease. *J Urol*. 1986;136:778-85.
 28. Aarskop D. Clinical and cytogenetik studies in hypospadias. *Acta Pediatr Scand Suppl*. 1970;203:1-61.
 29. Nordenskjöld A, Friedman E, Tapper-Persson M, et al. Screening for mutations in candidate genes for hypospadias. *Urol Res*. 1999;27:49-55.
 30. Muecke EC. The role of the cloacal membrane in extrophy: The first successful experimental study. *J Urol*. 1964;92:659.
 31. Gearhart JP, Mathews RI. Extrophy-epispadias complex. *Campbell-Walsh Urology Tenth Edition*. Editor: Wein AJ. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007;3325-79.
 32. D'Hauwers KW, Feitz WF, Kremer JA. Bladder extrophy and male fertility: pregnancies after ICSI with ejaculated or epididymal sperm. *Fertil Steril*. 2008;89:387-9.
 33. Silver RI, Yang A, Ben-Chaim J, et al. Penile length in adulthood after exstrophy reconstruction. *J Urol*. 1997;157:999-1003.
 34. Baird AD, Sanders C, Woolfenden A, Gearhart JP. Coping with bladder exstrophy: diverse results from early attempts a functional urinary tract surgery. *BJU Int*. 2004;93:1303-8.
 35. Stein R, Stockle M, Fisch M, et al. The fate of the adult exstrophy patient. *J Urol*. 1994;152:1413-6.
 36. Surer I, Baker LA, Jeffs RD, et al. The modified Cantwell-Ransley repair in extrophy and epispadias: 10 year experience. *J Urol* 2000;164:1040-3.
 37. Woodhouse CRJ. Prospects for fertility in patients born with genitourinary anomalies. *J Urol*. 2001;165:2354-60.
 38. Shapiro E, Lepor H, Jeffs RD. The inheritance of classical bladder exstrophy. *J Urol*. 1984;132:308-10.
 39. Bennett AH. Extrophy of the bladder treated by ureterosigmoidostomies. Long term evaluation. *Urology*. 1973;2:165-8.
 40. Hanna MK, Williams DI. Genital function in males with exstrophy and epispadias. *Br J Urol*. 1972;44:1969-74.
 41. Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*. 2008;31:1-11.
 42. İrkılata HC, Alp BF. İnmemiş testis etiyolojisi, epidemiyolojisi ve sınıflaması. *Türk Urol Semin*. 2012;3:23-30.
 43. Pirinççi N, Geçit İ, Güneş M, ve ark. İnmemiş testis: erken tanı ve tedavinin önemi. *Yeni Üroloji Dergisi*. 2011;6:33-6.
 44. D'Cruz A J, Das K. Undescending testes. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2004;71:1111-5.
 45. Akyol İ. İnmemiş testisin uzun dönem sonuçları: kanser ve infertilite. *Türk Urol Sem* 2012;3:45-8.
 46. Lee PA. Fertility in cryptorchidism. Does treatment make a difference? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22:479-90.
 47. Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al. Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. *J Urol*. 1989;142:559-62.
 48. Grasso M, Buonaguidi A, Lania C, et al. Postpubertal cryptorchidism: review and evaluation of the fertility. *Eur Urol*. 1991;20:126-8.

49. Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO, Demougin P, et al. Testicular gene expression in cryptorchid boys at risk of azoospermia. *Sex Dev.* 2011;5:49-59.
50. Silay MS, Erdem MR. İnmemiş testiste hormonal manipölasyonlar. *Turk Urol Sem.* 2012;3:31-5.
51. Coughlin MT, Bellinger MF, Lee PA. Age at unilateral orchiopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. *J Urol.* 1999;162:986-8.
52. Giwercman A, Hansen LL, Skakkebaek NE. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. *J Urol.* 2000;163:1255-6.
53. Diamond DA, Yu RN. Sexual differentiation: normal and abnormal. *Campbell-Walsh Urology Tenth Edition.* Editor: Wein AJ. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007;3597-3628.
54. Meyer-Bahlburg HFL. Gender assignment in intersexuality. *J Psychol Hum Sex.* 1998;10:1-21.
55. Ozbey H, Darendeliler F, Kayserili H, et al. Gender assignment in female congenital adrenal hyperplasia: a difficult experience. *BJU Int.* 2003;91:40-1.

Erkek Üreme Sistemi Anatomisi

Dr. Yalçın Kırıcı, Dr. Selda Yıldız

Erkek üreme sistemi organları dış ve iç genital organlar olarak ikiye ayrılır.

Dış genital organlar

- Penis
- Skrotum

İç genital organlar

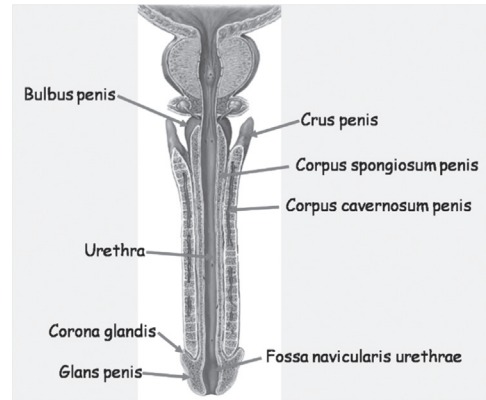
- Testis
- Epididim
- Funikulus spermaticus
- Duktus deferens (Vas deferens)
- Glandula vezikuloza (Glandula seminalis)
- Glandula prostatika (Prostat)
- Glandula bulbouretralis (Cowper bezleri)
- Ejakülat (Semen)
- Duktus Ejakulatorius

Penis

Erkek çiftleşme organı olan penis, radiks penis ve korpus penis olmak üzere iki parçadan oluşur. Radiks penis, yüzeyel perine aralığındadır. Bulbus penis ve krus penis denilen iki parçadan oluşur (1). Bulbus penis, korpus spongiosum penis denilen erektil yapının geniş olan arka bölümüdür ve *M. bulbospongiosus* tarafından örtülür. Uretra tarafından delinir. Krus penis, korpus kavernosum penis'in arka tarafında bulunan iki erek-

til yapıdan oluşur. *M. ischiokavernosus* ile örtülür. Korpus penis, bir tane korpus spongiosum penis ile iki tane korpus kavernosum penis'ten oluşur. Bu erektil yapılar, içte tunika albuginea ile dışta ise fascia penis (Buck fasyası) ile sarılır (Şekil 1).

Korpus spongiosum penis, genişler ve glans penis'i oluşturur. Glans penis'in tabanına korona glandis denir. Korpus spongiosum penis içinden uretra geçer. Uretra, glans penis içinde genişler ve fossa navicularis uretra'yı oluşturur. Glans penis'i örten deriye prepusyum penis denir. Penis, lig. fundiforme penis ve lig. suspensorium penis ile karın



Şekil 1. Korpus penis kesiti

ön duvarına asılır. Penisin damarları, sinirleri ve lenfatik yapılarına gelince penis'i a. pudenda interna'nın dalları olan üç çift arterin beslediği ve bu arterlerin a. bulbi penis, a. profunda penis ve a. dorsalis penis olduğu görülmektedir. N. dorsalis penis ile uyarılan glans penis aynı zamanda n. perinealis'in bir dalı ile de uyarılmaktadır. N. dorsalis penis, glans penis'in ventrolaterali boyunca uzanır (2). Erektıl yapılardan kanın büyük bölümünü v. dorsalis profunda penis drene etmektedir. Penis'in parasempatikleri S2-4 den ve sempatikleri ise L1-2 den gelir (3).

Penis derisini drene eden lenf damarları yüzeyel inguinal lenf düğümlerine, glans penis'i drene eden lenf damarları derin inguinal ve eksternal iliyak lenf düğümlerine, erektil yapıların lenfatik drenajı ise internal iliyak lenf düğümlerine gider (3).

Skrotum

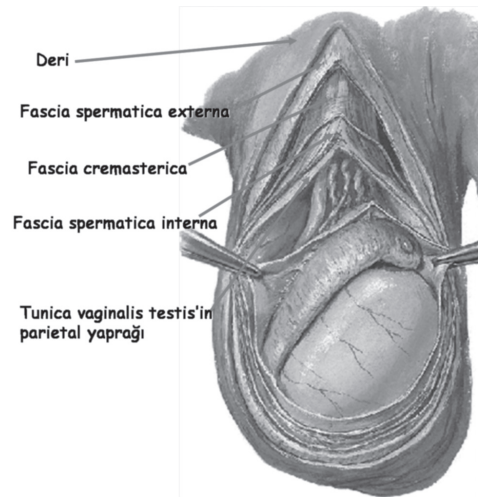
İçinde testis, epididim ve funikulus spermaticus'un bir bölümünü bulunduran torba şeklinde bir yapı olan skrotum içten septum skroti, dıştan raphe skroti ile iki kompartmana ayrılır. Septum skroti, deri hariç skrotum duvarının tüm tabakalarını içerir (1).

Skrotum'un tabakaları (dıştan içe);

1. Deri
2. Tunika dartos (Musculus dartos); Camper fasyasından derive olur. Skrotum derisinin buruşuk görünümü bu kasın kontraksiyonu nedeniyle. M. dartos'u, n. genitofemoralis'in genital dalı içindeki sempatik sinirler uyarır.
3. Fascia spermatica eksterna; M. obliquus eksternus abdominis'in fasyasından derive olur.
4. Fascia kremasterica ve M. cremaster; M. obliquus internus abdominis'in

fasyasından ve liflerinden derive olur. Bu tabakanın innervasyonunu n. genitofemoralis'in r. femoralis'i sağlar. Bu nedenle klinik açıdan önemli bir refleks yol oluşturur. Uyluk iç bölümünün uyarılması sonucunda m. kremaster'in kasılmasına bağlı olarak testis'ler yukarıya, karın alt tarafına doğru çekilir (Kremaster refleksi). Bu refleksin afferent yolunu n. genitofemoralis'in r. femoralis'i; efferent yolunu ise aynı sinirin r. genitalis'i sağlar.

5. Fascia spermatica interna; Fascia transversalis'ten derive olur. Fascia spermatica interna, içte testis'leri kuşatan periton kökenli tabakalardan tunika vaginalis testis'in pariyetal yaprağına gevşek olarak tutunur. Fascia spermatica interna tabakası ayrıca funikulus spermaticus, testis ve epididimi de sarar.
6. Tunika vaginalis testis'in pariyetal yaprağı (periorchium); peritoneum'un pariyetal yaprağıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Skrotum'un tabakaları

Skrotum'un damar ve sinirleri

- rr. scrotales anteriores; a. pudenda eksterna profunda'nın (a. femoralis'in dalı) dalları
- rr. scrotales posteriores; aa. perineales (a. pudenda interna'nın dalları)'lerin dalları
- a. kremasterica; a. epigastrica inferior'un (a. iliaca eksterna'nın dalı) dalı
- a. testicularis'ten gelen dallar

Venleri, arterlerle aynı isimlidir. Lenfi, yüzeyel inguinal lenf düğümlerine gider. Sinirleri

- n. genitofemoralis'in genital dalı; anterolateral yüzünün,
- nn. scrotales anteriores (n. ilioinguinalis'in dalları); ön ve üst yüzünün,
- nn. scrotales posteriores (n. pudendus'un perineal dallarının dalları); arka yüzünün,
- nn. perineales (n. cutaneus femoris posterior'un nn. clunium inferiores'lerinin dalları); alt yüzünün duyusunu taşır.

Skrotum'un ön 1/3'ünün duyusunu medulla spinalis'in L1 segmentinden gelen sinirler, arka 2/3'ünün duyusunu ise S3 segmentinden gelen sinirler taşır. Bu nedenle skrotum'un ön yüzünün anestezisi için, anestezik maddenin daha yukarıdan verilmesi gerekir. Arka yüzünün anestezisinde ise, daha aşağıdan verilmelidir (4).

Testis

Testisler, skrotum içindedir ve funikulus spermaticus'a asılı durumda bulunur. Primer üreme organı olan testis'ler 10.5-14 gr ağırlığındadır. Testis, 4 cm uzunlukta, 2.5 cm genişlikte ve 3 cm kalınlığındadır. Sol testis sağa nazaran daha aşağıdadır. Sperm denilen erkek

cinsiyet hücrelerini ve erkeklik karakterini sağlayan testosteron hormonu yapımını gerçekleştirmektedir. Testisin tunika albuginea tabakasının elastikiyeti ve genişleme özelliği olmadığından basınca karşı çok duyarlıdırlar ve bası ile fonksiyonlarını yitirirler. Aşırı düzeydeki ısı farklılıklarından da etkilenirler. Normal karın içi sıcaklıkta fonksiyon göstermeyip vücut ısısından 2-3 °C kadar daha düşük ısıda sperm üretirler (1).

Testis'in üç tabakası vardır (Dıştan içe doğru);

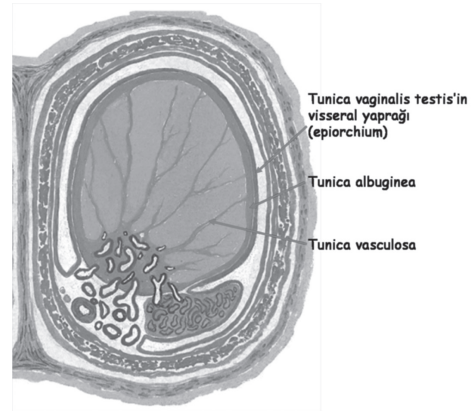
Tunica vaginalis testis'in visseral yaprağı (epiorchium),

Tunica albuginea

Tunica vasculosa

Tunica albuginea testis; mediastinum testis'e septula testis denilen septumlar gönderir ve testis'i lobüllere ayırır.

Tunica vaginalis, processus vaginalis'in alt ucunun kalıntısıdır. Tunica vaginalis testis, lamina visseralis (epiorchium) ve lamina parietalis (periorchium) olmak üzere iki tabakadan oluşur. İki tabaka arasında bulunan boşlukta sıvı birikmesi hidrosele olarak adlandırılan patolojiye neden olur (Şekil 3). Testisler içinde yer alan Sertoli hücreleri, spermilerin beslenmelerini sağ-



Şekil 3. Testis'in tabakaları

layan, fagositoz yapan ve inhibin denilen hormonu salgılar. Ayrıca, Leydig hücreleri adını alan hücreler, erkeklik hormonu olan testosteron ile birlikte östrojen gibi etki gösteren östradiol hormonunu da sentezler. Bu hücrelerin çalışması hipofiz bezi tarafından denetlenir (3).

Testisleri besleyen damar, karın içinde aorta abdominalis'ten ayrılan testiküler arterdir. Böbreklerin alt tarafından başlayarak m. psoas major'un ön yüzünde seyrederek aşağıya doğru inmekte, anulus inguinalis profundus'dan geçerek funikulus spermatikus içindeki yerini alır ve torba içine kadar uzanarak mesorchium'dan testis'e girer.

A. testicularis dışında kollateral kanlanmayı sağlayan ve aşağıda belirtilen damarlar da vardır.

1. A. duktus deferentis, a. iliaca interna'nın a. uterina'nın özdeşi olan dalıdır.
2. A. kremasterica, a. epigastrica inferior'dan gelir.
3. Aa. pudendae eksternae, a. femoralis'den gelen küçük dallardır.

Venöz dönüşü sağlayan damarlar v. testicularis'lerdir (v. spermatica interna). Sağda v. kava inferior'a; solda (dik açı ile) v. renalis'e dökülürler. Damarın başlangıcı funikulus spermatikus içindeki venöz ağdır (pleksus pampiniformis). Bu venöz ağ ters yönde çalışan ısı düzenleyici bir sistem olup testis ısısının vücut ısısından daha düşük olmasını ayarlar. Erkeklerde infertilitenin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilen varikozel pleksus pampiniformis'in varikoz genişlemesidir. Varikozelin sağ testiküler venin v. renalis'e açılma açısı olduğu belirtilmektedir. Bundan başka sigmoid kolonun feçes ile dolu olması ve damara bası yapması sonucu oluşan bölgesel venöz hipertansiyonun da variko-

sele neden olabileceği belirtilmektedir. Varikozel ısı regülasyonunda bozulmaya dolayısı ile sperm sayısında azalmaya yol açar.

Testis'in lenfatik akımı testiküler veni izleyerek doğrudan doğruya paraaortik lenf damarlarına ulaşır. Bu nedenle testis kökenli kanser olgularının (seminom) karın içindeki retroperitoneal metastazları hızlı gelişir.

Testislerin innervasyonu: Testisin sinirleri köken olarak T 10-12 medulla spinalis segmentlerinden gelirler. Motor otonom liflerin testisteki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Afferent lifler testis'in damarlarına paralel olarak seyreden sempatik sinir liflerini izlerler, önce pleksus aortikorenalis; sonra n. splanchnicus minor ve n. splanchnicus imus yolu ile omuriliğe ulaşırlar. Testis kökenli ağrı duyusu, aynı segmentlerden gelen sinirlerin dermatom alanlarına uygun olarak karın ön duvarının orta ve alt kısımlarında hissedilir.

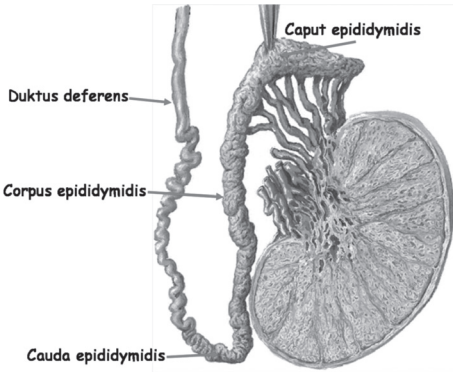
Epididim

Testis'in üst-arka kenarında bulunan epididimde sperm'ler fonksiyonel olgunluğa erişmekte ve bir bölümü burada depo edilmektedir. Epididim, yaklaşık 4 cm uzunluğunda tek bir kanal yumağıdır. Daha sonra kanalcıklar birleşerek tek bir kanal (duktus epididim) meydana getirirler. Yumak açıldığında uzunluğu 6 metreyi geçer (3). Epididimin kaput epididim, korpus epididim ve kauda epididim olarak üç bölümü vardır. Kauda epididim, testis'in alt ucundadır ve duktus deferens olarak devam eder (Şekil 4).

Testislerde gelişimini tamamlayan spermeler epididimde depolanır ve olgunlaşmalarının son safhasını burada tamamlarlar. Spermeler testiste üretildikleri zaman hareket yetenekleri yoktur,

yani ovumu dölleyemezler. Hareket etme yeteneğini epididimde kazanırlar. Prostat salgısının eklenmesiyle hareketlilik son şeklini alır. Spermilerin ovumu dölleyebilecek şekilde hareket yeteneği kazanmalarına kapasitasyon adı verilir. Bazı kaynaklar epididimin kan damarları ve sinirlerce beslenmesini testis ile aynı özellikte kabul ederken diğer kaynaklar farklılık olduğunu belirtmektedirler. Örneğin esas besleyici damarı a. duktus deferentis'tir (3).

Epididimin parasempatik ve visseral innervasyonunu nn. erigentes sağlar. Buna göre, buraya gelen sinirlerin kökeni S2-4 medulla spinalis segmentleridir. Parasempatik uyarılar, semen'in duktus deferens içine doğru hareketini sağlayan peristaltik dalgalanmaları başlatır. Epididimden gelen afferent lifler de aynı yolu izleyerek plexus prostaticus'a ve buradan da nn. erigentes yolu ile S2-4 medulla spinalis segmentlerine ulaşırlar. Epididimden kaynaklanan, (örneğin epididimit gibi bir hastalık nedeniyle oluşan) ağrı duyusu perineum'da ve uyluğun arka bölgelelerinde hissedilir. Sempatikler; epididim'e T11-12 segmentlerden gelir (1).



Şekil 4. Epididymis

Funikulus Spermaticus

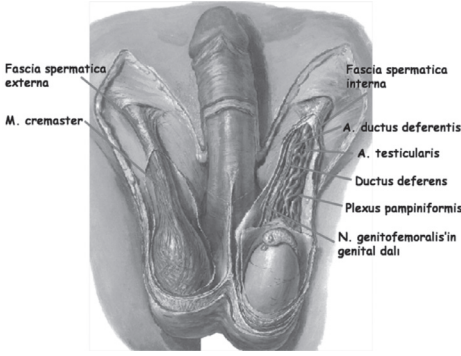
Testisin damarlarını, sinirlerini ve duktus deferens'i içeren, kanalis inguinalis ile testis arasında uzanan kordon olup sağ ve solda birer tane olan funikulus spermaticus testisleri skrotum içinde asılı tutmaktadır. Testis'ler, fetal hayatta skrotum'a inerken damarlarını, sinirlerini ve duktus deferens'i de taşır. Bu yapılar, anulus inguinalis profundus'ta biraraya gelerek funikulus spermaticus'u oluşturur. Funikulus spermaticus, anulus inguinalis profundus'ta başlar, testis'in arka kenarında sonlanır. Sol tarafın funikulus spermaticus'u, sağ taraftakinden biraz daha aşağıdadır. Funikulus spermaticus, anulus inguinalis superfisialis'ten çıktıktan sonra skrotum'a kadar m. adduktor longus'un önünde seyrederek. Seyri sırasında, a. pudenda eksterna superfisialis ile a. pudenda eksterna profundus arasından geçer.

Funikulus spermaticus'u saran yapılar; dıştan-içe;

- fascia spermatica eksterna; m. obliquus eksternus abdominis'in aponörozunu,
- m. kremaster ve fascia kremasterica; m. obliquus internus abdominis'in lifleri ve aponörozunu,
- fascia spermatica interna; fascia transversalis yapar.

Funikulus spermaticus içinde bulunan yapılar:

- Duktus deferens
- Plexus pampiniformis (vv. testiculares)
- A. testicularis, a. duktus deferentis
- Lenf damarları
- Plexus testicularis (sempatik sinir pleksusu)
- Processus vaginalis kalıntıları; tunika vaginalis testis'le bağlantılı, oblitere peritoneal kalıntılardır.



Şekil 5. Funiculus Spermaticus

N. genitofemoralis'in genital dalı (m. kremaster'i uyarır), a.v. kremasterica ve m. kremaster tabakalarda bulunan yapılardır. N. ilioinguinalis tabakaların dışındadır (Şekil 5).

Ductus Deferens (Vas Deferens)

Duktus epididimin kuyruk (kauda) kısmında kalınlaşarak duktus deferens adını alır. Yukarıya doğru yönelip funikulus spermaticus içerisinde inguinal kanaldan geçerek karın boşluğuna girer. Vesika urinara'nın alt arka yüzüne gelir. Lateral tarafta bulunan vesikula seminalis'in kanalı ile birleşerek duktus ejakulatorius adını alır ve prostat'ın içinden geçip pars prostatik üretraya açılır. Duktus deferens'in uzunluğu 45 cm olup pars skrotalis, pars funikularis, pars inguinalis ve pars pelvika denilen dört parçası vardır. Duktus deferens testis'in arka yüzünde yukarı doğru yükselir ve anulus inguinalis superfisialis'ten inguinal kanala girer. Anulus inguinalis profundus'tan geçip, karın boşluğuna gelir. Eksternal iliyak damarların önünden geçip küçük pelvis'e girer. Ureter'i ön tarafından çaprazladıktan sonra mesane'nin fundus bölümüne gelir.

Burada ampulla duktus deferentis denilen bir genişleme gösterir ve glandula vesikulosa'nın terminali olan duktus ekskretorius ile birleşerek, duktus ejakulatorius adı ile üretra'nın prostatik parçasına açılır.

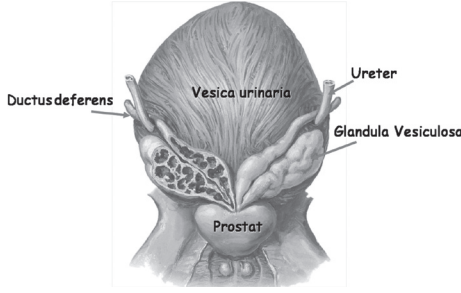
Sperm'lerin büyük bölümü duktus deferens'te depo edilir. Epididim ve duktus deferens'te yaklaşık bir ay süreyle fertil kalabilir. Eğer bir ay içinde ejakülasyonla atılmazsa, dejenere olur ve vücut tarafından absorbe edilirler.

Duktus deferens a. umbilikalıs'ten gelen a. duktus deferentis (a. uterina'nın karşılığıdır) tarafından beslenir. Venöz kanı aynı isimli venle taşınır. Lenfi, eksternal iliyak lenf düğümlerine gider. Sempatikleri T11-12'den gelir.

Glandula Vesikulosa (Glandula Seminalis)

Mesane'nin arka alt tarafında yerleşmiş tubüler yapıda bir çift bezdir. Kıvrıntılı olduklarından 5 cm olan uzunlukları uzatılacak olursa üç misline çıkar. Bunların duktus'ları (duktus ekskretorius) kendi taraflarındaki duktus deferens ile birleşerek duktus ejakulatorius'ları meydana getirirler. Duktus ejakulatorius, yaklaşık 2.5 cm uzunluğundadır. Prostatik üretra'daki kollikulus seminalis'e veya utrikulus prostatikus'a açılır (Şekil 6).

Ejakülat'ın en büyük bölümünü bu bezin salgısı oluşturur (yaklaşık %60). Fruktoz, sitrik asit, fibrinojen, prostaglandin'ler ve spesifik proteinleri içeren salgısı, spermatozoa'ları aktive eder. Ek olarak kadın genital traktusunda immünsupresif bir etkiye sahip olduğundan fertilizasyonda önemlidir. Fruktoz, sperm'lerin temel besin kaynağıdır. Prostaglandin'ler, servikal mukusla reaksiyona girerek sperm hareketleri için uygun bir ortam oluştururlar. Ayrı-



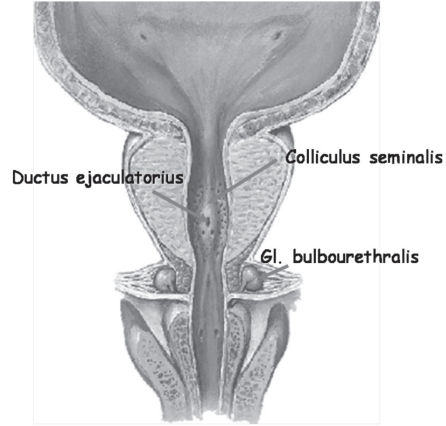
Şekil 6. Glandula Vesiculosa

ca, tuba uterina ve uterus'ta kasılmalara neden olarak, sperm'lerin ovum'a ulaşmasını sağlar.

Glandula Prostatika (Prostata)

Küçük pelvis içinde, simfisis pubis ve arkus pubis'in arkasında, ürogenital diyaframın üzerinde, mesanenin altında ve rektumun önünde yer alan, kestane şekli ve büyüklüğünde, yaklaşık 20 g ağırlığında, düz kas lifleri, bağ dokusu ve bez dokusundan yapılmış bir organdır. Uretranın başlangıç bölümünü çevreler. Rektumdan yapılacak muayene ile ele gelebilir. 3x4 cm boyutlarında, kabaca kestane şeklinde mor renkli bir organ olan prostat sağlam bir bağ dokusu gerçek bir kapsül ve endopelvik fasyanın uzantısı olan yalancı bir kapsül (Prostatik fasya) ile çevrilidir. Bu kapsüller yapı özelliği nedeniyle cerrahi olarak kolayca çıkarılabilir (Şekil 7).

Prostatın parankimal yapısı beş loba ayrılır. Tepe kısmı (apeks prostata) aşağıda; tabanı (basis prostat) yukarıda yerleşmiştir. Bezin boşaltıcı kanalları (duktuli prostatici) prostatik üretraya açılırlar. Salgısı günlük 0.50 ml kadardır ve ejakülatın %15-25 kadarını oluşturur. Ovumun döllenmesini sağlamak üzere alkalen (bazik) yapıdadır.



Şekil 7. Glandula Prostatika

Prostat, başlıca inferior vezikal arterden gelen dallarla beslenir. Venleri, pleksus venosus prostatikus denilen bir pleksus oluşturur. Buradan başlayan damarlar v. iliaca interna'ya ya da pleksus venosus vertebralis'e açılırlar. Bu son bağlantı prostat kanserlerinin omurga kanalına ve hatta beyine olan metastazlarını açıklamaktadır. Lenf damarları ise internal iliyak lenf düğümlerine gider. Prostatın sempatik sinirleri T11-L1'den gelir. Sempatik sinirler, prostat'ın düz kasına kontraksiyon yaptırarak, bezin devamlı olarak salgı yapmasını sağlar. Afferent ağrı lifleri pleksus pelvicius, nn. erigentes (nn. pelvici splanchnici) yolu ile S2-4 segmentlerine ulaşır.

Glandula Bulbourethralis (Cowper Bezleri)

Derin perine aralığında, membranöz üretra'nın her iki tarafında bezelyeye benzer, bir cm çapında, sarı renkli bir çift bezdir. Bileşik tubüloalveoler tiptir. Kanalları, spongiöz üretra'nın proksimal parçasına açılır. Müköz salgısı; siyalik asit, galaktoz ve galaktozamin gibi mad-

deler içermektedir. Salgı, seksüel uyarı sırasında üretra'ya girer ve üretra içinde kalmış idrarı nötralize eder. Ek olarak ejakülat'ın üretra'dan geçişini ve seksüel birleşmeyi kolaylaştırır. Seksüel uyarı sırasında ilk olarak bu bez aktive olur. Penis ucunda berrak olarak görülen salgı, bu beze aittir. Akıttıcı kanallarına ductus gll. bulbouretrales denilir ve yaklaşık 2-3 cm uzunluğundadır. Sempatik lifleri L1-2; parasempatikleri S2-4 segmentlerinden gelir.

Ejakülat (Semen)

Epididim, duktus deferens, vesikula seminalis, prostat ve gl. bulbouretralis'lerin salgılarının karışmasıyla oluşan ve içinde spermli bulunduran sıvıdır. Özel kokulu ve yapışkandır. Yaklaşık 3-4 ml olup, 300-400 milyon sperm içerir. Sperm'ler, ejakülat'ın yaklaşık %10'unu yapar. Geriye kalanını bezlerin salgıları oluşturur. En büyük bölümünü (Yaklaşık %60'ı) glandula vesikulosa'nın salgısı yapar. %30'unu prostat, %10'unu da duktus deferens, glandula bulbouretralis'ler ve diğer bezlerin salgıları oluşturur.

Ejakülat'ın %90'dan fazlası sudur. Ancak birçok madde içerir. Özellikle fruktoz, yoğun olarak bulunur. C vitamini ve inositol olmak üzere iki adet vitamin içerir. Ejakülat içinde kalsiyum, çinko, magnezyum, bakır ve sülfür gibi elementlerde bulunur. Ayrıca vücuttaki prostaglandin'lerin en büyük konsant-

rasyonu ejakülat'tadır. Ejakülat'ın kokusunu testis'lerde üretilen aminler verir.

Duktus Ejakulatorius

Duktus deferens ile duktus ekskretorius'un birleşmesi sonucu oluşan iki cm uzunluğunda dar (0.5 mm) ve ince duvarlı bir kanaldır. Prostat bezinin parankim dokusu içinden geçerek kollikulus seminalis'lerde prostatik uretraya açılır. Üretra'nın bundan sonraki bölümü idrar ve ejakülat nakli için kullanılacak şekilde çift fonksiyonludur.

Parasempatik etki sekresyona neden olur. Duktus deferens boyunca yavaş peristaltik dalgalar oluşur. Spermli epididimde depolanmak üzere ampulla'ya ulaştırılır. Sempatik etki ise kanalın düz kaslarında kuvvetli kasılmalara böylece ejakülasyona yol açar.

Kaynaklar

1. Ozan H. Erkek genital sistemi anatomisi. Ozan Anatomi, 2. Baskı, Ankara, Klinisyen tıp kitabevleri, 2005;305-12.
2. Yang CC, Bradley WE. Innervation of the human glans penis. The Journal of Urology. 1999;161:97-102.
3. Williams PL, Bannister LH, Berry MM. Reproductive organs of the male, Gray's Anatomy, 38th edition, Churchill Livingstone, New York, 1995;1848-61.
4. Moore KL, Dalley AF. The male perineum, Clinically oriented anatomy, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999;307-13.
5. Resimler, Interactive Atlas of Human Anatomy'den (Frank Netter, M.D.) alınmıştır.

Erkek Üreme Sistemi Histolojisi

Dr. Gülperi Öktem

Erkek üreme sistemi skrotum içinde asılı bulunan iki adet testis, epididimis, genital kanallar, yardımcı üreme bezleri ve penisten oluşur. Yardımcı üreme bezleri seminal veziküller, prostat ve bulbouretral bezden (Cowper bezleri) oluşur.

Testis

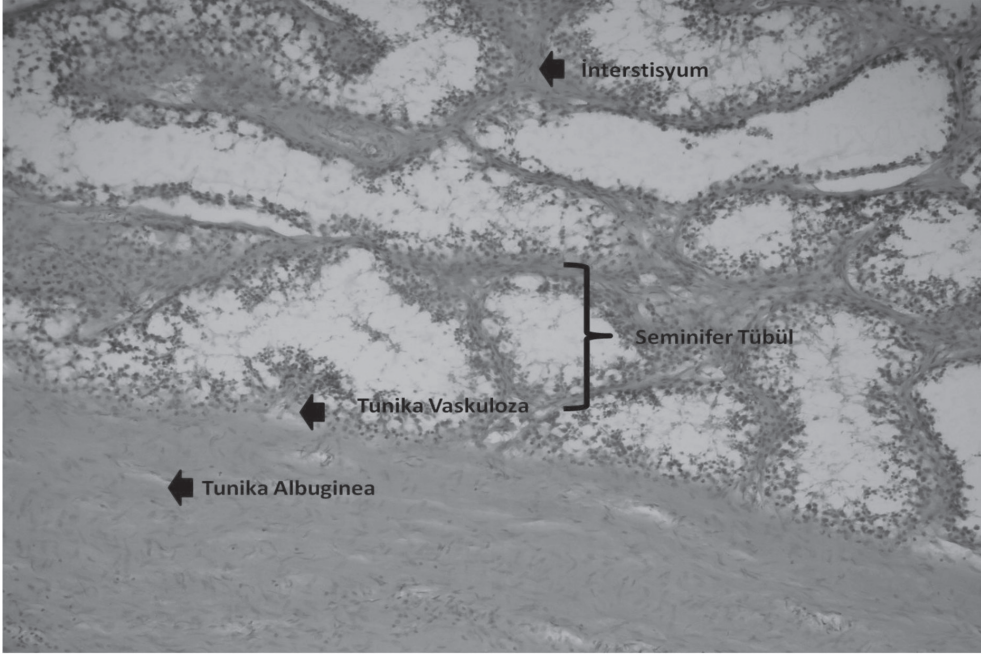
Testisler, spermatozoa olarak bilinen erkek gamet üretimi, depolanması ve testosteron salınımından sorumlu organlardır. Oval yapıdaki bu organlar 4 cm uzunluğunda, 2-3 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığındadır. Embriyonik dönemde abdominal kavitenin posterior duvarında retroperitoneal olarak gelişir. Skrotum içine inerken bir miktar periton dokusunu da beraberinde taşırlar. Bu doku tunika vaginalis'i oluşturur ve bir seröz kavite şeklinde testislerin anterolateral kısmını sararak testislerin skrotum içinde yarattığı kompartımda bir miktar mobilize olacak şekilde kalmasını sağlar.

Testis yoğun bir kapsülle sarıdır. Bu kapsül düzenli olmayan kollajen yapısındaki bağ dokusundan oluşmuştur ve tunika albuginea adını almaktadır. Altında yer alan damardan oldukça zengin gevşek bağ dokusu tunika vasküloza'dır

ve testisin vasküler kapsülünü oluşturur. Tunika albuginea iç kısımda kalınlaşarak mediastinum testisi meydana getirir. Oluşan bağ dokusu yapısındaki septalar testis dokusunu bölümlere ayırır. Piramid şeklindeki bu bölümler her bir testis için yaklaşık 250 tanedir ve testiküler lobüller adını alırlar (1). Lobüller yoğun olarak sinir hücreleri, lenf damarları içeren ve ileri derecede vaskülarize gevşek bağ dokusu ile sarılmış halde bulunan 1-4 adet seminifer tübülleri içermektedir. Seminifer tübüller arasındaki bağ dokusu içinde, Leydig hücreleri adı verilen interstisyel hücreler bulunmaktadır. Seminifer tübüller erkek üreme hücreleri olan spermatozoonları üretirken interstisyel hücreler de testis androjenlerini salgılar (3) (Resim 1).

Seminifer Tübüller

İki ayrı hücre popülasyonu içeren özelleşmiş seminifer epitelyum ile döşeli merkezi bir lümeden oluşur. Bu hücreler somatik Sertoli hücreleri ve spermatojenik hücrelerdir (Spermatogonyumlar, spermatisitler ve spermatitler). Seminifer epitel bir bazal membran ile kollajen lifler, fibroblastlar ve kasılabilir myoid hücrelerden oluşan bir duvarla çevre-



Şekil 1. Testiste seminifer tübüller ve tübüllerin arasındaki bağ dokusu tunika vaskuloza ve dışında tunika albuginea ile çevrelenmiştir.

lenmiştir. Myoid hücreler hareketsiz spermleri rete testise ileten ritmik kasılma aktivitesinden sorumludur. Spermler epididimal kanaldan geçtiten sonra ileri motilite özelliklerini kazanırlar (Resim 2).

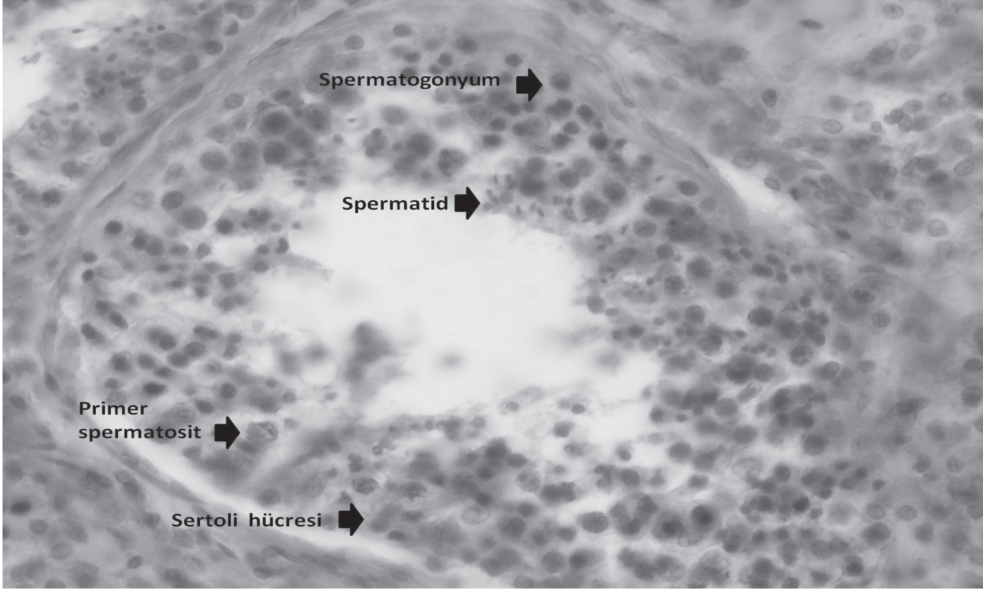
Sertoli Hücreleri

Sertoli hücreleri puberteye kadar seminifer epitelin dominant hücre tipidir. Puberteden sonra, seminifer tübülleri döşeyen epitelin %10'unu oluşturur (4). İlerleyen yıllarda spermatogenik hücre hakimiyeti azaldığında, Sertoli hücreleri yeniden epitelin ana elemanı haline gelir. Bu hücreler bazal membrandan başlayarak lümenine kadar devam eden hücre gövdeleri ile tübüller arasındaki boşluk ve seminifer tübül lümeni arasında köprü hücreler olarak görev yapar-

lar. Prizmatik şekildedirler ve apikal ile lateral yüzeylerinde düzensiz sınırları vardır. Bu bölgelerde gelişmekte olan spermatogenik hücelere kriptalar sağlayarak ev sahipliği yaparlar.

Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarının: 1) gelişmekte olan spermatogenik hücreleri desteklemek, korumak ve beslemek; 2) spermiyogenezin sonunda spermatidler tarafından atılan rezidüel cisimler olarak adlandırılan fazla hücre kısımlarını fagositoz ile elimine etmek; 3) olgun spermatidlerin aktin aracılı kasılmalarla (Spermiyasyon denilen bir süreç), seminifer tübül lümenine salınımını kolaylaştırmak ve 4) seminifer tübül lümenine proteinler ve iyonlardan zengin bir sıvı salgılamak olarak sıralanabilir.

Sertoli hücreleri Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) uyarımına cevap verirler. FSH



Şekil 2. Seminifer tübül: Sertoli hücreleri ve spermatogenik hücreler seminifer tübül epitelinin oluştururlar.

androjen bağlayıcı protein (ABP) sentezini ve sekresyonunu düzenler. ABP, testosteron ve dihidrotestosteron androjenlerine yüksek bağlanma afinitesinde olan bir salgısal proteindir. Sertoli hücreleri ayrıca inhibin ve aktivin alt ünitelerini salgırlar. İnhibin, hipotalamus ve önhipofizden salınan gonodotropin salgılayıcı faktör ve FSH üzerine negatif feedback bir etki gösterirken aktivin FSH üzerine pozitif feedback etki gösterir (2). Bununla beraber son yıllarda deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, Sertoli hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve özellikle hücre proliferasyonunda 17β -estradiol aktivitesinin oldukça önemli olduğunu göstermiştir. Sertoli hücrelerinde 17β -estradiol sinyalizasyonu plazma membranında bulunan estrogen reseptör 1 ve 2'yi etkileyerek hücrede transkripsiyonel değişiklikler yaparak testiküler gelişim, hemostazis ve proliferasyonla ilgili mekanizmaları düzenler (5) (Resim 2).

Kan-testis Bariyeri

Yan yana Sertoli hücreleri arasında tıkaçıcı bağlantılar (Okludens bağlantılar) kan-testis bariyerini oluşturur. Bariyer proteinlerin, antikorlar dâhil, gelişmekte olan spermatogenik hücrelere ulaşmasını engeller. Ters yönde de bariyer, gelişmekte olan spermatogenik hücrelerden protein sızmasını ve bir immün cevabı tetiklemesini engeller. Kan-testis bariyeri kan-beyin bariyerinin benzeridir, tek fark sonrakinin ana elemanını kapiller endotel hücrelerin tıkaçıcı kavşakları oluşturur. Tıkaçıcı bağlantılar kan-testis bariyerinde oldukça önemlidir; çünkü seminifer epiteli bazal kompartman kavşağın altı ve adluminal kompartman kavşağın üstü olmak üzere bölerler. Spermatogonyumlar bazal kompartmanda yerleşmiştir ve spermatozoidler ve spermatidler adluminal pozisyonu doldurur (2). Kan testis bariyerini oluşturan hücreler arasında postnatal ge-

lişim sırasında gecikme meydana gelmesi mayotik arrest oluşturur. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, kan testis bariyerine ait hücresel organizasyonun bozulmasının spermatogenezis sırasındaki farklılaşma aşamalarını durdurduğu belirlenmiştir. Filamin A, aktin yapısında bir moleküldür ve hücre iskeletini oluşturarak hücreler arası çapraz bağlantıların yapısına katılır. Son yıllarda yapılan çalışmalar Sertoli hücrelerinde bulunan Filamin A'nın kan testis bariyerinin organizasyonunda etkin rol oynadığını ve postnatal gelişimde aktin flaman ağını koruduğunu göstermektedir (6).

Spermatogenik Hücreler

Spermatogoniumlar bazal kompartımanda bazal lamina ile direk ilişkide olan diploid spermatogenik hücrelerdir. Sertoli hücreleri arasındaki tıkalı bağlantıların altında yer alırlar. Bu nedenle kan testis bariyeri dışındadırlar. Bu hücrelerin kök hücre özellikleri vardır. Bu sebeple erkek infertilitesinde önemli etkileri bulunmaktadır. Radyoterapi ve kemoterapiye dirençli olan spermatogoniumlar mitotik olarak bölünürler. Spermatozoonlar ve farklılaşmakta olan spermatozoonlar mayotik olarak bölünürler, radyoterapi ve kemoterapiye duyarlıdırlar. Radyoterapi ve kemoterapi gören hastalarda tedavinin sonlanması ardından spermatogonial kök hücreler spermatogenik süreci tekrar oluşturabilirler. Postmitotik Sertoli hücreleri bu tedavilere yüksek oranda dirençlidir (2).

Mitoz bölünmesini tamamlayan tip B spermatogoniumlar S fazını (DNA sentez fazı) tamamladıktan sonra mayozun profaz aşamasına girerler. Böylelikle spermatogoniuma göre 2 kat DNA içe-

ren (4N) 46 kromozoma sahip (44+XY) primer spermatozoonları oluştururlar. Bu hücreler profaz aşamasında uzun süre kalırlar. Bu sebeple histolojik kesitlerde görülen hücrelerin çoğu profaz aşamasında bekleyen spermatozoonlardır. Spermatozoon serinin en büyük hücreleridir. Birinci mayoz bölünmenin sonunda oluşan hücreler sekonder spermatozoonlardır ve 23 kromozom (22+X veya 22+Y) içeren daha küçük hücrelerdir. Kromozom sayısındaki bu azalmaya (46'dan 23'e) her hücredeki DNA miktarının azalması (4N'den 2N'e) eşlik eder. Histolojik kesitlerde görülmesi zordur, interfazda kısa süre kalarak hızla 2. mayoz bölünmeye giren kısa ömürlü hücrelerdir. Sekonder spermatozoonların bölünmesi ile DNA miktarı yarıya iner ve haploid (1N), 23 kromozom içeren spermatozoonlar oluşur (3). Bu aşamaya kadar gelen hücreler, spermatozoon üretim süreci olarak tanımlanan spermatogenezis aşamasını tamamlamış olurlar. Bu aşamadan sonra spermiyogenezis başlar. Spermiyogenezis spermatozoon üretiminin son aşamasıdır ve spermatozoonların, erkek DNA'sını ovuma aktarmak için son derece özelleşmiş hücreler olan spermatozoonlara dönüşme sürecidir. Bu süreçte hücre bölünmesi gerçekleşmez. Akrozoom oluşumunu, çekirdek yoğunlaşmasını ve uzamasını, kamçı gelişmesini ve sitoplazmanın büyük bir bölümünün kaybolmasını içeren karmaşık bir süreçtir. Semifer tübül lümenine bırakılan olgun spermatozoon oluşur (Resim 2).

İnterstisyel Doku

Semifer tübüller arasındaki boşluk bağ dokusu, sinirler, pencere kapillerler ve lenf damarları ile doludur. Bu kısımda bağ dokusuna ait hücrelerin yanında, er-

genlik döneminden sonra başka bir hücre daha işlevsel olarak belirgin hale gelir. Bu hücre çok kenarlı, yuvarlak şekilli ve merkezi nükleusludur. Küçük, lipid damlacıklarından zengin eozinofilik sitoplazması bulunan bu hücre Leydig hücresi olarak bilinir. Salgıladıkları testosteron hormonu spermatogenez, embriyonal ve fetal yaşam sırasındaki cinsiyet farklılaşması ve gonodotropin salgısının kontrolü açısından önemlidir (3).

Spermin Yapısı

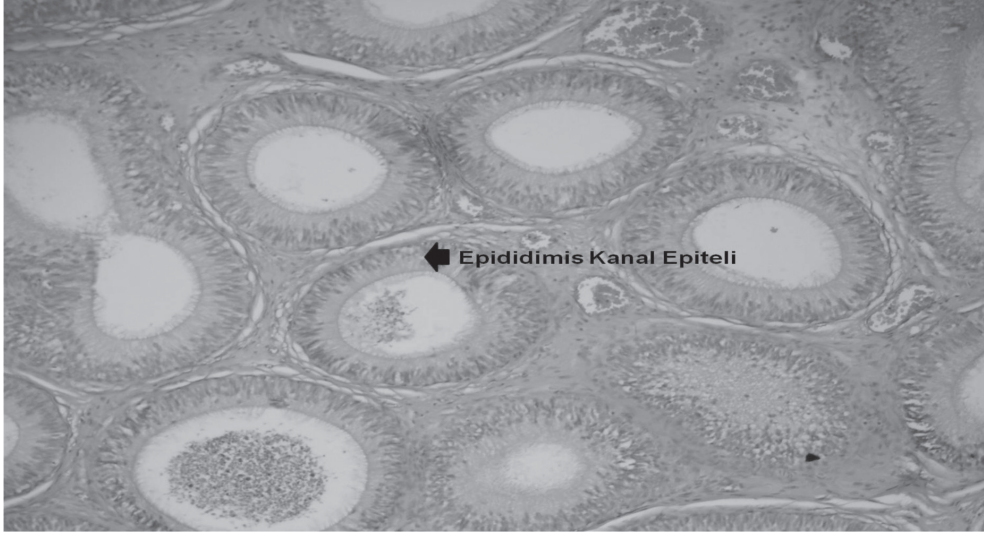
Olgun sperm baş ve kuyruk olmak üzere iki elemandan oluşur. Bir bağlantı parçası ile baş kuyruğa bağlanmıştır. Kuyruk kısmı da orta parça, esas parça ve son parça olmak üzere üç parçaya bölünmüştür. Spermin baş ve kuyruk kısımlarını bir plazma membranı sarar.

Baş, akrozomla sarılmış çekirdekten oluşur. Çekirdek yassılaştırmış yoğun bir yapıdır. Çekirdeğin anterior yarısını akrozom örter ve lizozomlarda sıkça bulunan hidrolitik enzimler (Proteazlar, asit fosfatazlar, hiyaluronidaz ve yanı sıra nöraminidaz) içerir. Genellikle akrozom, özel bir tip lizozom olarak kabul edilir. Akrozomal enzimler, oositi saran korona radyata ve zona pellusida'yı sperm girişini kolaylaştırmak için döllenme anında salınır. Bağlantı parçası, bir çift sentriyolün bulunduğu dar bir parçadır. Distal sentriyol, sperm kuyruğunun merkezi parçası olan aksoneme kaynaklık yapar. Kuyruğun orta parçası, sarmal olarak dizilmiş mitokondriyonların oluşturduğu tabaka, 9+2 mikrotübüler aksonem ve dış yoğun lifler adı verilen sperm boynundaki bağlantı parçasından kuyruk boyunca uzanan dokuz adet kolondan oluşur. Orta parçanın alt sınırı mitokondriyal sarmalın annulusta

sonlanmasıyla belirgindir. Esas parça, kuyruğun en uzun parçasıdır. Yedi dış yoğun lifçe sarılı (Orta parçadaki dokuz liften farklı) merkezi aksonem ve bir fibröz kılıftan oluşur. Fibröz kılıf, eş uzaklıktaki uzamına kolonlardan çıkan dairesel iskelet tarafından oluşturulur. Hem dış yoğun lifler, hem de fibröz kılıf, spermin öne hareketi sırasında mikrotübüler kayma ve kıvrılma için sağlam bir iskelet oluşturan proteinler olan keratin içerir. Son parça, dış yoğun lifler ve fibröz kılıfın erken sonlanmasından dolayı, sadece aksonem bulunan kuyruğun çok kısa bir parçasıdır (3).

Testis İçi Genital Kanallar

Testis içindeki genital kanallar; tubuli rekti, rete testis ve duktuli efferentestir. Seminifer tübüller testis dokusu içinde kıvrıntılı bir şekilde bulunur ve tubuli rekti olarak bilinen düz tübüllerle rete testise bağlanırlar. Rete testis tunika albuginea'nın kalınlaşması ile oluşan mediastinum testis içerisinde yer alır. Bu kanalların yüzeyi Sertoli hücrelerine yapısal olarak benzeyen tek katlı kübik epitel ile döşelidir. Rete testisten sayıları 10-20 arasında değişen efferent kanalcıklar (Duktuli efferentes) çıkar. Bu kanalcıklar hareketsiz spermlerin epididime doğru taşınmasına katkı sağlayan silli hücreleri ve lümendeki sıvının geri emilmesinde rol oynayan sterosilyalı esas hücreleri içeren prizmatik epitel ile döşelidir. Epitel, efferent kanalcıkların tanınmasını sağlayan karakteristik taraflı hatlara sahiptir. Silyasız hücreler seminifer tübüllerden salgılanan sıvının çoğunu emer. Titrek tüylü hücre aktivitesi ve sıvı emilimi, spermatozoonların epididime doğru süpürülmesini sağlayan sıvı akışını oluşturur (2,3).



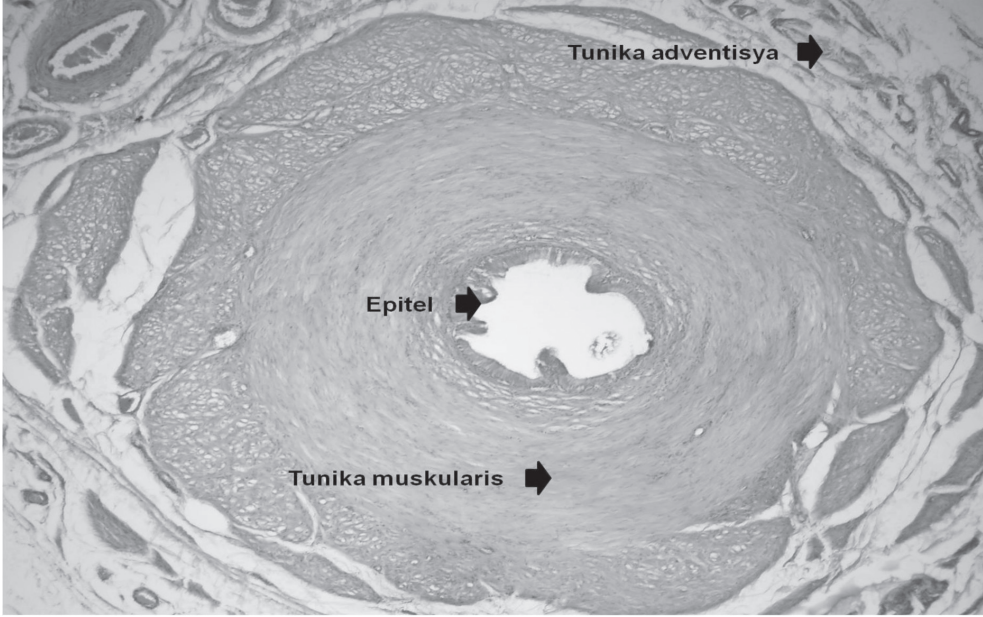
Şekil 3. Epididim yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Epitel hücrelerinin yüzeyinde stereosilyalar hücrenin yüzey alanını büyütür ve testisten spermatozoonlarla birlikte gelen fazla sıvının emilmesini sağlarlar.

Genital Boşaltım Kanalları

Epididim

Epididim, içinde spermatozoonların olgunlaştığı (Döllenme yetenekleri için gerekli olan ileriye doğru hareket etme yeteneklerini kazandıkları) oldukça kıvrımlı (4-6 metre uzunluğunda) bir tübüldür. Kanal baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç ana bölüme ayrılır. Yuvarlak bazal hücreler ve silindirik hücrelerden oluşan yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Bu hücreler peristaltik kasılmalarla spermin kanallarda ilerlemesine yardım eden düz kas hücreleri ve kapiller damarlardan zengin bağ dokusu ile çevrelenmiş bir bazal lamina üzerine oturur (2,3). Epitel hücrelerinin yüzeyinde stereosilyalar hücrenin yüzey alanını büyütür ve testisten spermatozoonlarla birlikte gelen fazla sıvının emilmesinde işlev görür. Epididim aynı zamanda spermatozoonların birkaç haftada katettikleri uzun bir depo kanal iş-

levini de üstlenmektedir. Geçiş sırasında spermatozoonlar olgunlaşır, hareket ve döllenme yeteneği edinirler. Epididimin baş kısmındaki düz kas kendiliğinden peristaltik olarak kasılır ancak kuyruğundaki kasılmayı cinsel uyarı sırasında ejakülasyonu başlatan adrenerjik sinirler stimüle eder (4). İnsan epididiminde yapılan transkriptom analizlerinde her bir epididim bölgesinin genetik ontoloji ile uyumlu olarak, farklı bir fonksiyona sahip olduğu belirlenmiştir. Buna göre baş bölgesinde hücre-hücre adezyonuna ait süreçle ilişkili genlerin büyük bir kısmı ifade bulurken, korpus epididimiste yabancı organizmalara verilen yanıtta (Bağışıklık fonksiyonu, diğer savunma mekanizmaları ve proteaz inhibitörleri) etkili olan genlerin ifadesi artmaktadır. Kuyruk bölgesinde yapılan transkriptom analizlerinde de hücre farklılaşması ve kas kasılması ile ilgili genlerin karakterizasyonu hakim olmaktadır (7) (Resim 3).



Şekil 4. Duktus deferens stereosilyaya sahip yalancı çok katlı epiteli ve oldukça kalın kas tabakası ile dikkat çekmektedir.

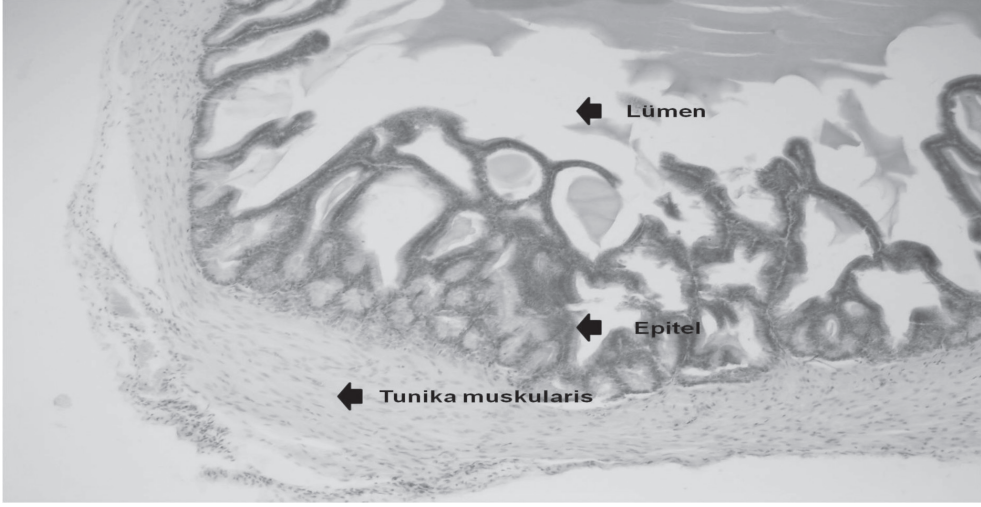
Duktus Deferens

Duktus deferens epididimden sonra başlar ve kalın bir kas tabakasından oluşan duvarı ile devam ederek prostatik uretraya açılır. Bu kalın düz kas tabakası ejakülasyon sırasında spermatozoonların fıskırmasını sağlayan güçlü peristaltik kasılmaları oluşturur. Stereosilyaya sahip yalancı çok katlı epitelinin oluşturduğu mukozasında çok sayıda kıvrımlar bulunmaktadır (Resim 4). Bu kordon prostata girmeden önce genişler ve ampulla denilen bölümü oluşturur. Ampullanın son kısmında seminal vezikül duktusuna karışır ve prostata girer, prostatik uretraya açılır. Prostata giren segmente ejakülatuar kanal denir. Duktus deferensin mukoza katmanı ampulla boyunca ejakülatuar kanalın içine kadar devam ederken kas katmanı ampulladan sonra bitmektedir.

Yardımcı Genital Bezler

Erkek üreme sisteminde yardımcı bezler seminal vezikülleri, prostat bezini ve bulbouretral bezleri (Cowper bezleri) kapsar. Seminal veziküller ve prostat seminal sıvının çoğunu üretir ve bunların fonksiyonu androjenler (Testosteron ve DHT) tarafından düzenlenir.

Seminal veziküller, uzunlukları 15 cm olan oldukça kıvrımlı iki adet kanaldır. Organdan kesitler alındığında aynı kanal farklı yönlerde gözlenebilir. Salgılayıcı granüllerden zengin, izoprizmatik ya da yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşeli kıvrımlı bir mukozası vardır. Bu granüllerin ince yapı özellikleri protein sentezleyen hücrelere benzer. Seminal veziküllerin lamina propriası elastik liflerden zengindir ve ince bir düz kas katmanı ile çevrilidir. Bu seminal veziküller spermatozoonlar için depolanma



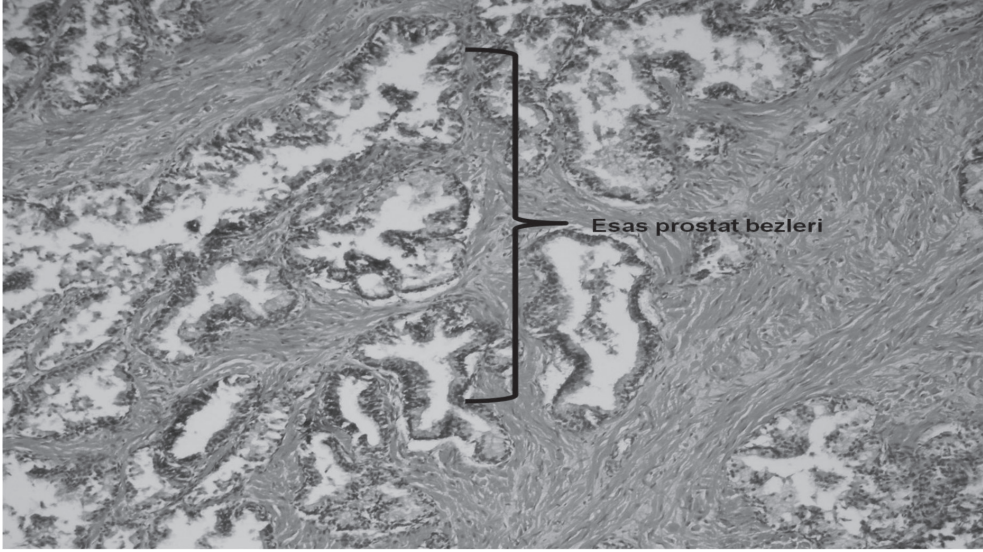
Şekil 5. Seminal veziküllerin salgılayıcı granüllerden zengin, izoprizmatik ya da yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşeli kıvrımlı bir mukozası vardır.

yeri değildir. Seminal veziküller visköz, sarımsı renkte, spermatozoonları aktive eden sitrat, inozitol, prostaglandinler ve çeşitli proteinler gibi maddeleri içeren bir salgı üretir. Erkek üreme sistemi ile bağlantılı bu bezler tarafından üretilen ve seminal sıvıya salınan karbonhidratlar, sperm hareketi için enerji kaynağını oluştururlar. Fruktoz, bu karbonhidratlar içinde en fazla bulunan monosakkarittir. İnsan ejakülatının %70'ini seminal veziküllerin salgısı oluşturur. Seminal veziküllerdeki epitel hücrelerinin boyutları ve salgılama süreçlerinin işlevsellik derecesi testosteron düzeylerine bağlıdır (Resim 5).

Prostat 30-50 adet dallanmış tübüloalveoler bezden oluşur. Bu bezlerin kanalları prostatik uretraya boşalır. Prostatta üç ayrı bölge bulunur: Birincisi merkezi bölgedir (Santral kuşak) ve bezin hacminin %25'ini kaplar. Epiteli yalancı çok katlı epitelidir ve bez hacminin %25'ini oluşturur. Prostatın tübüloalveoler bezleri izoprizmatik ya da yalancı

çok katlı prizmatik epitel içerir. Bezleri son derece zengin bir fibromüsküler stroma sarar. Prostat bezi, düz kas liflerinden zengin bir fibroelastik kapsül ile örtülüdür. Kapsülden çıkan septumlar bezin içine doğru uzanırlar ve bezi bölmelere ayırırlar; bu bölmeler erişkin erkekte kolayca seçilemez (3). Matriks metalloproteinazlar (MMP) prostat bezinin gelişmesi, büyümesi, hastalıklarla ilişkili prostatta meydana gelen doku yenilenmesi ve sekretuar sıvıların organizasyonunda görev alan enzimlerdir. Özellikle epitelyal ve stromal olarak prostat büyümesinde, MMP2'nin aktif olarak rol oynadığı bilinmekteyken MMP 9'un prostatın geç dönem atrofisinde ve erken dönemde de gelişmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (8) (Resim 6).

Bulbouretral bezleri (Cowper bezleri), membranöz uretrada bulunan ve ürettikleri mukoid sekresyonla uretranın lubrikasyonunu sağlayan parauretral bezlerdir. Tek katlı silindirik epitel ile döşelidirler. Bez septumlarına ayrılmış



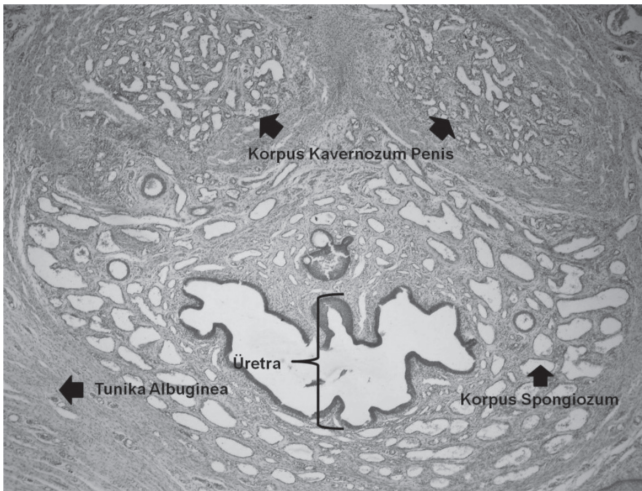
Şekil 6. Prostat: Prostatın tübüloalveoler bezleri izoprizmatik ya da yalancı çok katlı prizmatik epitel içerir. Bezleri son derece zengin bir fibromüsküler stroma sarar.

tır ve bu septumlarda iskelet ve düz kas hücreleri bulunur (9).

Penis

Penis, bir çift korpus kavernozum, orta hatta bunları birbirinden ayıran bütün-

lük göstermeyen bir septum ve ortasında penil uretrayı barındıran ventrale yerleşmiş bir korpus spongiosum olmak üzere silindir şeklinde üç yapıdan oluşur. Kavernöz cisimleri tunika albuginea sarar (Resim 7).



Şekil 7. Penis: İki adet tunika albuginea ile sarılı kavernöz cisim ve ortasında penil uretrayı barındıran ventrale yerleşmiş bir korpus spongiosum olmak üzere silindir şeklinde üç yapıdan oluşur.

Her üç silindirik yapı da ince bir deri ile örtülür. Bu erektil dokular fibroelastik bağ dokusunun oluşturduğu labirent yapıları trabekül kütleleri ve ereksiyon sırasında kanla dolan boşluklu venöz sinüslerin oluşturduğu bir damar ağı ile birbirinden ayrılmış düz kas yapılarından ibarettir. Sinüsleri tipik olarak endotel döşer. Penis damardan zengin bir yapı olmasının yanında çok yaygın bir sinir ağına sahiptir. Penil uretra korpus spongiosumun ortasında yer alır. Katlanmış bir mukozaya sahiptir. Penil uretra epiteli büyük ölçüde çok katlı prizmatik epitelyum olup, uretranın ucuna doğru çok katlı yassı epitele dönüşür. Epitelin bağ dokusuna doğru yaptığı girintilere Littre bezleri adı verilir. Bu bezler ejakülasyon öncesi salgılanan mukusu oluşturur. Littre bezleri penil uretra boyunca devam eden bezlerdir. Bu bezlerin epiteli idrara karşı koruduğu da düşünülmektedir (4).

Teşekkür

Bu bölümde, mikroskopik fotoğrafların çekilmesinde ve düzenlenmesinde bana yardımcı olan asistanım Dr. Şirin Baktı Demiray'a teşekkürlerimi bildiririm.

Kaynaklar

1. Gardner LP, James LH. Color textbook of Histology, 2. edition. Editors: Gardner LP,

- James LH. Philadelphia, W.B Saunders Company, 2001;487-508.
2. Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology. 1st Edition. Editor: Kierszenbaum AL. Missouri, Mosby, Inc., Çeviri editörü: Demir R. 2002;531-64.
3. Junqueira CL, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology, Text & Atlas, 11. edition . Editors: Luiz Carlos Junqueira, Jose Carneiro. Çeviri editörleri: Seyhun Solakoğlu, Yener Aytekin. Nobel Tıp Kitabevi, 2009;418-33.
4. Ovalle WK, Nahirney P. Netter's Essential Histology. 1st Edition. Editor: Ovalle WK. Çeviri editörleri: Muftuoglu S, Kaymaz F, Atilla P. Saunders Elsevier, 2009;377-98.
5. Lucas TF, Pimenta MT, Pisolato R, Lazari MF, Porto CS. 17 β -estradiol signaling and regulation of Sertoli cell function. Spermatogenesis. 2011;1:318-24.
6. Su W, Mruk DD, Lie PP, Lui WY, Cheng CY. Filamin A is a Regulator of Blood-Testis Barrier Assembly during Postnatal Development in the Rat Testis. Endocrinology. 2012 Aug 7.
7. Sullivan R, Legare C, Thabet M, Thimon V. Gene expression in the epididymis of normal and vasectomized men: what can we learn about human sperm maturation? J Androl. 2011;32:686-97.
8. Justulin LA Jr, Della-Coleta HH, Taboga SR, Felisbino SL. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 activity and localization during ventral prostate atrophy and regrowth. Int J Androl. 2010;33:696-708.
9. Young B, Heath JW. Wheater's Functional Histology. A text and colour atlas. 4. Edition. Editors: George Burkitt, Barbara Young, John W. Heath. Harcourt Publishers Limited, 2000;328-40.

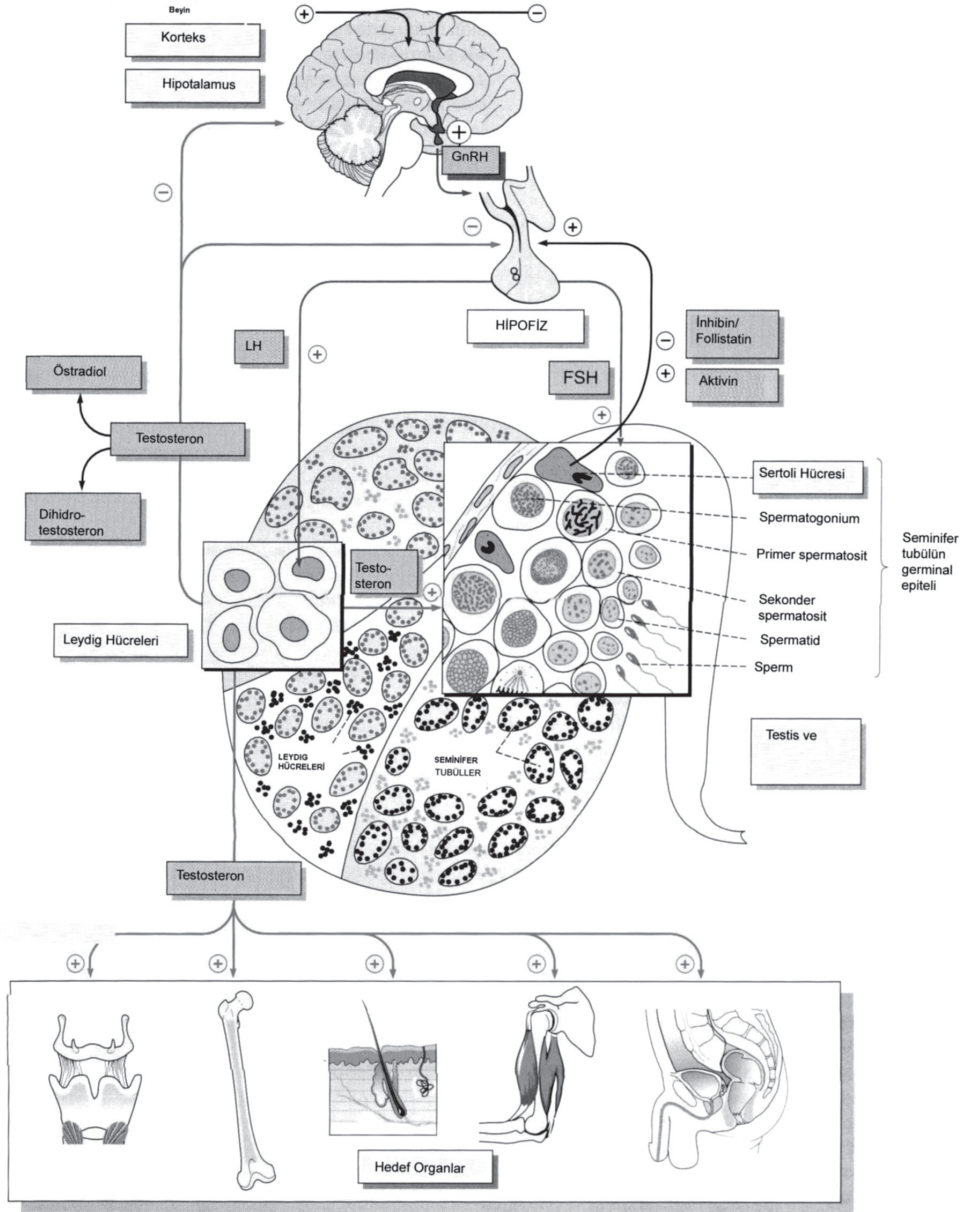
Erkeklerde Hipotalamus-Hipofiz-Testis Aksı

Dr. İsa Özbey, Dr. Tevfik Ziyapak

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın temel iki işlevi vardır. Birincisi reproduktif performans için gerekli olan seks hormonlarının fizyolojik miktarlarda salgılanmasını kontrol etmek, ikincisi ise neslin devamı için gerekli olan sağlıklı spermatogenetik hücrelerin oluşması ve olgunlaşmasını sağlamaktır. Erkeklerde hipotalamus, ön hipofiz ve testisler olmak üzere aksın üç majör komponenti vardır. Bu üç komponent birçok endokrin, parakrin ve otokrin etkileşimle birbirlerini etkilemektedir. HHG aksın türler ve cinsler arasında farklılıklar göstermesi, yaşamın değişik dönemlerinde fonksiyonlarının artma ve azalma göstermesi, mevsimsel değişkenlerden etkilenmesi ve günün değişik saatlerinde fonksiyonel aktivitede değişkenlik göstermesi (Sirkadiyen ritm), aks ile ilgili yapılan çalışmaları zorlaştırmaktadır.

Klasik bilgi olarak hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salgılanmakta, kısa bir portal dolaşım ile yüksek konsantrasyonlarda ön hipofizdeki reseptörleri aracılığı ile gonadotropik hücreleri uyarmakta ve bu hücrelerden luteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) salgı-

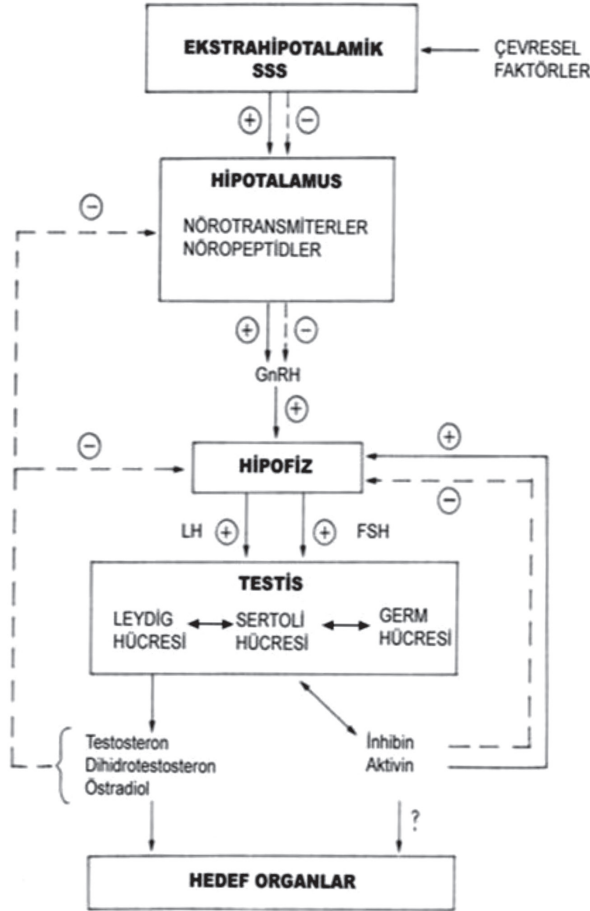
lanmaktadır. Ön hipofiz ile testisler arasında portal bir dolaşım olmadığından LH ve FSH sistemik dolaşıma katılarak testislere ulaşmaktadır. LH testislerdeki Leydig hücrelerini uyarak testosteron (T) salınımına yol açarken, FSH Sertoli hücrelerini uyarak başta seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve inhibin olmak üzere onlarca molekülün salgılanmasına yol açmakta spermatogenezin başlatılması ve devam ettirilmesinde rol almaktadır. Hipotalamus, hipofiz ve testislerden salınan hormon ve diğer hormonal yapıda olmayan moleküller arasında mekanizmaları henüz tam olarak anlayamamış negatif ve pozitif feedback'ler olduğu gibi hücrelerarası ve hücre içi birçok parakrin ve otokrin etkileşimler de söz konusudur (Şekil 1 ve 2). Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetik bilimindeki baş döndürücü gelişmeler ileride HHG aks ile ilgili klasik bilgilerimizin kısmen de olsa değişeceğini göstermektedir. Buna bir örnek olarak FSH salınımında GnRH'dan bağımsız bir şekilde etkili olan inhibin-aktivin-follistatin sistemi verilebilir. Konunun ilerleyen bölümlerde bu konular daha detaylı olarak irdelenecektir. Literatürde HHG aksı ile ilgili oldukça fazla sayıda araştırma



Şekil 1. Testislerin fonksiyonel organizasyonunun şematik görünümü.

yapılmış olmasına rağmen, bu araştırmaların çoğunun deney hayvanlarında ve/veya in-vitro yapılmış olması, sirkadiyen bir ritimle çalışan aksın monitörizasyonunun insanlarda oldukça güç olması, insan-

larda yapılmış olan araştırmalar arasında birçok çelişkinin bulunması, değişik türlerde aksın işlevinin birbirine aynı olması bu araştırma bilgilerinin klasik bir kitap bilgisi olarak verilmesini sakıncalı



Şekil 2. Erkek hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın şematik görünümü. FSH, folikül uyarıcı hormon; LH, Luteinize edici hormon; GnRH, gonadotropin serbestleştirici hormon; SSS, santral sinir sistemi.

kılmaktadır. T'un kemirgenlerde FSH salınımını artırması yanında primat ve insanlarda azaltmasını bu karışıklıklara bir örnek olarak verebiliriz. Bu nedenle bu bölümde aksla ilgili bilgiler alt başlıklar halinde mevcut klasik bilgiler ve literatür bilgisi ile karşılaştırılarak sunulacaktır.

Hipotalamo-Hipofizer Sistemin Fonksiyonel Organizasyonu

İki gonadotropik hormon olan LH ve FSH ön hipofizin gonadotropik hücrelerinden üretilir ve salınır. Bu iki hormonun

ismi kadında yaptıkları fonksiyonlardan gelmektedir. Erkeklerde testislerde steroid sentezi ve spermatogenezi kontrol etmektedirler (1). Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta hipofiz bezi merkezde yer alıp, hipotalamik gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH) kontrolünde fonksiyon yapmakta ve testiküler fonksiyonları düzenlemektedir. GnRH pulsatil bir şekilde salgılandığı için LH'da daha belirgin olmak üzere gonadotropinler de buna paralel olarak pulsatil bir şekilde salgılanmaktadır. Hipofizer fonksiyon,

hem direk hem de hipotalamik negatif feedback etkisi ile gonadal steroidlerin kontrolü altında işlemektedir. Sıkı anatomik ve fonksiyonel ilişkiden dolayı hipotalamus ve hipofiz hemen daima tek bir fonksiyonel ünite olarak değerlendirilmektedir. Hipotalamus klasik olarak periventriküler, medial ve lateral olmak üzere üç longitudinal zondan oluşmaktadır. İlk iki parçası nöroendokrin ve visseral fonksiyonları kontrol eden nükleusları içerirken, son parçası beyin ve limbik sistemle bağlantılar oluşturmaktadır. Ventral parçasındaki median eminens bölümündeki hormon salgılayan nöronların aksonal terminalleri hipofizer portal kapiller pleksuslar ile birleşerek salgılarını buraya bırakılmaktadırlar. Median eminens kan-beyin bariyeri dışında kaldığından, bu dolaşımdan etkilenmemekte ve superior hipofizer arterlerden beslenmektedir. Hipofiz bezi hipotalamus altında sella tursika içerisinde yer almakta ve optik kiazma ile komşuluk yapmaktadır. Bu nedenle hipofiz tümörlerinde görme bozuklukları erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Gonadotropik hücreler ektodermden kaynaklanan hipofiz bezinin adenohipofiz olarak da bilinen ventral kısmında yer almaktadırlar. Adenohipofiz ise anatomik ve fonksiyonel en önemli parça olan pars distalis (Anterior lob), pars intermedia ve pars tuberalis bölümlerinden oluşmaktadır. Gonadotropin üreten hücreler, adenohipofizin %15'ini oluşturan, bazofilik ve PAS-pozitif boyanan gonadotropik hücrelerdir. LH ve FSH aynı hücrelerden salgılanmaktadır. Gonadotropik hücrelerin %80'i LH ve FSH içerir (2). Bu hücrelerde çok iyi gelişmiş retiküler endoplazmik retikulum (RER), büyük bir Golgi kompleksi ve zengin sekretuar granüller vardır. Normal erişkin bir erkekte hipofiz bezi yak-

laşık olarak 700 IU LH ve 200 IU FSH içermektedir. Kastrasyon veya primer hipogonadizmde bu hücrelerde vakuol sayısı artıp, hücreler büyüdüğü için kastrasyon hücreleri olarak adlandırılırlar. Gonadotropik hücreler ile prolaktin salgılayan hücreler arasında sıkı bağlantılar olduğundan iki hücre arasında parakrin etkileşimler olmaktadır (3-5).

Erkek Reprodüktif Aksının Gelişimi

Erkek fetusun intrauterin gelişimi sırasında, Leydig hücreleri seminifer tübüller arasındaki testisin konnektif doku stromasının mezenkimal prekürsör hücrelerinden farklılaşır. Bu süreç gebeliğin 7. haftasından itibaren oluşmaya başlar ve bu dönemde fetal sirkülasyonda androjenler saptanır hale gelir. Leydig hücrelerinin steroidogeneze başlaması ile androjen bağımlı erkek üreme sistemi de farklılaşmaya başlar. Erken gebelik döneminde fetal hipofiz FSH ve LH sentezleme, depolama ve yüksek konsantrasyonlarda sekrete etme yeteneğine sahiptir. Gebeliğin ortalarında FSH ve LH pik yapar. Gebeliğin son dönemlerinde FSH ve LH düzeylerinin düşmesi HHG aksın gonadal steroidlere negatif feedback etkisine yanıt vermeye başlamasına bağlıdır (4). Ancak anensefalik fetuslarda Leydig hücre gelişiminin devam etmesi gonadotropinlerin şart olmadığını göstermektedir. İntrauterin dönemde plasentadan salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG) Leydig hücre gelişimi ve androjen sentezinden sorumludur (6,7).

Doğumdan sonra maternal hCG uyarısının kesilmesine bağlı olarak Leydig hücrelerinde kısa süreli bir regresyon gözlenir. Yaşamın 2-3. aylarında tekrar Leydig hücre diferansiyasyonu başlar ve kısa süreli bir serum T yükselmesi gözlenir. Bu etkinin gonadotropin yük-

selmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yaşamın ilk 2-6 aylarında oluşan bu androjen artışının hipotalamus, karaciğer, penis, prostat ve skrotum gibi androjen bağımlı organların tanınması ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde etkileşimleri için gerçekleştiği sanılmaktadır. Nitekim yenidoğan döneminde bu androjen artışını gerçekleştiremeyen erkek bebeklerin pubertal androjen bağımlı penis büyümelerinin yetersiz kaldığı bildirilmiştir (8).

Bundan sonra pubertal gelişime kadar Leydig hücreleri tekrar regresyona uğramakta, testisler ve HHG aks sessiz bir döneme girmektedir. Serum LH ve FSH düzeyleri 6-8, T düzeyi ise 10-12 yaşlarında dereceli olarak artmaya başlar ve LH düzeyi erişkin dönemde 116 kat artış gösterir. Hipotalamustan GnRH'nun pulsatil salınımı 12 yaş dolaylarında oturmaya başlar. Puberte döneminde GnRH'nun pulsatil salınımının geceleri daha fazla olması kısmen de olsa pineal bezden salgılanan melatonin hormonunun gece aktivitesinin azalmasına bağlıdır. Gonadostat hipotezine göre puberte dönemine kadar HHG aksın sessiz kalmasını sağlayan mekanizmalar, melatonin hormonunun hipersekresyonu ve T'nun 5 alfa-redüktaz ve 3 alfa-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimleri ile daha zayıf feedback etkileri olan dihidrotestosteron (DHT) ve androstenediol gibi androjenlere dönüşümü ile olmakta ve bu dönemde testisler steroidogenez yeteneğini kazanmaktadır. Puberteye geçiş, bunların dışında beslenme durumu ve vücudun büyüme hızından da etkilenmektedir. Büyüme hormonu (GH) ve parakrin mediatörü olan insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I)'in de reproduktif sistem üzerinde stimülatör etkileri olduğu gösteril-

miştir (9). Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, vücutta yağ dokularının dağılımından sorumlu bir sitokin olan leptin'in puberte gelişiminde ve HHG aksın modülasyonunda rol aldığı, leptin reseptör geni defektlerinde erken obezite ve pubertal gecikme olduğu bildirilmiştir (9-13). Leptinin gonadotropin salınımını artırdığı (14), testiste reseptörleri olduğu ve burada inhibitör etki gösterdiği bildirilmesine rağmen, etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır (15).

GnRH'nın Yapısı

GnRH, hipotalamustaki GnRH nöronlarından üretilen bir decapeptittir. Bu nöronlar embriyolojik gelişim döneminde olfaktör nöronlardan kaynaklanmakta ve bazal ön beyin boyunca hipotalamusa migrate olmaktadır. Bu nöronal migrasyon, bir adezyon molekülü olan N-CAM kılavuzluğunda olmaktadır. Kallmann Sendrom'lu hastaların yaklaşık %10'unda X kromozomu üzerinde bulunan Kal-1 geninde mutasyon veya delesyon saptanmıştır. Bu gen anosmin-1 proteinini kodlar ve anosmin-1 yokluğunda olfaktör nöronların farklılaşması ve migrasyonu yetersiz kalarak Kallmann Sendromu'ndaki anozmi veya hipozmiye yol açar (16). Son yıllarda klasik GnRH dışında iki GnRH molekülü daha izole edilmiş olmasına rağmen, fizyolojik rolleri henüz tam olarak tanımlanamamıştır (17). GnRH'nın yarılanma ömrü çok kısa olup (<10 dk), hipofiz bezine sekrete edildikten sonra burada bazı peptidaz sistemleri ile parçalanır. GnRH'nın aminoasit sekanslarının tanımlanması, sentetik GnRH analogu ve antagonistlerinin üretilmesine olanak sağlamış ve A. Schally'e nobel barış ödülü kazandırmıştır.

GnRH'yı kodlayan gen 8p21-p11.2 kromozomal bölgede olup 4 ekson ve 3 intron içermektedir. Östrojen reseptörleri 5. yan bölgesine yapışır (18). Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalarda hiçbir canlı türünde GnRH nöronları üzerinde östrojen ve progesteron reseptörü saptanmamıştır. Bu reseptörlerin galanin, gama aminobütirik asit (GABA) ve glutamat salgılayan hücrelerde saptanması gonadal hormonların GnRH üzerindeki negatif feedback etkilerini parakrin etki ile gerçekleştirebilecekleri görüşünü doğurmuştur (19).

GnRH'nın Sekresyonu

Hipotalamus ile ön hipofiz arasında iki yönlü akım gösteren bir mikrovasküler portal dolaşım olduğundan, GnRH sistematik dolaşıma geçmeden yüksek konsantrasyonlarda ön hipofize ulaşabilmektedir (5). Hipofizden hipotalamusa doğru akım olmasına rağmen LH ve FSH'nun bu yolla GnRH üzerine negatif feedback etkilerinin olup olmadığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (20). Ayrıca, hayvan çalışmalarında hipofiz salgılarının direk olarak kavernoöz sinüse, karotis arterlerine ve beyin-omurilik sıvısına yüksek konsantrasyonlarda geçebildiği gösterilmiştir. İnsanlarda pratik olmamakla birlikte bazı hormon salgılayan hipofiz tümörlerinde bu bölgelerden bakılacak kan örneklerinin tanıda yararlı olacağı teorik olarak olasıdır. Hipotalamustan GnRH dışında, somatostatin, galanin, norepinefrin, nöropeptid-Y, nörotensin, beta-endorfin ve dopamin gibi birçok molekülün salgılandığı ve bu moleküllerin büyük olasılıkla etkilerini GnRH üzerinden gerçekleştirdikleri sanılmaktadır (21-23). GnRH 1970 yılında ortaya çıkarılmış, hipotalamus dışındaki bazı beyin bölgelerinden de salındığı en azından

hayvanlarda gösterilebilmiştir. Hipotalamus dışından salgılanan GnRH'nın LH ve T dan bağımsız olarak seksüel davranışı kontrol ettiği ve bu etkilerini olasılıkla limbik sistem üzerinden gerçekleştirdiği iddia edilmiştir (5). Bazı çalışmalarda GnRH'nın kendi salınımını inhibe ettiği de gösterilmiştir (Otonegatif etki). Ayrıca, beyinde LH reseptörünü kodlayan m-RNA'nın gösterilmesi LH'in da GnRH salınımını negatif etkileyebileceği görüşünü doğurmuştur (24). GnRH, başta amigdal, olfaktör ve vizüel korteks olmak üzere beynin diğer bölgelerinden gelen uyarılarla esas olarak hipotalamustan salgılanmaktadır. GnRH üç değişik ritmiteden etkilenmektedir. Birincisi mevsimsel olup, Haziran-Temmuz aylarında pik yapar ve kış-erken ilkbahar aylarında en düşük düzeye inmektedir. Buradaki olası etkinin güneş ışığından çok ısı artışına bağlı olduğu kabul edilmektedir (25). İkincisi sirkadiyen ritimdir ve sabahın erken saatlerinde testosteronun en yüksek serum düzeylerine ulaşmasından sorumludur. Bu mekanizmadan pineal bezden salgılanan melatonin hormonunun sorumluluğu olduğu sanılmaktadır. Üçüncüsü ise pulsatil salınım olup, GnRH'nın her 90-120 dakikada bir pik yapmasıdır (5). Pulsatil salınımın mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da galanin ve nitrik oksit (NO) gibi noradrenerjik uyarıların rolünün olabileceği ileri sürülmüştür (26). GnRH'nın bu üç mekanizmadan etkilenmeyen düşük düzeylerde bazal salınımı da mevcut olup, bu bazal GnRH, LH'dan çok FSH salınımını etkilemektedir. Erkeklerde GnRH salınımını kontrol eden majör hormon T olup, negatif feedback etkisini hem hipotalamik hem de hipofizer düzeylerde göstermektedir. T'un negatif feedback etkisi direkt veya metabolitleri olan DHT ve östradiol yo-

luyla olmaktadır. T ve metabolitlerinin negatif feedback etki bölgeleri literatürde çok çelişkili olmakla birlikte, son çalışmalar T ve DHT'un esas olarak hipotalamik düzeyde etkili olduğunu ve GnRH'nun salınım sıklığını (Frekansını) inhibe ettiğini, östrojenlerin ise daha çok hipofizer düzeyde LH ve FSH'nın salınım amplitüdünü azalttığını göstermektedir (27).

GnRH'nın Etki Mekanizması

GnRH hipofiz düzeyindeki etkilerini steroidojenik faktör (SF-1) olarak bilinen spesifik reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirmektedir (28). HHG aksın gelişimi ve matürasyonu için SF-1, Pit-1 ve Pro-Pit-1 gibi transkripsiyon faktörlerine gereksinim vardır. Son zamanlarda ikinci bir GnRH reseptör geni tanımlanmış, ancak rolü henüz tam olarak anlaşılabilmiştir (29). Hipofiz düzeyinde GnRH-reseptör etkileşiminden sonra hormon-reseptör kompleksi oluşur ve bu etkileşim sonucunda diaçilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) açığa çıkarak hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum mobilizasyonuna ve hücre dışı kalsiyumun hücre içerisine girişinde artışa yol açar. Daha sonra DAG ve kalsiyum, protein kinaz C (PKC)'yi aktive ederek, protein fosforilasyonuna ve kalsiyum kanallarının aktivasyonuna yol açmaktadır. Hücre içi kalsiyum artışı egzozitoz yoluyla hızlı bir şekilde gonadotropin serbestleşmesine yol açar ve daha sonra hormon-reseptör kompleksi lizozomda parçalanarak fonksiyonsuz hale gelir. GnRH pulsatil bir şekilde verildiğinde kendi reseptörlerini hızla artırarak etki eder, infüzyon kesildiğinde ise hemen reseptör sayısını azaltabilmektedir. Buna GnRH'nın otonegatif etkisi denilmektedir. Devamlı GnRH infüzyonu yapıldığında ise, başlangıçta

reseptör sayısı artmakta, devamında ise desensitizasyon oluşmaktadır. GnRH reseptörünün bu özelliğinden dolayı, GnRH agonistleri klinikte medikal kastasyon amacıyla başarıyla kullanılmakta, ancak desensitizasyon mekanizması tam olarak anlaşılabilmiştir (1).

GnRH Salınımını Etkileyen Nörotransmitter ve Diğer Faktörler

- 1. Opioid Peptidler:** Eroin ve diğer potent opiat kullanan erkeklerde seksüel fonksiyonlarda ve serum LH ile T düzeylerinde azalma saptanması, opiatların HHG aksı etkilediği görüşünü doğurmuştur (5). Daha sonra yapılan deneysel çalışmalarda morfin uygulamasının LH salınımını azalttığı, aksine mü-reseptör antagonistleri olan nalokson ve naltrekson'un pulsatil LH salınımını artırdığı gösterilmiştir (30,31). Endojen opiatların etkisinin androjen reseptörlerinden bağımsız olduğu testiküler feminizasyonu olan hastalarda gösterilmiştir. Opiaterjik sistemin prepubertal dönemde pulsatil LH salınımını bas-kılamada rol aldığı sanılmaktadır (32-34). Ağır fiziksel, emosyonel ve metabolik stres (Geniş yanıklar, akut üremi, ağır fiziksel egzersiz, ağır anksiyete veya depresyon gibi) durumlarında HHG aks suprese olmakta ve bu etkiler kısmen de olsa opiaterjik sistem üzerinden olmaktadır (35).
- 2. Androjenler:** Yüksek dozlarda anabolik steroid alınımından sonra erkeklerde GnRH supresyonu veya GnRH'nın LH salgılatma yeteneğinde azalma sonucu endojen T salınımı da inhibe olur (36). Aromatize olmayan androjenler hipotalamus düzeyinde GnRH salınımını azaltırken, aromatize olabilen androjenler

(T gibi) daha çok östradiole dönüşükten sonra akut olarak LH salınım sıklığını ve gecikmiş olarak da LH salınım amplitüdünü azaltır (5). Konjenital 5-alfa redüktaz enzim eksikliği olan hastalarda, LH pulse amplitüdünün artmış olması, DHT'un GnRH üzerinde negatif feedback etkisinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca aromataz inhibitörlerinin, GnRH ve gonadotropin salınımını artırması, T'nun negatif feed-back etkisinin hipofiz düzeyinde androjen reseptörlerinden çok östrojen yolu ile olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak androjenlerin negatif feedback etkisi hipotalamus ve hipofiz düzeyinde hem direkt etki hem de DHT ve/veya östradiole dönüşüm sonucu olmaktadır. T, esas olarak hipotalamus düzeyinde etkili iken, östradiol ön hipofiz düzeyinde etkili olmaktadır. Ayrıca LH salınımını daha çok T, FSH salınımını ise östradiol inhibe etmektedir (27).

3. **Östrojen:** Aşırı östrojen salınımı olan erkeklerde jinekomasti ve kadın tipi yağlanmanın olması gibi feminizasyon belirtilerinin ve libido azalması, impotans ve prostat hacminde azalma gibi androjen yetersizliği belirtilerinin ortaya çıkması, östrojenlerin HHG aksı baskıladığı görüşünü doğrumuştur. Antiöstrojen kullanımının LH salınımını artırması da bu görüşü doğrulamaktadır (37). Özet olarak, östrojen erkeklerde plazma LH biyoaktivitesini, pulsatil GnRH amplitüdünü ve salınım frekansını azaltmakta ve östrojenin bu negatif feedback etkinliği T'dan 1000 kat daha güçlü olmaktadır. Kadınlarda erkeklerden farklı olarak östrojenin LH salınımı üzerine olan etkisi trifaz-

zik bir şekilde olmakta (Başlangıçta supresyon, ikincil olarak geçici yükselme ve son olarak tekrar azalmaya yol açmaktadır) ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir (38).

4. **Alfa Adrenerjik Yol:** Rhesus maymunlarına alfa-adrenerjik reseptör antagonisti verildiğinde GnRH aktivitesinin hızla azaldığı gözlemlenmesine rağmen (39), aynı etki insanlarda gösterilememiştir (40). Ancak, akut alkolik abstinens sendromunda santral noradrenerjik aktivitenin ve buna bağlı olarak pulsatil LH salınımının artması, alfa adrenerjik sistemin HHG aks üzerine pozitif etkisinin olduğunu göstermektedir (3).
5. **Serotonin:** Ratlarda serotoninin GnRH üzerine supresif ve uyarıcı etkileri gösterilmişken, insanlardaki etkisi hakkındaki bilgilerimiz oldukça sınırlı kalmıştır (41). Selektif bir serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetin hidroklorid ile sağlıklı erkeklerde yapılan bir çalışmada, serotoninin LH salınımı üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada postmenapozal kadınlarda serotoninin prolaktin salınımını artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle serotoninin HHG aks üzerine prolaktin yolu ile etkisinin olabileceği speküle edilmiş, ancak kesin olarak ispatlanmamıştır (42).
6. **Dopaminerjik Yol:** Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar ve sağlıklı erkekler üzerinde yapılan çalışmalarda, dopaminin GnRH'nun LH salgılatma etkinliğini azalttığı gösterilmiş, ancak mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (43).
7. **Sağlıklı Yaşlanma:** Birçok çalışmada sağlıklı erkeklerde yaşlanma ile birlikte (50 yaş ve üzeri) serum total T ve ser-

best T düzeylerinde progresif azalma olduğu gösterilmiştir. Bazal LH'nun artması ve pulsatil LH'da yeterli artış olmaması GnRH'nun jeneratör fonksiyonunun azaldığını göstermektedir. Ancak ön hipofizde gonadotropik hücre rezervi de azaldığı için LH ve FSH serum düzeylerinde beklenen artış genç yaşlardakinden daha az olmakta ve ön hipofizin ekzojen GnRH'ya yanıtı azalmaktadır. Sağlıklı yaşlanma ile birlikte ayrıca LH'nin biyoaktivitesi, Leydig hücrelerinin LH'ya yanıtı ve Sertoli hücrelerinin FSH'ya yanıtı da azalmaktadır (44). Yakın zamanda yapılan çalışmalar Leydig hücrelerindeki yaşlanmanın steroidogenezin yan ürünlerinden açığa çıkan serbest oksijen radikallerinden kaynaklandığını göstermektedir (45). Spermatogenez devam ettirebilmek için yüksek konsantrasyonlarda intratestiküler T'na gereksinim olduğundan 40 yaş üzeri erkeklerin bir yıl içerisinde eşini gebe bırakabilme şansı, 25 yaşından daha genç bir erkeğe göre %50 daha azdır (46).

Gonadotropinler

Glikoprotein yapısında hormonlar olan LH ve FSH, ön hipofizden salgılanmakta ve gonadların gelişimini, matürasyonunu ve fonksiyonlarını kontrol etmektedirler. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve hCG gibi alfa ve beta olmak üzere iki polipeptid zincir içermektedirler. Bu glikoprotein yapısındaki hormonların tümünün alfa alt ünitleri benzerdir, ancak beta alt ünitleri yapısal benzerlik göstermesine rağmen fonksiyonları tamamen farklıdır. Bütün alt ünitleri kodlayan genler farklıdır (47). FSH-beta alt ünitesinin geni 11. kromozomun üzerinde, LH-beta alt ünitesinin geni ise, 19. kromozomun üzerinde bulunmaktadır. LH

ve hCG-beta alt ünitleri oldukça benzer yapıda olup aynı reseptör üzerinden etkilerini göstermektedirler. LH ve FSH farklı terminal glikolizasyonlara sahip olduklarından yarılanma ömürleri de farklıdır. LH, N-asetil glikozamin sülfat bakımından zengin olduğundan spesifik karaciğer reseptörleri ile etkileşime girerek kısa sürde sirkülasyondan uzaklaştırılır. Aksine, FSH predominant olarak siyalizedir ve karaciğerin metabolize edici etkisinden kurtulabilmektedir. Bunun sonucunda LH'nun yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 dakika, FSH'ınki ise iki saat olmaktadır (48). Bu nedenle, her iki gonadotropin de GnRH'nun pulsatil uyarısı ile eşzamanlı olarak salgılanırlar, ancak LH oldukça pulsatil, FSH ise daha az pulsatil bir ritim göstermektedir (49).

Gonadotropinlerin Sekresyonu

Adenohipofizde LH ve FSH salgılandıktan sonra farklı sekresyon granülleri içerisinde depolanır ve GnRH stimülasyonu ile hızlı bir şekilde serbestleşirler. Bununla birlikte, bu moleküllerin belli bir miktarı sekresyon granüllerinde depolanmayıp, direkt olarak sistemik dolaşıma salınır. FSH'da bu ikinci yol daha belirgindir. Her iki gonadotropinin farklı granüllerde depolanması ve farklı reseptörlere sahip olmaları yanında, FSH'nın daha çok düşük frekanslı GnRH'ya yanıt vermesi ve kısmen de olsa aktivin molekülünün kontrolünde olması, bu iki gonadotropinin farklı pulsatilitede salınımlarını açıklamaktadır (50). LH ve FSH gebeliğin 10. haftasında hipofizde, 12. haftasında ise periferik kanda ölçülebilmektedir. Fetal ve infantil dönemde FSH, LH'dan daha fazla salgılanır ve yaşamın bu evrelerinde FSH/LH oranı kızlarda erkeklerden daha yüksektir. T, fetal testisten gebeliğin 10. haftasından itibaren maternal hCG ve fetal LH'nin etkisi

ile salgılanmaya başlar. LH-beta alt üniti geninde mutasyon sonucu biyolojik inaktivasyon olan fetüslerde normal seksüel matürasyon olması, maternal hCG'nin ne kadar önemli role sahip olduğunu göstermektedir (51). Ayrıca androjen reseptörü mutasyonlarında testiküler feminizasyonun ortaya çıkması da bu görüşü desteklemektedir (52).

Gün içerisinde serum FSH ve LH düzeylerinde dalgalanmalar olmaktadır. Bu dalgalanma oranları LH için %50-70 iken, FSH için %5-10 oranında kalmaktadır. Bu nedenle serum hormon düzeylerinin değerlendirilmesi gerektiğinde, FSH için tek kan örneği yeterli iken, LH için sabah 20'şer dakika arayla alınan üç kan örneğinin karıştırılarak ölçüm yapılması daha uygundur.

Prepubertal dönemde HHG aksın dinamik olmayıp sessiz kalması, hipotalamusun steroidlere aşırı duyarlı olması sonucu GnRH salınımının aşırı azalması yanı sıra, santral sinir sistemi ve leptin'in de rolleri olduğu sanılmaktadır (4).

Gonadotropinlerin Etki Mekanizması

FSH ve LH etkilerini spesifik reseptörleri aracılığıyla oluştururlar. Her iki gonadotropinin reseptör genleri 2. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Gonadotropinlerin reseptörlerine bağlanması ile G protein aktivasyonu, cAMP artışı ve protein kinaz aktivasyonu oluşur. Ancak, asıl etkilerini hücre içi cAMP artışı yoluyla gerçekleştirirler. Son çalışmalarda FSH ve LH'nin hedef hücrelerde kalsiyumun hücre içerisine girişini artırdıklarının saptanmasına rağmen, bu mekanizmanın fizyolojik önemi tam olarak bilinmemektedir (53).

İnhibin-aktivin-follistatin Sistemi

İnhibinin non-steroid selektif bir FSH inhibitörü olduğu 6 dekat öncesinden

bilinmesine rağmen, son yıllarda yapılan yoğun çalışmalarla inhibin dışında aktivin ve follistatin gibi benzer yapıya sahip moleküllerin de HHG aksın düzenlenmesinde rol oynadığı saptanmıştır. İnhibin, aktivin, follistatin, transforming büyüme faktör-beta (TGF-beta) ve müllerian inhibe edici faktör (MIF) yapısal olarak birbirlerine çok benzeyen aynı glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. İnhibinin alfa ve beta olmak üzere dört prekürsörü vardır ve bu prekürsörlerin değişik kombinasyonlarından inhibin A, inhibin B ve aktivin oluşmaktadır. Asıl etkili olan molekül inhibin B'dir. Bazı çalışmalarda inhibinin yalnızca puberte öncesi dönemde bazal FSH salınımını inhibe ettiği ileri sürülmesine rağmen (54,55), daha sonraki çalışmalar bu molekülün erişkin dönemde de etkili olduğunu göstermiştir (56,57). Bir çalışmada inhibinin etkisinin nötralize edilmesi ile LH'nin GnRH'ya yanıtının arttığı gösterilmiştir (58). Bu bulgu klinikte serum FSH düzeyi yüksek, T düzeyi normal olan infertil hastalara uygulanan GnRH'ya LH yanıtının artmasına benzerlik göstermektedir. Buna rağmen, inhibinin LH üzerindeki negatif etkisi spekülatif olarak kalmıştır. İnhibin, erkeklerde esas olarak Sertoli hücrelerinden salınmasına rağmen, Leydig ve germ hücreleri ile hipofiz ve beyin hücrelerinden de salgılandığını gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle inhibinin intragonadal steroidogenez ve spermatogenezde rolü olabileceği iddia edilmiştir (59-62). İnhibin, Sertoli hücresinden FSH uyarısı ile salındığından, Sertoli hücre fonksiyonunu gösteren bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. Aktivin, Sertoli hücresi ve hipofizden salınıp FSH sekresyonunu stimüle eden bir moleküldür ve etkisi GnRH'dan bağımsız olup GnRH reseptör antagonistleri ile inhibe edilememektedir.

GnRH'dan farklı olarak pulsatil salınımdan çok bazal salınımı uyarmaktadır (63). Follistatin ise gonadlardan ve hipofizden salınarak, yüksek etkili aktivin bağlayan bir protein olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle follistatin, aktivin-bağlayıcı protein olarak adlandırılmıştır. Böylece follistatin indirek olarak FSH salınımını inhibe etmektedir (64). İleride her üç molekülün rekombinant formlarının üretilmesi infertilite alanında çığır açacak gibi görünmektedir.

Hipotalamus-Hipofiz-Testis Aksı ile İlgili Son On Yılda Elde Edilen Yeni Bulgular

Son on yıla kadar hipofizden salgılanan gonadotropinlerin salınımında direk rol alan hipotalamik regülatör tek hormonun GnRH olduğu sanılmakta ve HHG aksında üreme sisteminde rol alan başka primer etkili nöropeptid yapıda hormonun bulunmadığı kabul edilmekte idi. GABA, opiatlar, gonadal seks steroidleri ve inhibin gibi diğer nörokimyasal madde ve periferik hormonların gonadotropin salınımı üzerine etkileri bir dereceye kadar ve genellikle sekonder yollarla olmaktadır. Bu klasik bilgi 2000 yılında vertebralaların hipotalamusunda gonadotropin salınımını inhibe eden bir nöropeptidin keşfedilmesiyle yıkılmıştır. Tsutsui ve arkadaşları bildircinlarda hipofizer gonadotropin salınımını direkt inhibe eden yeni bir hipotalamik decapeptid tespit etmiş [Ser-Ile-Lys-Pro-Ser-Ala-Tyr-Leu-Pro-Leu-Arg-Phe-NH₂ (SIKPSAYLPLRFamide)] ve bu maddeye Gonadotropin inhibe edici hormon (Gonadotropin-inhibitory hormone = GnIH) ismini vermişlerdir (65,66). Aynı grup daha sonraki çalışmalarında GnIH molekülünün ortologlarını balıktan insana kadar diğer birçok vertebralıda da tespit etmişlerdir (İnsanda RFRP-1 ve RFRP-3 ortologları) (67).

GnIH nöronları hipotalamustaki paraventricüler nükleus (PVN)'ta lokalize olup, majör uzantıları hipotalamustaki median emminense kadar ulaşmaktadır (68). GnIH hormonunun hipofizde reseptörleri gösterilmiş ve GnIH-R olarak adlandırılmıştır. GnIH molekülü testislerde de izole edilmesine rağmen, sentezinin testiste mi yapıldığı, yoksa kan yoluyla hipotalamusta üretilen molekülün mü bu bölgeye ulaştığı tam olarak aydınlatılamamıştır. GnRH-I ve GnRH-II nöronlarının en azından bazı hayvan türlerinde GnIH-R mRNA'sı eksprese etmesi, GnIH'in GnRH üzerinden de etki edebileceği düşüncesini doğurmuştur (69). Yapılan yeni çalışmalar, GnIH'in etkisinin primer olarak hipofiz düzeyinde gonadotropin sentez ve salınımını inhibe etmek veya GnRH nöronlarının aktivitelerini inhibe etmek şeklinde olduğunu göstermektedir. Ayrıca, GnIH'in beyin düzeyinde de reproduktif davranışı etkilediğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (65-70). Stresin kuşlarda ve memelilerde GnIH ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Melatonin ile GnIH arasındaki ilişki farklı türlerde değişik şekilde olmaktadır. Örneğin bildircinlarda melatonin GnIH salınımını uyarırken, hamsterlerde inhibe etmektedir (70).

Üremeyi Dengelemek İçin GnIH ile Kisspeptin Arasındaki Etkileşim

Kisspeptin, GnIH'in aksine GnRH sistemini uyaran bir nöropeptittir. KISS1 orijinal olarak insanlarda tümör metastazlarını baskılayan bir gen olarak ortaya çıkmıştır. Literatürde 2003 yılında bir kisspeptin reseptör geni olan GPR54 genindeki mutasyon sonucu bir hastada hipogonadotropik hipogonadizm saptanması, kisspeptin'in reproduktif aksta

stimülatör role sahip olabileceği kuşkusunu uyandırmış ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır (71,72). GnIH ile kiss-peptin arasındaki bu negatif ilişki her iki molekülün reseptör antagonistleri kullanılarak kanıtlanmış bulunmaktadır. Bu iki peptidin puberte döneminde HHG aksının aktivasyonundaki rolleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Stres, anoreksiya, diyabetes mellitus, obezite ve ışık gibi birçok faktör gonadotropin sekresyonunu inhibe etmektedir. Muhtemelen bu etkilerin büyük çoğunluğu GnIH üzerinden olmaktadır ve birçok hayvan çalışmasında bu ilişki gösterilmiştir (73).

İnsan hipotalamusunda GnIH sentezinin tespit edilmesi ve hipofiz düzeyinde gonadotropin sentez ve salınımını inhibe ettiğinin gösterilmesi, erkek fertilitesi/infertilitesi konusundaki bilgilerimizin önümüzdeki yıllarda tekrar gözden geçirilmesi gereğini doğuracaktır. Günümüzde gonadotropin sentezini inhibe etmek amacıyla belli hormon bağımlı hastalıklarda GnRH antagonistleri ve analogları kullanılmaktadır. Önümüzdeki yıllarda potansiyel olarak GnIH analoglarınının üretilmesi ile puberte prekoks, endometriozis, uterin fibroidler, benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri ve meme kanseri gibi hastalıkların tedavisinde protokollerin değişebileceği sanılmaktadır. Sonuç olarak, GnIH molekülünün keşfedilmesi ile HHG aksı ile ilgili olarak temel bilgilerin kısmen de olsa değişeceği sanılmaktadır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar bu kompleks yapıdaki aksın nasıl çalıştığına dair daha detaylı bilgiler verecektir.

Kaynaklar

- Weinbauer GF, Nieschlag E. The role of testosterone in spermatogenesis. In Nieschlag E, Behre HM (eds): Testosterone: action, deficiency, substitution. Berlin Heidelberg Newyork, Springer, 1998;143-68.
- Schlatt S, Weinbauer GF, Nieschlag E. Inhibin-like and gonadotropin-like immunoreactivity in pituitary cells of male monkeys. *Cell Tissue Res.* 1991;265:203-9.
- Eldhuis JD: Male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In Lipshultz, Howards SS (eds): *Infertility in the male.* Missouri, Mosby 1997, Third edition, pp 23-58.
- Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. Physiology of testicular function. In Nieschlag E, Behre HM (eds): *Andrology,* Berlin, Springer, 2000, Second edition, pp 23-61.
- Schlegel PN, Hardy M. Male reproductive physiology. In Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds): *Campbell's Urology.* Philadelphia, Saunders, 2002, Eighth edition, Vol.2, pp 1437-74.
- El-Gehani F, Zhang FP, Pakarinen P, Rannikko A, Huhtaniemi I. Gonadotropin-independent regulation of steroidogenesis in the fetal rat testis. *Biol Reprod.* 1998;58:116-23.
- Majdic G, Saunders PT, Teerds KJ. Immunoreexpression of the steroidogenic enzymes 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase and 17 alpha-hydroxylase, C17,20 lyase and the receptor for luteinizing hormone (LH) in the fetal rat testis suggests that the onset of Leydig cell steroid production is independent of LH action. *Biol Reprod.* 1998;58:520-5.
- Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4905-7.
- Bartke A. Role of growth hormone and prolactin in the control of reproduction: what are we learning from transgenic and knockout animals? *Steroids.* 1999;64:598-604.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Boguères P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392:398-401.

11. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology*. 1999;140:4939-47.
12. Kiess W, Reich A, Meyer K, Glasow A, Deutscher J, Klammt J, Yang Y, Muller G, Kratzsch J. A role for leptin in sexual maturation and puberty? *Horm Res*. 1999;51:55-63.
13. Uinton ND, Smith RF, Clayton PE, Gill MS, Shalet S, Justice SK, Simon SA, Walters S, Postel-Vinay MC, Blakemore AI, Ross RJ. Leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2336-41.
14. Dearth RK, Hiney JK, Dees WL. Leptin acts centrally to induce the prepubertal secretion of luteinizing hormone in the female rat. *Peptides*. 2000;21:387-92.
15. Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E. Homologous and heterologous down-regulation of leptin receptor messenger ribonucleic acid in rat adrenal gland. *J Endocrinol*. 2000;167:479-86.
16. Hardelin JP, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, Ayer-Le Lievre C, Petit C. Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Dev Dyn*. 1999;215:26-44.
17. Fernald RD, White RB. Gonadotropin-releasing hormone genes: phylogeny, structure and functions. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20:224-40.
18. Sherwood NM, Lovejoy DA, Coe IR. Origin of mammalian gonadotropin-releasing hormones. *Endocr Rev*. 1993;4:241-54.
19. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev*. 1999;20:279-307.
20. Bergland RM, Page RB. Can the pituitary secrete directly to the brain? (Affirmative anatomical evidence). *Endocrinology*. 1978;102:1325-38.
21. Kalra SP, Crowley WR. Norepinephrine-like effects of neuropeptide-Y on LH release in the rat. *Life Sci*. 1984;35:1173-6.
22. Petraglia F, Sutton S, Vale W, Plotsky P. Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing hormone release into hypophysial-portal circulation. *Endocrinology*. 1987;120:1083-8.
23. Vale W, Rivier C, Brown M. Regulatory peptides of the hypothalamus. *Annu Rev Physiol*. 1977;39:473-527.
24. Lei ZM, Rao CV, Kornyei JL, Licht P, Hitt ES. Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. *Endocrinology*. 1993;132:2262-70.
25. Andersson AM, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone-binding globulin in monthly samples from healthy men during a 17-month period: possible effects of seasons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:932-7.
26. Lopez FJ, Merchenthaler IJ, Moretto M, Negro-Vilar A. Modulating mechanisms of neuroendocrine cell activity: the LHRH pulse generator. *Cell Mol Neurobiol*. 1998;18:125-46.
27. Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin pulsations across development. *Horm Res*. 1998;49:163-8.
28. Ngan ES, Cheng PK, Leung PC, Chow BK. Steroidogenic factor-1 interacts with a gonadotrope-specific element within the first exon of the human gonadotropin-releasing hormone receptor gene to mediate gonadotrope-specific expression. *Endocrinology*. 1999;140:2452-62.
29. Millar R, Conklin D, Lofton-Day C, Hutchinson E, Troskie B, Illing N, Sealfon SC, Hapgood J. A novel human GnRH receptor homolog gene: abundant and wide tissue distribution of the antisense transcript. *J Endocrinol*. 1999;162:11-26.
30. Ellingboe J, Veldhuis JD, Mendelson JH, Kuehnl JC, Mello NK. Effect of endogenous opioid blockade on the amplitude and frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:854-7.
31. Veldhuis JD, Rogol AD, Johnson ML. Endogenous opiates modulate the pulsatile secretion of luteinizing hormone in the male rat. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:854-7.

- reition of biologically active luteinizing hormone in man. *J Clin Invest.* 1983;72:2031-40.
32. Kulin HE, Demers LM, Rogol AD, Veldhuis JD: The effect of long-term opiate antagonist administration to pubertal boys. *J Androl.* 1987;8:374-7.
 33. Mauras N, Veldhuis JD, Rogol AD. Role of endogenous opiates in pubertal maturation: opposing actions of naltrexone in prepubertal and late pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:1256-63.
 34. Veldhuis JD, Kulin HE, Warner BA, Santner SJ. Responsiveness of gonadotropin secretion to infusion of an opiate-receptor antagonist in hypogonadotropic individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:649-53.
 35. McGrady AV: Effects of psychological stress on male reproduction: a review. *Arch Androl.* 1984;13:1-7.
 36. Sheckter CB, Matsumoto AM, Bremner WJ. Testosterone administration inhibits gonadotropin secretion by an effect directly on the human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:397-401.
 37. Veldhuis JD, Dufau ML. Estradiol modulates the pulsatile secretion of biologically active luteinizing hormone in man. *J Clin Invest.* 1987;80:631-8.
 38. Mauras N, Rogol AD, Veldhuis JD. Estrogenic modulation of the gonadotropin-releasing hormone-stimulated secretory activity of the gonadotrope and lactotrope in prepubertal females with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1202-9.
 39. Bhattacharya AN, Dierschke DJ, Yamaji T, Knobil E. The pharmacologic blockade of the circhoral mode of LH secretion in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinology.* 1972;90:778-86.
 40. Veldhuis JD, Rogol AD, Williams FA, Johnson ML. Do alpha-adrenergic mechanisms regulate spontaneous or opiate-modulated pulsatile luteinizing hormone secretion in man? *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:1292-6.
 41. Urban RJ, Evans WS, Rogol AD, Kaiser DL, Johnson ML, Veldhuis JD. Contemporary aspects of discrete peak-detection algorithms. I. The paradigm of the luteinizing hormone pulse signal in men. *Endocr Rev.* 1988;9:3-37.
 42. Urban RJ, Veldhuis JD. A selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine hydrochloride, modulates the pulsatile release of prolactin in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:147-52.
 43. Warner BA, Dufau ML, Santen RJ: Effects of aging and illness on the pituitary testicular axis in men. qualitative as well as quantitative changes in luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:263-8.
 44. Winters SJ, Sherins RJ, Troen P. The gonadotropin-suppressive activity of androgen is increased in elderly men. *Metabolism.* 1984;33:1052-9.
 45. Zirkin BR, Chen H. Regulation of Leydig cell steroidogenic function during aging. *Biol Reprod.* 2000;63:977-81.
 46. Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod.* 2000;15:1703-8.
 47. Gharib SD, Leung PC, Carroll RS, Chin WW. Androgens positively regulate follicle-stimulating hormone beta-subunit mRNA levels in rat pituitary cells. *Mol Endocrinol.* 1990;4:1620-6.
 48. Jockenhovel F, Fingscheidt U, Khan SA, Behre HM, Nieschlag E. Bio and immunoreactivity of FSH in serum after intramuscular injection of highly purified urinary human FSH in normal men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;33:573-84.
 49. Moyle WR, Campbell RK, Rao SN, Ayad NG, Bernard MP, Han Y, Wang Y. Model of human chorionic gonadotropin and lutropin receptor interaction that explains signal transduction of the glycoprotein hormones. *J Biol Chem.* 1995;270:20020-31.
 50. Kaiser UB. Molecular mechanisms of the regulation of gonadotropin gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Mol Cells.* 1998;8:647-56.
 51. Huhtaniemi I, Jiang M, Nilsson C, Pettersson K. Mutations and polymorphisms in gonadotropin genes. *Mol Cell Endocrinol.* 1999;151:89-94.

52. Themmen AP, Martens JW, Brunner HG. Activating and inactivating mutations in LH receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;145:137-42.
53. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev.* 1997;18:739-73.
54. Culler MD, Negro-Vilar A. Passive immunoneutralization of endogenous inhibin: sex-related differences in the role of inhibin during development. *Mol Cell Endocrinol.* 1988;58:263-73.
55. Robertson DM, Prisk M, McMaster JW, Irby DC, Findlay JK, de Kretser DM: Serum FSH-suppressing activity of human recombinant inhibin A in male and female rats. *J Reprod Fertil.* 1991;91:321-8.
56. Medhamurthy R, Abeyawardene SA, Culler MD, Negro-Vilar A, Plant TM. Immunoneutralization of circulating inhibin in the hypophysiotropically clamped male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) results in a selective hypersecretion of follicle-stimulating hormone. *Endocrinology.* 1990;126:2116-24.
57. Medhamurthy R, Culler MD, Gay VL, Negro-Vilar A, Plant TM. Evidence that inhibin plays a major role in the regulation of follicle-stimulating hormone secretion in the fully adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology.* 1991;129:389-95.
58. Rivier C, Cajander S, Vaughan J, Hsueh AJ, Vale W. Age-dependent changes in physiological action, content, and immunostaining of inhibin in male rats. *Endocrinology.* 1988;123:120-6.
59. Corrigan AZ, Bilezikjian LM, Carroll RS, Bald LN, Schmelzer CH, Fendly BM, Mason AJ, Chin WW, Schwall RH, Vale W. Evidence for an autocrine role of activin B within rat anterior pituitary cultures. *Endocrinology.* 1991;128:1682-4.
60. Roberts V, Meunier H, Vaughan J, Rivier J, Rivier C, Vale W, Sawchenko P: Production and regulation of inhibin subunits in pituitary gonadotropes. *Endocrinology.* 1989;124:552-4.
61. Roberts VJ, Peto CA, Vale W, Sawchenko PE. Inhibin/activin subunits are costored with FSH and LH in secretory granules of the rat anterior pituitary gland. *Neuroendocrinology.* 1992;56:214-24.
62. Hsueh AJ, Dahl KD, Vaughan J, Tucker E, Rivier J, Bardin CW, Vale W. Heterodimers and homodimers of inhibin subunits have different paracrine action in the modulation of luteinizing hormone-stimulated androgen biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:5082-6.
63. Vassalli A, Matzuk MM, Gardner HA, Lee KF, Jaenisch R. Activin/inhibin beta B subunit gene disruption leads to defects in eyelid development and female reproduction. *Genes Dev.* 1994;8:414-27.
64. Ying SY. Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 1988;9:267-93.
65. Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, Ishii S, Sharp PJ. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;275:661-7.
66. Tsutsui K, Ubuka T, Bentley GE, Kriegsfeld LJ. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): Discovery, progress and prospect. *Gen Comp Endocrinol.* 2012;177:305-14.
67. Ubuka T, Morgan K, Pawson AJ, Osugi T, Chowdhury VS, Minakata H, Tsutsui K, Millar RP, Bentley GE. Identification of human GnIH homologs, RFRP-1 and RFRP-3, and the cognate receptor, GPR147 in the human hypothalamic pituitary axis. *PLoS One.* 2009;4:8400.
68. Ubuka T, Bentley GE. Identification, localization, and regulation of passerine GnRH-I messenger RNA. *J Endocrinol.* 2009;201:81-7.
69. Ubuka T, Kim S, Huang YC, Reid J, Jiang J, Osugi T, Chowdhury VS, Tsutsui K, Bentley GE. Gonadotropin-inhibitory hormone neurons interact directly with gonadotropin-releasing hormone-I and -II neurons in European starling brain. *Endocrinology.* 2008;149:268-78.
70. Kirby ED, Geraghty AC, Ubuka T, Bentley GE, Kaufer D. Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:11324-9.

71. Smith JT, Coolen LM, Kriegsfeld LJ, Sari IP, Jaafarzadehshirazi MR, Maltby M, Bateman K, Goodman RL, Tilbrook AJ, Ubuka T, Bentley GE, Clarke IJ, Lehman MN. Variation in kisspeptin and RFamide-related peptide (RFRP) expression and terminal connections to gonadotropin-releasing hormone neurons in the brain: a novel medium for seasonal breeding in the sheep. *Endocrinology*. 2008;149:5770-82.
72. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. *Hum Reprod Update*. 2009;15:203-12.
73. Chowdhury VS, Yamamoto K, Ubuka T, Bentley GE, Hattori A, Tsutsui K. Melatonin stimulates the release of gonadotropin-inhibitory hormone by the avian hypothalamus. *Endocrinology*. 2010;151:271-80.

Spermatogenezin Moleküler Düzenlenmesi ve Erkek Fertilitesi

Dr. Çiler Çelik-Özenci

Giriş

Spermatogenez, germ hücreleri ve Sertoli hücrelerini barındıran testiste seminifer tübüller içerisinde gerçekleşir. Somatik Sertoli hücreleri, hayat boyu sperm üretimi için gerekli mikroçevreyi oluştururlar. Seminifer tübüller arasındaki intersitsiyel doku; kan damarları, lenf damarları, makrofajlar ile büyüme faktörleri ve testosteron üreten Leydig hücrelerini içerir. Peritübüler miyoid hücreler seminifer tübülleri çevreler, yapısal destek sağlarlar, büyüme faktörleri kaynağıdır ve seminifer tübül lümeninde sıvı ve sperm hareketinin kolaylaştırır (1). Spermatogenez, spermatogonyal kök hücre (SKH) havuzundaki germ hücrelerinin farklılaşma süreçlerine girerek sperm üretimini sağladığı karmaşık bir gelişimsel süreçtir. Testiste germ hücre gelişimi sırasıyla üç önemli dönemden oluşur: i) embriyonik dönemde gelişen germ hücre hattının ilk hücreleri olan primordiyal germ hücreleri (PGH), ii) SKH'ler ve iii) spermatozoa. İlk iki dönem fetal ve neonatal süreçleri kapsar ve SKH oluşumunu sağlar. Spermatogonyal kök hücre gelişiminde öncü rol oynayan hücreler sırasıyla PGH ve gonositlerdir. Fetal dönemde vitellüs

kesesi duvarından gonadlara göç eden PGH'leri gonositlere farklılar ve neonatal dönemde ise gonositlerden tip A spermatogonyumlar meydana gelir. Üçüncü dönem spermatogenik dönemin başladığı süreçtir ve çok iyi düzenlenmiş olaylar zincirini kapsar. Bu dönem; mitoz ve mayoz bölünmeler ile spermiyogenez denilen bir farklılaşma sürecini içerir ve SKH havuzundan farklılaşan spermatogonyumlardan son ürün olarak spermatozoa üretilir (1).

Fare modelleri ile yapılan çalışmalar, spermatogenez sürecinde rol oynayan sinyaller zincirinin aydınlatılmasında önemli olan birçok gen ve moleküler mekanizmayı ortaya koymuştur (2). Genlerin silinmesi ya da aşırı eksprese edilmesi prensibi ile oluşturulan birçok fare modeliyle spermatogenez süresince önemli bilgiler edinilmiştir. Spermatogenezdeki başarısızlık farklı seviyelerde ortaya çıkabilir. Bunlar PGH'lerinin gonadlara göçü sırasında oluşan başarısızlık, SKH'lerin kaybı, spermatogenezin duraklaması, yetersiz spermiyogenez veya bozulmuş bir mikroçevreden kaynaklanabilir. Tüm bu bozukluklar azoospermi, ciddi oligozoospermi, astenozoospermi veya teratozoospermi ile sonuçlanabilir.

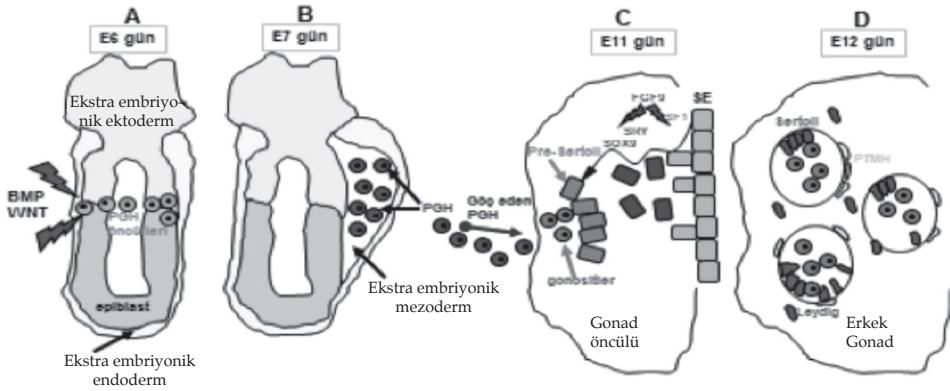
Spermatogenezin moleküler düzenlenmesi ve erkek fertilitesi başlıklı bu bölümde okuyucuya, fetal dönemde ortaya çıkan germ hücre öncüllerinden (Önce PGH ve sonra gonositler) başlayarak, SKH havuzunun oluşturulması, ardından bu havuzdan seçilerek ilk mayoz bölünmelere başlayan germ hücrelerin oluşmasıyla karakterize puberteye giriş süreci ve spermiyogenezde rol oynayan temel moleküler mekanizmalar hakkında güncel bilgiler sunulacaktır. Son olarak, esasen fare modellerinden elde edilen bu bilgileri insanlardaki fertilitate problemleri ile ilişkilendirerek, erkek fertilitesi alanında gelecek yıllarda yapılması ön görülen araştırmalardan kısaca söz edilecektir.

Bipotansiyel Gonada Göç Eden Primordiyal Germ Hücreleri

Embriyonun cinsiyeti, genetik açıdan fertilizasyon sırasında belirlenmiş olmasına rağmen, insanda gelişimin 7. haftasına kadar gonadlar erkek veya dişi morfolojik özelliklerine sahip değildirler. Toplam gebelik süresi yaklaşık 19-21 gün olan farede ise, fertilizasyondan sonraki 10-11. günlere kadar gonad morfolojisi dişi veya erkek yönünde henüz farklılaşmamıştır. Bunun nedeni, germ hücrelerinin henüz gonadlara ulaşmamış olmalarıdır.

Primordiyal germ hücreleri, embriyonik gelişimin erken döneminde (Farede gebeliğin 7-8. günlerinde) vitellüs kesesi duvarındaki embriyo-dışı mezoderm içerisinde belirirler. Embriyonun iç hücre kitlesinden (Embriyoblastlardan) gelişen epiblast hücrelerinden PGH'lerin farklılaşması embriyo-dışı ektodermden eksprese edilen "Kemik Morfogenetik Protein" (BMP) ve "Wingless Integrasyon 3" (WNT3) sinyal moleküllerine bağ-

lıdır (3-5) (Şekil 1). Farede embriyonik 6. günde epiblastlardan farklılaşmaya başlayan PGH'lerinin oluşması için "Positive Regulatory Domain Zinc Finger Protein 1" (Prdm1), diğer adıyla Blimp transkripsiyon düzenleyicisine ihtiyaç vardır (6). Bu molekül epiblast hücrelerinden eksprese edilir ve PGH farklılaşması için gereklidir. Dolayısıyla, hem hücre ekstrinsik faktörleri (BMP faktörlerin gibi) hem de hücre intrinsik faktörlerin (Blimp1 gibi) ekspresyonları germ hücrelerinin kaderlerinin belirlenmesi için önemlidir. Bir yandan tekrar tekrar mitoz bölünmeler geçirerek sayılarını arttıran PGH'leri, bir yandan da embriyonun orta barsak ve dorsal mezenteriy boyunca göç ederek gonad primordiyumuna ulaşırlar. Bu süreç farede yaklaşık 10-11. günlerde gerçekleşir (7). İnsanda embriyo gelişiminin 4. haftasında vitellüs kesesi içerisinde beliren PGH'leri çoğalarak henüz morfolojik olarak farklılaşmamış gonadlara göç etmeye başlarlar ve 7. haftada gonadlara yerleşirler (8). Gonad yolundan saparak yanlış yerlere göç eden veya gonada zamanında ulaşamayan PGH'leri apoptozis ile yok edilirler (9). Primordiyal germ hücreleri tarafından eksprese edilen bazı proteinler bu hücrelerin göçü ve hayatta kalmaları için gereklidir. Hücre göçünde E-cadherin ekspresyonu önemlidir ve bu ekspresyonun baskılanması durumunda PGH'lerinin gonad primordiyumuna göçü ve gonadlara kolonizasyonu gerçekleşmez (10,11). Bunlara ek olarak, germ hücre progenitör ve pluripotensi belirteçleri olan Oct-4 ve Nanos-3 genlerinin kaybında göç eden toplam PGH sayısında azalma ve erkek erişkinlerde germ hücresinin olmaması durumu ortaya çıkar (12,13). PGH'lerinin gonadlara ulaşmasından sonra gonad farklılaşma-



Şekil 1. Fetal dönemde testis farklanması. (A) Proksimal epiblast hücrelerinden BMP ve WNT gibi faktörlerin etkisi altında farklılaşan PGH öncülleri oluşurken gonad henüz erkek yönünde gelişmemiştir. (B) Öncü hücreler ekstra-embriyonik mezoderme göç ederek PGH adını alırlar. Arka barsak ve dorsal mezenter boyunca embriyo içinde göç eden PGH'ler gonad öncülüne ulaşırlar. (C) Gonadlara göç eden PGH'ler artık gonositler olarak isimlendirilirler. SF1 ve FGF9 gibi faktörlerin etkisinde, gonadı çevreleyen ve embriyoda gelişmekte olan karın boşluğuna bakan açık yeşil renkte gösterilen, sölom epiteli hücreleri proliferasyon başlar ve gonositlerin etrafına doğru göç ederler. Sry ve Sox9 ekspresyonuna başladıklarında pre-Sertoli hücrelerine farklılaşırlar ve gonositleri çevrelemeye başlarlar. (D) Seminiifer kordonlardaki pre-Sertoli hücreleri proliferasyona başlarlar ve Sertoli hücreleri adını alırlar. PTMH'ler seminiifer kordonları çevrelerler ve fetal Leydig hücreleri kordonlar arasındaki interstisyel alanda yer alırlar. E: Embriyonik, PGH: Primordial germ hücresi, SE: Sölom epiteli, PTMH: Peritübüler miyoid hücreler. "Dr. Çiler Çelik-Özenci'ye ait çizim Springer Science+Business Media'nın izinleriyle kullanılmıştır"

sı, diğer bir deyişle testis morfolojisinin belirlenmesi ve ovaryum morfolojisinden farklı olarak gelişmesi süreci başlar. Erkek gonada ulaşan PGH'leri bu aşamadan sonra artık "gonosit" olarak isimlendirilirler (Şekil 1).

Gonositler

Cinsiyetin Belirlenmesi

Primordiyal germ hücreleri gonad primordiyumlarına ulaştığında, somatik Sertoli hücreleri tarafından çevrelenirler ve "seminiifer kordonlar" oluşur (Şekil 1). Bu dönemde bu oluşumların seminiifer kordon olarak isimlendirilmelerinin nedeni, bu yapıların gonosit ve Sertoli hücreleriyle dolu solid kitleler halinde olmaları dolayısıyla bu yapıların içe-

risinde henüz bir lümen oluşumunun izlenmediğindedir. Seminiifer kordonların somatik hücreleri olan Sertoli hücreleri, gonad primordiyumunun dış yüzeyini döşeyen ve karın boşluğuna bakan sölomik epitel hücrelerinin farklılaşması ve gonadın içerisine doğru göç etmesiyle oluşurlar ve gonada ulaşmış olan gonositleri çevrelerler. Somatik hücre proliferasyonu inhibe edildiğinde testis kordonlarının oluşumu bozulur (14). Yeni oluşan seminiifer kordonlar içerisinde Sertoli hücreleri proliferasyon devam ederler. Bu aşamada gonadın erkek ya da dişi oluşuna bağlı olarak bazı farklılıklar ortaya çıkar. Erkek gonadında, embriyonik gelişimin 12-14. günlerinde, gonositler proliferasyon devam ederken, dişi gonada ulaşan germ

hücreleri mayoz bölümelere başlayarak oogonyumları oluştururlar. Bu sürece "gonad cinsiyetinin belirlenmesi" süreci adı verilir. Testis gelişimi, birçok memelide, Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesi (Sry) geni ekspresyonunun somatik Sertoli hücrelerinde başlaması ile (Embriyonal 10.5 günden itibaren) başlar (Şekil 1). Sry geni ekspresyonunun XX gonad ise ovaryum yönünde farklı olacaktır (15). Erkek gonad Sertoli hücrelerinde Sry ekspresyonu E11.5. günde en yüksek düzeyine ulaşır ve E12.5. günden önce sona erer (16-18). Sry geni ekspresyonunu düzgün olmadığı durumlarda, somatik destek hücreleri ovaryumun granüloza hücreleri olarak farklılaşırlar (15). Sry-box 9 (Sox 9) geninin upregülasyonu ile birlikte, Sry pozitif olan hücreler Sertoli hücrelerine farklılaşırlar (16). Farede Sry, steroidogenik faktör 1 (SF1) ile birlikte çalışarak Sox9 ekspresyonunu aktive eder ve bipotansiyel gonad testise farklılaşır (19). Farede yaklaşık E14. günden itibaren, E15-16. günlerde gonositler hücre döngüsünden çıkarak mitoz bölünmelerini sonlandırır ve doğuma kadar proliferasyon olmadan beklerler. Bu sırada Sertoli hücreleri proliferasyonuna devam etmektedirler. Gonositlerin hücre döngüsünden çıkarak mitotik sessizlik sürecine girişlerinde PPA2 ekspresyonunun sonlandırılması (20), aktivin A alt ünitesinin ekspresyonunun ve TGF-beta'nın (Transforming Büyüme Faktörü) bu hücrelerin proliferasyonunu düzenlemesi gibi sinyallerin önemi vardır (21,22). İnsanda cinsiyetin belirlendiği bu süreçten hemen sonra testis boyutu ovaryum boyutunun iki katıdır, çünkü somatik Sertoli hücreleri proliferasyonuna devam etmektedirler. Gonadlara ulaşan gonositlerin proliferasyonu insanda gebeliğin 3-6. ayları

arasında gerçekleşir ve 6. aydan sonra doğuma kadar erkek fetusta gonositler mitotik sessizliğe girerler (23).

Embriyonik ve fetal dönemde dişi ya da erkek gonadlarda mitoz bölünmelerle çoğalan germ hücreleri; cinsiyetin belirlenmesi sırasında ya mayoz bölünmelere başlayarak dişi gonadı, ya da mayozdan kaçınarak doğuma kadar mitotik sessizliğe girecek olan erkek gonadı oluşturmak üzere bir karar aşamasına gelirler (24) (Şekil 2). Mayoz bölünmelerin vitamin A'nın bir aktif bir türevi olan retinoik asit (RA) tarafından başlatıldığı ve RA degrade etme aktivitesine sahip olan P450 enzimi, CYP26B1, tarafından büyük oranda engellendiği ortaya konmuştur (25-29). CYP26B1 her iki cinsiyette de gelişmekte olan fare gonadlarında ekspresyon edilirken, erkek gonadlarda ekspresyonu artar ve dişi gonadlarda ise baskılanır, bu nedenle erkek gonadlarda özgü mayoz bölünmeleri önleyici faktör olarak kabul edilir (26,27). Erkek gonadlarda RA degradasyonuna ek olarak, testisin somatik hücreleri tarafından salgılanan non-retinoid faktörler de erkek gonadın mayoz bölünmelere girişini engeller (30). Böylece dişi gonad fetal dönemde mayoz bölünmeleri başlatarak oogonyumları oluştururken, erkek gonadın germ hücreleri olan gonositler mayoz bölünmelerden kaçınarak bir süre daha mitoz bölünmeler geçirir, daha sonra doğuma kadar mitotik sessizliğe girerler.

Doğumla birlikte, hem insan da hem kemirgenlerde, gonositler mitoz bölünmelere yeniden başlayarak çoğalmaya devam ederler ve bir yandan da seminifer kordonların bazaline doğru göç ederek tip A spermatogonyumlara farklılaşırlar (31-33). Bu göç süreci c-kit/SCF sinyalini gerektirir (34).

Neonatal Gonosit Proliferasyonu, Göçü ve Spermatogonyuma Farklanması

Testiküler gonositler spermatogonyal kök hücrelerin (SKH) öncüleridirler ve PGH'ler ile SKH'ler arasındaki evrede yer alırlar. Farede postpartum (PP) 1-4. günler arasında neonatal gonositler proliferasyona başlarlar (23). Gonosit proliferasyonunu düzenleyen mekanizmalar arasında Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), 17 β -östradiol (E2), Lösemi İnhibitör Faktör (LIF) ve RA bilinmektedir (23). PDGF ve E2 Sertoli hücreleri tarafından üretilirler ve farede PP3. günde gonosit proliferasyonunun aktivasyonu için gereklidirler (35). Postpartum 1. günden itibaren Sertoli hücreleri ile üç gün birlikte kültüre edilen gonositlerin proliferasyonunu LIF artırırken, PP3. günden sonra yapılan kültürlerde LIF gonosit proliferasyonunu etkilememiştir (36). Retinoik asit, PP3. günde sıçan neonatal gonosit proliferasyonunu stimüle eder (37). Retinoik asit, 6-10 haftalık insan fetuslarında 4 günlük organ kültürü sonrasında gonosit proliferasyonunu indükler (38). Literatürde 2012 yılında yapılan bir çalışmada, sıçan gonositlerinin doğumdan sonra ilk haftada apoptoza uğramadıkları, esasen büyüyen seminifer kordonlar boyunca dağılımlarının değiştiği ve proliferasyonlarına başlayarak spermatogonyumlara farklanma süreçlerinin Oct4 ekspresyonunu arttırmalarıyla eş zamanlı olduğu gösterilmiştir (39).

Neonatal gonositler ve bu hücrelerin seminifer kordonların bazaline göç ederek farklanmalarıyla oluşan spermatogonyumlar arasında bilinen en temel fark, bu hücrelerin morfolojik görüntülerinin ve seminifer kordonlardaki yerleşimlerinin birbirlerinden farklı olmasıdır. Gonositler, seminifer kordonunun ortasında yer alan büyük yuvar-

lak hücreler iken, spermatogonyumlar seminifer kordonların tabanında bazal membrana yakın yerleşimli, daha küçük ve yarımay şeklindeki hücrelerdir (23). Aslında, seminifer kordon içerisindeki yerleşim yeterli bir ölçüt değildir, çünkü gonositlerce eksprese edilen birçok protein spermatogonyumlarda da eksprese edilir. Son yıllardaki bulgular, bu iki hücre popülasyonu arasındaki farkı ayırt etmek için bazı gen belirteçleri tanımlanmıştır. Bu genlerden birisi olan Stimulated by Retinoik Asit 8 (Stra8), gonosit-spermatogonyum geçişinin bir belirteçidir ve sadece spermatogonyumlar ve premayotik hücrelerde eksprese edilir (40). Postnatal fare testisinde, PP5. günden itibaren az sayıdaki spermatogonyumlarda eksprese olmaya başlayan Stra8 ekspresyonu giderek artan sayıdaki preleptoten ve erken leptoten spermatositlerde artar. Son yıllarda, RA'in hem sıçan (41) hem de farede (42) gonosit farklılaşmasında anahtar bir düzenleyici olduğu ortaya konmuştur. Retinoik asit bu etkisini; farklı gonositlerde Büyüme Faktörü Reseptörü alfa 1 (GFR α 1) transkriptini azaltıp SKH'lerin oranını düşürerek ve c-kit mRNA'sını yükseltip tip A spermatogonyum oranını artırarak yapar (41). İnsanlarda da aynı mekanizmaların gonositlerin spermatogonyumlara farklanmasında rolü olabileceği ön görülebilir.

Gonositlerin spermatogonyumlara farklanabilmeleri için, seminifer kordonların merkezinden bazal membrana göç etmeleri gerekir (43). Psödopodlar oluşturarak bazal membrana doğru göç etmeye başlayan bazı gonositlerde geçici olarak c-kit eksprese edilir, dolayısıyla c-kit'in gonosit göçünü düzenlediği düşünülmektedir (44). Gonositler seminifer kordonların bazal membranına ulaşır

SKH hücreler olarak farkedildiklerinde, SKH'lerde c-kit ekspresyonu ortadan kalkar. Göç eden gonositler proliferasyon olabiliyorlar ve farkedilebilirler böylece SKH'lere farklılaşacak olan gonosit havuzuna karşılık gelirler. Dolayısıyla, yenidoğan testisinde en azından 2 tip neonatal gonosit popülasyonu mevcuttur; birinci popülasyon gonositler SKH'leri (A_{tek} spermatogonyumlar) oluşturarak kök hücre nişini yaparlar, ikinci gonosit popülasyonu ise kök hücre özelliğini yitirmiş ve artık çeşitli aşamalardan geçerek sperm'i oluşturacak olan $A_{\text{çiftli}}$ ($A_{\text{ç}}$) spermatogonyumlara farkedilirler (45-47).

Testiküler kanser genç erkeklerde en sık rastlanan malign durum olarak bilinmektedir. Bu kanserler invazyon öncesi lezyonlar olarak bilinen karsinoma in situ lezyonlarından gelişir ve patolojisinin ortaya çıkışında esasen germ hücre öncüllerinin veya gonositlerin başarılı bir şekilde spermatogonyumlara farkedilmelerinde sorunlar vardır (48). Bu nedenle, testiküler germ hücre tümörlerinin etyolojisini daha iyi anlayabilmek için gonositlerin spermatogonyumlara farkedilme süreçlerinde rol oynayan mekanizmaları aydınlatılabilmek önemlidir.

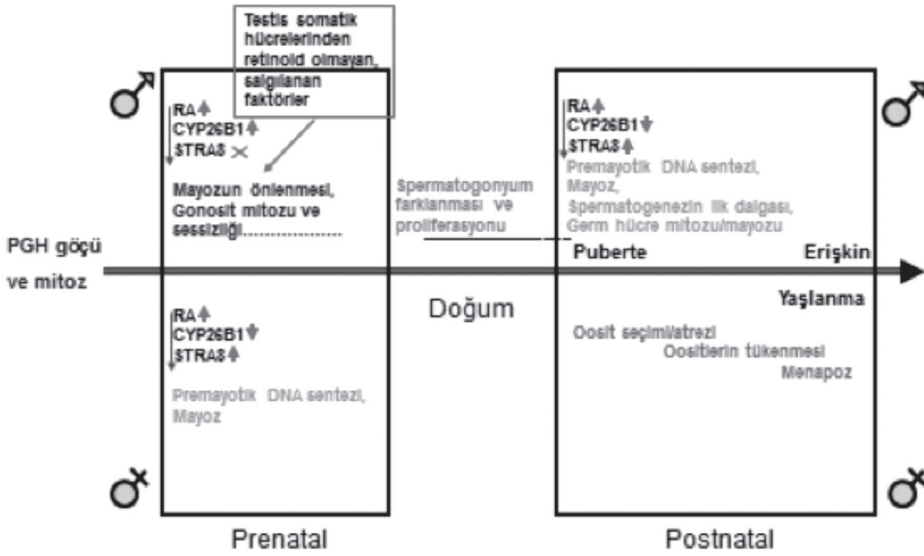
Spermatogonyumlar: Kendini Yenileme, Farkedilme ve Kök Hücre Nişinin Oluşturulması

Gonositlerin seminifer kordonların ortalarından bazal membrana doğru göç etmeleriyle birlikte, seminifer kordonlarda lümen oluşmaya başlar ve bu aşamadan sonra kordonlar seminifer tübüller olarak isimlendirilirler. Spermatogonyal kök hücrelerin, seminifer tübüllerin bazal membranında yer alan tip A spermatogonyumlar, kendilerini yenileyebilmeleri ve farkedilmelerini normal spermatogenez için anahtar rol

oynar. Burada rol oynayan moleküler mekanizmaların iyi anlaşılması erkek infertilitesine ve testiküler kansere neden olan faktörlerin belirlenebilmesi açısından önemlidir.

Kemirgenlerde tip A spermatogonyumların farklı alt tipleri vardır; A_{tek} (A_{t}) kendini yenileyebilme özelliğinde olan kök hücreler iken, bunlardan farkedilerek oluşan diğerleri $A_{\text{çiftli}}$ ($A_{\text{ç}}$), $A_{\text{sıralı}}$ (A_{s}), A_{1-4} spermatogonyumlar olarak isimlendirilirler (Şekil 2). Bu sınıflandırma, tip A spermatogonyumların morfolojik ve fenotipik farklılıkları temel alınarak yapılmıştır (49,50). A_{tek} spermatogonyumlar kök hücrelerdir, buna karşılık birbirleriyle sitoplazmik köprüler ile bağlanmış olan spermatogonyumlar ($A_{\text{ç}}$ - A_{1-4}) ise kök hücre potansiyelini kaybetmiş ve farkedilmeye başlamış olan spermatogonyumlardır. A_{1-4} spermatogonyumlardan intermediyet ve sonra tip B spermatogonyumlar oluşur ve tip B spermatogonyumlar spermatositleri, spermatidleri ve olgun spermere kaynaklık ederler. $A_{\text{sıralı}}$ spermatogonyumlar arasındaki sitoplazmik köprüler muhtemelen bu hücrelerin eş zamanlı olarak mayoz bölünmelere başlaması için önemlidir.

İnsanlarda ise, A_{koyu} ve A_{soluk} spermatogonyumlar Clermont tarafından yıllar önce tanımlanmıştır (51-54) (Şekil 3). A_{koyu} hücrelerin kök hücre rezervini oluşturduğu ve A_{soluk} hücrelerin ise farkedilen spermatogonyumlar olduğu düşünülmektedir. Kesit düzeyinde bu hücrelerin çekirdekleri koyu veya açık olarak izlendiğinden bu isimleri almışlardır. Ancak insan SKH'lerinin fonksiyonel kimlikleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Buna karşılık, 2012 yılında yapılan bir çalışma, 2011 yılında yayınlanan iki çalışmanın aksine (55,56), LIN28 molekülünün eriş-



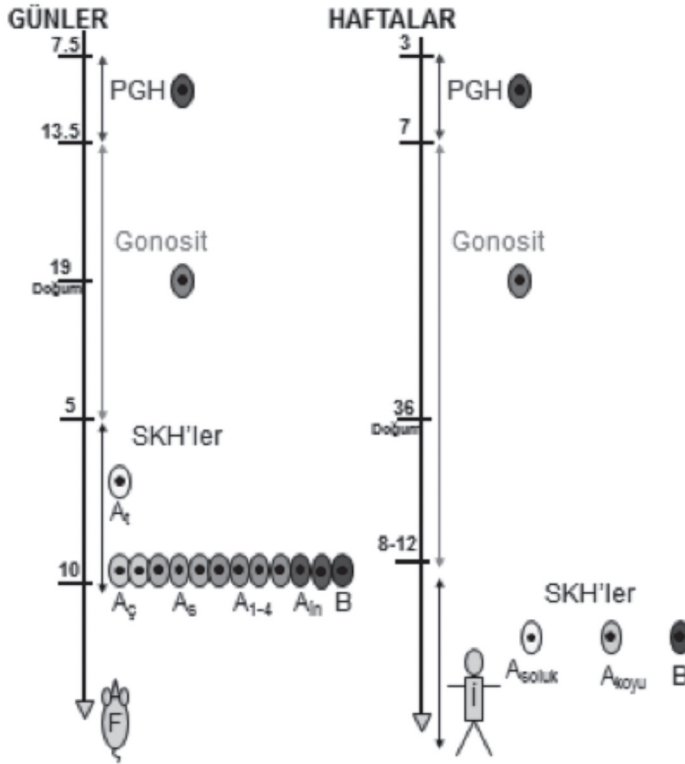
Şekil 2. Erkek ve dişide prenatal ve postnatal dönemlerde mayoz bölünmelerin düzenlenmesi. "Dr. Çiler Çelik-Özenci'ye ait çizim Springer Science+Business Media'nın izinleriyle kullanılmıştır"

kin insan testisinde eksprese olduğunu ve bu ekspresyonunun da az sayıdaki spermatogonyal kök hücreler ile sınırlı olduğunu ortaya koymuştur (57). LIN28 pluripotent fare embriyonik kök hücrelerinde, fare embriyonal karsinom hücrelerinde ve insan teratokarsinom hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen pluripotensi belirteçidir (58). LIN28, hem insanlarda hem de insan olmayan primatlarda indüklenmiş pluripotent hücre üretiminde destek, hatta gerekli bir moleküldür (59,60).

Spermatogonyal kök hücrelerin kendilerini yenileyebilmesi ile farklılaşma süreci arasındaki dengenin sıkı bir şekilde düzenlenmesi spermatogenezin ömür boyu sürdürülebilmesinde önemli rol oynar. Bu denge farklılaşma yönüne kayarsa, kök hücre rezervi tükenecektir. Buna karşılık, hücre yenilenmesine kayan bir dengesizlik kök hücre birikimine ve farklılaşmış spermatogonyal hücrelerin

azalmasına neden olacaktır. Farelerde yapılan çalışmalar, bu dengeyi düzenleyen bazı genlerin keşfini sağlamıştır (Şekil 4). Bunlar; Inhibitor of DNA Binding 4 (ID4) (61), Proliferating cell nuclear antigen (Pcna) (62), Promyelocytic leukemia zinc finger (Plzf) (62,63) ve Nanos2 olarak bilinmektedir (64). ID4, farede spermatogonyumların kendini yenileme ve farklılaşma dengesinde rol alan ve sadece A_{tek} spermatogonyumlarında eksprese edildiği bilinen şimdilik tek belirteçtir. ID4'in ekspresyonunun in-vitro baskılanması, spermatogonyal kök hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder ve ID4 geninin silinmesi farede ilerleyici germ hücre kaybına neden olarak erkek fertilitesine neden olur (61).

Transkripsiyonel bir baskılayıcı olan Plzf, $A_t/A_c/A_s$ spermatogonyumlarında eksprese olur. Plzf'nin genetik delesyonunda başlangıçta spermatogenez oluşur, daha sonra aylar içerisinde dereceli olarak sona erer ki, bu da Plzf'nin kök

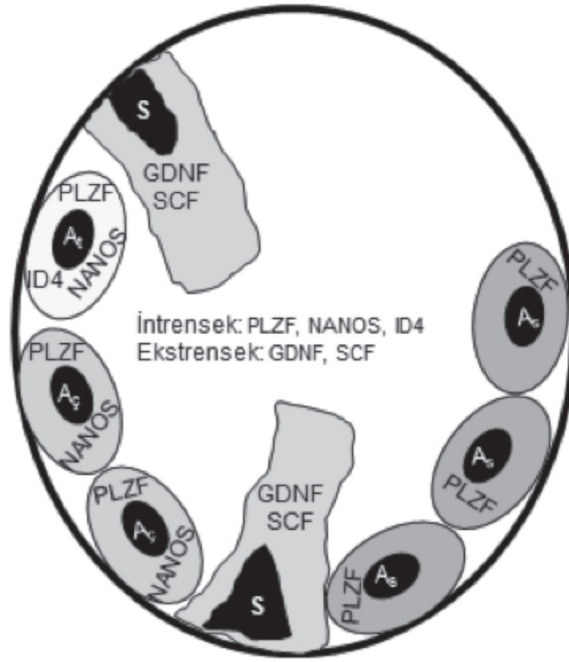


Şekil 3. Fare ve insanda fetal ve neonatal germ hücre gelişim zamanlarının karşılaştırılması. PGH: Primordiyal germ hücresi, SKH: Spermatogonyal kök hücre, A₄: A_{1tek} spermatogonyya A_{çiftli} spermatogonyya, A_s: A_{sıralı} spermatogonyya, A₁₋₄: A₁₋₄ spermatogonyya, A_{in}: A_{intermediyet} spermatogonyya, B: Tip B spermatogonyya. "Dr. Çiler Çelik-Özenci'ye ait çizim Springer Science+Business Media'nın izinleriyle kullanılmıştır"

hücre oluşumuna değil kök hücrelerin varlığının sürdürülmesinde rolü olduğunu ortaya koyar (62,63). Bunlarla uyumlu olarak, Plzf, erken spermatogonyal farklanma belirteci olan c-kit ekspresyonunu transkripsiyon düzeyinde baskılar (65). Yeni keşfedilen bir diğer molekül, Nanos2, A₁ ve A_ç spermatogonyumlarda eksprese edilir ve delesyonu farklanmamış spermatogonyumların kaybına neden olurken, aşırı ekspresyonu spermatogonyumların birikmesine ve hücre farklanmasının inhibisyonuna neden olur (64,66).

Yukarıda anlatılan moleküller, spermatogonyumlar tarafından eksprese

edilen ve kendini yenileme/farklanma arasındaki dengeyi kontrol eden bazı "intrinsik" faktörler iken, bunlara ek olarak SKH havuzunun devamlılığı ve farklanmasını kontrol eden "ekstrinsik" faktörlerden bahsetmek önemlidir (Şekil 4). Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF), Sertoli hücreleri ve peritübüler miyoid hücreler tarafından salgılanan ve SKH'lerin proliferasyonunu düzenleyen bir moleküldür. GDNF'nin aşırı ekspresyonu farklanmamış spermatogonyumların seminifer tübüllerde birikmesine neden olurken, GDNF geninin heterozigot silinmesi spermatogonyum sayısının azalmasına neden olur



Şekil 4. Spermatogonyal kök hücrelerin kendilerini yenilemelerini ve farklılaşmalarını kontrol eden faktörler. Spermatogonyumlardan eksprese edilen intrinsek faktörler ve Sertoli hücrelerinden salgılanan ekstrinsek faktörlerin kök hücre havuzunu ve farklanmayı düzenlediği bilinmektedir. “Dr. Çiler Çelik-Özenci’ye ait çizim Springer Science+Business Media’nın izinleriyle kullanılmıştır”

(67). GDNF, A₁ spermatogonyumlarda eksprese edilen ve kendini yenileme ile ilişkili olan ID4 geninin ekspresyonunu indükler (61). Somatik hücrelerden eksprese edilen GDNF, GDNF-family receptor $\alpha 1$ (GFR $\alpha 1$) ve “rearranged during transfection” (RET) reseptör kompleksleri ile etkisini gösterir ve bu reseptörler A₁-A₄-A₅ spermatogonyumlarda eksprese edilirler (68-71). GDNF/GFR $\alpha 1$ sinyalinin kaybı, SKH’lerin A₁₋₄ spermatogonyumlara farklanmasını indükler (70). İlginç olarak, Plzf geni eksik spermatogonyumlar GDNF’ye zayıf yanıt verirler ve GFR $\alpha 1$ /Ret reseptörleri baskılanır. Bu durum, Plzf’in olmaması nedeniyle Redd1 geninin transkripsiyonunun azalması, dolayısıyla mTOR

kompleksinin aşırı aktivasyonu ve sonuçta GFR $\alpha 1$ /Ret reseptörlerinin baskılanması ile ilişkilidir. mTOR kompleksinin inhibisyonu, Plzf geni silinmiş farelerde GFR $\alpha 1$ /Ret reseptörlerinin ekspresyon düzeylerinin yeniden normale ulaşmasını sağlar ve Plzf, GDNF/mTOR kompleksi ve SKH’lerin farklanmamış durumlarının korunması arasında bir ilişki olduğunu gösterir (72). Özet olarak, GDNF sinyali SKH kendini yenilenmesi ve farklanması arasındaki dengenin düzenlenmesinde önemli role sahiptir ve esasen hücrelerin kendilerini yenilemesini teşvik eder.

A₅ spermatogonyumdan A₁ spermatogonyuma geçiş, spermatogenezin başlangıcında çok sıkı kontrol edilen ve

farklanmanın başladığı zamandır. Spermatogonyal farklanmayı kontrol eden mekanizmalar hakkında bilgi halen kısıtlıdır. Vitamin A eksik farelerde, A₁ spermatogonyuma farklanma blokları, dolayısıyla bu geçiş retinoik asit'e bağımlı gibi görünmektedir (73-77). Ancak, bu süreçte görev alan retinoik asit hedef genleri henüz aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte, bir tirozin kinaz reseptörü olan c-KIT, A_s spermatogonyumlardan sonraki spermatogonyumlarda ekspre edilir ve ekspresyonu A₁ spermatogonyuma farklanma sırasında artar (78). Bununla birlikte, c-KIT'in ligandı olan ve Sertoli hücrelerinden salgılanan KIT ligand'ın (Stem Cell Factor, SCF) mutasyonu da A_s spermatogonyumdan A₁ spermatogonyuma farklanmayı engeller (79). Hücre döngüsü proteini olan Cyclin D2 ekspresyonu da, c-KIT ile benzer olarak, A_s spermatogonyumların A₁ spermatogonyumlara farklanmaları sırasında artar ve spermatozoid seviyesine kadar ekspresyonu devam eder. Bu molekülün üretiminin farklanan spermatogonyumlarda artırılması, büyük olasılıkla bir sonraki aşama olan mayoz bölünmeler sırasında kullanılacak olmasındandır (80). Spermatogenez ve oogeneze Spesifik Heliks-Loop-Heliks (SOHLH) proteinlerinin de spermatogonyum farklanmasında rolü olduğu hipotez edilmiştir (81-83). Bu bazik HLH proteinleri homo- ya da heterodimerler oluştururlar ve transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol alırlar (83). Fare SOHLH1 sadece farklanan A_s, A₁₋₄, intermediyet ve tip B spermatogonyumlarda ekspre edilirken (81), SOHLH2 tüm tip A spermatogonyumlarda ekspre edilir ve tip B spermatogonyumlarda ekspresyonu yoktur (83). Bununla ilişkili olarak 2010 yılında, SOHLH1 ve SOHLH2'nin

farklanmamış bir grup spermatogonyumda (En ilkel olanlarda değil) birlikte eksprese edildiği ve kök hücre yenilenmesiyle ilişkili genleri baskıladığı ortaya konmuştur (84). Bu nedenle, SOHLH proteinleri SKH'in kendilerini yenilemelerini baskılayarak, spermatogonyal farklanmanın ilk basamaklarında görev alıyor gibi görünmektedirler. Tip B spermatogonyumlar son kez bölünerek pre-leptoten spermatozoidleri oluşturduklarında, bu germ hücreleri artık mayoz bölünmelere hazırdırlar.

Spermatozoidler: Mayoz Bölünmelerin Başlaması, Bariyerin Kurulması ve Puberteye Giriş

Dişidekinin aksine, erkekte oluşturulan germ hücre havuzunun (SKH havuzu) mayoz bölünmelere başlaması doğum sonrası dönemde ortaya çıkar ve böylece puberteye giriş gerçekleşir. Erkekler bu döngüyü devamlı tekrarlayarak, hayatları boyunca sperm üretimi gerçekleştirirler. Mayoz bölünmelerin başlaması ile birlikte, Sertoli hücrelerinin birbirleriyle yaptıkları sıkı bağlantılar sayesinde kan testis bariyeri de kurulur. Çünkü mayoz bölünmelere başlayan spermatozoidler, DNA materyalinin değişimini (Rekombinasyon) gerçekleştirdiklerinden genetik olarak babadan farklıdırlar ve dolaşım sisteminden uzak tutularak olası bir immün saldırıya karşı korunmaya alınırlar.

Mayoz bölünmeler, preleptoten spermatozoidlerin hücre döngüsünün uzamış S fazına (DNA sentezinin yapıldığı faz) girmeleriyle başlar ve bunu oldukça iyi düzenlenmiş G₂ fazı (Mayoz profazı) takip eder. Mayoz profazının başlatılması RNA-bağlayıcı protein olan DAZL bağımlıdır, çünkü DAZL varlığında germ hücreleri RA'e cevap verebilirler ve "Stimulated with Retinoic Acid 8" (Stra8)

proteininin ekspresyonu indüklenir (29,85). Stra8, mayozun profaz I aşamasının başlaması için gereklidir ve Stra8 geni silinmiş farelerde, spermatogonyum ve preleptoten spermatozit sayısı normal iken, daha sonraki aşamalardaki spermatozitler ve spermatidler oluşmaz (29). Mayoz profaz I sitolojik olarak 4 alt evreye bölünebilir: leptoten (Kromatin kondenzasyonu, DNA çift-zincir kırıklarının oluşturulmaya başlanması ve mayoz rekombinasyon), zigoten (Homolog kromozomların sinapsının başlatılması), pakiten (Sinaps oluşumu, rekombinasyon bölgelerinin her bir kromozom çifti başına en azından bir adet "crossover" oluşturması) ve diploten (Sinapsların ayrılması ve kiazma oluşumu (görünebilir "crossover" bölgeleri) (86). Birinci mayoz bölünme sırasında homolog kromozomların doğru pozisyonlarını almaları ve ayrılmaları bu kiazmaların oluşumuna bağlıdır. Bu nedenle, DNA çift-zincir kırıklarının oluşumunu da içeren kiazma oluşum süreci, sinaps oluşumu ve homolog rekombinasyon spermatogenez sırasında meydana gelen en kritik olaylardır. Mayozun profaz I aşaması süresince, kardeş kromatidler kohezın kompleks proteinleri ile birbirlerine tutunurken, homolog kromozomları geniş bir fermuar gibi birbirlerine bağlayan bir protein kompleksi oluşur, sinaptonemal kompleks (SK) (87).

DNA çift-zincir kırıklarının oluşumu ve mayotik rekombinasyon, homolog kromozomların sinapsından önce başlar ve sinaps oluşumu için gereklidir (88,89). Benzer şekilde, sinaps oluşumu da rekombinasyon bölgelerinin mayotik "crossover"lara dönüşümü için gereklidir (90). DNA çift-zincir kırıklarının oluşumu için leptoten spermatozitlerde Spo11 enzimi gereklidir (88,91). Yine

leptoten spermatozitlerde, sinaptonemal kompleks proteini 2 ve 3 (SYCP2, SYCP3) homolog kromozomlar arasında aksiyel elemanları oluşturmaya başlarlar (92,93). Bu sırada kardeş kromatidleri bir arada tutan kohezın protein kompleksi proteinleri, Smc1 β , Rad21L, Rec8 ve Stag3 de görev yaparlar (94-99). Zigoten aşamasında, artık lateral elemanlara karşılık gelen aksiyel elemanlar, sinaptonemal kompleksin orta bölgesinde yer alan merkezi elemana tutunan SYCP1 molekülleri ile şekillenen transvers filamanlar tarafından birleştirilirler (100,101). Sonra gerçekleşecek olan tam bir sinaps oluşumu ve DNA çift-zincir kırıklarının tamiri bu merkezi eleman yapısının oluşumuna bağlıdır (102-105). Son olarak diploten aşamasında SK dağılır, ancak bu başarıyla gerçekleştirilemezse spermatozitler pakiten/diploten aşamasında duraklarlar (106,107).

Mayoz profaz I aşamasından sonra, diploten aşamasında SK dağıldıktan sonra, kromozomların düzgün dizilimi ve ayrılmaları her bir homolog kromozom çifti başına bir kiazma varlığına bağlıdır (108). Ökaryot hücre bölünmeleri sırasında, mekik dizilim kontrol noktası (Spindle Assembly Checkpoint, SAC) kromozomların sentromerlerinde çekerek ve ayrılma için uygun gerilimin olup olmadığını ölçerek kromozomların doğru şekilde dizilip dizilmediklerini gözetler (109). Metafaz I'deki homolog kromozomların doğru dizilimi ve gerilimi kiazmaların varlığına bağlıdır (109). Anafaz I sırasında, kardeş kromatidler arasında yer alan kohezın protein kompleksi de, homolog kromozomlar arasındaki kiazmalar gibi, kardeş kromatidlerin doğru dizilimi ve gerilimi için gerekli bilgiyi verir ve kromatidlerin prematür ayrılmalarını engeller (110). Telofaz I so-

nunda, DNA miktarı diploid olan sekunder spermatositler oluşur. Bu hücrelerin yarı ömürleri çok kısadır ve hızla ikinci mayoz bölünmelere ilerlerler ve haploid kromozom sayısı ve haploid DNA içeriği olan spermatidleri oluştururlar. Sıçanlarda mayoz bölünmeler, diğer bir deyişle spermatosit olgunlaşma süreci yaklaşık 21 gün, insanlarda ise 25 gün sürer (111).

Spermatogenez sürecinde farklı olan germ hücrelerinin seminifer tübül bazalından lümenine doğru hareketinin iyi düzenlenmesi gereklidir ve bu süreç Sertoli hücreleri ile germ hücreleri arasındaki ilişki ile düzenlenir. Hücre döngüsünün G_2-M_1 fazına girmeden önce leptoten spermatositlerin kan testis bariyerini geçerek adlüminal kompartmana ulaşmaları gerekir (112). Sertoli hücrelerinin sıkı bağlantılarının (Kan testis bariyerinin) altında kalan seminifer tübül bölümüne bazal kompartman, bu sıkı bağlantıların üzerinde kalan seminifer tübül bölümüne ise adlüminal kompartman denir. Germ hücrelerinin seminifer epiteldeki hareketleri bazı kinaz ve fosfotazlar tarafından düzenlenir. Siklinler, siklin-bağımlı kinazlar, polo-like ve aurora kinazlar, Mitojen ile Aktive Edilen Kinaz (MAPK) sinyal yolları primer spermatositlerin kan testis bariyerini geçişini düzenleyen bazı mekanizmalardır (112). Ayrıca, TGF- β hücre döngüsünün duraklamasına ve hücre adezyonunun bozulmasına neden olarak germ hücre hareketini artırır. Hücre döngüsüyle ilişkili olaylar, leptoten spermatositlerin kan testis bariyerini geçen hareketine katılan mekanizmalar olmakla birlikte sitokinler ve testosteronun da bu süreçte önemli rolü olduğu bilinmektedir (112). Fakat bu süreçte olası rolleri olan farklı sinyal yollarının rollerinin araştırılması gerekmektedir.

Spermatidler: Puberte ve Sperm Üretimi

Mayoz bölünmeler tamamlandıktan sonra, yuvarlak spermatidler oluşur. Bu hücreler spermiyogenez adı verilen süreçte dramatik morfolojik ve hücresel değişimler geçirirler. Morfolojik olarak; spermatidlerde baş, orta parça ve kuyruk bölümleri ile seminifer tübül lümenine bırakılan uzamış matür sperm oluşur. Spermatidler hücresel olarak; kromatin şekillenmesini, akrozomun oluşturulmasını ve sitoplazmalarının büyük bir kısmının atılmasını gerçekleştirirler. Spermiyogenez faredede 2-3 hafta (113), insanda ise 5-6 hafta sürer (114).

Aksonem

Sperm kuyruğu yuvarlak spermatidin bir kutbunda yerleşmiş olan sentriyolden gelişir ve sperm motilitesi için gerekli olan mikrotübül yapısındaki aksonem yapısından oluşur (115). Spermatid kuyruk gelişimi devamlı bir süreçtir ve spermiyogenezin son aşamasında tamamlanır. Mutant farelerle yapılan birçok çalışma, aksonem oluşumundaki hataların infertiliteye neden olduğunu ortaya koymuştur (116). Aksonem oluşumunda rolleri olan HOP, Spag6 ve Tektin-t gibi proteinler olmadığında aksonem yapıları gelişmez ve dolayısıyla motilite bozukluğu ortaya çıkar (117,118). İlginç olarak, aksonem yapılarının kaybında, motilite dışında, sperm baş anomalileri de gözlenir ki bu durum spermatidlerde baş ve kuyruk oluşumunun birbirleriyle ilişkili olaylar olduğunu ortaya koymaktadır (119).

Manşet

Manşet spermatid nükleusunun uzaması sırasında ortaya çıkan geçici mikrotübül yapısıdır (119). Manşetin yüzük

benzeri bölümü, peri-nükleer yüzük, uzayan nükleusun tabanını çevreler ve sperm nükleusunun ve başının şekillenmesinde anahtar rol oynar (119). Hatalı manşet oluşumuyla ilişkili en iyi tanımlanan infertilite olgularından birisi Azh geni silinmiş farelerde ortaya konulmuştur (120). Bu farelerde manşetin yer değiştirmesi, bükülmüş ve kıvrımlı kuyruk anomalileri ve başsız spermler gözlenir (120). Hook1 genindeki mutasyonun spermiogenezdeki bu defektlerden sorumlu olduğu ortaya konulmuştur (121). Hook1, manşeti nükleusa bağlamakta rol oynar ve büyük olasılıkla bu yapıyı nükleusa sabitler.

Sitoplazmanın Atılması

Spermatidlerden sitoplazmanın uzaklaştırılması üç fazda gerçekleşir: i) sitoplazmanın büyük bir kısmı spermatid başının Sertoli hücrelerine doğru uzattığı sitoplazmik protrüzyonlar olan tübülobulbar kompleksler (TBK) ile uzaklaştırılır (122). Bu protrüzyonlar F-aktin filamanları ile desteklenmiştir (119). Capza3 geninde mutasyon içeren Repro32 genetik delesyonlu farelerde anormal spermatid morfolojisi ve sitoplazmanın atılamaması nedeniyle oluşan motilite problemlerine bağlı infertilite gözlenir (123,124). Normal farelerde, Capza3 TBK'deki F-aktin ile ilişki kurar ve sitoplazmik atımda rol oynar. Sitoplazmanın büyük bir bölümünün TBK ile atılmasına ek olarak ii) spermiyasyon sırasında kopan artık cisimcik ve iii) sperm boynunda küçük bir cep şeklindeki sitoplazmik damlacık ile de fazla sitoplazma uzaklaştırılır. Bu süreçte Spem1 önemli rol oynar (124). Spem1 mutant farelerde sitoplazma atılımı gerçekleşmez ve yapısal defektlere sahip malforme spermler gelişir (124).

Akrozom Biyogenezi

Akrozom nükleusun üst bölümünü saran ve fertilizasyon sırasında oosit penetrasyonu için gereken hidrolitik enzimleri içeren granüllü veziküldür. Akrozom biyogenezi sürecinde, Golgi aygıtından kaynaklanan proakrozomal veziküller spermatid başının üzerinde birleşerek nükleusun tepesinde akrozomal keseyi oluştururlar. F-aktin yapısında olan akroplaksom akrozomu nükleusa bağlar ve gelişen akrozomal keseye veziküllerin taşınmasında rol oynar (125). Akrozomal kese düzleşir, kondense olur ve uzar. Akrozom oluşumundaki hatalar, ciddi baş ve akrozomal anomalilerle karakterize olan ve infertiliteye neden olan globozoospermiye neden olabilir. Farelerde, Hrb, Gopc, Vsp54 gibi vezikül-vezikül füzyonunda, taşınması ve sınıflandırılmasında rolleri olan proteinlerin yokluğu spermiyogenezde akrozom biyogenezi hatalarına neden olarak globozoospermiye neden olur (126-128). Akrozom defektlerine ek olarak bu mutant farelerin spermlerinin orta parçasında mitokondriyal kılıf yoktur ve sperm motilitesi bozuktur.

Kromatin Yeniden Şekillenmesi

Spermiyogenezde spermlerin uzama fazı kromatinin yeniden şekillenmesini içerir ve sonuç olarak nükleus sıkıca paketlenerek transkripsiyon sonlandırılır. Buradaki önemli basamak, DNA'yı paketlenen somatik histon proteinlerinin büyük oranda protaminlerle yer değiştirmesidir ve sperm genomunun büyük bir bölümü protaminlerle sıkıca paketlenir. Histonlar önce geçiş proteinleri (Transition protein, TP) ile yer değiştirir ve TP'leri ise protaminlerle yer değiştirilir (129). TP1 ve TP2'nin nükleusun sıkıca paketlenmesinde rolleri olduğu

düşünülmektedir ve bu proteinlerin yok edilmesi infertilite nedenidir (130). Bu mutantlar, kromatin anomalilerine ek olarak, baş ve kuyruk anomalileri de gösterirler (130). Bunun yanı sıra, protamin proteinleri olan PRM1 ve PRM2'nin eksikliği de erkek infertilitesine neden olur (131). Histon-protamin değişimi sırasında sperm genomunun küçük bir bölümü histonlarla paketli olarak kalır ve oosit sitoplazmasına aktarılır (132). İnsan spermünde histon ile paketli kalan DNA ve protaminlerle paketlenen DNA bölgelerini değerlendiren çalışmaların sonuçları, esasen histonlarla paketli kalan sperm DNA bölgelerinin embriyo gelişimine önemli epigenetik katkıları olduğunu göstermektedir (133).

Postmayotik germ hücrelerinde gen ekspresyonunun düzenlenmesi bu hücrelere özgü mekanizmalarla kontrol edilir (134). c-AMP bağımlı sinyal yolağında gen ekspresyonu temel olarak iki molekül tarafından düzenlenir ki bu moleküller c-AMP-Response Element Bağlayıcı Protein (CREB) ve c-AMP-Responsive Element Modülatör (CREM) olarak bilinmektedirler (135). Transkripsiyon aktivatörü olan CREM postmayotik hücrelerde oldukça yüksek düzeyde eksprese edilir ve CREM eksikliğinde postmayotik hücrelere özgü gen ekspresyonu gözlenmez (136). CREM mutant farelerde spermiyogenezin ilk basamaklarında postmayotik hücre duraklaması izlenir ve geç spermatidler oluşmaz (137). CREM geni insan germ hücrelerinde de eksprese edilir ve normospermik erkeklerde CREM transkripsiyon aktivatörü olarak görev alırken, seminifer tübüllerinde yuvarlak spermatid duraklaması olan erkeklerde ise transkripsiyon baskılayıcısı olarak çalıştığı ortaya konmuştur (138).

Spermatozoal RNA'lar

Sperm nükleusu transkripsiyonel olarak sessiz olmasına rağmen, mRNA, antisense RNA ve miRNA gibi spermatogenez süresince üretilen çeşitli RNA popülasyonlarını içerir (139). Fertilizasyon sırasında spermin oosite bazı RNA'ları aktardığı günümüzde kabul edilen bir görüştür. Son yıllardaki bazı bulgular, spermatozoal RNA profillerinin erkek fertilitésinin değerlendirilmesinde önemli belirteçler olabileceğini göstermektedir (140). Spermatogenez sürecinde ve erkek fertilitésinde paternal RNA'ların rollerinin önemi günümüzde net olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, araştırmaya değer konulardandır.

Spermatid-Sertoli Hücre Bağlantısı ve Spermiasyon

Apikal ektoplazmik özelleşme (aES) spermatidler ve Sertoli hücreleri arasında ortaya çıkan önemli bir bağlantı şeklidir ve nektinler, integrin-laminin ve kadherin-katenin gibi hücre adezyon moleküllerinden oluşurlar (141). Bu bağlantının spermiyogenezin geç döneminde düzgün sperm gelişiminde önemi vardır ve spermiasyona kadar spermleri doğru yerlerinde tutar. Apikal ektoplazmik özelleşmelerin yapısında bulunan proteinlerin kaybı (Örneğin; Nphp1, Nektin-2 ve Nektin-3, integrin $\alpha\beta$ 1-laminin333) spermatidlerde uzama hatalarına ve Sertoli hücrelerinden erken ayrılarak lümeneye atılmalarına neden olur (141-143). Spermiyogenezin sonunda, sperm gelişimi tamamlandıktan sonra aES bozulur ve spermler seminifer tübül lümenine bırakılırlar.

Genel olarak özetlenecek olursa aşağıdaki sonuçlara ulaşılabilir. Spermatogenez, farede yaklaşık bir ay, insanda ise iki ay sürer ve proliferasyon ve farklılaşma, mayoz bölünmeler ve haploid

germ hücrelerinin morfogenezi olmak üzere üç özgül evreden oluşur. Gelişim sürecinde cinsiyetin belirlenmesi fetal gonadlarda gerçekleşir. Dışı germ hücreleri fetal dönemde mayoz bölünmelere başlar ve oogeneze yolağın girerlerken, erkek germ hücreleri mayoz bölünmelerden kaçınarak spermatogenez yolağına girerler. Fetal ve neonatal süreçlerde testis farklanmasında meydana gelebilecek hataların sonucunda büyük olasılıkla infertilite ortaya çıkacaktır. Bu süreçlerde meydana gelebilecek hataların diğer bir sonucu ise, insanlarda testiküler germ hücre tümörü gelişmesine yatkınlık olarak ortaya çıkabilmektedir. Özellikle fetal testis gelişiminde ortaya çıkan bozuk ya da gecikmiş germ hücre farklılaşmasının testiküler germ hücre tümörlerine neden olduğu düşünülmektedir.

Deney hayvanlarından elde edilen birçok bilgi spermatogenezin moleküler kontrolüne dair önemli veriler elde edilmesini sağlamış olmakla birlikte, bu çalışmaların sonuçlarının klinikle ilişkilendirilmesi oldukça zordur (144) ve sadece birkaç çalışmada hem deney hayvanlarında hem de insanlarda infertiliteye neden olan aday genler belirlenebilmiştir (145-147). Bunun nedeni biyolojik ya da epidemiyolojik olabilir. Biyolojik olarak; kemirgenlerde ve insanlarda mayoz ve spermatogenez süreçleri oldukça benzer olmasına karşın, spermatogonyal kök hücre kompartmanlarında iki tür arasında belirgin farklar vardır. Örneğin insanlarda sadece A_{koyu} ve A_{soluk} spermatogonyumlar vardır ve sırasıyla sessiz ve aktif spermatogonyal popülasyonu yaparlar. Buna karşılık, kemirgen testisinde sessiz spermatogonyum popülasyonu henüz belirlenmemiştir (148). Ayrıca, kemirgenlerde spermatogonyumlar

A_c , A_s , A_{1-4} , intermediyet ve tip B olmak üzere klonal bir çoğalma ve genişleme gösterirler ki bu durum büyük olasılıkla insanlar ve kemirgenler arasında seminifer tübül evrelendirmesinin de farklı olmasından sorumludur (149). Kemirgenlerde spermatogenezin basamaklarını tanımlayan toplam 12 (fare) ve 14 (sıçan) evre vardır ve bir seminifer tübül kesitinde sadece tek bir evre izlenirken, insanlarda spermatogonyumlar çok fazla klonal olarak artmadığından bir seminifer tübül kesitinde birden fazla evreyi aynı anda görmek mümkündür. İnsanlarda spermatogenez sürecinde toplam 6 evre izlenmektedir. Biyolojik farklılıklara ek olarak, epidemiyolojik nedenler de deney hayvanı çalışmalarının sonuçlarının klinikle ilişkilendirilmesindeki zorluklara neden olabilir. İnsan spermatogenez bozukluklarına neden olan genetik nedenler büyük olasılıkla çok çeşitlilik gösterir ve bu nedenle küçük kohortlarda ortak nedenler bulmak oldukça güçtür. Fare modellerinden farklı olarak, insanlarda spermatogenez bozukluğuna neden olan homozigot gen delesyonları, Y-kromozom delesyonları dışında bildirilmemiştir (150).

Sonuç olarak, fonksiyonel testislerin tohumu prenatal hayatta atılır, puberte öncesinde gelişir ve puberteden sonra tetiklenerek erkeklerde ömür boyu devam ettirilir. İnsan spermatogenezinin moleküler kontrolünü aydınlatılmak için, spermatogenez bozuklukları olan geniş popülasyonlardan tüm genom analizleri yapılmalıdır ve bunların sonuçları insan infertilitesinin genetik nedenlerine büyük oranda ışık tutacaktır. Ayrıca, insan spermatogenezinin moleküler mekanizmasının aydınlatılması için, insanlarda normal spermatogenez sürecinde germ hücre tiplerinin her birinin gen ekspres-

yonunu belirleyen moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır. Son olarak, in-vitro sistemler sayesinde spermatogenezin belli aşamalarının değerlendirilmesi de spermatogenez ile ilgili bilimize önemli katkılar sağlayacaktır. Henüz yeterli olmasa da, fare testiküler hücreleri (151) ve testis organ kültürleri (152) ile gerçekleştirilen in-vitro spermatogenez çalışmaları spermatogenez mekanizmalarının anlaşılmasında önemli araçlar olarak yerini almaktadırlar. İnsan spermatogenezini in-vitro sistemlerin geliştirilmesi oldukça önemlidir ve insan spermatogenez bozukluklarını tedavi edebilmek için yeni seçeneklerin oluşmasına büyük katkılar sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Russell LD, Sinha HAP, and Clegg ED. Mammalian spermatogenesis. In: *Histological and Histopathological Evaluation of the Testis*. Russell LD, Ettlin RA, Sinha HAP, and Clegg E. Clearwater FL. Cache River Press. 1990;1-38.
- Jan SZ, Hamer G, Repping S, de Rooij DG, van Pelt AM, and Vormer TL. Molecular control of rodent spermatogenesis. *Biochimica et biophysica acta*. 2012;15.
- Surani MA, Hayashi K, and Hajkova P. Genetic and epigenetic regulators of pluripotency. *Cell*. 2007;128:747-62.
- Saitou M. Specification of the germ cell lineage in mice. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2009;14:1068-87.
- Ohinata Y, Ohta H, Shigeta M, Yamanaka K, Wakayama T, and Saitou M. A signaling principle for the specification of the germ cell lineage in mice. *Cell*. 2009;137:571-84.
- Ohinata Y, Payer B, O'Carroll D, Ancehin K, Ono Y, Sano M, Barton SC, Obukhanych T, Nussenzweig M, Tarakhovskiy A, Saitou M, and Surani MA. *Blimp1* is a critical determinant of the germ cell lineage in mice. *Nature*. 2005;436:207-13.
- McLaren A. Primordial germ cells in the mouse. *Developmental biology*. 2003;262:1-15.
- Shalet SM. Normal testicular function and spermatogenesis. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53:285-8.
- Runyan C, Schaible K, Molyneaux K, Wang Z, Levin L, and Wylie C. Steel factor controls midline cell death of primordial germ cells and is essential for their normal proliferation and migration. *Development*. 2006;133:4861-9.
- Di Carlo A, and De Felici M. A role for E-cadherin in mouse primordial germ cell development. *Developmental biology*. 2000;226:209-19.
- Bendel-Stenzel MR, Gomperts M, Anderson R, Heasman J, and Wylie C. The role of cadherins during primordial germ cell migration and early gonad formation in the mouse. *Mechanisms of development*. 2000;91:143-52.
- Tsuda M, Sasaoka Y, Kiso M, Abe K, Haraguchi S, Kobayashi S, and Saga Y. Conserved role of nanos proteins in germ cell development. *Science*. 2003;301:1239-41.
- Kehler J, Tolkunova E, Koschorz B, Pesce M, Gentile L, Boiani M, Lomeli H, Nagy A, McLaughlin KJ, Scholer HR, and Tomilin A. *Oct4* is required for primordial germ cell survival. *EMBO reports*. 2004;5:1078-83.
- Schmahl J, and Capel B. Cell proliferation is necessary for the determination of male fate in the gonad. *Developmental biology*. 2003;258:264-76.
- Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, and Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for *Sry*. *Nature*. 1991;351:117-21.
- Sekido R, Bar I, Narvaez V, Penny G, and Lovell-Badge R. *SOX9* is up-regulated by the transient expression of *SRY* specifically in Sertoli cell precursors. *Developmental biology*. 2004;274:271-9.
- Hacker A, Capel B, Goodfellow P, and Lovell-Badge R. Expression of *Sry*, the mouse sex determining gene. *Development*. 1995;121:1603-14.
- Bullejos M, and Koopman P. Spatially dynamic expression of *Sry* in mouse genital ridges. *Developmental dynamics: an*

- official publication of the American Association of Anatomists. 2001;221:201-5.
19. Sekido R, and Lovell-Badge R. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature*. 2008;453:930-4.
 20. van den Ham R, van Dissel-Emiliani FM, and van Pelt AM. Expression of the scaffolding subunit A of protein phosphatase 2A during rat testicular development. *Biology of reproduction*. 2003;68:1369-75.
 21. Moreno SG, Attali M, Allemand I, Messiaen S, Fouchet P, Coffigny H, Romeo PH, and Habert R. TGFbeta signaling in male germ cells regulates gonocyte quiescence and fertility in mice. *Developmental biology*. 2010;342:74-84.
 22. Mendis SH, Meachem SJ, Sarraj MA, and Loveland KL. Activin A balances Sertoli and germ cell proliferation in the fetal mouse testis. *Biology of reproduction*. 2011;84:379-91.
 23. Culty M. Gonocytes, the forgotten cells of the germ cell lineage. *Birth defects research. Part C, Embryo today*. 2009;87:1-26.
 24. Bowles J, and Koopman P. Sex determination in mammalian germ cells: extrinsic versus intrinsic factors. *Reproduction*. 2010;139:943-58.
 25. Baltus AE, Menke DB, Hu YC, Goodheart ML, Carpenter AE, de Rooij DG, and Page DC. In germ cells of mouse embryonic ovaries, the decision to enter meiosis precedes premeiotic DNA replication. *Nature genetics*. 2006;38:1430-4.
 26. Bowles J, Knight D, Smith C, Wilhelm D, Richman J, Mamiya S, Yashiro K, Chawengsaksophak K, Wilson MJ, Rossant J, Hamada H, and Koopman P. Retinoid signaling determines germ cell fate in mice. *Science*. 2006;312:596-600.
 27. Koubova J, Menke DB, Zhou Q, Capel B, Griswold MD, and Page DC. Retinoic acid regulates sex-specific timing of meiotic initiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103:2474-9.
 28. MacLean G, Li H, Metzger D, Chambon P, and Petkovich M. Apoptotic extinction of germ cells in testes of Cyp26b1 knockout mice. *Endocrinology*. 2007;148:4560-7.
 29. Anderson EL, Baltus AE, Roepers-Gajadien HL, Hassold TJ, de Rooij DG, van Pelt AM, and Page DC. Stra8 and its inducer, retinoic acid, regulate meiotic initiation in both spermatogenesis and oogenesis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105:14976-80.
 30. Guerquin MJ, Duquenne C, Lahaye JB, Tourpin S, Habert R, and Livera G. New testicular mechanisms involved in the prevention of fetal meiotic initiation in mice. *Developmental biology*. 2010;346:320-30.
 31. Kluin PM, and de Rooij DG. A comparison between the morphology and cell kinetics of gonocytes and adult type undifferentiated spermatogonia in the mouse. *International journal of andrology*. 1981;4:475-93.
 32. Vergouwen RP, Jacobs SG, Huiskamp R, Davids JA, and de Rooij DG. Proliferative activity of gonocytes, Sertoli cells and interstitial cells during testicular development in mice. *Journal of reproduction and fertility*. 1991;93:233-43.
 33. Nagano R, Tabata S, Nakanishi Y, Ohsako S, Kurohmaru M, and Hayashi Y. Reproliferation and relocation of mouse male germ cells (gonocytes) during prespermatogenesis. *The Anatomical record*. 2000;258:210-20.
 34. Orth JM, Jester WF, Li LH, and Laslett AL. Gonocyte-Sertoli cell interactions during development of the neonatal rodent testis. *Current topics in developmental biology*. 2000;50:103-24.
 35. Thuillier R, Wang Y, and Culty M. Prenatal exposure to estrogenic compounds alters the expression pattern of platelet-derived growth factor receptors alpha and beta in neonatal rat testis: identification of gonocytes as targets of estrogen exposure. *Biology of reproduction*. 2003;68:867-80.
 36. De Miguel MP, De Boer-Brouwer M, Paniagua R, van den Hurk R, De Rooij DG, and Van Dissel-Emiliani FM. Leukemia inhibitory factor and ciliary neurotropic factor promote the survival of Sertoli cells and gonocytes in coculture system. *Endocrinology*. 1996;137:1885-93.
 37. Livera G, Rouiller-Fabre V, Durand P, and Habert R. Multiple effects of retino-

- ids on the development of Sertoli, germ, and Leydig cells of fetal and neonatal rat testis in culture. *Biology of reproduction*. 2000;62:1303-14.
38. Lambrot R, Coffigny H, Pairault C, Donnadieu AC, Frydman R, Habert R, and Rouiller-Fabre V. Use of organ culture to study the human fetal testis development: effect of retinoic acid. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:2696-703.
 39. Zogbi C, Tesser RB, Encinas G, Miraglia SM, and Stumpp T. Gonocyte development in rats: proliferation, distribution and death revisited. *Histochemistry and cell biology*. 2012;138:305-22.
 40. Giuli G, Tomljenovic A, Labrecque N, Oulad-Abdelghani M, Rassoulzadegan M, and Cuzin F. Murine spermatogonial stem cells: targeted transgene expression and purification in an active state. *EMBO reports*. 2002;3:753-9.
 41. Wang Y, and Culty M. Identification and distribution of a novel platelet-derived growth factor receptor beta variant: effect of retinoic acid and involvement in cell differentiation. *Endocrinology*. 2007;148:2233-50.
 42. Zhou Q, Li Y, Nie R, Friel P, Mitchell D, Evanoff RM, Pouchnik D, Banasik B, McCarey JR, Small C, and Griswold MD. Expression of stimulated by retinoic acid gene 8 (Stra8) and maturation of murine gonocytes and spermatogonia induced by retinoic acid in vitro. *Biology of reproduction*. 2008;78:537-45.
 43. Tres LL, and Kierszenbaum AL. The ADAM-integrin-tetraspanin complex in fetal and postnatal testicular cords. *Birth defects research. Part C, Embryo today: reviews*. 2005;75:130-41.
 44. Orth JM, Qiu J, Jester WF, Jr., and Pilder S. Expression of the c-kit gene is critical for migration of neonatal rat gonocytes in vitro. *Biology of reproduction*. 1997;57:676-83.
 45. Shinohara T, Orwig KE, Avarbock MR, and Brinster RL. Germ line stem cell competition in postnatal mouse testes. *Biology of reproduction*. 2002;66:1491-7.
 46. Yoshida S, Sukeno M, and Nabeshima Y. A vasculature-associated niche for undifferentiated spermatogonia in the mouse testis. *Science*. 2007;317:1722-6.
 47. Seandel M, Falciatori I, Shmelkov SV, Kim J, James D, and Rafii S. Niche players: spermatogonial progenitors marked by GPR125. *Cell Cycle*. 2008;7:135-40.
 48. McIver SC, Stanger SJ, Santarelli DM, Roman SD, Nixon B, and McLaughlin EA. A unique combination of male germ cell miRNAs coordinates gonocyte differentiation. *PloS one*. 2012;7:35553.
 49. de Rooij DG, and Grootegoed JA. Spermatogonial stem cells. *Current opinion in cell biology*. 1998;10:694-701.
 50. Yoshida S. Stem cells in mammalian spermatogenesis. *Development, growth & differentiation*. 2010;52:311-7.
 51. Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. *The American journal of anatomy*. 1963;112:35-51.
 52. Clermont Y. Renewal of spermatogonia in man. *The American journal of anatomy*. 1966;118:509-24.
 53. Clermont Y. Spermatogenesis in man. A study of the spermatogonial population. *Fertility and sterility*. 1966;17:705-21.
 54. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiological reviews*. 1972;52:198-236.
 55. Cao D, Allan RW, Cheng L, Peng Y, Guo CC, Dahiya N, Akhi S, and Li J. RNA-binding protein LIN28 is a marker for testicular germ cell tumors. *Human pathology*. 2011;42:710-8.
 56. Gillis AJ, Stoop H, Biermann K, van Gurp RJ, Swartzman E, Cribbes S, Ferlinz A, Shannon M, Oosterhuis JW, and Looijenga LH. Expression and interdependencies of pluripotency factors LIN28, OCT3/4, NANOG and SOX2 in human testicular germ cells and tumours of the testis. *International journal of andrology*. 2011;34:160-74.
 57. Aeckerle N, Eilderemann K, Drummer C, Ehmcke J, Schweyer S, Lerchl A, Bergmann M, Kliesch S, Gromoll J, Schlatt S, and Behr R. The pluripotency factor LIN28 in monkey and human testes: a marker for

- spermatogonial stem cells? *Molecular human reproduction*. 2012;18:477-88.
58. Moss EG, and Tang L. Conservation of the heterochronic regulator Lin-28, its developmental expression and microRNA complementary sites. *Developmental biology*. 2003;258:432-42.
 59. Tomioka I, Maeda T, Shimada H, Kawai K, Okada Y, Igarashi H, Oiwa R, Iwasaki T, Aoki M, Kimura T, Shiozawa S, Shinohara H, Suemizu H, Sasaki E, and Okano H. Generating induced pluripotent stem cells from common marmoset (*Callithrix jacchus*) fetal liver cells using defined factors, including Lin28. *Genes to cells: devoted to molecular & cellular mechanisms*. 2010;15:959-69.
 60. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, Ebina W, Mandal PK, Smith ZD, Meissner A, Daley GQ, Brack AS, Collins JJ, Cowan C, Schlaeger TM, and Rossi DJ. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell stem cell*. 2010;7:618-30.
 61. Oatley MJ, Kaucher AV, Racicot KE, and Oatley JM. Inhibitor of DNA binding 4 is expressed selectively by single spermatogonia in the male germline and regulates the self-renewal of spermatogonial stem cells in mice. *Biology of reproduction*. 2011;85:347-56.
 62. Costoya JA, Hobbs RM, Barna M, Cattoretta G, Manova K, Sukhwani M, Orwig KE, Wolgemuth DJ, and Pandolfi PP. Essential role of Plzf in maintenance of spermatogonial stem cells. *Nature genetics*. 2004;36:653-9.
 63. Buaas FW, Kirsh AL, Sharma M, McLean DJ, Morris JL, Griswold MD, de Rooij DG, and Braun RE. Plzf is required in adult male germ cells for stem cell self-renewal. *Nature genetics*. 2004;36:647-52.
 64. Sada A, Suzuki A, Suzuki H, and Saga Y. The RNA-binding protein NANOS2 is required to maintain murine spermatogonial stem cells. *Science*. 2009;325:1394-8.
 65. Filipponi D, Hobbs RM, Ottolenghi S, Rossi P, Jannini EA, Pandolfi PP, and Dolci S. Repression of kit expression by Plzf in germ cells. *Molecular and cellular biology*. 2007;27:6770-81.
 66. Suzuki H, Sada A, Yoshida S, and Saga Y. The heterogeneity of spermatogonia is revealed by their topology and expression of marker proteins including the germ cell-specific proteins Nanos2 and Nanos3. *Developmental biology*. 2009;336:222-31.
 67. Meng X, Lindahl M, Hyvonen ME, Parvonen M, de Rooij DG, Hess MW, Raatikainen-Ahokas A, Sainio K, Rauvala H, Lakso M, Pichel JG, Westphal H, Saarma M, and Sariola H. Regulation of cell fate decision of undifferentiated spermatogonia by GDNF. *Science*. 2000;287:1489-93.
 68. Hofmann MC, Braydich-Stolle L, and Dym M. Isolation of male germ-line stem cells; influence of GDNF. *Developmental biology*. 2005;279:114-24.
 69. Naughton CK, Jain S, Strickland AM, Gupta A, and Milbrandt J. Glial cell-line derived neurotrophic factor-mediated RET signaling regulates spermatogonial stem cell fate. *Biology of reproduction*. 2006;74:314-21.
 70. He Z, Jiang J, Hofmann MC, and Dym M. Gfra1 silencing in mouse spermatogonial stem cells results in their differentiation via the inactivation of RET tyrosine kinase. *Biology of reproduction*. 2007;77:723-33.
 71. Tokuda M, Kadokawa Y, Kurahashi H, and Marunouchi T. CDH1 is a specific marker for undifferentiated spermatogonia in mouse testes. *Biology of reproduction*. 2007;76:130-41.
 72. Hobbs RM, Seandel M, Falciatori I, Rafii S, and Pandolfi PP. Plzf regulates germline progenitor self-renewal by opposing mTORC1. *Cell*. 2010;142:468-79.
 73. van Pelt AM, and de Rooij DG. Synchronization of the seminiferous epithelium after vitamin A replacement in vitamin A-deficient mice. *Biology of reproduction*. 1990;43:363-67.
 74. Van Pelt AM, and De Rooij DG. The origin of the synchronization of the seminiferous epithelium in vitamin A-deficient rats after vitamin A replacement. *Biology of reproduction*. 1990;42:677-82.

75. van Pelt AM, and de Rooij DG. Retinoic acid is able to reinitiate spermatogenesis in vitamin A-deficient rats and high replicate doses support the full development of spermatogenic cells. *Endocrinology*. 1991;128:697-704.
76. Gaemers IC, van Pelt AM, van der Saag PT, and de Rooij DG. All-trans-4-oxo-retinoic acid: a potent inducer of in vivo proliferation of growth-arrested A spermatogonia in the vitamin A-deficient mouse testis. *Endocrinology*. 1996;137:479-85.
77. Gaemers IC, Sonneveld E, van Pelt AM, Schrans BH, Themmen AP, van der Saag PT, and de Rooij DG. The effect of 9-cis-retinoic acid on proliferation and differentiation of a spermatogonia and retinoid receptor gene expression in the vitamin A-deficient mouse testis. *Endocrinology*. 1998;139:4269-76.
78. Schrans-Stassen BH, van de Kant HJ, de Rooij DG, and van Pelt AM. Differential expression of c-kit in mouse undifferentiated and differentiating type A spermatogonia. *Endocrinology*. 1999;140:5894-900.
79. Koshimizu U, Sawada K, Tajima Y, Watanabe D, and Nishimune Y. White-spotting mutations affect the regenerative differentiation of testicular germ cells: demonstration by experimental cryptorchidism and its surgical reversal. *Biology of reproduction*. 1991;45:642-8.
80. Beumer TL, Roepers-Gajadien HL, Gademian IS, Kal HB, and de Rooij DG. Involvement of the D-type cyclins in germ cell proliferation and differentiation in the mouse. *Biology of reproduction*. 2000;63:1893-8.
81. Ballow D, Meistrich ML, Matzuk M, and Rajkovic A. *Sohlh1* is essential for spermatogonial differentiation. *Developmental biology*. 2006;294:161-7.
82. Hao J, Yamamoto M, Richardson TE, Chapman KM, Denard BS, Hammer RE, Zhao GQ, and Hamra FK. *Sohlh2* knockout mice are male-sterile because of degeneration of differentiating type A spermatogonia. *Stem Cells*. 2008;26:1587-97.
83. Toyoda S, Miyazaki T, Miyazaki S, Yoshimura T, Yamamoto M, Tashiro F, Yamato E, and Miyazaki J. *Sohlh2* affects differentiation of KIT positive oocytes and spermatogonia. *Developmental biology*. 2009;325:238-48.
84. Suzuki H, Ahn HW, Chu T, Bowden W, Gassei K, Orwig K, and Rajkovic A. *SOHLH1* and *SOHLH2* coordinate spermatogonial differentiation. *Developmental biology*. 2012;361:301-12.
85. Lin Y, Gill ME, Koubova J, and Page DC. Germ cell intrinsic and extrinsic factors govern meiotic initiation in mouse embryos. *Science*. 2008;322:1685-7.
86. Zickler D, and Kleckner N. Meiotic chromosomes: integrating structure and function. *Annual review of genetics*. 1999;33:603-754.
87. Page SL, and Hawley RS. The genetics and molecular biology of the synaptonemal complex. *Annual review of cell and developmental biology*. 2004;20:525-58.
88. Baudat F, Manova K, Yuen JP, Jasin M, and Keeney S. Chromosome synapsis defects and sexually dimorphic meiotic progression in mice lacking *Spo11*. *Molecular cell*. 2000;6:989-98.
89. Mahadevaiah SK, Turner JM, Baudat F, Rogakou EP, de Boer P, Blanco-Rodriguez J, Jasin M, Keeney S, Bonner WM, and Burgoyne PS. Recombinational DNA double-strand breaks in mice precede synapsis. *Nature genetics*. 2001;27:271-6.
90. de Vries FA, de Boer E, van den Bosch M, Baarends WM, Ooms M, Yuan L, Liu JG, van Zeeland AA, Heyting C, and Pastink A. Mouse *Sycp1* functions in synaptonemal complex assembly, meiotic recombination, and XY body formation. *Genes & development*. 2005;19:1376-89.
91. Keeney S, and Neale MJ. Initiation of meiotic recombination by formation of DNA double-strand breaks: mechanism and regulation. *Biochemical Society transactions*. 2006;34:523-5.
92. Yang F, De La Fuente R, Leu NA, Baumann C, McLaughlin KJ, and Wang PJ. Mouse *SYCP2* is required for synaptonemal complex assembly and chromosomal synapsis during male meiosis. *The Journal of cell biology*. 2006;173:497-507.
93. Yuan L, Liu JG, Zhao J, Brundell E, Daneholt B, and Hoog C. The murine *SCP3*

- gene is required for synaptonemal complex assembly, chromosome synapsis, and male fertility. *Molecular cell*. 2000;5:73-83.
94. Prieto I, Suja JA, Pezzi N, Kremer L, Martinez AC, Rufas JS, and Barbero JL. Mammalian STAG3 is a cohesin specific to sister chromatid arms in meiosis I. *Nature cell biology*. 2001;3:761-6.
 95. Revenkova E, Eijpe M, Heyting C, Hodges CA, Hunt PA, Liebe B, Scherthan H, and Jessberger R. Cohesin SMC1 beta is required for meiotic chromosome dynamics, sister chromatid cohesion and DNA recombination. *Nature cell biology*. 2004;6:555-62.
 96. Xu H, Beasley MD, Warren WD, van der Horst GT, and McKay MJ. Absence of mouse REC8 cohesin promotes synapsis of sister chromatids in meiosis. *Developmental cell*. 2005;8:949-61.
 97. Herran Y, Gutierrez-Caballero C, Sanchez-Martin M, Hernandez T, Viera A, Barbero JL, de Alava E, de Rooij DG, Suja JA, Llano E, and Pendas AM. The cohesin subunit RAD21L functions in meiotic synapsis and exhibits sexual dimorphism in fertility. *The EMBO journal*. 2011;30:3091-105.
 98. Ishiguro K, Kim J, Fujiyama-Nakamura S, Kato S, and Watanabe Y. A new meiosis-specific cohesin complex implicated in the cohesin code for homologous pairing. *EMBO reports*. 2011;12:267-75.
 99. Lee J, and Hirano T. RAD21L, a novel cohesin subunit implicated in linking homologous chromosomes in mammalian meiosis. *The Journal of cell biology*. 2011;192:263-76.
 100. Liu JG, Yuan L, Brundell E, Bjorkroth B, Daneholt B, and Hoog C. Localization of the N-terminus of SCP1 to the central element of the synaptonemal complex and evidence for direct interactions between the N-termini of SCP1 molecules organized head-to-head. *Experimental cell research*. 1996;226:11-9.
 101. Ollinger R, Alsheimer M, and Benavente R. Mammalian protein SCP1 forms synaptonemal complex-like structures in the absence of meiotic chromosomes. *Molecular biology of the cell*. 2005;16:212-7.
 102. Bolcun-Filas E, Hall E, Speed R, Taggart M, Grey C, de Massy B, Benavente R, and Cooke HJ. Mutation of the mouse *Syce1* gene disrupts synapsis and suggests a link between synaptonemal complex structural components and DNA repair. *PLoS genetics*. 2009;5:1000393.
 103. Costa Y, Speed R, Ollinger R, Alsheimer M, Semple CA, Gautier P, Maratou K, Novak I, Hoog C, Benavente R, and Cooke HJ. Two novel proteins recruited by synaptonemal complex protein 1 (SYCP1) are at the centre of meiosis. *Journal of cell science*. 2005;118:2755-62.
 104. Hamer G, Gell K, Kouznetsova A, Novak I, Benavente R, and Hoog C. Characterization of a novel meiosis-specific protein within the central element of the synaptonemal complex. *Journal of cell science*. 2006;119:4025-32.
 105. Hamer G, Wang H, Bolcun-Filas E, Cooke HJ, Benavente R, and Hoog C. Progression of meiotic recombination requires structural maturation of the central element of the synaptonemal complex. *Journal of cell science*. 2008;121:2445-51.
 106. Dix DJ, Allen JW, Collins BW, Mori C, Nakamura N, Poorman-Allen P, Goulding EH, and Eddy EM. Targeted gene disruption of *Hsp70-2* results in failed meiosis, germ cell apoptosis, and male infertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93:3264-8.
 107. Dix DJ, Allen JW, Collins BW, Poorman-Allen P, Mori C, Blizard DR, Brown PR, Goulding EH, Strong BD, and Eddy EM. *HSP70-2* is required for desynapsis of synaptonemal complexes during meiotic prophase in juvenile and adult mouse spermatocytes. *Development*. 1997;124:4595-603.
 108. Handel MA, and Schimenti JC. Genetics of mammalian meiosis: regulation, dynamics and impact on fertility. *Nature reviews. Genetics*. 2010;11:124-36.
 109. Petronczki M, Siomos MF, and Nasmyth K. Un menage a quatre: the molecular biology of chromosome segregation in meiosis. *Cell*. 2003;112:423-40.

110. Kitajima TS, Kawashima SA, and Watanabe Y. The conserved kinetochore protein shugoshin protects centromeric cohesion during meiosis. *Nature*. 2004;427:510-7.
111. Cobb J, and Handel MA. Dynamics of meiotic prophase I during spermatogenesis: from pairing to division. *Seminars in cell & developmental biology*. 1998;9:445-50.
112. Lie PP, Cheng CY, and Mruk DD. Coordinating cellular events during spermatogenesis: a biochemical model. *Trends in biochemical sciences*. 2009;34:366-73.
113. Oakberg EF. Duration of spermatogenesis in the mouse and timing of stages of the cycle of the seminiferous epithelium. *The American journal of anatomy*. 1956;99:507-16.
114. Heller CG, and Clermont Y. Spermatogenesis in man: an estimate of its duration. *Science*. 1963;140:184-6.
115. Fawcett DW. The mammalian spermatozoon. *Developmental biology*. 1975;44:394-436.
116. Escalier D. Knockout mouse models of sperm flagellum anomalies. *Human reproduction update*. 2006;12:449-61.
117. Sapiro R, Kostetskii I, Olds-Clarke P, Gerton GL, Radice GL, and Strauss IJ. Male infertility, impaired sperm motility, and hydrocephalus in mice deficient in sperm-associated antigen 6. *Molecular and cellular biology*. 2002;22:6298-305.
118. Tanaka H, Iguchi N, Toyama Y, Kitamura K, Takahashi T, Kaseda K, Maekawa M, and Nishimune Y. Mice deficient in the axonemal protein Tektin-t exhibit male infertility and immotile-cilium syndrome due to impaired inner arm dynein function. *Molecular and cellular biology*. 2004;24:7958-64.
119. Kierszenbaum AL, and Tres LL. The acrosome-acroplaxome-manchette complex and the shaping of the spermatid head. *Archives of histology and cytology*. 2004;67:271-84.
120. Mochida K, Tres LL, and Kierszenbaum AL. Structural and biochemical features of fractionated spermatid manchettes and sperm axonemes of the azh/azh mutant mouse. *Molecular reproduction and development*. 1999;52:434-44.
121. Mendoza-Lujambio I, Burfeind P, Dixkens C, Meinhardt A, Hoyer-Fender S, Engel W, and Neesen J. The Hook1 gene is non-functional in the abnormal spermatozoon head shape (azh) mutant mouse. *Human molecular genetics*. 2002;11:1647-58.
122. O'Donnell L, Nicholls PK, O'Bryan MK, McLachlan RI, and Stanton PG. Spermiation: The process of sperm release. *Spermatogenesis*. 2011;1:14-35.
123. Geyer CB, Inselman AL, Sunman JA, Bornstein S, Handel MA, and Eddy EM. A missense mutation in the Capza3 gene and disruption of F-actin organization in spermatids of repro32 infertile male mice. *Developmental biology*. 2009;330:142-52.
124. Zheng H, Stratton CJ, Morozumi K, Jin J, Yanagimachi R, and Yan W. Lack of Spem1 causes aberrant cytoplasm removal, sperm deformation, and male infertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104:6852-7.
125. Kierszenbaum AL, Rivkin E, and Tres LL. Acroplaxome, an F-actin-keratin-containing plate, anchors the acrosome to the nucleus during shaping of the spermatid head. *Molecular biology of the cell*. 2003;14:4628-40.
126. Kang-Decker N, Mantchev GT, Juneja SC, McNiven MA, and van Deursen JM. Lack of acrosome formation in Hrb-deficient mice. *Science*. 2001;294:1531-3.
127. Yao R, Ito C, Natsume Y, Sugitani Y, Yamanaka H, Kuretake S, Yanagida K, Sato A, Toshimori K, and Noda T. Lack of acrosome formation in mice lacking a Golgi protein, GOPC. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99:11211-6.
128. Paiardi C, Pasini ME, Gloria M, and Bertruti G. Failure of acrosome formation and globozoospermia in the wobbler mouse, a Vps54 spontaneous recessive mutant. *Spermatogenesis*. 2011;1:52-62.
129. Meistrich ML, Mohapatra B, Shirley CR, and Zhao M. Roles of transition nuclear proteins in spermiogenesis. *Chromosoma*. 2003;111:483-8.
130. Shirley CR, Hayashi S, Mounsey S, Yanagimachi R, and Meistrich ML. Abnormal

- lities and reduced reproductive potential of sperm from Tnp1- and Tnp2-null double mutant mice. *Biology of reproduction*. 2004;71:1220-9.
131. Cho C, Willis WD, Goulding EH, Jung-Ha H, Choi YC, Hecht NB, and Eddy EM. Haploinsufficiency of protamine-1 or -2 causes infertility in mice. *Nature genetics*. 2001;28:82-6.
 132. Miller D, Brinkworth M, and Iles D. Paternal DNA packaging in spermatozoa: more than the sum of its parts? DNA, histones, protamines and epigenetics. *Reproduction*. 2010;139:287-301.
 133. Hammoud SS, Nix DA, Zhang H, Purwar J, Carrell DT, and Cairns BR. Distinctive chromatin in human sperm packages genes for embryo development. *Nature*. 2009;460:473-8.
 134. Celik-Ozenci C. Spermatogenesis and testicular function. In: *Fertility preservation: Emerging Technologies and clinical applications*. Seli E and Agarwal A. New York, NY. Springer 2012;245-60.
 135. Don J, and Stelzer G. The expanding family of CREB/CREM transcription factors that are involved with spermatogenesis. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002;187:115-24.
 136. Foulkes NS, Mellstrom B, Benusiglio E, and Sassone-Corsi P. Developmental switch of CREM function during spermatogenesis: from antagonist to activator. *Nature*. 1992;355:80-4.
 137. Nantel F, Monaco L, Foulkes NS, Masquillier D, LeMeur M, Henriksen K, Die-rich A, Parvinen M, and Sassone-Corsi P. Spermiogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice. *Nature*. 1996;380:159-62.
 138. Peri A, and Serio M. The CREM system in human spermatogenesis. *Journal of endocrinological investigation*. 2000;23:578-83.
 139. Dadoune JP. Spermatozoal RNAs: what about their functions? *Microscopy research and technique*. 2009;72:536-51.
 140. Hamatani T. Spermatozoal RNA profiling towards a clinical evaluation of sperm quality. *Reproductive biomedicine online*. 2011;22:103-5.
 141. Yan HH, and Cheng CY. Laminin alpha 3 forms a complex with beta3 and gamma 3 chains that serves as the ligand for alpha 6beta1-integrin at the apical ectoplasmic specialization in adult rat testes. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281:17286-303.
 142. Jiang ST, Chiou YY, Wang E, Lin HK, Lee SP, Lu HY, Wang CK, Tang MJ, and Li H. Targeted disruption of Nphp1 causes male infertility due to defects in the later steps of sperm morphogenesis in mice. *Human molecular genetics*. 2008;17:3368-79.
 143. Toyama Y, Suzuki-Toyota F, Maekawa M, Ito C, and Toshimori K. Disruption of ectoplasmic specializations between Sertoli cells and maturing spermatids by anti-nectin-2 and anti-nectin-3 antibodies. *Asian journal of andrology*. 2008;10:577-84.
 144. Visser L, and Repping S. Unravelling the genetics of spermatogenic failure. *Reproduction*. 2010;139:303-7.
 145. Choi Y, Jeon S, Choi M, Lee MH, Park M, Lee DR, Jun KY, Kwon Y, Lee OH, Song SH, Kim JY, Lee KA, Yoon TK, Rajkovic A, and Shim SH. Mutations in SOHLH1 gene associate with nonobstructive azoospermia. *Human mutation*. 2010;31:788-93.
 146. Miyamoto T, Hasuike S, Yogev L, Maduro MR, Ishikawa M, Westphal H, and Lamb DJ. Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in SYCP3. *Lancet*. 2003;362:1714-9.
 147. Visser L, Westerveld GH, Xie F, van Daalen SK, van der Veen F, Lombardi MP, and Repping S. A comprehensive gene mutation screen in men with asthenozoospermia. *Fertility and sterility*. 2011;95:1020-4.
 148. Hermann BP, Sukhwani M, Hansel MC, and Orwig KE. Spermatogonial stem cells in higher primates: are there differences from those in rodents? *Reproduction*. 2010;139:479-93.
 149. Ehmcke J, Wistuba J, and Schlatt S. Spermatogonial stem cells: questions, models and perspectives. *Human reproduction update*. 2006;12:275-82.
 150. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, Minx PJ, Cordum HS, Waterston RH, Wilson RK, Silber S, Oates R, Rozen S, and

- Page DC. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nature genetics*. 2001;29:279-86.
151. Abu Elhija M, Lunenfeld E, Schlatt S, and Huleihel M. Differentiation of murine male germ cells to spermatozoa in a soft agar culture system. *Asian Journal of Andrology*. 2012;14:285-93.
152. Sato T, Katagiri K, Gohbara A, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, Kubota Y, and Ogawa T. In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature*. 2011;471:504-7.

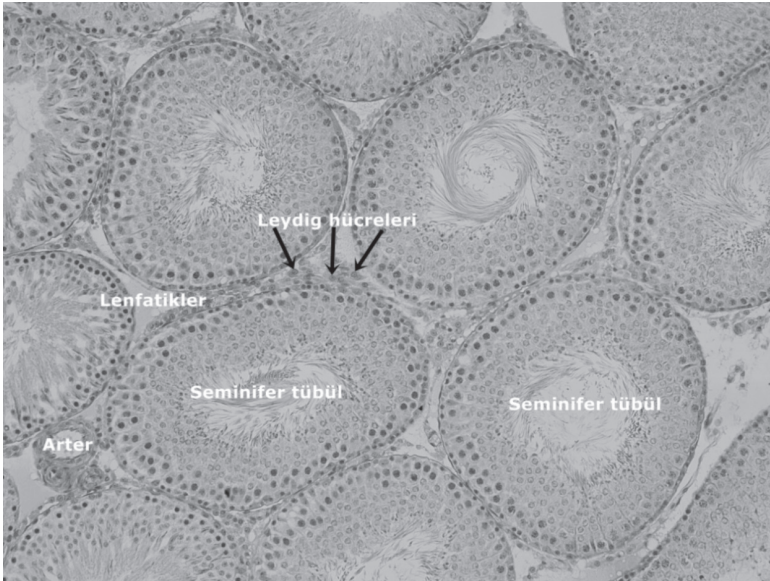
Leydig Hücresi ve İşlevleri

Dr. Ersagun Karagüzel

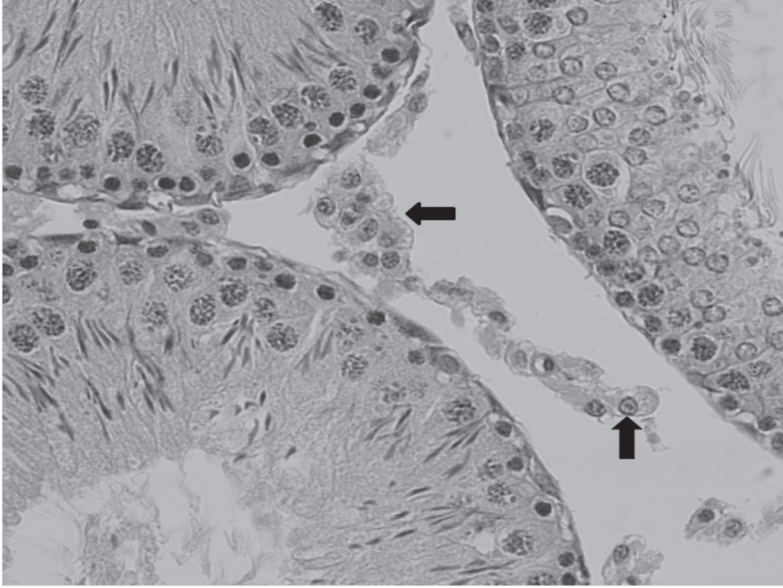
Testis yapısal ve fonksiyonel olarak iki ayrı kompartmandan oluşmaktadır. Seminifer tübül kompartmanı, Sertoli hücreleri ile germ hücrelerinden oluşur ve testis volümünün %80-90'unu oluşturur. İnterstisyel kompartman ise esas seks steroid hormonu olan testosteronu sentezleyen Leydig hücreleri, peritübüler myoid hücreler, kan damarları, mast hücreleri, lenfa-

tikler fibroblastlar, nörovasküler hücreler ve makrofajlardan oluşur (Şekil 1).

Testisler insan gelişiminin farklı safhalarında kritik fizyolojik role sahiptir. Erken fetal hayatta fetal testis tarafından testosteron ve antimüllerian hormon (AMH) salınımı, normal erkek internal ve eksternal genityasının farklılaşması ve gelişimi için gereklidir. Pu-



Şekil 1. Testis kesitinin ışık mikroskopik görüntüsü (H&E x 200)



Şekil 2. Leydig hücrelerinin ışık mikroskopik görüntüsü (Siyah ok) (H&E x 400)

berte sırasında da erkek sekonder seks karakteristiklerinin gelişimi, seksüel fonksiyonların stimülasyonu ve sperm üretiminin başlaması için hipotalamo-hipofizer-testis aks aktivasyonu ve testis tarafından testosteron sentezi gereklidir. Yetişkinlerde erkek seks karakterlerinin gelişimi, seksüel fonksiyonların, spermatogenezin ve fertilitate potansiyelinin sürmesi için testis tarafından testosteron ve sperm üretilmesi şarttır.

Leydig Hücre Histolojisi

Leydig hücreleri testis volümünün yaklaşık %5-12'sini oluşturur (Şekil 2). Genç bir erkekte ortalama 700 milyon Leydig hücresi bulunmaktadır (1). Leydig hücreleri granüler eozinofilik sitoplazmalı, poligonal şekilli hücrelerdir. Yuvarlak veziküllü çekirdek, belirgin bir çekirdekçik, lipid damlacıkları ve lipokrom pigmenti ihtiva ederler. Leydig hücrelerinin sitoplazmasında elektron mikroskobu

ile görülebilen "Reinke kristali" denilen yapılar bulunur. Reinke kristallerinin görevi tam olarak bilinmemekle beraber hücrede üretilen salgının hücre dışına verilmesiyle ilgili oldukları düşünülmektedir. Leydig hücrelerinin sitoplazmasında çok sayıda düz endoplazmik retikulum, golgi aygıtı ve tübuloveziküler kristalli mitokondri bulunur. Granüler eozinofilik sitoplazmasında lipaz, oksidatif enzimler, esteraz ve steroid dehidrogenaz enzimleri mevcuttur (2).

Leydig Hücresi Gelişim Basamakları

Leydig hücreleri gestasyonun 8. haftasında ara mezodermden gelişmeye başlar. Gestasyonun 15. haftasında testosteronun yaptığı pik ile testis volümünün yarıdan fazlası Leydig hücrelerinden oluşur. Doğuma kadar geçen sürede Leydig hücre volümü %60 oranında azalır (3). Başlangıçta maternal insan koriyo-

nik gonadotropin (hCG) ve daha sonra hipofizer bezden salınan LH (Luteinize edici Hormon) ve FSH (Folikül Uyarıcı Hormon) hormonlarının etkisiyle; immatür Leydig hücreleri, Sertoli hücreleri ve germ hücreleri farklılaşma, proliferasyon ve organizasyona uğrarlar. Fetal Leydig hücrelerinden testosteron salınımı progresif olarak artar ve Wolffian veya mezonefrik kanallardan epididim, vaz deferens ve seminal veziküllerin gelişimini uyarır (4). Ürogenital traktta testosteronun 5alfa-redüktaz enzimi aracılığı ile dihidrotestosterona (DHT) dönüşümü ürogenital sinüsten prostat, genital tüberkül ve katlantılardan penis, ürogenital şişkinlikten skrotum gelişimine neden olur (5). Testosteron sentezinin veya etkinliğinin yokluğunda dışı internal ve eksternal genitalyası gelişir.

Yetişkin Leydig hücrelerinin gelişimi sırasında dört farklı hücre tipi tespit edilmiştir: Kök Leydig hücreleri (KLH), progenitor Leydig hücreleri (PLH), immatür Leydig hücreleri (ILH) ve yetişkin Leydig hücreleri (YLH). Postnatal 7. günde testis interstisyumunda öncelikle peritübüler tabakada iğne şekilli kök hücreler görülür (6). Bu hücreler 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3β -HSD) veya luteinize edici hormon reseptörü (LHR) gibi Leydig hücrelerine spesifik belirteçler eksprese etmezler ve bu da henüz Leydig hücre serisine girmediklerini gösterir. Postnatal 14. günde 3β -HSD pozitif olan iğne şekilli hücreler progenitor Leydig hücreleridir. PLH küçük, iğne şekilli ve görünüm olarak kök hücrelere benzer hücrelerdir. Kök hücrelerden farklı olarak Leydig hücre serisinde yer alırlar ve hem P450 yan zinciri kıran enzim (P450scc), 3β -HSD, 17α -hidroksilaz (P450c17) ve LHR gibi Leydig hücre belirteçleri eksprese eder-

ler hem de androjen sentezlerler. PLH az sayıda olan ve birçok steroidojenik enzim ihtiva eden düz endoplazmik retikulum içermekle beraber, başlıca androsteron olmak üzere steroid üretebilme özelliğine sahiptir (7). PLH kademeli olarak büyür, yuvarlak şekle gelir ve proliferatif kapasiteleri azalır. Postnatal 28. günde ise PLH iğne şeklinden yuvarlak şekle dönüşerek ve birçok lipid damlacığı oluşturarak ILH'yi oluşturur. PLH'nin ILH'ye transformasyonu ile eşzamanlı olarak düz endoplazmik retikulum genişler ve 3β -HSD, P450scc ile P450c17 enzim seviyeleri artar. Hücre steroidogenez kapasitesine sahip olur. ILH yüksek seviyede androjen metabolize eden enzim (3β -HSD, 5α -redüktaz) aktivitesine sahiptir ve bu yüzden en çok androjen metabolitleri [(5α -androsten- 3α , 17β -diol (ADIOL))] üretirler. ILH popülasyonu 28 ile 56. gün arasında sadece bir kere bölünür ve her testis başına yaklaşık 25 milyon sayıda olan yetişkin Leydig hücreleri oluşur. YLH'ye dönüşümle beraber 56. günde androjen metabolize eden enzimlerin aktivitesi düşer. YLH'de düz endoplazmik retikulum yoğunluğu çok daha fazladır ve daha az ve küçük sayıda yağ damlacıkları içerir. Hücrenin hacmi ve LH reseptör sayısı artar. 5α -redükte androjenler yerine testosteron üretimi başlar.

YLH genellikle proliferere olmazlar fakat tüm popülasyon elimine edildiğinde rejenerasyon kapasitesine sahiptirler. Ratlarda yapılan çalışmalarda yaşa bağlı olarak serum testosteron seviyesinde meydana gelen düşüşten Leydig hücre kaybının sorumlu olmadığı tespit edilmiştir (8,9). Bunun yerine, Leydig hücre fonksiyonunda meydana gelen değişikliklerin sorumlu olduğu anlaşılmıştır. İlerleyen yaşla birlikte Leydig hücre-

sinde steroidojenik enzim aktivitesinde azalma ve buna bağlı olarak da testosteron seviyesinde azalma meydana gelir. Hücre volümünde ve düz endoplazmik retikulum sayısında azalma olur. Serum testosteron seviyelerinde azalma ile birlikte serum FSH düzeyi artar fakat serum LH düzeyi değişmez. İlerleyen yaş ile birlikte serum testosteron ile serbest testosteron düzeyinde azalma; FSH, östrogen ve östradiol düzeylerinde ise artış tespit edilmektedir (10).

Leydig Hücrelerinin Fonksiyonları ve Hormonal Regülasyonu

Leydig hücreleri, testis seminifer tübüllerindeki Sertoli hücreleri üzerinde parakrin bir düzenleyici olarak hareket eden ve spermatogenezi uyaran testosteronu sentezler. Testosteron komşu testis kapillerleri içerisine ve oradan genel sirkülasyona sekrete edilir ve tüm vücuttaki androjen hedef organlar üzerinde endokrin bir sinyal oluşturur. Leydig hücreleri ayrıca relaksin-insülin ailesinden bir peptid hormon olan İnsülin Benzeri Faktör 3 (INLS3) sentezler. Bu hormon testisin abdomenden skrotuma inişinin ilk fazında önemli bir rol oynar. INLS3 ayrıca, Leydig hücreleri üzerinde önemli bir otokrin regülatör ve germ hücreleri üzerinde ise direk parakrin bir regülatör olabilir.

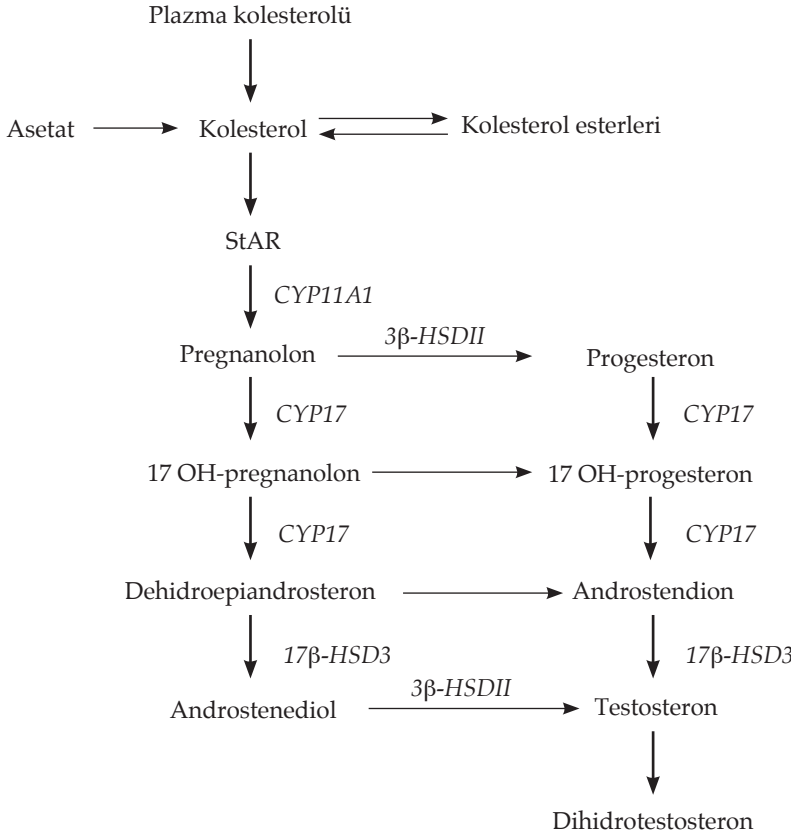
Testosteron Sentezi

Testosteron kolesterolden bir dizi aşamada sentezlenen, erkekte sekonder seks karakterlerinin (Penis büyümesi, vücut kılları, erkek tipi ses ve kaslar) gelişmesi ve sperm oluşmasını sağlayan steroid yapıda bir hormondur. Kolesterolden sentezlenen testosteron, testis tarafından sentezlenen ana steroidtir.

Sirkülasyondaki LH, Leydig hücresi yüzeyinde LH ve hCG için olan G protein ile bütünleşmiş reseptöre (LHCGR olarak adlandırılır) bağlanır. Reseptör agregasyonu ve konformasyonel bir değişiklik sonucu G_s proteini aktive olur. Takiben siklik adenozin monofosfata (cAMP) bağlı protein kinaz A (PKA) aktive olur (11). Aktive olan PKA steroidogenezi ve testosteron biyosentezini regüle eden proteinlerin üretimini artırır. LH ile stimüle edilen PKA'nın regüle ettiği ana proteinler şunlardır: 1) Steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR): Bir transport proteini olup kolesterolün mitokondrinin dış membranından iç membranına transferini regüle eder. Steroid üretimi için hız sınırlayıcı basamaktır. 2) Kolesterol yan zincirini kıran enzim (CYP11A1): Mitokondri iç membranında StAR proteini tarafından getirilen kolesterolün pregnanolona dönüşmesini katalize eder. Bu basamak steroidogenezi ilk ve hız sınırlayıcı enzimatik basamaktır. 3) CYP17 (17α -hidroksilaz): Pregnanolonun 17-OH-pregnanolon'a dönüşmesini katalize eder. Testosteron sentezindeki ikinci enzimatik basamaktır. Takiben bir dizi sentez basamağı sonucu testosteron sentezlenir (Şekil 3). Testosteron Leydig hücre membranından pasif difüzyonla interstisyel alana geçer. Ekstrasellüler sıvı ve kan plazmasında steroid bağlayan proteinler tarafından bağlanarak taşınır.

Leydig hücresinde üç ana kolesterol kaynağı mevcuttur;

1. Kan lipoproteini ve kolesterol-lipoprotein reseptör komplekslerinin hücre içine alınması
2. Asetattan yapılan yeni sentez
3. Lipid damlacıklarındaki depo kolesterol esterleri.



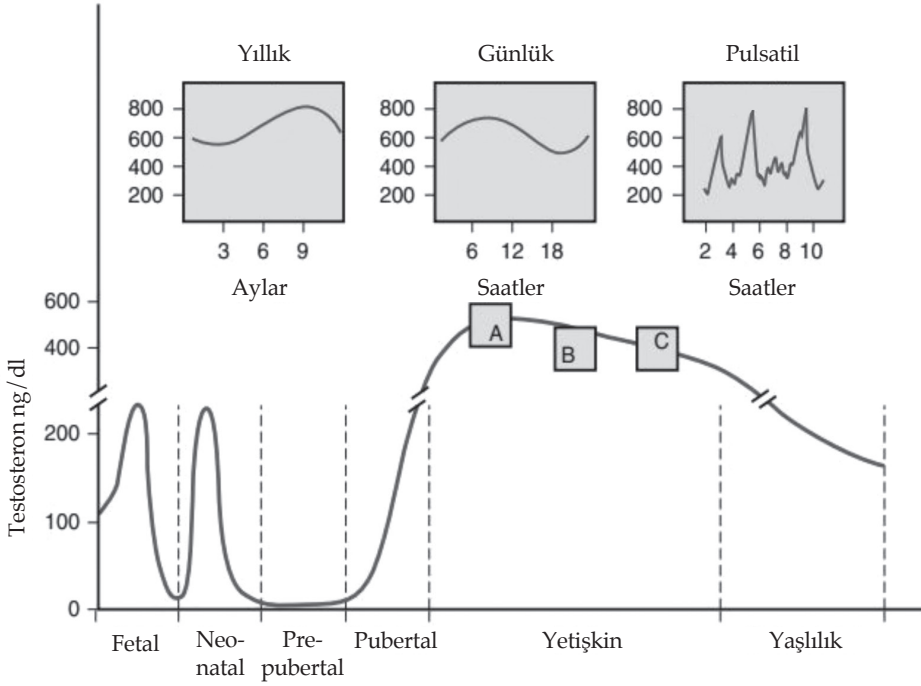
Şekil 3. Testisteki Leydig hücrelerinde testosteron biyosentez basamakları. StAR: Steroidojenik akut düzenleyici protein, CYP11A1: Kolesterol yan zincirini kıran enzim, 3β-HSDII: 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip II, CYP17: 17α-hidroksilaz/17,20 liyaz, 17β-HSD3: 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3

Kolesterol depolarının idamesi Leydig hücrelerinin normal dinlenme halindeki fonksiyonlarından birisidir. LH stimülasyonu, kolesterol esteraz aktivitesi aracılığıyla kolesterol mobilizasyonunu uyarır. LH uyarısının azalması Leydig hücre hacminin ve testosteron üretiminin azalmasına, düz endoplazmik retikulum kaybına neden olsa da Leydig hücre sayısı değişmez. Klinik olarak LHCGR'yi inaktive eden nadir mutasyonlar Leydig hücre hipoplazisine neden olur. Sonuç olarak erkek genitalmasının gelişmesinde bozukluklar, fetal

gelişim sırasında yetersiz testosteron sentezine bağlı olarak da erkek psödohermafroditizmi gelişir (12).

Testosteron Sentezinin Kontrolü

Leydig hücre steroidogenezi kompleks bir yapıya sahip olup, hipofizer ve hipofizer olmayan faktörler tarafından etkilenir (13). Leydig hücre steroidogenezinin aktivasyonu, erkek üreme sisteminin androjen bağımlı farklılaşmasının başlangıcı ile ilişkilidir. Leydig hücreleri steroidojenik enzimleri LH'ya cevap vermeye başla-



Şekil 4. Erkeklerde yaşam boyu periferik serum testosteron seviyeleri (20).

madan önce sentezlemeye başlamaktadır (14,15). Testosteron sentezinin en önemli düzenleyicisi LH'dir. Leydig hücreleri LH, plasenta kökenli insan koryonik gonadotropin (HCG) ve IGF-1 gibi lokal parakrin faktörler etkisi altında prekürsör hücrelerden diferansiye olurlar (16-18).

Sekonder haberci olan cAMP aracılığıyla bağlanan LH, kolesterolün mitokondri içerisine transportunu başlatır. LH dışındaki diğer hipofizer peptidler (Örneğin: FSH ve prolaktin) LH'ya olan cevabı modifiye ederler (19). FSH'nın Leydig hücresine etkisi FSH reseptörlerinin interstisyel makrofaj ve Sertoli hücrelerinde bulunması sebebiyle dolaylı yolla olmaktadır. Leydig hücrelerinin yaptığı steroid sentezini modifiye etme kapasitesi olan diğer hipofizer olmayan faktörler ise GnRH, inhibin ve aktivin, Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), interlökin-1 (IL-1),

IGF-1, Transforming Büyüme Faktörü- β (TGF- β), prostoglandinler ve adrenerjik stimülasyondur. Diğer taraftan, östrojenler ve androjenlerin Leydig hücrelerindeki steroidogenezi direkt inhibe edici rolleri de vardır. TGF- β , Tümör Nekroz Faktörü (TNF), interferon- α , serbest oksijen radikalleri ve lipopolisakkarid StAR inhibisyonu yapar. Serbest oksijen radikalleri, IL-1, lipopolisakkarid ve TNF 3β -HSD enzim inhibisyonu gerçekleştirir. IL-1, IL-6, TNF, nitrik oksit (NO), interferon- α ve lipopolisakkarid de P450scc enzim inhibisyonuna neden olur.

Testosteron Sentezindeki Sikluslar

Testosteronun kan seviyesi fetal, neonatal ve yetişkin hayatta dramatik şekilde değişikliklere uğrar. Hayat boyunca aşağıda belirtilen üç dönemde testosteron piki görülmektedir.

1. Gebeliğin 12-18. gestasyon haftaları arasında
2. Doğum sonrası iki aylıkken
3. Puberte ile birlikte 2 ile 3. dekatlarda.

Bu piklerden sonra testosteron seviyesi bir plato çizer ve yaşla birlikte yavaş bir düşüş gösterir. Tüm bunlara testosteron sentezinin yıllık ve günlük ritmi ve günlük düzensiz fluktuasyonlar eklenmektedir (Şekil 4) (20). İnsan hayatı boyunca testosteron seviyelerinde olan bu geçici değişiklikler, hipofizer bezle testis arasındaki kompleks ilişkiyi göstermektedir. Testosteron pikleri sırasıyla fetal reproduktif traktın farklılaşması ve gelişimi, androjen bağımlı hedef dokuların neonatal organizasyonu veya belirlenmesi, erkeğin pubertede maskülinizasyonu ile yetişkin dönemde maskülinizasyonun tamamlanması ve sürdürülmesi, fonksiyonun devamlılığının sağlanması gibi bazı gelişimsel olaylara karşılık gelmektedir. Serum testosteron düzeyi yaşamın 5. dekadına kadar belli bir seviyede seyrettikten sonra, takip eden süreçte serum düzeylerinde azalma başlar.

Kaynaklar

1. Kaler LW, Neaves WB. Attrition of human Leydig cell population with advancing age. *Anat Rec*. 1978;192:513-21.
2. Trainer TD. Testes and excretory duct system. *Histology for pathologists*, 2nd Edition. Stenberg SS. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1995;1019-39.
3. Rich MA, Keating MA. Leydig cell tumors and tumors associated with congenital adrenal hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2000;27:519-28.
4. Matsumoto AM, Bremner WJ. Testicular disorders. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th Edition. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Saunders. 2011;688-777.
5. Tapanainen J, Kellokumpu-Lehtinen P, Pelliniemi L. Age-related changes in endogenous steroids of human fetal testis during early and midpregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52:98-102.
6. Ge RS, Dong Q, Sottas CM, Papadopoulos V, Zirkin BR, Hardy MP. In search of rat stem Leydig cells: identification, isolation, and lineage-specific development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:2719-24.
7. Shan LX, Phillips DM, Bardin CW, Hardy MP. Differential regulation of steroidogenic enzymes during differentiation optimizes testosterone production by adult rat Leydig cells. *Endocrinology*. 1993;133:2277-83.
8. Ichihara I, Kawamura H, Pelliniemi LJ. Ultrastructure and morphometry of testicular Leydig cells and the interstitial components correlated with testosterone in aging rats. *Cell Tissue Res*. 1993;271:241-55.
9. Chen H, Hardy MP, Huhtaniemi I, Zirkin BR. Age-related decreased Leydig cell testosterone production in the brown Norway rat. *J Androl*. 1994;15:551-7.
10. Zikrin RB, Hardy MP. Leydig cell function. *Infertility in the male*, 3rd Edition. Lipshultz LI, Howards SS. St Louis, Mosby. 1997;59-70.
11. Ascoli M, Fanelli F, Segaloff DL. The lutropin/choriogonadotropin receptor: A 2002 perspective. *Endocr Rev*. 2002;23:141-74.
12. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:561-76.
13. Payne AH, Youngblood GL. Regulation of expression of steroidogenic enzymes in Leydig cells. *Biol Reprod*. 1995;52:217-25.
14. El-Gehani F, Zhang FP, Pakarinen P. Gonadotropin-independent regulation of steroidogenesis in the fetal rat testis. *Biol Reprod*. 1998;58:116-23.
15. Majdic G, Saunders PT, Teerds KJ. Immunoreexpression of the steroidogenic enzymes 3 β hydroxysteroid dehydrogenase and 17 α -hydroxylase, C17,20 lyase and the receptor for luteinizing hormone (LH) in the fetal rat testis suggests that the onset of Leydig cell steroid production is independent of LH action. *Biol Reprod*. 1998;58:520-5.
16. Huhtaniemi I, Pelliniemi LJ. Fetal Leydig cells: cellular origin, morphology, life span, and special functional features. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992;201:125-40.

17. Teerds KJ, Dorrington JH. Localization of transforming growth factor beta 1 and beta 2 during testicular development in the rat. *Biol Reprod.* 1993;48:40-5.
18. Le Roy C, Lejeune H, Chuzel F. Autocrine regulation of Leydig cell differentiated functions by insulin-like growth factor I and transforming growth factor beta. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999;69:379-84.
19. Ewing LL. Leydig cell. *Infertility in the male*, 4th Edition. Lipshultz LI, Howards S, Niederberger CS. New York: Churchill Livingstone. 1983;43.
20. Turek PJ. Male reproductive physiology. *Campbell-Walsh Urology*, 10th Edition. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Saunders. 2011;591-615.

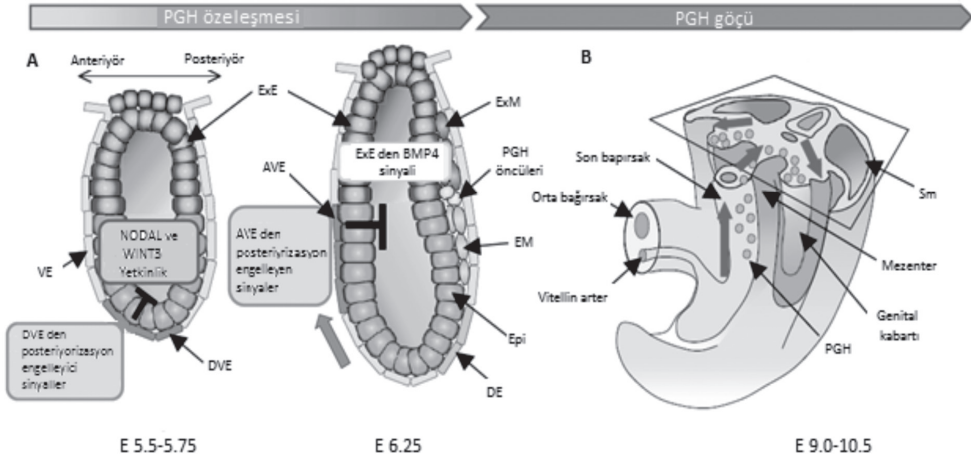
Sertoli Hücresi Fonksiyonları

Dr. Fikret Erdemir, Dr. Fikret Gevrek

Sertoli hücrelerinin gelişimi ve olgunlaşması gonadların gelişiminin başlaması ile ortaya çıkan bir süreç olduğundan bu hücrelerin gelişimi diğer üreme sistemi hücrelerinin ve yapılarının gelişimleriyle belli bir sinerji içerisinde gerçekleşmektedir. 1940'lı yılların sonlarında Alfred Jost memelilerde cinsiyet farklılaşmasının fetüs testislerinde başladığını, testis belirleyici bir faktörün olduğunu ve bunun insanlar için Sertoli hücrelerindeki SRY olduğunu tespit etmiştir (1). Sertoli hücresinin testis morfolojisini indükleyen testis spesifik gen ekspresyonunun gelişimini başlatan kritik bir hücre olduğu ortaya konulduğundan embriyonik testis farklılaşması sürecinde Sertoli hücresinin normal gelişimi testis gelişmesi için bir zorunluluktur. Gerçektende, her testis için Sertoli hücrelerinin sayısı günlük üretilen sperm sayısının primer belirteçidir ve sonuçta yetişkin testis hacminin kazanılmasında sertoli hücreleri önemli bir role sahiptir (2). Buna göre Sertoli hücresinin oluşumu ve gelişimi testis gelişiminin bir göstergesi olarak kabul edildiğinden Sertoli hücresi gelişimi testis oluşumu ile birlikte ele alınarak anlatılmıştır.

Embriyonel dönemde gonad erkek ya da dişi yönde farklılaşma göstermek için hazırlansa da SRY tipler erkek yönünde gelişim işlevine sahiptirler. SRY'nin SF-1 (Steroidogenik Faktör 1) ile sinerjik olarak hareket ettiği, bir nükleus hormon reseptör ailesi üyesi olup Sertoli hücrelerinde eksprese edildiği bilinen SOX9 artışına aracılık ederek Sertoli hücrelerinin farklılaşmasına destek olduğu belirtilmektedir (1,3). Embriyonel dönemde gelişen testis kordonlarındaki SOX9 pozitif hücreler, germ hücrelerini çevreleyerek Sertoli hücrelerini oluştururlar (3) Buna göre SRY yokluğunda SOX9 sessiz kalacağından folikül hücresi ve ovaryum geliştirecektir (3). Sertoli hücrelerinden sekrete edilen diğer bir sinyal molekülü olan DHH seminifer tübül ile Leydig hücrelerinin yanında bulunan peritübüller myoid hücrelerin farklılaşması içinde gereklidir. Bundan başka NR5A1 ve Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörleri'nde (PDGF) hem prenatal hem de postnatal dönemlerde testis gelişiminde önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir (4,5).

Bu genel bilgilerden sonra Sertoli hücresi gelişim aşamaları aşağıdaki gibi incelenebilir. Gonadal oluşum in-

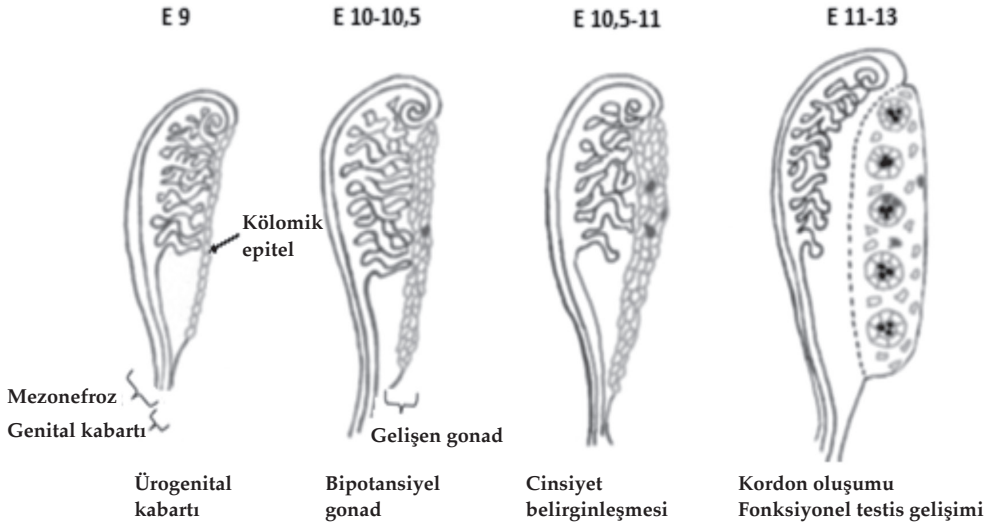


Şekil 1. Primordiyal germ hücrelerinin özelleşmesi ve göçü (7). AVE: Anterior Visseral Endoderm, DE: Distal Endoder, DVE: Distal Visseral Endoderm, EM: Embriyonik Mezoderm, PGCs: Pprimordiyal Germ Hücreleri, Sm: Somit; VE: Visseral Endoderm

sanlarda embriyonel gelişimin beşinci haftası sırasında mezonefrozun medial tarafındaki kalınlaşmış bir mezotel alanının gelişmesiyle ortaya çıkmaktadır. Bu epitelin ve altta uzanan mezenşimin proliferasyonu, mezonefrozun medial tarafında gonadal kabartı olarak isimlendirilen çıkıntıyı oluşturur (Şekil 1) (6,7). İnsanlarda beşinci hafta sırasında oluşmaya başlayan genital kabarıklık esas olarak tek tabakalı kölomik epitelten meydana gelmektedir (Şekil 2) (8). Primordiyal germ hücrelerinin (PGH) özelleşmesi için gerekli olan sinyal aktiviteleri ise embriyonel 5.5-5.75 gün ve 6.25 günler arasında gerçekleşmekte ve bu sinyal aktivitelerinden sonra vitellüs kesesi duvarındaki epiblast hücrelerinin ekstraembriyonik mezoderm ile embriyonik mezoderm arasında kalan hücrelerden bazıları özelleşerek PGH öncüllerine dönüşürler (7). İnsanlarda 5. ve 6. haftalarda PGH umbilikal vezikülün (Yolk=vitellüs kesesi) duvarının-

daki ekstragonadal bölgeden ürogenital kabarıklığa katılmak üzere göç ederler (6,7) (Şekil 1A ve 1B). Altıncı haftada ise PGH altta uzanan mezenşime girer ve gonadal kordonlara katılarak (Şekil 2) oosit veya spermilere farklılaşırlar. Testislerin gelişim zamanları insanlarda bu şekilde iken deneysel çalışmalarda sık kullanılan fare ve sıçanlarda bu gelişim zamanlarının insanlarla karşılaştırılması oldukça önemli olup tablo 1'de gösterilmektedir.

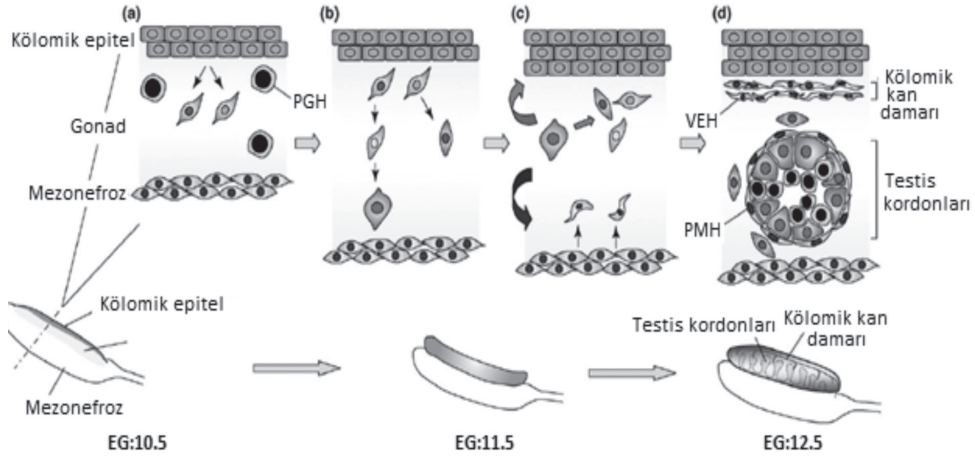
Gonadlar germ hücreleri göçünden sonra bipotansiyel olup bitişikteki mezonefrik dokudan morfolojik olarak ayırt edilebilse de ovaryum veya testis olup olmadıkları henüz ortaya konulamamaktadır. Embriyonel gelişimin 11. gününde bipotansiyel gonadların değişmesi için kölomik epitelin bir kısmında Sertoli hücrelerinin farklılaşp çoğalarak PGH'leriyle bir araya gelerek çoğalmaya başlaması ve endotelial veya preperitübüler orijinli mezonefrik hücrelerin me-



Şekil 2. Testis gelişiminde genital kabartı oluşumundan kordon oluşumuna kadar testis gelişiminin morfolojik aşamaları ve kölomik epitelde Sertoli hücrelerinin de oluşumuna neden olan hücre çoğalmalarının şematik olarak gösterilmesi. E: Embriyonel gün (8,9).

zonefrozdan göç edip seminifer kordu oluşturmak için pre-Sertoli-primordiyal germ hücresi kümelerini çevrelemesi gibi iki morfolojik olay gerçekleşir (8) (Şekil 2). Her iki olay gelişmekte olan Sertoli hücreleri tarafından yukarıda belirtilen SRY geninin ekspresyonuna dayanmaktadır. Embriyonel gelişimin 11-13. günlerinde ise Sertoli hücreleri farklılaştıkça Mülleriyan İnhibe Edici Faktör üretme kabiliyeti kazanır ve dişi üreme kanalı olan serviks, uterus ve anterior vajinal yapılar farklılaşmayı önleyerek erkek gelişiminin normal seyirini sağlamaktadır (9). Sertoli hücreleri doğum sonrasında pubertenin hemen öncesinde salgıladıkları maddeler ile gametlerin mayotik bölünmesini engellerler. Embriyonel dönemde 12.5 gün civarında erkek gonad içindeki bazı hücreler testis kordonlarındaki germ hücrelerini (siyah) saran Sertoli hücre-

lerine (kırmızı) farklılaşırken (Şekil 2 ve Şekil 3) diğer hücreler hücrelerarası alanda kalırlar (9). Sertoli hücreleri fetal ve erken postnatal dönemde testislerin oluşum ve gelişiminde öncü rol oynadıktan sonra ergenlik döneminde bir takım değişiklikler göstererek olgunlaşırlar. Sertoli hücreleri gelişim döneminden yetişkin döneme geçişte çoğalma yeteneklerinin kaybolması ile karakterize olan terminal farklılaşmalar geçirecek spermatogenezis sürecinde germ hücrelerine uygun çevre oluşturmak üzere bir takım fonksiyonlar kazanırlar. Ergenlik döneminde sertoli hücrelerindeki gerçekleşen bu değişikliklere Sertoli hücrelerinin matürasyonu denir (2). Gelişim ve matürasyonunu tamamlamış olan yetişkin testisi esas olarak germ hücreleri ile somatik hücrelerden, somatik hücrelerde Sertoli hücreleri, Leydig hücreleri ve bağ doku hücreleri ile peritübüler myoid hücreler



Şekil 3. Testis gelişmesi sürecinde hücre organizasyonu ve Sertoli hücrelerinin oluşumu. PGH: Primordial Germ Hücreleri, EG: Embriyonel gelişim Günü, VEH: Vasküler Endotelial Hücreler, PMH: Peritübüler Myoid Hücreler (3)

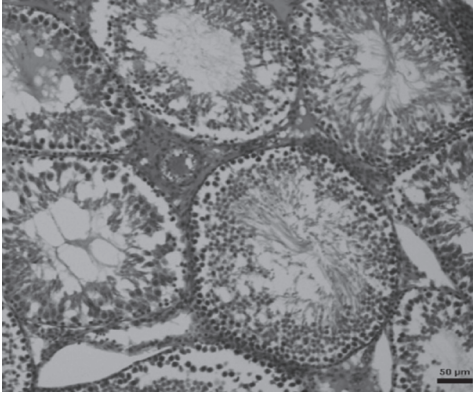
(PMH) ve vasküler endotelial hücreler olmak üzere üç ana tipten oluşmaktadır (Şekil 4A ve 4B) (3).

Yukarıdaki bilgiler ışığında genel olarak değerlendirildiğinde Sertoli hücreleri testis içerisinde seminifer tübüllerin duvarındaki bazal membran üzerinde bulunan ve lümene doğru uzanım gösteren hücreler olup sitoplazmik uzantılar ile birbirlerine tutundukları sitoplazmik uzantıların ise germ hücrelerinin etrafını sardığı ve bu ilişki sayesinde germ hü-

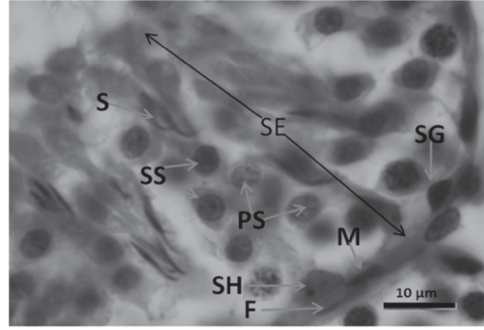
relerinin diğer yapılarla bağlantılarının kesildiği görülmektedir. Sertoli hücrelerinin komşu germ hücreleri ile yaptıkları özel bağlantılar germ hücrelerinin düzgün bir şekilde lümene doğru ilerlemelerini sağlarlar (10). Yapılan çalışmalarda Sertoli hücrelerinin germ hücrelerinin beslenme ve hormonal ilişkilerini düzenlediği ortaya konulmuştur. Spermatogoniumların çoğalma, yaşamlarını devam ettirebilme ve spermatozoidler ile spermatidlerin gelişmesine yardım-

Tablo 1. İnsan, sıçan ve farelerde testislerin gelişim aşamalarına karşılık gelen embriyonel gelişim dönemleri (9)

Türler	Genital Kabartı	Bipotansiyel Gonad	Testis Kordonları
İnsan			
Gebelik günü	5 hafta	9-10 gün	10-11 gün
Fare			
Gebelik günü	6 hafta	10-11.5 gün	11.5-12.5 gün
Sıçan			
Gebelik günü	7-8 hafta	12.5 gün	13.5-14 gün



Şekil 4A. Seminifer tübül (×10).



Şekil 4B. Seminifer tübül (×100). (H&E). SE: Seminifer epitel, SG: Spermatogonium, PS: Primer spermatosit, SS: Sekonder spermatosit, S: spermatozoa, SH: Sertoli hücresi, M: Miyoid hücre, F: Fibroblast

cı oldukları için destek hücreleri ya da hemşire hücreleri adı da verilen Sertoli hücreleri bununla ilişkili olarak spermatogenetik hücreler ile dolaşım arasında aracılık ederek metabolik maddeler, besin ve hormonal yapıların karşılıklı değişimlerini gerçekleştirmektedirler. Ayrıca spermatogenez sırasındaki artık maddeler (örneğin sitoplazma fazlası) ile gelişmemeye bağlı apoptozise giden spermatogenezdeki yapıları lizozomal enzimlerini kullanarak fagosite etmektedirler. Oldukça iyi bilindiği üzere Fas sistemi apoptoziste rol oynamaktadır. Sertoli hücre yüzeyinde bulunan Fas liganın germ hücre yüzeyindeki Fas'a bağlanarak apoptozis ve germ hücrelerinin seleksiyonunu sağladığı bildirilmiştir. Sertoli hücreleri bazal membran üzerinde bulunan spermatogoniumları kısmen çevreleselerde spermatosit ya da spermatidleri her yönde sarmakta olup bu hücrelerin izolasyonunu sağlamaktadırlar (11,12). Sertoli hücrelerinin birleşerek oluşturdukları ve "kan-testis bariyeri" olarak adlandırılan oluşumda integrinler, zonula okludens, singulin, cadherinler, okludin, trikellulin ve klau-dinler gibi hücrelerarası bariyer yapıla-

rı ve proteinleri yer almaktadırlar. Örtelyandan Sertoli hücrelerinden başka kapiller endotel hücrelerinin de bu bariyere katkıda buldukları bilinmektedir. Kan-testis bariyeri seminifer tubüllerin germ hücreleri ile döşeli duvarını ikiye ayırarak içerisinde spermatogoniumlar ve genç spermatositlerin olduğu bazal kompartman ile içerisinde olgun spermatositler, spermatidler ve spermatozolanın bulunduğu luminal kompartmanı meydana getirir. Kan-testis bariyeri pubertede spermatogenez başladığı zaman oluşmakta ve germ hücreleri mayoz geçirirken dış etkilere çok hassas oldukları için, bu hücelere uygun çevresel ortam sağlamaktadırlar (13). Bu bariyer germ hücrelerinin vücut immün sistemi tarafından tanınmamalarını ve bazı ilaçların germ hücrelerine ulaşmaları da önlemiş olmaktadır. Burada, CUX1 protein Sertoli hücrelerinde gösterilmiş olup Sertoli hücreleri ile spermatidler arasındaki bağlantıda önemli olduğu bildirilmektedir (14).

Sertoli hücreleri üzerinde FSH, testosteron ve östrojen hormon reseptörleri bulunmaktadır. Bu hormonların Sertoli hücre fonksiyonlarında en önemli ol-

duğu bilinmesine rağmen bazı hipogonadotropik hipogonadizimli olgularda FSH ve testosteron tedavisinin, spermatogenezi başlatmakta yetersiz kalması Sertoli hücrelerinden salınan ve germ hücrelerinin gelişimi için gerekli olan farklı yapıların olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Buna göre, Sertoli hücrelerinden salgılanan IL-1a'nın Leydig hücrelerindeki testosteron üretimini kontrol ederek spermatogenezi düzenlediği belirtilmiştir. Östrojenlerin Sertoli hücreleri için önemli hormonlar olduğu belirtilmektedir. Östrojenler içinde 17β -estradiol'ün Sertoli hücre proliferasyonunu immatür ratlarda aktive ettiği ve bu sayede normal testis gelişiminin sağlandığı belirtilmektedir (15). Yine Sertoli hücrelerinin bölünme aşamasında bu hücrelerin yüksek miktarda östrojen salgılaması, östrojen reseptörlerinin Sertoli hücrelerinde tüm gelişim sürecinde bulunması, östrojenin FSH yoluyla Sertoli hücrelerinin mitojenik aktivitesine katıldığını göstermektedir. Sharpe ve arkadaşları (16) sıçanlarda ekzojen olarak uygulanan östrojenin FSH düzeyini ve Sertoli hücre matürasyonunu azaltarak spermatogenezis ve testiküler histolojide kalıcı defektler yarattığını Dorrington (17) ise östrojenin Sertoli hücre bölünmesini uyardığını ancak farklılaşması ve gelişimi üzerine negatif etki oluşturduğunu bildirmişlerdir. İmmatür Sertoli hücrelerinin matür olanlardan daha fazla olmak üzere FSH'a duyarlı oldukları buna karşın androjenlere daha az duyarlı oldukları da gösterilmiştir (18). Yine çalışmalarda erkek fertilitesi için E2'nin gerekli olduğu ve E2 reseptör bozukluğu olan erkek farelerin infertil olduğu gösterilmiştir. Literatürü gözden geçirdiğimizde, FSH eksikliği veya FSH reseptör bozukluğu olan erkeklerin

tümünde komplet spermatogenez duraksamasının olmaması buna karşın E2 reseptör aktivitesi olmayan erkeklerde infertilitenin kural olması spermatogenez için E2'nin mutlak gerekli olduğunu göstermektedir. Bununla ilişkili olarak yakın zamanda yapılan bir çalışmada, radyasyona maruz bırakılan ratlarda spermatogonial farklılaşmanın uyarıldığı gösterilmiştir (19). Sertoli hücrelerinde androjen reseptörünün de olduğu ve bu reseptörlerin işlevinin ARIP4 (Androjen reseptör-interacting protein 4 (ARIP4), PSPC1, NONO ve SFPQ gibi yapılarca düzenlendiği bildirilmiştir (20). Androjen reseptörlerinin Sertoli hücrelerinin destek işlevinde ve bağlanmaların sürdürülmesinde önemli olduğu bildirilmektedir (21). Bundan başka, bir çalışmada aromataz aktivitesinin immatür ratlarda Sertoli hücrelerinde, erişkin ratlarda ise Leydig hücrelerinde olduğu gösterilmiştir (22). SUMO-1 ubiquitin-related ailesinin üyesidir. Sertoli hücrelerinin SUMO-1 eksprese ettikleri ve bunda steroid fonksiyonlarında rolünün olduğu bildirilmiştir (23).

Germ hücrelerinin gelişimi ve farklılaşması için bazı Sertoli hücre metabolitleri mutlak gereklilik göstermekte olup Sertoli hücresinde üretilen laktatın, germ hücrelerinin esas enerji kaynağını oluşturduğu ve laktattan arındırılmış Sertoli hücreleri olan primatlarda, germ hücrelerinin canlılığının azaldığı ortaya konulmuştur. Bundan başka laktatın insanlarda germ hücre apoptozisini önlediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (24,25). Bu çalışmalarda Sertoli hücrelerinin laktat üretimi ve aromatisasyon ile ilgili fonksiyonlarının FSH tarafından artırıldığı gösterilmiştir. Ayrıca, AMPK'nın (AMP-activated protein kinaz) adenosin ile aktivasyonu laktat

oluşumunu arttırarak germ hücrelerine laktat verilmesini ve bu sayede uygun mikroçevre oluşmasını sağlamaktadır (26). AMP-activated protein kinaz, enerji metabolizmasında anahtar moleküldür. Testiste α 1-AMPK subünitesinin Sertoli hücrelerinde eksprese edildiği ve bu yapının eksik olduğu farelerde sperm üretiminde ya da testis morfolojisinde bozulma olmasa da fertilitenin azaldığı gösterilmiştir. Burada spermatozoalarda mitokondrial aktivitenin azaldığı ve bazal oksijen kullanımının düştüğü saptanmıştır. Yine bu farelerde yüksek androjen seviyelerinin 3-5 kat artmış intratestiküler kolesterol ve testosteron seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Laktattan başka insan Sertoli hücrelerinin yüksek miktarda asetat ürettiği ve bu metabolitin spermatogenezin progresyonunda rol aldığı, seks hormonu steroidleri gibi yapıların ise Sertoli hücreleri metabolizmasını düzenledikleri anlaşılmaktadır (28,29). Sertoli hücrelerinin aktif vitamin C reseptörleri gösterdiği de ortaya konulmuştur. Buna göre Sertoli hücrelerinin adluminal kompartmanda vitamin C miktarını ve varlığını kontrol ettiği bildirilmiştir (30). Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde Retinoik asitin de önemli olduğu ve spermatogonia farklılaşmasında gerekli olduğu bildirilmiştir (31,32). LKB1 bir serin/treonin protein kinaz olup Sertoli hücrelerinin enerji metabolizmasında önemlidir. Bununla ilişkili olarak LKB1 (Liver kinaz B1)/AMPK/TSC1/TSC2/mTOR sinyal bozukluğunun spermatogenezini olumsuz etkilediği görülmüştür (33).

Destek hücresi olarak adlandırılan Sertoli hücreleri, eksikliğinde spermatogenezin devamının bozulmasına neden olan ve spermatogenez sürekliliği için

gerekli olan transport proteinleri üretmekte olup bunlar içerisinde Androjen Bağlayan Protein (ABP), sperm matürasyonu için Leydig hücreleri tarafından kolesterolden LH aracılığı ile oluşan testosteronun seminifer tübül lümenine ve epididime taşınmasını sağlayarak spermatogenezin devamlılığını sağlamaktadır. Sertoli hücrelerinden salınan ABP'in %80'i seminifer tübül lümenine geri kalan %20'si ise sistemik dolaşıma geçmektedir. Buradan da anlaşılacağı üzere bu protein Sertoli hücre fonksiyonlarını yansıtabilmektedir. Bundan başka özellikle son 5 yılda üzerinde sıkça durulan ve çok sayıda araştırma yapılan İnhibin de Sertoli hücrelerinden sekrete edilmekte ve hipofizden salınan FSH'nin salgılanmasını kontrol etmektedir. A ve B olmak üzere iki farklı yapıda olan inhibin içinde inhibin B'nin insanlardaki spermatogenez ve hormon düzenlenmesinde asıl fizyolojik rolü oynadığı anlaşılmıştır. Bu yapının Sertoli hücre fonksiyonunun bir göstergesi olduğu ve Sertoli hücre proliferasyonu ve germ hücre fonksiyonlarını yansıttığı anlaşılmıştır (34).

Transferrin ve katepsin ise Sertoli hücrelerinden salınan iki ayrı yapı olup birincisi sistemik dolaşımdaki demirin alınıp Sertoli hücrelerindeki özel reseptörleri aracılığı ile bağlanmasını ve sitoplazma içine alınmasını sağlayarak germ hücrelerinin demir ihtiyacını karşılamaktadır. Sertoli hücrelerine giren serum transferrini testiküler transferrine aktarılmakta ve ardından bu yapı germ hücrelerine ulaşmaktadır (35). Bu sekresyonda FSH ile IL-1 α ve IL-1 β 'nin Sertoli hücrelerini uyarak transferrini aktive etmeleri önemlidir (36,37). Ayrıca testiküler transferrin işleyişinin testosteron, sitokinler ve retinoidler gibi yapılarca

düzenlendiği bilinmektedir. Katepsinler ise hücrenin siklik salgısal aktivitesinin önemli göstergelerinden birisidir. Katepsinlerin sistein proteaz ailesinin üyeleri olup hücre büyümesi, gelişimi ve erişkin hücre fonksiyonları sırasında proteolitik süreçlerde yer aldığı ve Sertoli hücrelerinde yoğun olarak sekrete edildikleri bilinmektedir. Bu yapının olmadığı testislerde seminifer tübülüslerde atrofi görülmektedir (38). Bunlardan başka DHT, androsteneidon, FGF, somatomedin C, ILGF-II, TGF- β , aktivin, bakır, laminin ile kollajen tip I ve tip IV gibi yapıların Sertoli hücrelerinden salgılandığı ve bu hücrelerin fonksiyonlarının normal olarak sürdürülmesinde önemli oldukları bildirilmektedir. Ayrıca Sertoli hücrelerinden salınan Klusterin'inde bu hücrelerin iskemik hasardan kurtulmasında görev yaptığı, kompleman inhibisyonu ve immünglobulin bağlanmasında ve spermatozoa gelişiminde görev aldığı gösterilmiştir (39). Sertoli hücrelerinde relaksin ve G-protein'in eksprese edildiği ve bunlardan relaksinin Sertoli hücre proliferasyonunu sağladığı belirtilmiştir (40).

Yukarıda sayılan yapılardan başka son 10 yılda testis içerisinde bulunan seminifer tübülüsteki Sertoli hücre fonksiyonlarını ortaya koymak için çok sayıda klinik ve deneysel çalışmanın yapıldığı ve pek çok maddenin Sertoli hücrelerini etkileyerek ya da Sertoli hücrelerinden sekrete edilerek doğrudan ya da dolaylı olarak farklı yapıları etkileyip başta spermatogenez olmak üzere çeşitli fonksiyonları sağladığı anlaşılmıştır. Bununla ilişkili olarak Sertoli hücrelerinden konneksin 43 (CX43), GDNF, alfa 2-makroglobulin, importin α 4, CD9 (Cluster-of-differentiation antijen 9, MTM (myotubularin)/MTMR (myotubularin-

ilişkili) protein, oreksin, TGF- β , E3, PI-ASx ve PIAS1, β -katenin, osteopontin, Ghrelin, β 1-integrin-p-FAK-p130Cas-DOCK180-RhoA-vinkulin, CTNNB1 sinyali, E2F1/DP1, WNT/CTNNB1, gamma-tubulin, winged helix transkripsiyon faktör (WIN), STAT-1 (Transkripsiyon 1'in sinyal transduser ve aktivatörü), siklin bağlı kinaz-5 ve testinler gibi yapıların Sertoli hücre fonksiyonları ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (41-64). Bunlar içerisinde hücre adezyon ve junctional moleküllerin Sertoli ve germ hücreleri arasında önemli bağlantı ve ilişkileri düzenledikleri bilinmektedir. Adezyon molekülleri içerisinde NCAM, nektin ve nektin benzeri katenin ve cadherinler ile konneksinler oldukça önemlidir. Gap junctionlar ve konneksinler epitelde hücrelerin fonksiyonlarının koordinasyonu için kritik öneme sahiptirler (65). Bunlar içerisinde testisteki predominant gap junction proteininin CX43 olduğu Sertoli hücre komşuluğu ile Sertoli hücresi ve germ hücre arasında lokalize olduğu bilinmektedir. Sertoli hücrelerinde CX43 ekspresyonunun normal testiküler gelişim yanında spermatogenez içinde gerekli olduğu gösterilmiştir (66). Yakın zamanlarda ekstrasellüler pürinlerin Sertoli hücrelerindeki pürinerjik reseptörleri etkileyerek üreme fonksiyonlarına önemli katkıda buldukları belirtilmiştir (67). Pek çok çalışmada Sertoli hücre proliferasyonunun tiroid hormonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada T3'ün postnatal Sertoli hücre proliferasyonunu sınırladığı ve bunu da bu hücrelerde bulunan TR alfa1 aktivasyonu ile sağladığı gösterilmiştir (68). WNT/CTNNB1 sinyalinin ise postnatal dönemde Sertoli hücresi fonksiyonunu regüle ederek spermatogenez düzenlediği gösterilmiştir (60). MTM

(myotubularin)/MTMR (myotubularin-related) protein ailesi 15 lipid fosfatı kapsamakta ve spermatogenezde görev almaktadır (69). Ratlarda kallikrein'in Sertoli hücre fonksiyonlarını aktive ettiği böylece kallikrein kullanımının spermatozoidleri arttırdığı gösterilmiştir. Buna göre kallikreinin astenozoospermi ve oligospermi gibi bozukluklarda kullanılabilirliği belirtilmiştir (70). Takikininler vazokatif ve düz kas kontraksiyonunu sağlayan peptidlerdir (71). Takikininlerin Sertoli hücrelerine de olduğu ve Sertoli hücrelerini etkilemeleri sonucu laktat ve transferin salınımını uyardıkları ve aromataz aktivitesini arttırdıkları gösterilmiştir (71). Basic Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF) ise spermatogenezin sürdürülmesinde oldukça önemlidir. bFGF Sertoli hücrelerinde MAPK ve PI3K/PKB bağımlı yolları aktive etmekte ve MAPK yolunu kullanarak transferin üretimi ve LDH aktivitesini düzenlemektedir. Ayrıca PI3K/PKB yolunu kullanarak hücrelere glukoz transportunu sağlarlar (72). Kemik morfogenetik proteinlerin (BMP) üyelerinin testiste eksprese edildiği testis ve epididim gelişmesinde önemli oldukları anlaşılmaktadır. Smad1, BMP sinyalindeki sinyal ileticilerinden biri olup ubiquitin proteazom sisteme (UPS) bağlandığı bilinmektedir. Valosin-containing protein (p97/VCP) ise bazı UPS'lerin degradasyonu için gereklidir. Deneysel bir çalışmada 15 ve 60. günlük ratlarda bu yapıların Sertoli hücreleri ve spermatogonia ya da spermatozoidlerde eksprese edildiği ve buna göre p97/VCP'nin BMP sinyalinde spermatogenez sürecinde önemli olduğu gösterilmiştir (73). Ayrıca, Sertoli hücreleri kalponin sekrete etmekte ve bu maddenin de hücre iskeletinde önemli olduğu düşünülmektedir (74).

ATP sensitif K (+) kanallarının hücre membran eksitabilitesinde önemli olduğu Kir6.1, Kir6.2, SUR1, SUR2A ve SUR2B olmak farklı subünitlerinin bulunduğu bunlarında Sertoli hücrelerindeki spermatogenetik süreçte önemli oldukları bildirilmiştir (75). Sertoli hücreleri izosmotik bir sıvı sekrete etmekte olup bu sıvı plazmaya göre daha az sodyum ve klorid buna karşın daha fazla potasyum içermektedir. Bu sıvı çeşitli membran ve su transporter yapıları olan Na/K-ATPaz, Ca-ATPaz, V-tip ATPaz, Cl kanalları, CFTR Cl kanalları, K kanalları, L-, T- ve N-tip Ca kanalları ve akuaporinleri içermektedir. Sertoli hücrelerinin sekretuar aktivitesi iyon kanal fonksiyonlarına yüksek derecede bağlı olup bu durum spermatogenez için kritik önem teşkil etmektedir. Bu sıvıların yetersiz olduğu ratlarda infertilitenin olduğu gösterilmiştir (76). Bir çalışmada steroid hormon olan 1 α -25(OH) $_2$ -vitamin D3 (1,25(OH) $_2$ -D $_3$)'ün Cl kanal aktivasyonu ile Sertoli hücrelerini etkilediği gösterilmiştir. Buna göre çalışmalarda 1.25(OH) $_2$ -D $_3$ 'ün erkek üreme fonksiyonlarında düzenleyici rol aldığı gösterilmiştir (77).

Sertoli hücrelerinde minimal oranda bulunan eNOS'un germ hücre gelişiminde rolünün olduğu iNOS'un ise Sertoli hücrelerinde eksprese edildiği sperm üretiminde önemli rollerinin olduğu bildirilmiştir (78). Toll-like reseptörler (TLRs) immünitede oldukça önemli rol oynarlar. TLRs'in Sertoli hücrelerindeki ekspresyonunun seminifer tübülüslerdeki antijenik yapıların invazyonuna karşı koyduğu gösterilmiştir (79). Diğer Sertoli hücre ürünleri arasında ekstrasellüler matriksi oluşturan maddelerden laminin ile proteinlerden seruloplazmin sayılabilir (80). Peritübüler miyoid

hücrelerden salgılanan P-Mod-S'in ise Sertoli hücre fonksiyonları üzerinde değişik etkilerinin bulunabileceği belirtilmiştir (81). Bundan başka progesteron, hidokortizon, insülin, vitamin A, E ve Epidermal Büyüme Faktörü'nün (EGF) Sertoli hücrelerinin fonksiyonları üzerine etkileri bulunduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak son yıllarda yoğun olarak yapılan çalışmalarda Sertoli hücrelerinin sadece germ hücrelerine destek olma ve kan testis bariyerini oluşturma gibi temel fonksiyonlarının yanısıra sayısız madde salgılayarak ya da üzerindeki reseptör aracılığı ile pek çok hormon ve moleküler yapılarla etkileşerek fonksiyon gösterdiği anlaşılmaktadır.

Kaynaklar

1. Larios HM and Mendoza N M. Onset of sex differentiation: Dialog between genes and cells. Archives of Medical Research. 2001;32:553-8.
2. Hutchison GR, Scott HM, Walker M, McKinnell C, Ferrara D, Mahood IK, Sharpe R. M. Sertoli Cell development and function in an animal model of testicular dysgenesis syndrome. Biology of Reproduction. 2008;78:352-60.
3. Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination and SRY: down to a wink and a nudge? Trends in Genetics. 2008;25:19-29.
4. T Kato T, Esaki M, Matsuzawa A, Ikeda Y. NR5A1 is required for functional maturation of Sertoli cells during postnatal development. Reproduction. 2012;143:663-72.
5. Basciani S, Mariani S, Spera G, Gnassi L. Role of platelet-derived growth factors in the testis. Endocr Rev. 2010;31:916-39.
6. Moore LK, Persaud TVN. Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri. Çeviri editörleri: Sevda Müftüoğlu, Figen Kaymaz, Pergin Atilla. 7. Baskı, 13. Bölüm (Ürogenital sistem). 2009;162-89, ISBN:978-975-277-219-9.
7. Saitou M, Kagiwada S, Kurimoto K. Epigenetic reprogramming in mouse preimplantation development and primordial germ cells. Development 139, 0000-0000 (2012) doi:10.1242/dev.050849 © 2012. Published by The Company of Biologists Ltd.
8. Capel B. The battle of the sexes. Mechanisms of Development. 2000;92:89-103.
9. Cupp AS, Skinner MK. Embryonic Sertoli Cell Differentiation. Sertoli Cell Biology. Edited by MK. Skinner and Griswold MD. Chapter 4. 2005;43-70.
10. Xu H, Kongmanas K, Kadunganattil S, Smith CE, Rupar T, Goto-Inoue N, Hermo L, Faull KF, Tanphaichitr N. Arylsulfatase A deficiency causes seminolipid accumulation and a lysosomal storage disorder in Sertoli cells. J Lipid Res. 2011;52:2187-97.
11. Kim SK, Yoon YD, Park YS, Seo JT, Kim JH. Involvement of the Fas-Fas ligand system and active caspase-3 in abnormal apoptosis in human testes with maturation arrest and Sertoli cell-only syndrome. Fertil Steril. 2007;87:547-53.
12. Eguchi J, Koji T, Nomata K, Yoshii A, Shin M, Kanetake H. Fas-Fas ligand system as a possible mediator of spermatogenic cell apoptosis in human maturation-arrested testes. Hum Cell. 2002;15:61-8.
13. Çoşkun B, Çayan S. Sertoli hücreleri: Morfoloji, Fonksiyon ve düzenlenmesi. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendirci M. İstanbul, 2004;82-91.
14. Kroll MR, Viss ES, Lamb J, Horstman J, Powell A, Van Wyk A, Hinkkala K, Hoogland T, Schippers M, Shannon S, Carlton CG, Sharma M, Taylor A, Vanden Heuvel GB, Jelsma TN. Asynchronous expression of the homeodomain protein CUX1 in Sertoli cells and spermatids during spermatogenesis in mice. Biol Reprod. 2011;84:455-65.
15. Lucas TF, Pimenta MT, Pisolato R, Lazari MF, Porto CS. 17 β -estradiol signaling and regulation of Sertoli cell function. Spermatogenesis. 2011;1:318-24.
16. Sharpe RM, Atanassova N, McKinnell C, Parte P, Turner KJ, Fisher JS, Kerr JB, Groome NP, Macpherson S, Millar MR, Saunders PT. Abnormalities in functional development of the Sertoli cells in rats treated ne-

- onatally with diethylstilbestrol: a possible role for estrogens in Sertoli cell development. *Biol Reprod.* 1998;59:1084-94.
17. Dorrington JH, Bendell JJ, Khan SA. Interactions between FSH, estradiol-17 beta and transforming growth factor-beta regulate growth and differentiation in the rat gonad. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;44:441-7.
 18. Anway MD, Wright WW, Zirkin BR, Korah N, Mort JS, Hermo L. Expression and localization of cathepsin k in adult rat sertoli cells. *Biol Reprod.* 2004;70:562-9.
 19. Porter KL, Shetty G, Shuttlesworth GA, Weng CC, Huhtaniemi I, Pakarinen P, Meistrich ML. Estrogen enhances recovery from radiation-induced spermatogonial arrest in rat testes. *J Androl.* 2009;30:440-51.
 20. Domanskyi A, Zhang FP, Nurmio M, Palvimo JJ, Toppari J, Jänne OA. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:513-22.
 21. Wang RS, Yeh S, Chen LM, Lin HY, Zhang C, Ni J, Wu CC, di Sant'Agnesse PA, de-Mesy-Bentley KL, Tzeng CR, Chang C. Expression and localization of androgen receptor-interacting protein-4 in the testis.. *Endocrinology.* 2006;147:5624-33.
 22. Carreau S, Silandre D, Bois C, Bouraima H, Galeraud-Denis I, Delalande C. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007;45:5-10. Estrogens: a new player in spermatogenesis.
 23. Vigodner M, Morris PL. Testicular expression of small ubiquitin-related modifier-1 (SUMO-1) supports multiple roles in spermatogenesis: silencing of sex chromosomes in spermatocytes, spermatid microtubule nucleation, and nuclear reshaping. *Dev Biol.* 2005;282:480-92.
 24. Foucault P, Carreau S, Kuczynski W, Guillaumin JM, Bardos P, Drosowsky MA. Human Sertoli cells in vitro. Lactate, estradiol-17 beta and transferrin production. *J Androl.* 1992;13:361-7.
 25. Erkkilä K, Aito H, Aalto K, Pentikäinen V, Dunkel L. Lactate inhibits germ cell apoptosis in the human testis. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:109-17.
 26. Galardo MN, Riera MF, Pellizzari EH, Sobarzo C, Scarcelli R, Denduchis B, Lustig L, Cigorruga SB, Meroni SB. Adenosine regulates Sertoli cell function by activating AMPK. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;330:49-58.
 27. Tartarin P, Guibert E, Touré A, Ouiste C, Leclerc J, Sanz N, Brière S, Dacheux JL, Delaleu B. Inactivation of AMPK α 1 induces asthenozoospermia and alters spermatozoa morphology. *Endocrinology.* 2012;153:3468-81.
 28. Alves MG, Socorro S, Silva J, Barros A, Sousa M, Cavaco JE, Oliveira PF. In vitro cultured human Sertoli cells secrete high amounts of acetate that is stimulated by 17 β -estradiol and suppressed by insulin deprivation. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823:1389-94.
 29. Rato L, Alves MG, Socorro S, Duarte AI, Cavaco JE, Oliveira PF. Metabolic regulation is important for spermatogenesis. *Nat Rev Urol.* 2012;9:330-8.
 30. Angulo C, Maldonado R, Pulgar E, Mancilla H, Córdova A, Villarroel F, Castro MA, Concha II. Vitamin C and oxidative stress in the seminiferous epithelium. *Biol Res.* 2011;44:169-80.
 31. Sugimoto R, Nabeshima Y, Yoshida S. Retinoic acid metabolism links the periodical differentiation of germ cells with the cycle of Sertoli cells in mouse seminiferous epithelium. *Mech Dev.* 2012;128:610-24.
 32. Vernet N, Dennefeld C, Rochette-Egly C, Oulad-Abdelghani M, Chambon P, Ghyssels NB, Mark M. Retinoic acid metabolism and signaling pathways in the adult and developing mouse testis. *Endocrinology.* 2006;147:96-110.
 33. Tanwar PS, Kaneko-Tarui T, Zhang L, Teixeira JM. Altered LKB1/AMPK/TSC1/TSC2/mTOR signaling causes disruption of Sertoli cell polarity and spermatogenesis. *Hum Mol Genet.* 2012 Aug 2.
 34. Luisi S, Florio P, Reis FM, Petraglia F. Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2005;11:123-35.
 35. Yefimova MG, Sow A, Fontaine I, Guillemot V, Martinat N, Crepieux P, Canepa S, Marel MC, Fouchécourt S, Reiter E, Benzakour O, Guillou F. Dimeric transferrin inhibits phagocytosis of residual bodies by testicular rat Sertoli cells. *Biol Reprod.* 2008;78:697-704.
 36. Huleihel M, Lunenfeld E. Regulation of spermatogenesis by paracrine/autocrine testicular factors. *Asian J Androl.* 2004;6:259-68.

37. Chaudhary J, Mosher R, Kim G, Skinner MK. Role of winged helix transcription factor (WIN) in the regulation of Sertoli cell differentiated functions: WIN acts as an early event gene for follicle-stimulating hormone. *Endocrinology*. 2000;141:2758-66.
38. Anway MD, Folmer J, Wright WW, Zirkin BR. Isolation of sertoli cells from adult rat testes: an approach to ex vivo studies of Sertoli cell function. *Biol Reprod*. 2003;68:996-1002.
39. Kaewmala K, Uddin MJ, Cinar MU, Grosse-Brinkhaus C, Jonas E, Tesfaye D, Phatsara C, Tholen E, Looft C, Schellander K. Association study and expression analysis of CD9 as candidate gene for boar sperm quality and fertility traits. *Anim Reprod Sci*. 2011;125:170-9.
40. Nascimento AR, Pimenta MT, Lucas TF, Royer C, Porto CS, Lazari MF. Intracellular signaling pathways involved in the relaxin-induced proliferation of rat Sertoli cells. *Eur J Pharmacol*. 2012;691:283-91.
41. Samy ET, Li JC, Grima J, Lee WM, Silvestrini B, Cheng CY. Sertoli cell prostaglandin D2 synthetase is a multifunctional molecule: its expression and regulation. *Endocrinology*. 2000;141:710-21.
42. Tan J, Hall SH, Hamil KG, Grossman G, Petrusz P, Liao J, Shuai K, French FS. Protein inhibitor of activated STAT-1 (signal transducer and activator of transcription-1) is a nuclear receptor coregulator expressed in human testis. *Mol Endocrinol*. 2000;14:14-26.
43. Musa FR, Tokuda M, Kuwata Y, Ogawa T, Tomizawa K, Konishi R, Takenaka I, Hatase O. Expression of cyclin-dependent kinase 5 and associated cyclins in Leydig and Sertoli cells of the testis. *J Androl*. 1998;19:657-66.
44. Barreiro ML, Pineda R, Gaytan F, Archanco M, Burrell MA, Castellano JM, Hakovirta H, Nurmio M, Pinilla L, Aguilar E, Toppari J, Dieguez C, Tena-Sempere M. Pattern of orexin expression and direct biological actions of orexin-a in rat testis. *Endocrinology*. 2005;146:5164-75.
45. Tena-Sempere M. Ghrelin: novel regulator of gonadal function. *Vitam Horm*. 2008;77:285-300.
46. Lee JH, Choi KW, Lee SJ, Gye MC. Expression of beta-catenin in human testes with spermatogenic defects. *Arch Androl*. 2005;51:271-6.
47. Krishnamoorthy G, Murugesan P, Muthuvel R, Gunadharini DN, Vijayababu MR, Arunkumar A, Venkataraman P, Aruldas MM, Arunakaran J. Effect of Aroclor 1254 on Sertoli cellular antioxidant system, androgen binding protein and lactate in adult rat in vitro. *Toxicology*. 2005;212:195-205.
48. Muir T, Sadler-Riggelman I, Skinner MK. Role of the basic helix-loop-helix transcription factor, scleraxis, in the regulation of Sertoli cell function and differentiation. *Mol Endocrinol*. 2005;19:2164-74.
49. Siiteri JE, Ensrud KM, Moore A, Hamilton DW. Identification of osteopontin (OPN) mRNA and protein in the rat testis and epididymis, and on sperm. *Mol Reprod Dev*. 1995;40:16-28.
50. Han IS, Sylvester SR, Kim KH, Schelling ME, Venkateswaran S, Blanckaert VD, McGuinness MP, Griswold MD. Basic fibroblast growth factor is a testicular germ cell product which may regulate Sertoli cell function. *Mol Endocrinol*. 1993;7:889-97.
51. Grima J, Pineau C, Bardin CW, Cheng CY. Rat Sertoli cell clusterin, alpha 2-macroglobulin, and testins: biosynthesis and differential regulation by germ cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1992;89:127-40.
52. Hasegawa K, Okamura Y, Saga Y. Notch signaling in Sertoli cells regulates cyclical gene expression of Hes1 but is dispensable for mouse spermatogenesis. *Mol Cell Biol*. 2012;32:206-15.
53. Siu MK, Wong CH, Xia W, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY. The β 1-integrin-p-FAK-p130Cas-DOCK180-RhoA-vinculin is a novel regulatory protein complex at the apical ectoplasmic specialization in adult rat testes. *Spermatogenesis*. 2011;1:73-86.
54. De Gendt K, Denolet E, Willems A, Daniels VW, Clinckemalie L, Denayer S, Wilkinson MF, Claessens F, Swinnen JV, Verhoeven G. Expression of Tubb3, a beta-tubulin isotype, is regulated by androgens in mouse and rat Sertoli cells. *Biol Reprod*. 2011;85:934-45.
55. Yan W, Santti H, Jänne OA, Palvimo JJ, Toppari J. Expression of the E3 SUMO-1 ligases PIASx and PIAS1 during spermatogenesis in the rat. *Gene Expr Patterns*. 2003;3:301-8.

56. Lui WY, Lee WM, Cheng CY. TGF-betas: their role in testicular function and Sertoli cell tight junction dynamics. *Int J Androl.* 2003;26:147-60.
57. Fleming SL, Shank PR, Boekelheide K. Gamma-Tubulin overexpression in Sertoli cells in vivo. II: Retention of spermatids, residual bodies, and germ cell apoptosis. *Biol Reprod.* 200;69:322-30.
58. Grasso M, Fuso A, Dovere L, de Rooij DG, Stefanini M, Boitani C, Vicini E. Reproduction. 2012;143:325-32. Distribution of GFRA1-expressing spermatogonia in adult mouse testis.
59. Li MW, Lee WM, Lui WY. Expression of Itch in Sertoli cells is controlled via the interaction of E2F1/DP1 complex with E2F and GATA motifs. *Spermatogenesis.* 2011;1:152-8.
60. Boyer A, Yeh JR, Zhang X, Paquet M, Gaudin A, Nagano MC, Boerboom D. CTNNB1 signaling in sertoli cells downregulates spermatogonial stem cell activity via WNT4. *PLoS One.* 2012;7:29764.
61. Irie K, Shimizu K, Sakisaka T, Ikeda W, Takai Y. Roles and modes of action of nectins in cell-cell adhesion. *Semin Cell Dev Biol.* 2004;15:643-56.
62. Nicholls PK, Harrison CA, Gilchrist RB, Farnworth PG, Stanton PG. Growth differentiation factor 9 is a germ cell regulator of Sertoli cell function. *Endocrinology.* 2009;150:2481-90.
63. Knapczyk-Stwora K, Durlej-Grzesiak M, Duda M, Slomczynska M. Expression of Connexin 43 in the Porcine Foetal Gonads During Development. *Reprod Domest Anim.* 2012 Jul 2. doi: 10.1111/j.1439-0531.2012.02144.x.
64. Carreau S. Paracrine control of human Leydig cell and Sertoli cell functions. *Folia Histochem Cytobiol.* 1996;34:111-9.
65. Cyr DG. Connexins and pannexins: Coordinating cellular communication in the testis and epididymis. *Spermatogenesis.* 2011;1:325-38.
66. Brehm R, Zeiler M, Rüttinger C, Herde K, Kibschull M, Winterhager E, Willecke K, Guillou F, Lécureuil C, Steger K, Konrad L, Biermann K, Failing K, Bergmann M. A sertoli cell-specific knockout of connexin43 prevents initiation of spermatogenesis. *Am J Pathol.* 2007;171:19-31.
67. Gelain DP, Casali EA, de Oliveira RB, de Souza LF, Barreto F, Dal-Pizzol F, Moreira JC. Effects of follicle-stimulating hormone and vitamin A upon purinergic secretion by rat Sertoli cells. *Mol Cell Biochem.* 2005;278:185-94.
68. Fumel B, Guerquin MJ, Livera G, Staub C, Magistrini M, Gauthier C, Flamant F, Guillou F, Fouchécourt S. Thyroid Hormone Limits Postnatal Sertoli Cell Proliferation In Vivo by Activation of Its Alpha1 Isoform Receptor (TRalpha1) Present in These Cells and by Regulation of Cdk4/JunD/c-myc mRNA Levels in Mice. *Biol Reprod.* 2012;87:16.
69. Mruk DD, Cheng CY. The myotubularin family of lipid phosphatases in disease and in spermatogenesis. *Biochem J.* 2011;433:253-62.
70. Schill WB, Miska W. Possible effects of the kallikrein-kinin system on male reproductive functions. *Andrologia.* 1992;24:69-75.
71. Debeljuk L, Rao JN, Bartke A. Tachykinins and their possible modulatory role on testicular function: a review. *Int J Androl.* 2003;26:202-10.
72. Riera MF, Meroni SB, Pellizzari EH, Cigorraga SB. Assessment of the roles of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathways in the basic fibroblast growth factor regulation of Sertoli cell function. *J Mol Endocrinol.* 2003;31:279-89.
73. Cayli S, Ocakli S, Erdemir F, Tas U, Aslan H, Yener T, Karaca Z. Developmental expression of p97/VCP (Valosin-containing protein) and Jab1/CSN5 in the rat testis and epididymis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;19:9:117.
74. Zhu Q, Emanuele NV, Van Thiel DH. Calponin is expressed by Sertoli cells within rat testes and is associated with actin-enriched cytoskeleton. Sertoli cells express calponin. The function of calponin within the testis is as yet unknown. *Cell Tissue Res.* 2004;316:243-53.
75. Zhou M, He HJ, Tanaka O, Sekiguchi M, Kawahara K, Abe H. Different localization

- of ATP sensitive K⁺ channel subunits in rat testis. *Anat Rec Hoboken*. 2011;294:729-37. doi: 10.1002/ar.21348.
76. Rato L, Socorro S, Cavaco JE, Oliveira PF. Tubular fluid secretion in the seminiferous epithelium: ion transporters and aquaporins in Sertoli cells. *J Membr Biol*. 2010;236:215-24.
77. Menegaz D, Barrientos-Duran A, Kline A, Silva FR, Norman AW, Mizwicki MT, Zanello LP. 1 α ,25(OH)₂-Vitamin D₃ stimulation of secretion via chloride channel activation in Sertoli cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;119:127-34.
78. Auharek SA, Avelar GF, Lara NL, Sharpe RM, França LR. Sertoli cell numbers and spermatogenic efficiency are increased in inducible nitric oxide synthase mutant mice. *Int J Androl*. 2011;34:621-9.
79. Wu H, Wang H, Xiong W, Chen S, Tang H, Han D. Expression patterns and functions of toll-like receptors in mouse sertoli cells. *Endocrinology*. 2008;149:4402-12.
80. Fortna RR, Watson HA, Nyquist SE. Glycosyl phosphatidylinositol-anchored ceruloplasmin is expressed by rat Sertoli cells and is concentrated in detergent-insoluble membrane fractions. *Biol Reprod*. 1999;61:1042-9.
81. Mullaney BP, Rosselli M, Skinner MK. Developmental regulation of Sertoli cell lactate production by hormones and the testicular paracrine factor, PModS. *Mol Cell Endocrinol*. 1994;104:67-73.

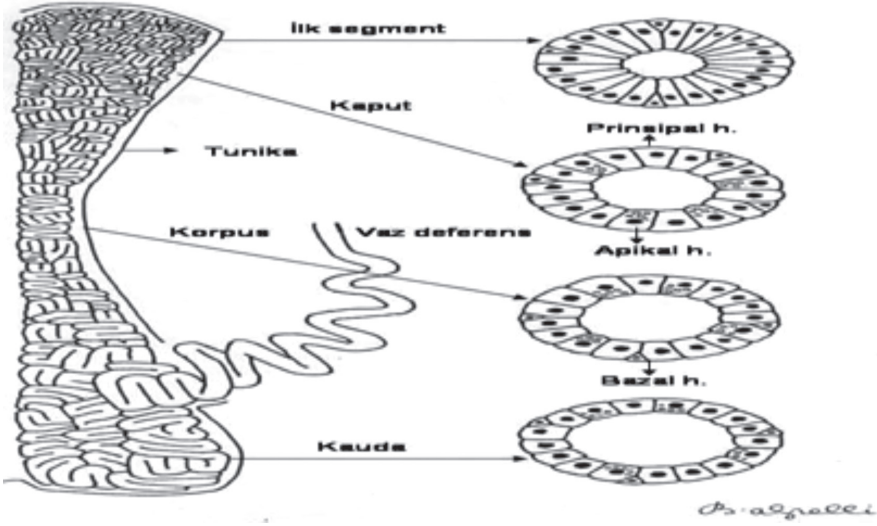
Epididim İşlevleri ve Regülasyonu

Dr. Ramazan Aşcı

Testiste üretilen spermatozoalar uzun kıvrımlı bir tübül olan epididime girene kadar fonksiyone olmayan gamet olarak bilinir. Epididimal geçiş sırasında spermatozoalar, progresif motilite ve oositi fertilize etme yeteneklerini geliştiren olgunlaşmaya uğrarlar. Spermatozoaların epididimal olgunlaşması epididim bölgelerine bağlı olarak epididim epitelinde sentezlenen ve salgılanan proteinler ile etkileşimleri sonucu gerçekleşmektedir. Epididim testis kitlesi, metabolik hız, çiftleşme ve ovulasyon özelliklerine göre farklı türlerde farklı roller üstlenmektedir (1). Testis kitlesi arttıkça sperm üretimi ve ekstragonadal sperm depolanması artmaktadır. Sık ejakülasyon yapan türlerde epididim tübülü diğerlerine göre daha uzundur. Örneğin epididim tübül uzunluğu insanlarda 3-4 metre iken, ratlarda 5-6 metredir (1). Normal fertilizasyon için koitusu takiben spermilerin kadın genital sisteminde canlı kalmaları, fertilizasyon bölgesine kadar göç etmeleri, ovuma bağlanmaları ile kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu göstermeleri gerekmektedir. Spermatozoa olgunlaşmasını sağlayan epididimin insanlarda bu işi nasıl yaptığı henüz tam olarak bilinmemektedir. İnsanlarda ferti-

lizasyon çağında epididim dokusu elde etme olanağı oldukça düşüktür. Üreme çağında testis tümörü nedeniyle yapılan orşiyektomi ile elde edilen epididimlerin testisi tutmuş büyük tümörlerden dolayı normal sayılamayacağı açıktır. İleri evre prostat kanseri nedeniyle yapılan cerrahi kastrasyon ile elde edilen epididimlerin fertilizasyon yaşını geçmiş yaşlı kişilerden elde edildiği de akılda tutulmalıdır. Tüm bu nedenlerle insan epididiminin fizyolojisi ve işlevleri deney hayvanlarından elde edilen bulgu ve bilgiler ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

İnsanlarda epididimal işlevin ve sperm matürasyonunun anlaşılması oldukça önemlidir. Çünkü infertil erkeklerin %40-60'ında infertilite idiyopatik nedenlere bağlıdır ve bu olgularda genellikle sperm matürasyon bozuklukları saptanmaktadır. Sperm matürasyon bozuklukları için alternatif tedavilerin olmayışı, hastaları matürasyon durumundan bağımsız spermatozoalar ile gebelik elde edilebilen intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gibi üremeye yardımcı tedavi yöntemlerine (ÜYT) zorunlu kılmaktadır. İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu etkili olmasına rağmen oositi dölleyen suboptimal olgunlaşmış



Şekil 1. Epididim bölümleri

spermatozoların doğal seleksiyonunun önüne geçtiğinden çocuklarda genetik anomali riskini artırmıştır (2,3). Epididimal sperm matürasyonu düzeneklerinin iyi anlaşılması, in-vitro sperm matürasyonunu olanaklı kılabilir ve geçerli üreme teknolojilerine alternatif olabilir.

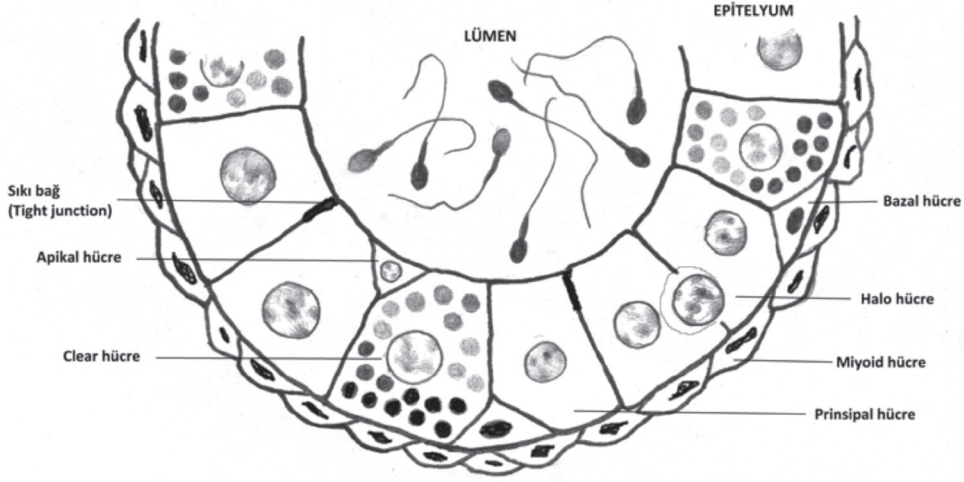
Bu bölümde deney hayvanlarında epididimal gelişim ve fizyoloji, epididim hücreleri ve işlevleri, epididimal hücrelerin işlevsel kontrolü, epididimal lümen içeriği, epididimal işlevlerde yeni gelişmeler ve insan epididiminin anatomi ve histolojisi gözden geçirilecektir.

Epididimal Gelişim

Epididim histolojik ve ultrastrüktürel farklılıklarına göre kaput (Baş), korpus (Gövde) ve kauda (Kuyruk) olmak üzere kabaca üç bölgeye ayrılır. Fare gibi bazı türlerde en proksimal epididim kısmı "inisiyal segment" olarak bilinir. Her epididimal bölge farklı işlev görür (Şekil 1). Kaput ve korpusta sırasıyla erken ve geç sperm matürasyonu oluşurken

kauda da ise işlevsel olarak olgunlaşmış sperm depolanmaktadır.

Epididim Wolf kanalından köken alır ve doğumda temel olarak mezenşimal dokudan oluşmuştur. Kaydadeğer olacak şekilde yeniden bir şekillenme geçirerek kanal uzar ve kıvrımlı bir hal alır. Pubertede ise lümeni epitel hücreleri ile döşeli yüksek oranda kıvrımlaşmış ve tümüyle farklılaşmıştır (4). Tam farklılaşmış epitelin gelişmesi sadece androjenlere değil, testis tarafından salgılanan lümenal faktörlere de bağlıdır. Ancak, erişkin epididiminin formasyonunda morfojenik olayların kontrolü konusunda çok az bilgi vardır (5). Erişkin epididiminin bölgelerinin kendilerine özgü farklı özellikler göstermesi Hox geni gibi homeobox genlerinin epididim gelişimini segmental patern şeklinde kontrol etmesiyle açıklanır. Epitelyal-mezenşimal etkileşim epididimal morfolojinin gelişiminde etkili olabilir. Wolf kanalının proksimal kısmının epiteli seminal kese mezenşiminde kültüre edildiğinde epitelin seminal keseye farklılaştığı göste-



Şekil 2. İnsan epididimi

rilmiştir (6) Bu farklılaşmada bir Transforming Büyüme Faktörü beta (TGFB) üyesi olan Kemik Morfogenetik Protein (BMP)'leri ve reseptörlerinin etkisinin olabileceği bu gen ailesinden Bmp4, Bmp7, Bm8a ve Bmp8b genlerinin hasarlanması ile gösterilmiştir (7,8).

Tirozin kinaz reseptör gen ailesi üyesi c-ros (ROS1) geni, özellikle epididimin inisiyal segmentinin gelişiminde temel rol oynar. Böbrek gelişimi sırasında büyüme faktörleri için bir depolama yeri olan hücre dışı matriksin regülasyonunu sağlayan ROS1 geni epididim gelişmesini de aynı mekanizma ile sağlayabilir. Özellikle epididim başında tübülün uzaması ve kıvrılmasında LGR4 (leucine-rich repeat domain containing G protein) ve reseptörlerinin kritik rolü vardır. LGR4'ü inaktif hale getirilmiş ratlarda epididim başında epididim tübülünün kalın ve dens bir mezenşimal doku içerisinde atrezik kaldığı gösterilmiştir (9). Bu bulgular LGR4 ve c-ros'un hücre dışı matriksi düzenleye-

rek epididim morfogenezini sağladığını göstermektedir. Ayrıca bir mezenşimal parakrin faktör olan inhibin beta A'nın da epitel-mezenşimal etkileşimde rol oynadığı ve epididimin sarmal hale gelmesini sağladığı saptanmıştır (10).

Epididimal İnce Yapı ve İşlev

Erişkin epididimi prinsipal, bazal, berrak, narrow, apikal ve halo gibi birçok hücre içeren psödostratifiye epitelle döşelidir (Şekil 2). Epitelin %80'inden fazlası lümen protein sekresyonunun büyük kısmını yapan prinsipal hücrelerden oluşmuştur. Diğer hücrelerin işlevi konusunda bilinenler oldukça azdır. Narrow, apikal ve berrak hücreleri içinde H^+ -ATPaz bulunan vakuoller içerirler ve lümen protein sekresyonu yaparak asidifikasyona yardım ederler (11). Ek olarak berrak hücreler lümendeki proteinlerin temizlenmesinden de sorumludur. Bazal hücreler lümen uzanmazlar, bazal membran ile prinsipal hücreler arasında yerleşmiş ve prinsipal hücrele-

re sitoplazmik uzantılar ile bağlıdır. Halo hücreleri epididimin primer immün hücreleri iken, apikal hücreler lümenal komponentleri endositoz yaparlar. Epididim epitelini oluşturan farklı tipteki hücreler ayrı ve entegre işlevleri ile tümleşik epididimal işlevi oluştururlar. Örnek olarak bazal hücreler prostoglandin E₂ gibi parakrin faktörleri salgılayarak prinsipal hücrelerin elektrolit transportunu düzenler (12). Epitel içinde hücre-hücre etkileşimi lümen içeriğini ve bağlı olarak sperm matürasyonunu doğrudan etkiler. Prinsipal hücreler arasında sıkı bağlar vardır ve kan-epididim bariyerini oluştururlar. Bu bariyer sperm matürasyonu için gerekli olan epididimal lümenin immün sistemden korunmasını sağlar. Sıkı bağların oluşmasında okludin ve klaudin gibi androjen bağımlı transmembran proteinlerin katkısı vardır (13). Bitişik prinsipal hücrelerin apikal ve yan yüzeylerinde integral protein ailesinden konneksin olarak bilinen proteinlerin katkısı ile oluşmuş gap-junction'lar vardır. Bu yapılar sıralanmış hücrelerarası porlar içermektedir ve 1kDa'dan küçük moleküllerin transportuna izin vermektedir.

Bölgelere Özgü Mikroçevreler

Prinsipal hücrelerde gen ekspresyonu, protein sentezi ve sekresyonu epididim bölgelerine özgü olarak sıkı biçimde düzenlenmiştir. Aynı hücre olmasına rağmen, farklı bölgelerdeki prinsipal hücreler farklı gen ve protein ekspresyonu yapmaktadır. Bu bölgelere özgü ekspresyonlar sperm matürasyonu evreleri ile korelasyon gösteren farklı epididimal lümen protein profili oluşumuna katkıda bulunur. Turner ve arkadaşları epididimin kaput, korpus ve kauda gibi bölgelerinin kendi içinde bağ dokusundan oluşmuş septalar ile farklı

alt bölgelere ayrıldığını, bu alt bölgelerde de bölgeye özgü gen ekspresyonlarının oluştuğunu göstermişlerdir (14). Aynı araştırmacılar boya ve radyasyon ile işaretlenmiş moleküller kullanarak epididim kısımlarının alt bölgeleri arasındaki bağ dokusu septalarının her bir alt bölgedeki moleküllerin interstisyel alandan komşu alt bölgelere geçişini engellediğini göstermişlerdir. Bu, segmente özgü stromal ve epitelyal hücreler arasındaki parakrin iletimin segmente özgü gen ekspresyonları ile sıkıca kontrol edildiği anlamına gelmektedir. Perfüzyon çalışmalarında Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin epitel hücresi Mitojen-activated Protein Kinaz (MAPK) uyarımını sadece perfüze edilen segmentte yaptığı gösterilmiştir (15). Epididimi segmentlere ayıran bağ dokusu septaların bu uyarımları komşu segmentlere geçirmediği; septaların kollajenaz ile destrükte edilmesi ile MAPK uyarımının komşu segmentlerde de oluştuğu anlaşılmıştır (15). Tüm bu araştırmalar epididim tübülünün yüksek oranda düzenlenmiş ve hepsinin kendine özgü benzersiz fizyolojik kompartmanı olan segmentlere ayrılmış olduğunu göstermektedir. Her kompartman epitelinde sperm matürasyonunu dolaylı veya dolaysız etkileyen segmente özgü proteinlerin lümen içine salınmasını sağlayan farklı gen ekspresyon profili vardır (16).

Hormonlar ve diğer uyarıcı faktörler epiteli etkileyerek segmente özgü gen ekspresyonları oluşturur ve sperm matürasyonu için özel mikroçevrenin oluşmasına katılan uyarı molekülleri, düzenleyici proteinler ve taşıyıcılar ile reseptörlerin kodlanmasını sağlar. Segmente özgü

proteinlerin fonksiyonlarının tespiti ve tanımlanması epididimal sperm olgunlaşmasını anlamada hayli önemlidir. Özellikle deney hayvanlarında gen profili çalışmaları ve proteinleri saptayan proteomik çalışmalar ile epididimde eksprese edilen birçok gen ve bu genlerin kodladığı protein saptanmıştır (17).

Epididimal Hücre İşlevinin Düzenlenmesi

Lümen Sıvısı ile Kontrol

Epididim işlevi androjenlere ve özellikle de dihidrotestosteron (DHT)'a bağlı olup kastasyon sonrası normal ağırlığının %25'ini kaybetmektedir. Serum testosteron düzeyi normale getirildiğinde kaput, korpus ve kaudada hücresel değişiklikler düzelerken, inisiyal segmentte düzelmemektedir (18). Kastasyon sonrası androjen replasmanı ile inisiyal segmentin düzelmemesi, bu segmenti düzenleyen efferent kanallardan gelen spermatozoa ve lümenal komponent gerekliliği ile açıklanmıştır. Normalde inisiyal segmentte protein sentezleyen birçok gen eksprese olmaktadır ve efferent kanalların bağlanmasından birkaç saat sonra gen ekspresyonu ve protein sekresyonu azalmaktadır. Bu bulgular efferent kanalların bağlanmasının inisiyal segmentin epitel yapısında dolaylı olarak oluşturacağı regresyondan çok, gen ekspresyonu ve protein sekresyonu için testiküler faktörlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır (17).

Lümen Proteinler ile Kontrol

Epididimal işlev için birçok testiküler faktörün gerekliliği bilinmesine rağmen, bu faktörlerin neler olduğu konusunda bilinmeyenlerin oldukça fazla olduğu görülmektedir. Efferent kanalları

bağlanmış ratlarda efferent kanal içine in-vitro olarak verilen bazik fibroblast büyüme faktörlerinden FGF2'nin epididimlerin inisiyal segmentlerinde sentezlenen Ggt-pr4 mRNA protein miktarını kontrol seviyesine çıkartırken, ETV4 transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (17). Epididimal segmentlerde testiküler faktörlerin kontrolündeki genlerin uyarılma şekilleri hepsi için aynı değildir. Araştırmalar testis kaynaklı lümen içi proteinlerin inisiyal segment ve diğer epididim segmentlerinde epididim epitel hücrelerini uyararak gen ekspresyonu dolayısı ile protein sentezi ve sekresyonuna yol açtığını göstermektedir (1,17).

Lipitler ile Kontrol

Epididimdeki epitel işlevinin sürdürülmesi ve sperm matürasyonunun sağlanmasında kolesterol derivesi oksisterollerin kritik rolleri bulunmaktadır. Nükleer oksisterol reseptör (LXR) alfa ve beta izoformlarından yoksun farelerin kaput epididimlerinde epitelde lokalize bozukluklar ve lipit birikimi ile epididim lümeninde amorf madde birikimleri saptanmıştır (19). Ayrıca, lümeninde ayrık baş ve kuyruk angülasyonu gibi anormal morfolojili spermatozoalar gözlenmiştir.

Spermatozoa ile Kontrol

Epididim lümeni içindeki sıvıya ek olarak sperm hücrelerinin kendisi de epididim epitelinin fonksiyonlarını düzenleyebilir. Ejaküle edilmiş ve seminal sıvısından ayrılmış sığır spermleri kaput, korpus ve kauda epididim epitel hücreleri ile ayrı olarak kültüre edildiğinde ısıya bağlı olarak tüm segmentlerdeki epitelyal sekretuar işlevlerde etkilenme saptanmıştır (20). Testiküler ve

epididimal spermiler ile de aynı testlerin yapılarak spermatozoa ve epididim epiteli arasında hücre-hücre etkileşimi ve epididim fonksiyonuna etkisi araştırma konusudur.

Uyarı Molekülleri ve Transkripsiyon Faktörleri

Embriyo gelişiminde rol oynayan ve erişkin epididiminde eksprese edilen RhoX (Reproduktif homeobox X-linked) ve Ladybird-like homeobox genleri (Lbx) ile Sonik hedgehog (Shh) gibi birçok molekül epididim işlevini de düzenlemektedir. Homeobox genleri ekstremite gelişimi ve organogenez sırasındaki olayları regüle eden transkripsiyon faktörlerini kodlarken, erişkin dokularda da eksprese edilir. Otuz adet gen topluluğundan oluşan RhoX genleri epididimi de içeren reproduktif dokuda hücreye özgü olarak eksprese edilir (21). RhoX5 geni özellikle sperm matürasyonunda görev alır ve bu genden yoksun farelerde bozulmuş sperm motilitesine bağlı azalmış fertilité oranları görüldüğü bildirilmiştir. RhoX genleri epididim bölgelerine özgü olarak farklı şekilde eksprese edilir ve biyolojik olayları kontrol etmektedir. Tipik olarak sinir sisteminde eksprese edildiği bilinen homeobox geni Lbx2 de epididimde bölgelere özgü olarak farklı şekilde eksprese edilir ve epididim gelişmesi ile erişkin epididimal işlevin düzenlenmesine katkıda bulunur (22). Hedgehog proteinleri hücre dışı uyarı molekülleridir. Epididimin embriyolojik gelişiminde ve erişkin epididiminde sperm motilite yeteneğinin kazanılmasında önemli rol üstlenirler (23).

Forkhead box transkripsiyon faktörleri epididimde çoklu roller üstlenmektedir. Buna göre, Foxa2 steroid hormon yanıtının oluşmasında görev alırken

Foxi1 faktörü, normal sperm kuyruğu açısı ve motilitesinin olgunlaşmasında görev almaktadır (17). Epididimal narrow ve berrak hücrelerinde Foxi1, vakuoler H⁺-ATPaz proton pompasının B1 subünitesinin ekspresyonunu düzenler ve sperm matürasyonu için gereken epididimal lümen asidifikasyonunu sağlar. Foxi1 faktörü eksik farelerde lüminal pH arttığı için epididimal sperm matürasyonu bozulmaktadır (17).

Epididim Lümen Ortamı

Epididim ile ilgili çalışmaların çoğu erkek kontrasepsiyonu ve erkek infertilitesinin tedavisinde yeni hedef bulma amacıyla epididime spesifik sekretuar proteinler ve onların sperm matürasyonundaki işlevsel rollerine yöneliktir. Epididim lümenindeki sıvıların tamamı ile proteinler ve sperm hücreleri lüminal ortamı oluşturur. Lüminal pH'nın değişmesi sperm matürasyonunu etkiler (24,25) İnorganik iyonlar ve küçük organik moleküllerden zengin epididimal lüminal ortamı, seruma göre daha hiperosmotiktir (26). Epididimal geçiş sırasında spermatozoalar hücre içi ozmolit rezervini oluşturacak lüminal komponentleri alarak hücre volümünü ayarlama yeteneğini kazanır ve kadın genital sisteminin izozmotik sekresyonlarına maruz kaldığında ozmotik şok gelişmez (27). Epididimal lümen ozmolaritesi protein paketlenmesi ve etkileşimlerini de etkiler. Egzokrin bezler içinde epididim içeriği sürekli değişen oldukça kompleks lümen sıvısına sahiptir. Epididim başı epididim baş kısmı metabolik olarak en aktif bölgesidir ve lümeninde bulunan tüm proteinlerin %70-80'ini sekrete etmektedir. Spermatozoaların bu bölgeye migrasyonu ile kendisine eşlik eden lümen sıvısının %99'u

geri emilerek epididim başındaki sperm konsantrasyonu ve diğer lümen komponentlerinin yoğunluğu oldukça artar. Düşük su oranının olduğu bir ortamda makromoleküllerin yoğunluğu artar ve bu artış proteinler üzerinde bir stres oluşturur. Bu stres lümen proteinlerinde davranış değişikliği ile birlikte yanlış katlanmalar ve agregasyona yol açarak sperm matürasyonu için tümleşik bir ortam hazırlar. Ancak uygunsuz iyonik denge, oksidatif stres ve ısı gibi diğer stres faktörleri tamamen paketlenmiş lümen içi doğal proteinlerin paketlerinin çözülmesine, yanlış paketlenmelerine ve agregasyonuna yol açarak ortamı sitotoksik yapabilir. Aynı epididimal ortam spermatozoayı koruyarak matürasyonunu sağlamalı ve protein agregasyonunu önlemeli ya da agregate olmuş proteinleri temizlemelidir.

Epididimal sıvı sadece eriyebilir protein havuzundan oluşmamaktadır. Aynı zamanda çeşitli moleküllerin proteinöz agregatlarını da içermektedir. Özellikle epididim lümeninde erimeyen eksozom benzeri membranöz kesecikler (Epididimozomlar) veya hidrofobik proteinlerle birlikte eriyebilir yüksek moleküler lipofilik kompleksler şeklinde amiloidojenik prion proteinler saptanmıştır (28). Eriyebilir prion protein komplekslerinin içinde hidrofobik proteinlerin solubilitelerini sağlayan ve şaperon olarak da belirtilebilecek protein kümeleri vardır. Bu yapılar agregasyon ve presipitasyonunu önleyerek proteinlerin eriyebilir durumda kalmasını sağlarlar ve epididim epiteli ile spermatozoa gibi hücreler arasında hidrofobik proteinlerin taşınmasına yardım ederler. Dolayısı ile yüksek moleküllü proteinöz yapılar epididim lümeninde biyolojik işlev görmektedir. Epididim lümeninde protein agregatlarının varlığı

üreme sisteminde moleküler şaperonlarla ilgili çalışmalarla da gösterilmiştir. Isı-şok protein 1 (HSPD1, HSP60) ve ısı-şok protein 90 ailesinden Tümör Rejeksiyon Antijen 1 (TRA1) adlı proteinlerin ikisi de epididim lümeninde geniş elektron yoğun cisimcikler olarak bulunmaktadır (1). Bu protein yapılar epididimozomlardan daha büyüktür ve membrana bağlı değildirler (29). TRA1'in denatüre proteinlerin katlanmalarını sağladığı, epididim lümeninde denatüre, doğal olmayan ve agregasyona meyilli kötü proteinleri ortadan kaldırdığı ve dolayısı ile hücre dışı kaliteyi artırdığı düşünülmektedir (17). Kaput epididim epitelinde salgılanan sistatin CRES adlı madde orta baş kısmında lümende yoğun olarak bulunurken, epididim başının distal kısmında ortadan kaybolmaktadır. Bu proteinlerin daha büyük molekül olarak kendi kendilerine agregate olduklarını ve lümen içinde sitotoksik etkili amiloidojenik proteinlerin oluşumunu önledikleri öne sürülmüştür (30).

Yakın dönemlere kadar epididim dışında hücre dışı kompartmanın kontrolünde ubiquitin/proteozom yolağının rolü bilinmiyordu. Akciğerde alveolar alanda biyolojik aktif proteozomlar tespit edildikten sonra epididimde de ubiquitin yolağının komponentlerinden olan ubiquitin aktive eden enzim E1, ubiquitin taşıyıcı enzim E2 ve ubiquitin C-terminal hidrolaz enzimlerinin aktif oldukları gösterilmiştir (31). Normalde hücre içinde ortaya çıkan bu yolağın epididimde hücre dışı ortamda oluşmasının lümen ortamında matür spermatozoayı koruma amaçlı olduğu açıktır. Örneğin, ubiquitin ligaz Herc4 enziminden yoksun farelerin spermlerinde kuyruk açılanmalarının izlenmesinden başka azalmış motilite ve azalmış fertilitite yeteneği

saptanmış, dolayısı ile ubiquitin yolağının sperm matürasyonundaki rolü gösterilmiştir (32).

Epididimozomlar

Epididimde prinsipal hücrelerden sık ve sürekli olarak sperm yüzeyine protein sekresyonu oluşur. Çoğu sekrete edilen proteinler merokrin sekresyon şeklinde Golgi'de hazırlanır ve paketlenerek sekretuar granüllerle ortama bırakılır. Epididimozomlar prinsipal hücrelerin 50-500 nm çapında küçük membranöz vezikülleridir ve ekzozomlarla benzerlik gösterirler. İnsandan başka fare, koyun, rat, hamster ve boğa gibi hemen tüm memelilerde benzer özellikte epididimozomlar saptanmıştır. Epididimozomların protein içeriği sayı ve elektroforez davranışı oldukça komplekstir ve epididimal lümende bulunan proteinlerden de oldukça farklıdır. Epididimozom ile ilgili proteinlerden p26h zona pellusidaya bağlanmada görev alırken, HE5, makrofaj migrasyonu inhibitör faktör, ubiquitin ve glutatyon peroksidaz gibi proteinlerin tümü epididim içinde spermatozoaya transfer edilir. Epididimozomlar ile ilgili proteinlerin tümünün spermatozoaya transfer edilmediği veya epididimal geçiş sırasında spermlere transfer edilen proteinlerin bir kısmının diğerleri ile değiştirildiği de gösterilmiştir (33-35). Epididimozomlardan özellikle fonksiyonel proteinlerin spermatozoaya transferi bu veziküllerin epididimal sperm olgunlaşmasında görev aldığını düşündürmektedir. Sperm olgunlaşmasında sperm başının zona pellusidayı tanınması ve penetrasyonu, orta kısmının motilite için enerji üretimi ve kuyruğunun da flajeller hareketinin geliştirilmesi gerekmektedir. Epididim lümeninde sperm olgunlaşmasını sağlayan prote-

inlerin çoğu spermatozoaların hücre içi yapılar ile entegre olmuş membran proteinleri şeklindedir. Bu proteinlerin çoğu sperm plazma membranına glikozilfosfatidilinozitol ile bağlanırlar. Hamster ve sığır epididimozomlarında saptanmış P26h ve P25b proteinleri sperm-zona pellusidaya birleşmesinde determinan görevi görürken, HE5 (CD52) proteinleri spermatozoayı kadın genital sisteminde lökositler tarafından fagozite edilmekten korumaktadır. MIF proteinleri sperm motilitesiden görev alırken, SPAM1 proteinleri hyaluronidaz aktivitesi, zona pellusidaya bağlanma ve akrozomal ekzositoz ile kumulasyonunda görev almaktadır (34).

Sperm Olgunlaşması

Spermatozoa epididimal geçiş sırasında morfolojik, biyokimyasal ve fizyolojik değişimlere uğrayarak progresif motilite ve ovumu dölleme yeteneği kazanır. Mikroskopik incelemeler epididimal geçiş sırasında spermatozoaların akrozom ve nükleuslarının boyut ve görüntülerinde yeniden bir şekillenme olduğunu gösterirken, bazı türlerde kuyruk boyunca sitoplazmik damlacık migrasyonu ve hücre içi organellerde yapısal değişikliklerin oluştuğunu göstermektedir.

Epididimal geçiş sırasında yüksek oranda bölümlere ayrılmış bir yapıda olan sperm plazma membranı, fosfolipid ve kolesterol içeriğindeki değişim ile yeniden şekillenmektedir. Matürasyon sırasında hücre membranında lipid ve proteinler yeniden organize olarak fertilizasyon için önemli olan bir uyarı kompleksi oluştururlar. Fare, insan, guinea pig ve domuz spermatozoalarında tanımlanan lipit yığınları, geniş multi-moleküler uyarı toplulukları şeklinde yeniden organize ve agrege olarak ka-

pasitasyon sırasındaki uyarı yolağında görev alırlar. Birçok türde kapasitasyon sırasında sperm proteinlerinin tirozin fosforilasyonunu kapsayan sinyal iletim yolağını tetikleyen ilk adımlardan birisi sperm kolesterolündeki azalmadır. Olgunlaşmamış testiküler spermatozoadan kolesterolün çıkartılması tirozin fosforilasyonunu sağlayamadığını ve uyarı moleküllerinin azaltılmadığını göstermektedir. Olgunlaşmamış spermatozoanın tirozin fosforilasyonu göstermemesi yeterli ATP üretmemesine bağlanmıştır.

Kitle spektrometrisi ile kaput epididimdeki olgunlaşmamış ve kaudadaki olgun epididimal spermatozoaların protein içerikleri karşılaştırılmış ve glukoz-regulating protein, heat-shock protein 70, aktin, beta-tubulin, laktik asit dehidrogenaz ile mitokondriyal proteinler olan akonitaz ve beta subünit FI ATPaz gibi fostorile olmuş proteinlerin arttığı gösterilmiştir (36). Dolayısı ile spesifik sperm proteinlerinin fosforilasyonu anahtar olgunlaşma adımı olarak kabul edilir. Epididimal geçiş sırasında sperm yüzey topografisi de değişmektedir. Atomik force mikroskopi ile inisiyal veya kauda epididimlerden elde edilen spermlerde farklı olmak üzere akrozom, ekvatoryal segment ve post akrozomal bölge yüzeylerinde 20-60 nm çaplı birçok parçacık saptanabilmektedir. Bu bulgular epididimal matürasyon sırasında sperm yüzey proteinlerinde bir değişim olduğunu göstermektedir. Sperm olgunlaşması sırasında spermatozoaların protein kompozisyonları, bazı proteinlerin kaybedilmesi, bazılarının modifiye edilmeleri veya diğerlerinin ise lokalizasyonlarının farklılaşması ile değişmektedir. Ayrıca sperm olgunlaşmasında spermatogenez sırasında

sentezlenen veya epididimal hücrelerce sekrete edilen sperm proteinlerinde biyokimyasal değişiklikler oluşmaktadır. Epididimal geçiş sırasında spermatogenez sürecinde üretilen sperm proteinleri (Fertilin ve kiritestin gibi ADAM üyeleri, CE9, alfa-mannozidaz ve diğer proteinler) deglikolizasyon ve proteolitik işlemler ile modifikasyona uğramaktadır. Ayrıca epididimal geçiş sırasında SPAMI ve beta-galaktoziltransferaz gibi diğer sperm proteinleri proteolitik işlemin tetikçisi olarak yeni lokalizasyon paterni göstermektedir. Epididim epiteli tarafından üretilen (CRISP proteinleri, P26h, P34h, SPAG11, Eppin gibi) epididimal proteinler de spermatozoa ile etkileşerek matürasyonda rol almaktadır (17).

İnsan Epididimi

Epididimler testislere kranial kısımdan efferent kanallar ve bağ dokusu ile yapışıktır. Orta kesimde epididimotestiküler bağ dokusu, distal epididimde ise kaudal bağ dokusu ve epididimal yağ yastıkçığı ile testislere tutunmaktadır. Klasik anatomik deyimler ile tanımlamak gerekirse globus majör proksimal epididimi, globus minör ise distal epididim ve epididimal yağ yastıkçığı içinde kalan kauda epididimi tanımlamaktadır. İnsanda kaput epididim geniş efferent kanalları kapsamakta ve birden çok tübül içermektedir. Korpus ve kauda da ise kıvrımlı tek tübül şeklindedir. Dolayısı ile bu bilgi mikrocerrahi epididimal sperm ekstraksiyonu (MESA) veya perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) için önemlidir. MESA veya PESA ile epididim başındaki efferent kanallardan birisi veya birkaçı oblitere edilse bile epididimin total lüminal açıklığı kapatılmamış olurken, korpus veya kaudada yapılacak işlem total epididi-

mal obliterasyona yol açacaktır. Pratikte, MESA ve PESA efferent kanalların distalinde obstrüksiyona yol açmadan yapılabilir, ancak aspirasyonun lokalizasyon ve tipi epididimal obstrüksiyon riski taşır. Normal erişkin bir insanda epididim 10-12 cm uzunluğunda bir organdır ve kıvrımlı vaz deferens ile devam etmektedir. Buna karşın yaşlı erkeklerde orşiyektomi ile elde edilen epididimler sağlıklı epididimlerin yarısı kadar ve ancak 7 mm uzunlukta olabilir. Anatomi kitaplarında açılmış epididim tübül uzunluğu 6-7 metre olarak yazılmasına rağmen bu bilginin kaynağı tam olarak belli değildir. Ancak sık ejakülasyon yapan ve sperm üretim hızı yüksek olan türlerde toplam epididim tübül uzunluğu insanlara göre daha fazladır.

Epididim epitelinin normal morfolojisi ve işlevi için testisin lumikrin sekresyonlarına gereksinim vardır. Çok yaşlı ve kanser nedeniyle kemoterapi almış olguların testiküler işlevleri ileri derecede bozulmuş olduğundan epididimleri atrofik ve disfonksiyoneldir. Epididim morfolojisi ve işlevi (Gen ekspresyonları) için temel olarak testiküler interstisyumda Leydig hücrelerinde sentezlenerek salgılanan testosteron'a gereksinim vardır. Ayrıca epididim epitelinin (Özellikle proksimal tübül epitelinin) regülasyonu için Sertoli hücrelerinden salgılanan Androjen Bağlayan Protein (ABP) ve Temel Fibroblast Büyüme Faktörü'ne (BFGF) gereksinim bulunmaktadır. Dolayısı ile sağlıklı bir epididim için aynı taraf normal seminifer epitelisi olan bir testis gereklidir. İnsan epididiminde rodentlerde bulunan "inisiyal segment" yoktur.

İnsanda kaput epididiminin büyük kısmı efferent kanallardan oluşur ve kanal içindeki lokalizasyona göre değişen

yedi farklı epitel bulunur. Efferent kanal epitelinin yüksekliği çoğunlukla düzensizdir ve tübül çapı epididimal tübül çapına göre göreceli olarak daha küçüktür. Efferent kanal epitelisi küçük küboidal hücrelerden yüksek kolumnar ve gerçek silialı (9+2 mikrotübüllü, hareketli) epitelle kadar değişken epitelle örtülüdür. Efferent kanal epitelinin fizyolojisi ve hücre biyolojisi ilgili deney hayvanlarından elde edilmiş geniş bilgi burada verilmeyecektir. İnsanlarda efferent kanal kesitlerinde kanal lümeninde çok az sperm görülebilir veya hiç bulunmaz. Bunun nedeni rete testis sıvısının sperm konsantrasyonunu dilüe etmesi veya rete testisten spermilerin atımlar şeklinde efferent kanallara bırakılması şeklinde açıklanır. İki atım arasındaki süre uzun ise rastgele zamanda yapılacak efferent kanal kesitlerinde sperm hiç görülmez veya çok az görülebilir. Sağlıklı epididimler efferent kanallardan gelen sınırlı sayıdaki spermleri korpustan ve kaudaya kadar gittikçe artan oranda konsantre ederler. Seviyesine göre epididimal obstrüksiyonda epididim lümenindeki sperm konsantrasyonu değişir. Obstrüksiyonun proksimalinde efferent kanallar ve rete testiste spermler birikir. Obstrüksiyona yakın proksimal epididim tübülü içinde çok yoğun sperm bulunurken, bu spermlerin çoğu yaşlanmış ve dejenere dir. Obstrüksiyona bağlı sperm granülomu gelişmiş ise lümen içinde dejenere spermlerle birlikte, interstisyel ve intra-epitelyal alanlarda nötrofil ve makrofaj birikimi de oluşur.

Distal kaput ve korpus epididim epitelisi kolumnar epitelidir ve lümene doğru 9+2 mikrotübül içermeyen ve hareket yetenekleri olmayan mikrovilileri uzanır. Tüm epididim boyunca epitelin mikrovililer yapısı hücre yüzey reseps-

törleri, taşıma kanalları ve endositik olaylar için lümen membran yüzey alanını genişletmektedir. Korpus epididim seviyesinde tübül lümeninde spermatozoa konsantrasyonu artar ve epididimal epitel hücrelerinin apikal sınırlarında adezyon moleküllerini de içeren hücreler arasında sıkı bağlar vardır. Bu sıkı bağlar kan-testis bariyerine benzer kan-epididim bariyeri oluşturarak spermatozoalar için immün ve diğer vücut kompartmanlarından korunaklı mikroçevre oluşumunu sağlar. Daha geniş ve kısa olan kauda epididim tübül lümeninde yoğun sperm bulunurken içini kısa stereosilyalı kuboidal epitel döşemektedir. Yukarıda da bahsedildiği gibi epididim tübül epiteli 6 farklı hücreden oluşmuştur ve tüm türlerde temel hücre prensipal hücrelerdir.

Epididimal Disgenезis ve Atrezi

Epididimin anatomik anomalileri sıklıkla inmemiş testis ile birlikte görülürken, fertil erkeklerde çok az sıklıkta saptanmaktadır. Erişkin erkeklerde de saptanabilen komplet kanal yokluğu, kaput epididim ile testis arasında bağlantının olmaması, epididimin segmental agenezisi ile korpus ve/veya kauda epididimin testisten uzakta loop şeklinde olması gibi farklı gelişimsel epididim anomalileri tanımlanmıştır. Çocuklarda ise inmemiş testis onarımı sırasında %35 ile %90 arasında değişen oranda bu tip epididimal anomaliler görülebilir. İnmemiş testis dışındaki nedenler için muayene edilen çocuklarda benzer tipteki anomalilerin oranı %5 olarak saptanmıştır. Sadece kaput ve kauda epididimin testise yapışık ve korpusun testisten ayrık olduğu "loop epididim" anomalisi inmemiş testisi olmayan epididimlerin %84'ünde görülmektedir (37). Dolayısı

ile inmemiş testis ile birlikte bulunan "loop epididim" anomalisi genç epididimlerinde de bulunduğu için gerçek bir anomali değildir. Loop epididim anomalisi inmemiş testisi olmayan erişkinlerde olağan değildir, testis ile epididim arasında bağ dokusu bağlantısı çocukluk döneminden adölesan yaşlar dahil gelişmeye devam etmektedir. Histolojik olarak inmemiş testisteki epididimin epitelyal ve kaudasının musküler yapısında gelişim yetersizliği görülmektedir. Yaşamın ilk yılında inmemiş testisin skrotum içine indirilmesi ile duktal açıklık var ise epididimler "catch up" büyümeye devam edebilir.

Yüksek oranda epididimal malformasyonu olan inmemiş testisli çocuklarda HOXA-10 geninde mutasyon oranı artmış bulunmuştur (37). Farelerde epididim ve vaz deferensin uygun olarak gelişimi için HOXA-10 ve HOXA-11 gen ekspresyonlarına gereksinim vardır. Birçok kromozom üzerinde bulunan yaklaşık 39 adet HOX genlerindeki mutasyonlar embriyogenezin üçüncü ayında sağlanan rete testis ile efferent kanallar arasındaki bağlantının gelişmemesi ile sonuçlanır. Kauda ve vaz deferens anomalileri ise daha çok (59 adet) HOX genlerindeki hatalı ekspresyonlar sonucu gelişir. Ayrıca prostat ve ürogenital sinüste saptanmış sonik hedgehog proteinler testiste bulunmadığı halde insan epididimi ve efferent kanallarında saptanmıştır. Erişkin farelerde hedgehog protein ekspresyonundaki bozukluk epididimal sperm olgunlaşmasını bozmaktadır. Epididimal malformasyonların diğer bir nedeni ise kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyici (CFTR) gen mutasyonlarıdır. Epididim gelişim bozukluğu von Hippel-Lindau (VHL) gen mutasyonlarında da oluşabi-

lır. VHL mutasyonu renal hücreli karsinomla birlikte sık görülür ve erkeklerde epididim kistadenomlarına neden olabilir. Kistadenomlar iki taraflı ise infertiliteye yol açabilir.

İnsanda Epididimal İşlevler

Erişkin epididimi sadece testis ile vaz deferens arasında bir iletim organı değil, aynı zamanda sperm için matürasyon organıdır. Epididim, spermin transport, konsantrasyon, maturasyon ve depolanmasında görev almaktadır.

Sperm Transportu

Spermatogenez sonucu seminifer tübül lümenine bırakılan sperm, seminifer tübüllerden salgılanan sıvının hidrostatik basıncı ve tübüllerin peristaltizme benzer kontraksiyonları ile epididime doğru hareket ederler. Testis tunika albuginea'sının kontraksiyonları da epididim başında pozitif sıvı basıncının oluşmasında rol oynar. Epididim tübülünü saran miyoid hücrelerin peristaltizme benzer kontraksiyonları ve epididim başında oluşmuş pozitif basınç epididim içeriğinin distale doğru hareketini sağlamaktadır. Ayrıca efferent kanallar ve epididim başında yoğun olarak yer alan estradiol reseptörlerinin (ER) uyarımı ile seminifer tübül sıvısı içeriğindeki su bu bölgelerden geri emilmekte ve epididim başına doğru sıvı akışını kolaylaştırmaktadır. Transport hızı lümen içeriği viskoz olmadığından efferent kanallar ve epididim başında daha yüksek iken, sıvının geri emilmesi sonucu viskoz hale gelen içerikten dolayı distal epididimde azalmaktadır. Laboratuvar hayvanlarında epididimal geçiş süresi 10-13 gün olarak ölçülmüşken, insanlarda bu süre 2-6 gündür (1,37). Testiküler sperm çıkışı fazla ise epididimal geçiş sü-

resi kısalmakta, sperm üretimi az ise uzamaktadır. Yüksek oranda sperm üretimi sırasında daha fazla sıvı üretilmesi ve bu sıvının daha hızlı epididime doğru hareket etmesi epididimal geçiş süresini kısaltabilir. Diğer taraftan sık ejakülasyon da epididimal sperm geçiş süresini kısaltabilmektedir. Epididim tübülü boyunca sperm geçiş hızı sanıldığından daha önemlidir. Epididim segmentlerinde epitelyal geçiş aktivitesi olarak sekrete ve absorbe edilen moleküllerin farklı konsantrasyonları lümen sıvının kontrol ettiği spermatozoa olgunlaşmasını etkilemektedir. Ayrıca lümen sıvı epididim hücre işlevini de kontrol edebilmektedir. Dolayısı ile epitelden salgılanan iyonlar, küçük organik moleküller ve spesifik proteinlerden oluşan lümen sıvı içeriği ve transit süresi hem sıvının oluşmasında hem de spermatozoaların sıvı ile etkileşiminde oldukça önemlidir. Epididim tübülü boyunca lümen içeriğinin hareket hızının değiştirilmesi epididim tübülünün herhangi bir yerinde geri emilen sıvı miktarını ve sekrete edilen molekül konsantrasyonunu değiştireceği için sperm matürasyonu da etkilenecektir.

Sperm Konsantrasyonu

Efferent kanallar ile kauda epididim arasında sperm konsantrasyonundaki artış sıvı geri emilimi ve antilümenal elektrolit transportuna bağlıdır. Birçok laboratuvar hayvanında gösterildiği üzere spermatozoalar epididim başının orta kısmına ulaşıncaya kadar rete testisten geçen sıvının %75-95'i geri emilmektedir. Bu sıvının çoğu östrojen ve östrojen reseptörleri regülasyonunda efferent kanallardan geri emilmektedir. İnsanlarda sıvı geri emiliminin doğrudan ölçümü yapılamamış olmasına rağmen, insan efferent kanallar ve proksimal epididimi-

nin histolojik incelemelerinde proksimal epididim tübül lümeninde konsantre spermatozoalar izlenmiştir (37). Sıvı geri emiliminde katekolaminler, aldosteron, renin-anjiotensin sistemi, östrojen ve diğerlerinin rolünün olabileceği düşünülmektedir. İleri araştırmalara gereksinim olmasına rağmen, lümen volümünü düzenleme mekanizmaları oldukça komplekstir. CFTR gibi iyon transport kanalları ve antilümenal sodyum taşıyıcıları ozmotik şift yaratarak epitelyal hücre membranında bulunan aquaporin kanalları aracılığı ile suyun epididim lümeninden çekilmesini sağlar. Suyun geri emilmesi intralümenal sperm konsantrasyonunu dereceli olarak artırır ve kauda epididim yoğun sperm yığınları ile dolar. Yukarıda bahsedilen katekolaminler, aldosteron ve östrojen gibi düzenleyici moleküller lümeneden net su çekilmesini uyararak veya baskılayarak etkiler.

İnsanlarda ejakülat volümünün %5-10'unu kauda epididim içeriği sağladığı için kauda epididimdeki yüksek sperm konsantrasyonu ejakülattaki sperm konsantrasyonunu güvence altına almak için de gerekmektedir. Bu nedenlerle epididimin sperm konsantrasyon yeteneği ve onu sağlayan hücresel mekanizmalar fertil ejakülatın oluşturulmasında önemlidir.

Sperm Matürasyonu

Fertil ve olgun spermin oluşması için sperm hücresinin epididimal mikroçevreden kaynaklanan ekstrinsik faktörlere gereksinimi vardır. İnsan epididim tübülü boyuca gen ekspresyonları ve protein sekresyonları çeşitli ve farklıdır. Deney hayvanlarında gösterilmiş epididim tübülü epitelden salgılanan spesifik proteinlerin lümendeki spermatozoa-

lara doğrudan transferini sağlayan epididimozomların insan epididiminde de bulunduğu gösterilmiş olsa da rolü tam olarak bilinmemektedir (37). Tam sperm matürasyonu için spermatozoaların epididim segmentlerinde farklı elektrolit ve küçük organik moleküllerin sağladığı lümenal mikroçevre ile karşılaşması gerekmektedir. Spermilerin progresif motilite ve ovuma bağlanma kapasiteleri kaput epididimde sıfır iken, kauda epididimde çok daha yüksektir. Obstrükte epididimlerde kaput veya seminifer tübüller gibi obstrüksiyonun proksimalinde kalan bölgelerde spermilerin motilite kapasiteleri yüksek bulunmuştur. Dolayısı ile obstrüksiyonun proksimalinde kalan epididim epiteli süreç içinde yeniden modellenerek sperm olgunlaşmasını sağlamaktadır. Korpus veya kauda epididim obstrüksiyonlarında kaput epididimden yapılan ve korpus ve kauda epididimi by-pass eden vazoepididimostomi sonrası ejakülasyon ile spontan gebelikler oluşabilmektedir. Nadir de olsa vazoeffferentostomi sonrası da doğal gebelik oluşabilmektedir. Gebelik oluşturmada komplet sperm olgunlaşması için spermilerin epididimal mikroçevreye gereksinim duyması doğru ise vazoepididimostomi ve vazoeffferentostomi sonrası nasıl gebelik oluyor sorusu haklı bir sorudur. Öncelikle geleneksel fertilitate çalışmaları bir yıl gibi kısa süreleri kapsarken, vazoepididimostomi ve vazoeffferentostomi sonrası gebelikler çok uzun süre sonra oluşmaktadır. Örneğin vazoepididimostomi sonrası gebelik oluşabilmesi için dört yıl gerekebilmektedir. Dolayısı ile epididimal mikroçevreden geçmemiş spermier vazoepididimostomi ve vazoeffferentostomiden uzun süre sonra nadiren gebelik oluşturabilmektedir. Bunun açıklama-

sı iki şekilde yapılmaktadır. Birincisi uzun süreli obstrüksiyonlarda kaput ve efferent kanalların epitelinde yeniden bir modellenme olmakta ve proksimal mikroçevre sperm olgunlaşmasını geç de olsa sağlayabilmektedir. Gerçekten de vazektomi sonrası epididimde epitel hüce ile sterosiliya yüksekliğinde ve tübül lümen çapında azalma gibi ince yapısal değişikliklerin yanında epididimal gen ekspresyonlarında değişim olmaktadır. Örneğin epididimal HE1mRNA gen ekspresyonunda azalma olurken, HE2 veya HE5mRNA gen ekspresyonları etkilenmemektedir (37). Buna karşın gen ekspresyonlarının yeri değişebilmektedir. Normalde, sadece insan korpus epididiminde eksprese edilen P34hmRNA proteini vazektomi sonrası proksimal kaput epididim bölgesinde eksprese edilmektedir. Tüm bu bulgular obstrüksiyonun proksimalinde epididim ince yapısı ve işlevinde (Protein sentezi) yeniden bir modellenme olduğunu göstermektedir (37). İkinci açıklama ise vazoepididimostomi ve vazoefferentostomi sonrası spermilerin vaz deferensler içindeki mikroçevreye maruz kalarak olgunlaşmalarıdır. Nadiyen çalışılmış olmasına rağmen, sperm olgunlaşmasında vaz deferens içi mikroçevre beklenenden daha önemli olabilir. vazoepididimostomi ve vazoefferentostomi sonrası sağlanan gebelikler başka faktörlere de bağlı olabilir. Gauss dağılımı ile bazı spermilerin ortalamadan daha kolay ve bazılarının daha az kolay olgunlaşacağı öngörüsü ile vazoepididimostomi proksimalinde bulunan ortamda erken matüre olmuş spermilerin olabileceğidir. Çok az sayıda da olsa bu erken ve kolay olgunlaşmış spermiler, vazoepididimostomi sonrası uzun bir süreçte gebelik oluşturabilir. Tüm bu

açıklamalara rağmen vazoepididimostomi sonrası fertil ejakülat olasılığı proksimaldeki epididim tübül uzunluğu ile yakından ilişkilidir.

Sadece kısa bir epididim tübülü içinden geçen bazı spermilerin in-vivo olarak bir yumurtayı fertilize edebilmesinden dolayı, obstrüksiyonun proksimalinden aspire edilen epididimal spermilerin invitro olarak yumurtayı fertilize etmesi sürpriz değildir. Vazoepididimostomi ve vazoefferentostomi sonrası fertilitasyon potansiyeline göre obstrükte epididimde proksimalden aspire edilen spermilerin ICSI veya konvansiyonel invitro fertilizasyon (IVF) ile göreceli olarak daha yüksek fertilizasyon potansiyeli vardır. Aspire edilen spermilerin ICSI'de kullanılması spermilerin tam motil olma, akrozom reaksiyonu, zona pellüsida penetrasyonu, yumurta plazma membranına bağlanma ve füzyon yapma gibi komplet fertilizasyon yeteneği kazanma gereksinimlerini ortadan kaldırmaktadır. Konvansiyonel IVF'de de spermilerin yumurtayı döllemeden önce seminal plazmada, servikal mukus, uterin ortam ve oviduktal sıvıda bir süreç geçirme gereksinimi ortadan kaldırılır. Doğal fertilizasyon sürecinde spermilerin tam motilite yeteneği kazanarak servikal mukustan uterusu, oradan uterotubal bileşkedan ovidukta ulaşması gerekirken, IVF ve ICSI için çok daha proksimal epididim tübülü veya efferent kanallardan MESA ve PESA ile sperm elde edilebilir. İlginç olarak obstrükte epididimde obstrüksiyonun çok daha proksimalinden elde edilen spermilerin obstrüksiyona daha yakın bölgeden elde edilen spermilere göre üremeye yardımcı teknikler için daha kullanışlı olduğu gösterilmiştir (38). Bunun nedeni iki farklı düzenele açıklanabilir. Bi-

rincisi epididimin peristaltizme benzer kontraksiyonları ile epididimal tübül içeriğinin dolayısı ile spermelerin pandüler olarak önce ileriye sonra da geriye doğru itildiğidir. Deney hayvanlarında oluşturulan akut epididimal obstrüksiyon sonrası proksimalde artan basınca bağlı olarak lüminal içeriğin geri ve ileri hareketi artmaktadır. Kronik obstrükte insan epididiminde uzun bir sürede lüminal içeriğin hareketi daha distal kısımdaki spermelerin geriye proksimale doğru giderek buradaki spermelerle karıştığı, dolayısı ile obstrükte epididimde proksimaldeki spermelerin distal mikroçevre ile daha fazla karşılaştığı öne sürülebilir. İkincisi efferent kanallardan başlayarak obstrüksiyon yerine kadar elde edilen lümen içerikleri karşılaştırıldığında obstrüksiyona en yakın bölgede hiç sperm bulunmamakta ya da ölü spermeler veya debris bulunmaktadır. Obstrüksiyonun daha proksimalinde ise bozulmuş spermeler saptanabilmektedir. Bazı araştırmacılar obstrükte epididimli olgularda ICSI için testiküler spermeleri daha kullanışlı bulmaktadır (39,40). Üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinde daha yüksek başarı için obstrüksiyonlu olgularda bozulmuş spermatozoaların bulunduğu daha proksimal epididim tübülünün de proksimalinden elde edilecek spermeler kullanılabilir.

Yaşlı obstrükte olmayan bir erkekte terapötik orşiyektomi ile elde edilen kapt, korpus ve kauda epididim bölümlerindeki spermelerin motilite oranları sırasıyla %3, %30 ve %60 iken; spermooosit bağlanma ve fertilizasyon oranları sırasıyla %0, %11 ve %43 olarak bulunmuştur (41). Obstrükte olmayan epididimlerde diğer memeli türlerinde olduğu gibi insanlarda da epididim başında motil olmayan ve infertil olan spermeler

epididimal geçiş sürecinde bu yeteneklerini kazanmaktadır.

Sperm Depolanması

İnsanlarda total epididimal spermelerin %55-65'i epididim kuyruğunda depolanır (1,37). Testiste üretilen spermelere oranlanırsa epididim kuyruğunda ortalama üç ejakülat ile atılabilecek kadar sperm depolanırken, bazı türlerde epididim kuyruğunda daha fazla sperm depolanabilmektedir. İnsan epididim kuyruğundan iki gün içinde geçebilir olmasına rağmen, fertil spermeler insan ve bazı diğer türlerde epididim kuyruğunda birkaç hafta depolanabilirler. İnsanlarda ne kadar süre ile etkili sperm depolanmasının olabileceği kesin olarak bilinmemesine rağmen, genç erkeklerde son ejakülyasyondan 7-8 hafta sonra sperm motilitesi korunabilir (1). İleri yaştaki erkeklerde ise cinsel aktivitenin azalması ve yaşlılık nedeniyle korpus distaline göre kauda epididimdeki spermelerin motilite yeteneği daha düşüktür. Epididimin sperm depolanmasını nasıl sağladığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak depolanma süresi uzadıkça spermeler öncelikle fertilizasyon yeteneğini sonra da motilite yeteneğini kaybetmektedir. Tavşanlarda kauda epididimden elde edilmiş taze spermelere göre, uzun süre depolanmış spermatozoalar ile elde edilen blastokistlerde 10 kat daha fazla kromozomal anomali saptanmıştır (37). Yani, spermeler çok uzun süreler epididim kuyruğunda kaldıklarında yaşlanarak kromozomal anomaliler gösterebilir.

Birçok deney hayvanında ejakülyasyon sıklığı kauda epididimdeki sperm sayısını düşürürken, sperm üretim hızı bu hayvanlara göre oldukça düşük olan insanlarda, cinsel aktivasyondan bağımlı

sız olarak, sperm rezervi yaklaşık olarak ejakülattaki sperm sayısına eşittir. Öte yandan epididimin skrotum içinde vücut ısısından 2-4 °C daha düşük ısıda olması sperm depolanması için gerekmektedir. Deneysel olarak testisi skrotum içinde bırakılarak epididimi abdomen içine taşınmış tavşanlarda kauda epididimden sperm geçiş hızı iki kat artmış olarak bulunmuştur (1). Kauda epididimde sperm depolanması ile sperm maturasyonu farklı süreçlerdir. Sperm depolanmasında kauda epididim koşullarının neler olduğu konusunda kesinleşmiş bilgi yoktur. Bazı türlerde immobilitenin gibi proteinler gerekirken, diğerlerinde iyon konsantrasyonu önemli olabilmektedir. Depolanma ortamının temel özellikleri tam olarak bilinmemesine rağmen, kauda epididimde sperm depolanması için uygun ortamın sağlanmasında proksimal epididim tübül epitelinden lümen içine salgılanan özel proteinler, epitel tarafından kontrol edilen lümen içi iyon konsantrasyonları, lümenal pH'de azalma ve lümen sıvısının daha ozmolar hale gelmesi önemli rol oynar (1). Kauda epididimin temel görevi olgun ve canlı spermleri depolamak olmasına rağmen, kauda epididim içinde anormal görünüşlü ve ölü spermler de bulunur. Epididim kaudasının bu spermleri tanıyarak yok etmesi ve kalite-kontrol düzeneğinin olması gerekir. Bunun defektif spermatozoaların hücre yüzeyinde oluşan ubiquitinasyonun (Hücre içindeki defektif proteinlerin hücre yüzeyine taşınması) tetiklediği epididimal prinsipal hücrelerin bu hücreleri fagozite etmeleri ile sağlandığı öne sürülmüştür (42). Ancak, histolojik araştırmalar epididimal prinsipal hücrelerin çok nadiren fagozitoz yaptığını göstermektedir. Başka bir araştırmacı grubu hamsterler-

de proksimal kauda epididimden salgılanan fibrinojen-benzeri proteinin (fgl2) lümendeki cansız spermlere bağlanarak bu spermleri sardığını ve bu spermlerin lümeninde bulunmalarına rağmen ortamdan izole edildiğini öne sürmüştür (43). Buna ilave olarak defektif ve yaşlanmış spermlerin ortadan kaldırılmasında androjen çekilmesi hipotezi de öne sürülmüştür (44). Buna göre, mevsimsel veya sirkadiyen olarak androjen üretiminin azaldığı durumlarda epididimal sperm ölümü gerçekleşir ve epididim bu defektif spermleri ortamdaki uzaklaştırır. Mevsimsel olarak yeniden artan androjenler ile yeni üretilen spermler canlı olarak eskisinin yerini almaktadır (44). Orşiyektomi sonrası epididimde birçok genin aktive olduğu bilinirken, androjen azlığının sperm ölümünü nasıl ve hangi düzeneklerle gerçekleştirdiği bilinmemektedir.

Daha proksimal epididimde olduğu gibi epididim kaudasının mikroortamı depolanmış matür spermleri immün sistem, mikroorganizmalar, ksenobiyotikler ve oksidatif stresin korumalıdır (45). Bu korumada kan-epididim bariyerinin önemli rolünün olmasına rağmen, diğer bazı koruma düzeneklerinin de rolleri vardır. Farklı epididim kısımlarındaki tübül epiteli tarafından salgılanan b-defensin veya defensin-bağımlı proteinler antimikrobiyal defans düzeneği oluşturmaktadır (46). Proteaz inhibitörleri, lipokalinler ve metal şelasyon bileşiklerinin de epididimal konakçı defans düzeneğinde rol aldığı gösterilmiştir (37,47). Epididimin antioksidan sistemleri olarak glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, c-glutamil transpeptidazı içeren glutatyon sistemi ve süperoksit dismutaz/katalaz sistemleri laboratuvar hayvanlarında çalışılmış

ve insanlarda da olduğu gösterilmiştir (1,37). Epididimde bu iki büyük antioksidan sisteminin bulunması uzun süreli epididimal sperm yaşamı için gereklidir. Epididimit üreme çağıdaki erkeklerde beşinci sıklıktaki ürolojik tanı olduğu için enflamasyon ve oksidatif stres epididimler için çok önemli klinik durumlardır. Klinik olarak daha belirgin bulguları olan bakteriyel epididimitler, toplam epididimit olguları içinde azınlıkta kalmaktadır (48). Bunun anlamı, steril epididimit araştırılmayı bekleyen çok önemli ancak iyi anlaşılammış epididimal bir patolojidir ve epididimal defans mekanizmalarını bozarak depolanmış olgun spermeleri etkileyebilir (49).

İnsanda Epididimal İşlevin Kontrolü

Hormonal Kontrol

Epididim işlevleri hormonal olarak kontrol edilir. Epididim lümeninde bölgesel yoğunluk farkı olmadan yüksek konsantrasyonlarda testosteron ve dehidrotosteron (DHT) bulunur (50). Deney hayvanlarında iki taraflı kastrasyon sadece androjene bağlı epididimal proteinlerin değil, epididim ağırlığı, epitelyal histoloji ile sentez ve sekresyonlarında önemli kayıplara yol açmaktadır (1). Ayrıca, kastre epididimlerin sperm motilite, fertilitate olgunlaştırma ve sperm depolanma yetenekleri kaybolmaktadır. Diğer yardımcı üreme bezlerine göre epididimler daha yüksek seviyelerde androjenlere gereksinim duyarlar. İki taraflı orşiyektomi sonrası epididim ağırlığındaki kayıp oranı, prostat ve seminal keselere göre daha yüksektir (1). Epididim ağırlığının yarısını lümenal sıvı ve spermatozoalar oluşturduğu için, iki taraflı orşiyektomi sonrası suprafizyolojik dozlarda bile androjen replasmanı

epididimal ağırlığı tam olarak düzeltermezken, replasmanın üçüncü gününde seminal kese ve prostat önceki ağırlığına ulaşmaktadır. Epididim üzerine androjen etkisi temel olarak DHT üzerinden olmaktadır. Epididim ekstrelerinde diğer testosteron metabolitleri yanında primer androjen olarak DHT bulunmuştur (1,37).

Testosteron ve DHT'un yanısıra epididimi etkileyen diğer hormon estradiol'dür. Özellikle epididim başında iki östrojen reseptörü (ER1 ve ER2) de bulunmaktadır ve suyun geri emiliminde görev almaktadır. Hipertiroidizm epididimal glikozidaz üzerinden sperm matürasyonunu etkileyebilir. Neonatal hipotiroidizm erişkin yaşta epididim ağırlığını artırmaktadır. Erişkin ratlarda hipotiroidizm kaput ve korpus epididimde epitelyal hücre sayısını düşürmektedir. Ayrıca epididimal epitel hücrenin sitoplazma ve nükleusunda tiroid hormon reseptörlerinin varlığı da gösterilmiştir (51).

Testiküler Faktörler

Epididim işlevi ve morfolojisi için dolaylı olarak ögonadal seviyede androjen üretimi yanında testisten kaynaklanan lümenal sıvı faktörlerinin varlığı gerekmektedir. Efferent kanalları bağlanmış ratlarda epididimlerin inisiyal segmentlerinde 24 saat içinde gen ekspresyonlarında ve morfolojide değişiklikler (Epitelyal apoptozis) ortaya çıkmaktadır. Bunu sağlayan, testisten kaynaklanan parakrin sekresyonlardır ve lumikrin regülasyon olarak adlandırılmaktadır. Üreme sistemindeki tüm tübüllerde lumikrin regülasyon sistemi vardır. Örneğin tek taraflı vazektomi sonrası aynı taraf vaz deferensin ampullasının ağırlığı ve çapı azalmış bulunurken, daha az

miktarda fruktoz içeriği saptanmaktadır. Lumikrin regülasyon sadece testis ile epididim arasında değil, epididim segmentleri arasında da vardır (37). Korpus epididim bağlandığı zaman, daha distalde kalan prinsipal hücrelerde azalmanın olduğu gösterilmiştir.

Isı

Epididimal işlevler ve morfoloji ısıdan da etkilenmektedir (52,53). Epididimin abdomen içine yerleştirilerek yüksek ısıya kronik maruziyeti sonucu sperm depolama ve elektrolit transport işlevlerinde kayıplar yaşanmaktadır. Deneysel varikozel oluşturulmuş ratlarda epididim ağırlığı ve epididimal tübül çapının azaldığı, buna karşın epididimal epitelyal apoptozisin arttığı gösterilmiştir (53). Ayrıca, deneysel varikozel testiküler sıvı ve epididimal lümen içeriğini asidifiye etmektedir (54). Testis ve epididimleri özel bir giysi yardımıyla günde 15 saat olmak üzere 120 süresince inguinal pozisyonda tutulan üç gönüllü erkeğin sperm kromatin yapısında önemli değişiklikler olduğu gösterilmiştir (55). İnsanlarda da inmemiş testis ve varikozel gibi patolojilerin erkek infertilite değerlendirmesinde yüksek ısıya bağlı epididimal anormalliklere neden olabilmesi nedeniyle etiyolojide göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Sinirsel Uyarım

Epididim tübül miyoid hücre kontraktilesindeki bozukluklar da epididimal işlevleri etkilemektedir. Ratlarda epididimin parsiyel denervasyonu epididim kuyruğunda anormal sperm depolanmasına ve bu spermelerin yüzme hızında azalmaya yol açmaktadır (56,57). Bu bulgular diyabetes mellitus ve spinal kord

yaralanması gibi nöropatik nedenlerin epididimal işlevi bozarak infertiliteye nasıl yol açabileceğini göstermektedir. Epididim kuyruğu ve vaz deferenslerin alfa-1A reseptörler üzerinden sempatik uyarımı ejakülasyon sırasında epididimal içeriğin emisyonunu sağladığından, bazı alfa-1A reseptör blokerleri ejakülasyon bozukluğuna ve dolayısı ile infertiliteye yol açabilir (58-60).

Kaynaklar

1. Robaire B, Hinton BT, Orgebin-Crist MC. The epididymis. In: Neil JD, ed. Knobil and Neil's Physiology of Reproduction. 3rd ed. New York: Elsevier; 2006;1071-148.
2. Fedder J, Gabrielsen A, Humaidan P, Erb K, Ernst E, Loft A. Malformation rate and sex ratio in 412 children conceived with epididymal or testicular sperm. Hum Reprod. 2007;22:1080-85.
3. Sanchez-Albisua I, Borell-Kost S, Mau-Holzmann UA, Licht P, Krageloh-Mann I. Increased frequency of severe major anomalies in children conceived by intracytoplasmic sperm injection. Dev Med Child Neurol. 2007;49:129-34.
4. Rodriguez CM, Kirby JL, Hinton BT. The development of the epididymis. In: Robaire B, Hinton BT (eds). The Epididymis: From Molecules to Clinical Practice. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002;251-67.
5. Zhang FP, Pakarainen T, Zhu F, Poutanen M, Huhtaniemi I. Molecular characterization of postnatal development of testicular steroidogenesis in luteinizing hormone receptor knockout mice. Endocrinology. 2004;145:1453-63.
6. Higgins SJ, Young P, Brody JR, Cunha GR. Induction of functional cytodifferentiation in the epithelium of tissue recombinants. I. Homotypic seminal vesicle recombinants. Development. 1989;106:219-34.
7. Hu J, Chen YX, Wang D, Qi X, Li TG, Hao J, Mishina Y, Garbers DL, Zhao GQ. Developmental expression and function of Bmp4 in spermatogenesis and in maintaining epididymal integrity. Dev Biol. 2004;276:158-71.

8. Chen MY, Carpenter D, Zhao GQ. Expression of bone morphogenetic protein 7 in murine epididymis is developmentally regulated. *Biol Reprod.* 1999;60:1503-8.
9. Mendive F, Laurent P, Van Schoore G, Skarnes W, Pochet R, Vassart G. Defective post-natal development of the male reproductive tract in LGR4 knockout mice. *Dev Biol.* 2006;290:421-34.
10. Tomaszewski J, Joseph A, Archambeault D, Yao HH. Essential roles of inhibin beta A in mouse epididymal coiling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:11322-7.
11. Kujala M, Hihnala S, Tienari J, Kaunisto K, Hastbacka J, Holmberg C, Kere J, Högglund P. Expression of ion transport-associated proteins in human efferent and epididymal ducts. *Reproduction.* 2007;133:775-84.
12. Cheung KH, Leung GP, Leung MC, Shum WW, Zhou WL, Wong PY. Cell-cell interaction underlies formation of fluid in the male reproductive tract of the rat. *J Gen Physiol.* 2005;125:443-54.
13. Cyr DG, Gregory M, Dube E, Dufresne J, Chan PT, Hermo L. Orchestration of occludins, claudins, catenins and cadherins as players involved in maintenance of the blood-epididymal barrier in animals and humans. *Asian J Androl.* 2007;9:463-75.
14. Turner TT, Bomgardner D, Jacobs JP, Nguyen QA. Association of segmentation of the epididymal interstitium with segmented tubule function in rats and mice. *Reproduction.* 2003;125:871-8.
15. Turner TT, Johnston DS, Jelinsky SA, Tomsig JL, Finger JN. Segment boundaries of the adult rat epididymis limit interstitial signaling by potential paracrine factors and segments lose differential gene expression after efferent duct ligation. *Asian J Androl.* 2007;9:565-73.
16. Belleannée C, Thimon V, Sullivan R. Region-specific gene expression in the epididymis. *Cell Tissue Res* 2012;349:717-31.
17. Cornwall GA. New insights into epididymal biology and function. *Hum Reprod Update* 2009;15:213-27.
18. Ezer N, Robaire B. Androgenic regulation of the structure and functions of the epididymis. In: Robaire B, Hinton BT (eds). *The Epididymis: From Molecules to Clinical Practice.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002;297-316.
19. Saez F, Chabory E, Cadet R, Vernet P, Baron S, Lobaccaro JM, Drevet JR. Liver X receptors and epididymal epithelium physiology. *Asian J Androl.* 2007;9:574-82.
20. Reyes-Moreno C, Laflamme J, Frenette G, Sirard MA, Sullivan R. Spermatozoa modulate epididymal cell proliferation and protein secretion in vitro. *Mol Reprod Dev* 2008;75:512-20.
21. Maclean JA 2nd, Chen MA, Wayne CM, Bruce SR, Rao M, Meistrich ML, Macleod C, Wilkinson MF. RhoX: a new homeobox gene cluster. *Cell.* 2005;120:369-82.
22. Moisan V, Bomgardner D, Tremblay JJ. Expression of the Ladybird-like homeobox 2 transcription factor in the developing mouse testis and epididymis. *BMC Dev Biol.* 2008;8:22-36.
23. Turner TT, Bang HJ, Attipoe SA, Johnston DS, Tomsig JL. Sonic hedgehog pathway inhibition alters epididymal function as assessed by the development of sperm motility. *J Androl.* 2006;27:225-32.
24. Yeung CH, Breton S, Setiawan I, Xu Y, Lang F, Cooper TG. Increased luminal pH in the epididymis of infertile c-ros knockout mice and the expression of sodium-hydrogen exchangers and vacuolar proton pump H2-ATPase. *Mol Reprod Dev.* 2004;68:159-68.
25. Pastor-Soler N, Pietrement C, Breton S. Role of acid/base transporters in the male reproductive tract and potential consequences of their malfunction. *Physiology (Bethesda).* 2005;20:417-28.
26. Turner TT. Necessity's potion: inorganic ions and small organic molecules in the epididymal lumen. In: Robaire B, Hinton BT (eds). *The Epididymis: From Molecules to Clinical Practice.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002;131-50.
27. Cooper TG. Sperm maturation in the epididymis: a new look at an old problem. *Asian J Androl.* 2007;9:533-9.
28. Ecroyd H, Belghazi M, Dacheux JL, Gatti JL. The epididymal soluble prion protein forms a high-molecular-mass complex in association with hydrophobic proteins. *Biochem J.* 2005;392:211-9.

29. Asquith KL, Harman AJ, McLaughlin EA, Nixon B, Aitken RJ. Localization and significance of molecular chaperones, heat shock protein 1, and tumor rejection antigen gp96 in the male reproductive tract and during capacitation and acrosome reaction. *Biol Reprod.* 2005;72:328-37.
30. von Horsten HH, Johnson SS, SanFrancisco SK, Hastert MC, Whelly SM, Cornwall GA. Oligomerization and transglutaminase cross-linking of the cystatin CRES in the mouse epididymal lumen: potential mechanism of extracellular quality control. *J Biol Chem.* 2007;282:32912-23.
31. Baska KM, Manandhar G, Feng D, Agca Y, Tengowski MW, Sutovsky M, Yi YJ, Sutovsky P. Mechanism of extracellular ubiquitination in the mammalian epididymis. *J Cell Physiol.* 2008;215:684-96.
32. Rodriguez CI, Stewart CL. Disruption of the ubiquitin ligase HERC4 causes defects in spermatozoon maturation and impaired fertility. *Dev Biol.* 2007;312:501-8.
33. Frenette G, Girouard J, D'Amours O, Allard N, Tessier L, Sullivan R. Characterization of two distinct populations of epididymosomes collected in the intraluminal compartment of the bovine cauda epididymis. *Biol Reprod.* 2010;83:473-80.
34. Girouard J, Frenette G, Sullivan R. Compartmentalization of proteins in epididymosomes coordinates the association of epididymal proteins with the different functional structures of bovine spermatozoa. *Biol Reprod.* 2009;80:965-72.
35. Girouard J, Frenette G, Sullivan R. Seminal plasma proteins regulate the association of lipids and proteins within detergent-resistant membrane domains of bovine spermatozoa. *Biol Reprod.* 2008;78:921-31.
36. Aitken RJ, Nixon B, Lin M, Koppers AJ, Lee YH, Baker MA. Proteomic changes in mammalian spermatozoa during epididymal maturation. *Asian J Androl.* 2007;9:554-64.
37. Turner T. De Graaf's Thread: The Human Epididymis. *J Androl.* 2008;29:237-50.
38. Schlegel PN, Berkley AS, Goldstein M, Cohen J, Alikani M, Adler A, Gilbert BR, Rozenwaks Z. Epididymal micropuncture with in vitro fertilization and oocyte manipulation for treatment of surgically unreconstructable vasal obstruction. *Fertil Steril.* 1994;61:895-901.
39. Dozortesev D, Neme R, Diamond MP, Abdelmassih S, Abdelmassih V, Oliveira F, Abdelmassih R. Embryos generated using testicular spermatozoa have higher developmental potential than those obtained using epididymal spermatozoa in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2006;86:606-11.
40. Buffat C, Patrat C, Merlet F, Guibert J, Epelboin S, Thioun N, Vieillefond A, Adda-Lievin A, Lebon C, Jouannet P. ICSI outcomes in obstructive azoospermia: influence of the origin of surgically retrieved spermatozoa and the cause of obstruction. *Hum Reprod.* 2006;21:1018-24.
41. Moore HDM, Hartman TD, Pryor JP. Development of the oocyte penetrating capacity of spermatozoa in the human epididymis. *Int J Androl.* 1983;6:310-8.
42. Turner T. De Graaf's Thread: The Human Epididymis. *J Androl.* 2008;29:237-50.
43. Sutovsky P, Moreno R, Ramalho-Santos J, Dominko T, Thompson WE, Schatten G. A putative, ubiquitin-dependent mechanism for the recognition and elimination of defective spermatozoa in the mammalian epididymis. *J Cell Sci.* 2001;114:1665-75.
44. Olson GE, Winfrey VP, NagDas SK, Melner MH. Region-specific expression and secretion of the fibrinogen-related protein, fg12, by epithelial cells of the hamster epididymis and its role in disposal of defective spermatozoa. *J Biol Chem.* 2004;279:51266-74.
45. Jones R. Sperm survival versus degradation in the Mammalian epididymis: a hypothesis. *Biol Reprod.* 2004;71:1405-11.
46. Hinton BT, Palladino MA, Rudolph D, Labus JC. The epididymis as protector of maturing spermatozoa. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7:731-45.
47. Hall SH, Yenugu S, Radhakrishnan Y, Avelar MC, Petrusz P, French FS. Characterization and functions of beta defensins in the epididymis. *Asian J Androl.* 2007;9:453-62.
48. Hall SH, Hamil KG, French FS. Host defense proteins in the male reproductive tract. *J Androl.* 2002;23:585-97.
49. Asci R. Akut epididimit. *Türkiye Klinikleri Üroloji Dergisi.* 2004;1:1-8.

50. Tracy CR, Steers WD. Anatomy, physiology and diseases of the epididymis. *AUA Update*. 2007;26:114-23.
51. Leinonen P, Hammond GL, Vihko R. Testosterone and some of its precursors and metabolites in the human epididymis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;51:423-8.
52. De Paul AL, Mukdsi JH, Pellizas CG, Montesinos M, Gutiérrez S, Susperreguy S, Del Río A, Maldonado CA, Torres AI. Thyroid hormone receptor alpha 1-beta 1 expression in epididymal epithelium from euthyroid and hypothyroid rats. *Histochem Cell Biol*. 2008;129:631-42.
53. Wong PY, Au CL, Bedford JM. Biology of the scrotum. II. Suppression by abdominal temperature of transepithelial ion and water transport in the cauda epididymidis. *Biol Reprod*. 1982;26:683-9.
54. Ozturk U, Kefeli M, Asci R, Akpolat I, Buyukalpelli R, Sarikaya S. The effects of experimental left varicocele on the epididymis. *Syst Biol Reprod Med*. 2008;54:177-84.
55. Cafilisch CR. Acidification of testicular and epididymal fluids in the rat after surgically-induced varicocele. *Int J Androl*. 1992;15:238-45.
56. Ahmad G, Moinard N, Esquerré-Lamare C, Mieusset R, Bujan L. Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men. *Fertil Steril*. 2012;97:546-53.
57. Billups KL, Tillman S, Chang TS. Ablation of the inferior mesenteric plexus in the rat: alteration of sperm storage in the epididymis and vas deferens. *J Urol*. 1990;143:625-9.
58. Billups KL, Tillman SL, Chang TS. Reduction of epididymal sperm motility after ablation of the inferior mesenteric plexus in the rat. *Fertil Steril*. 1990;53:1076-82.
59. Chaturapanich G, Maythaartaphong S, Veerawatnapakul V, Pholpramool C. Mediation of contraction in rat cauda epididymidis by alpha-adrenoceptors. *Reproduction*. 2002;124:887-92.
60. Tambaro S, Ruiu S, Dessi C, Mongeau R, Marchese G, Pani L. Evaluation of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: relevance to ejaculation delays. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312:710-7.
61. Colabufo NA, Pagliarulo V, Berardi F, Contino M, Perrone R, Niso M, Albo G, de Rienzo G, Pagliarulo A. Human epididymal and prostatic tracts of vas deferens: different contraction response to noradrenaline stimulation in isolated organ bath assay. *Eur J Pharmacol*. 2007;577:150-5.

Vaz Deferens, Seminal Vezikül ve Ejakülatör Kanallarının İşlevleri ve Regülasyonu

Dr. Fatih Fırdolaş, Dr. Tunç Ozan, Dr. İrfan Orhan

Vaz Deferens

Anatomi-Histoloji

Vaz deferens, Wolf kanalından gelişmiş tübüler bir organdır. İnsanlarda, 30-35 cm uzunluğunda olan vaz deferens, kauda epididimisten başlayıp seminal vezikül medialinde ve prostatın posteriorunda bulunan ejakülatör kanalda sonlanmaktadır (1). Vaz deferens, kord damarlarının posteriorundan inguinal kanalın içine doğru uzanır ve inferior epigastrik damarların lateralinde görülür. Inguinal kanalın iç halkası seviyesinde testiküler damarlardan ayrılarak, arka tarafta prostatın tabanına ulaşmak için pelvik yan duvar yapılarının medialinden geçer.

Vaz deferens, tunika vaginalis içinde olan epididimal segment, skrotal segment, inguinal segment, retroperitoneal veya pelvik kısım ve ampulla bölümü olmak üzere beş bölümden oluşmaktadır (1). Kesitsel olarak vaz deferensin en dış tabakasını kan damarları ve küçük sinirleri içeren adventisyal konnektif doku oluştururken, orta tabakada sirküler ve longitudinal kaslar, en iç

tabakada ise epitelle döşeli mukoza bölümü bulunmaktadır. İnsan vaz deferensinin lümeni pseudostratifiye epitel ile örtülüdür (2). Bu epitelin yüksekliği, testislerden seminal veziküllere doğru gidildikçe vaz deferens boyunca azalır. Vaz deferensi döşeyen pseudostratifiye epitel, bazal hücreler ile ince ve uzun kolumnar hücrelerden oluşmaktadır (2). Epitelyal tabandan lümeneye doğru uzanan kolumnar hücreler ise esas hücreler ve mitokondriden zengin hücreleri içermektedir. Tüm kolumnar hücrelerde stereosilyalar mevcuttur ve bu kolumnar hücreler düzensiz nükleus özelliğine sahiptir. Proksimal vaz deferenste daha sık görülen kolumnar hücre tipi esas hücre iken, distalde ise mitokondriden zengin hücre tipinin yoğunluğu artmaktadır. Vaz deferensin kanlanması süperior vezikal arterin bir dalı olan vezikülodeferensiyal arter ve inferior vezikal arter ile sağlanır. Vezikülodeferensiyal arter vaz deferensini tüm uzunluğu boyunca besler.

Vaz Deferensin Fonksiyonu

Vaz deferensin en başta gelen ve en önemli fonksiyonu sperm transportu-

nu sağlamaktır. Vaz deferens boyunca sperm transportu, birçok fizyolojik fonksiyon tarafından yönetilmektedir. Öncelikle, insan vaz deferens spontan bir motiliteye sahiptir. Ayrıca vaz deferens gerildiğinde bu duruma cevap verme kapasitesine de sahiptir (3). Sonuçta da vaz deferens içerisindeki sıvı, hipogastrik sinirin elektriksel stimülasyonu veya adrenerjik nörotransmitterler vasıtasıyla sağlanan güçlü peristaltik kontraksiyonlarla uretra içine doğru itilir (3,4). Böylece, emisyonun hemen önce sempatik stimülasyonla distal epididimden vaz deferens boyunca ejakülatör kanala doğru ani ve hızlı sperm transportu gerçekleşir. Bu hızlı transport yeteneği, vaz deferensin sahip olduğu büyük kas/lümen oranı (10:1) ile uyum göstermektedir.

Vaz deferens içerisinde rezerve edilen sperm yaklaşık 130 milyon olduğu tahmin edilmektedir ki bu insan ejakülantında bulunan sperm büyük bir bölümünün vaz deferensler içerisinde depolandığını ortaya koymaktadır. Buna ek olarak, fertil erkeklere yapılan vazektomilerde belirlenen vazal sperm kalitesi, %71 motilite ve %91 canlılık oranları ile ejakülattaki değerlerle oldukça benzer oranlarda tespit edilmiştir (5).

Tavşanlarda seksüel istirahat süresince epididimal spermelerin vaz deferens boyunca taşındığı ve düzensiz aralıklarla uretraya küçük miktarlarda iletildiği gösterilmiştir (6). Bu durum vaz deferenslerin, epididimlerde aşırı depolanmış spermelerin uzaklaştırılmasında da görev aldığını ortaya koymaktadır. Seksüel stimülasyonla insandakine benzer şekilde tavşan spermeleri de vaz deferensler vasıtasıyla taşınmaktadır. Seksüel stimülasyon sonrasında, vaz deferens içeriği proksimale doğru epididime iletilir çünkü proksimal segmente

kıyasla distal vaz deferens daha büyük amplitüd, frekans ve süreyle kasılır. Uzamış seksüel istirahatte artan epididimal spermelerin tekrar distale doğru transport edilmesi, vaz deferenslerin sadece sperm transportunda değil, aynı zamanda epididimal sperm rezervlerinin idame ettirilmesinde de önemli rol oynadığını göstermektedir (6).

Vaz deferenslerin diğer önemli fonksiyonları ise absorpsiyon ve sekresyondur. Hücresel yapılanması temel alınarak insan vaz deferenslerinin hem absorptif hem de sekretuar fonksiyonlarının olduğu belirlenmiştir (2). Rat modelinde gösterildiği gibi esas hücreler glikoproteinleri sentezleyen ve sekrete eden tipik hücrelerdir (7). Esas hücrelerde bulunan stereosilia, apikal çıkıntı, primer ve sekonder lizozom özellikleri rat çalışmalarında da doğrulandığı üzere absorptif fonksiyonda görev alan hücrelerin karakteristik özelliklerindedir (8). Son olarak, ampullar vaz deferens epitelial hücrelerin sahip olduğu spermiofaji özelliği, tarayıcı elektron mikroskop vasıtasıyla hem insanlarda hem de maymunlarda gösterilmiştir (8). Yine önemli bir başka nokta, normal vaz deferens fonksiyonunun muhtemelen androjen bağımlı olmasıdır. Çünkü vaz deferens aktif olarak testosteronu dihidrotestosterona dönüştürür. Kastrasyon, maymun vaz deferensinin hücresel yapılanmasında atrofi gelişmesine neden olurken, testosteron tedavisi bu hücresel yapılanmanın restorasyonunu sağlar. Benzer şekilde, rat vaz deferensinin spontan ya da alfa ve beta adrenerjik stimülasyonla oluşan kontraksiyonlarının kastrasyonla değişikliğe uğradığı gösterilmiştir (9). Dolayısıyla, ilk zamanlarda vaz deferens sperm için basit musküler bir kanal olarak düşünülürken, son

zamanlarda vaz deferensin kompleks bir reproduktif organ olduğu anlaşılmıştır.

Vaz deferensin total kas tabakasının kalınlığı vaz deferens uzunluğu boyunca derece derece azalmaktadır. Vaz deferensin sahip olduğu bu kompleks kas yapınının, vaz deferensin sadece sperm transportu için pasif bir kanaldan ibaret olmayıp, daha fazla işlevselliğe sahip olduğunu düşündürmektedir.

Vaz Deferensin Regülasyonu

Vaz deferenslerin innervasyonu, hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi tarafından sağlanmaktadır. Hipogastrik sinirlerin katkısı ile beraber pelvik pleksustan köken alan major ek-sitator efferentler vaz deferensin innervasyonunu sağlamaktadır. Kolinerjik sistemin, vaz deferensin motor aktivitesi üzerine önemli bir etkisi yoktur. Vaz deferens innervasyonunda sempatik adrenerjik sinirler yoğun olarak görev almaktadır ve vaz deferensin kas tabakasında özellikle en dıştaki longitudinal kas katında olmak üzere yoğun adrenerjik sinir fiberleri bulunmaktadır (10).

Hipogastrik sinirin elektriksel stimülasyonu veya adrenerjik nörotransmitterler vasıtasıyla sağlanan güçlü peristaltik kontraksiyonlar ile vaz deferens temel fonksiyonlarını gerçekleştirir (4). Ayrıca, vaz deferens düz kaslarının membranlarında bol miktarda bulunan pürinerjik reseptörler ve vaz deferensin aldığı kısa bir adrenerjik sinir, sperm transportu ile ejakülasyonda rol alan sempatik ve pürinerjik yardımcı iletiyi düşündürmektedir (11). Nöropeptid Y (NPY), vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), enkefalin, somatostatin, galanin ve nitrik oksit gibi diğer transmitterleri içeren nöronların varlığı da tanımlanmış olmasına rağmen, bunların vaz deferens-

sin işlevindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir (12). Yine ilginç bir bulgu olarak, vazektomi sonrası yapılan vazo-vazostomi operasyonlarında elde edilen vaz deferens spesimenlerinde, vaz deferenslerin abdominal segmentlerine kıyasla testiküler segmentlerinde musküler noradrenerjik ve subepitelyal sekretomotor sinirlerin dansitesinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Vazektomi sonrası görülen bu değişiklikler bundan sonraki sperm matürasyonu ve transportu ile vazektomi geri dönüşüm prosedürünün başarısını etkileyebilir (12).

Seminal Vezikül ve Ejakülator Kanallar

Anatomi-Histoloji

Seminal veziküller, erişkin erkeklerde, prostat ve mesanenin posteriorunda yerleşik, uzun, bir çift organlardır. Her bir seminal vezikül 5-7 cm uzunluğunda ve 1.5 cm'ye varan genişliktedir. Yine, seminal veziküllerin her biri 15 cm uzunluğunda oldukça kıvrımlı halka şeklindeki bir tübülden meydana gelmiştir (13). Bu tübülün kendisi, üç tabakadan oluşmaktadır. En iç tabaka, katlantılı, ıslak bir müköz membrandan, orta tabaka geniş kollajenöz bir yapıdan ve en dış tabaka ise seminal vezikül total duvar kalınlığının %80'ini oluşturan sirküler ve longitudinal kaslardan oluşmaktadır (14). Seminal vezikül mukozası genel olarak silia içermeyen, pseudostratifye kolumnar veya küboidal hücrelerden oluşur ki, bu hücresel yapılanma, seminal vezikül içerisinde kriplerin oluşmasını sağlayan birçok ince ve komplike katlantılar için önemlidir. Seminal vezikülün ekskretuar kanalı vaz deferensin ampullar kısmına açılırken, ampullar vaz deferens de prostat bezi içine doğrudan girer.

Ejakülatör kanallar çift organlardan olup, vaz deferens ile seminal vezikülün birleşim kavşağından başlayan kollajenöz, tübüler yapılardır. Prostat boyunca seyrini devam ettirerek, verumontanum noktasında prostatik üretranın içerisine doğru içeriklerini boşaltırlar. Aslında, histolojik olarak ejakülatör kanallar, seminal veziküllerin devamıdır. Bu durumun istisnai tek farklılığı, ejakülatör kanalların en dışındaki sirküler kas tabakasının kanalların içine doğru uzamasıdır (14). Ejakülatör kanalın üç farklı anatomik bölgesi vardır. Bunlar; proksimal ekstraprostatik segment, orta intraprostatik segment ve üretra içerisinde verumontanumun lateral yüzünü içeren kısa distal segmenttir (14). Ejakülatör kanal, ekstraprostatik ve intraprostatik segmentlerinde musküler bir dış tabaka ihtiva etse de, kanal distale doğru ilerledikçe bu musküler dış tabaka ortadan kalkar. Dış musküler tabakada görülen bu anatomik yapılanma nedeniyle ejakülatör kanalın orifisinde kapak benzeri bir musküler sfinkter oluşumu olmamasına rağmen, idrar reflüsünün önlenmesi ve ejakülatör kontinansın devam ettirilmesi için kanalın uretraya giriş yerindeki şiddetli açılanma ile sağlanmaktadır (14). Ejakülatör kanalların en iç kısmındaki epitelial tabaka, basit ve pseudostratifiye kolumnar hücrelerden oluşup, kompleks katlantılar gösterir

Seminal Vezikül ve Ejakülatör Kanal Biriminin Fonksiyonu

Seminal veziküller ve ejakülatör kanalların fonksiyonlarını incelerken, anatomik yakın komşuluk, benzer görevleri üstlenme ve ortak işlevsellik açısından bu iki organın fonksiyon olarak birlikte tek bir yapı olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır. Yapılan deneysel hayvan çalış-

malarında, seminal veziküller ve ejakülatör kanalların fonksiyonel olarak mesane ve üretra ile benzer oldukları gösterilmiştir (15). Seminal veziküller, dinamik özellikler açısından mesaneye benzeyen, kontraktıl ve kompians gösterebilen düz kaslı organlardır. Ejakülatör kanallar ise üretra benzeri fonksiyon gösteren bir kanal olarak görev yaparlar. Bu teoriye göre ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının sınıflandırılması, mesane çıkım obstrüksiyonuna benzer şekilde iki tip hastalık olarak yapılmaktadır. Bunlardan ilki; mesane çıkım obstrüksiyonuna analog olacak şekilde kanalların fiziksel blokajı sonucunda gelişen kanal obstrüksiyonu, ikincisi ise mesane miyopatisi nedeniyle gelişen işeme disfonksiyonuna benzeyen seminal veziküllerin fonksiyonel obstrüksiyonudur. Ancak bu durum, ejakülatör kanal hastalıklarının tanısında karışıklığa neden olmaktadır. Çünkü, transrektal ultrasonografi gibi statik anatomik görüntülemeler, bu hastalıkların ayırt edilmesinde yetersiz kalmaktadır. Yine, bazı medikasyonlar ve patolojik durumlar (Örneğin metabolik sendrom, diabetes mellitus) vücut sisteminde, seminal vezikül disfonksiyonu gelişmesi yönünde bir yatkınlık oluşturabilir (16).

Seminal veziküller, seminal sıvının önemli bir bölümünü (%80) sekrete ederler ve bu sekresyonlar spermden zengin epididimal ve prostatik sekresyonlardan sonraki ejakülatın geç fraksiyonları içinde bulunur. Her seminal vezikül, kıvrımlı, bölümlü tübüler bir yapıya sahiptir (13). Tüp boyunca uzanan sekretuar epitel hücrelerinden mukoid bir sıvı salgılanır. Sıvı, bol miktarda fruktoz, sitrik asit, prostaglandin türleri, fibrinojen ve diğer besin maddelerini içerir. Emisyon ve ejakülasyon sırasında vaz deferensin spermi boşaltmasından

kısa bir süre sonra, her seminal vezikül, içeriğini ejakülator kanala boşaltır. Böylece, ejaküle edilen semene büyük bir hacim eklendiği gibi, seminal sıvıda fruktoz ve diğer besleyici maddelerin artması ile ejakülattaki spermin ovumu döllemesine kadar geçen süre içerisinde beslenmesi sağlanır.

Böylece, yukarıda da açıklandığı gibi, seminal vezikül sekresyonu normal cinsel fonksiyon ve fertilizasyonla ilgili birçok önemli süreci desteklemektedir. Seminal veziküllerin bu önemli fonksiyonları alt başlıklar halinde aşağıdaki gibi sıralanabilir;

Koagülasyon

Ejakülasyondan hemen sonra koagülasyon gerçekleşir. Koagülasyon basamağı oldukça önemlidir, çünkü koagülasyon tüm spermatozoaların semen içerisindeki bileşenlerle kontakt halinde kalmasını sağlar. Ejakülasyon sırasında semen sıvı haldedir ve seminal vezikül sekresyonu ile temas ettikten sonra koagüle olur (17). Bu koagülümün ana bileşeni özellikle seminal veziküllerde eksprese edilen 52 kDa ağırlığında protein yapıda olan semenogelin I'dir (18,19). Bu protein, ejakülasyondan sonra hızlıca kimotripsin benzeri prostatik proteaz tarafından parçalanarak, spermatozoalar üzerinde çeşitli biyolojik aktivitelere sahip peptidleri oluşturur. Azalmış seminal vezikül aktivitesi durumlarında koagülasyon yetersizlikleri görülmektedir (20). Azalmış semen koagülasyonunun da azalmış sperm motilitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Semen Viskozitesi

Semen kıvamının da seminal vezikül fonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünül-

mektedir (21). Normal semenin kıvamı visköz ve yapışkandır. Bu viskozitede anormal bir artışın olduğu durumlar, infertilite ile ilişkili olabilmektedir. Artmış seminal viskozite, seminal vezikül hipofonksiyonu ile ilişkilidir (21,22). Artmış viskoziteye sahip semen, düşük sperm motilitesine sahiptir. Ayrıca, artmış semen viskozitesinde sperm kromatin stabilitesi de etkilenebilir.

Sperm Motilite Artırıcıları

Seminal veziküllerin birçok ürünü, sperm motilitesinin stimulatorleridir. Bu ürünler, potasyum, magnezyum, bikarbonat, 19-OH-prostaglandin ve prolaktindir (23-25). Bikarbonat, adenilat siklaz sistemi ile c-AMP üretimini artırma yolu üzerinden etki ederek sperm motilitesini indükler (26,27). İnsan semeninde başlıca seminal veziküller tarafından üretilen yüksek miktarda prostaglandinler bulunmaktadır ve vazektomi sonrası bu semen prostaglandin konsantrasyonunu etkilenmemektedir (28,29). Sperm motilitesinin bu prostaglandinlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (30). Fertil ve infertil erkeklerin seminal plazmalarında, prolaktin de tespit edilmiştir (25). Semende bulunan prolaktin genellikle seminal veziküllerden sekrete edilir ve sperm motilitesi ile ilişkilidir (24,25).

Sperm Motilite İnhibitörü

İnsan seminal plazması, öncü formu seminal veziküllerden kaynaklanan bir sperm motilite inhibitörü (SPMI) içerir. Bu öncü form, ejakülasyon sonrası prostatik proteazlar tarafından daha küçük peptidlere bölünür. SPMI öncüsünün konsantrasyon bağımlı olarak sperm motilitesini inhibe ettiği saptanmıştır (31). SPMI ile motilitesi kısıtlanan spermatozoaların yıkama

sonrası motilite özelliklerini kısmen geri kazandıkları da gösterilmiştir (31).

Seminal Veziküllerin Antioksidan Fonksiyonu

İnfertil erkeklerden elde edilen semen örneklerinin yaklaşık olarak %25'inde yüksek düzeylerde reaktif oksijen türevleri (ROS) saptanmaktadır (32). Hasarlanmış spermatozoalar nedeniyle oluşan bu yüksek ROS düzeylerinin motilite kaybı ve azalmış sperm-oosit füzyon kapasitesi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (33). Lökositler, spermatozalardan daha fazla ROS üretirler. Normal şartlarda, ROS'nin birçok hücrenin fonksiyonu için temel rol oynadığı bilinmesine rağmen aşırı miktarda ortaya çıkması spermatozoalar için zarar verici olabilir. Buna ek olarak, çok düşük lökosit sayısına sahip olan hastalarda bile oksidatif stres görülebilir ve bu fertilitiyi negatif yönde etkileyebilir. Antioksidan içerik bakımından zengin olan seminal plazma, spermleri ROS'a karşı korur. Seminal plazma, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, askorbik asit, ürik asit ve tiyoller gibi ROS süpürücüleri içermektedir (34). Seminal veziküller tarafından sekrete edilen askorbik asit, oksidatif bir atağa maruz kalan spermatozoanın fonksiyonel yeterliliğini koruyan antioksidan savunma mekanizmaları ile ilişkili çok önemli bir rol oynamaktadır (34,35). Askorbik asit, bakır tarafından okside edilebilir ve buna bağlı olarak koruyucu aktivite azalabilir. Sigara içenlerde ve bazı patolojik durumlarda bakır arttığından bu durum önemlidir.

İmmünoloji

Seminal veziküller spermatozoa ve embriyoya karşı dışı immün cevabı

nı önleyen antijenleri sekrete ederler (36). Benzer şekilde, seminal veziküller spermatozoayı IgG aracılı hasardan ve antikor aracılı hücrel sitotoksiteden koruyabilen IgG-Fc reseptör III antijenlerini salgılar (36). Ayrıca, seminal veziküller seminal plazmada bulunan trofoblast lenfosit reaktif (TLX) antijenin de kaynağıdır (37). Seminal veziküllerden TLX antijenlerinin salgılanması, annenin immün fonksiyonunu normal implantasyon ve gebeliğe hazırlayan bir mekanizmanın başlatıcısı olabilir (38). MHS-5, laktoferrin ve ferriplan olarak isimlendirilen 3 adet sperm kaplayan antijenin de seminal veziküllerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Lökositospermi varlığında immünsupresyon, normal seminal kalite ve bunlara bağlı olarak normal bir fertilitenin sağlanabilmesi için yeterli bir seminal vezikül fonksiyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Lökositospermi ve seminal vezikül hipofonksiyonunun birlikte görüldüğü erkeklerde sperm sayısının, sperm motilitesinin ve sperm morfolojisinin negatif olarak etkilendiği, lökositospermi ile birlikte normal seminal vezikül fonksiyonunun birlikte olduğu erkeklerin ise normal seminal kaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (39). Bu bulgular, beyaz kan hücrelerinin seminal kalite üzerine olan zarar verici etkisini önlemede seminal vezikül fonksiyonunun önemli olduğu yönündeki düşünce ile uyumaktadır (40).

Seminal Vezikül ve Ejakülatör Kanal Biriminin Regülasyonu

Seminal veziküllerin fonksiyonları belirli başlıklar altında yukarıda özetlendikten sonra, bu bölümde, seminal veziküllerin fonksiyonlarını etkileyen faktörler açıklanmaya çalışılacaktır. Seminal veziküllerin farklılaşması ve gelişmesi, and-

rojene bağımlı bir süreçtir (41). Erkeklerde, serum testosteron düzeyinin endojen artışının seminal veziküllerin sekretuar aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (42). Benzer şekilde, ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda da serum testosteron düzeyindeki herhangi bir artışın veya androjen tedavisinin, seminal veziküllerin sekretuar aktivitesinde ve seminal vezikül ağırlığındaki artış ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (43). Seminal veziküller aynı zamanda 5 alfa-redüktaz aktivitesine de sahiptir. Bilindiği üzere 5 alfa-redüktaz aktivitesi ile testosteron aktif hormon dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülmektedir. Seminal veziküllerin luteinize edici hormon (LH) ve insan koriyonik gonadotropin (hCG) reseptörleri içerdiğinin gösterilmesi, bu aksesuar reproduktif organın LH tarafından direkt olarak regüle edilen potansiyel bir hedef olduğunu ortaya koymaktadır (44). Seminal veziküllerin sempatik innervasyonu superior lumbar ve hipogastrik sinirlerden, parasempatik innervasyonu ise pelvik pleksustan sağlanırken, ejakülator kanalların innervasyonu pelvik pleksustan sağlanmaktadır. Seminal veziküllerin sekretuar aktivitesi kolinerjik ve adrenerjik sinir sistemiyle de regüle edilmektedir. Muskarinik uyarı, nitrik oksit üretimini artırmaktadır. Seminal veziküller, erkeklerdeki nitrik oksit sentetaz kaynaklarından biridir (45). Nitrik oksit artışı seminal veziküllerden fruktoz sekresyonunu artırabilir.

Ejakülasyondan sonra sperm, dışı servikal mukusu içinden bu mukus boyunca ilerler ve ardından fertilizasyonun gerçekleştiği uterusu ulaşır. Sperm, dışı üreme sistemi içerisinde bulunduğu sürece oosit fertilizasyonu öncesinde kapasitasyona uğramak zorundadır. Kapasitasyon, her sperm için farklı oran-

larda gerçekleşir. Kapasitasyon süresince akrozom reaksiyonu ve aşırı aktive edilmiş motilite gelişimi görülmektedir (46). Prostatik sekresyonların mı yoksa seminal vezikül sekresyonlarının mı kapasitasyona katkıda bulunduğu açık değildir.

Kemirgenlerde, başka bir erkekten gelebilecek spermin oositi fertilize etme şansını azaltan bir tıkaç veya bariyer gibi fonksiyon göstermesine rağmen, aslında seminal vezikül sıvısının fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Ejakülasyondan önce semen sıvıdır ve bütün komponentler seminal vezikül sekresyonları ile karıştıktan sonra semen koagüle olur. Seminal vezikül sekresyonları semenin koagüle olmasını sağladıkları için, sperm motilitesinin ve sperm kromatin stabilitesinin artışı, dışı üreme sistemi içerisinde immün aktivitenin baskılanmasını destekleyip, yönetebilirler. İnsan semeninin en kesin ve net olarak açıklanmış fonksiyonu, onun sperme sağladığı antioksidatif korumadır. Semen glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzim içeriği bakımından oldukça zengindir. Buna ek olarak taurin, hipotaurin ve tirozin gibi antioksidan moleküller de semende yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (47).

Ölü epitelyal hücrelerden kaynaklanan lipofusin granülleri, seminal vezikül sekresyonlarına sarı-beyaz bir renk vermektedir. Ayrıca, seminal vezikül sekresyonları alkalın yapıda olup, fruktoz, mukus, vitamin C, flavinler, fosforilkolin ve prostaglandinleri ihtiva eder. Seminal sıvı içerisindeki prostaglandinlerin fertilizasyona iki yoldan yardımcı oldukları düşünülmektedir. Bu yollardan birincisi, servikal mukusla reaksiyona girerek, sperm hareketleri için uygun bir ortam

oluşturmak iken, ikincisi ejaküle olan sperm overlere doğru hareket etmesi için uterus ve fallop tüplerinde zit yönde peristaltik kasılmalara neden olmaktadır.

İn-vitro çalışmalarda yüksek fruktoz seviyelerinin sperm için besleyici enerji sağladığı gösterilmiştir. Seminal vezikül sekresyonlarının prostatik sekresyonlarla karışması, insan semeninin hafif alkali bir pH'ya sahip olması ile sonuçlanmaktadır. Ejakülatın asidik olması (pH <7.2) seminal veziküllerin tıkanıklığı veya olmaması ile ilişkilidir (48).

Seminal Vezikül ve Ejakülatör Kanal Biriminin Fonksiyonlarının Değerlendirmesi

Uzun yıllar boyunca seminal fruktoz miktarının ölçülmesi, dünya genelinde hemen hemen tüm laboratuvarlarda, seminal vezikül fonksiyonunun bir belirteci olarak kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) de bu bezlerin fonksiyonunu belirlemede fruktoz ölçümünü önermiştir (49). Ejakülasyondan sonra fruktolizis işlemi ile spermatozoalar fruktozu tüketmektedir. Sperm sayısının yüksek olduğu durumlarda beklenene göre fruktolizis süreci güçlü bir şekilde gerçekleşecek ve düşük seminal fruktoz konsantrasyonu ile sonuçlanacaktır. Yine buna bağlı olarak, azospermik ve oligozoospermik erkelerde seminal fruktoz düzeyleri yüksek oranlarda tespit edilecektir. Yukarıdaki açıklamalar ışığında, seminal fruktoz düzeylerinin belirlenmesiyle, seminal vezikül fonksiyonunun basitçe değerlendirilmesi mümkün değildir (50,51). Ayrıca, seminal veziküllerin sperm motilitesi için önemli olduğunu ortaya koyan birçok gösterge olmasına rağmen, fruktoz ile sperm motilitesi arasında herhangi

bir ilişki saptanamamıştır (50). Seminal fruktoz konsantrasyonunun motil sperm konsantrasyonu ile ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum da, sadece motil spermelerin fruktozu tükettiği görüşünü ön plana çıkarmaktadır.

Böylece, seminal fruktoz konsantrasyon değerinin, seminal veziküllerin sekretuar aktivitelerini değerlendirmek için uygun bir belirteç olmadığı anlaşılmaktadır. Ancak, sperm sayısının fruktoz konsantrasyonu üzerine olan etkisini ekarte etmek mümkündür. Sperm sayısının fruktoz konsantrasyonu üzerine olan etkisini dışlamak için iki hesaplama yöntemi kullanılmaktadır. Bunlardan ilki, seminal fruktozun, sperm konsantrasyonunun logaritması ile çarpılması ile elde edilen "Düzeltilmiş Seminal Fruktoz" iken, ikincisi seminal fruktozun motil sperm sayısının logaritması ile çarpılması ile elde edilen "Tam Düzeltilmiş Seminal Fruktoz" değeridir (52). Bu değerlerin seminal vezikül fonksiyonunu belirlemede, basit seminal fruktoz konsantrasyonu ölçümüne kıyasla daha iyi belirteç görevi gördükleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (53). Düşük düzeltilmiş seminal fruktoz değerleri, seminal vezikül hipofonksiyonu veya seminal vezikül-ejakülatör kanal biriminde obstrüksiyon süreci olan erkeklerde görülmektedir ve bu durum erkek infertilitesi ile ilişkili olabilmektedir. Seminal vezikül hipofonksiyonu olan kişilerde infertiliteye sebep olabilen azalmış sperm motilitesi tespit edilmektedir (51).

Düzeltilmiş fruktoz değeri, normal sperm motilitesine sahip erkeklerde sperm motilitesi ile ilişkili bulunmuş iken, standart seminal fruktozunun böyle bir ilişkisi saptanamamıştır (51). Fakat astenozoospermik örneklerde, düzeltilmiş seminal fruktoz değeri ile sperm motili-

tesisi arasında böyle bir ilişki izlenmemiştir. Buna bağlı olarak, düzeltilmiş fruktoz değeri infertil erkeklerde, seminal vezikül fonksiyonunu değerlendirmek için iyi bir belirteç değildir. Oysa bir çalışmada, tam düzeltilmiş seminal fruktoz değeri kullanılarak, infertilite servisine başvuran erkeklerde %47.6'lık seminal vezikül hipofonksiyon prevalansı tespit edilmiştir (52). Aynı çalışmada, 18 astenozoospermik vakanın 12'sinin seminal vezikül disfonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (52). Bu bulgular, erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde oldukça önemli bilgiler sağlamıştır.

Seminal veziküllerin androjen bağımlı olması androjenik aktivitenin biyolojik bir belirteç olarak kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. Buradan hareketle, Gonzales üreme sisteminin androjen aktivitesini değerlendirecek bir yöntem geliştirmiştir (42). Bu yöntemde, bazal seviye ve post-klomifen sitrat stimülasyonu seviyesi altında hem serum testosteron düzeyi hem de düzeltilmiş seminal fruktoz düzeyi belirlenmektedir. Klomifen stimülasyonu için hastalara beş gün süreyle 100 mg klomifen sitrat verilip, son ilaç uygulamasından bir gün sonra ikinci kan ve semen örnekleri toplanmaktadır. Bu çalışmada, serum testosteron düzeylerinin, standart seminal fruktoz konsantrasyonuna kıyasla, düzeltilmiş seminal fruktoz değeri ile daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır (42). Bu sonuçlar, düzeltilmiş seminal fruktoz değerinin üreme sistemindeki androjen aktivitesinin biyolojik bir belirteci olarak kullanılabilirliğini göstermektedir (42).

Tam düzeltilmiş seminal fruktoz değerinin seminal vezikül fonksiyonunun çok iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir (52). Serum testosteron düzeyi ile tam düzeltilmiş seminal fruktoz düzeyinin

kombine olarak aynı zamanda ölçülmesi, hipoandrojenizm veya üreme sisteminde varolan obstrüktif bir patolojinin tanısını sağlar (53). Klomifen stimülasyonundan sonra düzeltilmiş seminal fruktoz değerlerinde bir artış olmaksızın serum testosteron düzeyindeki artış obstrüktif bir patolojiyi düşündürürken, hem serum testosteron düzeyinde hem de düzeltilmiş seminal fruktoz değerlerinde bir artış olmaması ise hipogonadizm lehine yorumlanabilir (52). Ejakülatör kanal obstrüksiyonu nedeniyle azospermik olan erkeklerde serum testosteron düzeylerinin normal olduğu ve düzeltilmiş seminal fruktoz düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (53).

Seminal vezikül ve ejakülatör kanal birimindeki çeşitli obstrüktif ve fonksiyonel anormallikleri belirlemek üzere literatürde son yıllarda yapılmış önemli çalışmalar söz konusudur. Seminal vezikül ve ejakülatör kanal biriminin fonksiyon ve anormalliklerinin değerlendirilmesinde transrektal ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemenin yerini değerlendiren çalışma önemli bilgiler sağlamıştır (54). Benzer şekilde aynı amaç için transrektal ultrasonografi eşliğinde seminal vezikül sintigrafisi, seminal vezikül manometresi ve hücre bağımsız seminal mRNA uygulaması gibi yakın döneme ait yeni çalışmalar bu konuda sağlanacak ilerlemeler için yol gösterici olmuştur (55-57). Ancak, seminal vezikül ve ejakülatör kanalların çok fonksiyonlu yapısı nedeniyle, yeni bilgiler elde etmek için bu alanda yapılacak farklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Lich R, Howerton LW, Amin M. Anatomy and surgical approach to the urogenital tract in the male. In: Harrison JH, Gittes RF, Perl-

- mutter AD, et al ed. Campbell's urology, vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 1978:3-33.
2. Paniagua R, Regader J, Nistal M, Abaurrea MA. Histological, histochemical and ultrastructural variations along the length of the human vas deferens before and after puberty. *Acta Anat.* 1981;111:190.
 3. Bruschini H, Schmidt RA, Tanagho EA. Studies on the neurophysiology of the vas deferens. *Invest Urol.* 1977;15:112-6.
 4. Lipshultz LI, McConnell J, Benson GS. Current concepts of the mechanism of ejaculation. *J Reprod Med.* 1981;26:499-507.
 5. Bachtell N, Conaghan J, Turek PJ. The relative viability of human spermatozoa from the testis, epididymis and vas deferens before and after cryopreservation. *Hum Reprod.* 1999;14:101-4.
 6. Prins GS, Zaneveld LJD. Contractions of the rabbit vas deferens following sexual activity: a mechanism for proximal transport of spermatozoa. *Biol Reprod.* 1980;23:904.
 7. Bennett G, Leblond CP, Haddad A. Migration of glycoprotein from the Golgi apparatus to the surface of various cell types as shown by autoradiography after labelled fucose injection into rats. *J Cell Biol.* 1974;60:258-84.
 8. Murakami M, Yokoyama R, Nishida T. Scanning and transmission electron microscope observations of the terminal segment of the cat seminiferous tubule: epithelial phagocytosis of spermatozoa and latex beads. *Arch Histol Cytol.* 1988;51:185-92.
 9. Borda E, Agostini M, Gimeno MF, Gimeno AL. Alpha and beta sympathetic responses to isoproterenol by the isolated rat vas deferens. *Pharmacol Res Comm.* 1981;13:487-99.
 10. McConnell J, Benson GS, Wood JG. Autonomic innervation of the urogenital system: adrenergic and cholinergic elements. *Brain Res Bull.* 1982;9:679-94.
 11. Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Purinergic (P2) receptor control of lower genitourinary tract function and new avenues for drug action: an overview. *Curr Pharm Des.* 2007;13:3236-44.
 12. Dixon JS, Jen PY, Gosling JA. Structure and autonomic innervation of the human vas deferens: a review. *Microsc Res Tech.* 1998;42:423-32.
 13. Gonzales GF. Functional structure and ultrastructure of seminal vesicles. *Arch Androl.* 1989;22:1-13.
 14. Nguyen HT, Etzell J, Turek PJ. Normal human ejaculatory duct anatomy: a study of cadaveric and surgical specimens. *J Urol.* 1996;155:1639-42.
 15. Turek PJ, Aslam KH, Younes AK, Nguyen HT. Observations on seminal vesicle dynamics in an in vivo rat model. *J Urol.* 1998;159:1731-34.
 16. Smith JF, Walsh TM, Turek PJ. Ejaculatory duct obstruction. *Urol Clin North Am.* 2008;35:221-7.
 17. Tauber PF, Propping D, Schumacher GFB, Zaneveld LJD. Biochemical aspects of the coagulation and liquefaction of human semen. *J Androl.* 1980;1:281-8.
 18. Robert M, Gagnon C. Semenogelin I: a coagulum forming, multifunctional seminal vesicle protein. *Cell Mol Life Sci.* 1999;55:944-60.
 19. Lundwall AM, Olsson AY. Semenogelin ii gene is replaced by truncated line 1 repeat in the cotton-top tamarin. *Biol Reprod.* 2001;65:420-5.
 20. Mandal A, Bhattacharyya AK. Studies on the coagulative characteristics of human ejaculates. *Andrologia.* 1985;17:80-6.
 21. Gonzales GF, Kortebani G, Mazzolli AB. Hyperviscosity and hypofunction of the seminal vesicles. *Arch Androl.* 1993;30:63-8.
 22. Gonzales GF, Sanchez A. High sperm chromatin stability in semen with high viscosity. *Arch Androl.* 1994;32:31-5.
 23. Comhaire F, Vermeulen L, Ghedira K, Mas J, Irvine A, Callipolitra G. Adenosine triphosphate in human semen: a quantitative estimate of fertilizing potential. *Fertil Steril.* 1983;40:500-4.
 24. Velsquez RA, Vilar RC, Hicks JJ. Similar effects of prolactin and dbcAMP upon spermatozoa metabolism. *Int J Androl.* 1980;3:23-31.
 25. Gonzales GF, Garca HM, Velsquez G, Coyotupa J. Seminal prolactin and its relationship to sperm motility in men. *Fertil Steril.* 1989;51:498-503.
 26. Okamura N, Tajima Y, Soejima A, Masuma H, Sugita Y. Sodium bicarbonate in semi-

- nal plasma stimulates the motility mammalian spermatozoa through direct activation of adenylate cyclase. *J Biol Chem.* 1985;260:9699-705.
27. Okamura N, Tajima Y, Ishikawa H, Yoshii S, Koiso K, Sugita Y. Lowered levels of bicarbonate in seminal plasma cause the poor sperm motility in human infertile patients. *Fertil Steril.* 1986;45:265-72.
 28. Gerozissis K, Jouannet P, Soufir JC, Dray F. Origin of prostaglandins in human semen. *J Reprod Fertil.* 1982;65:401-4.
 29. Bendvold E, Svanborg K, Bygdeman M, Noren S. On the origin of prostaglandins in human seminal fluid. *Int J Androl.* 1985;8:37-43.
 30. Consentino MJ, Emilson EBV, Cockett ATK. Prostaglandins in semen and their relationship to male fertility: a study of 145 men. *Fertil Steril.* 1984;41:88-94.
 31. Robert M, Gagnon C. Purification and characterization of the active precursor of a human sperm motility inhibitor secreted by the seminal vesicles: identity with semenogelin. *Biol Reprod.* 1996;55:813-21.
 32. Iwasaki A, Gagnon C. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertil Steril.* 1992;57:409-16.
 33. Aitken RJ. A free radical theory of male infertility. *Reprod Fertil Dev.* 1994;6:19-24.
 34. Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril.* 1997;67:142-7.
 35. Urata K, Narahara H, Tanaka Y, Egashira T, Takayama F, Miyakawa I. Effect of endotoxin induced reactive oxygen species on sperm motility. *Fertil Steril.* 2001;76:163-6.
 36. Bukovsky A, Thaler CJ, McIntyre JA. Antigens of immunoglobulin G-Fc receptor III in human male reproductive tract accessory glands. *Fertil Steril.* 1991;55:595-602.
 37. Thaler CJ, Critser JK, McIntyre JA, Faulk WP. Seminal vesicles: a source of tropholast lymphocyte cross-reactive antigen. *Fertil Steril.* 1989;52:463-8.
 38. Guzman SA, Gonzalez MJ, Castaeda AI, Villa VF. Immunopathology of early abortion: current status. *Ginecol Obstet Mex.* 1997;65:262-5.
 39. Gonzales GF, Kortebani G, Mazzolli AB. Leukocytospermia and function of the seminal vesicles on seminal quality. *Fertil Steril.* 1992;57:1058-65.
 40. Kortebani G, Gonzales GF, Barrera C, Mazzolli AB. Leukocyte populations in semen and male accessory gland function: relationship with antisperm antibodies and seminal quality. *Andrologia.* 1992;24:197-204.
 41. Lieber MM, Barham SS, Venezia CM. In vitro propagation of seminal vesicle epithelial cells. *Invest Urol.* 1980;17:348.
 42. Gonzales GF. Test for androgen activity at the male reproductive tract in infertile men. *Arch Androl.* 1994;32:235-42.
 43. Zanato VF, Martins MP, Anselmo-Franci JA, Petenusci SO, LamanoCarvalho TL. Sexual development of male wistar rats. *Braz J Med Biol Res.* 1994;27:1273-80.
 44. Tao YX, Lei ZM, Rao CV. Seminal vesicles are novel sites of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor gene expression. *J Androl.* 1998;19:343-7.
 45. Zini A, O'Bryan MK, Schlegel PN. Nitric oxide synthase activity in human seminal plasma. *Urology.* 2001;58:85-9.
 46. Yanagimachi R. Fertilization. In: Knobil E, Neill JD, Greenwald GS, et al ed. *The physiology of reproduction*, New York: Raven; 1994:189-317.
 47. Van Overveld FW, Haenen GR, Rhemrev J. Tyrosine as important contributor to the antioxidant capacity of seminal plasma. *Chem Biol Interact.* 2000;127:151-61.
 48. Turek PJ. Practical approach to the diagnosis and management of male infertility. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2:1-13.
 49. WHO. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Madrid: Mdica Panamericana; 2001;35.
 50. Biswas S, Ferguson K, Stedronska J, Boffoe G, Mansfield M, Koskab N. Fructose and hormone levels in semen: their correlation with sperm counts and motility. *Fertil Steril.* 1978;30:200-4.
 51. Gonzales GF, Garca HM, Napuri R. Corrected seminal fructose levels: an index of secretory activity of the seminal vesicles. *Arch Androl.* 1988;21:135-42.

52. Gonzales GF, Villena A. True corrected seminal fructose level: a better marker of the function of seminal vesicles in infertile men. *Int J Androl.* 2001;24:255-60.
53. Gonzales GF. Corrected seminal fructose test. *Arch Androl.* 1994;33:17-22.
54. Kadioglu A, Cayan S, Tefekli A, Orhan I, Engin G, Turek PJ. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? *Fertil Steril.* 2001;76:138-42.
55. Orhan I, Duksal I, Onur R, Balci TA, Poyraz K, Firdolas F. Technetium (Tc) 99m Sulfur Colloid Seminal Vesicle Scintigraphy: A Novel Approach for the Diagnosis of the Ejaculatory Duct Obstruction. *Urology.* 2008;71:672-76.
56. Eisenberg ML, Walsh TJ, Garcia MM, Shinohara K, Turek PJ. Ejaculatory duct manometry in normal men and in patients with ejaculatory duct obstruction. *J Urol.* 2008;180:255-60.
57. Li H, Wu C, Gu X, Xiong C. A novel application of cell-free seminal mRNA: non-invasive identification of the presence of germ cells or complete obstruction in men with azoospermia. *Hum Reprod.* 2012;4:991-7.

Emisyon ve Ejakülasyonun Nörobiyolojisi

Dr. Haluk Erol, Dr. Mehmet Yıldızhan

Giriş

Bu bölümde, cinsel yanıt döngüsünün en “zevкли” aşamaları detaylı olarak ele alınacaktır. Bunlar emisyon, ejakülasyon ve orgazm süreçleri olup, bütünlük sağlamak amacı ile “postejakülatuar yanıt-sız dönem” de birlikte sunulmaktadır. Bu süreçlerle ilgili patofizyoloji başka bir bölümde ele alınacağından, bu anlatımda temel olarak biyolojik özellikler (Anatomi, fizyoloji, moleküler biyoloji gibi) öne çıkarılacak, ancak bu özelliklerin daha iyi anlaşılabilmesi için zaman zaman ilgili patolojik durumları ile vurgulama yapılacaktır; zaman zaman da başarılı terapötik yaklaşımların etkilerine getirilen açıklamalardan yararlanılacaktır.

Yöntem olarak öncelikle genel bir bilgi sunulup, giderek detaylandırma yapılacaktır. Başlıkların kurgulanmasında da, alt başlıklardaki bilgilerin sunulmasında da buna sadık kalınacaktır.

Tanım ve Terminoloji

Emisyon: Distal epididim, duktus deferens (vaz) ve ampullası, seminal keseler, prostatın ve testislerin katkılarında oluşan semenin, posterior (prostatik) uretraya çıkması (dökülmesi ve/veya

birikmesi) olayıdır. Bu aşama için, adı geçen yapı ve organlardaki düz kasların kontraksiyonları ve peristaltik hareketleri gereklidir (1-3).

Ejakülasyon: “Asıl (gerçek) ejakülasyon” ya da “ekspulsiyon aşaması” olarak da isimlendirilir. Emisyon aşamasında uretraya çıkan semenin, iskiokavernöz, bulbospongiöz ve diğer perineal çizgili kasların, 0.8 saniye süren, ritmik kasılmaları ile uretral meatustan dışarıya atılmasıdır (4). Ardışık iki süreç için hem somatomotor hem de otonom sistem gerek parasempatik gerekse de sempatik komponentler ile sinerjistik katkı sağlamaktadır.

Orgazm: Cinsel uyarılmanın doruk noktasında yaşanan ve öznel olarak hissedilen bir haz alma sürecidir (1). Zamanlama olarak ardışık iki fazdan, ekspulsiyon aşamasına denk gelmektedir. Bu kortikal deneyim, beyin sapı, hipotalamus ve limbik sistemdeki belli bölgelerin uyarılması ile de ortaya çıkarılabilir (5).

Bu fazlar birbirleri ile kronolojik hat-ta nedensellik ilişkisi içinde gibi gözükseler de birbirlerinden ayrı süreçlerdir. Tüm bu aşamaların aslında cinselliğin aşamaları olduğu dikkate alınacak olursa, gerçekleştirmelerinde sinerjistik katkı

sağlayan “ereksiyon” da nörofizyolojik olarak ilişkili bir aşamadır. Ancak, patolojik durumların da bize gösterdiği üzere, bu aşamaların hiçbiri diğeri için zorunlu bir şart oluşturmamaktadır (6).

Postejakülatuar (yanıtsız) Dönem: Ejakülasyonu takiben, cinsel motivasyonda ve duyarlılıkta azalma ile birlikte doyum hissedilen bir dönemdir (5).

Aspermi: Orgazm anında uretral meandan semenin (ejakülat) çıkmaması durumudur. Aynı tabloyu tarif eden bir diğeri için terim “dry orgazmdır” (kuru orgazm).

Anejaküstasyon: Emisyonun ve/veya ejakülasyona ait kasılmaların oluşmamasıdır.

Bu iki kavram da, birbiri ile örtüşen noktalarına rağmen farklıdır. İlkinde semenin elde edilmemesi ön planda iken, ikincisinde ejakülatuar reflekslerin gerçekleşmemesi ifade edilmektedir. Daha iyi anlatım için; “aspermi olgularında, sebebin anejaküstasyon mu, retrograd ejaküstasyon mu olduğu ayırt edilmelidir”, cümlesi yardım sağlayabilir.

Retrograd Ejaküstasyon: Semen, ejakülasyon sırasında mesane içine geri kaçması anlamındadır. Nörolojik veya anatomik sebepleri olabilir.

Konjenital Anorgazm (Primer Psikojenik) Anejaküstasyon: İstemi olarak ejakülasyon ve orgazmın olmaması durumudur. Nadir görülen bu tabloda, noktural emisyonlar vardır ve vibrasyon ya da elektriksel uyarı ile ejakülasyon sağlanabilir (4,7,8).

Anorgazm ve anejaküstasyon kavramlarını birbiri yerine kullanıyor olsa da, orgazm ve ejakülasyon süreçlerinin aynı olmadığına dikkat edilmeli ve kullanımda özen gösterilmelidir. Aynı şekilde azospermi de, bu süreçlerle ilişkisi olmamakla beraber, karıştırılmama-

sı için hatırlatılması uygun bir terimdir. Burada ejakülasyon gerçekleşmekte, ancak ejakülat içinde sperm hücreleri (spermatozoa) bulunmamaktadır.

Ejaküstasyon Bir Refleks midir?

Duyusal doku ve reseptörleri, getirici (afferent) yolları, serebral duyu alanları, serebral motor merkezleri, spinal motor merkezleri, götürücü (efferent) yolları ve efektör doku ve organları ile ejakülasyon refleksi bir süreçtir (9,10). Belli bir eşik değeri aşan uyarıya, istemli kaslarla verilen ve engellenemeyen bir yanıtır. Eş zamanlı yaşanan algısal bir boyutu da vardır. Normal ejakülatuar refleksi, beyin, spinal kord, otonom sinir sistemi ve periferik sinir sistemi gibi birçok nörofizyolojik komponenti içerir (11).

Bazı patofizyolojik durumlarda, diğeri seksüel durumlarda etkilenme çok az olmuş veya hiç olmamışken, ejakülasyon çoğunlukla bozulmuş veya tamamen ortadan kalkmış olabilir. Sakral segmentlerin bulunduğu spinal kord yaralanmalı hastalarda, refleksi ereksiyon mümkün olmakta ve cinsel birliklik için genellikle yeterli olabilmektedir (6,12). Ancak spinal kord yaralanmalı (SCI) olguların yaklaşık %90’ı cinsel ilişki sırasında ejakülasyon yaşayamazlar (13,14). Ama, uyarı belli bir şiddetin üzerinde ise üst merkezlerin devre dışı kaldığı bu olgularda da ejakülasyon refleksi ortaya çıkarılabilmektedir (6). Ayrıca seminal veziküllerin de çıkarıldığı prostatektomi ameliyatı geçiren hastaların çoğu, medikal tedavi sonrası ereksiyon kabiliyetlerini yeniden kazanırlar (6). Aksesuar seks bezlerinin çıkartılması, ejakülasyonun emisyon fazını engellese de, dry (kuru) orgazm yaşayan bu hastalar halen ekspulsiyon fazıyla birlikte orgazmı yaşayabilmektedir (6).

Genel anlamda %49.8 olguda vibrasyon (PVS: Penil vibrotuar uyarma) ile ejakülasyon sağlanabilirken, bu oran daha yüksek amplitüdümlü vibratörler kullanıldığında ve servikal lezyonlu olgularda %65.6'dır. Lezyon seviyesi yükseldikçe, ejakülasyon olasılığı da artar. PVS ile sağlanan ejakülasyon da normal refleks gibi işlemektedir. Bir uyarı (vibrasyon), sensorial afferent ve sempatik efferent yolların sağlam olmasını gerektirmektedir. Ejakülasyon hemen daima antegrad ve pulsatil olmaktadır. Refleks arkin aşamalarında aksaklık varsa vibrasyon ile de ejakülasyon sağlanamamaktadır (11). Noktürnal emisyonlar için ise SCI olgularındaki durumun aksine, genital uyarın olmaksızın serebral uyarımlar yeterli olabilmektedir (15).

Ejakülatur mekanizmalarında "glandulo-vasal" ve "uretro-musküler" refleksler olmak üzere iki farklı refleks içermektedirler. Bunlardan ilki emisyon aşaması ikincisi ise ejakülasyon aşaması ile ilişkilidir (16). Emisyon aşamasında, penisten kalkan cinsel uyarılar ile pudendal duyu lifleri kullanılarak sakral korda ve duyusal kortekse bilgi sağlanır. Torakolumbar kordda bulunan emisyon merkezinden inen kolda ise sempatik lifler bulunur (17).

İkinci refleks ise, seminal emisyonun, uretral proprioseptif duyuyu uyarması ile ortaya çıkar. Sakral korddaki ejakülasyon merkezinden inen somatik sinirler ile sağlanan bulbokavernöz, bulbospongiöz ve perineal kasların aktivasyonu ile tamamlanır (17). Bu kaslar çizgili kas olsalar da aktivasyon, istem dışı ve ritmiktir (2). Her iki refleks de olasılıkla serebral korteks ve anterior talamusun yönetimi altındadır (17). Bu koordinasyon içerisinde, anal ve uretral sfinkterler de kasılmaktadır (18).

Bu reflekslerle ilgili öğeleri tek tek inceleyerek;

Alıcı Uç-Reseptörler

Halata ve Munger isimli araştırmacıların anatomik incelemelerine göre, glans, nosiseptör olarak da adlandırılan, serbest sinir uçları içermektedir (19,20). Schwann kılıfı ile tam olmayan bir şekilde sarılı bu sinir uçları, tüm glans dokusunda yaygın olmakla birlikte, en yoğun korona ve frenulumda bulunmaktadır. Bu tip alıcıların yoğunluğu, Pasiniform ve Ruffini cisimcikleri şeklindeki diğer reseptörlere oranla on kat daha yüksektir (19-21). İnsan glansında kapsüllü (Krause-Finger cisimcikleri) reseptörler bulunsada afferent sonlanmalar serbest sinir uçlarıdır (19). Ayrıca, mukozal yerleşimli Krause-Finger cisimcikleri de kondansatör olarak etki göstermektedirler. Tekrarlayan ve kümülâtif olan uyarının belli bir seviyeyi aşması durumunda, bu cisimciklerde boşalma oluşur (10). Gri maymun penis ve klitorisinde de, Krause cisimcikleri bulunduğu ve cisimciklerin myelinsiz ince sinir lifleri içerdiği gösterilmiştir (22). Glans, bu anlamda primer erojenik bir alandır. Genital dışı erojenik bölgeler, primer alandan gelen duyusal bilgilerin güçlenmesi ve ereksiyonun idamesinde rol alırlar (10).

Üç tip sinir sonlanması ile ekstroseptif bilgi edinilir. En yüzeyde (cilt ve mukoza) serbest sinir sonları bulunur. Buralardan alınan uyarı, somatik periferik sinirlerle spinal korda 1-2 m/sn hızla iletilir. Daha altta bulunan genital sinir cisimcikleri, basınç ve hareketi algırlar ve orta kalınlıktaki myelinli sinirler ile 40-60 m/sn hızla serebral kortekse ileti sağlarlar. Son olarak kavernöz cisimleri saran tendon ve sinirlerde, soğana benzer şekilde kalın lameller ve santralinde

sinir lifleri bulunur. Bu kalın sinir sonlanmaları derin basınç ve kuvvetli hareket hissini (koitus sırasında penetrasyon hissi), kalın myelinize liflerle 100 m/sn hızla kortekse iletirler. Bu son iki tip sinir sonlanması kavernoöz doku yakınındadır (1).

Peniste vibrasyon duyusu için bulunan reseptörler kesin olarak bilinmemektedir. Pacinian cisimcikleri, hızla subkutanöz mekanoreseptörlere adaptasyon gösterebilirler. İnsanda bu tip reseptöre, derin penil dokuda ve genital yapının cilt altında rastlanır. Vibrasyon duyusunun, nosiseptörler yoluyla algılanması da bir olasılıktır. Ayrıca bulbokavernöz ve bulbospongiöz kaslarda bulunan içcikler ve Golgi tendon organları ile tunika albuginea, korpus kavernoöz, kasık, perine ve pelvis dokularındaki sinir uçları da bu iletide rol alabilirler (13). Ancak yapılan araştırmalarda kedilerin bulbospongiöz kasında içcik saptanmamıştır (9).

Uyaranlar

Ejakülasyon refleksleri için glans penis ve genital ciltten çıkan mekanik uyaranların yanısıra uretranın uyarılması da tetikleyicidir (17,18). Uretranın uyarılması sadece mekanik olarak değil, aynı zamanda prostatik uretra duvarının gerilmesi ile de ortaya çıkmaktadır (3,9). Uyarılmanın bir yolu da, ampulla uretra (bulböz uretra) duvarı üzerine olan hareket ve basınç etkisidir (3,23). Anestezi altındaki spinal kesili sıçanlarda, uretranın serum fizyolojik ile distansiyonu ve sonrasında bu basıncın aniden düşürülmesi yolu ile hipogastrik, pelvik ve motor pudendal sinirlerde ritmik deşarjlar ortaya çıkar ve insandaki orgazma benzer şekilde perineal kasların ritmik kasılmalarına neden olur (10).

Yang ve Bradley, bulbokavernöz kasın refleks inervasyonu ile ilgili, gönüllüler üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, normal ejakülasyonda 3 ayrı bulbokavernöz refleksin rol alabildiğini öne sürmüşlerdir. Buna göre bulbokavernöz kas, glandüler, uretral ve perineal uyarılara cevaben refleks kasılmalar gösterebilmektedir. Bunların yanısıra, posterior uretra ve mesane boynunu innerve eden hipogastrik sinirin visseral afferent liflerinin uyarılması ile de bu refleks tetiklenebilmektedir (9).

Ejakülatuar cevabın oluşması için bir diğer mekanizma, santral sinir sisteminde, örneğin medial preoptik alan'ın (MPOA) elektriksel ya da dopaminerjik agonistlerle (yüksek doz) uyarılmasıdır. Bunun dışında noktürnal emisyonların mekanizması ve nihayet görsel-işitsel kortikal uyarıların ejakülasyonla ilgili sisteme ulaşma yolları kesin bilinmemektedir (3).

Getirici (Afferent) Yol

Penisin dorsal siniri, pudendal sinirin duysal bir dalı olarak, penis cildinde, prepusyum ve glansta bulunan duysal reseptörlerden kaynaklanan impulsları spinal kordun üst sakral ve alt lomber segmentlerine taşımaktadır (19). Birçok hayvanda, dorsal penil sinir (DPS) kesilmesi veya blokajı ile ejakülasyon ortadan kaldırılabılır. Spinal kord yaralanmalı olgularda da DPS blokajı ile vibrotaktil uyarıya ejakülasyon cevabı kaybolmakta ve etkinin kalkması ile cevap geri dönmektedir (13). Erkek Rhesus maymunlarda, DPS liflerinin yarısı kesildiğinde ejakülatuar latans uzamakta, total olarak kesilmesi durumunda ise pratik olarak ejakülasyon gerçekleşmemektedir (24).

Dorsal penil sinir, ejakülasyon reflekslerinin afferent koludur. Penisin somatosensorial innervasyonu, temel olarak bu sinir ile olmaktadır. DPS, pudendal sinirin Alcock kanalında (pudendal kanal) verdiği bir daldır. Pudendal sinir, perineal sinir olarak devam eder (25). DPS, transversus perinei kasını delerek, simfiz altında penil hilusa ulaştığında iki taraflı birer ana dal halindedir ve penis dorsalinde, distale doğru ilerlerken, ventrolateral yönde dalcıklar vererek glans peniste sonlanır (26,27). Bir duyu siniri olan DPS'nin verdiği bu dalcıklardan bazıları korpus spongiosumu perfor ederek uretranın da innervasyonunu sağlar (26). Aslında, bu sinirin kavernöz sinirden otonomik dalcıklar aldığı da gösterilmiştir (27). Dolayısı ile DPS penil cilt ve glans için olduğu kadar, uretra için de afferent (duyu) yolu oluşturmaktadır. Hatta, pudendal sinirin içerisinde prostat ve vaz deferensten kaynaklanan duyuşal lifler de tanımlanmıştır (6). Nitekim ejakülasyon reflekslerine ait öğelerin intakt olup olmadığını test eden bulbo-kavernöz refleks bakışı sırasında, anal sfinkterdeki cevabı almak üzere uyarıcı, glansın sıkılması ile olduğu gibi uretral uyarma ile de (kateter traksiyonu) sağlanabilir. Bu bilgiden hareketle, Yang ve Bradley, ejakülasyon sırasında semenin uretra içindeki hareketi ile oluşan uyarının, bulbokavernöz kas cevabının güçlenmesi ve devam etmesinde rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir (23).

Penisin duyuşal innervasyonunda alternatif yolların bulunduğu da iddia edilmektedir. Bunlar, ventral penis (uretra) ile ventral glans için, perineal sinir ve penis kökünün ventralini innerve eden ilioinguinal sinirdir (1,21). Bir diğer yol da, hipogastrik plexus üzerinden lumbosakral sempatik zincir ganglionlarına

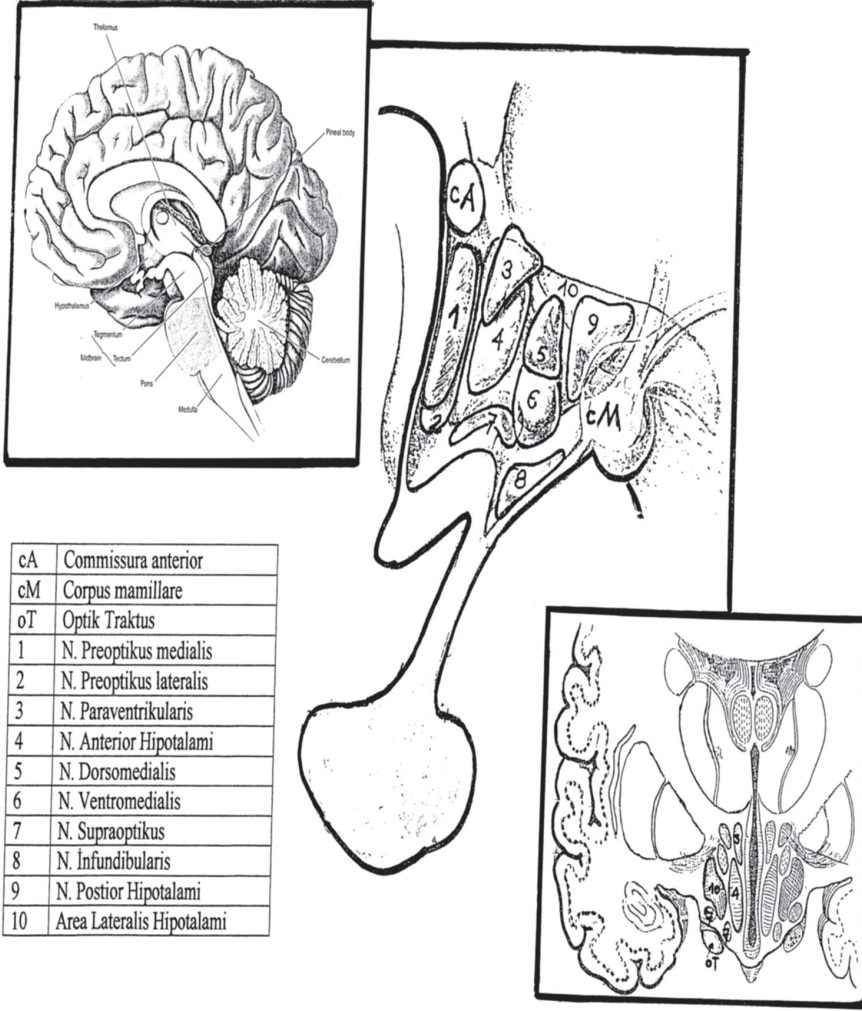
ulaşır ve asıl yol olan ve sakral merkeze giden pudendal sinir yolu ile bu otonomik yol arasında yakın ilişki mevcuttur (1,10,19). Bütün duyuşal afferent sinirler, spinal kordun medial dorsal boynuz ve dorsal gri kolonunda sonlanır (19). Genital organlardan, beyine somatosensorial ve visseral sensorial duyuşaların gidiş yolu ile ilgili halen tam olarak bilinmeyen ayrıntılar vardır (28).

Refleks Merkezi

Beyindeki merkezin kesin lokalizasyonu bilinmemekle beraber en güçlü aday ön hipotalamustur (10,15,16). Liu ve arkadaşları, hipotalamik paraventriküler nükleusun (PVN) parvosellüler nöronlarının erektil fonksiyonda, magnosellüler nöronlarının ise ejakülasyonda rol aldığını ileri sürmüşlerdir (29) (Resim 1). Yells ve arkadaşlarının çalışmasında ise ventral medulladaki paragigantosellüler retiküler nükleusun (nPGi), erkek sıçanlarda ejakülatuar refleks aracılık eden spinal nükleus üzerine inhibitör etki gösteren bir supraspinal lokus olduğu gösterilmiştir (1,10,30) (Resim 2).

Rostral hipotalamustaki MPOA'nın ejakülasyonu kolaylaştırıcı bir etkisi bulunur (10,31) ve hiyerarşik olarak daha üst sırada yer alan bu bölgeden nPGi üzerine inhibitör kontrol söz konusudur (10,31) (Resim 3). MPOA'nın elektriksel uyarılması ile uretrogenital refleks ortaya çıkarılabilir de bu merkezden lumbosakral spinal korda uzanan hiçbir nöron bulunmamaktadır. Bu ileti için öngörülen yapılardan biri ortabeyindeki periaquaduktal gri madde (PAG), diğeri ise PVN'dur. Her iki bölge de MPOA'dan afferent sinyal almakta ve spinal korda inen nöronlar içermektedir (10) (Resim 2).

Santral serotonerjik, dopaminerjik ve oksitosinerjik sistemlerle ilgili mole-



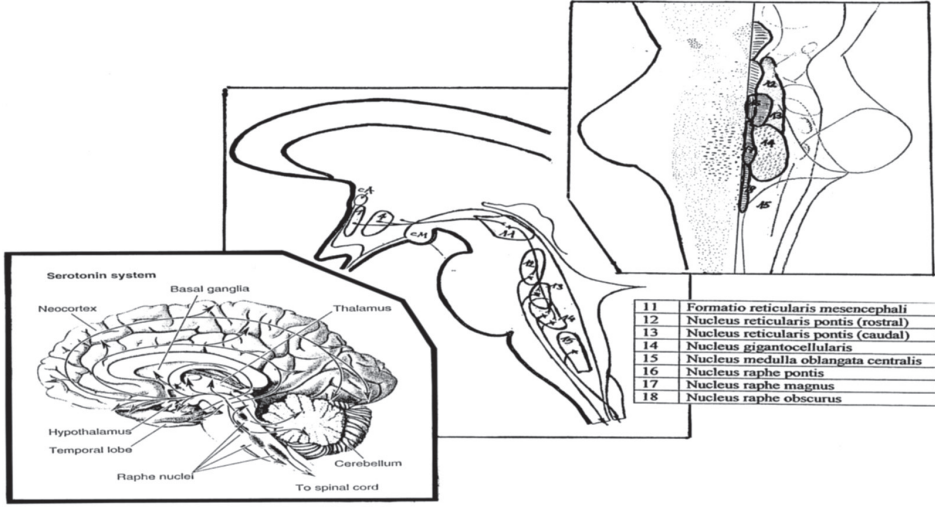
Resim 1. Hipotalamus ve Hipotalamik Nükleuslar (65,67)

- A. Beyin, Beyincik ve Beyin Sapının sagittal kesit yüzeyleri
 B. Hipotalamik Nükleuslar (sagittal plan),
 C. Hipotalamik Nükleuslar (frontal plan)

küleri biyolojik bilgi, ilgili başlık altında sunulacaktır. Bu aşamada, bu sistemlerle ilgili anatomik bilgiler detaylandırılmaktadır. Oksitosinerjik hücreler, sadece PVN'un parvosellüler nükleusunda saptanmıştır ve spinal kordun alt seviyelerine otonomik uzantılar gönderirler (32). MPOA, dopaminerjik sistem için bilinen bir hedef dokudur ve erkek

siçanların MPOA'ında dopamin salınımı gösterilmiştir. Bu salınım ejakülasyon sırasında artış gösterir (10,33).

Ejakülasyon sırasında siçanların anterior lateral hipotalamuslarından da (LHA) serotonin salınımı olur (10). Serotonerjik hücreler, beyin sapındaki raphe nuklei ve komşu retiküler formasyon içinde yer alırlar (3) (Resim 2). Özellikle



Resim 2. Serotonerjik Sistem, İlgili Nükleusları ve Etki Yolları [65,67]

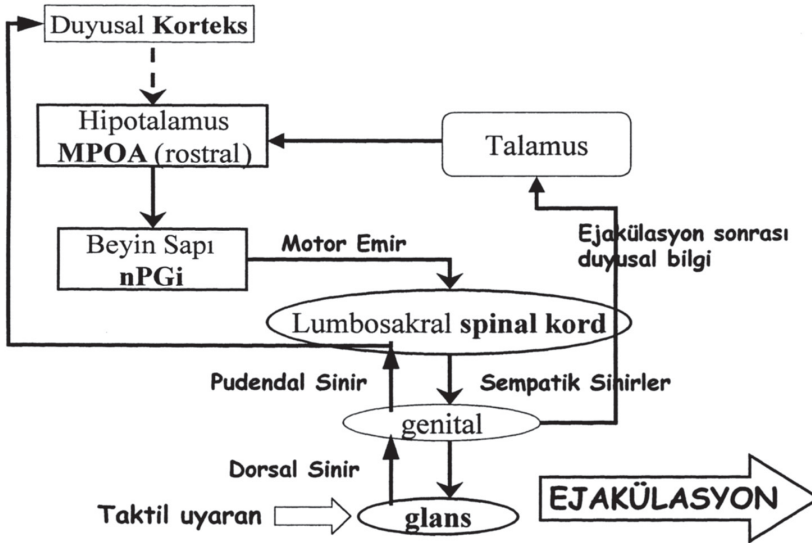
A. Serotonerjik Sistemin Santral Sinir Sistemindeki Etki Yolları (sagittal plan)

B. Medial Retiküler Formatio'dan İnlen Yollar (sagittal plan)

C. Raphe Nuclei (median) ve Medial Retiküler Formatio Nuklei (beyin sapı, dorsal bakış)

nPGi bu nöronların çoğunluğuna sahiptir (1). Bu hücre grubunun lokalizasyonunda iki odaklaşma dikkat çekicidir: ilki, orta beyin ve rostral ponstaki (rostral-) hücreler ve bunların önbeyine olan

uzanımları; ikinci olarak, medulla oblongatada bulunan (kaudal-) hücreler ve bunların spinal korda olan uzantılarıdır. Her iki hücre grubundan da beyin sapı ve serebelluma uzanımlar bulunur. Ka-



Resim 3. Ejakülasyon Sürecinin Sinir Sistemindeki Etkileşimleri (27).

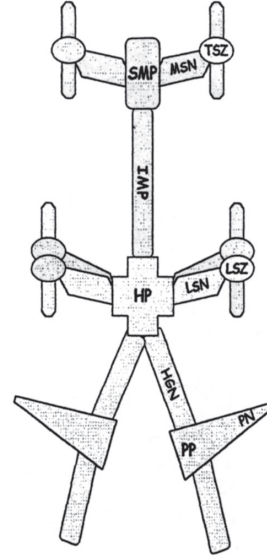
udal raphe nukleiden assendan olduğu gibi dessendan yönde de projeksiyonlar vardır (3) ve lateral funikulus içinde yer alır (1). Raphe magnus nukleustan beyin sapı ve spinal kordda öncelikli olarak dorsal horna; nuklei pallidus ve obskurustan ise öncelikle ventral horna uzanım vardır. Bu sonuncu uzanımlar sırasıyla preganglionik sempatik ve parasempatik motor nöronları içerirler (3). Kaudal serotonerjik raphe nuclei için afferent yol büyük ölçüde, limbik sistem olarak adlandırılan medial yapılardan çıkar. Bunlardan en önemlileri hipotalamusun mezensefalik periaquaduktal gri ve medial hücre grupları ile preoptik alandır (3). Beyin sapından spinal korda efferent uyarılar paraependimal trakt yoluyla taşınır (1).

Spinal kord, ereksiyon ve ejakülasyon işlevleri ve ilgili organlar ile ilişki içinde olan üç grup nöron (torakolomber-sempatik, sakral-parasempatik ve somatik) içermektedir. Sempatik preganglionik nöronların gövdesi, torakolomber segmentlerin intermedio-lateral hücre kolonunda (IML) ve dorsal gri kolonda (DGC) lokalizedir. Parasempatik preganglionik nöronların hücre gövdesi, sakral segmentlerde, sakral parasempatik nukleus olarak da bilinen IML bölgesinde bulunmaktadır. Somatik motor nöronların hücre gövdesi, sakral segmentlerin ventral boynuzunda lokalizedir (6). Bu merkezler, sekretuar (T10/12-L2) ve mekanik (S2-4) işlevlerde görev alırlar. İlk merkez sempatik sistemin kontrolünde ve emisyonundan sorumlu iken diğeri somatik sistemin kontrolündedir ve "asıl ejakülasyon"dan sorumludur (1,10). Ancak emisyonun da öncesinde sekretuar epitelin aktivasyonunun, parasempatik uyarılma sonucu oluştuğu hatırlanmalıdır (6).

DPS ve pudendal sinir ile afferent duyu bilgisinin geldiği spinal merkez olan S2-4 segmentinde aynı zamanda pelvik taban kasları için motor nukleus da bulunmaktadır. Onuf nukleusu olarak bilinen bu merkezden, ilgili efektör dokuya efferent motor uyarı da yine pudendal sinir yolu ile ulaşmaktadır (1,3).

Bu spinal nöral sistem, beyin sapı ve hipotalamustaki supraspinal merkezlerin uyarıcı ve inhibe edici etkisi altında olsa da supraspinal kontrolün ortadan kalktığı durumlarda da ejakülatuar refleks gözlenebilmektedir. Bu durum, spinal bir ejakülatuar jenerasyon varlığını akla getirmektedir (18). Yakın zamanda, lomber spinotalamik hücreler (LSt) olarak bilinen bir başka bir grup spinal internöronun, erkek ratların ejakülasyonunda jeneratör bir rol oynadığı gösterilmiştir (19,34,35). Bu internöronlar, lomber segmentlerde, santral kanalın çevresinde yerleşmiştir. Normal antegrad ejakülasyona yol açan otonomik ve somatik spinal merkezler aktivasyonun koordinasyonunu düzenlemektedir (6,36). Hatta LSt, seks ilişkili somato-sensorial bilgiyi birleştirmek ve aktarmak ve belki de orgazmın oluşmasında anahtar bir rol oynamaktadır. Spinal ereksiyon ve ejakülasyon merkezlerine giden, birçok serebral inen yol bulunmuştur. Bu durum beynin, her iki fizyolojik süreci, spinal mekanizmalarla pozitif ya da negatif olarak etkileyebildiğini göstermiştir (6,37). Truitt ve Collen, çalışmalarında lomber spinotalamik bir grup nöronun, bu anlamda oldukça kritik bir rol oynadıklarını bildirmektedir (34). Ejakülasyonla ilgili beyin merkezlerinden parvosellüler subparafasiküler nukleusun medial kısmı, genitalden gelen bilgiyi, belli bir grup lomber spinotalamik hücreden almaktadır Bunlar, L3-4

TSZ	Torakik sempatik zincir
MSN	Majör splanknik nerve
SMP	Superior mesenterik pleksus
IMP	İntermezenterik pleksus
HP	Hipogastrik pleksus
LSN	Lumbar splanknik nerve(s)
LSZ	Lumbar sempatik zincir
HGN	Hipogastrik nerve
PP	Pelvik pleksus
PN	Pelvik sinir



Resim 5. Ejakülasyon ile ilgili Efferent Yollar

rik pleksusa ve intermezenterik pleksusa yönelirler. Buradan çıkan dallar, lomber sempatik zincirden gelen lomber splanknik sinirler ile birlikte kaudal (inferior) mezenterik pleksusa ulaşırlar (39). Bu sinirlerden emisyon sürecinde en etkin olanı L1 iken en az etkin olanı L3'dür (2). Kaudal mezenterik pleksus, insanda inferior mezenterik pleksus (kolonu inerve eder) ve superior hipogastrik pleksus olarak ayrılır (39). Bazı presinaptik dallar bu pleksusta sinaps yaparak postganglionik lifler olarak devam ederken, hipogastrik sinir, ağırlıklı olarak sinaps yapmamış preganglionik liflerden oluşmuştur (39) (Resim 5).

Tüm splanknik sinirlerin uğradığı superior hipogastrik pleksusun bir özelliği de farklı taraflardan gelen dalların çaprazlaşarak devam etmesidir. Preganglionik bu çaprazlaşmadan sonra inferior hipogastrik pleksusa (Pelvik pleksus) ulaşan lifler, burada sinaps yaparlar ve hedef organlara dağılan postganglionik dallar bir kez daha çap-

razlaşma (Postganglionik çaprazlaşma) gösterirler. Bu çaprazlaşmaların önemi, örneğin efektör bir doku olan duktus deferensin sempatik inervasyonunun tam olarak ortadan kalkabilmesi için, iki taraflı olarak hem preganglionik hem de postganglionik aksonların blokajının gerekmesidir ve bu oldukça güçtür (18,39). Vaz deferensin sempatik inervasyonu için, preganglionik hipogastrik sinir, pelvik pleksusa ulaşır burada "kısa adrenerjik nöronlarla" sinaps yapar ve bu nöronların postsinaptik uzantıları da vaz deferense ulaşır. Pelvik pleksus, aynı zamanda parasempatik preganglionik pelvik sinirin de sinaps yaptığı bir gangliondur ve vaz deferens, kolinerjik innervasyona da sahiptir. Adrenerjik dağılım kas seviyesinde yoğun iken, kolinerjik dağılım subepitelyal alanda daha yoğundur (39). Sempatik lifler ayrıca vazomotor işleve de sahiptir (1).

Pelvik pleksusun ön bölümü vezikal pleksustur ve buradan ayrılan dallar seminal vezikül, duktus deferens ve

mesaneyi innerve eder. Pleksusun arka kısmı olan prostatik pleksustan prostat, seminal veziküller, ejakülatuar kanallar ve prostatik uretra inerve olur.

Sakral spinal kordda bulunan Onuf nukleusu, üst polü rostral S1/midkaudal S1 lokalizasyonunda ve 4-7 mm uzunluğunda bir motor merkezdir. Buradaki yoğun nöronlar, pelvik taban kaslarına uzanan alfa motor nöronlardır (1). Bu merkezden efferent dallar alan kaslar, bulbokavernöz (Bulbospongiöz), iskiokavernöz ve perineal kaslardır.

Ejakülatın %1'inden azını oluştursa da ejakülasyon sürecinde testislerin katkısı ya da en azından etkilenişleri söz konusu olabilir mi? Bu sorunun cevabına yönelik Shafik ve arkadaşlarının köpeklerde gerçekleştirdikleri çalışma ışık tutucu olabilir (40). Bu çalışmada, ereksiyon sırasında köpeklerin testislerinde vaskülarite artışı, volüm artışı, ısı artışı, kıvamda yumuşama ve dartos kaslarında aktivite artışı saptanırken, ejakülasyon aşamasında volümde azalma, ısıda düşme ve testis kıvamında sıkılaşma gözlenmektedir. Isı değişikliği vaskülarite ve testislerin izolasyonundaki değişikliklerle açıklanırken asıl volüm değişikliği, testislerin de ejakülasyon sırasında kasılmaya bağlı olarak semen oluşumuna katkı sağladığını, dolayısı ile testislerin de birer efektör organ olarak süreçte yer aldıklarına kanıt oluşturduğunu düşündürmektedir.

Ejakülasyonun Dinamiği ve Hidrostatik Yansımaları

Bu bölümde, buraya kadar tarif edilen genel dinamiklerin ötesinde, konuyla ilgili özgün çalışmaların bulguları özetlenecektir. Bu çalışmalarda ejakülasyon süreci, abdominal ve transrektal ultrasonografi, endoskopi, uretral profilometri

ve videoürodinami ile incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, ayrıntılı bilgi olmaktan öte, ejakülasyon mekanizmaları ile ilgili bir takım teorileri de aydınlığa kavuşturması bakımından dikkat çekicidir.

Recker ve arkadaşları, lomber sinirleri uyararak oluşturdukları ejakülasyon cevabını suprapubik transvezikal ultrasonografik ve endoskopik olarak gözlemlemişlerdir. En az iki lomber sinirin (L1-3) uyarılmasını takiben, ultrasonografi ile periferden başlayan bir şekilde seminal veziküllerde kasılmalar olmakta, eş zamanlı olarak da mesane boynunda ve prostatik kapsülde fibrilasyonlar gözlenmektedir. Endoskopik olarak ise emisyon sırasında, mesane boynu lateralden başlayan bir şekilde kapanmaktadır. Veru montanum dorsale ve krania ile doğru yer değiştirmekte ve prostatik uretra, mesane boynundan başlayarak kapanmaktadır (2,41).

Gil-Vernet ve arkadaşları ise ejakülatuar cevabı, endorektal ultrasonografi ile değerlendirmişlerdir. Buna göre, ejakülasyondan 18 sn önce mesane boynu oblitere olmaktadır. Bu aşamada, iç glandların ekojeniteleri değişmekte ve inframontanal (Veru altı) prostatik uretra 1-2 mm dilate olmaktadır. Veru montanumdan apekse doğru prostatik sekretin prostatik uretraya boşaldığı seçilmektedir. Bunu takiben, inframontanal uretra aniden 5-7 mm dilate olmakta (prostatouretral kas kasılmakta, inframontanal uretra kısalmakta ve genişlemektedir) ve veru montanum hafifçe kaudale hareket ederek karşı uretral duvarla temas etmektedir. Orgazm ile senkron olan bu süreç sırasında ampulla ve seminal veziküllere ait sekresyonların, prostatik sekresyon ile karışması ultrasonografi ile seçilebilmektedir (Farklı dansiteye sa-

hip sıvıların hiperekojen görülmesi ile). Bu ani ve ritmik hareketler, verumontanumdan bulböz uretraya dek izlenebilmektedir. İnframontanal uretranın majör dilatasyonundan 10 sn sonra uretra içi akım giderek yavaşlamakta ve nihayet 6 sn içinde durmaktadır (42). Bu çalışma ile rapor edilen en çarpıcı gözlem, asıl ejakülasyon aşamasının, düşünülen aksine, zaman açısından tümüyle emisyonu takip eden bir evre olmadığıdır. Bu aşamalar birbiri ile örtüşen zaman dilimlerinde gerçekleşmektedirler. Diğer bir ifade ile tüm sekretler önce, internal ve eksternal sfinkterler arasındaki prostatik (Posterior) uretra içinde birikmemekte aksine verumontanumdan ritmik ancak devamlı olarak bulböz uretraya bir akım olmaktadır (42).

Bohlen ve arkadaşları ise modifiye bir uretral profilometri kateteri ile ejakülasyon sırasında prostatik uretrada ortaya çıkan basınç değişikliklerini kaydetmişlerdir. Tüm olgularda, proksimal 10-15 mm kısımda, 5-30 sn süren ve 500 cmH₂O'nun üzerine çıkan bir basınç oluştuğu gözlenmiştir. Fonksiyonel olarak mesane boynuna uyan bu lokalizasyonun daha distalinde basınç ejakülasyonun hemen başında en çok 400 cmH₂O'a kadar yükselmekte, ancak bu çok daha kısa süreli olmaktadır. Bu kısa süreli yükselişi 50-200 cmH₂O'a ulaşan, çok daha kısa süreli ve tekrarlayan basınç artışları izlemektedir. Böylece mesane boynundaki basınç artışı hem amplitüd olarak hem de süre olarak daha fazla olduğu için retrograd ejakülasyon önlenmekte, daha distaldeki kontraksiyonların aralıklı olması ile de hem pasaja imkân sağlanmakta hem de prostatik uretra içinde yeni bir ejeksiyonu sağlayacak bir basınç artışı oluşmaktadır (43). Ronzoni ve arkadaşları da, spinal kord

yaralanmalı olgularda videoürodinamik ve uretral profilometri ile ejakülasyon sırasında sfinkterlerin verdiği yanıtları değerlendirmişlerdir. Buna göre, önce yüksek basınçlı tonik bir eksternal sfinkter kontraksiyonu oluşmakta, 3-10 sn içinde düşüş gösterirken internal sfinkter basıncı artmakta ve eksternal sfinkter basıncını geçmektedir. Vibratuar stimülasyon ile elde edilen bu sonuçların, normal ejakülatuar cevaba benzerliğine dikkat çeken yazarlar, eksternal sfinkter kontraksiyonunun, ejakülasyon için gerekli olduğunu öne sürmektedirler (11).

Engellenemez ejakülasyon hissinin oluşması için prostatik uretranın distansiyonu gerekli değildir (Oysa, basınç odası: compression chamber teorisi, böyle bir gerekliliğe işaret eder). Başlatıcı olan, prostatik uretradaki sinirlerin uyarılmasıdır. Dolayısı ile prostatik uretrada bir birikme olmaz, aksine eksternal sfinkterin gevşemesi ile senkronize olarak prostat, seminal vezikül, ampulla, vaz deferens ve ejakülatuar kanal gibi seminal yollardaki düz kaslarda kasılmalar olur (44). Emisyon ile ampullaya yönelen semenin uyarısı ile kalkan afferent bilgi S2-4 sakral spinal kord seviyesine iletilir ve aynı segmentte bulunan Onuf nükleusunda verilen refleks motor cevap, efferent kolu oluşturan pudendal sinir yolu ile hedef doku olan pelvik tabanın bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslarına ulaşarak koordineli bir kasılmaya yol açar (3).

Bir diğer dikkate değer bulgu ise, ejakülasyon sonrası dönemde bir miktar semenin mesane içine reflüsüdür. Bunun sebebi, prostatik uretranın superior ve orta kısmını da ventralden saran bu sfinkterin kasılmaları ile bir miktar semenin sağılma benzer bir şekilde ters yönde hareket etmesidir. Benzer bir mekaniz-

ma, işemenin istemli olarak aniden kesilmesi durumunda, prostatik uretrada kalan idrarın mesane içine geri dönmesi sırasında da gerçekleşmektedir (42).

Ejakülatuar dinamikler ile ilgili olarak bu bölümde söz edilecek son mekanizma, prostatik uretra ve sfinkterler arasındaki koordinasyonun bir tür "emme-basma pompa" etkisi yaratmasıdır. Buna göre, ritmik kontraksiyonların gevşemesi sırasında genital sekresyonlar uretra lümenine emilmekte, kasılma sırasında ise antegrad olarak "pompanmaktadır" (16).

Ejakülasyonun Moleküler Biyolojisi

Bu bölümde ejakülatuar yanıtla, serotonerjik, adrenerjik, purinerjik, dopaminerjik ve oksitosinerjik sistemler ile hormonların ve son dönemlerin güncel molekülü olan nitrik oksitin etkileşimleri ele alınacaktır. Literatürdeki bilgi her zaman "ejakülasyon" merkezli olmadığından, sunulmakta olan bilgilerde de ejakülasyon, "bir cinsel cevap aşaması" olarak ele alınacak ve yukarıda sayılan hormon, nörotransmitter, reseptör ve mesajcı moleküllerin birbirleriyle ve bu cinsel cevapla olan etkileşimleri irdelenecektir. Bu etkileşimlerin bir özeti Tablo 1'de sunulmaktadır.

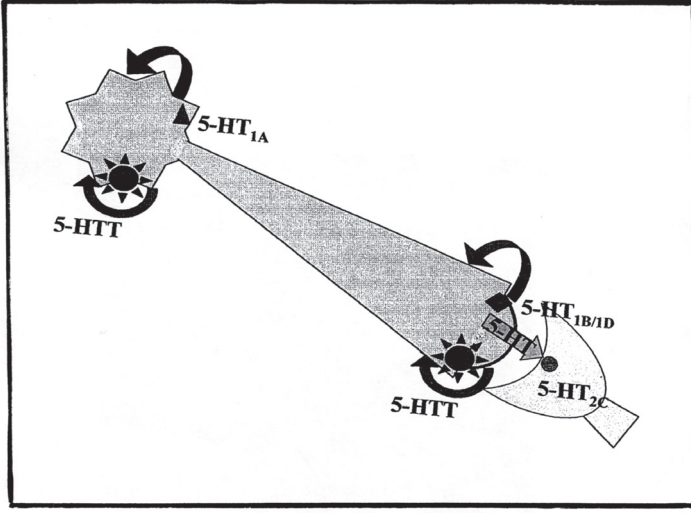
Dopamin Pozitif / Serotonin Negatif Hipotezi

1969 yılında, Tagliamonte sıçanlarda serotonerjik sistemin erkek cinsel aktivitesi üzerine inhibitör etki yaptığını göstermiştir (45). Kondo ve Yamanouchi ise bu inhibitör etkinin, median raphe nukleusundaki serotonerjik nöronlar üzerinden olduğunu bildirmiştir (46). Lorrain ve arkadaşları da, anterior lateral hipotalamus ve MPOA'da ekstrasellüler 5-HT

artışının ejakülasyonu inhibe edebileceğini ve ejakülasyon sonrası cevapsız dönemden sorumlu olduğunu iddia etmişlerdir (47). Serotonerjik sistemin santral yerleşimi ile ilgili bilgi, "refleks merkezi" başlığı altında özetlenmiştir.

Radioligand bağlama teknolojisi ile bu gün en az 16 farklı 5-HT reseptörü ayırt edilmekte ve farklı reseptör alt tiplerinin birbirine zıt etkileri öngörülmektedir. Örneğin 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonu ejakülatuar latans zamanını kısaltırken (Ejakülasyonu kolaylaştırır), 5-HT_{1B} reseptörlerinin aktivasyonu erkek sıçanlarda ejakülatuar davranışı inhibe etmektedir (48). 5-HT_{2C} reseptör agonistleri ile ejakülasyon latansı uzamaktadır (3,31,49). Berendsen ve Broekkamp ise 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonunun, 5-HT_{2C} reseptör aktivasyonu ile zayıfladığını hatta bloke olduğunu göstermişlerdir (50). Nihayet Rehman ve arkadaşları farklı lokalizasyonlardaki (Beyin, raphe, spinal kord ve otonom ganglionlar gibi) 5-HT_{1A} reseptörlerinin cinsel davranışı birbirine zıt yönlerde modüle edebileceğini öne sürmektedir (51). Serotonerjik nöronlar değişik mekanizmalarla kendi aktivitelerini düzenlerler. Bunlardan, 5-HT_{1A} reseptörleri, somatodendritik otoreseptörlerdir. Benzer şekilde 5-HT_{1B/1D} reseptörleri de presinaptik otoreseptörlerdir. Ayrıca 5-HT taşıyıcılar (5-HTT) da, re-uptake sürecindeki rolleri ile oteoregülasyona katılırlar (3) (Resim 6).

5-HT_{1A} (hücre gövdesi ve dendritlerde yoğun) reseptörlerinin uyarılması ile nöronların "ateşleme hızı" düşer. Normal fizyolojik şartlarda "endojen 5-HT", bu reseptörleri aktive eder. Kesin bilinmemekle beraber, bu endojen 5-HT'in sinaptik salınımdan farklı olan somatodendritik salınımla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sistemik ya da lokal olarak



Resim 6. Serotonerjik Nöron, Postsinaptik Nöron, Reseptörleri ve Serotonerjik İleti (3).

verilen, selektif 5-HT_{1A} reseptör agonisti (8-OH-DPAT / flesinoxan) ile sinaptik Aralığa 5-HT salınımı önlenmektedir (3).

5-HT_{1B/1D} otoreseptörleri, presinaptik reseptörler olup aktive edildiklerinde sinaptik salınımı inhibe ederler. Böylece postsinaptik reseptörlerin aşırı uyarılması önlenmektedir. Çünkü, aşırı uyarılma desensitizasyona yol açacaktır (3).

Bu reseptörlerin dışında, sinaptik aralığa salınan 5-HT'nin hemen uzaklaştırılması ile görevli olan 5-HT taşıyıcılar (5-HTT) hem sinaptik aralıkta hem de hücre ve dendritlerde bol miktarda bulunmaktadır. Hatta, glial hücrelerde de bir taşıyıcı sistemi bulunmaktadır. Bu taşıyıcıların blokajı (SSRIs) ile sinaptik 5-HT artsa da eş zamanlı olarak 5-HT_{1A} reseptörleri çevresinde ve hatta postsinaptik 5-HT_{1B/1D} reseptörleri çevresinde de 5-HT artışı olacağından salınım da inhibe olacaktır. Bu konudaki kritik nokta, kronik kullanım sonucu 5-HTT'lerin sürekli blokajı ve otoreseptörlerin sürekli uyarılma sonucu duyarsızlaşmaları ile 5-HT salınımı da daha az inhibe edilecek

ve sonuç olarak 5-HT nörotransmisyonu artacaktır.

Buraya kadar anlatılanlar tablo 1 üzerinde şematize edilmektedir. Bu bilgilerin klinik anlamda en önemli sonuçları prematür (Erken) ejakülasyon patogenezine getirilen açıklamalar ve buradan hareketle düzenlenen tedavi edici yaklaşımda gözlenebilir. Waldinger ve Olivier, prematür ejakülasyonun nörobiyolojik açıklamasında, santral 5-HT_{1A} reseptörlerinde aşırı duyarlılığın, 5-HT_{2C} reseptörlerinin ise duyarsızlığının rolü olduğuna dikkat çekmektedirler (3). Tedavi edici yaklaşımda da, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRIs), taşıyıcı blokajı ile 5-HT nörotransmisyonunu artırmaktadır (3). Bu da ejakülatuar reflekslerin inhibisyonuna neden olmaktadır. Ancak, farklı SSRI ilaçlar, farklı reseptörler üzerinden etki gösterebilmektedir (52). Örneğin, Olivier ve arkadaşları (53) fluvoksamin etkisinin öncelikle 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinden, fluoksetin ve paroksetin etkisinin ise öncelikle 5-HT_{2C} reseptörleri üzerinden olduğunu ileri sürmektedir.

Emisyon ve ejakülasyon, MPOA ve PVN'ü içeren önbeyin yapıları tarafından entegre edilen cinsel davranışın bir aşamasıdır. Aşırı olmayan D1/D2 dopamin agonistleri karışımı (Apomorfine) ile ya da D1 agonistlerinin MPOA'ya mikroenjeksiyonu ile parasempatik tonus artışı ve ereksiyon ortaya çıkarken, daha yüksek dozlardaki karışımlar ya da selektif D2 agonistleri ile emisyon ve ejakülasyon ortaya çıkarılabilir (10,33).

Dopamin (DA), cinsel ilişki öncesi ve sırasında salınarak, varolan tonik inhibisyonu ortadan kaldırır ve sensorimotor entegrasyonu artırır. Direkt olarak olmasa da dolaylı olarak cinsel uyarıya verilen cevabı kolaylaştırmaktadır. Cinsel uyarı, üç merkezde DA salınımına yol açar: Nigrostriyal sistem (Uyarana cevap vermeye hazır olma ve motor entegrasyon), mesolimbik sistem- özellikle nükleus accumbens-(şehvet davranışı ve güçlenmesi) ve medial preoptik sistem (genital reflekslerin koordinasyonu ve motor yanıtın güçlenmesi) (33).

Serotonin'in libido, ejakülasyon ve orgazm üzerine inhibitör etkisinin, santral sinir sisteminde dopamin seviyesindeki azalma ile olduğu düşünülmektedir (33,54).

Ejakülasyon ve Hormonlar

Oksitosin'in (OT), santral sinir sistemindeki hafıza ve anelik davranışlarına olan etkileri dışında birçok deneysel çalışmada, belli memeli türleri için cinselliği uyarıcı bir etkisi olduğu da gösterilmiştir (55). Düşük düzeylerde ejakülatuar cevabı kolaylaştırır ya da başlamasını hızlandırır, yüksek dozlarda ise cinsel davranışı inhibe eder (32). Bu sürecin tersi yönde de işlediği, yani taktik erotik uyarıların, nörohipofizden OT salınımı için güçlü bir uyarıcı olduğu

da bilinmektedir (55). Ejakülasyondan sonra, plazma OT seviyesi belirgin olarak artar (32). Oksitosin, periferde, pelvik organlarda düz kas kontraksiyonlarını kolaylaştırır. OT reseptörleri, tunika albuginea, epididim ve vaz deferente saptanmıştır. Santral olarak OT, PVN'de nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini artıran güçlü bir proerektel mediatördür (55). Oksitosinerjik nöronlar, PVN'un parvosellüler nükleusunda bulunur ve spinal kordun alt seviyelerine uzanımlar gönderirler. Söz konusu bu uzanımlar, genital organların sempatik ve parasempatik inervasyonunu düzenler (32).

Ancak, oksitosinin ejakülasyon latansı ve ejakülatın kalitesine etkisini araştıran çalışmalarında, Walch ve arkadaşları, intranasal OT öncesi ve sonrasında belirgin bir fark saptamamışlardır (55). Oksitosinin penil reflekslerde minör bir rolü olduğunu ifade eden yayınların (32) aksine, fluoksetin ile elde edilen ejakülasyondaki gecikmenin mekanizması olarak OT salınımının inhibisyonu da gösterilmektedir (56). Benzer şekilde, oksitosinerjik nöronların, serotonerjik reseptörler içerdiğini bildiren çalışmalar da vardır (31).

Östrojen ve androjenlerin, cinsel davranış üzerine olan güçlü etkileri bilinen ve gözlenebilen gerçeklerdir. Steroid hormonlar, sensorimotor entegrasyonu etkileyerek, cinsel uyarıya verilen yanıtı kolaylaştırmaktadır. Bu da, olasılıkla bir ya da daha fazla nörotransmitterin salınım veya etkinliğini değiştirerek gerçekleşmektedir (33). Normal androjen seviyesine sahip olmayan olgularda, penil duyarlılık eşliğinin daha düşük olduğu, tedavisiz hipogonadotropik olguların vibrotaktik uyarıya daha hassas oldukları ve kronik testosteron tedavisinin bu duyarlılığı azalttığı da bildirilmiştir (57).

Testosteron (T), MPOA'da DA salınımını kolaylaştırarak etki göstermektedir. Kastre deneklerde, MPOA dokusunda DA sentezi ve depolanmasında bir sorun olmadığı ancak salınımında azalma olduğu gösterilmiştir. Hatta bu yöndeki eksiklik, cinsel eylem başlatılabildiğinde bu kez ejakülatuar cevabın daha kolay ortaya çıkmasına yol açmaktadır, çünkü deşarj olan fazla miktardaki DA, otonom dengeyi sempatik sistem lehine, dolayısı ile ejakülasyon lehine etkilemektedir (33).

Testosteron, bu düzenleyici rolü NOS üzerinden gerçekleştirmektedir. Erkek sıçanlarda, T'nun NOS'u artırdığı, kastrasyonun ise erkek hamsterlerde NOS-pozitif nöronları azalttığı bildirilmiştir (33). NO, DA salınımında rolü olan bir moleküldür. Bir yandan katekolamin salınımını artırırken diğer yanda da geri emilimini inhibe eder. L-arginin, MPOA'da ekstrasellüler DA seviyesini artırır ve bu artış NOS inhibitörü ile bloke edilebilir. Böylece, T etkisi ile MPOA'da artan NOS aktivitesi sonucu daha çok NO oluşarak DA salınımını artırmakta ve genital refleks ve cinsel cevaplar daha güçlü olmaktadır (33,58).

Seks hormonlarının, cinsel davranış üzerine etkilerinin bir mekanizması da serotonerjik sistem üzerinde olmaktadır. Kastrasyon, 5-HT_{2A} reseptör dansitesini, frontal, singulat ve priform kortekste, olfaktor tuberkülde ve nükleus accumbenste azaltmaktadır. Fink ve arkadaşlarının çalışmaları ile estradiol ve testosteronun (Olasılıkla estradiole dönüşüm üzerinden) direkt genomik etki yolu ile dorsal raphede 5-HT_{2A} reseptör genini artırdığı ileri sürülmektedir. Ancak buradaki serotonerjik nöronlar estradiol reseptörleri içermediğinden, transinaptik uyarılma ile 5-HT_{2A} geni transkripsiyono-

nu daha kuvvetli bir olasılıktır (59). Nihayet, hormonlar ve nörotransmitterler arası karşılıklı etkileşime verilebilecek diğer örnekler, 5-HT_{2A} aktivasyonunun, GnRH sentezini inhibe edebilmesi, östrojenlerin ise D2 reseptör dansitesini artırmasıdır (59).

Ejakülasyonun hümorale kontrolü kapsamında bir diğer mekanizma da, torakolomber sempatik sistemin adrenal medullası üzerinden sağladığı kontrolüdür. Köpeklerde majör splanknik sinirin uyarılması emisyonuna yol açmakta ve bu süreç, intermezenterik pleksusun kesilmesi ile (Bu sinir kesilirse majör splanknik sinir ile hipogastrik sinir ilişkisi ortadan kalkacaktır) değişmemektedir. Bu bulgunun açıklaması, majör splanknik sinirden innerve olan adrenal medulladan katekolamin deşarjıdır. Dolayısı ile torakolomber spinal kord direkt olarak innervasyon yolu ile ve dolaylı olarak da adrenal medullası üzerinden hümorale yol ile vaz deferensin kontraksiyonlarını ve ejakülasyona etki etmektedir (39).

Adrenoseptörler

Kalın musküler tabakası ile vaz deferens, seminal emisyon sırasında güçlü kasılmalar gösterir. İnsan için, bu kasılmalarda en temel mekanizma post-junctional α_1 adrenoseptörler üzerine norepinefrin (NE) etkisi ile olur. Sıçanlar için ise hem adrenerjik hem de purinerjik mekanizmalar söz konusudur. Vaz deferenste ifadesini bulan adrenoseptörlerden, post-junctional α_{1A} ve α_{1B} reseptörler kontraksiyona aracılık ederken, prejunctional α_{1D} ve α_2 reseptörler, NE salınımını inhibe ederler. α_1 adrenoseptörler üzerine antagonist etki gösteren preparatlar, direkt olarak vazal kontraktileti ve emisyonu aşamasını inhibe ederler. Bu yönlere ile bazı α -blokerler

prematür ejakülasyon tedavisinde kullanım alanı bulmaktadır (60).

Hsieh ve arkadaşlarının çalışmasında, sıçanlarda splanknik sinirlerin elektriksel uyarılmasına cevaben seminal vezikül basıncında oluşan artışın, SSRI ve α -bloker ajanlar ile gösterdiği değişiklikler değerlendirilmiştir (61). Fluoksetin, seminal veziküldeki basınç artışını önlemede prazosinden çok daha etkili bulunmuştur. Çalışmada referedilen literatürlerde, santral serotonerjik nöronların yok edilmeleri durumunda, elektriksel uyarıya seminal veziküllerdeki cevabın belirgin artması ve bunun tersine, santral ve periferik noradrenerjik nöronların ortadan kaldırılmaları durumunda, elektriksel uyarı ile seminal veziküllerdeki cevabın anlamlı olarak değişmemesi nedeniyle, Hsieh ve arkadaşları, noradrenerjik sistemin emisyon sürecindeki katkısının dolaylı olabileceği yorumunu yapmaktadırlar.

Adrenerjik reseptörler üzerinden ejakülatuar reflekslere etki eden ilaçlar arasında, Selektif serotonin geri alım inhibitörleri SSRI de bulunmaktadır. Prematür ejakülasyon tedavisinde, santral etkileri (5-HTT blokajı) nedeniyle kullanılan bu ajanların bazıları periferik olarak da güçlü α_1 -adrenoseptör blokajı yapabilmektedir. Seo ve arkadaşları, tüm proksimal sempatik sinirler ve adrenal venleri keserek, santral sempatik etkiyi bloke ettikleri sıçanlarda, klomipramin ve sertralinin periferik etkilerini in-vivo olarak, intraluminal vazal basınç ölçümleri ile değerlendirmişlerdir. Klomipramin ile daha belirgin olmak üzere her iki preparat da periferik α -adrenoseptör bloker etki göstermişlerdir (60).

Diğer yandan, α_2 -adrenoseptör antagonistlerinin genel anlamda cinsel davranışı kolaylaştırıcı bir etkisi olduğu da

bilinir. Yohimbin (α_2 -adrenoseptör antagonistisi prototipi) ejakülatuar kapasiteyi bifazik bir şekilde etkiler. Buna göre, düşük dozlarda ejakülat volümünü artırırken, yüksek dozlarda ejakülatuar kapasiteyi azaltır. Ayrıca, ardışık ejakülasyonlar ile ejakülasyon kapasitesinde gözlenen azalmanın, α_2 -reseptör antagonistleri kullanıldığı önlendiği de saptanmıştır. Bu etkinin, preganglionik ve postganglionik sempatik sinirlerde aktivite artışı ile olduğu düşünülmektedir. Yüksek dozlardaki ejakülasyon üzerine inhibitör etkinin açıklanması ise yohimbin'in, α_1 -reseptör antagonistisi etki gösterebilmesi ve ayrıca da tam bir 5-HT_{1A} reseptör agonisti gibi davranması şeklinde olmuştur (62).

Pürinerjik Sistem

Mediatörü olan ATP, noradrenalin ile beraber sempatik sinirlerden salınarak P2X reseptörleri vasıtası ile membran depolarizasyonu ve kontraksiyon yaptırır. Sıçan vaz deferensinde P2X reseptörleri izole edilmiştir. Sempatik sinir uyarısına verilen kontraktıl cevabın büyük kısmından sorumludur (%79±5.5) ve bu reseptörlerden yoksun farelerde ejakülat içinde sperm azalarak %90 oranında fertilitenin bozulduğu gösterilmiştir (63).

NO/cGMP Yolu

Abdel-Hamid ve arkadaşları, sildenafilin, prematür ejakülasyon olgularında terapötik etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (64). Her ne kadar çalışmacıların bakış açıları psikojenik ağırlıklıysa da gerek bu raporda, gerekse de birçok farklı çalışmada, NO/cGMP yolunun ejakülatuar süreçlerde oynadığı rollere işaret edilmektedir.

Emisyon için seminal vezikül düz kaslarının kasılmaları gereklidir. Heuer

Tablo 1. Ejakülasyon ile ilgili çeşitli molekül ve reseptörlerin etki mekanizmaları ve ejakülasyon üzerine etkileri

Molekül / Reseptör		Etki mekanizması	Ejakülasyona etki
5-HT-1A agonisti	(48)	Sinaptik aralığa 5-HT salınımının inhibisyonu	Kolaylaştır
5-HT-2C reseptörü	(49,50)	(Santral) 5-HT transmisyonu (Periferik) 5-HT1A reseptör inhibisyonu	İnhibe olur
5-HT-1B/1D reseptörü	(39)	Sinaptik aralığa 5-HT salınımının inhibisyonu	Kolaylaştır
5-HTT blokajı (kronik SSRI)	(3) (60)	(Santral) 5-HT transmisyonu artar (Periferik) α 1-blokaj	İnhibe olur
Yüksek D1/D2 agonisti D2 reseptörü	(10,33)	MPOA ve PVN'da etkili, tonik inhibisyonu kaldırır, sensorimotor entegrasyonu artırır	Kolaylaştır
Oksitosin (düşük doz)	(32,55)	(Santral) PVN'da NOS aktivitesi artar (Periferik) Pelvik organ düz kas kasılması	Kolaylaştır
Testosteron	(33)	NOS artışı, NO artışı, MPOA'da DA artışı	Kolaylaştır
Östrojen	(59)	D2 reseptör dansitesi artar	Kolaylaştır
Norepinefrin	(60)	Post-junctional α 1A ve 1B üzerinden	Kolaylaştır
ATP ve P2X reseptörü	(63)	Sempatik inervasyonun mediyatörü	Kolaylaştır
NO / cGMP	(69,70) (65,66)	(Santral) MPOA'da sempatik tonusu azalır; (periferik) düz kas gevşemesi (vaz deferens ve seminal vezikülde)	İnhibe olur

ve arkadaşları, in-vitro çalışmalarında NO donörü ajanların, etkin olarak bu kasılmaları önleyebildiğini göstermiştir. Dolayısı ile seminal vezikül kontraksiyonlarının, NO ve cGMP yapım/yıkımı üzerinden düzenlendiği ve NO donörleri ile ejakülatuar fonksiyonun hiperekstabilitesinin düzeltilebileceği ifade edilmektedir (65). Hull ve arkadaşlarının çalışmasında NOS inhibitörü (NAME) ile doza bağımlı olarak, sıçanlarda ereksiyonun inhibe olduğu ancak emisyonun güçlendiği saptanmıştır (66).

Buradan hareketle, NO'nun ereksiyonu stimüle edici etkisinin yanı sıra seminal emisyonu inhibe ettiği ve bunu da olasılıkla, sempatik sistem aktivitesini azaltarak yaptığı ifade edilmektedir (66). Bununla uyumlu şekilde, eNOS geni olmayan farelerde, geni intakt olanlara oranla ejakülasyonun daha yüksek oranda gerçekleşebildiği saptanmıştır (67,68). Periferdeki bu etkinin dışında, NO aktivitesinin, MPOA'da sempatik tonusu azaltarak da ejakülasyonu tonik olarak inhibe ettiği bildirilmektedir (64,69,70).

Bunların dışında, NO'nun emisyonu kolaylaştırıcı bir etkisi de bulunmaktadır ve bunu MPOA'da DA salınımını artırarak gerçekleştirmektedir (33,63).

Son olarak, ejakülasyonun moleküler biyolojisi ile ilgili güncel birkaç çalışmadan daha bahsedilecektir. Magnezyum seviyesindeki azalma, vaz deferensin kontraktilesinde artışa, dolayısı ile emisyon ve ejakülasyonda kolaylaşmaya yol açmaktadır. Bununla ilgili mekanizmalar, NO azalması ve hücre içi kalsiyum artışı ile kontraktilitenin de artması olarak ifade edilmektedir (71).

Yağ hücresi kökenli olan Leptin hipotalamusu besin alımı konusunda bilgilendiren bir sinyal hormonu olup cinsel davranışın düzenlenmesinde de etkilidir. Leptin verilmesi, serotonin metabolizmasını stimüle eder. Atmaca ve arkadaşları, serum leptin seviyesi ile intravajinal ejakülasyon latansı arasında negatif bir ilişki saptamışlardır (54,72,73).

Özet ve Sonuç

Bu bölümde, her türlü cinsel uyarılma ile başlayan ve hem otonom sistemin (Parasempatik ve sempatik) hem de somatik sistemin (Sensorial ve motor) aracılığı ile gerek üst merkezlerin algısına gerekse de bu üst merkezlerin modülasyonundaki spinal reflekslere yol açarak gerçekleşen cinsel tepkinin bir aşaması olan ejakülasyon, tüm boyutları ile irdelenmiştir. Normal cinsel cevabın hedeflenen son aşaması gibi gözükse de ejakülasyon fiziolojisi için ne ereksiyon ne de orgazm bir önşart ya da eşlik eden bir süreç özelliği taşımamaktadır.

Erken boşalma tedavi seçeneklerinin irdelenmesi ile birlikte yaklaşımda da yaşanan güncellenme (Etyopatogenezde psikolojik faktör ağırlığından nörobiyolojik faktörlere geçiş) gibi ejakülasyonun

karmaşık fiziolojisi ile ilgili daha önceden kabul görmüş bazı teoriler de (Örneğin basınç odası teorisi gibi) bugün yerini anatomik ve histolojik yeni iddialara bırakmış gözükmektedir.

Ancak bu konuda son sözlerin henüz söylenmediği dikkate alınacak olursa, araştırmaların devam ettiği bu alanla ilgili bu bölümde, bir sonraki baskıda yeniden güncelleme yapılması kaçınılmaz gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Lundberg PO, Brackett NL, Denys P, Chartier-Kastler E, Sonsksen J, Vodusek DB.: Neurological Disorders: Erectile and Ejaculatory Dysfunction. In Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R (eds): Erectile Dysfunction. United Kingdom, Health Publication Ltd, 2000;591-645.
2. Recker F, Goepel M, Otto T, Krege S, Wernli M, Stucki P, Tscholl R, Rubben H. An intraoperative seminal and prostate emission test as a control for nerve-sparing procedures in primary and secondary retroperitoneal lymphadenectomy. Br J Urol. 1996;77:133-7.
3. Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. Behav Brain Res. 1998;92:111-8.
4. Anafarta K.: Seminal emisyon, ejakülasyon, orgasm In Özdiler E, Aydos K (eds). Klinik Androloji. Ankara Üniversitesi Basımevi, 2000;329-36.
5. Yılmaz U, Aksu M. The postejaculatory refractory period: a neurophysiological study in the human male. BJU Int. 2000;85:1093-6.
6. Giuliano F. Neurophysiology of Erection and Ejaculation. J Sex Med. 2011;8:310-5.
7. Master VA, Turek PJ. Ejaculatory physiology and dysfunction. Urol Clin North Am. 2001;28:363-75.
8. Hendry WF. Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. Br J Urol. 1998;82:331-41.

9. Yang CC, Bradley WE. Reflex innervation of the bulbocavernosus muscle. *BJU Int.* 2000;85:857-63.
10. Hendry WF, Althof SE, Benson GS, Haensel SM, Hull EM, Kihara K, Opsomer RJ. Male orgasmic and ejaculatory disorders In Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R (eds): *Erectile Dysfunction.* United Kingdom, Health Publication Ltd, 2000;477-506.
11. Sonksen J, Ohl DA, Wedemeyer G. Sphincteric events during penile vibratory ejaculation and electroejaculation in men with spinal cord injuries. *J Urol.* 2001;165:426-9.
12. Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennely M, Montorsi F, Kim ED, Finkbeiner AE, Pommerville PJ, Colopy MW, Wachs BH. Vardenafil Study G. Vardenafil improves ejaculation success rates and self-confidence in men with erectile dysfunction due to spinal cord injury. *Spine.* 2008;33:709-15.
13. Wieder JA, Brackett NL, Lynne CM, Green JT, Aballa TC. Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory-induced ejaculation in men with spinal cord injuries. *Urology.* 2000;55:915-7.
14. Bird VG, Brackett NL, Lynne CM, Aballa TC, Ferrell SM. Reflexes and somatic responses as predictors of ejaculation by penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2001;39:514-9.
15. Schuster TG, Ohl DA.: Diagnosis and treatment of ejaculatory dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2002;29:939-48.
16. McMahon CG, Samali R. Pharmacological treatment of premature ejaculation. *Curr Opin Urol.* 1999;9:553-61.
17. Perretti A, Catalano A, Mirone V, Imbimbo C, Balbi P, Palmieri A, Longo N, Fusco F, Verze P, Santoro L. Neurophysiologic evaluation of central-peripheral sensory and motor pudendal pathways in primary premature ejaculation *Urology.* 2003;61:623-8.
18. Carro-Juarez M, Rodriguez-Manzo G. Sensory and motor aspects of the coital reflex in the spinal male rat. *Behav Brain Res.* 2000;108:97-103.
19. Giuliano F, Clement P. Physiology of Ejaculation: Emphasis on Serotonergic Control. *Eur Urol.* 2005;48:408-17.
20. Halata Z, Munger BL. The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis. *Brain Res.* 1986;371:205-30.
21. Xin ZC, Choi YD, Rha KH, Choi HK. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol.* 1997;158:451-5.
22. Cavalotti C, Malinovsky L, D'Andrea V. ultrastructure of lamellar complexes in glomerular Krause spherical corpuscles. *Ital J Anat Embryol.* 1995;100:573-8.
23. Yang CC, Bradley WE. Innervation of the human anterior urethra by the dorsal nerve of the penis. *Muscle Nerve.* 1998;21:514-8.
24. Herbert J. The role of the dorsal nerves of the penis in the sexual behaviour of the male rhesus monkey. *Physiol Behav.* 1973;10:293-300.
25. Breza J, Abosei S, Lue TF. Anatomy of the penis *Atlas Urol Clin N America.* 1993;1:1-8.
26. Yang CC, Bradley WE. Peripheral distribution of the human dorsal nerve of the penis. *J Urol.* 1998;159:1912-6.
27. Paick JS, Donatucci CF, Lue TF. Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: microdissection study in adult male cadavers *Urology.* 1993;42:145-49.
28. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science.* 2002;297:1566-9.
29. Liu YC, Salamone JD, Sachs BD. Impaired sexual response after lesions of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in male rats. *Behav Neurosci.* 1997;111:1361-7.
30. Yells DP, Hendricks SE, Prendergast MA. Lesions of the nucleus paragigantocellularis: effects on mating behavior in male rats. *Brain Res.* 1992;596:73-9.
31. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol.* 2002;168:2359-67.
32. Ackerman AE, Lange GM, Clemens LG. Effects of paraventricular lesions on sex behavior and seminal emission in male rats. *Physiol Behav.* 1997;63:49-53.
33. Hull EM, Lorrain DS, Du J, Matuszewich L, Lumley LA, Putnam SK, Moses J. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav Brain Res.* 1999;105:105-16.

34. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science*. 2002;197:1566-9.
35. Borgdorff AJ, Bernabe J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol*. 2008;54:449-56.
36. Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annu Rev Sex Res*. 2005;16:190-216.
37. Holstege G. Central nervous system control of ejaculation. *World J Urol*. 2005;23:109-14.
38. Miller G. Neuroscience. Researchers thrilled with seminal discovery. *Science*. 2002;297:1460-1.
39. Kihara K, Sato K, Oshima H. Sympathetic efferent pathways projecting to the vas deferens. *Microsc Res Tech*. 1998;42:398-408.
40. Shafik A, Shafik AA, Shafik IA, El Sibai O. Physiological Considerations of the Morphologic Changes of the Testicles during Erection and Ejaculation: A Canine Study *Urol Int*. 2007;79:262-6.
41. Recker F, Tscholl R. Monitoring of emission a direct intraoperative control for nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy *J Urol*. 1993;150:1360-4.
42. Gil-Vernet JM, Alvarez-Vijande R, Gil-Vernet A, Gil-Vernet JM.: Ejaculation in men: a dynamic endorectal ultrasonographical study. *Br J Urol*. 1994;73:442-8.
43. Bohlen D, Hugonnet CL, Mills RD, Weise ES, Schmid HP. Five meters of H₂O: the pressure at the urinary bladder neck during human ejaculation. *Prostate*. 2000;44:339-41.
44. Ronzoni G, De Vecchis M. Preservation of anterograde ejaculation after transurethral resection of both the prostate and bladder neck. *Br J Urol*. 1998;81:830-3.
45. Tagliamonte A, Tagliamonte P, Gessa GL, Brodie P. Compulsive sexual activity induced by p-chlorophenylamine in normal and pinealectomized male rats. *Science*. 1969;166:1433-5.
46. Kondo Y, Yamanouchi K. Potentiation of ejaculatory activity by median raphe nucleus lesions in male rats: effect of p-chlorophenylalanine. *Endocr J*. 1997;44:873-9.
47. Lorrain DS, Matuszewich L, Friedman RD, Hull EM. Extracellular serotonin in the lateral hypothalamic area is increased during the postejaculatory interval and impairs copulation in male rats. *J Neurosci*. 1997;17:9361-6.
48. Hillegaart V, Ahlenius S. Facilitation and inhibition of male rat ejaculatory behavior by the respective 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists. *Br J Pharmacol*. 1998;125:1733-43.
49. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study with paroxetine, sertraline, and nefazodone. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:293-7.
50. Berendsen H, Broekkamp, C. Behavioural evidence for functional interactions between 5-HT receptor sub-types in rats and mice. *Br J Pharmacol*. 1990;101:667-73.
51. Rehman J, Kaynan A, Christ G, Valcic M, Maayani S, Melman A. Modification of sexual behavior of Long-Evans male rats by drugs acting on the 5-HT1A receptor. *Brain Res*. 1999;821:414-25.
52. Waldinger MD, van De Plas A, Pattij T, van Oorschoot R, Coolen LM, Veening JG, Olivier B. The selective serotonin re-uptake inhibitors fluvoxamine and paroxetine differ in sexual inhibitory effects after chronic treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;160:283-9.
53. Olivier B, van Oorschoot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13:9-14.
54. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A. The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study. *Int J Impot Res*. 2002;14:502-5.
55. Walch K, Eder R, Schindler A, Feichtinger W. The effect of single-dose oxytocin application on time to ejaculation and seminal parameters in men. *J Assist Reprod Genet*. 2001;18:655-9.
56. Cantor JM, Binik YM, Pfaus JG. Chronic fluoxetine inhibits sexual behavior in the male rat: reversal with oxytocin. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;144:355-62.
57. Burriss AS, Gracely RH, Carter CS. Testosterone therapy is associated with reduced tactile sensitivity in human males. *Hormon Behav*. 1991;25:195-205.

58. Tome AR, da Silva JC, Souza AA, Matos JP, Vale MR, Rao VS. Possible involvement of nitric oxide in pilocarpine induced seminal emission in rats. *Gen Pharmacol.* 1999;33:479-85.
59. Fink G, Sumner B, Rosie R, Wilson H, McQueen J. Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory *Behav Brain Res.* 1999;105:53-68.
60. Seo KK, Kim SC, Lee MY. Comparison of peripheral inhibitory effects of clomipramine with selective serotonin re-uptake inhibitors on contraction of vas deferens: in vitro and in vivo studies. *J Urol.* 2001;165:2110-4.
61. Hsieh JT, Chang HC, Law HS, Hsieh CH, Cheng JT. In vivo evaluation of serotonergic agents and alpha-adrenergic blockers on premature ejaculation by inhibiting the seminal vesicle pressure response to electrical nerve stimulation. *Br J Urol.* 1998;82:237-40.
62. Yonezawa A, Ando R, Watanabe C, Furuta S, Kutsuwa M, Sakurada S, Kimura Y. Alpha 2-adrenoceptor antagonists: effects on ejaculation, penile erection and pelvic thrusting behavior in dogs. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001;70:141-7.
63. Mulryan K, Gitterman DP, Lewis CJ, Vial C, Leckie BJ, Cobb AL, Brown JE, Conley EC, Buell G, Pritchard CA, Evans RJ. Reduced vas deferens contraction and male infertility in mice lacking P2X1 receptors. *Nature.* 2000;403:86-9.
64. Abdel-Hamid IA, El Nagggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 2001;13:41-5.
65. Heuer O, Uckert S, Machtens SA, Stief CG, Tsikas D, Frolich JC, Jonas U. Effects of various nitric oxide donating agents on the contractility and cyclic nucleotide turnover of human seminal vesicles in vitro. *Urology.* 2002;59:958-62.
66. Hull EM, Lumley LA, Matuszewich L, Dominguez J, Moses J, Lorrain DS. The roles of nitric oxide in sexual function of male rats. *Neuropharmacology.* 1994;33:1499-504.
67. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol.* 2002;168:2486-9.
68. Kriegsfeld LJ, Demas GE, Huang PL, Burnett AL, Nelson RJ. Ejaculatory abnormalities in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase (eNOS^{-/-}). *Physiol Behav.* 1999;67:561-6.
69. Pfaus JG. Neurobiology of sexual behavior. *Curr Opin Neurobiol.* 1999;9:751-8.
70. Chen J, Mabjeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation *Urology.* 2003;61:197-200.
71. Omu AE, Al-Bader AA, Dashti H, Oriowo MA. Magnesium in human semen: possible role in premature ejaculation. *Arch Androl.* 2001;46:59-66.
72. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Semercioz A, Ustundag B, Ayar A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation. *Arch Androl.* 2002;48:345-50.
73. Atamaca M, Kuloğlu M, Tezcan E, Üstündağ, Semerciöz A. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation before and after citalopram treatment. *BJU Int.* 2003;91:252-4.
74. Bear MF, Connor BW, Paradiso MA. *Neuroscience. Exploring the Brain.* 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
75. Lennart Heimer: *The Human Brain and Spinal Cord. Functional Neuroanatomy and Dissection Guide.* Springer Verlag, Heidelberg, 1983.
76. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijaen C. *The Human Central Nervous System. A Synopsis and Atlas.* 2nd edn. Springer Verlag, Heidelberg, 1981.

Üremenin Evrimi, Tarihçesi ve Felsefesi

Dr. Kaan Aydos

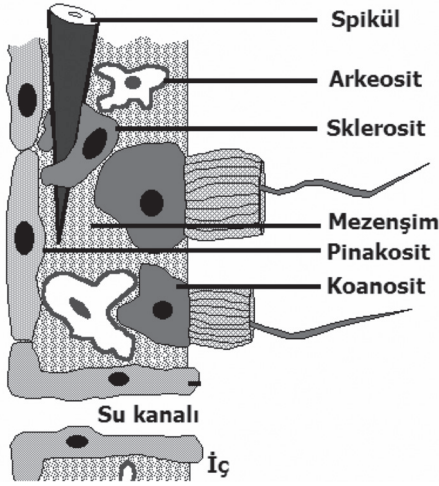
Elimizdeki kanıtlar, eşeyli üremenin en basit şekliyle 1.8 milyar yıl önce yaşamış ökaryot hücrelere kadar uzandığını ortaya koymaktadır. Buna öncülük edecek karşılıklı gen değişimi ise daha eskiye, yaklaşık 3 milyar yıl öncesine dayanmaktadır. Yaşayan ilk hücrenin ortaya çıktığı 3.8 milyar yıl ile gerçek anlamda rekombinasyonun ortaya çıktığı 1.8 milyar yıl arasında geçen yaklaşık 2 milyar yıl boyunca dünyamızın son derece renksiz ve monoton bir yaşam tarzına sahip olduğunu tahmin edebiliriz. Ancak bundan sonra, *Kambriyen* dönemine girildiğinde, canlılar renklenmeye ve çeşitlenmeye başlamışlardır. Geçmişteki hızlı değişimleri dikkate aldığımızda, ileride eşeyli üremenin geleceği konusunda son derece ilginç tartışmaları da beklememiz doğaldır.

Çevremizde, hayatımızı renklendiren birbirinden farklı değişik canlı çeşitlerini, hücreler arasındaki gen alış-verişine borçluyuz. Öyle bir gen alış-veriştir ki bu, milyonlarca farklı tür, rengârenk görünümleriyle karşımıza çıkar. Eğer genlerimiz arasında karşılıklı değişim, yani **rekombinasyon** olmasaydı her hücre kendisinin aynısını yaparak çoğalacak,

neticede etrafımız tamamen benzer canlılarla dolacaktı! Rekombinasyon ise ancak eşeyli üreme sonucunda kazanılmış bir özelliktir. Aslında yeryüzünde ilk canlı hücrenin belirlediği **3.8 milyar yıl** öncesini takiben yaklaşık **2 milyar yıl** boyunca bildiğimiz anlamda bir gen kaynaşması olmaksızın canlılar çoğaldılar. Neticede son derece karmaşık bir süreç içerisinde geçtikten sonra günümüz doğasında bitkiler ve hayvanlar çeşitlenmiş oldu.

Gelişmiş Hayvanlarda Eşeyli Üreme

Animalia olarak adlandırılan hayvanlar alemi, gametlerin eşleşmesiyle gelişen embriyo evresi sonucu oluşan çok hücreli organizmaları içerir. Koloni yaşamını aşmış en basit çok hücreli hayvan ise **süngerdir** (*porifera*). Günlük hayatımızda yakından tanıdığımız bir sünger, doğal ortamında esasen *arkeosit* ve *koanosit* hücrelerinden meydana gelir (Şekil 1). Günümüzden **570 milyon yıl** öncesine ait sünger fosilleri bulunmuştur. Süngerlerde eşeyli üreme vardır, yani erkek ve dişi gametlere sahiptir. Oositler arkeositlerden, sperm ise koanositlerden farklılaşan spermatogoniumdan gelişir



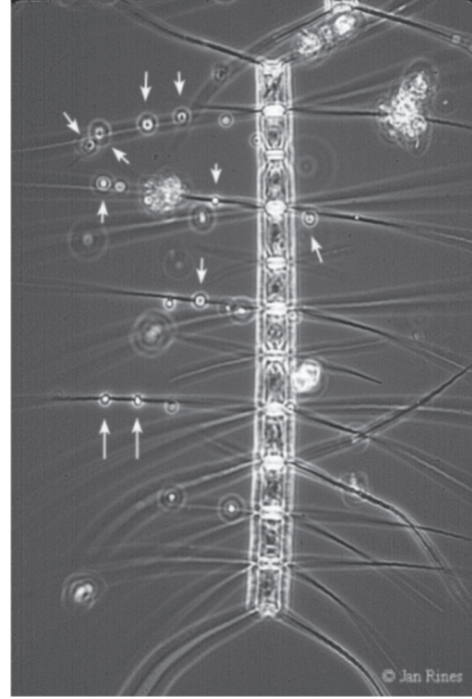
Şekil 1. Bir süngerin duvar kesiti.

<http://www.ucmp.berkeley.edu/index.html>

(1). Aslında koanositler tüm farklılaşmada kaynak rolü üstlenmiş olup, arkeositlerin de koanositlerden geliştiği yönünde bulgular vardır (2). Dolayısıyla, süngerlerde germ hücrelerinin orijin olarak **koanositler**'den menşei aldıkları söylenebilir.

Eşeyli Üremeye Geçiş Basamakları

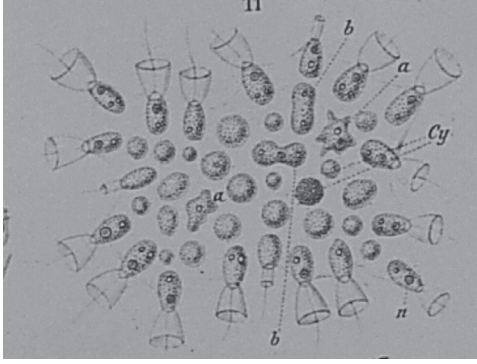
Bilinen en basit hayvan organizması olan süngerlerin yapısında bulunan ve germ hücrelerini oluşturan **koanositlerin** atası olarak da, choanoflagellata'lar gösterilmektedir (Şekil 2). Choanoflagellata'lar ise aslında tek tek yaşayan, bazen koloni oluşturan hücrelerdir. Gerçekten de, moleküler genetik çalışmalar 18s rRNA sekans analizi sonucu hayvanların choanoflagellata'dan gelişmiş olabileceğini ileri sürmektedir (3,4). Bunların hayvanlarla olan ilişkisi, hücre membranlarında saptanmış olan *kadherin* ve *tirozin kinaz* içermeleri ile önerilmektedir. Bilindiği gibi bu moleküller hayvanlarda hücre-hücre etkileşiminde ve sinyal ileti fonksiyonlarında rol alırlar (5).



Şekil 2. Choanoflagellata. Oklar choanoflagellata hücrelerini göstermekte. <http://thalassa.gso.uri.edu:16080/rines/ecology/choanofl.htm>'dan alınmıştır.

Choanoflagellata'da üreme tam tanımlanmış olmamakla birlikte, basit bölünme şeklinde **eşeysiz** yani aseksüel yolla olmaktadır. Gerçekten de, sentrioller yoktur ve mitoz plağı da belirgin değildir. Önce mitozla DNA kendini çoğaltır, sonra çekirdek ve arkasından flagellum ile hücre ikiye bölünürken mayoz görülmez (6).

Yaşayan choanoflagellata'lar arasında örnek olarak *Monosiga ovata* ve *Proterospongia* sayılabilir (7). Tek hücreli yaşam süren ve bölünerek çoğalan choanoflagellata'lar ile çok hücreli yaşam süren ve eşeyli çoğalan süngerler arasındaki kayıp halkanın, **proterospongia** kolonisi olduğu önerilmektedir (8). Proterospongiaların yapısı, dışarıda choanoflagel-

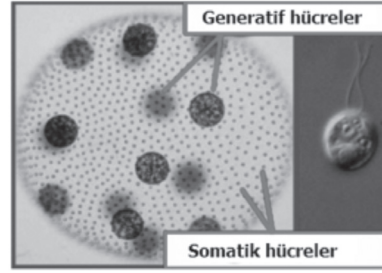


Şekil 2. Proterospongia kolonisi. Ortada amoboid, kuyruksuz, bölünerek çoğalan hücreler, çevresinde ise choanoflagellatlar görülmekte. Bu koloni yapısının, yıllar içerisinde çok hücreli süngerlere dönüştüğü kabul edilir. <http://www.ucmp.berkeley.edu/protista/proterospongia.html>'den alınmıştır.

lataların dizildiği, ortada ise amoboid hücrelerin bulunduğu koloni şeklindedir (Şekil 3). Koloninin büyümesi, ortadaki kuyruksuz amoboid hücrelerin bölünmesi ile olur. Henüz eşey hücreleri oluşturduklarına dair bir kanıt yoktur.

Koloni Yaşamında İlk Lokal Gamet Üretimi

Çok hücreli yaşam süren süngerlerdeki eşey oluşumu, öncülleri olarak kabul edilen ne **proterospongia** kolonilerinde ne de bunların yapıtaşları olan **choanoflagellata**'larda gösterilememiştir. O halde eşey oluşumunun **aradaki bir süreçte** geliştiği önerilebilir. Ancak, proterospongialar konusunda fazla bilgi de mevcut değildir. Dolayısıyla, koloni yaşamındaki üremeyi ortaya koyacak başka kaynaklara ihtiyaç vardır. Burada yardıma koloni yaşamları daha fazla araştırılmış olan diğer türler gelir. Örneğin choanoflagellatlar gibi kamçıları bulunan bitki benzeri hücrelerden (*phytoflagellata*) **volvocidae** ailesi, koloni yaşamı sürdüren canlılardır.



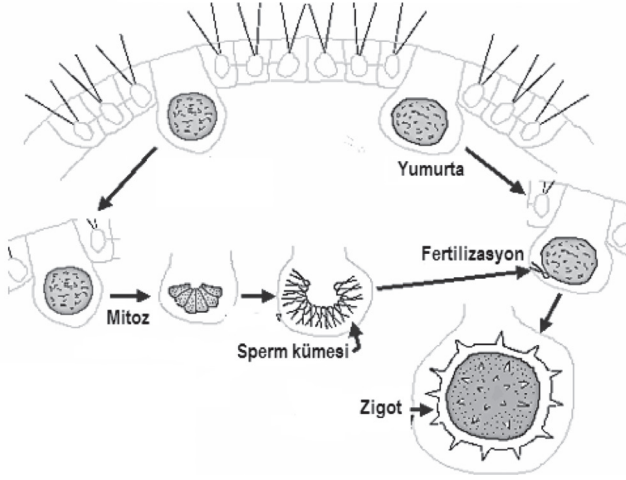
Şekil 3. Volvox kolonisinde iki tip hücre bulunur: Gametlere farklılaşacak olan generatif hücreler ile somatik hücreler.

<http://www.botany.hawaii.edu/faculty/zwebb/BOT311/Chlorophyta/Chlorophyta-4-00.htm>'den alınmıştır.

Kolonileri yassı ya da küre şeklinde olup, tatlı sularda gözlenebilir (9). Gametlerin nasıl ortaya çıktıkları konusu, bu grup içerisinde özellikle **volvox**'lar üzerinde yapılan çalışmalarla açıklık kazanmıştır.

Volvox'larda eşey hücreler vücudun belirli bir bölgesinde oluşmaya başlar (Şekil 3). Bunun anlamı, vücutta gonadların ilk lokalizasyonu başlıyor demektir. *Oogonium* denilen organdan tek ve hareketsiz yumurta, *antheridium* denilen organdan ise kamçılı, hareketli spermeler üretilir. Spermeler yumurtaya giderek onu döller ve zigotu yapar. Zigot'tan da mayoz ile haploid hücreler ve bunların çoğalmalarıyla da Volvox kolonileri meydana gelir. Ancak, bu tür Volvox'larda hem oogonium hem de antheridium aynı vücutta bulunmaktadır (Hermafrodit). Oysa biraz daha gelişmiş tiplerinde, bazı Volvox kolonileri sadece oogonium taşırlarken, diğerleri sadece antheridium taşırlar. Sonuç olarak bazı Volvox'lar yumurta, bazıları ise sperm üretmektedirler. Yani ilk defa **eşeyssel farklılaşma** ortaya çıkmıştır!

Örneğin *Volvox carteri* sadece iki tip hücre taşır; çok sayıda **somatik hücreler** ile 16 adet, üremeye yarayacak **generatif**



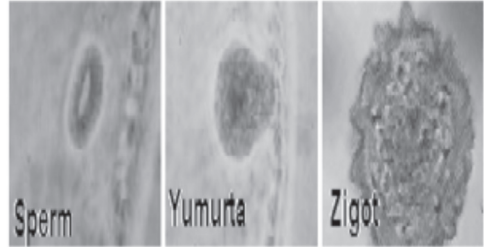
Şekil 4. *Volvox* kolonisinde bazı generatif hücrelerin mitoz ile çoğalmasyla meydana gelen 16-64 adet kıvrıklı sperm hücresi yumurtayı döller ve zigot oluşur. www.jochemnet.de/fiu/bot4404/BOT4404_28.html'den alınmıştır.

hücreler. Bazı generatif hücreler mitoz ile çoğalarak **spermi** meydana getirirken, diğerleri bölünmez ve **oosit** olarak kalır (Şekil 4 ve 5). Burada yumurta hücrelerinin gelişmesi, spermilerin salgıladığı faktörlerle olmaktadır. Örneğin, suda yaşayan ve ileri farklılaşma göstermiş günümüz birçok canlısında da benzer şekilde, erkek, sperm çıkardıktan sonra dişi yumurtlamaya başlamaktadır. İşte bu mekanizmanın ortaya çıktığı ilk basamak, uzun yıllar önce *Volvox* türlerinde görülmeye başlamıştır. Daha sonra, fertilizasyon ile diploid zigot oluşur. **Zigot** ise mayoz bölünme ile haploid duruma gelir ve koloniden ayrılarak ayrı bir yaşam döngüsü başlatır. Yeni döngüye giren zigot, mitoz ile hücre sayısını artırır ve 6. bölünmede yeniden generatif hücreler belirlemeye başlar. Bundan sonra olaylar aynı şekilde devam eder (10).

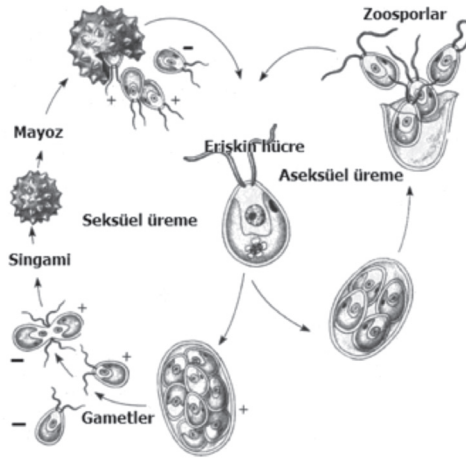
Görüldüğü gibi *Volvox*'lar, eşey hücrelerinin vücudun belirli bölgelerinde ortaya çıktığı ilk hücre kolonisini oluşturmuştur. Hayvanlarda choanoflagellatların bir araya gelerek oluşturdukları

süngerlerde de eşey hücrelerinin gelişiminin benzer şekilde olması olasıdır. Ancak ilk gametlerin ortaya çıkması *Volvox*'lara ait değildir. Kamçılı hücrelerin oluşturduğu *phytoflagellata* alt sınıfında daha basit organizmalara doğru gidildikçe bunu daha kolay görebiliriz.

Örneğin *Eudorina*'da koloniyi oluşturan hücre sayısı daha da azalarak 16-32'ye inmiştir. **Gonium** ise 4-32 hücrenin düz bir yüzey halinde bir araya gelmesiyle oluşur. Bunlarda yine eşeyli üreme vardır ama gametler birbirine eşittir (İzogami). Aslında bütün bu gördüğümüz organiz-



Şekil 5. *Volvox* kolonisinde embriyo gelişiminin histolojik görünümü. www.jochemnet.de/fiu/bot4404/BOT4404_28.html'den alınmıştır.



Şekil 6. *Chlamydomonas*'da gamet oluşumu ile eşeyli üreme ve normal şartlarda görülen eşeysiz üreme. <http://io.uwinnipeg.ca/~simmons/2152web/2152/lb3pg1.htm>den alınmıştır.

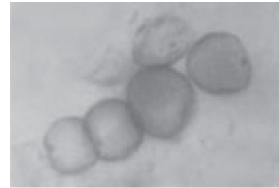
maların hücreleri, tek tek hücreler halinde yaşayan ve **Chlamydomonas** adı verilen yeşil alglerin kamçı hücrelerine benzer. Koloni oluşturmazlar ve iki adet kamçıları vardır. Eşeyli ürerler ama hücreler sperm ve yumurta olarak ayırt edilemezler.

Chlamydomonas hücresi önce DNA'nın kendini replike etmesini takiben basit bölünme yoluyla 8-32 adet, iki kamçısı bulunan hücre oluşturur (Şekil 6). Bu hücrelere **gamet** adı verilmektedir. İlk gametler olabilirler! Kuyruklu yapılarıyla **spermlerle benzerlik** bile kurmak mümkündür. Aslında bu gametler aynı zamanda hücrenin kendisidir. Bunlar da birbirleriyle birleşerek diploid zigotu yapar. Füzyon şeklinde gerçekleşen bu birleşme bir bakıma **eşeyli üreme** olarak kabul edilebilir. Bir bakıma diyoruz, çünkü gametler görünüm olarak farklılaşmış ya da özelleşmiş değildirler. Bununla birlikte, birleşen iki hücre her ne kadar şeklen birbirine benzemekteyse de, genetik bakımdan eşeysel farklılık gösterirler. Zigot, oluştuktan hemen sonra mayoz

bölünme geçirir ve 4 adet haploid hücre oluşturur. Bölünen zigot hücreleri kamçı içermezken, dış ortama dağıldıkları zaman ön taraflarında 2 adet kamçı çıkarırlar. İlginç olanı, bu hücreler kromozom sayısı bakımından haploiddir. Normal ortam şartlarında bölünme yoluyla **aseksüel** çoğalırlarken, örneğin ortamda nitrojen azalması ya da ultraviyole ışık olması gibi bir stres varsa derhal bu hücreler gamete farklılaşarak **eşeyli** üremeye başlar ve spor yapısında kist oluştururlar. Ortam şartları normale döndüğünde bu sporlar açılarak *Chlamydomonas* hücreleri etrafa saçılırlar. Ortam şartları normal sürdüğü müddetçe eşeysiz yani basit bölünmeyle çoğalmaya devam ederler (11).

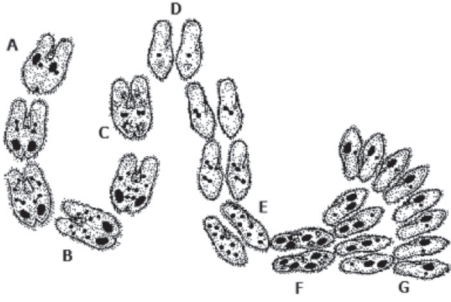
Eşeyli üreyeceği zaman *Chlamydomonaslar* genetik yönden tanımlanmış iki çeşit gamet oluştururlar; kuyruk kısımlarında adezyon molekülleri taşıyan ve taşımayanlar olarak, mating *types* (*mt*) **mt+** ve **mt-**. Sadece mating özellikleri farklı iki *Chlamydomonas* hücresi biraraya gelirse fertilizasyon olur. Bu da göstermektedir ki, ökaryot yapıdaki basit tek hücreliler de bile genetik yönden bir eşey ayrımı gelişmiş bulunmaktadır (12).

Günümüzden 540 milyon yıl önce *Chlamydomonas*'ın yaşadığı moleküler çalışmalarda gösterilmiştir. Bu tarihte *Chlamydomonas* ile birlikte yaşamış *Chlorella* adlı yeşil alge ait fosil kanıtlarına da sahibiz (Şekil 7) (13). Ökaryot hücre-



Şekil 7. Prekambriyen dönemine ait *chlorella* benzeri fosil.

http://www.sunchlorella.com/product/whats_chlorella.html'den alınmıştır.



Şekil 8. *P. caudatum*; A. Bir büyük (BÇ) bir küçük (KÇ) çekirdek içerir; B. KÇ mayoz ile dörde bölünür; C. BÇ ve 3 KÇ dejenere olur; D. Geri kalan KÇ mitoz ile ikiye bölünür; E. 8 çekirdekten 4'ü BÇ yapar, 3 KÇ dejenere olur; F. 4 BÇ ve 1 KÇ geride kalır; G. KÇ ile birlikte hücre 2 kez bölünür, ve neticede 1 BÇ ile 1 KÇ içeren yavrular meydana gelmiş olur.

<http://bioidiac.bio.uottawa.ca/Thumbnails/PROT018B-GIF.htm>'den alınmıştır.

lerden *Chlamydomonas*'da gördüğümüz eşeyli üremenin başlangıcını araştırabileceğimiz en basit canlı **paramecium**'dur (*Terliksi hayvan*).

Ökaryotlarda İlk Eşey Oluşumu

İlk ökaryot hücre fosilleri 1.7 milyar yıl öncesine aittir. Ökaryotik yaşama geçmekle birlikte üreme şeklinde de belirgin değişiklikler görülmeye başlar. Bu değişmeyi en güzel şekilde, tek hücreli ökaryot canlı olan **terliksi hayvanda** (*paramecium caudatum*) görebiliriz (Şekil 8). Terliksi hayvan, yüzeyi sillerle örtülü ve bir ağız açıklığı bulunan hücrelerdir. Tıpkı daha önceki prokaryotlar gibi **bölünerek** çoğalma yaparlarsa da, bazı durumlarda **eşeyli** yolla da ürerler.

Bir büyük bir de küçük olmak üzere 2 adet çekirdekleri vardır. Önce iki hücre, ağız ağıza gelecek şekilde birbirine yapışır. Her ikisinde de büyük çekirdekler dejenere olarak kaybolur. Diploid olan küçük çekirdekler ise **mayoz** bölünme

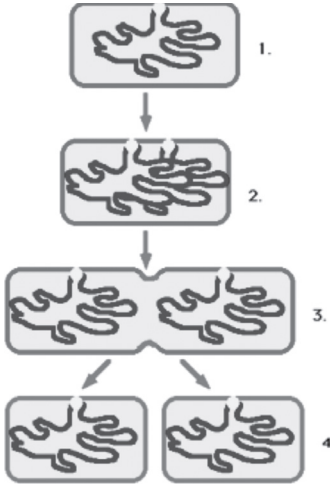
ile dörder adet **haploid** çekirdek oluştururlar. Bunlardan 3'ü dejenere olurken, sonuncusu mitoz ile 2 çekirdek yapar. Haploid iki çekirdekten biri, sitoplazmik bir köprüden yapışık olduğu diğer hücreye geçer. Diğer hücrenin haploid çekirdeği de bu hücreye geçer. Böylece çekirdekleri karşılıklı değiştirilmiş olunur. Gittikleri hücrenin haploid çekirdeği ile birleşerek, **diploid zigot** meydana gelir. Zigotun çekirdeğinde ise peş peşe geçirildiği mitoz bölünmeler neticesinde 8 adet çekirdek gelişir. Büyük olan dördü sağlam kalırken 3'ü dejenere olur. Sonuncu küçük çekirdek 2 kez mitoz geçirirken, hücre de bu mitozlarla iki kez bölünür ve her birinde bir büyük bir de küçük çekirdek bulunan yeni 4 terliksi hayvan meydana gelmiş olur. Bu üreme şekline **konjugasyon** adı verilir (14).

Çekirdeği ve hücre içi organelleri bulunan ökaryotik *P. caudatum*'da, en basit şekli de olsa mayoz bölünme ve eşeyli üremeyi görmekteyiz. O halde, eşey ayırımı daha basit yapıları hücrelerde gelişmiş olmalı.

Prokaryotlarda İlk Gen Alışverişi

Ökaryotik hücrelerden önce **prokaryot** hücreler yaşamaktaydı. Prokaryot hücrelerin günümüzde yaşayan örnekleri **bakteriler** ve **arkealardır**. Örneğin *siyanobakteriler*, *spiroketler* ve *enterik bakteriler* bu grup içinde sayılabilirler. Arkealardan ise *euryarchaeota*, *crenarchaeota* ve *korarchaeota* örnek olarak verilebilir (15).

Bildiğimiz kadarıyla **bir hücreliler**, günümüzden 1.2 milyar yıl öncesine kadar yeryüzündeki yaşayan tek canlılardı. Bu süre içerisinde bazı bakteriler porfirin molekülünü kullanarak fotosentez yapmaya, diğerleri ise oksijeni kullanarak aerobik solunum yapmaya başladı. DNA'larının çevresi ise bir membranla çevrelenerek ilk



Şekil 9. Bakteriler tek bir DNA heliksinden meydana gelmiş, halka şeklinde kromozoma sahiptirler. Bir noktada hücre membranına tutunmuşlardır (1). Bölünecekleri zaman önce DNA'sını replike eder (2). İki DNA ipliği arasından hücre bölünmeye başlar (3). Neticede birbirinin aynısı iki hücre meydana gelmiştir (4). PLOS Biology, <http://staff.jccc.net/pdecell/celldivision/prokaryotes.html>'den alınmıştır.

çekirdek meydana geldi. Bu hücreler artık **ökaryot** olarak kabul edilirler (15). Böylece ileride bitki ve hayvanları oluşturacak ilk ökaryotik hücreler de gelişmiş oldular. En basit haliyle mayoz bölünmeyi bir ökaryot olan *paramecium*'da gördükten sonra, daha erken dönemlerdeki prokaryot hücrelerdeki üremenin nasıl olduğunu incelemeye devam edelim.

Mitoz yapmayan prokaryot hücreler çoğalacakları zaman çember şeklindeki DNA'larını açarak replike eder, yani benzerini eşler. Daha sonra ortadan ikiye bölünerek, kendisinin aynısını yapar. Böylece bir bakıma aynı hücrenin **klonları** şeklinde çoğalır. Hücreler arasında gen kaynaşması olmadığından, yeni karakterler taşıyan bir yavrunun doğması da olanaksızdı. Yani henüz buna üreme diyemeyiz, sadece çoğalmadır.

Bu canlıların yaklaşık 3.2 milyar yıl önce yaşadıklarını gösteren fosil kanıtlar ele geçirilmiştir (16). Nasıl olupta bunların, zorlu atmosfer koşullarına rağmen milyarlarca yıl değişmeden günümüze kadar ulaşabildikleri ilginçtir. Gerçekten de, **arkealar**'ın bazı türleri tuzu bol okyanus diplerinde 100 °C ısıda yaşamlarını devam ettirebilmektedir. Amerika'da Yellowstone Ulusal Parkında üzerinde araştırma yapılan arkeaların, ultraviyole ışınlarına son derece dayanıklı oldukları gösterilmiştir (17). Bunlar ultraviyole ile hasar gören DNA'larını birkaç saat içerisinde onarabilirler. NASA, zamanımızda Mars yolculuklarında astronotların uzaydaki radyasyondan korunmaları için arkealardan faydalanmayı bile düşünüyor.

İşte, yeryüzünün ilk konukları bu şekilde, **basit bölünme** ile çoğalmalarına uzun süre devam etmişlerdir (Şekil 9). Her ne kadar hücreler arasında bir gen alış-verişi yoksa da, bu günkü gözlemlerimize göre ilk prokaryot hücrelerde basit anlamda da olsa bir **genetik materyal aktarımı** gerçekleştiği önerilebilir. Bakteriler kendini eşleyeceği zaman, genetik materyalini verecek olanı DNA'sını açarak iplik şekline getirir ve kendini replike eder. Arkasından, iki bakteri arasında bir **sitoplazmik köprü** oluşarak, vericinin DNA'sının bir kısmı alıcının sitoplazmasına geçer ve hücreler birbirinden ayrılırlar. Daha sonra, vericiden gelen kromozom parçası alıcının kromozomunda bir parçayı çıkararak yerine geçer. Artık olan kromozom parçası ise hücreden dışarı atılır.

Bunu gerçek bir mayoz bölünme olarak değerlendiremeyiz. Yine de bir hücre genetik materyalini vermekte, diğeri ise almakta olduğundan **hayvanlarda en ilkel eşeyssel çoğalma** olarak kabul

etmek yanlış olmaz, Bununla birlikte, eşeyssel bir birleşme olmasına karşın, bölünerek yeni bir yavru oluşturmadığından üreme sayılmaz. Ama yine de bir gen karışımı olmuştur. Bu gen karışımını günümüz rekombinasyonuna benzebiliriz. Daha sonra genetik materyali alan hücre bölüneceği zaman, yukarıda anlatıldığı gibi DNA kendini çoğaltır ve hücre basitçe ikiye bölünür. Daha önce kazandığı genler böylece ileri kuşaklara aktarılmış olur. Eğer aktarılan yeni genler o hücre için ortama uyumunda bir üstünlük sağlıyorsa, artık bu hücre yaşamını sürdürecektir, diğerleri ise kaybolup gidecektir (14).

Üremenin Genetik Temelleri

Canlı türlerinde cinsiyet ayrımı sadece genetik yapıyla ilgili değildir. Erkek-dişi ayrımının belirlenmesinde çevresel ya da genetik faktörler rol oynayabilir. Örneğin bir kaplumbağa türü olan *Emys orbicularis* yumurtası 28 °C'nin altında kalırsa tamamen erkek fenotipte gelişime uğrarken, 29.5 °C'nin üzerinde %100 dişi gelişimi görülür (18). Ayrıca, 25.000 balık türü arasında bazıları güç gösterilerinin neden olduğu sosyal uyarılarla nöroendokrinolojik değişikliklere uğrayarak cinsiyetlerini değiştirebilirler (19). Hermafrodit özeliğe sahip olan erişkin balıklar, sosyal konumlarındaki değişiklikler neticesinde gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) ya da aromataz reaksiyonu üzerinden erkek yönden dişiye ya da tersine geçiş gösterebilmektedir (20).

Canlıların büyük kısmında eşey ayrımı X-Y kromozomlarına göre yapılır. Bu kromozomlara *gonozom* adı verilir. Somatik yapıyı oluşturan otozomal kromozomlardan farklı bir yapıya sahiptirler. X ve Y kromozomlarının otozomal kro-

mozomlardan geliştiği yönünde veriler mevcuttur. Yapılan araştırmalar, bu cinsiyet kromozomları üzerindeki homolog genlerinin sayısının zamanla azaldığını ortaya koymuştur (21). Y kromozomunun psödootozomal bölgeleri denilen uç kısımlarındaki ancak sınırlı sayıda genler, X kromozomu ile karşılıklı gen değişimini günümüzde de sürdürmektedir (22). X ve Y kromozomlarının ortak otozomal kromozomlardan ayrı olarak gelişmeye başlamaları günümüzden yaklaşık 300 milyon yıl öncesine kadar dayanmaktadır. Y kromozomu üzerinde bulunan ve erkek yönde farklılaşmayı sağlayan Sry sisteminin gelişimi ise 130 milyon yıllık bir süreçtir.

Yapılan çalışmalar, bu gün için seks kromozomları olarak bilinen X ve Y'nin çok önceleri diğer otozomal kromozomlar gibi kromozomlar olduğunu ileri sürmektedir. Bu homolog kromozomlar bir nedenden dolayı aralarında gen alışverişini (*Rekombinasyon*) kaybederek, diğerlerinden ayrı bir özellik kazanmış oldular. Gen değişiminin kaybolduğu alanların genişlemesi ile birlikte, bu kromozom çifti tamamen otozomlardan ayrılmış oldu (23).

Sry yakın zamana kadar memelilerde cinsiyet tayininden sorumlu tek gen olarak biliniyordu. Oysa otozomal genlerdeki değişikliklerin de XY bireylerde *Sex Reversal Sendromu'na* neden olabileceğinin gösterilmesiyle dikkatler X ve Y'nin dışındaki otozomal kromozomlara çevrildi (24). Yakın tarihli araştırmalar eşey ayrımının otozomal somatik kromozomlar tarafından da yönetilebileceğini ortaya koymuştur. Gerçekten de, kuşlar da dahil olmak üzere tüm memelilerin somatik kromozomları üzerinde Sox9 (*SRY-box related-9*) adlı bir genin, günümüzde Y kromozomu üzerinde bulunan

Sry geni ile aynı fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir (25). İlginç olarak, Sox9'un yönetimi doğrudan Sry bağımlıdır (26). Sox9'un görevi iskelet gelişiminin yanı sıra seks tayini de yapmaktır. Dolayısıyla Sox9'un, atasal cinsiyet belirleyici bir gen olduğu ve bunun görevini günümüzde Y kromozomu üzerinde bulunan Sry'nin yaptığı belirtilmektedir. Sox'un ne zaman geliştiği ise açıklığa kavuşmuş değildir. Y kromozomunda lokalize SRY dışında, X kromozomu üzerinde lokalize DAX1 geninin de erkek-dişi ayrımında rol aldığı gösterilmiştir (27). Kromozom 9 üzerinde yer alan DMRT geni de mutasyona uğradığında, SRY+ erkeklerde dişi yönünde cinsiyet değişikliğine neden olmaktadır (28). Sonuç olarak, Sry tarafından DAX1'in inhibe edilmesi ile birlikte, erkekliği belirleyen Sox9 ve DMRT genleri aktive olarak testis gelişimi sağlanmış olunur. Bu veriler de, bir zamanlar eşey farklılığının otozomal kromozomlarca yürütüldüğünü ve bu genlerin işlevinin ileride Y kromozomu olacak başka bir kromozomun yaptığı protein tarafından kontrol edildiğini vurgulamaktadır. Zaman içerisinde Y kromozomunun farklı bir hücrede kalmasıyla, sadece Y kromozomu içeren hücre o canlının erkek yönünde gelişmesine yol açmış ve neticede erkek eşeyi meydana getirmiş olabilir.

Bilindiği gibi erkek ve dişide gen içeriği aynıdır. Ama bazı genler erkekte bazıları ise dişide aktifleşerek işlev görür. Bu ayımı sağlayan ise başka gen gruplarıdır. Buna düzenleyici gen diyebiliriz. Erkek ve dişi ayrımının olmadığı bir dönemde eğer böyle bir düzenleyici gen ortaya çıkarsa, artık o noktada hücre de erkek ya da dişi kimliği kazanmış olur. Bundan birkaç milyar yıl önce mutasyon sonucu ya da dışarıdan alınan bir

düzenleyici gen grubu o hücreye böyle bir ayrıcalık kazandırmış olabilir (29). İçinde bulunduğu hücrenin bölünmesi sırasında eğer bu gen grubunun bir kısmı diğer hücrede kalmışsa, doğal olarak her iki hücrede farklı genleri aktive edeceklerdir. Dolayısıyla bir hücrede bazı genler aktive olacak ama geri kalan genler aktive olamayacaklardır. Bunun tam tersine, diğer hücrede ise diğerinde aktive olmayan genler aktifleşirken, aktif olanlar inaktif kalacaklardır. Hücrenin bir bütün olarak çalışması bu iki gen grubunun bir araya gelerek eksiklerini tamamlamasıyla gerçekleşecektir. Sonuçta belirli genlerin işlevini düzenleyen gen grubu farklı iki bireye dağılmış olur. İşte, ilk eşeyliliğin bu şekilde ortaya çıktığı söylenebilir (29). Erkek ve dişi yapılarının ortaya çıkması ile birlikte, bununla uyumlu yardımcı eşey organları, davranış biçimleri, metabolizma ve sosyal davranış biçimleri de gelişebilir.

Genetik kombinasyon sonuçta çok büyük sayıda fenotipik çeşitlenmeye neden olmuştur. Bir erkek ile dişinin fertilizasyonu neticesi her birindeki 23 kromozomun yeni bireye rastgele dağılımları neticesi tam 2⁴⁶ sayıda, farklı görünüm ve yapıda bireyin gelişme fırsatı vardır. Buda etrafımızda gördüğümüz renklenmenin, çeşitlenmenin doğmasına olanak sağlar.

Spermin Keşfi

Kuyruğuyla birlikte olgun bir sperm hücresinin boyu ancak 40-70 mikron kadardır. Bu kadar küçük bir hücrenin görülmesi ancak mikroskobun keşfiyle mümkün olabilirdi. Mikroskop 17. yüzyılın sonlarında Hollanda'da van Leeuwenhoek tarafından icat edilmişti. Hollandalı van Leeuwenhoek, aslında ne bir doktor, ne de bir öğrenciydi. Kırkbir

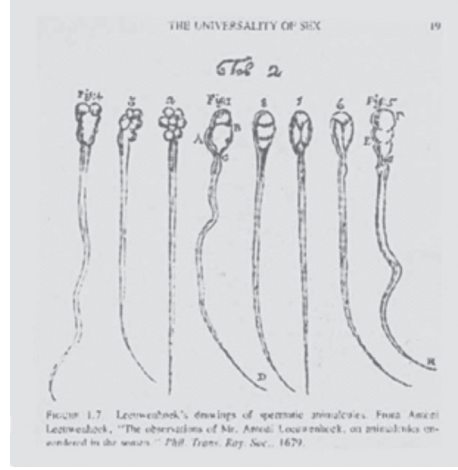


Antony van Leeuwenhoek (30)

yaşında, kumaşçı dükkânında kumaş, düğme ve kurdele satıyordu. Akademik bir eğitimi de yoktu (31).

Leeuwenhoek büyük olasılıkla sattığı kumaşların dokusunu incelemek istediğinden mikroskop kullanmaya başlamıştı. Oysa O'nun tek mercekli basit mikroskobunun x150'lik büyütmesi altında gördükleri, çok farklıydı. Bunlar kendi ifadesiyle "bir bitin gözüünün uzunluğunun onda biri kadar küçük hayvancıklardı". Gerçekten de **tek hücreli protistaları** ilk tanımlayan Leeuwenhoek olmuştur. Leeuwenhoek ilk gözlemlerini *Philosophical Transactions*'da yayınlamıştır. Parlak mum ışığının mercekten yansıyan titrete görüntülerini aynen şu ifadesiyle tanımlar: "...çok sayıda canlı hayvancıklar... gövdeleri yuvarlak ama önde kiünt ve arkada bir nokta durumunu alıyor ve uzun ve ince bir kuyruğu bulunuyor. Hayvancıklar yılanbalıklarının suda yüzerken yaptığı gibi kuyruğun yılan benzeyen bir hareketiyle ilerliyorlar" (31) (Şekil 10).

Öyle ya, o zamana kadar benzerin mutlaka benzeri doğurmayacağı, farelerin tahıldan üredikleri ya da böcek-



Şekil 10. 1678 yılında *Philosophical Transactions*'da yayınlanan, Antony van Leeuwenhoek'a ait değişik hayvan spermeleri (32).

lerin çürüme sonucu ortaya çıktıkları gibi düşünceler henüz terk edilmeye başlanmış ve bunun yerine üremenin kadın yumurtası içinde zaten var olan öğelerin bir araya getirilmesiyle gerçekleştiği inancı gündemdeyken, birinin ortaya çıkıp menideki hayvancıklardan bahsetmesi kolay kabul edilecek bir şey değildi. Ancak, daha sonra Leeuwenhoek köpek ve at gibi hayvanların da menilerini inceleyerek 1678'de *Philosophical Transactions*'a bununla ilgili gözlemlerini gönderir. Artık menideki bu hayvancıkların doğrudan üremeye ilgili oldukları herkes tarafından kabul edilmiş oldu ve bunu da "Meni, dölleme yeriyle, yani kadın yumurtasıyla yaşamsal bir temasta bulunan çok hafif ve değişken belli bir özün aracıdır." diyerek, ortaya koydu (31).

O güne kadar yumurta-merkezli olarak kabul edilen üreme ile çelişen bu durum, "Catalogue & Description of the Natural and Artificial Rarities" kitabının sayfalarında, özgün Latincesi "Quam Vehiculum Spiritus cujusdam summe volatilis ac animalis, conceptioni, i.e. Ovo Faemineo

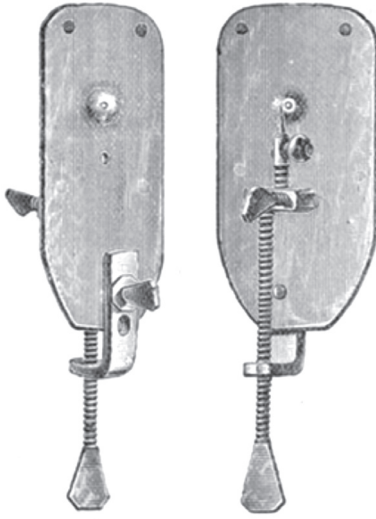


FIG. 100. FIG. 101.
Leeuwenhoek's microscope.

Antoni van Leeuwenhoek'un ilk kez kullandığı basit mikroskobu. Mercek, üst plakadaki küçük deliğe yerleştiriliyordu. İncelenecek nesnenin, deliğin hemen yanındaki demirin ince ucuna oturtulması gerekiyordu. Nesne, burğu ve mengene kullanılarak hareket ettiriliyordu. Aletin tümü yaklaşık 8 cm uzunluğundadır. Mercek, kor halindeki camdan çekilen çubuğun küçük bir damla biçiminde uzatılıp sonra mücevherci cilasıyla cilalanmasıyla yapılan minik bir cam küreden oluşmaktaydı. Ama parlak güneş ışığı, bakanın gözünü son derece yormaktaydı. Cisimdeki en ufak bir oynama, zaten dar olan görüş alanından hemen çıkmasına yol açtığı için, mikroskopik incelemeler çok zahmetli bir işlemdi (33).

contactum vitaliæ imprimētis" olan ve "menin, dişinin yumurtası olan embriyonun maddesi üzerine yaşamsal bir damga vurduğu" anlamına gelen ifadeyle de perçinlenir (34).

İlerleyen yıllarda Leeuwenhoek, köpek ve tavşanları inceleyerek, küçük hayvancıkların başlangıçta düşünüldüğü gibi peniste üretilmekten çok uzak olarak, testislerin içinde neredeyse her yerde bulunabileceklerini kanıtlar. Daha sonra 1683'e gelindiğinde olayı iyice

açıklamıştır: -"İnsan yumurtadan gelmez, erkek sperminde bulunan küçük bir hayvancıktan gelir!"

Hiç kuşkusuz konunun moleküler detayları hakkında fazla bir bilgisi yoktu. Elindeki sınırlı kaynaklar başlıca doğa ve ruhun fiziksel temellerini savunan *Aristotelesçi görüşlerden* ibaretti. Yıllarca yaptığı gözlemlerin O'nda uyandırdığı kanı ise, buydu: "Spermin embriyoya bilgi taşıdığı." Daha çok yakın tarihlerde, Wayne State Üniversitesi'nden Stephen Krawetz'in geçtiğimiz yıllarda ortaya çıkardığı, spermatozoanın içinde bekleyen RNA'ların sessiz sedasız biçimde embriyoya taşıdıkları "şifreler", tam 3 asır önce fark edilmişlerdi.

Gametlerin birbirlerine aktardıkları materyalin genler olduğu ise çok sonraları anlaşılacaktır. 1944'lere genlerimizi oluşturduğu açık değildi. Daha da ötesi, kromozomun ne olduğu, doğru dürüst bilinmiyordu. 1822 yılında Orta Avrupa'da Heinzendorf köyünde dünyaya gelen Johann Mendel papazlık görevinin ardından Viyana Üniversitesi'nde fizik ve botanik üzerine çalışmış, 16 yıl süreyle fizik ve doğa bilimleri öğretmiştir (35,36). Bezelyelerde melezleme çalışmaları yapan Mendel, kalıtsal özelliklerin aktarılmasının temelini keşfetmiştir. Mendel şunları ortaya koymuştu:



Johann Mendel

1. Genetik karakterler, her bir organizmada çiftler halinde bulunan birim faktörler tarafından kontrol edilirler.
2. Tek bir bireydeki tek bir karakterden, birbirinden farklı iki faktör sorumlu olduğundan, birim faktörlerden biri diğerine baskındır.
3. Gamet oluşumu sırasında, çiftler halinde bulunan birim faktörler rastgele ayrılırlar ve her bir gamet, bunlardan birini ya da diğerini eşit olasılıkla alır.

Mendel'in kalıtım birimi olarak tanımladığı faktörleri günümüzde "gen" olarak isimlendiriyoruz. Mendel'in çalışmaları, 1865'de *Brünn Society of Natural Science*'de sunulmuş ve ertesi yıl da yayınlanmıştır. Ancak Mendel'in bulguları, 35 yıl boyunca dikkatten kaçmıştır. Ta ki 1879'da Walter Flemming'in semender hücrelerinde, hücre bölünmesi sırasında, çekirdekler içinde yer alan çubuk benzeri yapıları tanımlamasına kadar. Yani; **kromozomları!**

Kromozomların DNA'dan meydana gelen bir makromolekül olduğunu; yani birbirine bağlı milyarlarca atomdan oluştuğunu 1953 yılında Watson ve



Bilimin en önemli buluşlarından birini gerçekleştirdiklerinde Francis Crick 36, James Watson ise 24 yaşındaydı. Watson, aldığı bursla Prof. Crick'in asistanı olarak Cambridge Üniversitesi'nde çalışıyordu (37).

Crick'den öğrendik: *DNA'mız birbirine sarılmış bir çift iplikçikti.* Kendisini kopyalayarak genetik mirasımızı bir kuşaktan diğerine aktarmaktaydı. Bu aktarım, bakterilerde gördüğümüz türde basit bir bölünme ile olmuyordu. Çünkü yaprak bitleri, hiç erkekleri olmaksızın sadece dişilerin partenogenetik bölünmeleriyle de üreyebilirler. Ama eğer bu üreme şekli bir avantaj sağlamış olsaydı, bugün tüm canlılarda yaygın olan eşeyli üreme değil, partenogenetik üreme olurdu. Demek ki, sperm ve oositin birbirlerine taşıdıkları ve oluşacak yeni hücrenin çok güçlü olmasını sağlayan bir avantaj olmalıdır. İşte, sperm ve oositin ortak katkılarıyla eşeyli üremenin başarılı olmasının nihai açıklaması, bu tip üremenin yavruların genetik değişkenliğini fazlasıyla artırması ve değişkenlik artışının da hayatta kalma savaşında çok sayıda avantajı beraberinde getirmesidir. Aynen hastalıklara karşı duyarlılıkta azalmanın yıllar süresince gelişmesinde görüldüğü gibi (38).

Üremenin Dayanılmaz Cazibesi

Yaşamımız iki temel dürtüye dayanır: *hayatta kalmak* ve *üremek*. Aslında üremek için hayatta kaldığımızdan sadece üremek diyebiliriz. İnsan dışında tüm canlılar son yavrularını dünyaya getirdikten sonra yaşama veda eder. Bunun en dramatik örneğini kenelerde görmekteyiz. Erginleşmek için kene tüm kışı aç halde geçirir. Soğuk kış günlerinde tek hayali bir an önce yumurtalarının gelişmiş olmasıdır. Baharla birlikte dirilir ve bir ağacın dalında neslini sürdürecektir yumurtalarını besleyeceği bütirik asit kokusunun gelmesini beklemeye koyulur. Bütirik asit kokusu, yavrusunun en sevdiği memeli kanının habercisidir. Ne ilginçtir ki, bu onun son yemeği ola-



Şekil 11. Dev Pasifik ahtapotlarının çiftleşmesi. Üstte olan erkek. Ok işareti, erkek ahtapotun kolunun dişinin manto boşluğuna girişini göstermektedir (2).

caktır. Son yemeğinin gelmesini bazen aylarca beklediği olur. Kokuyu alır almaz kendini daldan aşağı bırakır. Yeni konağın üzerinde günlerce kan emerek beslenir ve bu sırada da erkeği ile çiftleşir. Hemen arkasından yumurtalarını yere bırakır ve görevini tamamlamış olmanın mutluluğu içinde yaşama veda eder. Son yolculuğunda erkek de dişisini yalnız bırakmaz. Aslında ölürken o, yavrusuyla birlikte yeniden doğmuştur. Elimizdeki veriler, kenelerin ölüm nedeninin konakladıkları hayvandan aşırı sıvı almaları olduğunu düşündürüyor. Milyonlarca yıldır keneler bu davranışlarını sürdürdüklerine göre, böylesine dramatik bir sondan da rahatsız olmamaları gerekir. Anlaşılan doğa kendilerine bu güveni vermiştir: *Doğayla eşgüdüm içinde olmak rahatsızlık değil, huzur verir.*

Ölüm acısını mutluluğa dönüştüren bir diğer canlı ise peygamberdeveleridir (39). Birkaç dakika içerisinde kafasının kopartılacağını bilmesine rağmen erkek böcek sürünerek dişisine yaklaşır ve hiç tereddüt etmeden buna izin verir. Dişi önce erkeğin kafasını koparır ve arkasından onunla çiftleşir. Daha sonrasında

tüm bedenini midesine indirir. Erkeğin tek düşüncesi, yavrusunun sağlığı için, gebe bıraktığı dişisinin iyi beslenmesidir. Çünkü yavrusuyla birlikte yeniden doğacağı için *'farkındadır'*. Aynen bazı ahtapot türlerinde olduğu gibi (40-44). Ahtapotlar hayatları boyunca sadece bir kez çiftleşirler. Dolayısıyla tüm uğraşları, bu güne hazırlanmaktır. Bunlarda bir kol penis vazifesi görür. Çiftleşme zamanı gelince erkek ahtapot bu kolunu dişinin çiftleşme bölgesine sokarak, sperm kesesini (Spermatofor) buraya bırakır (Şekil 11). Bırakır bırakmaz da ölür. Dişi, sperm kesesini aylarca muhafaza eder. Ta ki yumurtlama zamanı gelsin. Yumurtaları olgunlaşınca sperm kesesini deler ve yumurtalarını fertilize etmesini sağlar. Fertilize olan yumurtalarını da yine bir kılıf ile korumaya alır. Bu sırada yumurtalarını beslemek için tüm kaynaklarını tüketir, yumurtladıktan sonra ise yemeyi keser ve açlığa başlar, neticede ölür. Çünkü bütün besin kaynaklarını binlerce yumurtaya paylaştırarak kendini feda etmiştir. Anlaşılan, hayatları boyunca tek yaptıkları ve bununla da yaşama veda ettikleri uğraşları; canları olan yavrularının dünyaya gelmesi. Bundan değil şikâyet etmek, üstüne üstlük mutlu oluyorlar ki milyonlarca yıldır aynı dramı tekrarlıyorlar. Doğanın en önemli yasasının *'farkındalar'*: **yavrun için yaşyorsun, bundan keyif al!**

"Evlilikte hedef, entelektüel bakımdan eğlenmek değil, çocuk meydana getirmektir." der, Alman filozof Arthur Schopenhauer, bundan 200 yıl önce (45). O yıllarda henüz biyoloji moleküler seviyeye inmemişti ama daha 2500 yıl öncesinden yaşam ustası Sokrates'in sesi zihinlere yerleşmişti: *"İnsan kendini anlamak ve tanımak için iç evrenine ulaşmanın gizemli yolunu bulmalıdır."* İşte bu motivasyonla

gelişen modern bilim, insanın iç evreninde yatan gerçek yaşam dürtüsünün türün tipini mümkün olduğunca aslına uygun üretmek olduğunu kanıtladı.

*“Sic visum Veneri; cui placet impares
Formas atque animos sub juga aenea
Saevo mittere cum joco”*

Anlamı: “..ve Venüs işi şöyle görür: Tam da birbirine uygun düşmeyi, beden ve ruhen vurur aynı boyunduruğuna evliliğin ve güler tepine tepine buna – Horatius, Carmine I, 33, 10.” (45). Yazar burada evliliği, mutlaka ulaşılması gereken bir zorunluluk olarak görmektedir. Ancak buna ulaşıldıktan sonra, boyunduruğun farkına varılacaktır. Adeta cinsel birliktelik, bir şeylerin nihai hedefi durumundadır. Cesaretli bir genelleme yapacak olursak, doğa yasaları gereği hayatımızın iki dönemden ibaret olduğunu görürüz: ‘Çocukluk dönemi’ ve ‘Çocuk yapma dönemi’. Bunları tamamladıktan sonra doğa bizi kaderimizle baş başa bırakır.

“Ölene kadar aşk vardır” tümcesi doğrudur. Bazı ahtapot türleri ile şempanzelerde görüldüğü gibi, yaşam reproduktif çağ ve buna eklenen “yavrunun kendini idare edebileceği kadar ek bir süre” ile sınırlanmıştır. Octopus vulgaris türü dişi ahtapot döllemeyi takiben binlerce, yaklaşık 200.000, yumurta bırakır. Hemen arkasından da yumurtalarını korumaya başlar ve 4-6 hafta gibi bir süre sonra da ölür. Zaten tüm ömürleri 12-18 aydır. Geride sadece 200 canlı yavru bırakarak. Dişinin kısa süre sonra ölmesi, canlıların yaşamında üremenin ne kadar önemli olduğunu gösterir. Ama üremenin bitmesine rağmen bir süre daha yaşamışlardır; kuluçka süresi kadar. Gerçekten de, dişi ahtapot yu-

murtalarını beslemek için tüm kaynaklarını tüketir, yumurtladıktan sonra ise yemeyi keser ve açlığa başlar, neticede ölür. Çünkü bütün besin kaynaklarını binlerce yumurtaya paylaştırarak kendini feda etmiştir. Benzer yaşam döngüsünü şempanzelerde de görebiliriz. Ortalama ömürleri 35 yıl olan şempanzeler, son doğumlarını yaptıktan sonra 3-4 yıl gibi bir süre daha hayatta kalırlar. Bu sürenin avantajı, yavrunun yetiştirilmesidir. İnsanda da böyle değil mi? Kadının menopoza girmesi, hayatın da bitmesi demek değildir, aksine üzerine 20-30 yıl daha yaşar. Diğer canlılardan daha uzun bir süre daha yaşıyor olması, belki de çocuğun daha sağlıklı ve güçlü özelliklerde yetiştiriyor olmasının verdiği avantajdan kaynaklanmaktadır. Bunu farklı biçimlerde yorumlamak mümkün olmakla birlikte, sadece bir komponenti bile olsa doğruluk payı verilebilir (46,47).

Doğa, yaşam demektir. Yaşam ise ancak üreme ile ayakta kalabilir. Üremenin ürünü de “çocuk”tur. Bu nedenle doğa, yaşamın içinden, tereyağından kıl çeker gibi çocuğu alır, çıkarır. Çocuğun dünyaya gelmesiyle de doğa asıl amacına ulaşmış olur. Artık ne anne ne de baba ile bir işi kalmaz. Onlar üzerinden elini-ayağını çeker. Üreme bittikten ve genler ileriki nesillere aktarıldıktan sonra artık doğal seleksiyonun görevi de tamamlanmıştır, daha fazlasına karışmaz. O güne kadar baskı altında tuttuğu tüm zararlı mutasyonları bundan böyle elimine etmekle uğraşmaz (48). Örneğin non-polipoz kolon kanserine yol açan mutasyonlar, popülasyon içinde varlıklarını her yaşta sürdürmelerine rağmen, zararlı etkilerinin ortaya çıkma yaşı ortalama 42’dir, yani üreme çağı geçtikten çok sonra, hayatın ileriki yıllarında kendini açığa çıkarır.

Yavrunun dünyaya gelme yaşı ne kadar erkene çekilirse, ölüm de o kadar çabuk gerçekleşir. Aksine, yavru olmak için geç yaşlara kadar beklemekle, o toplulukta ömür de uzar (49). Bununla ilişkili olarak 60'ından daha uzun yaşayan ailelerde çocuk doğurma yaşının da çok daha ileri yaşlara ertelendiği düşündürücü bir gerçektir (50,51). Mademki doğanın gerçekte ilgi alanı anne-baba değil de, "taze" bir canlının dünyaya gelmesidir, eğer biraz doğa sevgisi taşıyorsak onun yolundan gitmeliyiz. Biz de ilgi alanlarımızı boşu boşuna kendi kişisel çıkarlarımız için değil, daha sağlıklı ve huzurlu olmaları için çocukların üzerinde toplamalıyız.

Çocuk sahibi olabilmenin ilk kuralı erkek ve dişinin bir araya gelmeleridir. Bu birlikteliğin başlangıcı ise "*romantik aşk*" süreciyle başlar. Erkek ve dişi romantik birlikteliklerinin derinliklerinde kaybolmuşken, sperm ile oosit arasında dişe diş bir mücadele yaşanır: "En başarılı çocuğu dünyaya getirme gayreti!" Her ikisi de, kendi genlerini taşıyan çocuklarının doğada hayatta kalmasını ve genlerini ileriki nesillerde yaşatabilmek için üremesini arzu eder. Çünkü içgüdüleri sadece bireyin genetik açıdan başarılı olmasını sağlar. Diğer ifadeyle erkek kendini, kadında kendini kayırır. Bir araya gelmeleri, eşeyli üremenin avantajlarından faydalanmak içindir. Aseksüel üremede, yani partenogenetik üremede genler eşleşmediklerinden dolayı hasarlarını da tamir edemeyeceklerdir. Oysa eşeyli üremede erkek ve dişiye ait genler karşılıklı değişim mekanizmasıyla daha fazla uyum özelliği elde edebilir. Buda neticede yavrusunun daha başarılı bir yaşam sürmesini ve üreyebilmesini sağlar. Zaten bu nedenle kendimize bir eş seçeriz. Robert Winston'un (52) dediği gibi; "*Hepimiz eş bulmak ve çocuk yapmak*

için tasarlandık. Genlerimizin tek bildiği şey üremedir." Öyle ya, üreme dürtüsü bu kadar güçlü olmasaydı, milyonlarca yıldır türümüzün varlığını koruyabilir miydik?

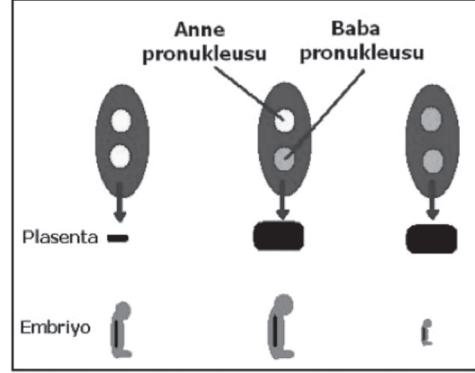
Üremek içinse **hayatta kalmak ve seks yapmak** gerekir. Gerçekten de yaşamın özü; hayatta kalma mücadelesi ve sekstir. Bu öz, anne-babalarımız tarafından genlerimize kazanmıştır. İşte, bizlerin çocuklarımıza naklettiğimiz mesaj da budur: *hayatta kal ve üre!* Çocuklarımızı olağanüstü sevgi ile korumamızın nedeni de, onların genetik mirasımızı ileriki nesillere taşıyacak olmalarıdır. Çünkü sadece gelişme ve olgunlaşma süreçlerini başarıyla tamamlayabilen organizmalar üreyebilir. Bunun bilincinde olan ebeveynler de çocuğun gelişme ve olgunlaşma dönemlerini en sağlıklı biçimde tamamlayabilmeleri için, hiçbir karşılık beklemezsizin her türlü özveri ve fedakârlığı yapmaktan kaçınmazlar. Dikkat edilirse burada anne-babanın kendi menfaati için çocuktan bir şey beklemedikleri fark edilecektir. Oysa çocuk, aldığı "hayatta kal ve üre" emri gereği çok daha gözü kara davranır. Öyle ki, yeri geldiğinde anne-babasını feda bile edebilir.

Aşkın temelinde biyolojik yönlendirimin söz konusu olduğunun kanıtları *Fisher ve Slater'in* araştırmalarında bulunabilir. Beyinden salgılanan *dopamin* ve *noradrenalin* miktarının artması ve *serotonin* azalması daha çok aşırı duygular ile orgazm gibi seksi çağrıştıran romantik duyguları uyandırır. Oysa yine beyinden salgılanan *oksitosin* ve *vazopressinin* etkileri emzirme, eşe bağımlılık ve sakin bir sevgi arayışı gibi daha farklı duyguları indükler. Buradan yola çıkarak, yaşamın bazı dönemlerinde hormonal kontrolün cinsel dürtüleri ön plana çıkardığı, diğer zamanlarda ise uzun süreli ve sağlam bir sevgi bağı ile çocuk yetiştirilmesine yorumlan-

bilecek bazı duyguları doğurduğu anlaşılabilir. Sonuç yine aynı, biyolojik yapımız aşk da dahil önemli duygularımızı kontrol ederek, temelde üreme ile sağlıklı nesillerin sürdürülmesini garanti altına almakta.

Romantik aşk ve annesel aşk farklı şeylerdir. Romantik aşk, aynı zamanda, seks hormonu *testosteronun* salgılandığı hipotalamusun da aktivasyonunu içerir. Aşkın cinsel parçası olan şehvet, doğal olarak, romantik aşkta açılır, annesel aşkta değil! Cinsel dürtünün ortaya çıkardığı aşk heyecanı, beraberinde vücudun *dopamin* ile ödüllенmesini getirir. Bu heyecanlı romantizmin en son durağı olan cinsel ilişkinin ödülü ise **endorfinler**dir. O halde netice olarak bilim, insan deneyimlerinden öğrenilenleri ispat etme yolundadır. Aşkın değişik formları – romantik ve annesel – biyolojik olarak birbiriyle ilişkili olup, ortak bir nörokimyasal döngüye sahiptirler. Aşk farklı boyutları olan tek bir gerçektir. Ancak unutulmamalıdır ki, aşkın tüm formlarının hiçbirisi annenin çocuğu için hissettiği aşk kadar sürekli ve sabit değildir. Her ne olursa olsun aşk, bazı kimyasal maddeleri vücuda kazandırmak uğruna insanın gözünü kör edebilecek kudrette bir aracı olarak karşımıza çıkmaktadır. Dierenmek boşuna...

Endorfinler aslında ağrının giderilmesine yarayan aracı kimyasallardır. Örneğin ciltte bir yaralanma olduğunda derhal bir elektrik akımı doğarak, spinal korddan beyine ulaşır. Beyin de Endorfin denilen ağrı koruyucularını olay yerine sevk eder. Endorfinler buradaki nöronların opiyat reseptörlerine bağlanarak ağrıyı bertaraf eder. Bunu yaparlarken endorfinler aynı zamanda beyinde, frontal lobdaki dopamin akışını da azaltırlar. Neticede "ağrı" ve "telaşın" yerini "mutluluk" ve "zevk" alır.



Şekil 12. IGF2 adlı gen plasenta gelişiminden sorumlu olup, babadan gelmektedir. Annedeki karşılığı ise metile olmalı, yani inaktif kalmalıdır. Eğer sadece spermin genetik malzemelerinin kullanıldığı bir döllenme gerçekleştirilirse, plasenta normal gelişimini tamamlayabilir. Bu durumda her ne kadar embriyo gelişimi geri kalacaksa da, spermin plasenta yoluyla annenin vücuduna müdahale etmesini göstermesi bakımından önemlidir. Plasenta gelişimi, erkeğin kontrolü altında dişiye karşı verilen bir mücadeledir.

Gerçek olan şu ki, erkeğin dişi ile alıp veremediği bir şey yoktur. Tek hedef çocuğun sağlıklı yetişmesi, daha açığı genetik malzemenin iyi korunmasıdır. Tüm mücadele bunun için yapılmakta: "Sağlıklı üreme". Hedef ise; "**çocuk.**" Yaşam tamamen çocuk üzerine kurulmuştur. Fetusun babadan gelen genlerinin, kendisine bir yuva sağladığı sürece, anneden bekledikleri gerçek bir çıkarları yoktur. Gerçekten de, gebelik sırasında plasentayı, kalıtsal olarak babadan çocuğa aktarılan genler yapar. Oxford'dan *David Haig* (53), memeli plasentasının fetusa besin sağlamak için tasarlanmış bir anne organı değil, anne kanındaki tüm materyali kullanan ve bu süreçte hiçbir engel kabul etmeyen bir fetus organı olduğunu göstermiştir (Şekil 12). *Haig*, bir yumurta hücresi içerisine spermin değil de iki tane annenin çekirdeğini yerleştirdiğinde,

plasentanın gelişmediğini gözlemlemiştir. Babasız gelişen bu fetusta placentanın oluşmuyordu. Sonuç açık ve net: Baba, anneye hiç ilgilenmeksizin, çocuğun beslenmesi için uğraşmakta. Spermi ile fetusa aktardığı onbeşinci kromozomu üzerindeki genleri sayesinde plasentayı geliştirmekte, bununla annenin kaynaklarına ulaşarak, annenin zararına da olsa ondan şeker almaktadır. Daha fazla şeker gelmesi için de annenin kan şekerini yükselten hormonlar salgılar. Annenin tek savunma mekanizması, insülin düzeyini yükseltmektir, çünkü anne de çocuğun sağlıklı olmasını istemekte, aksi takdirde şekerini vermese çocuk da gelişemeyecek. O da fedakârlık yaparak şekerini dengede tutar, böylelikle yüksek şeker hem kendine zarar vermez hem de fetusa yetecek düzeyde kalır. Yine aynı noktaya geldik: Erkek kazaklık yapmış ve anneyi hırpalamıştır. Ama ne için? **Çocuk uğruna**. Pekiyi, bu davranışı kötü mü? Hayır, hiç de kötü değil, çünkü çocuğun gelişmesini anne de istemekte. O halde, bizim bilinçli dünyamızda hemen erkeği dışı düşmanı bir "kazak" olarak damgalayacağımıza, şefkatli bir baba olarak görmek daha doğru olacaktır. Doğanın biyolojik kurallarına göre anne de baba da son derece centilmence savaşmakta. Kazanan daima "çocuk" olmaktadır. İşte yaşamamızdaki **gerçek amaç** bir kez daha kendini gösteriyor: **Üremek!** Kadın-Erkek romantizminin altında yatan gizemli dürtü.

Kaynaklar

1. Diaz JP, Connes R. Étude ultrastructurale de la spermatogenèse d'une démosponge. Biol Cell. 1980;38:225-39.
2. Diaz JP. Transformation histologiques et cytologiques post-traumatiques chez la démosponge *Suberites massa* Nardo. Bull Mus Nat Hist Natur (Paris). 1977;445:375-96.
3. Cavalier-Smith, T. Flagellate megaloevolution: the basis for eukaryote diversification. Systematics. 2000;59:361-91.
4. Snell EA, Furlong RF, Holland PW. Hsp70 sequences indicate that choanoflagellates are closely related to animals. Current Biology. 2001;11:967.
5. Kimball's Biology Pages. <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/P/Protists.html>.
6. Brusca RC, Brusca GJ. The Protista. Invertebrates. 2nd ed., chp. 5, Sinauer Associates, Inc. Sunderland MA. 2002.
7. University of California Museum of Paleontology, Berkeley. <http://www.ucmp.berkeley.edu/protista/proterospongia.html>
8. Leadbeater B, Kelly M. Evolution of animals - choanoflagellates and sponges. Water and Atmosphere Online. 2001; 9. <http://www.niwa.co.nz/pubs/wa/09-2/evolution.htm>
9. Demirsoy A. Yaşamın Temel Kuralları. Omurgasızlar. Cilt 2-1, Meteksan, Ankara, 2003;74.
10. Miller SM. Taming the fierce roller: an "enhanced" understanding of cellular differentiation in *Volvox* BioEssays. 2002;24:3-7.
11. The Salk Institute for Biological Studies. <http://www.salk.edu/labs/pbio-u/chlamy.html>
12. Kurvari V, Grishin NV, Snell WJ. A Gamete-specific, Sex-limited Homeodomain Protein in *Chlamydomonas*. J. Cell Biol. 1998;143:1971-80.
13. Sun Chlorella Corp. http://www.sunchlorella.com/product/whats_chlorella.html
14. Demirsoy A. Kalıtım ve Evrim. 11. baskı, Meteksan AŞ, Ankara, 2000;102.
15. Lewis R, Gaffin D, Hoefnagels M, Parker B. Life. New York, McGraw-Hill Co. 2004;395.
16. Demirsoy A. Yaşamın Temel Kuralları. Genel Biyoloji-Zooloji. 19. baskı, cilt 1-1, Meteksan, Ankara, 2005;635.
17. University of California Museum of Paleontology, Berkeley. www.ucmp.berkeley.edu/archaea/archaea.html
18. Pieau C, Dorizzi M, Richard-Mercier N, Desvages G. Sexual differentiation of gonads as a function of temperature in the turtle *Emys orbicularis*: endocrine function, intersexuality and growth. J Exp Zool. 1998;281:400-8.

19. Fernald RD. Social regulation of the brain: sex, size and status. *Novartis Found Symp.* 2002;244:169-84.
20. Kroon FJ, Munday PL, Westcott DA, Hobbs JP, Liley NR. Aromatase pathway mediates sex change in each direction. *Proc Biol Sci.* 2005;272:1399-405.
21. www.wi.mit.edu/news/archives/2005/chimpy.
22. Burgoyne PS. Genetic homology and crossing over in the X and Y chromosomes of mammals. *Human Genetics.* 1982;61:85-90.
23. www.sciencedaily.com/releases/2005/02/050201112231.htm
24. Eicher EM, Washburn LL. Genetic control of primary sex determination in mice. *Annu Rev Genet.* 1986;20:327-60.
25. Marín I, Baker BS. The Evolutionary Dynamics of Sexes Determination. *Science.* 1998;281:1990-4.
26. J Kent, SC Wheatley, JE Andrews, AH Sinclair, P Kopman. A male-specific role for SOX9 in vertebrate sex determination. *Development.* 1996;122:2813-22.
27. Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, et al. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature.* 1994;372:635-41.
28. Ottolenghi C, Veitia R, Quintana-Murci L, et al. The region on 9p associated with 46,XY sex reversal contains several transcripts expressed in the urogenital system and a novel double-sex-related domain. *Genomics.* 2000;64:170-8.
29. Demirsoy A. Yaşamın Temel Kuralları, cilt I, kısım I, Meteksan, Ankara, 2005.
30. <http://media-2.web.britannica.com/eb-media/79/2079-004-E5DC978E.jpg>
31. Cobb M. Üreme, Cinsellik, Yaşam ve Büyümenin Gizemlerini Çözen 17. yüzyıl Bilim İnsanları. Everest, İstanbul, 2006.
32. http://www.pitt.edu/~hpsdept/undergrad/undergrad_overview.html
33. http://www.jic.ac.uk/microscopy/intro_LM.html
34. <http://www.ilab.org/db/detail.php?custnr=&booknr=355358883&source=&lang=en&ref=/db/search.php>
35. Klug WS, Cummings MR. *Genetik.* Ed. Öner C. Palme Yayıncılık, Ankara, 2003.
36. <http://www.findagrave.com/cgi-bin/fg.cgi?page=gr&GRid=10997>.
37. <http://www.awesomestories.com/assets/crick-and-watson>
38. Mayr E. *Biyoloji Budur.* TÜBİTAK Yayınları, Ankara, 2000.
39. http://tr.wikipedia.org/wiki/Peygamber_devesi
40. <http://www.weichtiere.at/Mollusks/Kopffuesser/octopus.html>
41. http://www.psat.wa.gov/Publications/03_proceedings/PAPERS/POSTER/p1_ander.pdf
42. <http://www.bbc.co.uk/dna/h2g2/A2818659>
43. <http://www.diver.com.ph/thaidiver/TD1-4/TD1-4theSecretLifeofOctopi.html>
44. <http://www.dive-pembrokeshire.com/marine.html>
45. Schopenhauer A. *Aşkın Metafiziği.* İkarus Yayınları, İstanbul 2009.
46. Jolly A. *Lucy'nin Mirası, Çeviri, Kitap yayınevi, 2004, İstanbul.*
47. <http://www.dive-pembrokeshire.com/marine.html>
48. Hughes KA, Alipaz JA, Drnevich JM, Reynolds RM. A test of evolutionary theories of aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:14286-91.
49. Reed DH, Bryant EH. The evolution of senescence under curtailed life span in laboratory populations of *Musca domestica*. *Hereditas.* 2000;85:115-21.
50. Westendorp R, Kirkwood T. Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature.* 1998;396:743.
51. Doblhammer G, Oeppen J. Reproduction and longevity among the British peerage: the effect of frailty and health selection. *Proc. R. Soc. Lond. B:* 2003;270:1541-7.
52. Winston R. *İnsan İçgüdüü.* Say Yayınları, İstanbul, 2010.
53. Haig D. Parent-Specific Gene Expression and the Triploid Endosperm. *American Naturalist.* 1989;134:147.

BÖLÜM

2

ERKEK İNFERTİLİTESİ PATOFİZYOLOJİSİ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

- Dünyada ve Türkiye’de İnfertilite Epidemiyolojisi, 177
- Subfertil Erkeğin Değerlendirilmesi, 199
- Ürologlar İçin Kadın İnfertilitesi, 215
- Erkek İnfertilitesinde Endokrin Değerlendirme, 227
- Erkek İnfertilitesinde Genetik Değerlendirme, 237
- Erkek İnfertilitesinde Görüntüleme, 271
- Azoospermik Olgunun Değerlendirilmesi, 289
- Antisperm Antikorlar ve İnfertilite, 295
- Testis Biyopsilerinin Değerlendirilmesi, 307

Dünyada ve Türkiye’de İnfertilite Epidemiyolojisi

Dr. Cihad Dündar

Tarihçe

Fertilite tarih boyunca soyun sürdürülebilmesi amacıyla önemsenir olmuş ve bilinen yazılı tarihi belgelerin çoğunda buna ilişkin hikâyeler ya da öğütler sunulmuştur. Bunların en eski örneklerinden olan ve insan üreme konseptini anlatan Kahun Papirusu 4000 yaşındadır. Kahun Papirusu 34 paragrafa bölünmüş ve metnin yarısı infertilite ve gebelik tanısı, gebe kalmayı geliştirici yöntemler, kontraseptif yöntemler, vajinal doğum komplikasyonları ve üreme bozuklukları gibi doğurganlıkla ilişkili konulara ayrılmıştır (1). Eski Mısırlılar gebelik ve cinsel ilişki arasındaki üretkenlik bağlantısını biliyor ve erkeğin katkısını kadındaki fertil alana yerleşen tohumu vermek olarak kabul ediyorlardı. Semen’in spinal korddan geldiği inancı, tanrılara büyükbaş erkek hayvan kurban etmekle görevli Mısırlı rahipler tarafından kurgulanmıştı. Sığırlardaki retraktör penis kaslarının sakruma tutunması nedeniyle, rahipler boğa fallusunu omurganın uzantısı zannediyorlardı. Bunun sakrum benzeri geniş bir kemik olması ve doğurganlık tanrısı Osiris’den efsanevi bir parça olduğuna inanılan ve yaşamın ruhunu taşıyan sıvıyı ko-

ruması akla yatkındı. Mısır inançlarına göre kardeşi Osiris’i öldüren Tanrı Seth, onun vücudunu parçalamış ve bu parçaları Mısır topraklarının her yanına gömmüştü. Her yıl büyüyen yeni ürün, Osiris’in yeniden dirilişi olarak kabul edilirdi. İlginçtir ki, sakrum kemiğinden (Kutsal kemik), yahudi felsefi yazıtı olan Kaballah’da da kurtuluş gününde ilk hayat verilecek olan ve çürümeyen tek kemik olarak bahsedilmektedir. Bir diğer spekülasyon tezde de, semenin kalpten doğup, testislere gönderildiği kabul edilir ki, bu seksüel rol eski bir yazıtta “erkeğin kalbini kadına sermesi” olarak tanımlanmaktadır (1).

İncil’deki bir öyküye göre Rachel güzel ve çekiciyken Leah’da o kadar çirkin ve iticidir; ancak tanrı Leah’ı doğurganlıkla ödüllendirmişken Rachel’i kısır kılmıştır. Yıllarca süren umudun sonunda Rachel bir erkek çocuğu doğurmayı başardığında “tanrım sana şükürler olsun, beni yüzkarasından kurtardın” diye dua etmiştir. Rachel’a göre, kısırlık yüzkarasıdır ve bu düşünce kadınlar arasında yüzyıllarca aynı kalmıştır. Fransa kralı 16. Louis’in karısı Mary Antoinette’de çocuk sahibi olamıyordu. Oysa Louis’in spermelerinin penetrasyon problemi var-

dı. Ancak Fransızlar Antoinette'yi suçlamış, hatta onun lezbiyen olduğu dedi-kodularını yaymışlardı. Günümüzün gelişmiş tıbbi bilgisine, bilgi çağına ve gelişmiş sosyal ilişkilerine rağmen infertilite hala utanç verici ve küçük düşürücü bir deneyim olarak kabul edilmektedir. Küçük düşürülme kötü bir deneyim olarak düşünülse de, kısır kadınlara tarih boyunca uygulanan cezalar kadar acı verici değildir. Bazı kadim kültürlerde eşlerine kısır karılarını asma hakkı verilirken, Kraliyet İngiltere'sinde eşlerin kısır karılarını boşama hakkı bulunurken kızılderi geleneklerine göre kısır eşi bir sandalyeye bağlayarak etrafında ateş yakıp işkence etme hakkı vardı (2).

İnfertil çiftlerin yaklaşık yarısında erkeğe ait nedenler bulunması ve erkekten kaynaklanan kısırlığın kadın kaynaklı kısırlıkla benzer oranda olmasına rağmen, infertilitenin kadına ait bir bozukluk olduğu önyargısı hala varlığını sürdürmektedir. Oysa Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yeni araştırmalardan biri olan "Aile Gelişimi Ulusal Araştırması"nda, 15-44 yaş arasındaki kadınların %10'unun (~6.1 milyon), erkeklerin ise %7.5'inin (~4.3 milyon) çocuk sahibi olmak amacıyla yardım almak için sağlık kuruluşlarına başvurduğu saptanmıştır (3).

Tanımlar

Tıbbi literatüre bakıldığında infertilitenin tanımlanmasında demografik, klinik ya da epidemiyolojik yaklaşımlar arasında farklılıklar bulunduğu görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre infertilite, 12 ay veya daha uzun süreyle düzenli korunmasız cinsel ilişki sonrasında klinik bir gebelik elde etmedeki yetersizlik olarak tanımlanan bir üreme sistemi hastalığıdır (4). Birçok

klinik tanım 12-24 ay boyunca gebelik başarısızlığını temel alırken, demograflara göre infertilite cinsel yönden aktif ve gebeliği önleyici yöntem kullanmayan bir kadının canlı doğum yapmamış olmasıdır. Çiftlerin gebelikten ziyade canlı doğum arayışı içinde olmaları nedeniyle bu yaklaşım toplumsal algı çizgisine daha yakındır. Epidemiyologlar ise gebelik riskine maruz kalan kadınların, gebe kalmak için sergilediği yaklaşımı (Düzenli korunmasız cinsel ilişki) ve süreyi kriter almaktadır (5). Aslında temel ayrım noktası, fertilitede başarıyı gösteren çıktıdır. Gebelik, gebeliğin sürdürülmesi ve canlı doğum gibi. Çıktı ve süre üzerinde anlaşma sağlanamaması nedeniyle, ülkelerdeki infertilite prevalansında farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Herkesçe kabul edilmiş bir tanıma ihtiyaç olduğu geçmişte de vurgulanmış olmasına rağmen araştırmacılar ve klinisyenler henüz bu konuda bir görüş birliğine varabilmiş değildir (6-10). Amerikan Üroloji Derneği'nin (AUA) infertilite yönünden değerlendirmeye alınmasını önerdiği durum ise, çiftlerin bir yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik başarısı elde edememesidir (11).

Küresel İnfertilite Yüğü

Dünya genelinde infertiliteyle karşılaştığı düşünülen 580 milyon insanın (Çiftlerin %5-8'i) yaklaşık 372 milyonu Çin hariç olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde bulunmaktadır (12). İnfertilite üzerindeki tahminler DSÖ'nce toplam 172.413 kadından elde edilen 25 toplum araştırmasına dayanmaktadır. Birçok gelişmiş ülkede 12 aylık prevalans sınırları %3.5 ile %16.7 arasında, az gelişmiş ülkelerde de %6.9-9.3 arasında değişmekte ve toplam median prevalansın %9 olduğu tahmin edilmektedir (13) (Şekil 1).



Şekil 1. Küresel infertilite yükü.

Erkek infertilitesindeki global trende bakıldığında ise; halen tartışmalı olsa bile sperm sayılarında azalmanın sürdüğü görülmektedir. Carlsen ve arkadaşları 1992 yılında yayımladıkları bir çalışmada, 1938-1990 yılları arasında semen kalitesinde dünya genelinde önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir. Swan ve arkadaşlarının örnek toplama yöntemi, yaş ve zaman faktörlerini kontrol ederek yürüttükleri başka bir çalışmada ise ABD, Avrupa ve Avustralya’da semen kalitesindeki önemli düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmacılar sperm dantesindeki yıllık azalmayı ABD’de yaklaşık olarak %1.5, Avrupa ve Avustralya’da ise %3.0 olarak rapor etmişlerdir (14).

Kuzey Amerika

ABD’de 2006-2010 yılları arasında izlenen 23.5 milyon halen evli ve 15-44 yaş aralığındaki erkeklerin %1.5’inin çocuksuz olduğu bildirilmektedir. Aynı yaş aralığındaki 25.6 milyon kadının ise %2.3’ünün istemsiz çocuksuz olduğu saptanmıştır (15). Hastalık Koruma ve

Kontrol Merkezi (CDC) istatistiklerine göre 15-44 yaş arası evli kadınlarda infertilite prevalansı %6.0’dır (16). Doğurganlıkta azalmanın zamanla değişip değişmediği çok net olmamakla birlikte, 20. yüzyılın son çeyreğinde sosyal ve davranışsal değişimlerin infertilite düzeyini etkilediği düşünülmektedir. Yeni teknolojinin bazı çiftler için infertilitenin üstesinden gelmeyi olanaklı hale getirmesi ve çoklu doğum gibi görkemli sonuçlara ulaşması, Amerikalıların aşırı ilgisini çekmiş ve infertilite konusunda bir farkındalık yaratmıştır. Ulusal araştırma sonuçları büyük farklar göstermese de, sağlık düzeyindeki irka ve sosyal duruma bağlı farklılıklar ile bazı risk faktörlerinin daha sık görülmesi, infertilitenin korunulabilir nedenlerinin toplumun alt katmanlarını orantısız bir şekilde daha fazla etkilediğini desteklemektedir.

Kanada’da 2009-2010 yılları arasında yürütülen ulusal toplum sağlığı araştırması verilerine göre infertilite oranı %11.5’tir. Bundan başka 1984 yılında yapılmış ulusal bir araştırmada %3 olarak saptanan infertilite oranı, aradan geçen

25 yılda yaklaşık 4 kat artış göstermiştir. Buna neden olarak da, Kanada'da son birkaç dekatta çiftlerin bir arada yaşama ve çocuk sahibi olma çabalarına başlama yaşının yükselmesi gösterilmektedir (17). Diğer yandan 1984-1996 yılları arasında 50 bine yakın semen örneğinin değerlendirildiği bir çalışmada Kanada'da semen dansitesinin küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş trendi içerisinde olduğu gösterilmiştir (18).

Güney Amerika

Bolivya (%4.1), Brezilya (%7.7), Kolombiya (%7.7), Dominik Cumhuriyeti (%4.0), Guatemala (%1.2), Haiti (%5.6), Nikaragua (%2.5) ve Peru (%5.8) gibi ülkelerden elde edilen veriler doğrultusunda, Latin Amerika ülkelerinde infertilite sıklığı ortalama %5 dolayında tahmin edilmektedir (19). Cinsel yolla bulaşan hastalıkların (CYBH) sık görülmesi nedeniyle prezervatif kullanımının da yüksek olması, infertilite prevalansına indirekt katkıda bulunmaktadır. Primer infertilitenin en büyük bölgesel farklılık gösterdiği bu kıta, gelişmekte olan ülkeler arasında sekonder infertilitenin neden olduğu boşanma ve ayrılıkların da en yüksek oranda görüldüğü bölgedir.

Avrupa

Her yedi Avrupalı çiftten biri infertilite ya da sterilite nedeniyle üreme sağlığı ile ilgili problem yaşamaktadır. İstemsiz çocuksuz çiftlerin yarısında erkek infertilitesinin bulunduğu ve yaklaşık olarak erkek popülasyonunun %7'sinin fertilitate problemi ile yüzyüze kaldığı saptanmıştır (20). Eski kıtada yürütülen son araştırmalar, cevap verenlerin %10'unun çocuksuz bir hayat istediğini göstermektedir. Aile ve iş arasında tercih yaptığı düşünülen kadın grubu içerisinde özel-

likle üniversite mezunlarının oranı yüksektir ki bunların %41'i çocuksuz olup, çoğu da kendi arzusuyla çocuk sahibi olmayı istememektedir.

Batı Almanya'da 1935'ten sonra doğan kadınlar arasında daha hızlı olmak üzere "çocuksuzluk" trendi yükselmeye başlamıştır. Buna göre 1960 doğum kohordunun %21'i, 1966 kohordunun ise %29'u çocuksuzdur. Bu trend Alman kadınlarının iş ve aile arasında seçim yapmak zorunda kalmalarıyla açıklanmaktadır. Çocuğa karşı önyargılı bu karar, yüksek niteliklere sahip olan ve dolgun maaşlı işlere yönelen kadınlar arasında çok daha sık görülmektedir. Batı Almanya'daki yüksek düzeyli çocuksuzluk hali, "kutup fenomeni" olarak adlandırılan toplumun çocuklu ve çocuksuz aileler olmak üzere ayrılmaya uğramasıyla sonuçlanmıştır (21).

İstemsiz çocuksuz çiftlerin oranı ise Orta Avrupa'da yaklaşık %6-9 olup, tedavi arayışındaki bu grubun %3'ü çocuksuz kalmaktadır. Polonya'da infertil çift oranı yaklaşık %20 iken (22) Danimarka'da toplumu temsil eden bir çalışmada yaşam boyu infertilite prevalansı %26 olarak saptanmıştır (23). Bu çalışmada 35-44 yaşları arasındaki bu grubun %6'sı istemsiz çocuksuzdur. Fransa'da hiç gebe kalmamış ve infertilite tedavisi görmemiş çiftlerin korunmasız cinsel ilişkiyi izleyen 6 ay sonunda %25'inin, 12 ayın sonunda %14'ünün ve 24 ayın sonunda da %7'sinin hala gebelik elde edemediği bildirilmiştir (24). İngiltere'de toplum tabanlı araştırmalardaki oran %8 ile %20 arasında değişirken, yaşam boyu infertilite prevalansı %14 olarak bulunmuştur. İnfertilite insidansı ise her 1000 kişilik toplumda 1.2 çift olup, üçte birinde hem erkek, hem kadına ait nedenler mevcuttur. Kadınların 25 yıl öncesine göre aile kurmakta geciktikleri, ancak infertilite

için yardım aramada daha erken davranışları saptanmıştır. Öyle ki, son onbeş yılda infertilite prevalansının değişmemiş olmasına rağmen, son dekatta invitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gibi üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinin kullanımı 3 kat artmıştır (25). Oakley’nin 2008 yılı çalışmasında da 40-55 yaş aralığındaki kadınların %2.4’ünün denemesine rağmen gebe kalamadığı ve bunların %16’sının da bu konuda bir doktora görüldüğü bildirilmiştir (26).

İskoçya’da ise 31-50 yaş aralığındaki 4466 kadınla yürütülen toplumsal bir çalışmada primer infertilite oranının %10.5, sekonder infertilite oranının ise %5.5 olduğu, kadınların %9’unun çocuk istemediği için gebe kalamadığı, ilk 12 ayda %10.5’inin, 24 ay ve sonrasında ise %5.9’unun gebe kalamadığı saptanmıştır. Zaman içerisindeki değişim incelendiğinde, İskoçya’da son yirmi yılda infertilite prevalansının arttığına dair bir kanıt bulunmamıştır (27).

Afrika

Afrika kıtası infertilite yükünün en geniş parçasını taşımakta ve infertil çift oranı bazı ülke ve etnik gruplarda %32’ye yaklaşırken, kıta genelinde ise ortalama %10’a ulaşmaktadır. Özellikle Doğu, Batı ve Orta Afrika infertilite kuşağı olarak anılmakta ve bu kuşaktaki bazı ülkelerde kadınların 1/3’ü üreme çağının sonuna kadar çocuksuz kalabilmektedir (13). Gelişmekte olan bu ülkelerdeki infertilite prevalansı ile ilgili bilgi oldukça az sayıda olup, prevalanstaki coğrafik farklılıklar dikkat çekicidir. Kamerun’da yapılan bir çalışmada infertilite tedavisi için başvuran çiftlerin erkek partnerlerinin sadece %23.2’sinde semen parametreleri normal olarak bu-

lunurken %17.6’sında astenoospermi ve %13.2’sinde ise oligospermi saptanmıştır. Erkek infertilitesine yol açan nedenlerin başında ise (%25) cinsel yolla geçen hastalıklar gelmektedir (28).

Asya

Asya ve Latin Amerika’dan uygun veri azlığına rağmen DSÖ’nün derlediği rapora göre bu bölgede infertilite hızı küresel ortalamaya yakın bir şekilde üreme çağındaki çiftlerin %8-10’una gerilemiş ve Afrika bölgesine göre daha düşük bulunmuştur (29). Hindistan’da 1998 ve 2005 yıllarında tekrarlanan ulusal çalışmada, 20-49 yaş aralığında ve en az 5 yıldır evli olan kadınlarda infertilitenin %7 oranında azaldığı saptanmıştır (30). Bu hız ilk evlenme yaşının artmasıyla birlikte yükselme göstermektedir. İlk evlenme yaşı 18 ve altında olan kadınlarda infertilite oranı %1.7 iken, 18 yaş üzerinde evlenen kadınlarda %2.4’e yükselmektedir. Dini gruplara bakıldığında Hristiyanlarda %2.03, Hindularda %1.86 ve Müslümanlarda da %1.75 infertilite oranı görülmektedir. İnfertilitenin yüksek ilişkili bulunduğu diğer sosyal parametreler ise kentsel alanda yaşama (%2.01), üniversite mezunu olma (%2.38), kitle iletişim araçlarını yoğun kullanma (%2.01) ve çalışan kadın olmadır (%2.02).

Uzak Doğu

Japonya’da tahminen 2.5 milyon olduğu sanılan potansiyel infertil birey sayısı, doğurgan çağdaki toplam nüfusun %10-15’i kadardır. Geç evlenme ve geç çocuk sahibi olmanın giderek yaygınlaştığı Japonya’da birçok kadın ilk gebeliğini 30’lu yaşların sonuna erteleme eğilimindedir. Ancak yaşlanma boyunca over rezervleri azalmakta ve infertiliteyi

kolaylaştıran genital organ patolojileri artmaktadır. Bunun sonucunda da 30'lu yaşların sonundaki kadınlar infertiliteyle ve tekrarlayan gebelik yitimleriyle tanışmaktadırlar (31). Çin'de erkek infertilite oranı bölgelere göre %0.6 ile %10 arasında değişirken (32); 2007-2008 yıllarında 7 Beijing bölgesindeki toplam prevalans %1.7 olarak bulunmuştur (33). Bu infertil çiftlerin %40-50'sinde erkek infertilitesi saptanırken, prevalansın en yüksek olduğu grup 20-29 yaş grubu, en düşük olduğu grup ise 40-49 yaş grubu olarak tespit edilmiştir.

Avustralya'da altbine yakın 40 yaş ve üzeri erkekle yapılan MATeS çalışmasında istemsiz çocuksuz oranı %7.8 olarak bulunmuştur, ancak bunun ne kadarının erkek infertilitesine bağlı olduğu bilinmemektedir (34).

Ortadoğu

İran'da halen evli 15-50 yaş arası 12.285 kadın ve kocası ile 30 eyalette yapılan görüşmeler sonucunda toplam infertilite prevalansı %8 olarak bulunmuştur. Primer infertilite prevalansı %4.6, sekonder infertilite ise %3.4 oranında bildirilmiştir. Bundan başka 1985-1989, 1990-1994 ve 1995-2000 evlilik kohortlarında primer infertilite %2.6'dan sırasıyla %4.3 ve %5.5'e yükselmiştir. Güney eyaletlerinde görece yüksek olan toplam infertilite prevalansı, kuzeye çıktıkça azalmaktadır (35). Beş yıl boyunca 3734 çiftin incelendiği başka bir çalışmada olguların %39'unda erkeğe, %35'inde ise kadına ait nedenler saptanmıştır (36).

Türkiye

Ülkemizde de infertilitenin sorgulandığı ilk nüfus sayımı olan 1990 sayım

sonuçlarına göre 15-49 yaş arası evli kadınlardaki infertilite oranı %8.5'tir. Bu da bir buçuk milyon kadın ve dolayısıyla en az üç milyon kişiyi doğrudan etkileyen ve çocuk özlemi olan büyük bir nüfus anlamına gelmekteydi (37). Takip eden dönemlerde 1993 nüfus sayımı sonuçlarına göre ise hiç doğum yapmayıp doğum yapmasının mümkün olmadığını söyleyen kadınların oranı %9.5 olarak saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılı raporunda 25-49 yaş grubu kadınlarda primer infertilite oranı %8.9 ve sekonder infertilite oranı da %18.9 olarak bildirilmiştir (19). Gönüllü olarak çocuk sahibi olmama, Türkiye'de çok yaygın bir durum değildir ve çocuk sahibi olmayan halen evli kadınların infertil olma olasılıkları yüksektir. Bu nedenle üreme çağının sonunda hiç çocuğu olmayan evli kadınların sayısı, infertilite düzeyine ilişkin bir gösterge olarak kullanılabilir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008 yılı verilerine göre Türkiye'de infertilite prevalansı 45-49 yaş grubunda ve halen evli olan kadınlar arasında %2'nin altındadır (38). Bu durum Türkiye'de kadınların neredeyse tamamının çocuk doğurduğunu göstermektedir. Araştırma sırasında yöntem kullanmayan ve çocuksuz evli kadınların oranı %27.9'dur. Bu kadınların %9'u yöntem kullanmama nedeni olarak kısır olduğunu belirtmiştir. Böylelikle Türkiye'de yöntem kullanmayan 15-49 yaş grubundaki evli kadınların beyanına bağlı olarak indirekt hesaplanan infertilite oranı %2.5 civarındadır. Ne yazık ki ülkemizde bu konuda bölgesel yapılmış tek bir çalışmaya ulaşılabilmiş olup, Eskişehir ilinde yürütülmüş bu araştırmada 2352 evli birey içerisinde primer infertilite oranı %3.4 olarak saptanmıştır (39).

Birey ve Toplum Sağlığı Açısından İnfertilitenin Önemi

DSÖ sağlığı, “Sadece sakatlık veya hastalığın olmayışı değil; fiziksel, mental ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali” olarak tanımlamaktadır. Kişisel, kişilerarası, sosyal ve dinsel ilişkilerin kesişme noktasındaki beklentiler infertil bireyler için bir başarısızlık duygusu, kayıp ve dışlama getirir. Çocuk sahibi olamadan geçen zaman, çiftler arasındaki ilişkiyi çok gergin hale getirebilir ve bir eş diğerini isteksizlik ya da kusurlu olmakla suçlayabilir (26). Birçok dinde çiftlerin çocuklarına tahsis edilmiş önemli törenler vardır ve çocuksuz çiftler nikâh, doğum günü, sünnet, vaftiz ve bar mitzva gibi bu önemli dinsel ve kültürel ritüellerin de dışında kalmış olurlar. Tüm bu yaşanmışlıklar hem kadınlar, hem de erkeklerde özgüven yitimi, kontrol kaybı, seksüel yetersizlik ve depresyon gibi ciddi boyutta psikolojik stres yaratmaktadır. Bu açıdan infertilite sadece sosyal açıdan iyilik yitimi değil, aynı zamanda sağlık kaybı kaynaklarından biri olarak değerlendirilir. Öte yandan gelişmekte olan ülkelerdeki birçok aile için ekonomik durum çocuklara bağımlı durumdadır. Bu nedenle infertilite bazılarının gördüğü gibi sadece bir hastalık ya da kişisel bir problem değil, sosyal bir problem ve bir halk sağlığı sorunu olarak da algılanmalıdır (40).

Gelişmiş ülkelerde infertilite deneyimi kadın ve erkekte kişisel iyilik halini derinden etkilese de, gelişmekte olan ülkelerde infertil çiftler çok daha büyük sonuçlara yol açan şiddetli bir damgalanmayla (Sosyal stigma) karşı karşıyadır. Çocuksuz kadın, genellikle infertiliteden tek başına sorumlu tutulması ve anne olmanın hem ailede, hem de toplumda bir statü elde etmenin tek yolu olmasından dolayı çok büyük acı çeker

(41). Ailelerin ekonomik yaşamının çocuklara bağlı olduğu birçok kültürde, çocuksuzluğa ilişkin sosyal stigma hiç esirgenmeden dillendirilir ve izolasyon, ihmal ya da fiziksel istismarı beraberinde getirir. Çocuksuz kadın aile içi şiddete, kocası ve yakınlarının kötü muamelesine, bazıları da kocası tarafından terk edilmeye ya da poligamik evlilikle ikinci bir eşle yaşamaya mahkûm olur (42). Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuksuz kadınların kocaları tarafından terk edildiği, şiddete uğradığı ya da kocasının ailesi tarafından hizmetçi muamelesi gördüğü birçok çalışmada bildirilmiştir (43). Ancak, bu ülkelerde sadece kadınlar değil, erkekler de toplum hayatında benzer problemler yaşamakta; sosyal izolasyon, stigmatizasyon ve aile baskısı nedeniyle batı ülkelerine kıyasla hayli yüksek sayıda ruhsal sıkıntı çeken infertil erkekle karşılaşmaktadır (44).

Yapılan araştırmalar üreme çağındaki fertil ve infertil çocuksuz erkeklerin de tıpkı kadın partner ya da eşleri gibi ebeveynlik deneyimi yaşamak istediklerini göstermektedir. Ayrıca tanı ve tedavi başlangıcında artmış infertiliteye spesifik anksiyete görülürken, başarısız tedavi girişimleri yerini kalıcı bir kedere bırakmaktadır. Ancak bu hasta popülasyonu arasında klinik açıdan önemli mental sağlık problemi olan erkek oranı, genel popülasyondan çok da yüksek değildir. Sakıncacı bir savunma mekanizması olan, stresli durumları çok ezici olarak değerlendiren, sosyal açıdan izole olmuş infertil erkekler, bu tür karakteristiğe sahip olmayan erkeklere göre ağır anksiyeteye daha yatkındırlar. Erkekler tedavi bilgisini yazılı yerine sözlü olarak almayı ve duygusal desteği de arkadaş veya kendi kendine destek grupları ya da ruh sağlığı uzmanları

Düzyey 6	Ölüm
Düzyey 5	İntihara götüren şiddet, açlık, hastalık
Düzyey 4	Ağır ekonomik baskı Orta-ağır şiddet Sosyal statü kaybı
Düzyey 3	Hafif evlilik içi/sosyal şiddet Sosyal izolasyon
Düzyey 2	Evlilik stresi, çaresizlik Depresyon
Düzyey 1	Utanç, korku. Kendini suçlama

Şekil 2. İnfertilitenin sonuçları (Ombet, 2008)

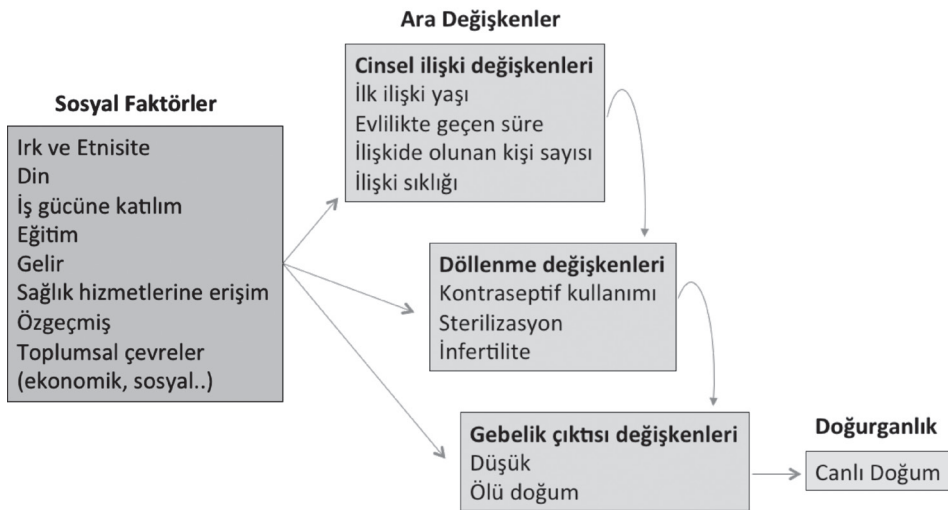
yerine infertilite uzmanlarından almayı tercih etmektedirler. Bu konuda yapılandırılmış, kolaylaştırıcı ve deneyimlerin paylaşılmasına izin verilen psiko-egitim grupları da yararlı olabilmektedir. Bugün bile tedavinin kesilmesine veya devamına karar verme yönetimi, inva-

ziv işlemlere ait deneyimler, üremeye yardımcı tekniklerle elde edilen gebelik sonrası ebeveynlik, evlat edinme ve erkekler arasında çocuksuz kalmanın yarattığı acı ve utanma gibi bazı faktörler konusunda bilgi boşlukları bulunmaktadır (45).

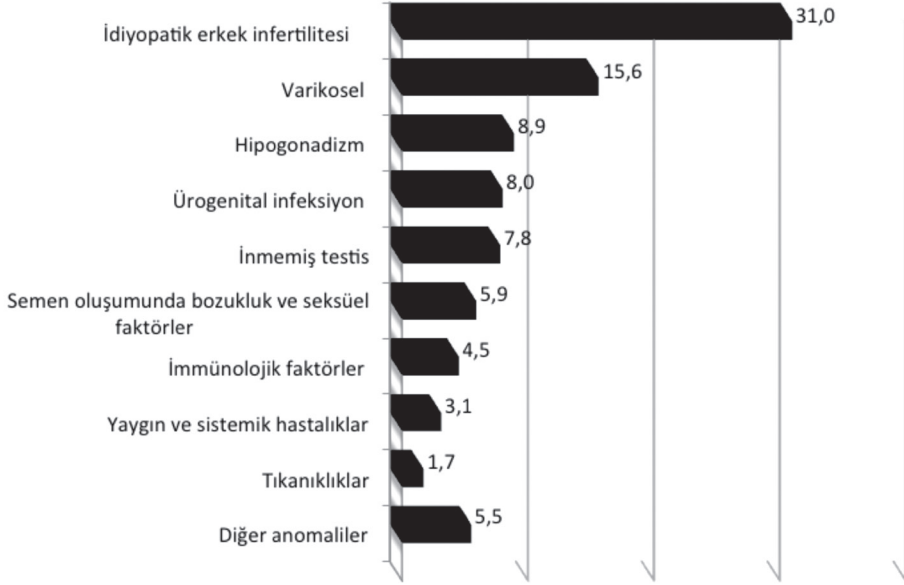
Şekil 2’de infertilite deneyimine ilişkin sonuçlar hiyerarşik bir sınıflamayla sunulmuştur. Buna göre, gelişmiş ülkelerde infertilitenin sonuçları nadiren 2. düzeyin üzerine çıkarken (27); gelişmekte olan ülkelerde ise (Özellikle Asya ve Afrika’da) ender olarak düzey 3’teki kadar ılımlıdır. Ayrıca yarattığı kişisel keder ve acı, ölüme kadar giden daha geniş problemlere neden olur (46).

İnfertilite Etiyolojisi ve Çevresel Faktörler

İnfertilite, doğurganlığı etkileyen, dolayısıyla ülkelerin demografik değişimleri üzerinde rol oynayan faktörlerden yalnızca bir tanesidir. CDC tarafından şematize edilen doğurganlık faktörleri Şekil 3’de sunulmuştur (15).



Şekil 3. Fertilitiyi etkileyen faktörler (CDC, 2005)



Şekil 4. Erkek infertilitesiyle ilişkili faktörlerin dağılımı (EAU, 2010).

Literatür araştırmalarıyla uyumlu olarak en sık karşılaşılan infertilite nedenleri sperm anomalileri gibi erkeğe ait nedenler, ovulatuvar fonksiyon bozuklukları ve tubal patolojiler gibi kadına ait nedenler, kadın ve erkeğe ait faktörlerin kombinasyonu ve kesin nedenin saptanamadığı idiyopatik infertilitedir (47). Şekil 4’te 10,469 hastadan elde edilen sonuçlara göre erkek infertilitesindeki ana nedenler ve yüzdesel dağılımı gösterilmektedir (48).

İdiyopatik olgularda fertilitate problemi öyküsü yoktur ve hem fizik muayene hem de endokrin laboratuvar bulguları normaldir. İdiyopatik erkek infertilitesi çevresel kirlilik, reaktif oksijen türevleri veya genetik anormallikler gibi endokrin bozukluk içeren birçok faktörle açıklanabilir. Genetik anormallikler infertil çiftlerde sık olarak gözlenmekte, infertil erkeklerin %15’inde çeşitli ge-

netik bozukluklar saptanmaktadır (49). Ülkemizde yapılan bir çalışmada infertil erkeklerde gonozomal ve kromozom düzensizlik oranlarının, literatürden yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (50). Genel popülasyonda %10.8 oranında görülen anöploid, infertil erkeklerde en sık rastlanan kromozomal nedendir. En sık rastlanan anomali ise Klinefelter Sendromu’dur. Bu sendromun karakteristiği olan 47 XYY karyotipine sahip erkekler genellikle fertildir, ancak infertil gruplarda daha sık görülürler (51).

Varikosele bağlı erkek kaynaklı infertilite oranı bilinmese de, ABD’de erkek infertilitesi nedeniyle yapılan hekim başvurusunun yaklaşık üçte ikisi, cerrahi işlem başvurularının ise yaklaşık yarısı bu nedenledir (52).

Erkek infertilitesine neden olan etkenler bazen yapısal olsa da, sonradan ortaya

çıkışmış olanlar infeksiyona bağlı, travmatik, patolojik (Diabetes gibi hastalıklar) veya toksik (İlaçlar, tütün, uyuşturucu, alkol) etkenler çoğunluktadır. Mesleksel çevre, bu risk faktörlerine maruz kalma açısından önemli bir kaynak oluşturur. Erkek infertilitesine neden olan iş kaynaklı faktörler üç grupta sınıflandırılır: psikolojik faktörler (Stres), fiziksel faktörler (Aşırı sıcak, iyonizan radyasyon, mikrodalgalar, testis travmaları) ve kimyasal ajanlar (Ağır metaller, pestisitler, çözücüler, organoklorürler, hormonal etkili maddeler). Çevresel ve mesleksel tehlikelerin infertilitedeki niceliksel oranı da bilinmemekle birlikte, endüstrileşmiş ülkelerde insan sperm kalitesindeki azalma nedenlerinden biridir. Çalışma alanlarında yaklaşık 84.000 kimyasal bulunsa da üremeye toksik olduğu bilinenler yalnızca birkaç bindir (53). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar çok sayıda çevresel etkenin erkek üreme fonksiyonunu etkileyebileceğini göstermekle birlikte, insanlardaki farklılıklar bu etkenlerden ancak bir kısmının erkek üreme sistemini etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (54). Bununla ilişkili olarak 1977 yılında Kaliforniya'nın Fresno kentindeki Occidental Chemical Company'nin meyve, özellikle muz üretim yerlerinde bolca kullanılan bir pestisit olan DBCP üretiminde görevli 30 civarında işçi karşılıklı dertleşmeler sırasında, artık çocuk sahibi olamadıklarını paylaşırlar. Deneysel çalışmalarla DBCP'nin mutajen ve kanserojen olduğunu, hayvanların üreme fonksiyonu üzerine de etki gösterdiklerini öğrendiklerinde, çok sayıda çalışan sperm analizleri yaptırmaya karar verir. Sonuçlar azoospermi ve oligoospermi kurbanı olduklarını ortaya koyar. Sonraki yıllarda borik asit üretiminde çalışan Rus işçilerde de oligoospermi, iktidarsızlık

ve infertilite; ferro-manganez üretiminde çalışan işçilerde seksüel davranış bozuklukları bildirilir. Kendileri çalışmasa da, eşleri vinilklorür'e maruz kalan kadınların ise daha yüksek oranda spontan düşük ve ölü doğum riski taşıdıkları gösterilir. Bu gelişmeler sonucu ABD Senatosu 1991 yılı raporunda gebelik öncesinde bu kimyasallara maruz kalmanın doğurganlığı olumsuz etkileyebileceği, istem dışı düşüklere yol açabileceği ve fetal gelişimi olumsuz etkileyebileceğini belirtmiştir. Avrupa Komisyonu ise şüphelenilen 600 madde içinden öncelikli olan 66 maddenin listesini oluştururken; klordekon, DBCP, tütün dumanı, kloropren, etilen dibromür, kurşun, vinil klorür ve alkolü erkekler için zararlı olan kimyasallar olarak tanımlanmıştır (55).

Farklı ülkelerde yapılan araştırmalar kadın ve erkek infertilite oranlarının bölgesel farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Polonya'da yapılan araştırmada kadınların %6'sında uterin faktör, %31'inde ovulasyon bozukluğu, %39'unda tubal faktör ve %34 endometriozis ile %16 idiyopatik ve %19 mikst tip nedenler bulunurken; erkeğe ait nedenlerin oranı %56 olup, astenozoospermi en sık rastlanan nedendir (56). Sudan'da 710 çiftin değerlendirildiği bir çalışmada %62.4 primer infertilite ve %37.6 oranında da sekonder infertilite saptanmıştır. Erkeğe ait infertilite %36.2, kadına ait infertilite ise %49.3'dür. En sık rastlanan kısırlık nedenleri erkeklerde oligozoospermi (%16.8) ve astenozoospermi (%17.5), kadınlarda ise %60.3 ile ovulasyon yetmezliğidir (40).

Çin'de erektil disfonksiyon evli erkeklerde %39.1 iken, 40 yaş üzerinde %54.5'e ulaşmaktadır (32). En sık rastlanan kısırlık nedenleri ise oligoospermi ve azoospermidir. Avustralya'da pre-

valansa ilişkin risk faktörleri ise büyük kentlerin dışındaki yerleşim birimlerinde yaşama, üniversite altı eğitime sahip olma, endometriozis veya polikistik over sendromu öyküsü ile obezite olarak saptanmıştır. Hiç doğurmamış veya düşük deneyimi olanlarda risk daha yüksek bulunmuştur (34). İran'da halen evli kadınlar içerisinde tubo-ovarian cerrahi, salpenjit ve ektopik gebelik, erkeklerde ise varikosel ve kriptorşidizm öyküsü olanlarda infertilite anlamlı şekilde yüksek gözlenmiştir (35). İskoçya'da kadınlardaki infertilitenin pelvik cerrahi, klamidya enfeksiyonu, endometriozis, kemoterapi, uzun süreli sağlık problemleri ve obeziteyle ilişkili olduğu ve %27'sinin de erkek infertilitesini gerekçe gösterdikleri saptanmıştır (27). Japonya'da doğum hızları azalmaya devam ederken, potansiyel infertilite faktörleri majör bir sosyal durum olarak artma eğilimindedir. Modern toplumlar da stresin yarattığı psikolojik faktörler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH), genç kadınlar arasında artan sigara içme oranı, obezite ya da aşırı zayıflık gibi kilo anormallikleri, geç evlenme ve geç çocuk sahibi olma (Sosyal infertilite) nedeniyle üreme fonksiyonlarında azalma, polikistik over sendromu, endometriozis ve myoma uteri gibi faktörlerin %80-90'ı bireysel yaşam şekliyle ilişkilidir ve bu nedenle korunulabilirdirler (31).

Birçok çalışmada infertilite için bildirilen farklı nedenler, bazı ülkelerde diğerlerinden daha yaygın görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki infertilitenin büyük bir bölümü, özellikle gonore ve klamidyanın üreme organlarında oluşturduğu enfeksiyonun ortaya çıkarttığı hasarla ilişkilidir (44). Örneğin Afrika ve Latin Amerika'da infertilitenin başlıca nedenleri CYBH ve üreme siste-

mindeki enfeksiyonlardır. İnfertilite kuşağındaki erkeklerin yarısı ile tubal hastalık tanısı alan infertil kadınların üçte ikisinde CYBH öyküsü bulunmaktadır ve bu oranlar dünyanın geri kalanından 2 ila 4 kat daha fazladır (57).

Siyah kadınların, beyazlardan 1.5 kat yüksek infertilite oranına sahip olduğu ABD'de çocuk sahibi olamama, fakir ve azınlık gruplarında daha fazla gözlenmektedir. Beslenme yetersizliği, intrauterin araç kullanımının çok yaygın olması, doğum ya da abortusu izleyen enfeksiyon ya da komplikasyonlar ve tıbbi tedaviye ulaşamama gibi sosyal faktörler de bu geniş prevalansla ilişkilidir (58).

Sekonder infertilite Kuzey Afrika, Güney Asya ve Latin Amerika %15'den %25'e varan yüksek oranlardayken; infertilite kuşağı olarak bilinen sahra altı Afrika'daki bazı ülkelerde %30'u aşmaktadır. Bu da gelişmekte olan ülkelerdeki bazı infertil olgu varlığının diyet ve çevresel faktörlere bağlanabileceğini göstermektedir. Örneğin iyodin ve selenyumun diyetteki eksikliği ve tropik ülke yiyeceklerinin sıklıkla kontamine olduğu aflatoksin maruziyeti bu ülkelerdeki infertiliteyle ilişkilidir (57). Yirmi altı ülkeden 57 kesitsel çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, yaş, sigara, alkol tüketimi ve psikolojik stres, hem fertil hem de infertil erkeklerin semen kalitesi için önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (58).

Batıdaki endüstrileşmiş ülkelerin doğum hızının azalmasının nedenleri ise çiftlerin daha az çocuk istemesi gibi son 35 yıldaki çoğu gönüllülüğe dayanan sosyal ve ekonomik faktörlerin yansımalarıdır. Kadının çalışma hayatındaki rolünün genişlemesi, daha geç evlenme, eğitimini bitirene ve kariyerine başla-

yıncaya kadar çocuk doğurmayı erteleme, yasal ve güvenli abortusun uygulanabilir olması, bu sosyal ve ekonomik faktörler içersinde yer almaktadır. Aynı zamanda kadın ilk gebeliğini ne kadar geç yaşa ertelerse, yaşla ilişkili faktörler nedeniyle oluşan infertilite olasılığının o denli arttığı son iki dekatta açık bir şekilde belirlenmiştir. Bu sosyal ve ekonomik faktörlerin sonucu olarak endüstrilemiş ülkelerdeki kadınların daha yoğun oranda primer infertilite ile karşı karşıya kalacağı görülmektedir (59).

Risk Faktörleri ve Korunma

Cinsel İlişki Sıklığı ve Zamanlama

İnsan üremesinin doğal işlemi cinsel ilişki sırasında spermlerin vajinaya ejakülasyonuyla başlar. Spermler serviks ve uterin kavite boyunca ovumla buluşacağı ve fertilizasyonun gerçekleşeceği fallop tüplerine doğru ilerler. Ardından embriyo fallop tüplerinden geriye yolculuk ederek implante olacağı uterin kaviteye döner. Yumurtanın yaşama yeteneği ve kısa ömrü göz önüne alındığında, tek faktör olmasa da gebelik olasılığındaki en yüksek etken ilişki sıklığıdır. Aksi düşünülüyor olsa da haftada 8 ejakülasyon, erkek doğurganlık yeteneğini azaltmaz. En iyi sperm motilitesinin ortalama üç-dört günde bir boşaltılan semende bulunduğu saptanmıştır. Spermatozoa kadın üreme sisteminde yedi güne kadar canlı kaldığı için her iki ya da üç günde bir koitusun, doğal yollarla gebelik şansını maksimize etmesi olasıdır. Birçok gebeliğin ovulasyon günü ve öncesindeki beş gün olmak üzere toplam altı günlük cinsel ilişkiyle ve en yüksek gebelik oranının ovulasyondan önceki iki günde gerçekleştirilen koitusla ilintili olduğu gözlenmiştir (59).

Zayıflık ve Kilo Kaybı

Azalmış vücut ağırlığı hipo-östrojenik amenorenin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu nedenle anoreksiya nervozası olan kadınların bulunması ve uygun tedavisi çok önemlidir. İdeal vücut ağırlığının %15'inden fazlasını kaybeden kadınlarda menstrüel disfonksiyon ve %30'dan fazlasını kaybedenlerde ise sekonder amenore görülebilir. Bu kadınlarda vücut ağırlığının yeniden düzenlenmesi ovulasyonun geri gelmesine ve fertilitenin düzeltilmesine yardım edebilir (60). Erkeklerde ise zayıflığın neden olduğu infertilite olgusu bildirilmemiştir.

Obezite

İbni Sina "Tıbbın Kanunu" adlı eserinde obezite-infertilite ilişkisinden ilk bahseden kişidir. "Aşırı kilonun sağlıkla ilgili dezavantajları" bölümünde obezitenin erkeklerde soğuk karakter ve düşük sperm sayısına neden olduğu; bu nedenle de gebelik sağlanamadığını bildirmektedir (61). Klinik çalışmalarla obezite ve infertilite ilişkisi özellikle son on yılda yoğun olarak incelenmeye başlanmıştır. Kadınlarda polikistik over sendromuyla ilişkili metabolik bozukluklar öne çıkmakta; ovulatuvar, menstrual fonksiyon bozukluğu ve sekonder infertiliteyle ilişkili olan obezite, düşük riskini arttırdığı gibi, Üremeye Yardımcı Teknikler'in (ÜYT) etkinliğini de azaltmaktadır (62).

ABD'de son 50 yıldır sperm sayısında azalma olduğu ve her yıl %1.5 oranında düştüğü belirtilmektedir. Bu azalmanın özellikle obezitenin yüksek olduğu bölgelerde bildirilmesi dikkat çekicidir. Danimarka'da Ramlau-Hensen ve arkadaşlarının 47 binden fazla kadın olguyu inceledikleri bir çalışmada erkek partnerleri aşırı kilolu olan kadınlarda çocuk olmama olasılığı, normal

ağırlıktaki erkek partneri olan bireylere göre 1.49 kat daha fazla bulunmuştur (63). Son dönemde yapılan çalışmalarda Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 25-29.9 kg/m² arasında (Fazla kilolu) olan erkeklerin, normal ağırlıktaki erkeklere kıyasla oligozoospermi riski 1.1 kat ve azoospermi riski de 1.4 kat artarken; VKİ 30 kg/m²'nin üzerine çıktığında (Obez) oligozoospermi riskinin 1.4 kat ve azoospermi riskinin ise 1.8 kat arttığı saptanmıştır (64). Erkek obezitesinin ayrıca hormon seviyelerini, sperm moleküler kompozisyonunu ve sperm fonksiyonlarını değiştirmek yoluyla fertilitiyi olumsuz etkilediği yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır (65).

Vücut kitle indeksi artışı ile DNA kırılmalarının arttığı, buna karşın motilitenin azaldığı; bir başka çalışmada ise 12 spot sperm proteininden 9'unun obezite ile ilişkili olduğu ve obezitenin spermde bulunan proteinlerin kompozisyonunu da değiştirdiği belirtilmiştir. Klinefelter Sendromu ile Prader-Willi ve Laurence-Moon-BardetBiedl gibi sendromlarda genetik mutasyonlara bağlı olarak hem obezite hem de infertilite bulunduğundan obezitenin herediter kaynaklı olabileceği belirtilmektedir. Yine ALMS1 genindeki bozukluğa bağlı olarak oluşan Alström Sendromu'nda metabolik ve endokrinolojik bozukluklara bağlı olarak çocukluk döneminde başlayan obezite, metabolik sendrom ve infertilite bulunması herediter etiyolojiyi desteklemektedir (66).

Yaş

Beklenen yaşam süresi arttıkça, hayatın her günü daha da meşgul hale gelmekte, çiftler kendi ailelerini kurabilmek için daha uzun süre beklemekte, ancak infertilite insidansı da ileri ebeveyn yaşı ile

birlikte artmaktadır. Sağlıklı genç çiftler için bir üreme siklusunda gebe kalma olasılığı %20-25 arasında değişmektedir (47). Çiftlerin yaklaşık %15'i ilk bir yıl içerisinde gebelik elde edememekte, bu çiftlerin yaklaşık %50'si korunmasız cinsel ilişkinin ikinci yılında, %14'ü de üçüncü yılında spontan olarak gebeliğe ulaşmakta ve sonuçta sadece %5'inden azı çocuksuz kalmaktadır (67). Ancak yaş bu oranları değiştirebilmekte; 35 yaşından sonra özellikle hızlanmakla birlikte, infertil çift oranı yaşla birlikte doğal bir artış göstermektedir (68). Dunson ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında infertilite oranı 19-26 yaş kadınlarda %8, 27-34 yaş kadınlarda %14 ve 35-39 yaş kadınlarda ise %18 olarak bulunmuştur (69). Bununla ilişkili olarak 25 yaşında bir kadınla karşılaştırıldığında 35 yaşında bir kadında fertilitite potansiyeli %50 azalmakta; 38 yaşında %25'e ve 40 yaş üzerinde de %5'in altına inmektedir (39). Fertilitide babanın yaşının da etkisinin olduğu bir gerçektir. Diğer faktörler elimine edildikten sonra babanın yaşının 35'in üzerinde olduğu bir çiftin 12 ayın üzerinde gebelik elde etme olasılığının, baba yaşının 25'in altında olduğu fertilititeye kıyasla yaklaşık iki kat artarak %8'den, %15'e yükseldiği gösterilmiştir. Öte yandan ileri yaşta babalık, başta sperm kromozomal yapısında aberasyonlar olmak üzere insan genetik sağlığı ve yaşamın sürdürülebilirliği üzerine önemli etkiler yapabilir. Cinsiyet kromozomunda anöploidiyeye ilişkin kanıtlar 50 yaşında riskin iki kat artabileceğini desteklemektedir. Aslında 40 yaşında bir baba için otozomal dominant mutasyonlu bir çocuğa sahip olma riski, 35-40 yaşlarında bir annenin Down Sendromlu bir çocuğa sahip olma riskine eşittir. Ayrıca insan popülasyonunda

Sertoli hücreleri üzerindeki çalışmalar, genç erişkin erkek testisinin 500 milyon Sertoli hücresine sahip olduğunu ve yaşlı erkeklerde yaklaşık 300 milyona kadar azaldığını göstermektedir. Ayrıca infertil erkeklerde 40 yaş sonrası, genç erkeklerle kıyasla semen kalitesinde kalıcı bir azalma (Normal spermatozoa sayısında düşüklük) ve buna eşlik eden morfolojik bozukluk olarak da yaşla birlikte geniş çekirdek vakuollü spermatozoa oranında artma görülmektedir (70).

Sigara ve Tütün Mamülleri Kullanımı

Dünya üzerinde yaklaşık 1.1 milyar kişinin tütün mamülü tükettiği tahmin edilmektedir (71). Tütün kullanımının, infertilitenin %13'ünden sorumlu olabileceği varsayılsa da erkek partnerin sigara içimi ile infertilite arasında henüz kanıtlanmış kesin bir nedensel ilişki bulunmamaktadır. Sigara, artmış spontan abortus, ektopik gebelik ve gamet mutasyonu riskiyle ilişkili olup, sigara içen erkeklerde içmeyenlere göre ortalama olarak sperm konsantrasyonunda %23 ve sperm motilitesinde de %13 azalma saptanmıştır. Ek olarak sigara içenlerin, içmeyenlere kıyasla ÜYT'ye iki kat fazla başvuruda buldukları ve sigara içmenin invito fertilizasyon (IVF) sonuçlarını da negatif olarak etkilediği saptanmıştır (61). Primer infertilite tedavisi için başvuran olgularda yapılan bir çalışmada sigara içenlerin %6'sında, alkol kullananların %12'sinde, sigara ve alkol kullanmayanların ise %37'sinde normozoospermi saptanmıştır (72).

Kafein Tüketimi

Klonoff-Cohen'in erkek ve kadının kafein tüketiminin IVF üzerine etkisini araştırdığı metaanaliz çalışmasında kadın kafein tüketiminin miktar ve tüketim

zamanına bağlı olarak spontan abortus (6-19 kat), canlı doğum gerçekleştirilme (3-4 kat) ve bebeğin gestasyonel yaşı (3-4 hafta azaltma) üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (73). Yüksek miktarda kola tüketimi erkeklerde azalmış sperm konsantrasyonu ve sperm sayısı ile ilişkili bulunmuş, ancak kahve tüketiminin sperm üzerindeki herhangi bir etkisi gösterilememiştir (74). Yine de doğal yollardan ya da ÜYT ile gebe kalmaya çalışanlara, günde 500 mg'dan (>5 fincan/gün) daha fazla kafein tüketiyorlarsa, günlük kafein alımını 100-200 mg (1-2 fincan) ile sınırlandırmaları tavsiye edilmektedir (61).

Alkol Tüketimi

Alkolün fertilité üzerine etkisini yansıtan veriler çelişkili sonuçlar vermektedir. Birçok çalışmada alkol kullanımının sperm konsantrasyonu ve motilitesiyle negatif yönde ilişkili olduğu (75), ancak aşırı olmayan alkol tüketiminin fertilitéye etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir (76). Kadınlara günde 2 kadehten fazla alkol almaktan sakınmaları, gebelik tespit edildiği anda tamamen bırakmaları önerilmektedir (61).

Mental Stres

Mental stresin infertilite problemi ile doğrudan ilişkisi ve infertilite tedavisinin sonuçları üzerine etkisi olduğu ancak yakın zamanda gösterilebilmiştir. Örneğin depresyon gibi doğal afetler sonrasında sperm kalitesinin azaldığı; stres altındaki erkeklerin seminal plazmasında superoksit dismutaz aktivitesi ve nitrik oksit düzeylerinin arttığı, arginaz aktivitesinin ise azaldığı saptanmıştır (77,78). Benzer şekilde iş ortamı ya da infertilite ve tedavisinin yarattığı stres muhtemelen otonom sinir sistemi fonk-

siyonlarını bozarak spermelerin sayısı, volüm ve motilitesini düşürmektedir.

İnfeksiyonlar

Cinsel yolla bulaşan hastalıklara yol açan organizmalar genital bölgeye yerleşen mikroorganizmalarca oluşturulur ve sıklıkla orta dereceli semptom verirler. Cinsel yolla bulaşan hastalık ajanları fiziksel ve kimyasal faktörlere son derecede duyarlıdırlar ve bağışıklık bırakmazlar. Bununla birlikte birçok farklı mikroorganizma tarafından oluşturulan infeksiyonlar aynı anda görülebildiği gibi, inflamasyon mediatörleri yoluyla hücre ve organ hasarı, obstrüksiyon ve spermelerin hareketlerinin engellenmesi gibi çok farklı şekillerde fertilitiyi baskılayabilirler. Bu nedenle kronik ya da yetersiz tedavi edilmiş infeksiyonlar, akut infeksiyonlardan çok daha tehlikeli olup; infeksiyonların erken dönemde yeterli ve uygun tedavi edilmesi gerekmektedir (79).

İnfertiliteyle Savaş

İnfertilite yükünü azaltmak üzere birçok birincil, ikincil ve üçüncül koruma girişimi geliştirilebilir. Birincil koruma tıbbi ve infertiliteye yol açan faktörlerden korumayı içermektedir. Buna karşın ikincil koruma bu durumların erken ve uygun tedavisinden; üçüncül koruma ise infertiliteden etkilenen çiftlerin tedavi ve rehabilitasyonundan oluşmaktadır. Örneğin DSÖ, gelişmekte olan ülkelerde hem erkek, hem de kadın infertilite olgularının %60’a varan oranlarda genital yol infeksiyonlarıyla ilişkilendirilebileceğini belirtmektedir. Bu nedenle seksüel davranışların düzenlenmesine yardım eden girişimler ile erken tanı ve tedavi, primer ve sekonder infertiliteden korunmada son derece önemlidir.

İnfertilitenin tedavisi ÜYT kadar, kapalı fallop tüplerinin cerrahi olarak açılması, ovulasyonun indüklenmesi ve donör inseminasyonu gibi geleneksel yöntemleri de içermektedir. Örneğin Amerikan Üroloji Birliği’nin 2010 yılında yaptığı bir çalışmada, ankete katılan ürologların üçte ikisinin idiyopatik erkek infertilite olgularında ampirik tıbbi tedavi uyguladığı; %78’inin ampirik tıbbi tedavi ve cerrahi ile tedavi olduğu bildirilmiştir. Bu tedaviyi alacak kişilerin belirlenmesinde sperm konsantrasyonu, serum folikül uyarıcı hormon (FSH) ve serum testosteron gibi laboratuvar testleri önemli bir yer tutmaktadır. Bu tür tedavi sürelerinin 3-6 ay, en sık kullanılan ilaçların da klomifen sitrat, insan koryonik gonadotropin (HCG) ve anastrozol olduğu saptanmıştır (80).

İnfertiliteyle mücadele, halen iki demografik çelişki ile karşı karşıyadır. Birinci çelişki, gelişmekte olan ülkelerin nüfus bilimcileri nüfus artışını kontrol etmeye çalışırken, batının endüstrileşmiş ülkelerinin birçoğunda doğurganlık hızının mevcut nüfusu sürdürebilmekten çok uzak olmasıdır. Nüfus sayısının korunabilmesi için çift başına 2.1 çocuk gereklidir. Oysa Avrupa ve Japonya’nın doğurganlık hızları 1.5’dir. Dünyanın en yüksek toplam doğurganlık hızına sahip Afrika kıtasında 15-44 yaşında doğurgan bir kadının ortalama 5’ten fazla çocuk doğurması beklenmektedir. Sonraki en yüksek hız ise Orta Doğu ülkelerine aittir. Bunları Latin Amerika, Asya, Okyanusya, Kuzey Amerika ve Avrupa izlemektedir. Bu ülkelerde çocuk sahibi olmayı ertelemenin çok az görülmesinin yanı sıra, ilk evliliğin genellikle erken yaşta olması nedeniyle primer infertilite prevalansı görece daha düşük, sekonder infertilite hızları ise daha yüksektir.

İkinci demografik çelişki en yüksek doğurganlık hızına sahip ülkelerin, aynı zamanda en yüksek infertilite hızına sahip olmalarıdır. Bu gözlemler, toplam doğurganlığın yüksek olduğu alanlarda, sekonder infertilite prevalansının da yüksek olması çelişkisine açıklamalar sağlamaktadır. Çünkü doğurganlığın yüksek olduğu toplumlarda çocuk sahibi olma isteği çok fazladır. Kadınlar düzenli olarak kontraseptif kullanmaz ve böylelikle farkında olmadan CYBH, güvensiz abortus ve doğum sonrası enfeksiyonlar gibi sterilizan risklerle karşılaşır (81). Ayrıca infertil kadın ve erkeğin doğurma arzusuyla bariyer yöntem kullanmaması, HIV enfeksiyonuna da arttıran etkenlerden biridir (82). Bu nedenle başta Afrika olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde infertil kadınlar HIV enfeksiyonu için önemli derecede yüksek risk altındadır (83,84).

Öte yandan tüm dünyada infertilite hizmetlerine ulaşılabilirlik, özel ve kamu sağlık kurumları ile bu amaca yönelik para, personel, araç-gereç ayırımına karar veren ekonomik, politik ve sosyokültürel faktörlere bağlıdır. İnfertilite, ABD dışındaki gelişmiş ülkelerde tıbbi bir durum kabul edilir ve infertilite tedavisini de kapsayan ulusal sağlık politikaları ile önlemler alınır. Kamu politikalarını ve sağlık önceliklerini belirleyen bu duruma ek olarak politik faktörler de infertilite hizmetlerine erişime karar vermede önemli ve direkt bir rol oynayabilir. Örneğin İsrail kendi vatandaşlarına dünyadaki en kapsamlı ve cömert infertilite hizmetini sunmaktadır. Ancak İsrail politik sürecini izleyen gözlemciler göre, hükümetin pahalı da olsa infertilite tedavi planlarını sürdürmekteki istekliliğinin altında yatan faktör, devletin Yahudi toplumunun sayısal artışındaki yararı daha önemli görmesidir (85).

Yine de gelişmekte olan dünya ülkelerinde infertilite hizmetlerine ulaşımındaki problemler kesinlikle farklıdır. Çünkü, nüfusu artmış ve onu kontrol altına alma gereksinimi olan birçok toplumda infertilite nadiren ciddi bir halk sağlığı problemi olarak algılanır. Bunun sonucu olarak da gelişmekte olan ülkelerde infertilite tedavisi nadiren aile planlaması programlarına dâhil edilir. Örneğin infertilite hizmetlerine ulaşmada endüstrileşmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında en büyük fark, IVF'e ve ICSI'ye ulaşabilmemesidir. DSÖ üyesi 191 ülkenin 79'unda IVF uygulaması bulunmaktadır. Küresel IVF hizmet gereksiniminin bir milyon nüfus başına en az 1500 siklus olduğu tahmin edilmesine rağmen, IVF uygulayan ülkeler bile yeterli kullanımdan çok uzaktır. Dünyanın en büyük ulusal gelirine sahip ülkelerinden ABD ve Japonya'da bile önerilenin %15'inden az destek sağlanmaktadır. Optimal IVF uygulaması sadece İsrail ve küçük İskandinav ülkeleri gibi sağlık harcamalarını sübvans eden ve sağlığa bütçeden büyük pay ayıran ülkelerde mevcuttur (44).

Bir siklus verilmesi ortalama olarak 4000-12000 Amerikan Doları arasında değişen IVF, maliyet-etkililiği, anne yaşının etkisi, çoklu doğumun yarattığı maliyet ve gelişmekte olan ülkelerde infertilite hizmetlerine ulaşımındaki eşitsizliği büyütmesi gibi soruları da içeren karşı görüş ve tartışma yaratmaya devam etmektedir. Ancak istem dışı çocuksuzluğun finansal etkisini, depresyon tedavisi ve azalmış iş üretimi maliyetini de göz ardı etmemek gerekmektedir. Öte yandan infertilite tedavisinin toplam direkt maliyetine ilişkin veriler de yetersizdir. Bu durum sadece tanı ve tedavi masrafları ile değil; çoğul gebelik, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı nedenleriyle anne

ve çocuğun daha uzun süreli bakım ve tedavisini gerektiren sağlık bozulmalarının yarattığı masraflarla da ilişkilidir. Birçok ülkede sigorta kapsamının darlığı, çiftleri başlangıç değerlendirmesinin ve sonraki tedavilerin ödenmesinden sorumlu hale getirmektedir (51). Herşeye rağmen DSÖ, 2001 yılında infertilitenin küresel bir sağlık problemi olduğuna karar vermiş ve az gelişmiş ülkelerde düşük maliyetli ÜYT’nin geliştirilmesi gibi tedavide daha yenilikçi girişimler için çağrıda bulunmuş ve bununla ilişkili olarak ESHRE 2008 yılındaki kongresinde gelişmekte olan ülkelerdeki infertiliteyle ilgili kurs düzenlemiştir (86).

Ancak hükümet düzenlemeleri bazı seçilmiş gruplara veya özel infertilite hizmetlerine erişimi yasaklayabilmektedir. Örneğin çoğu Batı Avrupa ülkelerinde gamet kullanımı yasaklanmıştır ve yalnız yaşayan, lezbiyen veya postmenapozal kadınların infertilite hizmetlerine erişimi engellenebilmektedir. Benzer şekilde, Sünni İslam ve Katolik inancı da donör gameti kullanımını yasaklamaktadır (87,88). Bu kısıtlama tüm dünyada kapsamlı bir “üreme turizmi”nin gelişmesine neden olmuş ve çiftler veya bireyler ülkelerinde alamadıkları tedaviye ulaşabilmek için başka ülkelere gitmeye başlamıştır (89,90). Erkek infertilitesinde ailelerin çocuk sahibi olma arzuları bu yolla karşılanabilir olsa da, sperm donörlerinin yalnızca %5’i istenen koşullara uygunluk gösterebilmektedir.

- Ailede bilinen hastalık öyküsü olanların (Kistik fibrozis, orak hücreli anemi),
- Homoseksüeller ve erkeklerle cinsel ilişkisi olanların,
- İntravenöz ilaç kullananların,
- AIDS prevalansının yüksek olduğu bölgelere seyahat etmiş olanlar ve buralarda yaşayan kadın ya da erkeklerle

cinsel ilişkide bulunanların spermleri kabul edilmediğinden donör başvuruları çok sıkı bir inceleme safhasından geçirilirler. Bu incelemede;

- Cinsel davranış ve tercihlerin sorulduğu, derinlemesine soygeçmiş (Bazen üç kuşak geriye giden) incelemesinin yapıldığı ve sperm bağışının gerekçelerinin öğrenildiği geniş bir görüşmeyle anket formu doldurulması,
- HIV, Hepatit B ve Hepatit C (Diğer infeksiyon hastalıkları) araştırılan kan testleri,
- Kan grubu tayini,
- Sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisinin incelendiği semen testleri,
- Kistik fibrozis için genetik analizler ve
- Fiziksel değerlendirme yapılır.

Yukarıda belirtilen bu incelemeler 2-6 ay sürebilir. Testlerden başarılı çıkanlara her bir semen örneği için 40-100 Amerikan doları arasında ödeme yapılır. Bir donör en fazla 10 çocuğun babası olabilir ve potansiyel olarak yılda 6000 Amerikan doları kazanabilir. Donasyon süreci basittir. Donör genellikle pornografik malzemelerle donatılmış bir odaya girer ve steril bir kaba masturbasyonla semenini boşaltır. Semen alındıktan sonra soğuk saklayıcı bir solüsyonla karıştırılır, birkaç parçaya ayrılıp sıvı nitrojenli mühürlenmiş küçük kaplarda dondurularak saklanır (91).

Sperm bankaları donasyon dışında, ölümcül hastalığı olanlar ve yakınları tarafından da sık kullanılmaktadır. Kanseri hastalarda özel kemoterapi ve radyasyonun fertilite üzerine negatif etkileri nedeniyle, hastalar tedavinin yol açacağı yetmezlik durumu ile ilgili bilgilendirilmeli ve tedavi öncesinde sperm saklanması, tedavi sırasında over ve testislerin radyasyon alanının dışında

tutulması gibi seçenekler kendilerine sunulmalıdır (51).

Primer korumaya odaklanmış bir halk sağlığı stratejisi (Örneğin infertilite risk faktörlerinin uzaklaştırılması, yaşam kalitesinin ve sağlığın geliştirilmesi, infertiliteye harcanan paraların başka amaçlara yönlendirilmesi) infertilite prevalansını azaltabilir ve bazı etiyolojik nedenler için yüksek fizibiliteye sahiptir. Klamidya enfeksiyonu takibi, adolesanlarda sigaraya başlamanın önlenmesi, erişkinde sigarayı bırakırmanın kolaylaştırılması, fiziksel aktivitenin özendirilmesi ve sağlıklı diyet önerilerinin tümü etkinliği ve maliyet etkililiği kanıtlanmış klinik hizmetlerdir. Primer koruma kadar, infertilitenin tanısı ve tedavisi de halk sağlığı için birkaç açıdan önem taşır. Birincisi infertilite, sağlık bakım ücretlerinin sıklıkla bireysel olarak kullanıldığı ve önemli ekonomik ve ırk ayrımı yaratan bir alandır. İkincisi altta yatan tıbbi durumun erken tanısı ve tedavisi (Sekonder koruma) doğurganlığı etkili bir şekilde düzeltebilir. Üçüncüsü, genellikle güvenli olsa da infertilite tedavisi anne ve çocuk için istenmeyen sağlık etkileri oluşturmada ve tersiyer koruma programları giderek artan bir gereksinim haline gelmektedir (52). Halk sağlığı uzmanları her üç koruma düzeyinde de, hazırlanacak toplumsal programlar ve sağlık bakımı hizmetleri surveyansı yaparak etkinliği takip etmek, etkili girişimlerin benimsenmesini sağlamak ve bilgiyi yaygınlaştırmak yoluyla infertiliteyle savaşta önemli bir destek sunabilirler.

Kaynaklar

1. Haimov-Kochman R, Sciaky-Tamir Y, Hurwitz A. Reproduction concepts and practices in ancient Egypt mirrored by modern medicine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123:3-8.
2. Oğuz HD. İnfertilite tedavisi gören kadınlarda infertilitenin ruh sağlığına, evlilik ilişkileri ve cinsel yaşama etkileri. Yayınlanmamış uzmanlık tezi, İstanbul 2004. http://212.174.46.149/w/tez/pdf/ruh_sag_hast/dr_havva_deniz_oguz.pdf. (Erişim tarihi: 11,06,2012).
3. Anderson JE, Farr SL, Jamieson DJ, et al. Infertility services reported by men in the United States: national survey data. *Fertil Steril.* 2009;6:2466-70.
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod.* 2009;24:2683-7.
5. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, et al. Defining infertility—a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update.* 2011;17:575-88.
6. Marchbanks PA, Peterson HB, Rubin GL, et al. Research on infertility: definition makes a difference. *Am J Epidemiol.* 1989;130:259-67.
7. Schmidt L, Munster K. Infertility, involuntary infecundity, and the seeking of medical advice in industrialized countries 1970-1992: a review of concepts, measurements and results. *Hum Reprod.* 1995;10:1407-18.
8. Habbema JD, Collins J, Leridon H, et al. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Fertil Steril.* 2004;82:36-40.
9. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod.* 2005;20:1144-7.
10. Larsen U. Research on infertility: which definition should we use ? *Fertil Steril.* 2005;83:846-52.
11. American Urological Association. The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement (Revised 2010). Maryland, Education and Research Inc, 2010.
12. Okonofua FE, Obi H. Specialized versus conventional treatment of infertility in Africa:

- time for a pragmatic approach. *African Journal of Reproductive Health*. 2009;13:9-11.
13. Boivin J, Bunting L, Collins JA. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007;22:1506–12.
 14. Loughlin KR. Changes in male fertility in the last two decades. *Urol Clin North Am*. 2012;39:33-6.
 15. Martinez G, Daniels K, Chandra A. Fertility of Men and Women Aged 15–44 Years in the 2006–2010. United States: National Survey of Family Growth. CDC, 2012: Number 51.
 16. U.S. Department Of Health And Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Fertility, Family Planning, and Reproductive Health of U.S. Women: Data From the 2002 National Survey of Family Growth. Vital and Health Statistics. Series 23, Number 25. Maryland, USA. DHHS Publication No. (PHS) 2006-1977.
 17. Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod*. 2012;27:738–46.
 18. EV Younglai, JA Collins, WG Foster. Canadian semen quality: an analysis of sperm density among eleven academic fertility centers. *Fertil Steril*. 1998;70:76–80.
 19. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, infertility and childlessness in developing countries. DHS Comparative Reports No. 9. Calverton, Maryland, USA: ORC Macro and the World Health Organization, 2004.
 20. Krausz C. Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25:271–85.
 21. Dorbritz J. Germany: Family diversity with low actual and desired fertility. *Demographic Research*. 2008;19:557-98.
 22. Sanocka D, Kurpisz M. Infertility in Poland-present status, reasons and prognosis as a reflection of Central and Eastern Europe problems with reproduction. *Med Sci Monit*. 2003;9:16-20.
 23. Schmidt L. Infertility and assisted reproduction in Denmark. *Epidemiology and psychosocial consequences*. *Dan Med Bull*. 2006;53:390-417.
 24. Slama R, Hansen O, Ducot B, et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nationwide basis. *Epidemiology*. 2011;22:122.
 25. Wilkes S, Chinn DJ, Murdoch A, et al. Epidemiology and management of infertility: A population-based study in UK primary care. *Fam Pract*. 2009;26:269-74.
 26. Oakley L, Doyle P, Maconochie N. Lifetime prevalence of infertility and infertility treatment in the UK: results from a population-based survey of reproduction. *Hum Reprod*. 2008;23:447–50.
 27. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod*. 2009;24:3096-107.
 28. Noumi E, Eboule AF, Nanfa R. Traditional health care of male infertility in bansoa, west Cameroon. *Int J Pharm Biomed Sci*. 2011;2:42-50.
 29. Ombelet W, Cooke I, Dyer S et al. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update*. 2008;14:605-21.
 30. Ganguly S, Unisa S. Trends of infertility and childlessness in India: Findings from NFHS Data. V & V in *Obgyn*. 2010;2:131-8.
 31. Kubo H. Epidemiology of Infertility and Recurrent Pregnancy Loss in Society with Fewer Children. *Japan Medical Association Journal*. 2009;52:23–8.
 32. Hong K, Xu QQ, Zhao YP, et al. Andrology in China: current status and 10 years’ progress. *Asian Journal of Andrology*. 2011;13:512–8.
 33. Yang YQ, Shen H, Chen J, et al. A prevalence survey of infertility in Beijing, China. *Zhong Hua Yi Xue Za Zhi*. 2011;91:313-6.
 34. De Kretser DM. Determinants of male health: the interaction of biological and social factors. *Asian Journal of Andrology*. 2010;12:291–7.
 35. Safarinejad MR. Infertility among couples in a population-based study in Iran: prevalence and associated risk factors. *Int J Androl*. 2008;31:303-14.
 36. Malekshah AK, Moghaddam AE, Moslemizadeh N, et al. Infertility in Mazanda-

- ran province - north of Iran: an etiological study. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2011;9:21-4.
37. Kavlak O, Saruhan A. İnfertil kadınlarda yalnızlık düzeyi ve bunu etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Ege Tıp Dergisi*. 2002;41:229-32.
 38. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2009. Ankara, Türkiye.
 39. Şaylı BS, Çöl M, Elhan AH ve ark. Assessment of fertility and infertility in oron-exposed Turkish subpopulations irrelevant data from all centers. *Journal Of Ankara Medical School*. 2003;25:165-74.
 40. Elussein EA, Magid YM, Omer MM, et al. Clinical patterns and major causes of infertility among Sudanese couples. *Trop Doct*. 2008;38:243-44.
 41. Van Balen F, Inhorn MC. Introduction: interpreting infertility—a view from the social sciences. In: Inhorn MC, Van Balen F, eds. *Infertility around the globe: new thinking on childlessness, gender, and reproductive technologies*, Berkeley: University of California Press. 2001:3–32.
 42. Daar AS, Maerali Z. Infertility and social suffering: the case of ART in developing countries. In: *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a meeting on medical, ethical and social aspects of assisted reproduction*, World Health Organization, Geneva. 2001:15–21.
 43. Ahmadi H, Montaser-Kouhsari L, Nowroozi MR, et al. Male infertility and depression: A neglected problem in the Middle East. *J Sex Med*. 2011;8:824–30.
 44. Vayena E, Rowe P, Griffin PD. Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. *Progress*. 2003;63:1-8.
 45. Fisher JR, Hammarberg K. Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. *Asian J Androl*. 2012;14:121-9.
 46. Aarts JWM, van Empel IVH, Boivin J, et al. Relationship between quality of life and distress in infertility: a validation study of the Dutch FertiQoL. *Hum Reprod*. 2011;26:1112-8.
 47. Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence based protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010;8:21.
 48. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, et al. Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology 2010. (<http://www.uroweb.org/gls/pdf/Male%20Infertility%202010.pdf>. Erişim Tarihi: 22, 05, 2012)
 49. Şahin Fİ. Erkek infertilitesinde genetik yaklaşım. *J Turk Soc Obstet Gynecol*, 2006;3:147-51.
 50. Akgül M, Özkınay F, Ercal D, et al. Cytogenetic abnormalities in 179 cases with male infertility in Western Region of Turkey: Report and review. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26:119–22.
 51. Etem EÖ, Yüce H, Erol D, et al. Cytogenetic analysis in infertile males with sperm anomalies. *Marmara Medical Journal*. 2009;22:217-24.
 52. Meacham RB, Joyce GF, Wise M et al. Male infertility. *J Urol*. 2007;177:2058–66.
 53. Macaluso M, Wright-Schnapp TJ, Chandra A, et al. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril*. 2010;93:1-16.
 54. Tekbaş ÖF. Kimyasallar ve üreme sağlığı. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 2006;5:50-9.
 55. Mengeot MA, Vogel L. Üretmek ve üremek. Gelecek kuşakları tehdit eden çalışma. Çeviri Ed.Meral Türk Soyer. TTB Yayınları, 2008. Ankara.
 56. Bablok L, Dziadecki W, Szymusik I, et al. Patterns of infertility in Poland - multicenter study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32:799-804.
 57. Robert D. Nachtigall. International disparities in access to infertility services. *Fertil Steril*. 2006;85:871–5.
 58. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril*. 2011;95:116–23.
 59. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Initial advice to people concerned about delays in conception: Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (update). London, RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2012:62-7.

60. Clark AM, Roberts BG. Maximizing weight loss in the overweight infertile patient: a prospective randomized controlled trial. 16th Annual Meeting of ESHRE, 2000, Bologna, Italy, 2000. Abstract No.O-162 Hum Reprod. 2000;15:65-6.
61. Falcone T, Falcone TR. The Cleveland Clinic Guide to Infertility. Kaplan Publishing, 2009. USA.
62. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. Reproductive BioMedicine Online. 2011;23:421-39.
63. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfecundity in overweight and obese couples. Hum Reprod. 2007;22:1634-7.
64. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, et al. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. Arch Intern Med. 2012;172:440-2.
65. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, et al. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. Spermatogenesis. 2012;2:1-11.
66. Erdemir F. The Evaluation of the relationship between obesity and male infertility. J Clin Anal Med. 2013;4:76-82. (<http://www.jcam.com.tr/files/KATD-747.pdf>; Erişim tarihi: 06.10.2012)
67. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European association of urology guidelines on male infertility: The 2012 Update. European Urology. 2012;62:324-32.
68. World Health Organization Scientific Group. The Epidemiology of Infertility. World Health Organization Technical Report Series no. 582. ISBN 92 4 120582 2. Switzerland. 1975.
69. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. Obstet Gynecol. 2004;103:51-6.
70. Silva LFI, Oliveira JBA, Petersen CG, et al. The effects of male age on sperm analysis by motile sperm organelle morphology examination (MSOME). Reproductive Biology and Endocrinology. 2012;10:19.
71. Acharya AS, Dixit A. World No Tobacco Day-2010. Indian Journal of Medical Specialities. 2010;1:64-6.
72. Gaur DS, Talekar MS, Pathak V. Alcohol intake and cigarette smoking: Impact of two major lifestyle factors on male fertility. Indian J Pathol Microbiol. 2010;53:35-40.
73. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. Fertil Steril. 2003;79:330-9.
74. Tina Kold Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, et al. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men. Am J Epidemiol. 2010;171:883-91.
75. Braga DPAF, Halpern G, Figueira RCS, et al. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. Fertil Steril. 2012;97:53-9.
76. Povey AC, Clyma JA, McNamee R, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor semen quality: a case-referent study. Hum Reprod. 2012;27:2799-806.
77. Collodel G, Saragò G, Moretti E et al. Effect of emotional stress on sperm quality. Indian J Med Res. 2008;128:254-61.
78. Abu-Musa AA, Nassar AH, Hannoun AB, Usta IM. Effect of the Lebanese civil war on sperm parameters. Fertil Steril. 2007;88:1579-82.
78. Ochsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. Andrologia. 2008;40:72-5.
80. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, et al. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: A survey of the American Urological Association. J Urol. 2012;187:973-8.
81. Inhorn MC. Global infertility and the globalization of new reproductive technologies: illustrations from Egypt. Soc Sci Med. 2003;56:1837-51.
82. Favot I, Ngalula J, Mgalla Z, et al. HIV infection and sexual behavior among women with infertility in Tanzania: a hospital-based study. Int J Epidemiol. 1997;26:414-9.
83. Dhont N, Muvunyi C, Luchters S, et al. HIV infection and sexual behaviour in primary and secondary infertile relationships: a case-control study in Kigali, Rwanda. Sex Transm Infect. 2011;87:28-34.
84. Dhont N, van de Wijgert J, Luchters S. Sexual violence, HSV-2 and HIV are important

- predictors for infertility in Rwanda. *Hum Reprod.* 2010;25:2507-15.
85. Birenbaum-Carmeli D, Carmeli YS. Kin, Gene, Community: Reproductive Technologies Among Jewish Israelis. Berghahn Books, 2010. USA.
86. Vayena E, Peterson HB, Adamson D, et al. Assisted reproductive technologies in developing countries: are we caring yet? *Fertil Steril.* 2009;92:413-6.
87. Moinifar HS. Gamete Donation and the Role of Religious Leaders in Iran. *Hawwa.* 2010;8:247-73.
88. Rodini M. An Investigation On Islamic Perspective On The Reproductive Technologies. *Webmed Central: International Journal of Medicine and Molecular Medicine.* 2012;3: WMC003548.
89. Inhorn MC. Globalization and gametes: reproductive 'tourism,' Islamic bioethics, and Middle Eastern modernity. *Anthropology & Medicine.* 2011;18:87-103.
90. Donchin A. Reproductive tourism and the quest for global gender justice. *Bioethics.* 2010;24:323-32.
91. Almeling R. Why do you want to be a donor? Gender and the production of altruism in egg and sperm donation. *New Genetics and Society.* 2006;25:143-57.

Subfertil Erkeğin Değerlendirilmesi

Dr. Ramazan Aşçı

Normal bir kadın partner varlığında vajinal yoldan, normal sıklıkta ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yıl içinde çocuk sahibi olamayan erkeklerde kısırlıktan söz edilir (1-3). Normal çiftler, aylık yaklaşık %20-25'lik şans ile altı ayda %75 ve bir yılın sonunda da %90 oranında çocuk sahibi olmaktadır (4). Korunmasız bir yıllık cinsel ilişkiye rağmen çiftlerin %15'inde infertilite saptanmaktadır. İnfertil çiftlerin yaklaşık %30'unda infertilite sadece erkek faktöre bağlı iken, %20'sinde her iki cinse ait faktörlere bağlı olarak gelişmektedir (5,6). Dolayısı ile infertil çiftlerin yarısında erkeğe ait patolojiler infertiliteden sorumludur. Ayrıca, tedavi verilmeyen infertil çiftlerin %25-35'i zaman içinde çocuk sahibi olabilmektedir. Konsepsiyon oranı ilk iki yılda %23 iken sonraki iki yılda %10 olarak rapor edilmiştir (1,2). İnfertil çiftlerin tedavisinde ve tedavinin başarısının değerlendirilmesinde azoospermik olmayan olguların sadece koitus ile aylık %1-3 oranında gebelik sağlayabilecekleri akılda tutulmalıdır.

Çocuk yapma dürtüsü çiftler için karşı konulamaz bir baskı oluşturabilir. İnternetin yaygın kullanımı ve online pazarlama yöntemleri ile ortamda do-

laşan kanıt değeri düşük birçok yanlış bilgi, infertil hastaların anektodal tedaviler ve alternatif tıp uygulamalarından etkilenmelerine yol açabilmektedir (7). Bu durum klinisyenlerin temel infertilite değerlendirme yöntemlerini bilme ve anlama gerekliliğini artırmaktadır. Kadının faktörü unutulmadan üremeyi bozan genetik veya sistemik hastalıklar ile çevresel faktörlerin ortaya konulması; tanı için uygun laboratuvar testlerinin yapılarak infertil erkeğin değerlendirilmesi ve tedavisi yapılmalıdır. İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde kanıta dayalı tıp'a göre otörlerin uzlaşması ile oluşturulan belirli kılavuzlar kullanılmaktadır. Bununla ilişkili olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Amerikan Üroloji Derneği (AUA), Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (EAU) ve Avrupa Üroloji Derneği infertilite kılavuzları yayımlamıştır (1-3). Kanıta dayalı tıp ve meta-analizlerin kullanılması ile laboratuvar incelemelerinin standartları ortaklaştırılmıştır. Hastaların değerlendirilmesinde ve tedavisinde anektodal ve alternatif tıp uygulamalarından uzaklaşmıştır.

Bir yıl süreyle korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftlerde infertilite değerlendirmesi

yapılmalıdır. İnmemiş testis gibi erkeğe ait bilinen faktörlerin varlığında, ileri yaş (35 yaş üstü) gibi kadına ait risk faktörlerinin varlığında, çiftin erkeğin fertilitite potansiyelini bilmek istemesi veya kadın eşi olmayan erkeğin kendi fertilitite potansiyelini bilmek istemesi durumunda erkeğin infertilite değerlendirmesi daha erken sürede yapılmalıdır (1,2). İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde temel olarak düzeltilebilir durumları aydınlatmak, erkek eşin spermi kullanılarak üremeye yardımcı tedavi yöntemleri (ÜYT) ile tedavi edilebilen düzeltilemeyen durumları saptamak, hiçbir yöntem ile düzeltilemeyen sadece donör inseminasyon veya evlat edinme ile tedavi edilebilen durumları saptamak, erkekte kısırlıkla birlikte olabilen kanser gibi önemli hastalıkları saptamak, hastayı ve bebeği etkileyen kromozomal ve genetik anomalileri saptamak amaçlanır (1). Diğer sağlık sorunu olan hastalarda olduğu gibi infertil erkeğin değerlendirilmesine de öykü, fizik bakı ve başlangıç laboratuvar testleri ile başlanır. Öykü, fizik bakı ve laboratuvar testleri ile ayırıcı tanı yapılarak istenecek ek laboratuvar incelemelerine karar verilir. Spesifik etiyoloji saptanırsa tedavi altta yatan patolojiye yönlendirilirken, çoğu hastada nedeni bilinmeyen semen analizi bozuklukları saptanmaktadır. Bu durumda ampirik tedaviler veya intrauterin inseminasyon (IUI), invitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi ÜYT yöntemleri önerilecektir. Klinisyenlerin infertil çifti ve dolayısı ile erkeği değerlendirmek yanında uygun tedavi yöntemlerini önerme sorumluluğu vardır.

Öykü

İnfertil çiftin erkek eşinin başlangıç değerlendirmesi üreme öyküsü ve en az bir ay aralıklarla yapılmış iki adet semen analizi

ile yapılmalıdır. Başlangıç üreme öyküsü, cinsel ilişki sıklığı ve zamanlamasını, infertilite süresi ve önceki gebelikleri, çocukluk dönemi hastalıkları ve büyüme-gelişme öyküsü ile diyabet ve üst solunum yolu hastalıkları gibi sistemik hastalıklar ve geçirilmiş cerrahileri, cinsel yolla bulaşan hastalıkları içeren cinsel yaşam öyküsü ile ısı dahil gonadal toksin maruziyet öyküsünü içermelidir. Önceden fertil olan sekonder infertil erkeklerde de başlangıç değerlendirme üreme öyküsü ve semen analizi ile yapılmalıdır. Başlangıçta yapılan değerlendirmede anormal üreme öyküsü ya da anormal semen analizi bulguları olan erkek olgular ürolog veya androlog tarafından ayrıntılı olarak incelenmelidir. Ayrıca açıklanamayan infertilitesi olan ve kadın faktörü tedavi edilmesine rağmen infertilitesi süren çiftlerin erkek eşleri de tam değerlendirilmelidir (1-3).

Ayrıntılı değerlendirme üreme öyküsü, eksiksiz tıbbi ve cerrahi öykü, fizik inceleme ve uygun şartlarda yapılmış iki adet semen analizini kapsamalıdır. Tam değerlendirme sonuçlarına göre infertilite etiyolojisini saptamak için ek semen analizleri, endokrin değerlendirme, postejakülatuar idrar analizi, radyolojik görüntüleme, özel semen ve sperm testleri ile genetik inceleme gibi diğer işlemler ve testlerin yapılmasına karar verilir. Ayrıntılı öykü üreme, cinsel yaşam, çocukluk hastalıkları ve büyüme gelişme, sistemik hastalıklar, geçirilmiş cerrahi girişimler ile kullanılan ilaçlar ve gonadotoksinlerin sorgulanmasını içeren özgeçmiş öyküsü ile aile öyküsünü kapsamalıdır (Tablo 1).

Üreme Öyküsü

İnfertilite bir çift sorunu olduğu için eşler birlikte değerlendirilir. İnfertilitenin süresi, primer veya sekonder mi olduğu ve erkeğin infertilite nedeniyle aldığı te-

Tablo 1. Subfertil erkeğin değerlendirilmesinde öykü**Kısırlık Öyküsü**

Süresi
 Önceki gebelikler
 Şimdiki ve/veya önceki eşler
 Gebelik sonuçları
 Önceki fertilité değerlendirilmesi ve tedaviler
 Kadın eşin durumu ve aldığı tedaviler

Renal hastalıklar (kronik böbrek yetmezliği)
 Kanser
 Cerrahi
 Kemoterapi ve/veya radyoterapi

Cinsel Yaşam Öyküsü

Libido, ereksiyon, ejakülasyon
 Kayganlaştırıcılar
 Cinsel ilişki zamanlaması ve ilişki sıklığı
 Mastürbasyon

Cerrahi Öykü

Retroperitoneal ve pelvik cerrahi
 Herniorafi
 Vazektomi
 Prostatektomi
 Mesane boynu cerrahileri

Çocukluk Dönemi Hastalıkları ve Gelişim

Öyküsü
 Genitoüriner anomaliler (ekstrofia-epispadiyas)
 Orta hat defektleri (yarak damak-dudak)
 Testiküler torsiyon
 İnmemiş testis ve orşiyopeksi
 İnguinal herni ve skrotal cerrahiler
 Testiküler travma
 Puberte başlangıcı

İlaçlar

Antibiyotikler
 Antiandrojenler
 Antipsikotik ve antidepressanlar
 H₂-reseptör blokerleri
 Alfa blokerler (silodosin, tamsulosin)
 Diğerleri

Tıbbi Öykü

Diyabet
 Nörolojik hastalıklar
 Kafa travması ve serebrovasküler hastalıklar
 Multipl skleroz
 Spinal kord yaralanması
 Enfeksiyonlar
 Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
 Kabakulak orşiti (adölesan yaş sonrası)
 Üriner enfeksiyonlar
 Prostatit ve epididimitler
 Tüberküloz
 Febril-viral hastalık

Gonadotoksinler

Çevresel maruziyet (ağır metaller, pestisitler)
 Isı (sauna)
 Radyasyon
 Alışkanlıklar (sigara, anabolik steroid, madde bağımlılığı)

Aile Öyküsü

Kistik fibrozis
 Androjen reseptör eksikliği veya direnci
 Birinci derece yakınlarında kısırlık

Sistemlerin Gözden Geçirilmesi

Solunum yolu enfeksiyonları (Young sendromu)
 Anosmi (Kallmann sendromu)
 Galaktore (Prolaktinoma)
 Görme alanı bozukluğu (Hipofiz tümörü)

daviler sorgulanmalıdır. Eşin yaşı ve fertilité durumu öğrenilir. Çiftin kullandığı kontrasepsiyon yöntemleri ve korunmasız cinsel ilişki süresi kaydedilir (1-3,7,8). Korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir

yıl içinde önceki veya şimdiki eşinde gebelik oluşmamış erkekler primer infertil, daha önce başka bir kadın veya şimdiki eşinde gebelik oluşmuş, ancak son bir yılda istemelerine rağmen gebelik oluş-

mamış erkekler sekonder infertil olarak değerlendirilir. Sekonder infertil erkeklerin üreme sistemlerinin genetik ve embriyolojik olarak normal geliştiği kabul edildiğinden olguların primer veya sekonder infertil olarak basitçe sınıflandırılması ayırıcı tanı listesini daraltacaktır. Sekonder infertilitenin en sık nedeni varikoseldir ve bu olguların prognozları primer infertil olanlara göre daha iyidir.

Cinsel ilişki sıklığı ve zamanlaması üreme öyküsünün en önemli bileşenlerinden birisidir. Eşlerin sadece ovulasyon sırasındaki cinsel ilişkileri ile gebelik oluştuğunu bilip bilmedikleri sorgulanır. Günümüzde menstürasyon siklusu ortasında idrardaki Luteinize edici Hormon (LH) seviyesi artışını saptayan ovulasyon göstergesi ticari kitler bulunmaktadır (8). Spermiler servikal mukus ve kriptalarda iki ile beş gün arasında canlı kalabilmektedir. Kadın genital sisteminde spermiler servikal mukus ve kriptalar dışında tuba uterinanın istmusunda da birikmektedir. Ovulasyon günü vücutta ve over bölgesinde artan ısı spermatozoaların motilitesini artırarak tuba uterinanın ampullasına hareketlenmelerini sağlamaktadır. Kadın genital sisteminde bulunan 24-48 saatlik spermatozoaların fertilizasyon şansı daha yüksek olduğundan ovulasyona yakın zaman diliminde iki günde bir yapılacak cinsel ilişki oosit çevresinde canlı spermatozoa bulunma şansını artıracaktır (9). Ovulasyondan sonra oositin yaşam süresi (12-24 saat) kısa olduğu için de ovulasyondan önceki beş gün içinde iki günde bir yapılacak cinsel ilişki fertilité için ovum çevresinde spermileri hazır bulunduracaktır (9). Ovulasyondan sonraki ilk gün içinde çok az konsepsiyon gelişmektedir. İnfertilite süresi, infertilitenin primer veya sekonder oluşu,

semen analizi sonuçları, kadının yaşı ve fertilité durumu erkek kısırlığı için en önemli prognostik faktörlerdir (7,8).

Korunmasız cinsel ilişkiye rağmen dört yılı geçmiş infertilite süresi olan çiftlerde aylık konsepsiyon oranı sadece %1.5 olarak bulunmuştur (10). Otuz beş yaşındaki bir kadının fertilité potansiyeli 25 yaşındaki kadına göre %50 oranında azalmaktadır (10). Kırk yaşını geçmiş kadınlarda ise bu oran %95 olmaktadır (10). Kadının yaşı, erkeğin fertilité değerlendirmesi ve tedavisini etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Yaşlanma ile over rezervi azalmaktadır. Dolayısı ile 35 yaşını geçmiş kadın eşe sahip erkeklerin fertilité tedavisi bir an önce başlamalıdır.

Cinsel Yaşam Öyküsü

Cinsel ilgi ve istekte azalma hipogonadizm ve hiperprolaktinoma bulgusu olabilir. Ayrıca ereksiyon ve ejakülasyon sorunları kadın genital sistemine sperm transferini bozabilir. Özellikle vajinal giriş olmadan ortaya çıkan primer prematür ejakülasyon kısırlık nedeni olabilir. Anejakülasyon ve azalmış ejakülat miktarı da kısırlık nedeni olabilir. Cinsel ilişki sıklığı ve mastürbasyon epididimal sperm olgunlaşmasını etkileyerek kısırlığa yol açabilir. Sık ejakülasyon epididimal sperm olgunlaşmasını bozar ve sperm sayısını azaltırken, daha az sıklıktaki ejakülasyon ovulasyonu kaçırma olasılığını artırır. Epididimal olgunlaşma süresi iki günden az ve beş günden uzun olmayan spermiler, fertilizasyon için en uygun spermilerdir. Dolayısı ile haftalık koitus ve/veya mastürbasyon sıklığının iki ile dört gün arasında olması gerekmektedir.

Üreme çağındaki çiftler arasında vajinal kayganlaştırıcıların kullanımı olağandır ve çiftlerin yarısı aralıklı vajinal

kayganlaştırıcı kullandıklarını söylemektedir (11). Üzerinde spermisit etkisinin olmadığı belirtilen ve ticari olarak satılan vajinal kayganlaştırıcıların birçoğu sperm motilitesini ve sperm DNA bütünlüğünü bozmaktadır (12-14). İlişki sırasında kullanılan tükürük salgısı, K-Y jel, Lubafax ve Keri Lotion® gibi kayganlaştırıcılar sperm motilitesini bozarlar ve hatta spermisit olabilirler. Yerfıstığı yağı, yalancısafran yağı ile bitkisel yağlar ve pişmemiş yumurta beyazı gibi kayganlaştırıcılar minimal spermisidal etkiye sahiptirler ve in-vitro olarak sperm motilitesini bozmamaktadırlar (7,8,15). Mutlaka gerekiyor ise sperm motilitesini bozmayanlardan bir tanesinin az miktarlarda kullanılması önerilmelidir.

Çocukluk Dönemi Hastalıkları ve Büyüme

Kısırlığa yol açan çocukluk dönemi hastalıkları mutlaka öyküde sorulmalıdır. Gebelik sırasında annedeki folik asit eksikliği erkek çocuğunda Kallmann Sendromu gibi orta hat defektlerine neden olurken annenin dietitilstilbesterol (DES) alması epididimal kistlere neden olabilmektedir (16). Puberte yaşı, sekonder seks karakterlerinin gelişimi, ilk ve gece ejakülasyonlarının varlığı öğrenilmelidir. Gecikmiş veya puberteye girememiş erkek çocuklarda endokrinopati veya androjen reseptör anomalisi düşünülür. Erken puberte konjenital adrenal hiperplazi, aşırı androjen üretimi ve başka nedenlerle dışarıdan androjen alımını akla getirir. Jinekomasti öyküsü olanlarda hiperprolaktinemi, testis tümörü veya östrojen anomalileri düşünülür (17). Tek veya iki taraflı inmemiş testisli olguların erişkin dönemlerindeki sperm sayıları normal erişkinlere göre daha düşük bulunmaktadır (18).

Tek ve iki taraflı inmemiş testisli olguların sırasıyla %25 ve %50'inde sperm sayısı 12-20 milyon/mL'den az bulunmuştur (18). Normal kontrol grubu ve iki taraflı inmemiş testisli erkeklerde gebelik oranları sırasıyla %94 (%6'sı infertil) ve %68 (%38'i infertil) olarak tespit edilirken iki taraflı inmemiş testisin infertilite riskini altı kat artırdığı saptanmıştır (18). Buna karşın, tek taraflı inmemiş testisli erkeklerde gebelik oranı %89.5 olarak bulunurken, infertilite riskinin iki kat arttığı rapor edilmiştir (19). Deneysel ve klinik araştırmalar puberte öncesi orşiyopeksi yaşının indirilen testislerdeki spermatogenez anormallikleri üzerine pek etkili olmadığını göstermektedir (20).

Prepubertal kabakulak'ın fertilitte üzerine etkisi bulunmazken postpubertal kabakulak orşitinde şiddetli intertistiyel ödeme bağlı gelişen anoksi sonucu testis önemli derecede etkilenmektedir. Kabakulak 11-12 yaşını bitirmiş çocukların %30'unda tek ve %10'unda ise iki taraflı testisleri tutarak iki ay içinde atrofiye yol açmaktadır (21).

Ekstrofi ve epispadias ile penoskrotal hipospadiyas gibi konjenital hastalıklar ejakülataın vajinaya iletiminde sorun oluşturabilirler. Doğumsal santral sinir sistemi ve kas hastalıkları da ejakülasyonu ve spermatogenezini bozabilir. Erkek olgunun çocukluk çağında testis torsiyonu, testis travması ve sık epididimoorşit geçirip geçirmediği öğrenilmelidir. Testiküler torsiyon ve travma testiküler atrofi yanında antisperm anti-kor oluşumuna da yol açarak sperm işlevi ve motilitesi üzerine olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Testiküler travma veya torsiyon öyküsü olan erkeklerin %30-40'ında semen analizi bozuklukları bulunabilir. Bundan başka skrotal cerrahiler ve inguinal herni onarımı sırasında

vaz deferens yaralanması olabilir (22). Çocuklarda mesane boynu operasyonları (Y-V plasti), mesane boynunu ve arka üretrayı ilgilendiren cerrahiler ejakülasyon bozukluğuna yol açarak kısırılık nedeni olabilir.

Tıbbi Öykü

Spermatogenezi ve ejakülasyonu etkileyecek sistemik hastalıklar ve ameliyatlara sorgulanmalıdır. Diyabetes mellitus (DM), multipl skleroz ve sistemik hastalıklar nedeniyle uygulanan tedaviler araştırılmalıdır. Diyabetes mellitus, endotelyal disfonksiyona yol açarak ereksiyon işlevini ve nörolojik hasara yol açarak ejakülasyon işlevini bozabilir. Miyotonik distrofi testiküler atrofi gelişimine eşlik etmektedir. Yüksek ateş ve viremi ile giden sistemik hastalıklarda da testiküler işlev bozulmakta ve semen analizi bozuklukları üç ay sonra ortaya çıkabildiğinden yüksek ateşli sistemik hastalık öyküsü olan olgularda semen analizi üç aydan sonra birkaç ay aralıklarla yinelenmelidir (23). Son dönem böbrek hastalarında cinsel işlev bozukluğu ve infertilite sık görülmektedir. Hipotiroidi, hipertiroidi ve Cushing gibi sistemik etkili endokrin hastalıklar sorgulanmalıdır (24). Hipotiroidi ve hipertiroidin steroid hormon metabolizmasını ve sperm kalitesini etkileyerek subfertiliteye yol açabildiği belirtilmektedir. Buna karşın subklinik hipotiroidi semen parametrelerinde önemli değişiklik oluşturmamaktadır. Tiroid kanseri tedavisinde kullanılan radyoaktif iyod semen parametrelerini bozarak erkek kısırlığına yol açabilir (25,26). Bundan başka, tümörün kendisi ve kanser tedavisi için kullanılan kemoterapötikler ile radyasyonun gonadal işlevleri geçici veya kalıcı olarak bozabildiği bilinmek-

tedir. Bununla ilişkili olarak, lenfoma ve testis kanseri tanısı konulan olguların %60'ında oligozoospermi olduğu bildirilmiştir (27,28).

Olgular cinsel yolla bulaşan ve üriner sistem enfeksiyonları yönü ile de sorgulanmalıdır. İnfertil erkeklerde klinik bulguları belirgin olmayan klamidyal enfeksiyonların sıklığı yüksek bulunmuştur (29). Geçirilmiş iki taraflı epididimit epididimal obstrüksiyona yol açarak kısırılık nedeni olabilir. Kesin infertiliteye yol açtığı gösterilememiş olmasına rağmen erkek üreme aksesuar bezlerinin enfeksiyonları da subfertilite nedeni olabildiğinden geçirilmiş prostatit ve epididimitler sorgulanmalıdır (30,31). Spesifik bir enfeksiyon olan tüberküloz üriner sistemde epididim, vaz deferens ve prostati tutarak sperm iletim bozukluğuna yol açabilir.

Pelvik ve retroperitoneal travmalar ile bu bölgenin cerrahileri vasküler ve nörolojik hasar oluşturarak erektil ve ejakülatuar işlevleri bozabilmektedir. Ayrıca spinal kord yaralanmaları da bu işlevleri etkiler (32,33). Sinir koruyucu retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ejakülasyonu korumada başarılıdır. Mesane boynu Y-V plastiler ve prostatektomiler retrograd ejakülasyona yol açarlar. Ejekülat volümü 1 mL, şiddetli oligozoospermik ve ejakülat pH'sı asidik olgularda retrograd ejakülasyon düşünülmelidir. İnguinal herni onarımı sırasında vaz deferensin kendisi ve vasküler yapıları hasara uğrayabilir. Herni onarımı sırasında kullanılan polipropilen meşler de yoğun fibrotik reaksiyonlara yol açarak vazal obstrüksiyona neden olabilir (34,35). Skrotal cerrahiler sırasında epididim ve vaz deferens yaralanması olabilir. Testis travması ve spermatik kord torsiyonu kan-testis bariyerini bozarak immünolojik infertiliteye yol açabilir.

Tablo 2. Erkek fertilitesine bozucu etki yapan madde ve ilaçlar

Alkol	Kurşun
Alkileyici ajanlar (siklofosamid)	Lityum
Allopurinol	MAO inhibitörleri
Antipsikotikler	Marihuana
Arsenik	Medroksiprogesteron
Aspirin (yüksek doz)	Nikotin
Kafein	Nitrofurantoin
Kalsiyum kanal blokerleri	Fenitoin
Simetidin	Spirolakton
Kokain	Sulfasalazin
Kolşisin	Testosteron
Dibromokloropropan (pestisit)	Trisiklik antidepressanlar
Dietilstilbestrol (DES)	Valproik asit
Tamsulosin	Silodosin

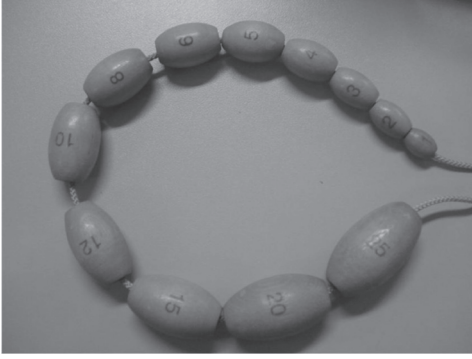
İlaçlar, Gonadotoksinler ve Isı

Çevresel toksinler ve medikasyonlar testisi hem doğrudan etkileyerek, hem de hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı bozarak kısırlığa yol açabilirler (36,37). Erkeğin fertilitite potansiyelini etkileyen madde ve ilaçlar tablo 2’de gösterilmiştir. Uzun süre dizüstü bilgisayar kullanma, bacak-bacak üstüne atarak oturma, kalın ve sıkı iç çamaşırı giyme, fırında çalışma ile küvet banyosu ve sauna skrotumda ısı artışına yol açarak spermatogenezi bozabilir (38-40). Isı, iyonize radyasyon, ağır metaller ve organik solventlerin spermatogenezi bozduğu gösterilmiştir (41-43). Dozu 600 R’ı geçen radyasyona bir kez maruziyet spermatogenezi geriye dönüşümsüz bozarken, 200 R’lık radyasyon iki yıl süreyle spermatogenezi bozmaktadır (44,45). Alkol, sigara, fazla miktarlarda kafein, eroin ve marihuana gibi uyuşturucular, kurşun ve arsenik ile kronik maruziyet spermatogenezi önemli oranda bozmaktadır (37,46,47). Sigara, kullanma süresi ve miktarına

bağlı olarak sperm kromatin yapısında bozukluklara yol açtığı gibi, seminal sıvıda oksidatif stresin artmasına da neden olmaktadır (47). Yine, bazı organik pestisidlerin spermatogenezi önemli oranda bozduğu bildirilmektedir. Çevresel etki ortadan kaldırıldığında olgular azospermik değilse spermatogenezin büyük olasılıkla geriye döndüğü gösterilmiştir. Kemoterapötikler, sulfasalazin ve simetidin gibi ilaçlar ile alkol, kafein, nikotin ve marihuana gibi maddeler gonadotoksiktirler (48). Alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde kullanılan tamsulosin ve silodosin gibi alfa blokerler ejakülasyonu bozarak infertiliteye yol açabilirler (49). Ayrıca uzun süre kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörleri de ejakülasyonu bozarak subfertilite nedeni olabilirler.

Uzun süreli yüksek doz nitrofurantoin ve DNA giraz inhibitörü antibiyotikler semen parametrelerinde bozukluk yapabilir. Statinler gibi kolesterol düşürücü ilaçların hücre membran bozukluğu oluşturarak infertiliteye yol açabildiği bildirilse de ratlarda fertilititeyi etkilemediği ortaya konulmuştur (8). Behçet Hastalığı nedeniyle uzun dönem kolşisin kullanan hastalarda oligozoospermi gelişebilmektedir. Epilepsi ve konjenital hidrosefali testosteron düşüklüğüne yol açarak infertilite nedeni olabilirken, epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar da sperm morfolojisini bozabilir (8).

Gençler, vücut geliştirme sporu yapanlar ve atletler arasında androjenik steroidlerin kullanım sıklığı gittikçe artmaktadır (50). Androjenik steroidler gonadotropinleri (LH, FSH) baskılayarak normal spermatogenezi bozmaktadır. Bu olgularda, erken dönemde ilacın bırakılması geç de olsa spermatogenezi geriye döndürebilmektedir (50,51).



Resim 1. Prader orşidometresi.

Aile Öyküsü

İnfertilite araştırmasında aile öyküsü ile genetik geçişli veya konjenital hastalıklar üzerinde yoğunlaşılabilir. Aile öyküsünde kistik fibrozis varlığı vazal, epididimal ve seminal kese anomalileri ile birlikte olabilen tek veya iki taraflı konjenital vaz deferens agenezisi kistik fibrozis olabileceğini akla getirir. İnterseks aile öyküsü olanlarda androjen reseptör anormallikleri araştırılmalıdır. Ayrıca idiyopatik erkek kısırlığının tedavisinde kullanılan ÜYT yöntemlerinden ICSI sonucu doğan çocuklarda da Avrupa'da %2-4 ve ABD'de ise %1'i aşan oranlarda genetik anormallikler saptanabilmektedir. Bundan dolayı, ÜYT belki de erkek kısırlığının yeni bir nedeni olarak kabul edilmelidir (52,53).

Fizik Bakı

Genel Vücut Bakısı

Fizik incelemeye olgunun genel görünümü ile başlanmalıdır. Olgunun virilizasyon ve ikincil seks özellikleri androjen durumunu gösterebilir. Kilo ve boy ölçümü yapılarak vücut kitle indeksi hesaplanır. Obezite ve metabolik sendrom cinsel işlev bozukluğu ve endokrin

sorunlara yol açarak kısırlık nedeni olabilir. Yarık damak ve dudak varlığı ile burun kökü basıklığı Kallmann Sendromunun belirtileri olabilir. Sekonder seks karakterlerinin durumu, enukoid görünüm (Klinefelter Sendromu), temporal kelleşme ve yüzde ince kırışıklıklar (Sekonder androjen eksikliği), jinekomasti (Estrojen/androjen orantısızlığı veya prolaktin fazlalığı) ve situs inversus (Kartagener Sendromu) kaydedilmelidir. Puberte zamanında düşük androjen seviyesi, epifizlerin geç kapanmasını indükleyerek ekstremitelerin uzamasına yol açabilir. Palpasyon ile tiroid bezinde tespit edilecek nodüller fertilitiyi etkileyen hipertiroidi veya hipotiroidi'yi düşündürebilir. Abdominal palpasyon ile tespit edilen hepatomegali seks steroid metabolizmasının değişmesine yol açan hepatik disfonksiyonu gösterebilir.

Genital Bakı

Peniste bulunan epispadiyas, proksimal hipospadiyas ve şiddetli kordi gibi anomaliler kadın genital sistemine ejakülatın iletilmesini zorlaştırabilir. Benzer şekilde, mikropenis, konjenital penil kurvatür ve peniste eğriliğe yol açan Peyronie plağı varlığı dikkatlice muayene edilir. Skrotum bakısı kramasterik kasların relaksasyonunu sağlamak için sıcak bir odada ayakta ve yatarak yapılmalıdır. Testislerin pozisyonu ve inmemiş testis varlığı kaydedilmelidir. Testislerin yüzeyi ve kıvamı intratestiküler kitle yönünden dikkatlice palpe edilmelidir. Testis kitlesinin yaklaşık %80'i seminifer tübül ve germinal elemanlarından oluştuğu için testis volümünün saptanması infertil erkeğin muayenesinde öncelik taşır. Testis volümü (mL) Takihara veya daha sık kullanılan Prader orşidometreleri ile ölçülebilir (Resim 1).

Tablo 3. Testis volümleri

Yaş	Volüm (mL)	Uzunluk x Genişlik (cm)
Pubertal	8	3.1 × 2.0
	10	3.4 × 2.1
	12	3.7 × 2.3
Erişkin	15	4.0 × 2.5
	20	4.5 × 2.7
	25	5.0 × 3.0
	30	5.5 × 3.2

Ultrasonografik olarak testis volümü [$mL = a$ (uzunluk) \times b (genişlik) \times c (derinlik) \times 0,52] formülü ile de hesaplanabilir. Ultrasonografik ölçüm ile orşidometrik ölçüm sonuçları benzerdir. Normal erişkinlerde testis boyutları (uzunluk \times genişlik) 4x3 cm'den daha büyüktür. Testis volümü ırktan ırka değişmesine rağmen, tablo 3'te de gösterildiği gibi bir testisin volümü 15 ml ve daha büyük olmalıdır (1). Örneğin, Asyalıların testisi normal olarak kuzey ırkından daha küçüktür. İki veya tek taraflı testis volümünde azalma bozulmuş spermatogenez ile sıkı ilişki gösterir.

Epididim dikkatlice palpe edilerek baş, gövde ve kuyruk kısmının varlığı anlaşılmalıdır. Epididimde endurasyon ve kistik dilatasyon obstrüksiyonu gösterebilir. Distal obstrüksiyonlarda epididim dolgun ve genişlemiş olarak palpe edilebilir. Spermatozel ve epididimal kist sıklıkla tespit edilmelerine rağmen her zaman obstrüksiyonu göstermez. Epididimde granülomatöz lezyonların varlığında tüberküloz, BCG tedavisi ve sarkoidoz araştırılmalıdır. von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı ile bağlantılı olan epididimin papiller kistadenomu nadir görülmektedir. Epididimden başka vaz deferensin de palpe edilerek varlığı anlaşılmalıdır. İki veya tek taraflı palpe

edilemeyen vaz deferensler kistik fibrozisi akla getirmelidir ve ek görüntüleme veya cerrahi eksplorasyona gerek duyulmamalıdır (1,2). Ayrıca, parsiyel vaz deferens agenezisi açısından epididim-vaz deferens devamlılığı palpasyon ile araştırılmalıdır. Atrofik veya düzenle olmayan (füziform şişlikler tüberkülozu gösterir) vaz deferens tanımlanmalıdır. Spermatik kord muayene edilerek varikozel varlığı araştırılmalıdır. Varikozel için fizik inceleme hasta ayakta dururken valsalva manevrası öncesi ve sonrasında spermatik kordun palpasyonu şeklinde yapılır. Fizik inceleme bulgusuna göre varikozel üç derecede sınıflandırılır. Derece 1 (Küçük) varikozel, valsalva manevrası sırasında palpe edilebilen varikozeldir. Derece 2 (Orta) varikozel, valsalva manevrası yapılmadan palpasyon ile tespit edilebilen varikozel iken derece 3 (Geniş) varikozel, valsalvasız gözle görülebilen varikozeldir (Resim 2). Hasta ayakta dururken valsalva yapıldığında spermatik venler çok daha iyi dolgunlaştığı için, küçük varikozellerin fizik inceleme ile tespiti mutlaka ayakta



Resim 2. Skrotal muayenede valsalvasız gözle görülen (Derece 3) varikozel.

yapılmalıdır (55). Büyük tek taraflı sağ veya supin pozisyonunda kaybolmayan varikosellerin varlığında retroperitoneal veya vena kava patolojileri (renal tümör gibi) araştırılmalıdır. Skrotal varisler varikosel ile karıştırılmamalıdır (Resim 3).

Klinik olarak tespit edilememiş, ancak radyolojik yöntemlerle tanı konulmuş varikosele subklinik varikosel denir ve klinik önemi yoktur (54). Varikosel tanısı için fizik incelemenin yetersiz kaldığı soğuk ortamda skrotum duvarının kalsılması, skrotal duvarın anatomik olarak kalın olması, hidrosel ve herni gibi paratestiküler kitleler ile kısa spermatik kord gibi faktörlerin varlığında radyolojik görüntüleme yapılabilir. Ayakta fizik incelemeyen sonra olgular mutlaka supin pozisyonda tekrar muayene edilerek varikoselin kayboluşu izlenmelidir. Şayet kord dolgunluğu devam ediyorsa herni ve kord lipomu gibi patolojiler akla gelmelidir (54). Ayrıca, olguların parmakla rektal muayenelerinin yapılarak prostatta duyarlılık (Enfeksiyon), prostat ve seminal kese kistlerinin tespiti yapılabilir. Normal şartlarda seminal keseler palpe edilemez. Parmakla rektal muayene ile palpe edilebilen seminal keselerin varlığında ejakülatuar kanal tıkanıklığı akla gelmelidir. Anal sfinkter tonusu ve bulbokavernöz refleks ejakülasyon ve erektil işlev bozukluğu olanlarda bakılmalıdır. Bazı olgularda fizik inceleme normal olduğu halde transrektal ultrasonografi (TRUS) ile prostat ve seminal keselerde anomaliler saptanabilir.

Laboratuvar Testleri

Semen Analizi

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde öykü ve fizik bakıdan sonra ilk istenilecek laboratuvar testi semen analizidir.

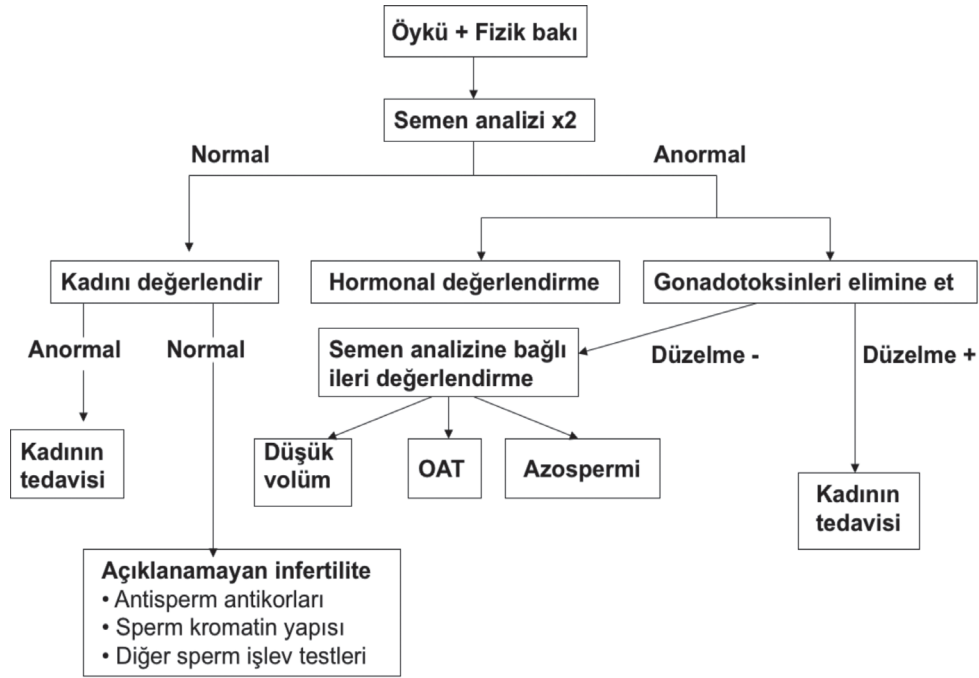


Resim 3. Skrotal varis.

Semen analizi normal ise yeni bir semen analizine gerek bulunmamaktadır. Buna karşın ilk semen analizi anormal ise bir ay aralıklarla en az iki adet semen analizi yapılmalıdır. Azoospermik olgularda iki semen analizi arasındaki süre 15 gün olabilir. Semen analizi ile ilgili geniş bilgi bu kitapta yer alan "Semen Analizi" bölümünde verilmiştir. Öykü, fizik bakı ve semen analizi normal ise kadın eşin değerlendirilmesi öncelik taşır (Şekil 1). Semen analizi bozukluklarında yapılması gereken ek incelemeler tablo 4'te gösterilmiştir.

Endokrin Değerlendirme

Hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın değerlendirilmesi spermatogenez hakkında önemli ve değerli bilgiler verebilir. Normal semen analizi değerleri olan erkeklerde düşük LH ve yüksek FSH düzeylerinin klinik önemi yoktur. Sperm konsantrasyonu 10×10^6 'dan az ise, erektil disfonksiyon ve libidoda azalma gibi cinsel işlev bozukluğu yakınmaları ile tiroid hastalıkları ve Cushing hastalığı gibi spesifik endokrinopati bulguları var ise infertil erkeğin endokrinolojik değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hormon



Şekil 1. İnfertil erkeğin başlangıç değerlendirilmesi

ölçümleri sabah saat 7-11 arasında alınan kanda yapılmalıdır. Başlangıç olarak FSH ve testosteron ölçümleri yapılır. Temel endokrin durumlarda serum hormon düzeyleri tablo 5'de gösterilmiştir.

Genel olarak infertil erkeklerin %20'sinde başlangıç endokrin testlerde bir anormallik bulunurken, daha sonra yapılan testlerde anormallik oranı %9.6'ya düşmektedir. FSH yüksekliği dışlanır ise infertil erkeklerin ancak %1.7'sinde

linik olarak önemli endokriopati saptanmaktadır (Bakınız endokrin değerlendirme bölümü).

İmmünolojik Değerlendirme

Kan-testis bariyerinin bozulması, ejakülatuar kanal obstrüksiyonu, testiküler travma, orşit, varikozel ve spermatik kord torsiyonu antisperm antikor (ASA) gelişimine neden olabilir. ASA'lar sperm motilitesini bozar, spermin servikal mu-

Tablo 4. Subfertil erkeklerde farklı endokrin hastalıklardaki hormon ölçüm değerleri

Durum	T	FSH	LH	PRL
Normal	N	N	N	N
Primer testiküler yetmezlik	Düşük	Yüksek	N/Yüksek	N
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	N
Hiperprolaktinemi	Düşük	Düşük/N	Düşük	Yüksek
Androjen rezistansı	Yüksek	Yüksek	Yüksek	N

T: Testosteron, FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, LH: Luteinize edici hormon, PRL: Prolaktin

Tablo 5. Subfertil erkeklerde farklı endokrin hastalıklardaki hormon ölçüm değerleri

Durum	T	FSH	LH	PRL
Normal	N	N	N	N
Primer testiküler yetmezlik	Düşük	Yüksek	N/Yüksek	N
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	N
Hiperprolaktinemi	Düşük	Düşük/N	Düşük	Yüksek
Androjen rezistansı	Yüksek	Yüksek	Yüksek	N

N: Normal

kus penetrasyonunu azaltır, sperm kapasitesini bozarak fertilizasyonu engelleyebilir. Semen analizinde sperm aglutinasyonu, %30'un altındaysa, sperm motilitesi ve piyospermi varlığı söz konusu ise ya da açıklanamayan infertilite ve vazal agenezi durumlarında ASA bakılabilir. İnfertil erkeklerin %10'unda ve fertil erkeklerin ise %2'sinden azında ASA bulunabilmektedir. İmmünobead veya MAR test ile motil spermlerin %50'sinden fazlasında ASA bulunması patolojik kabul edilir (Bakınız immünolojik infertilite).

Piyospermi ve Semen Kültürü

Lökosit boyaması sonrası bir büyük büyütmeye 10-15 lökosit görülmesi veya semenin bir mililitresinde 10^6 lökosit bulunması piyospermi olarak kabul edilir. Piyospermi saptanan infertil erkeklerin semen kültürlerinde çoğu zaman bakteri üremesi saptanamamaktadır. Bunun nedeni semen analizinde yuvarlak hücrelerin ancak üçte birinin geçekten lökosit olması ve geri kalanların immatür germ hücrelerinden oluşmasıdır. Semen kültüründe bakteri üremesi genital sistem enfeksiyonu anlamına geldiği için uygun tedavisi yapılmalıdır. İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde piyospermi ve semptomatik genitoüriner enfeksiyon

olmadığı sürece rutin genital kültür çalışmasına gerek yoktur (2).

Radyolojik Görüntüleme

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme en sık parsiyel veya komplet duktal obstrüksiyonların araştırılmasında kullanılmaktadır.

Vazografi: Testis biyopsisi ile aktif spermatogenez saptanan olgularda cerrahi düzeltme sırasında obstrüksiyonun tarafını ve yerini belirlemek için kullanılır. Vazografi vazal travma riski taşıdığı için rekonstrüktif cerrahiden ayrı olarak tanı amacıyla kullanılmamalıdır.

Seminal Vezikülografi: Ejakülatuar kanal obstrüksiyonunun tedavisi sırasında transrektal veya abdominal yoldan seminal keselere girilerek hem örnek alınır hem de ejakülatuar kanallar görüntülenir. Kapalı sistemin bakteriyolojik kontaminasyonuna yol açtığı için rutin olarak uygulanmamalıdır.

TRUS: Ejakülatuar kanal obstrüksiyonu düşünülen azospermik olgularda seminal keselerin genişliğini, ejakülatuar kanal çapını ve prostat kistlerini tanımlamak için uygulanır.

Skrotal Ultrasonografi: Skrotal ultrasonografi öykü, fizik inceleme ve hormonal değerlerinde testiküler tümör şüphesi

si olan olgularda en yararlı görüntüleme yöntemi iken infertil erkeğin değerlendirilmesinde rutin skrotal ultrasonografinin yeri yoktur.

Skrotal Doppler Ultrasonografi: Klinik olarak saptanamayan varikozel araştırması için önerilmemektedir. Varikozel tanısını güçleştiren skrotal duvar kalınlığı, testiküler hipersensitivite, kremasterik spazm ve kord lipomu gibi durumlarda skrotal Doppler ultrasonografiye başvurulmalıdır.

Abdominal Ultrasonografi: Palpe edilemeyen bir vaz deferensi olan infertil erkeklerde renal agenezisi araştırmak için kullanılır.

Sperm Fonksiyon Testleri

Açıklanamayan infertil çiftlerin değerlendirilmesinde sperm-servikal mukus etkileşimi (Poskoital test) araştırılabilir. Üremeye yardımcı tedavi yöntemleri ile tedavi gerektiren erkeklerin sperm fonksiyonlarının gösterilmesinde akrozom reaksiyonu, "Sperm Penetration Assays/Sperm Zona Binding" testleri yapılabilir. Ancak bu testler, ICSI yönteminin geliştirilmesi ile önemlerini yitirmişlerdir.

Biyokimyasal Testler

Düşük akrozin aktivitesi, düşük sperm konsantrasyonu ve motilitesi ile kötü morfolojiyi göstermektedir. Çinko, kromatin stabilizasyonu ve dekondeksasyonu ile fertilizasyon sırasında baş-kuyruk ayrılması için gereklidir. Seminal fruktoz seviyesi ölçümü seminal kese işlevleri ve ejakülatuar kanal tıkanıklıklarını anlaşılmasında, L-karnitin ölçümü postepididimal tıkanıklığın gösterilmesinde ve alfa glukozidaz ölçümü de epididimal

işlevlerin değerlendirilmesinde yararlı olabilir. İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde akrozin, L-karnitin, alfa-glukozidaz ve çinko ölçümlerinin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (7,8).

Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Seminal sıvıda düşük miktarlarda bulunan ROS'lar fertilizasyon için gerekli iken, yüksek düzeylerde sperm kromatin ve membran hasarı oluşturarak infertiliteye yol açabilirler. İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde seminal ROS düzeylerinin rutin ölçümleri önerilmemektedir.

Sperm DNA Hasarı Ölçümü

Sperm DNA hasarı multifaktöryeldir. Spermatogenez sırasında protamin ek-sikliği veya mutasyonuna bağlı olarak DNA'nın paketlenmesinde bozukluklar oluşabilir. Tütün kullanımı, kemoterapi, testis tümörü ve sistemik kanserler sperm DNA hasarı yapabilir. Bu kitabın bölümlerinde daha geniş olarak anlatıldığı üzere sperm DNA hasarı ölçüm yöntemleri arasında farklılıklar vardır. Sperm DNA hasar ölçümü çiftlerin yaşam biçimi değişikliklerine ve hangi tip fertilite tedavisine karar vermelerine yardım edebilir. Açıklanamayan ICSI başarısızlıklarında öncelikle düşünülmelidir (8).

Genetik Testler

Üremeye yardımcı tedavi yöntemi uygulama endikasyonu olan şiddetli oligozoospermili (<5 veya 10 milyon/ml) veya non-obstrüktif azoospermili olgularda mutlaka karyotip ve Y kromozom mikrodelyasyon analizi önerilmelidir (1,2). İnfertil erkeklerin yaklaşık %6'sında karyotip analizinde kromozomal defekt vardır.

Sperm sayısı azaldıkça kromozomal defekt oranı artmaktadır. Azoospermik olgularda karyotip anomalileri %10-15 oranında bulunurken, oligozoospermiklerde bu oran %4-5 ve normospermiklerde ise %1 olarak saptanmıştır. Y-kromozomun uzun kolunda mikrodelsiyon olasılığı azoospermiklerde %13 ve oligozoospermiklerde ise %3-7 olarak bulunmuştur. Palpe edilemeyen vaz deferensi olan erkeklerde ve kadın eşlerinde kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyonu mutlaka araştırılmalıdır. Kadın eşte de pozitif ise mutlaka genetik danışma verilmelidir (2).

Kaynaklar

1. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H. Guidelines on Male Infertility. Uroweb 2012. Available at: http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Male_Infertility_LR%20II.pdf Accessed August 9, 2012.
2. Jarow J, Sigman M, Kolettis PN, Lipshultz LR, McClure RD, Nangia AK, Naughton CK, Prins GS, Sandlow JL, Schlegel PN (Panel Members). The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement. Revised, 2010. Available at: <http://www.auanet.org/content/media/optimal-evaluation2010.pdf> Accessed August 9, 2012.
3. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Melhows HJ. WHO Manual for the standardized investigation and diagnosis of the couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
4. Templeton AA. The epidemiology of infertility. In: Templeton AA, Drife JO, eds. Infertility. London: Springer-Verlag Telos. 1992;23-32.
5. Spira A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod. 1986;1:111-5.
6. Ford WC, North K, Taylor H, et al. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: Evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). Hum Reprod. 2000;15:1703-8.
7. Sigman M, Lipshultz LI, Howards SS. Office evaluation of the subfertile male. Infertility in the Male, 4th edition. Eds: Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS. Cambridge, UK. Cambridge University Press. 2009;151-76.
8. Sabanegh Jr E, Agarwal A. Male Infertility. Campbell-Walsh Urology 10th. ed. Eds: Wein AJ (editor-in-chief), Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, Novick AC. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2012;616-47.
9. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation: Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med. 1995;333:1517-21.
10. Rowe T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med. 2006;51;157-63.
11. Oberg K, Fugl-Meyer AR, Fugl-Meyer KS. On categorization and quantification of women's sexual dysfunctions: an epidemiological approach. Int J Impot Res. 2004;16:261-9.
12. Kutteh WH, Chao CH, Ritter JO, Byrd W. Vaginal lubricants for the infertile couple: effect on sperm activity. Int J Fertil Menopausal Stud. 1996;41:400-4.
13. Anderson L, Lewis SE, McClure N. The effects of coital lubricants on sperm motility in vitro. Hum Reprod. 1998;13:3351-6.
14. Agarwal A, Deepinder F, Cozzuzza M, Short RA, Evenson DP. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. Fertil Steril. 2008;89:375-9.
15. Kutteh WH, Chao CH, Ritter JO, Byrd W. Vaginal lubricants for the infertile couple: Effect on sperm activity. Int J Fertil Menopausal Study. 1996;41:400-4.
16. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, et al. Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. N Engl J Med. 1995;332:1411-6.
17. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36:497-519.
18. Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al. Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: A critical long-term retrospective analysis. J Urol. 1989;142:559-62.
19. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, et al. Paternity after unilateral cryptorchidism: a controlled study. Pediatrics. 1996;98:676.

20. Chilvers C, Dudley NE, Gough MH, et al. Undescended testis: the effect of treatment and subsequent risk of subfertility and malignancy. *J Pediatr Surg.* 1986;21:691.
21. Casella R, Leibundgut B, Lehman K, Gasser TC. Mumps orchitis: report of a mini-epidemic. *J Urol.* 1997;158:2158-61.
22. Sheynkin YR, Hendin BN, Schlegel PN, Goldstein M. Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. *J Urol.* 1998;159:139-41.
23. Buch JP, Havlovec SK. Variation in sperm penetration assay related to viral illness. *Fertil Steril.* 1991;55:844-6.
24. Jarow JP. Endocrine causes of male infertility. *Urol Clin N Am.* 2003;30:83-90.
25. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702-55.
26. Ceccarelli C, Canale D, Vitti P. Radioactive iodine (131I) effects on male fertility. *Curr Opin Urol.* 2008;18:598-601.
27. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:183-95.
28. Lambert SM, Fisch H. Infertility and Testis Cancer. *Urol Clin N Am.* 2007; 34:269-277
29. Costabile RA: The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. *J Urol.* 1993;149:1327-30.
30. Idahl A, Abramsson L, Kumlin U, et al. Male serum Chlamydia trachomatis IgA and IgG, but not heat shock protein 60 IgG, correlates with negatively affected semen characteristics and lower pregnancy rates in the infertile couple. *Int J Androl.* 2007;30:99-107.
31. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE. Male accessory gland infection and sperm parameters. *Int J Androl.* 2011;34:330-47.
32. Rodin DM, Larone D, Goldstein M. Relationship between semen cultures, leukospermia, and semen analysis in men undergoing fertility evaluation. *Fertil Steril.* 2003;79:1555-8.
33. Utida C, Truzzi JC, Bruschini H, Simonetti R, Cedenho AP, Srougi M, Ortiz V. Male infertility in spinal cord trauma. *Int Braz J Urol.* 2005;31:375-83.
34. Asci R, Sarikaya S, Buyukalpelli R, et al. Voiding and sexual dysfunctions after pelvic fracture urethral injuries treated with either initial cystostomy and delayed urethroplasty or immediate primary urethral realignment. *Scand J Urol Nephrol.* 1999;33:228-33.
35. Yamaguchi K, Ishikawa T, Nakano Y, et al. Rapidly progressing, late-onset obstructive azoospermia linked to herniorrhaphy with mesh. *Fertil Steril.* 2008;90:5-7.
36. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barmé GA, Fuchs EF, Nagler HM. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg.* 2005;241:553-8.
37. Sheiner EK, Sheiner E, Hammel RD, et al. Effect of occupational exposures on male fertility: literature review. *Ind Health.* 2003;41:55-62.
38. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl.* 2012;33:515-28.
39. Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod.* 2005;20:452-5.
40. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;5:15.
41. Mieusset R, Bengoudifa B, Bujan L. Effect of posture and clothing on scrotal temperature in fertile men. *J Androl.* 2007;28:170-5.
42. Claman P. Men at Risk: Occupation and Male Infertility. *Sexuality, Reproduction & Menopause.* 2004;2:19-26.
43. Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet.* 1977;2:1259-60.
44. Pbjuan T, Multigner L, Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod.* 1998;13:2122-5.
45. Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, et al. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod.* 2006;21:2882-9.
46. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, Gourtsoiannis N. Radiation dose to testes and risk of infertility from radiotherapy for rectal cancer. *Oncol Rep.* 2006;15:729-33.

47. Arabi M. Nicotinic infertility: assessing DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Andrologia*. 2004;36:305-10.
48. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, et al. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*. 2002;78:491-9.
49. David M, Nudell DM, Monoski MM, Lips-hultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin N Am*. 2002;29:965-73.
50. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int*. 2006;97:34-8.
51. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol*. 2003; 21:341-5.
52. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int*. 2011;108:1860-5.
53. Feng C, Wang LQ, Dong MY, Huang HF. Assisted reproductive technology may increase clinical mutation detection in male offspring. *Fertil Steril*. 2008;90:92-6.
54. Halliday J. Outcomes for offspring of men having ICSI for male factor infertility. *Asian J Androl*. 2012;14:116-20.
55. Kadioğlu A, Çayan S, Aydos K, Aşçı R, Alıcı B. Türk Androloji Derneği Varikosel kılavuzu. Türk Androloji Derneği yayını, İstanbul, 2004;1-15.

Ürologlar için Kadın İnfertilitesi

Dr. Fatma Devran Bildircin

İnfertilite; en klasik tanımıyla bir yıl korunmasız, düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamamak şeklinde özetlenebilir (1). Günümüzden 40-45 yıl öncesine kadar infertilite tedavisi diye bir şey sözkonusu değilken artık infertiliteyle ilgili kavramlar çok hızlı gelişmekte ve değişmektedir. Çoğu merkezde infertil çiftleri ilk değerlendiren uzmanlar ürologlar olmaktadır. Bu nedenle her ürolog kadın üreme fiziolojisi ve infertil kadının değerlendirilmesi hakkında temel bir bilgiye sahip olmalıdır. Kadına ait infertilite konularında jinekologlar hayli tecrübeli olsada eşleri nedeniyle çiftlerin değerlendirilmesi sırasında ürologlarında kadın infertilitesine ait temel bilgilerinin olması hastalara şüphesiz çok fayda sağlayacaktır.

Öncelikle bir ürolog için kadın infertilitesi konusunda bilmesi gerekli olabilecek; kadın üreme fiziolojisini bu bölümde kısaca gözden geçirmek amaçlanmıştır. Yine infertil kadınların değerlendirilmesindeki temel yöntemleri tanımlamak bu bölümde planlanmıştır.

Kadın Üreme Fiziyojisi

Spermetogenezisin aksine oogenez daha anne karnındayken başlar. Gebeliğin 5.

ayında mitoz tamamlanmış ve en yüksek oosit sayısına ulaşılmıştır. Yaklaşık 400.000 primordial folikül, granüloza hücre tabakasında bulunur. Embriyolojik oogenez sırasında 1. mayotik bölünmenin diploten fazında oosit gelişimi ovulasyon zamanına kadar durur. Follikülogenezin sadece son fazı hormona bağımlıdır. Döngü postpubertal ömür boyunca devam eder. Folliküller, hormona duyarlı safhaya geldiklerinde adet siklusundan uyumsuz atreziye giderler. Bir kadının tüm yaşamı boyunca 300 ya da 400 folikülü ovule olur. Kadınlardaki üreme fiziyojisine normal adet döngüsüyle başlangıç yapmak uygun olacaktır. Adet siklusu genelde dörde ayrılmakta olup birinci faz mensin olduğu fazdır. Kanamanın olduğu gün birinci gün kabul edilir. Adeti folliküler faz takip eder. Hipotalamustan salınan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) kontrolünde, ön hipofizden hormon bağımlı folliküler büyüme için folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılanmaya başlar. Granüloza hücrelerindeki kumulus genişlemesi; oositlerin dominant folikül olmak için rekabetiyle oluşur (2). Dominant follikülün seçiminin neye göre olduğu kesin bilinmemekle beraber, bu

seçimde intrafolliküler çevrenin önemli bir rol oynadığı tahmin edilmektedir. Dominant folikülün folikül içi sıvısındaki östrojen miktarı diğer foliküllere kıyasla çok daha fazladır. Teka hücreleri üzerinde luteinize edici hormon (LH) reseptörleri ve granüloza hücreleri üzerinde ise FSH reseptörleri daha yoğun bulunmaktadır. Bu konuda geliştirilmiş bazı teorilere göre steroid reseptörlerinin çokluğu ve östrojen üretimi, dominantlıkta etkili olmaktadır. Sonunda, bir dominant folikül gelişir. Gelişmekte olan foliküller tarafından üretilen östrojen; düzenli adet döngüsünün bu aşamasında endometrial proliferasyonu sağlar. Periovulatar faz siklusun üçüncü fazıdır (3). Bu kısa fazda küçük bir östrojen yükselmesinden sonra LH yükselişi ve bundan 24-36 saat sonra da ovulasyon gerçekleşir. Ovulasyon sırasında dominant folikül rüptüre olarak matür oosit salınır. Ovulasyonun ardından son faz olan luteal faz; rüptüre olan folikülün korpus luteum haline gelerek progesteron salgılamasıyla gelişir. Fertilizasyondan sonraki 5. gün gerçekleşen embriyonun endometriuma implantasyonu ve endometrial değişikliklerin devamı için progesteron gereklidir. Korpus luteum insan koryonik gonadotropini (HCG) ile desteklenmezse geriler. Korpus luteum rezorbe olduğunda, progesteron ve östrojen düzeyleri düşer, endometrium dökülür ve adet kanaması başlar (4).

İnfertil Kadının Değerlendirilmesi

Öykü ve Fizik Muayene

İlk görüşmede infertil çiftin tam bir tıbbi öyküsü ve kadının adet özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi alınmalıdır. İyi bir fizik muayene ayrıntılı öyküyü takip et-

melidir. Çiftlerin her ikisinde aynı zamanda incelenmeye başlanmalıdır (5).

İnfertil kadınların hikayesinden birçok basit ama önemli uyarı işaretleri alınabilir (6).

1. Gebelik, abortus, canlı doğum öyküsü var mı?
2. Menarş yaşı, adet döngüsü uzunluğu ve özellikleri sorulmalı, dismenore var mı öğrenilmelidir.
3. Herhangi bir doğum kontrolü yöntemi kullanıp kullanmadığı ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.
4. Cinsel ilişki sıklığı, yöntemleri, ilişki sırasında ağrısı var mı? İlişki öncesi lubrikatif herhangi bir ajan kullanıyor mu? İlişki sonrası vajinal duş alışkanlığı olup olmadığı sorgulanmalıdır. Yine bu görüşmede çiftlerin çocuk sahibi olmak için en uygun ilişki zamanlamasını nasıl planladıkları hakkında bilgi edinilmelidir.
5. İnfertilite öyküsü varsa daha önceki değerlendirme ve tedavi sonuçları öğrenilmelidir.
6. Geçirilmiş operasyon varlığı, endikasyonları ve sonuçları, önceki hastaneye yatış öyküsü, ciddi hastalıklar veya yaralanmalar sorgulanmalıdır. Pelvik inflamatar hastalık veya cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile sıradışı çocukluk hastalıkları araştırılmalıdır.
7. Tiroid, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik hastalık varlığı öğrenilmelidir.
8. Herhangi bir anormal pap smear ve sonrasındaki tedavi öyküsü sorgulanmalıdır.
9. Kullandığı ilaçlar ve alerji öyküsü öğrenilmelidir.
10. Mesleği, sigara içimi, alkol alışkanlığı ile ailesel hastalık ve ailede başka infertilite öyküsü var mı bilinmelidir.

11. Galaktore araştırılmalıdır.
12. Hirsutismus şikayeti sorulmalıdır (6).

Öyküde; en iyi öğrenilmesi gereken nokta kadının menstrüel özellikleridir. Çoğu kadın 25-35 günde bir adet görür. Genelde düzenli adet gören kadınlarda siklusların ovulasyonlu olduğu düşünülür. Ayrıca şişkinlik, göğüslerde hassasiyet ve duyu durum değişiklikleri gibi moliminal semptomların varlığı da ovulasyon lehinedir (1). Ancak yine de siklusların ovulasyonlu olduğunun birtakım tetkiklerle açıklığa kavuşturulması gerekir. Anormal uterin kanamalı, oligomenore veya amenoresi olan kadınların ise teorik olarak sikluslarının anovulatuvar olduğu kabul edilir. Uzun adet döngüsü genellikle anovulasyon ile ilişkilidir. Buna karşılık, kısa adet döngüsünde yumurtlama olabilirken; yetersiz foliküler faz gelişimi ile, kötü endometrial gelişim ya da luteal faz yetmezliği ile beraber olabilir. İyi bir öykü alınından sonra çiftin her ikisinde fizik muayenesinin eksiksiz ve ayrıntılı bir şekilde yapılması konusunda tüm literatürler fikir birliğindedir (7-11). Fizik muayenede hastanın kilosuna özellikle dikkat etmelidir. Vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır (6). Ayrıca tansiyon ölçümünde atlanmamalıdır.

1. Tiroid büyümesi, tiroitte nodül veya hassasiyet,
2. Meme muayenesi,
3. Androjen fazlalığı belirtileri (Sivilce, kıllanma),
4. Ciltte farklı görünüm (Örneğin hipopigmentasyon ve vitiligo otoimmün bir hastalığın habercisi olabilir)
5. Pelvik veya abdominal hassasiyet ya da kitle,
6. Adneksiyal kitle veya hassasiyet,
7. Uterus boyutu, şekil, konum ve hareketliliği,

8. Cul-de-sac bölgesinde kitle, hassasiyet veya nodülarite
9. Vajinal veya servikal anormallik, sekresyonlar veya akıntı araştırılmalıdır.

Dikkatli bir öykü ve fizik muayene infertilite nedenini belirlemede en temel faktörlerden birisidir (12). Tıbbi öykü sonrası tanısal değerlendirme, infertilitenin nedeni için daha tanımlayıcı, ucuz ve minimal invaziv şekilde olmalıdır. Değerlendirmenin hızı ve kapsamı çiftlerin beklentileri, infertilite süreleri, yaş ve tıbbi öyküleri göz önünde tutularak planlanmalıdır.

1. Yaşı 35'in üzerinde olan,
2. Öyküsünde oligo veya amenoresi olan,
3. Uterus ya da tubaya ait patoloji düşünülen,
4. Endometriozis tanısı/şüphesi olan,
5. Eşi subfertil olan kadınlarda inceleme ve tedaviye daha erken başlanmalıdır (6).

Kadınlarda İnfertilite Tetkikleri

Ovulasyon Bozuklukları

İnfertil çiftlerin yaklaşık %15'inde ve infertil kadınların ise %40'ında sebep ovulasyon bozukluklarıdır (13). Bu durum genellikle menstrüasyon düzensizlikleri (Oligo/amenore veya tam tersi polimenore) şeklinde ipucu verebilir. Alta yatan nedenlerin araştırılması (Örneğin, tiroid hastalığı, hiperandrojenizm, hipofiz tümörü, yeme bozukluğu, aşırı kilo kaybı veya egzersiz, hiperprolaktinemi ve obezite gibi) doğru tanı ve spesifik tedavi için önemlidir. Ancak ovulatuvar disfonksiyonun nedenini bulabilmek için özel tanısal yöntemler uygulanmalıdır. Amenoreik bir kadındaki FSH düzeyleri over yetmezliği olan bir kadınla; hipotalamik disfonksiyonu olan kadın-

da farklılık göstermektedir. Ovulatuvar fonksiyonların değerlendirilmesi infertil kadınların değerlendirilmesindeki en önemli basamaklardan birisidir. Bunun için seçilen yöntem hastaya göre değişebilir. Aslında over rezerv testleri "overin yaşının" tespitidir. Klinikte bu çalışmaların çoğu menapoz yaşını belirleyebilmek için yapılmış olmasına rağmen sonuçların çoğu infertilite araştırmalarında ışık tutmuştur. Azalmış over rezervini değerlendirebilmek için adet 3. günü FSH, östradiol ölçümleri, klomifen sitrat testi, transvajinal ultrason ile erken folliküler fazda antral follikül sayısı ve serum antimülleryen hormon (AMH) seviyelerine bakılır. Bu testler aşağıda belirtilen bazı özel durumlarda daha büyük önem arzeder (14);

1. Kadının 35 yaşından büyük olması
2. Ailede erken menapoz öyküsü
3. Tek over kalması
4. Geçirilmiş over cerrahisi, kemoterapi ve pelvik radyoterapi öyküsü
5. Açıklanamayan infertilite
6. Gonadotropin stimülasyonuna zayıf yanıt
7. Yardımlı üreme teknikleri ile tedavi planlanması (15).

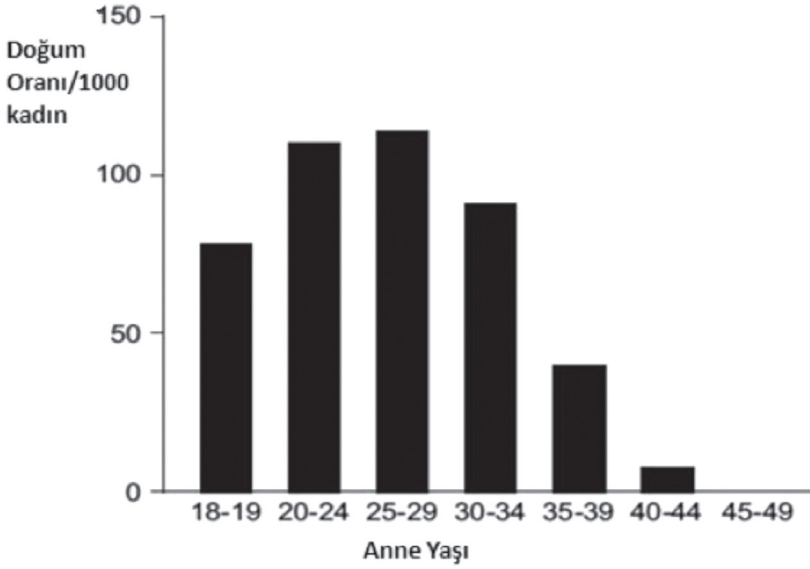
Siklus Üçüncü Gün FSH ve Östradiol Ölçümleri

Over rezervi ölçümü için siklusun 2 ile 5. günleri arasında FSH ölçümü yapılmaktadır. FSH'nın 10-20 IU/L gibi yüksek değerlerde olması zayıf over stimülasyonu (WHO tanımı < 2-3 follikül veya ≤ 4 oosit) ve infertiliteyle ilişkilidir. Bazal östradiol seviyesi tek başına azalmış over rezervini göstermek için yeterli değildir. Ancak, normal bazal FSH değerinin yorumuna yardımcıdır. Erken folliküler fazdaki bazal FSH değeri normalken, yükselmiş östradiol seviyesi

(>60-80 pg/mL) indüksiyona zayıf yanıt, artmış siklus iptali ve düşük gebelik oranlarıyla ilişkili olabilir (16).

FSH üretimi folliküler östradiol ve inhibitörle ters orantılıdır. Çoğu çalışmada FSH düzeyi tedavilerde elde edilecek oosit sayısı hakkında fikir verebilirken; özellikle genç hastalarda gebelik oranlarını tahmin konusunda çelişkili sonuçlar çıkmıştır (17). İnhibin B, granüloza hücreleri tarafından üretilen ve FSH salınımını negatif feedback ile düzenleyen bir hormondur. Çalışmalar, İnhibin B düzeyinin östradioldeki değişikliklerden önce düşmeye başladığını göstermiştir. Bu nedenle, bazı farklı çalışma sonuçlarına rağmen İnhibin B infertilite tedavisine yanıtın erken belirleyicilerinden biri olabilir (18,19). Ürologlara kadın infertilitesinin değerlendirilmesi sırasında özellikle öneminin vurgulanması gereken konulardan biri de kadının yaşı olmalıdır. Ürologlar, günlük klinik çalışmalarında eşi ileri yaşta olan erkek hastalarla karşılaşabilirler. Bu durum özellikle varikozel operasyonu gibi tedaviler sırasında sık ortaya çıkmaktadır. Şüphesiz bir ürolog için kadın infertilitesi konusundaki en önemli bilgi; kadınlardaki yaş faktörünün doğurganlığa olan etkisini bilmektir. Yaşla birlikte yumurta sayısı azaldığı gibi yumurta kalitesi de düştüğünden oluşan gebeliklerde spontan abortus ve kromozomal anomalili bebek gibi riskler artmaktadır. Kadınlarda gebe kalmayı etkileyen en önemli faktörlerden birisi anne yaşıdır. Anne yaşının ilerlemesiyle gittikçe azalan gebelik oranları şekil 1'de gösterilmiştir (1).

Doğurganlık 30 yaşından sonra azalmaya başlayıp 35 yaşında sonra keskin bir iniş grafisi sergiler. Bununla ilişkili olarak 40 yaşından sonra kadınlarda



Şekil 1. Yaş ve doğurganlık oranı

doğurganlık oranları %5'in altındadır. İleri yaştaki kadınlara çok daha agresif tedaviler başlamak gerekebilir. Azalan folikül sayısı ile birlikte östrojen seviyesinin düşmesi; FSH salınımında artışa neden olur. Kadınlarda, FSH düzeyi arttıkça siklus süresi kısaltmaya başlar. Siklus uzunluğundaki bu düşüş, döngüdeki folliküler fazın kısaltılması nedeniyledir. Siklus uzunluğundaki azalma laboratuvar testleri yapılmadan önce over rezervinin azaldığına dair ilk işaretler olabilir. Over rezervinin azaldığından şüphelenen bir ürolog siklusun 3. günü bazal FSH seviyesini değerlendirebilir (16). Yükselmiş FSH değeri azalmış over rezervini gösterdiği gibi azalmış invitro fertilizasyon (IVF) başarısı, artmış gebelik kayıpları gibi kötü prognozunda habercisidir (15). Ancak, maalesef normal değerlerdeki 3. FSH düzeyi iyi fertilitite potansiyelini garantilememektedir. Bazal FSH seviyesi testine ilave olarak bazı uzmanlar aynı seansta normal sınır-

lardaki bazal östradiol seviyesiyle FSH düzeyinin doğrulanması gerektiğini savunmaktadırlar (14).

Klomifen Sitrat Testi

Bazal FSH'dan daha duyarlı bir test olup siklusun 3. günü serum FSH düzeyi ölçülür ve daha sonra 5-9. günleri arasında Klomifen sitrat (100 mg/gün) verilerek 10. gününde tekrar serum FSH değeri ölçülür. Yeterli rezervi olan kadınlarda klomifen sitrat uyarımıyla östrojen ve inhibin düzeyi artarak FSH düzeyi basılır. Oysa yeterli rezervi olmayan olgulara klomifen sitrat verilmesi etki etmeyeceği için FSH düzeyi düşmeyecektir. Klomifen sitrat stimülasyonu sonrası FSH seviyesindeki yükseliş düşük over rezervi için uyarıcıdır. Siklusun 10. gün FSH ölçümünün 3. gün FSH ölçümüne kıyaslandığında sensitivitesinin yüksek spesifitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (20).

Antral Folikül Sayısı

Erken folliküler fazda vajinal ultrason ile her iki overdeki antral foliküller sayılarak over rezervi hakkında bilgi sahibi olunabilir. Antral folliküller kabaca 10 mm'nin altındaki foliküllerdir. Sayılarının (Toplam 3-10 arası) az olması; over stimülasyonuna az yanıt ve düşük gebelik oranlarıyla birliktelik göstermektedir (21).

Serum Antimülleryen Hormon (AMH) Düzeyi

Overdeki primordial foliküller seçilmiş hale geldiğinde granüloza hücreleri, AMH yapmaya başlar. Ancak, atreziye uğramış folliküllerden AMH salgılanmaz. Menstrüel siklusun herhangi bir gününde AMH ölçülebilir. Düşük AMH düzeylerinin (<1 ng/mL) over stimülasyonuna düşük yanıt, kötü embriyo kalitesi ve düşük gebelik oranlarıyla beraberlik gösterdiği bildirilmiştir (22).

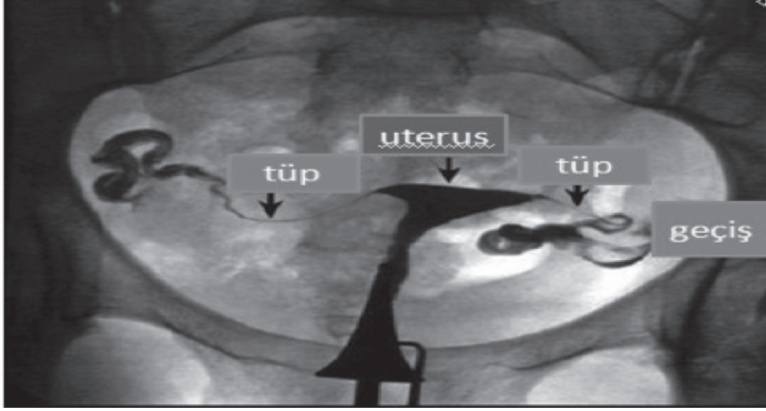
Bazal vücut ısısı (BVI) kayıtları over fonksiyonunu değerlendirmek için basit ve ucuz olan bir yöntemdir. Ovulatuvar sikluslarda bifazik veriler elde edilirken monofazik değerlerin elde edildiği hastalarda luteal fazın <11 gün olduğu kısa ısı yükselişi, ovulasyonun yokluğu veya zayıflığının göstergesidir. Bununla birlikte bazı ovulatuvar kadınlarda da monofazik BVI görülebilir. Bu nedenle bu test ovulasyon zamanını çok kesin olarak gösteremez (23). Luteal faz sırasındaki serum progesteron tayini over fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir; 3.0 ng/mL'den yüksek değerlerde ovulasyon olduğu varsayılabilir (24). Bu, midluteal fazdaki progesteron değerlendirmeleri normal kadınlarda bile geniş varyasyonlar gösterebilir luteal fonksiyonun kalitesi hakkında ek bilgiler verebilir. Spontan sikluslardaki

midluteal progesteron seviyesinin 10.0 ng/mL'den yüksek olması genelde adet fazıyla uyumlu normal endometrial histolojiyle birliktedir (25).

Ovulasyon belirleyicisi olarak idrarda LH seviyelerine bakan birtakım ticari kitler mevcuttur. İdrar LH testi LH'ın asıl pikten 18 saat önce yükselen beta subünitine karşı bir enzime bağlı immünojeniktir. Yumurtlama LH artışının başlamasından yaklaşık 36 saat sonra olur. Ovulatuvar fonksiyonu midsiklus luteal pik ile tespit etmeye çalışan bu kitlerde de güvenilirlik oldukça değişmektedir. Endometrial biyopsi ve histolojik değerlendirilme ile ovulasyon ve progesteron artışı sonucu gelişen sekretuar endometriyumun tespitiyle yumurtlamanın olduğuna dair fikir sahibi olunabilir. Siklus gününden yaklaşık iki gün geride kalmış endometrial histoloji örneklemeyle "Luteal Faz Yetmezliği" tanısı koymak artık geleneksel bir yöntem haline gelmiştir. Bu tanı yönteminin gerekliliği konusu tartışmalı olsada luteal faz yetmezliğinin önemli bir infertilite nedeni olduğu tartışmasızdır (26). The National Cooperative Reproductive Medicine Network Coutifaris; yapılan çok merkezli çalışmalar sonucunda endometrial biyopsilerin infertilite tetkikleri içinde rutin olarak yer almaması gerektiğini bildirmiştir (27). Seri transvajinal ultrasonla foliküler büyümenin takibi, daha sonra folikül boyutundaki küçülme ve ekojenik çizgilerle ovulasyonun olduğuna dair tahmin yapılabilir (28).

Servikal Faktörler

Servikal mukus üretimindeki veya sperm/mukus etkileşimindeki anormallikler nadiren infertilite nedeni olmaktadır. Servikal mukusun incelenmesiyle tedavi gerektiren bir kronik servisit



Resim 1. Histerosalpingografi

tespit edilebilir. Cinsel ilişkiden birkaç saat sonra alınan servikal mukusta canlı spermelerin incelendiği "postkoital test" günümüzde zamanlaması ve sonuçları değerlendiren kişiye göre değişkenlik göstermesi nedeniyle tartışılmakta ve fazla rağbet görmemektedir. Tanısal değeri ciddi sorgulanmakla beraber hala faydalı olduğunu savunan araştırmacılar da bulunmakla birlikte biz rutinde kullanımını önermiyoruz (29).

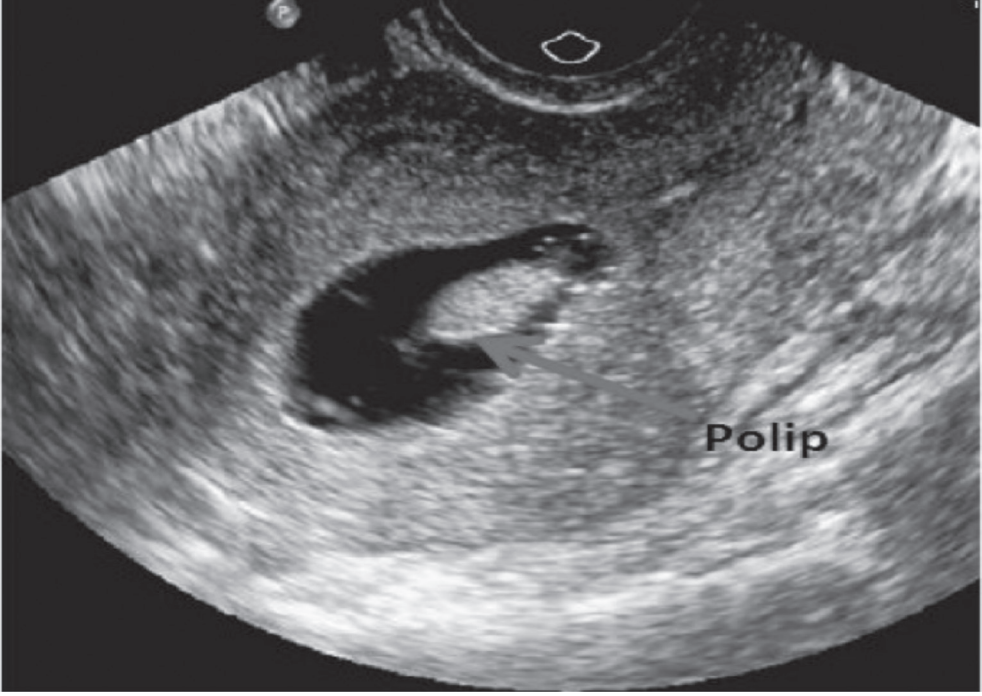
Uterin Faktörler

Uterusa ait yapısal ve fonksiyonel anormallikler infertilitenin nadir nedenlerinden olmakla birlikte infertil kadınlarda araştırılması gereken basamaklardan birisidir. Bunun için kullanılan yöntem histerosalpingografi (HSG) olup kadın infertilitesindeki etiyolojik nedenlerin %35'inin anatomik olduğu bilinmektedir. Çoğu üreme uzmanı için uterus ve tüplerin anatomisini değerlendirmek en önemli tetkiktir (5).

Bu tetkik adet kanamasının bitiminden 2-4 gün sonra çekilmelidir. Laparoskopiyeye göre daha az invaziv ve ucuzdur. Bazı vakalar için tanı yanında tedavi edici özellikleri de bulunmaktadır. HSG

uygulanan kadınların sonraki bir yıl içinde gebe kalma oranları %17-41 arasında tespit edilmiştir (30). HSG sonrası oluşan bu gebeliklerin, işlem sırasında tüpleri tıkayan mukus ve epitel tıkaçlarının atılması, tubalardan peritonea doğru olan yapışıklıkların açılması, tüplerdeki silier fonksiyonların iyileştirilmesi ve iyotlu kontrast madde ile servikal mukusun iyileştirilmesi nedenleriyle olduğu düşünülmektedir (31,32). Yapılan bu tetkik uterin kavitenin büyüklüğü ve şeklini tanımlamaya yardımcı olur. Uterusun gelişimsel anomalilerinin (Unicornuat, septalı, bikornuat uteri) veya diğer kazanılmış anormalliklerinin (Endometrial polip, submüköz myomlar, sineşi) tanımlanmasına yardımcı olur. HSG'si normal olan kadınların %13-35'inde uterusa ait patolojiler tespit edilmiştir (33).

Ultrasonografi, myom veya adenomyozis gibi uterusa ait infertiliteye neden olabilecek patolojilerin tanımlanmasına yardımcı olur. Ayrıca ultrasonografi ile pelvik patolojilere sebep olabilecek endometriomalar tespit edilebilir. Sonohisterogram ise transvajinal ultrasonografi ile steril su veya serum fizyolojik kullanılarak uterus boşluğunun şekli, polip,



Resim 2. Sonohistererogramda endometrial polip görüntüsü

submüköz myomlar ve sineşi gibi patolojilerin tanı yöntemi için son derece hassas bir yöntemdir (34).

Histeroskopi, uterin kavite değerlendirilmesi ve bununla ilişkili anormalliklerin tanısı için oldukça etkili bir yöntemdir. Aynı zamanda pahalı ve invaziv olduğu için, daha az invaziv yöntemler (HSG, sonohisterografi) tarafından tanımlanan anormalliklerin ileri değerlendirme ve tedavisi için düşünülmelidir (35,36). Bununla birlikte, açık endikasyonu olan hastalarda laparoskopi işlemi, histeroskopiye ilave edilebilir. Histeroskopi; HSG'si normal olarak tespit edilen ve tekrarlayan IVF başarısızlığı olan kadınlara önerilmelidir (37).

Tubal Faktörler

Tubal oklüzyon kadınlardaki infertilitenin önemli nedenlerinden birisidir.

Su veya lipit çözünür kontrast madde kullanılarak çekilen HSG, tubal açıklığın değerlendirilmesi için kullanılan geleneksel ve standart bir yöntemdir. Bu sayede, proksimal ve distal tubal oklüzyon, salpingitis isthmica nodosa ve tubal yapının ayrıntıları ortaya çıkarılabilir. Kontrast maddenin geçişinin yavaşlaması, loküle olması veya hiç geçmemesi fimbrial fimozis varlığını ya da peritübüler yapışıklıkları düşündürmektedir. Bu tıkanıklığın myometrial/tubal geçici bir spazmdan ya da gerçek bir oklüzyondan ayıt edilmesi için ileri tetkik gerekebilir. Laparoskopide, serviksten metilen mavisi verilerek tubalardan geçişin gözlenmesiyle kesin ayırım yapılabilir. HSG'nin dezavantajlarından biri bazı pelvik endometriozis veya adhezyonları tespit edememesidir. Buna göre

yapılan bir çalışmada, HSG'si normal olarak değerlendirilen infertil kadınların %75'inde laparoskopi sırasında pelvik patoloji tespit edilmiştir (36,37). İnfertil kadınlarda endometriozisin medikal tedavisi önerilmezken; cerrahi tedavinin hafif endometriozis olgularında bile infertiliteyi düzeltmede faydalı olabileceği bildirilmiştir. Gerçekte, tedavinin gebelik oranlarını anlamlı ölçüde artırdığı bildirilmektedir (38). Yine, dezavantajlarından bir diğeri tanıda yalancı pozitif sonuç vererek her iki tubanın açık olmasına rağmen tıkalı olduğunu düşündürebilir. Mol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HSG'de tek tubanın tıkalı olmasının gebelik sonuçlarını etkilemediği bildirilmiştir (30). HSG'nin tubal oklüzyonu tespit etmedeki sensitivitesi %65 ve spesifitesi ise %83 olarak bildirilmiştir (31).

Klamidya Antikor Testi

Gonore ve Klamidya enfeksiyonları tüplere geri dönüşümü mümkün olmayan hasarlar verebilir. Ne yazık ki hastaların %75'i asemptomatik olduğu için bunların çok büyük bir kısmına tanı konulamamaktadır. Klamidya enfeksiyonu olan ancak tanısı konulamayan kadınların %20'sinden fazlası infertildir (39). Klamidya trochomatis antikor testi pozitifliği genellikle tubal patolojilerle beraberdir. HSG ya da laparoskopide distal tubada lezyon görülen infertil kadınların %73'ü Klamidya trochomatis enfeksiyonları için sero pozitifdir (40). Bunların yaptığı pelvik enfeksiyonlar sonucunda tubal geçirgenlik ciddi olarak hasarlanmaktadır. Ancak laparoskopiyle kıyaslandığında düşük sensitivite ve yüksek yalancı pozitiflik değeri vardır (41). Öyküsünde pelvik inflamatuvar hastalık (PID) enfeksiyonu olan kadının buna se-

konder gelişebilecek tubal nedenli infertilite insidansı %12 olarak bildirilmiştir (42,43). İnfertilite insidansının iki enfeksiyon sonrası %23 ve üç enfeksiyon sonrası ise %54 gibi oldukça yüksek olduğu ortaya konulmuştur (42,43).

Peritoneal Faktörler

Peritona ait faktörler (Endometriozis, adneksiyal/pelvik adezyonlar) infertiliteye neden olabilir. Öykü ve fizik muayene çoğu zaman tanı için yetersizdir. Peritoneal faktörler infertilite tetkiklerinde başka bir etyolojik ajanın tespit edilemediği durumlarda düşünülmelidir.

Laparoskopi ile pelvik peritoneal reproduktif anatomi direkt vizüalize edilebilir. Laparoskopi ile infertil hastalardaki endometriozis tanısı ve tedavisinde mümkün olmaktadır. Özellikle şiddetli dismenoreesi olanlarda endometriozisin önemli bulgularından birisi olduğu için laparoskopi önerilmelidir. Laparoskopi için bir diğer endikasyon tubal tıkanıklık şüphesi olan hastalarda tanı ve bazen de tedavinin sağlanabilmesi amacıyla uygulanmasıdır (44). Endometriozis tüm kadınlarda %10, infertil kadınlarda ise %30-40 oranında görülür. Şiddetli endometriozis peritoneal adhezyonlara ve pelvik anatomisinin bozulmasına neden olur (45).

Sonuç olarak ürologlar kadınlarda over rezervinin değerlendirilmede kullanılan temel laboratuvar testler ve klinik bulgular hakkında fikir sahibi olmalıdırlar. Temel laboratuvar testlerinde genellikle 3. gün FSH seviyesi, östradiol düzeyi, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve serum prolaktin değerleri kullanılır. Siklusun luteal fazında ölçülen 3 ila 5 ng/mL'den daha yüksek progesteron seviyeleri gerçekleşmiş bir ovulasyon ve peşine gelişmiş bir korpus luteumun güçlü

Tablo 1. Kadınlardaki infertilite nedenleri ve temel tedavi yaklaşımları

Kategori	Laboratuvar	Tedavi
Ovulatuvar (%40)		
Polikistik over hastalığı	Normal/Düşük FSH Yüksek LH	Klomifen sitrat ya da gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu
Hipofiz mikroadenomu	Yüksek prolaktin	Kabergolin, bromokriptin
Hipotalamik amenore	Düşük FSH	
Düşük LH	Gonadotropinler	
Prematüre over yetmezliği	FSH > 40 mIU/mL	Oosit bağıışı ile IVF
İleri yaş	Yüksek FSH	IVF, oosit bağıışı, evlat edinme
Anatomik sorun (%35)		
Tubal tıkanıklık		IVF
Rahim içi patolojik durumlar (Yapışıklıklar, myom, endometriozis)		Cerrahi
Servikal faktör (%10)		
		IUI
Açıklanamayan (%15)		
		IVF

FSH: Folikül uyarıcı hormon, LH: Luteinize edici hormon, IVF: İn vitro fertilizasyon; IUI: İntrauterin inseminasyon

işaretleridir. Daha ayrıntılı bir over rezervi değerlendirmesi için klomifen testi yapılabilir.

Çok yüksek prolaktin düzeyi olan kadınlarda kranial manyetik rezonans (MR) çekilerek olası bir hipofiz tümörü ekarte edildikten sonra bromokriptin veya kabergolin ile medikal tedavisi yapılabilir. Hipotalamik yetmezlik östrojen yetersizliği, düşük vücut ağırlığı, yeme bozuklukları ve bazen anosmi ile birlikte olabilir. Polikistik over sendromu (POS), hiperandrojenizm, insülin direnci ve obezite ile ilişkili anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan heterojen bir durumdur. Bu üç tablodan herhangi birinin saptandığı durumlarda daha ileri inceleme yapılmadan ovulasyon indüksiyonu denenebilir. Ovulas-

yon indüksiyon tedavisi anovülasyon veya açıklanmamış infertilitesi olan hastalar için iyi bir tedavi seçeneğidir. Anovulatuvar hastalarda, monofoliküler gelişimi istenen sonuçtur. Açıklanamayan infertilitede, gebelik olasılığını arttırmak için için süperovulasyon arzu edilir. Kullanılan ilaçlar selektif östrojen reseptör modülatörleri, aromataz inhibitörleri ve gonadotropinler olup her birinin belirgin avantaj ve dezavantajları vardır. Başka ilave sorunu olmayan kadınların %80'inde bu tedavi sonrası ovulasyon gerçekleşerek gebelik oluşur. Ne yazık ki, prematür over yetmezliği olan (POF) kadınlar, 40 yaşından daha genç, yüksek FSH düzeyleri ve amenore ile birlikte genellikle herhangi bir ovulasyon indüksiyon rejimine yanıt vermeyen ve bazen

yumurta bağıışı gerektiren olgulardır (5). Kadınlardaki infertilite nedenleri ve temel tedavi yaklaşımları kısaca tablo 2’de özetlenmiştir (1).

Kaynaklar

1. Robins C, Carson S. Female Fertility: What every urologist must understand. *Urol Clin N Am*. 2008;35:173–81.
2. Hillier SG, van den Boogaard AM, Reichert LE, et al. Intraovarian sex steroid hormone interactions and the regulation of follicular maturation: aromatization of androgens by human granulosa cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50:640–7.
3. Inceboz U. Klinik Pratikte Yaşlanan Over. *Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler*. TJOD. 2005;2:15-20.
4. Swenson I, Havens B. Menarche and menstruation, a review of the literature. *J Community Health Nurs*. 1987;4:199–210.
5. Brugh V, Nudell D, Lipshultz L. What the urologist should know about the female infertility evaluation. *Urol Clin N Am*. 2002;29:983–92.
6. The Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Diagnostic Evaluation of the Infertile Female: a comitte opinion. *Fertil Steril*. 2012;98:302-7.
7. Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Pomerol JM, Weidner W. Guidelines on Infertility. European Association of Urology, Arnhem, Netherlands. 2004;1-58.
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE) guideline 11. Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems, Clinical Guideline. RCOG press, London 2004.
9. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Vaccination guidelines for female infertility patients. *Fertil Steril*. 2008;90:169-71.
10. The ESHRE Capri Workshop Group. Diagnosis and management of the infertile couple: missing information. *Hum Reprod Update*. 2004;10:295-307.
11. Kamel R. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010;8:21.
12. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and I. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril*. 2008;90:1-6.
13. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril*. 1991;56:192–3.
14. Shara FI, Scott RT, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:804-12.
15. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12:685-718.
16. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, et al. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995;64:1136–40.
17. Macaluso M, Wright-Schnapp TJ, Chandra A, Johnson R, Satterwhite CL, Pulver A. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril*. 2010;93:1-10.
18. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 1997;67:110–4.
19. Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod*. 1999;14:409–15.
20. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. 2006;86:807-18.
21. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF. Antral follicle count in prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2005;83:291-301.
22. Ebner T, Sommergruber M, Moser M. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Human Reprod*. 2006;21:2022-6.
23. Luciano AA, Peluso J, Koch EI, Maier D, Kuslis S, Davison E. Temporal relationship

- and reliability of clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstet Gynecol.* 1990;75:412–6.
24. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J.* 1984;288:7–9.
 25. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril.* 1994;62:54–62.
 26. Li T-C, Dockery P, Rogers AW, Cooke ID. How precise is histologic dating of endometrium using the standard dating criteria? *Fertil Steril.* 1989;51:759–63.
 27. Myers ER, Guzick DS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril.* 2004;82:1264–72.
 28. De Crespigny LC, O’Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139:636–9.
 29. Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomized controlled trial. *BMJ.* 1998;317:502–5.
 30. Mol BWG, Swart P, Bossuyt PMM, et al. Is hysterosalpingogram an important tool in predicting fertility outcome? *Fertil Steril.* 1997;67:663–9.
 31. Swart P, Mol BW, van der Veen F, et al. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology, a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1995;64:486–91.
 32. Rasmussen F, Lindequist S, Larsen C, et al. Therapeutic effect of hysterosalpingography; oil versus water soluble contrast media—a randomized prospective study. *Radiology.* 1991;179:75–8.
 33. Prevedourakis C, Loutradis D, Kallianidis C, et al. Hysterosalpingography and hysteroscopy in female infertility. *Hum Reprod.* 1994;9:2353–5.
 34. Schwarzler P, Concin H, Bosch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:337–42.
 35. Salle B, Gaucherand P, de Saint Hilaire P, Rudigoz RC. Transvaginal sonohysterographic evaluation of intrauterine adhesions. *J Clin Ultrasound.* 1999;27:131–4.
 36. Hamilton JA, Larson AJ, Lower AM, Hasnain S, Grudzinskas JG. Routine use of saline hysterosonography in 500 consecutive, unselected, infertile women. *Hum Reprod.* 1998;13:2463–73.
 37. Raziel A, Arieli S, Bukovsky I, et al. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil Steril.* 1994;62:1080–2.
 38. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20:CD001398.
 39. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2005 Supplement, Chlamydia Prevalence Monitoring Project Annual Report 2005. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, December 2006.
 40. Moore DE, Spadoni LR, Foy HM, et al. Increased frequency of serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* in infertility due to distal tubal disease. *Lancet.* 1982;2:574–7.
 41. Mol BW, Dijkman B, Wertheim P, et al. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1997;67:1031–7.
 42. Land JA, Evers JL, Goossens VJ. How to use chlamydia antibody testing in subfertility patients. *Hum Reprod.* 1998;13:1094–8.
 43. Coppus SF, Opmeer BC, Van der Veen F. The predictive value of medical history taking and *Chlamydia* IgG ELISA antibody testing (CAT) in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: a clinical prediction model approach. *Hum Reprod.* 2007;22:1353–8.
 44. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Committee opinion: role of tubal reconstructive surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2012;97:539–45.
 45. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002;77:1148–55.

Erkek İnfertilitesinde Endokrin Değerlendirme

Dr. Muharrem Özkaya, Dr. Abdullah Demirtaş, Dr. Oğuz Ekmekçiöğlü

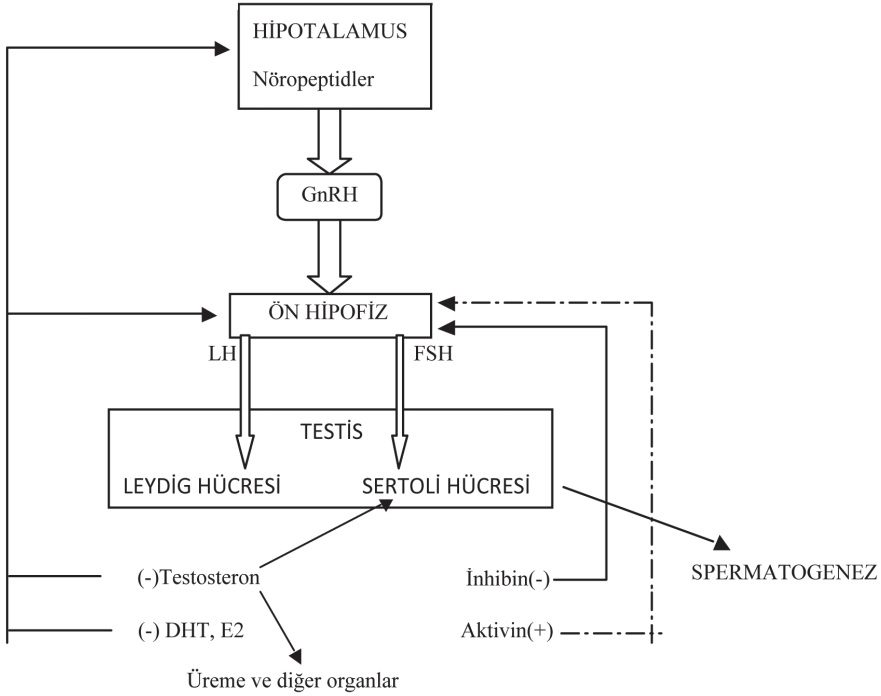
Erkek fertilitesi için normal çalışan hormonal sistemin varlığına ihtiyaç duyulur. İnfertil erkeğin endokrin değerlendirilmesinde amaç, spermatogenezi olumsuz etkileyecek hormonal bozukluğun mevcut olup olmadığını saptamaktır. Dikkatli alınan öykü, fizik muayene ve bulguları destekleyen laboratuvar tetkikleri ile infertiliteye neden olan endokrin bozukluğun saptanması ve tedavisinin planlanması mümkün olabilmektedir. Erkek infertilitesinde endokrin nedenler tüm infertil olguların %3'ünü oluşturmaktadır (1).

Erkek Üreme Sisteminin Hormonal Kontrolü

Erkek üreme sisteminde hormonal kontrol hipotalamo-hipofizer-testiküler (HHT) aks tarafından sağlanmaktadır (2,3) (Şekil 1). Bu mekanizma, santral sinir sisteminin yüksek merkezleri ile hipotalamus, hipofiz bezi, testisler ve periferik dokulardan oluşur. Birbiriyle uyum içinde çalışarak, aksın her seviyesinde salınan hormonlar aracılığıyla pozitif ya da negatif feedback sinyalleriyle testiküler fonksiyonun kontrolünü ve koordinasyonunu düzenler (1).

Hipotalamus ve Hipofiz Bezi

Santral sinir sisteminden hipotalamusa gelen noradrenerjik ve dopaminerjik uyarılar, burada median preoptik alandaki nöronlardan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sentezini ve salınımını kontrol etmektedir (3). Bir decapeptid olan GnRH, hipofizer portal sisteme pulsatil olarak salınır ve hipofiz ön lobundan gonadotropinlerin sentez ve salınımını kontrol eder. Bu gonadotropik hormonlar, lüteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormondur (FSH). LH, testiküler düzeyde, Leydig hücrelerindeki G-proteini ile kenetli reseptörüne bağlanarak testosteron ve estradiol sentez ve salınımını uyarır. FSH ise Sertoli hücrelerini uyararak androjen bağlayıcı protein, inhibin ve çeşitli büyüme faktörlerinin üretilmesini sağlar (2). GnRH'dan başka, hipofizde, lokal olarak üretilen bir peptid olan aktivin de FSH salgılanmasını uyarıcı etkiye sahiptir (4). Polipeptid bir hormon olan prolaktin de hipofiz bezinden sentezlenir ve salınır. Serumdaki yüksek prolaktin düzeyi testosteron sentezini baskılamaktadır (3,5,6).



Şekil 1. Hipotalamo-hipofizer-testiküler aks

Testisler

Temel olarak testisler; Leydig hücreleri, Sertoli hücreleri ve germ hücrelerinden meydana gelmektedir. Testosteron, Leydig hücrelerinde kolesterolden sentezlenerek sekonder seks karakterlerinin gelişmesini, spermatojenезi, libidoyu ve ereksiyonu sağlar. Ayrıca, GnRH ve LH'un sentez ve salınımını inhibe eder. Testosteron, dolaşımında albumine ve seks hormon bağlayıcı proteine (SHBG) bağlı olarak bulunur. Bağlı testosteron da hücrelere girip metabolik etkiyi gösteren %2'lik serbest form ile denge halindedir. Testosteron, testiste ise, spermatojenез için gerekli yüksek intratübüler konsantrasyonu sağlamak için androjen bağlayıcı proteine bağlanır. Testosteron esas olarak periferik dokuda, kısmen de testiste 5α -redüktaz enzimi ile dihidrotestoste-

rona (DHT) dönüştürülür (4). DHT, embriyogenez sırasında eksternal virilizasyonu sağlamakla beraber normal prostat büyümesi, testislerin inişi, dış genitalerin gelişmesi ve erkek tipi saç dökülmesi için de gereklidir (5). Testosteron ayrıca aromataz enzimi ile estradiole dönüştürülür. Östrojen, GnRH ve LH sekresyonunun düzenlenmesinde rol alır (6,7).

Germ hücrelerin farklılaşması için Sertoli hücre fonksiyonu gereklidir (8). Sertoli hücrelerinin fonksiyonunu FSH reseptörlerine bağlanarak düzenleyen en önemli hormon FSH olmakla beraber tiroid hormonu, büyüme hormonu (GH), insülin-benzeri büyüme faktörü-I (ILGF-1), aktivin, follistatin ve diğer büyüme faktörleri de bu düzenleme sürecinde rol oynar (9,10). Sertoli hücreleri, inhibin adı verilen, α ve β alt ünitelerinden oluşan bir hormon üretir. Erkeklerde aktif

form olan inhibin B, hipofiz düzeyinde etki ederek FSH üretimini seçici olarak inhibe eder (5,6). İnhibin B, aynı zamanda, testiküler parakrin etkiyle spermatogenezi düzenler (10-12). İnhibin, FSH ve T, spermatogenezin başlaması, matürasyonu ve sürekliliğinin sağlanmasında önemli rol oynamaktadırlar (13). Hipofizin yanı sıra Sertoli hücrelerinden de salınan aktivin, FSH salınımını yine hipofiz üzerinden uyarmaktadır (4). Spermatogenez için FSH'nın çok önemli olduğunun bilinmesine karşın, genetik mutasyon ile FSH ve FSH reseptör geni olmayan farelerin fertil kalabildiğinin gösterilmesi, FSH'nın spermatogenez için mutlak gerekli olmadığını düşündürmüştür (7). Benzer şekilde, yapılan çalışmalarda, spermatogenez için, kök hücre faktörü gibi başka faktörlerin de mutlak gerekliliği saptanmıştır (8).

Endokrin Değerlendirme Endikasyonları

1. Sperm konsantrasyonu <10 milyon/ml
2. Cinsel işlev bozukluğu
3. Endokrin bozukluğa veya ciddi testiküler yetmezliğe ait klinik bulgular (10).

Klinik Değerlendirme

Klinik değerlendirmenin amacı, hastada, T üretiminde mi yoksa etki göstermesinde mi bir bozukluk olduğunu, anormalliğin sebebini ve hormon tedavisinin infertiliteyi düzeltip düzeltmeyeceğini saptamaktır. HHT akstaki herhangi bir kesinti hipogonadizme ve/veya infertiliteye yol açabilir (1). Buna göre, klinik değerlendirme dikkatli alınan tıbbi öykü ile başlamalıdır. Hastanın cinsel işlev ve libido durumu, çocukluk çağı ve gelişimi sırasında doğmalık anomaliler, puberte gecikmesi, ailesel endokrin hastalık varlığı, anosmi (Koku alma

bozukluğu), görme alanı defektleri ve galaktore sorgulanmalıdır. Tek veya iki taraflı inmemiş testis öyküsü varsa fertilizasyon kapasitesinde önemli derecede azalma olabilir (10). Ailede interseks öyküsü varsa, androjen reseptör anomalileri akla gelmeli ve X'e bağlı kalıtım paterninden dolayı dayıların fiziki özellikleri de sorgulanmalıdır (15). Hastanın mesleği ve yaşadığı ortam da önemlidir. Bazı pestisidler, serum estradiol seviyesini yükseltmekte ya da kurşun maruziyeti testosteronun baskılanmasına neden olmaktadır (7,8). Narkotik maddeler ile daha çok halter ve vücut geliştirmede kullanılan, dışarıdan alınan androjenik steroidler gonadotropin salınımını inhibe ederek endojen T üretiminin azalmasına neden olabilir (9).

Fizik muayenede, virilizasyon eksikliği, önükoid yapı, jinekomasti ve jinekooid dağılım gösteren pubik kıllanma olup olmadığına dikkat edilmelidir. Jinekomasti varlığı, prolaktin yüksekliği veya östrojen anormalliğinin göstergesi olabilir (12). Görme alanı defektleri, galaktore ve sık tekrarlayan baş ağrıları gibi klinik bulgular hipotalamik veya hipofizer kaynaklı tümörün habercisi olabilir. Fizik muayenede ayrıca, penisin boyutuna, testislerin kıvam ve büyüklüğüne, parmakla rektal muayene ile prostata bakılmalıdır.

Prepubertal başlangıçlı hipogonadizmde önükoid yapı, tiz ses, zayıf iskelet kas sistemi gelişimi ve küçük sert testisleri içeren infantil genitalya görülürken erkek tipi saç dökülmesi beklenmez. Embriyogenez sırasında, Leydig hücre fonksiyonunda veya androjen aktivitesinde sorun olursa hipospadias, inmemiş testis veya mikrofallus oluşabilir. Prostata olmaması, 5 α -redüktaz eksikliğiyle ilişkilidir (5). Postpubertal başlangıçlı hi-

pogonadizm ise yeni ortaya çıkan libido kaybı ve/veya ereksiyon sorunu, yüzde kılınmanın azalması ve kırışıklığın artmasıyla karakterizedir. Testislerin bazen küçük ve hafif yumuşak olması dışında dış genitaler ve kas iskelet sistemi genellikle normaldir. Testosteron/estradiol oranındaki dengesizlik sonucu oluşabilen jinekomasti her iki başlangıçlı hipogonadizmde de görülebilir (7). Değişik hipogonadizm dereceleriyle ilişkili olarak tiroid hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, kan diskrazileri ve malnütrisyonun, diabetes mellitusun ve metabolik sendromun eşlik ettiği kronik hastalıklar birlikte bulunabilir.

Laboratuvar Bulguları

Dolaşımdaki T, LH ve FSH değerlerinin ölçülmesi, hastanın hipogonadizminin HHT aks, testisler ya da androjen sentez veya işlevindeki defektten mi kaynaklandığını değerlendirmeye olanak sağlar. LH ve FSH'ın pulsatil olarak ve testosteronun diürenal varyasyonla salınması, hormon ölçümleri için örneklerin sabah alınmasını gerektirir. Hormonların periferik kandan ölçümleri esnasında 10-20 dakika ara ile alınacak kan örneklerinin bir araya getirilmesinden sonra ölçüm yapılmasının daha sağlıklı olacağı bildirilmişse de, bu yöntemin klinik bulgular ile laboratuvar bulgularının uyuşmadığı durumlarda kullanılması, genellikle sabah alınacak tek numunenin yeterli olacağı önerilmektedir (4). Dolaşımdaki testosteron düzeyleri, testiküler Leydig hücre fonksiyonunu yansıtır. Dışarıdan androjen alımı veya metabolik anormallikler androjen seviyesini artırır. Doğumsal adrenal hiperplazi, en sık endojen androjen artışına yol açan hastalıktır. Androjen fazlalığı, adrenal ya da testiküler tümörlerde de görülür.

Leydig hücreli tümörler palpasyonla ele gelemeyebileceğinden androjen fazlalığında testislerin ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerekir.

Testosteronun dokulara girme oranını etkileyen SHBG düzeyindeki değişiklikler, serbest testosteronun yanlış ölçülmesine sebep olabilir. SHBG, hipotiroidi ile azalırken hipertiroidi, östrojen kullanımı ve yaşlanmayla artmaktadır. Bazı obez hastalarda da, SHBG azlığına bağlı olarak testosteron seviyeleri düşük saptanmıştır (22). Serbest testosteronu ölçmek yerine total testosteron ile birlikte SHBG düzeyinin ölçülmesi klinik düzenlemelerle birlikte daha doğru sonuç verebilir (19,20). LH salınımı, dolaşımdaki testosteronun inhibitör feedback etkisiyle düzenlendiğinden, testiküler hasarı olan hastada serum LH seviyeleri Leydig hücre fonksiyonunun yeterliliğini yansıtır. Testiküler hasarlı hastada, LH seviyeleri artarken, hipotalamo-hipofizer yetmezlikli hastada ise azalır. Serum FSH seviyeleri ise infertil erkekte seminifer epitel durumunu göstermektedir. Azoospermik erkeklerde, germ hücrelerinin şiddetli hasarına bağlı olarak serum FSH seviyeleri genellikle yüksektir. Ancak, FSH'ın normal olması spermatogenezin de normal olacağını göstermeyebilir. Serum FSH değerinin erkeklerde normal aralığının 1.4-18.1 IU/L olması gerektiği kabul edilmesine rağmen yakın zamanda yapılan bir çalışmada, FSH değerinin 4.5 IU/L'nin üzerinde olmasının sperm morfolojisinin ve konsantrasyonunun bozuk olabileceğini öngörmeye önemli olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, erkek infertilitesinde, serum FSH seviyesi değerlendirilirken, üst sınırın yeniden düzenlenmesine ihtiyaç duyulduğu ve 4.5 IU/L'nin üzerindeki seviyelerin anormal kabul edilmesi gerektiği önerilmektedir (1).

Hipofiz tümörlerinde, bazı ilaçların alımında, stres ya da idiyopatik nedenlerle prolaktin seviyeleri yükselebilir. Hiperprolaktinemiye bağlı olarak gonadotropin ve T düzeyleri düşebilir. İnfertilitenin standart değerlendirilmesinde, rutin prolaktin ölçümü önerilmemektedir (26). Prolaktin ölçümü, erektil işlev bozukluğu, santral sinir sisteminde tümör şüphesi olan ve prolaktin salınımını arttıran ilaç kullanan hastalarda yapılmalıdır. Hipofizer tümör saptandıysa adrenokortikotropik hormon, tiroid stimüle edici hormon (TSH), GH ve insülin-benzeri büyüme hormonu (ILGH) seviyeleri ölçülmelidir (21). Testiste, Sertoli veya Leydig hücreli tümörler östrojen salgılanmasına neden olabilirler. Obez veya karaciğer hastalığı olanlarda da periferik östrojen fazlalığı görülebilir (25). Estradiol seviyeleri ise jinekoma, testiste kitle, dışarıdan östrojen kullanım öyküsü veya androjen rezistans bulguları olan hastalarda ölçülmelidir. 5 α -redüktaz eksikliği bulguları mevcudiyetinde DHT ölçümü yapılmalıdır. Hipotiroidizm, sperm sayısı, morfolojisi ve motilitesi ile birlikte erektil fonksiyonu da olumsuz yönde etkilediğinden sperm anormallikleriyle beraber erektil disfonksiyonu olan hastalarda tiroid hormon ölçümü yapılmalıdır (2).

İnhibin B, inhibinin fizyolojik olarak etkin formu olup antimülleryen hormon (AMH) ile birlikte, Sertoli hücre fonksiyonunu yansıtır (3). Esas olarak, testislerde üretilerek hipofiz bezinden FSH sentez ve salınımını inhibe eder (4,8,9). Buna göre inhibin B, anormal spermatogenezin göstergesi olarak kullanılabilir (10-12). Serum inhibin B seviyesi tek başına obstrüktif olmayan azospermili erkeklerde spermatogenezin belirteci olmakta yetersiz bulunmuştur (3). Ancak,

diğer bir çalışma, inhibin B düzeyi ölçümünün fertilitte durumunu belirlemede, FSH ve LH'dan daha iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir (4).

Aktivinler, β alt üniteleri birbirine disülfid bağlarıyla bağlanmış homodimerlerdir. Follistatin ise aktivinlerin biyoyararlanımını düzenleyen yüksekafiniteli aktivin-bağlayıcı proteindir. Aktivin A ve follistatin dolaşımında beraber bulunurlar. Aktivin A seviyeleri, kontrol gruplarına göre obstrüktif azospermilerde anlamlı olarak düşük bulunurken çeşitli sperm bozukluklarında ise yüksek bulunmuştur (5). Follistatin/aktivin A oranı, dolaşımdaki aktivin A'nın tamamının follistatine bağlı bulunduğunu ve aktivinin hipofizer endokrin etkisinin olmadığını göstermiştir (5).

Yukarıdaki bilgilere göre ilk hormonal değerlendirmede en azından FSH ve serum T seviyelerine bakılmalıdır. T seviyesi düşükse LH ve prolaktin seviyelerine bakılmalı, T, total ve serbest (veya biyoyararlı) olarak tekrar ölçülmelidir. Serum gonadotropin seviyeleri pulsatil salınıma bağlı olarak değişkenlik gösterse de, bir hastanın klinik endokrin durumunu saptamak için tek ölçüm genellikle yeterli olmaktadır.

Uyarı Testleri

HHT aksın işleyişini kontrol etmek amacıyla dinamik testler de yapılabilir. Bu testler, GnRH ve insan koryonik gonadotropin (hCG) uyarı testleridir (19). GnRH testinde, 100 μ g GnRH bolus olarak enjekte edilip 30., 60. ve 90. dakikalarda plazma LH ölçümleri yapılır. LH bazal seviyeye göre iki katından daha fazla artarsa test normal olarak kabul edilir. hCG testiyle ise, testislerin testosteron salınım kapasitesi değerlendirilebilir. Buna göre, 1500-5000 IU hCG'nin

Tablo 1. Hormonal durum, semen analizi ve klinik tanı ilişkisi

	Oligospermi	Azoospermi
FSH, LH ↑ T ↓	Primer testiküler yetmezlik	Primer testiküler yetmezlik
FSH ↑ LH, T N	İzole spermatogenez yetmezliği	İzole spermatogenez yetmezliği
FSH, LH, TT ↓	Hipogonadotropik hipogonadizm	Hipogonadotropik hipogonadizm
FSH, LH, T N	Endokrin olmayan nedenler	Retrograd ejakülasyon, Ejakülatör kanal obstrüksiyonu, Doğumsal vaz deferens agenezisi, Germ hücre bozukluğu
FSH N, LH, T ↑	Kısmi androjen direnci	

N: Normal, FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, LH: Luteinize edici hormon, T: Testosteron

tek doz kas içine uygulamasından 5 gün önce ve hCG uygulanmasından sonraki testosteron seviyeleri ölçülür. Testosteron seviyesinde, öncesine göre iki katından daha fazla artış saptanması, cevabın normal olduğunu gösterir.

Semen Analizi ve Hormonal Durumun Klinik İlişkisi

Ejakülât hacminin düşük olması ya da ejakülâtın hiç olmaması retrograd ejakülasyon, ejakülatör kanal obstrüksiyonu, duktus deferens agenezisi ya da germ hücre bozukluğu ile birlikte hipogonadizmi düşündürmelidir (13). Azoospermi varlığında, testis hacmi ve semen fruktoz seviyesi normal ise proksimal düzeyde obstrüktif bozukluk düşünülmelidir. Bu hastaların üçte birinde seminifer tübüllerde hafif yetersizlik veya spermatogenezde matürasyon duraklaması olabilir (21).

Erkek İnfertilitesinde Endokrin Nedenlerin Ayırıcı Tanısı

1. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Bu patolojide, LH ve FSH salgınlamında yetersizlik vardır. LH ve FSH uyarısı olmadığında, testislerdeki Leydig hücre-

lerinden testosteron salınamaz ve spermatogenez duraklar.

A. İzole Hipogonadotropik Hipogonadizm (IHH)

Hipotalamustan izole olarak GnRH salgınlamındaki yetersizliğe bağlı gelişmektedir ve klasik formu Kallmann Sendromu olarak bilinir. GnRH uyarısı olmadan hipofiz bezinden gonadotropinler salgınlamaz. GnRH'ın hipotalamustan olfaktor bölgeye göç etmesindeki bozukluktan dolayı tabloya anozmi de eşlik eder. Ayrıca, inmemiş testis, mikropenis ve jinekometri görülebilir (23). Bu sendrom, KAL-1 gen mutasyonu ile ilişkili olup insidansı 10000 erkekte 1'dir (22,23). Beraberinde, yarı damak eşlik ettiği orta hat yüz defektleri, renk körlüğü, sağırılık ve renal agenezi de bulunabilir. Erişkin başlangıçlı veya kazanılmış IHH olarak adlandırılan, bir IHH çeşidi olan formda hastalar erektil disfonksiyon ve/veya yeni başlayan infertilite, düşük testosteron seviyelerine rağmen düşük gonadotropin seviyeleri ve bazen de oligospermi ile karşımıza çıkar. Bu durum yaşlanmanın bir sonucu olmayıp IHH'nın geç-başlangıçlı formu ile ilişkilidir (24).

B. Diğer Genetik Hipotalamik Hastalıklar

Hipogonadotropik hipogonadizmle ilişkili diğer hipotalamik bozukluklar arasında Laurence-Moon-Biedl Sendromu, ailesel serebral ataksi ve Prader-Willi Sendromu yer alır (25).

C. Hipofizer Hastalıklar

- a. **İzole LH veya FSH Eksikliği:** LH yokluğunda, Leydig hücreleri uyarılmayacağından normal androjenizasyonu sağlayacak yeterli testosteron üretilmez. Fertil önkoidizm olarak da adlandırılan bu olgularda önkoid vücut yapısı, büyük testisler ve az sayıda sperm içeren düşük ejakülat hacmi vardır. Ancak, FSH üretimi normal olduğundan spermatogenez uyarılır. Nadiren de olsalar hastalar FSH eksikliği ve infertilite ile başvurur. FSH yetersizliğine bağlı oligospermi veya azospermi görülebilir. Bu hastalarda LH/testosteron aksı normal olduğundan androjenizasyon normaldir (26).
- b. **Kraniyofarinjyoma:** Rathke poşu artıklarından gelişen benign tümörlerdir. Genellikle, doğumdan itibaren yavaş yavaş büyürler. Karakteristik olarak hipofiz boşluğunda, optik kiazma ile bitişik olarak büyürler. Sıklıkla, geniş ve kistik yapıda olup, sella tursikayı invaze eder, hipofiz hormonlarının salınımını baskılar ve optik kiazmayı sıkıştırırlar. Bundan dolayı, hastalarda hipofizer hipofonksiyon, prolaktin yüksekliği, şiddetli baş ağrıları, erektil disfonksiyon ve erişkin erkekte baskılanmış spermatogenez görülür (27,28).
- c. **Hipofizer Tümörler:** Bu tümörler genellikle prolaktin üretirler (21). Erkeklerde, prolaktin salgılayan tümörler

tanı anında makroadenom olma eğiliminde olup sıklıkla cinsel işlev bozukluğu ile başvururlar. Tümör, hipofizer dokuya bası yapar ve gonadotropin salınımını inhibe eder. Tümörler GH ve adrenokortikotropik hormon salgılayarak hastaların, bu hormonların fazla üretilmesine bağlı gelişen gigantizm, akromegali ve Cushing Sendromu bulgu ve belirtileriyle başvurmalarına sebep olur. FSH üreten tümörler, erkeklerde karakteristik olarak orta yaşlarda saptanmakta olup erektil disfonksiyon, oligospermi ve görme bozukluklarına neden olmaktadır.

Prolaktin salgılamayan hipofizer tümörler, hipofizer portal dolaşıma dopamin salınımını azaltan nörojenik yolları engelleyerek çok yüksek olmayan düzeylerde de olsa prolaktin seviyelerinde artışa neden olabilir. Bu tümörler de gonadotrop hücrelere bası etkisiyle LH ve FSH salınımını engellerler.

- a. **İnfiltratif Hastalıklar:** Hipofiz bezini tutan histiyozis X, amiloidoz, sarkoidoz ve infeksiyöz granümatöz hastalık gibi infiltratif hastalıklardır (21,29). Orak hücreli anemi ve talasemi gibi kronik kan transfüzyonu gerektiren hastalıklar ve hemokromatoz dolaşımdaki demir oranını arttırıp hipofiz bezinde demir birikimine yol açarak hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilir (30). Hipotalamus ve hipofiz bezindeki lezyonun tümör mü yoksa infiltratif hastalık mı olduğunu saptamak için görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekmektedir.

Bununla ilişkili olarak 4122 adet hipofizer lezyonun histopatolojik sınıflandırılmasının yapıldığı bir derlemede olguların %86'sı adenom, %3.2'si krani-

yofarinjiyom, %1.1'i inflamatuvar lezyon ve diğerleri de metastaz, kordoma ve kistik neoplastik olmayan lezyonlar olarak saptanmıştır (32).

- b. Hipofizer İnfarkt/Apopleksi:** Bu tabloda, hipofiz içine ani şiddetli kanamaya bağlı geri dönüşümsüz hipofizer fonksiyon bozukluğu oluşur. Bu durum, hipofizer tümör içine kanamaya sekonder olarak gelişir. Genellikle, öncesinde şiddetli baş ağrısı görülür.
- c. Travmatik Beyin Hasarı:** Kafa tabanına alınan travma hipofizer hormon sekresyonunu azaltabilir (33,34).
- d. Ciddi ve Kronik Hastalıklar:** Miyokard infarktüsü, ileri derece yanıklar ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi ciddi hastalıklar hipotalamo-hipofizer aksı baskılar. Hipogonadizmin derecesi, hastalığının şiddetiyle doğru orantılıdır (35). Kronik hastalıklar ise sadece hipotalamo-hipofizer aksı değil, direkt olarak testisleri de baskılar.
- e. İlaçlar:** Dışarıdan alınan androjenler, gonadotropinleri ve dolayısıyla testislerden sperm üretimini baskılar. Bu hastalarda, T seviyeleri yüksek, gonadotropin seviyeleri baskılanmış, prolaktin seviyeleri normal ve sıklıkla T'un E2'a artmış amomatizasyonuna bağlı olarak E2 seviyeleri yüksek saptanır. Testosteronun kötüye kullanımı üriner T ve epitestosteron ölçümü ile aydınlatılır. Normalde, bu oran 1:1 iken steroid kullanımında 6:1'e çıkmaktadır (39).
- f. Konjenital Adrenal Hiperplazi:** Erkeklerde konjenital adrenal hiperplazi, 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı olarak 17-hidroksiprogesteronun kortizole dönüştürülememesi sonucu oluşur (24). Kortizol üretiminin azalması hipofiz bezinin uyarılarak

daha fazla adrenokortikotropik hormon üretilmesine ve bu da androstenedion, dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat gibi adrenal androjenlerin ve testosteronun daha da fazla üretilmesine yol açar. Adrenal androjenlerdeki bu artış endojen gonadotropin salınımını baskılar. Böylece, testisler FSH tarafından uyarılamaz ve spermatogenez baskılanmış olur. Dolayımındaki yüksek adrenal androjen seviyesi, erken puberte oluşmasına, epifiz plaklarının erken kapanmasına ve dolayısıyla hastanın genetiğinin gerektirdiğinden daha kısa boylu olmasına sebep olur. Testisler küçük olmasına karşın fizik muayenede, adrenal rest tümörler saptanabilir (40). Benzer bulgular, 11 β -hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazide de görülebilir. Bu hastalıkta, bunlara ek olarak sıklıkla hipertansiyon eşlik eder (41).

2. Testiküler Yetmezlik

Testiküler yetmezlikli erkekler iki grupta incelenebilir.

- I. Leydig hücrelerinin ve germ hücrelerinin birlikte fonksiyon bozukluğu olan primer testiküler yetmezlik veya hipergonadotropik hipogonadizm tablosu. Burada, laboratuvar bulguları yüksek gonadotropin, düşük T seviyeleri ve şiddetli oligozoospermi veya azoospermiyle karakterizedir.
- II. Leydig hücre fonksiyon bozukluğunun eşlik etmediği spermatogenetik hasarı olan primer germ hücre hasarı tablosu. Burada ise FSH seviyeleri yüksek iken LH ve T seviyeleri normal olarak saptanır ve oligoastenozoospermi veya azoospermi eşlik eder.

A. Primer Testiküler Yetmezlik

- a. **Klinefelter Sendromu:** Primer testiküler yetmezliğin en sık nedenidir. Prevelansı 100.000 erkek canlı doğumunda 156 olarak rapor edilmiştir. Bu hastaların tanısındaki zorluklar nedeniyle pratikteki prevalansının daha da fazla olduğu düşünülmektedir (42,43). Genellikle, FSH ve LH seviyeleri belirgin şekilde yüksekken T seviyeleri değişken olabilir. Olguların yarısında, T düşüklüğü mevcuttur. Genellikle infertilite yakınması ile başvururlar ve çoğunluğu azoospermiktir.
- b. **Anorşi, Otoimmün Testiküler Yetmezlik ve Torsiyon:** Kaybolan testis sendromu veya anorşi, doğumda normal karyotipli ve skrotumu boş ancak normal dış genitalya ile karakterizedir. Kaybolan testis teriminin kullanılma sebebi, normal dış genitalyanın olması için embriyolojik gelişim sırasında fonksiyonel testiküler dokunun varlığının şart olmasıdır. Bu durum, iki taraflı inmemiş testisle karıştırılmamalıdır. Otoimmün testiküler yetmezlik ise tek başına bir bozukluk olarak veya iki sendromun birden fazla endokrin sistemi içeren bir karışımı olarak karşımıza çıkabilir. Leydig hücrelerine karşı oluşan antikolar testiküler yetmezlik ile sonuçlanır. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt grubu bulunur. Tip 1, 21. kromozomdaki defektile ilişkilendirilmiştir (55). Testis torsiyonu, testis parankiminin damarsal yetersizliği ile ortaya çıkar. İskemi süresi germinal epitelyum hasarı ile doğru orantılıdır. İskemi süresinin uzaması, Leydig ve Sertoli hücrelerinde de ciddi hasara yol açar (sokol56).

B. Primer Germ Hücre Hasarı

Puberte sonrası viral ya da bakteriyel orşit, kemoterapötik ajanlar, radyasyon ve çevresel toksik maddeler primer germ hücre hasarına neden olabileceği gibi bu durum idiyopatik de olabilir (57). Sonraki dönemlerde paternal geçişli kromozom hasarıyla sonuçlanabilir (58).

3. 5 α -Redüktaz Eksikliği

Bu bozuklukta, hafif T yüksekliği, DHT seviyelerinde şiddetli düşüklük, normal LH ve FSH seviyeleri saptanır. T'un DHT'ye dönüştürülmesindeki yetersizlik sonucu DHT'ye duyarlı organlar normal olarak gelişemez. Hastalar şüpheli genitalya ile prostat gelişiminin ve pubertede virilizasyonun anormal olması arasında değişen yelpazedeki bulgularla başvurabilir (4,5).

4. Androjen Direnci

T'un androjen reseptörlerine duyarlılığına bağlı olarak T ve estradiol seviyeleri yüksek, LH seviyeleri sınırda yüksek FSH seviyeleri ise normal olarak saptanır. Androjenlerin etkinlikleri, X kromozomunun uzun kolunda yer alan Xq11-12 gen bölgesindeki androjen reseptör geni tarafından kodlanan androjen reseptörleri aracılığıyla düzenlenir. CAG tekrarı içeren bölgelerin uzunluğu populasyonda değişkenlik göstermekle birlikte androjen reseptör aktivitesiyle ters orantılıdır. İnfertil erkeklerde, CAG tekrarı uzunluğu daha fazla saptanmıştır (59). Androjen reseptör defekti, T'a hücre cevabının yetersiz olmasına neden olur ve buna bağlı olarak serumda LH seviyesi artar. Hipofiz bezindeki androjen reseptörleri de T'un feedback inhibisyonuna duyarsız olduğu için fazla miktarda LH salınmaya devam eder. T, aromatisasyon ile E2'e çevrildiğinden,

genellikle serum estradiol seviyeleri de yükselir. Değişen T/E2 oranları sıklıkla jinekomasti oluşmasına neden olur. Hastaların klinikleri, reseptör fonksiyon bozukluğunun şiddetine bağlı olarak değişiklik gösterir (60). Tam androjen duyarsızlığında (Testiküler feminizasyon) hasta, yetersiz pubik ve koltukaltı kıllanması, primer amenoresi, normal meme gelişimi olan XY karyotipinde bir kadın fenotipiyle karşımıza çıkar. Serum T ve E2 seviyeleri belirgin olarak artmış olup, bu artış normal kadınsı bir yaşam biçimine yol açar. Kısmi androjen direnci olan hastalarda (Reifenstein Sendromu), şüpheli genitalya görülür. Androjen direncinin en hafif formunda ise normal erkek fenotipi görülmekle birlikte spermatogenez anormaldir.

Kaynaklar

1. Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology*. 1997;50:659-64.
2. McLachlan RI. The endocrine control of spermatogenesis. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000;14:345-62.
3. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003;9:9-23.
4. Sokol R, Swerdloff R. *Endocrine Evaluation. Infertility in the male*. 3rd ed. Editör: Lipschultz LI, Howards ST St. Louis, Mosby-year book; 1997;10-8.
5. Barraclough CA, Wise PM, Selmanoff MK. A role for hypothalamic catecholamines in the regulation of gonadotropin secretion. *Recent Prog Horm Res*. 1984;40:487-529.
6. Bilezikjian LM, Blount AL, Leal AM, Donaldson CJ, Fischer WH, Vale WW. Autocrine/paracrine regulation of pituitary function by activin, inhibin and follistatin. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;225:29-36.
7. de Kretser DM, Meinhardt A, Meehan T, Phillips DJ, O'Bryan MK, Loveland KA. The roles of inhibin and related peptides in gonadal function. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;161:43-6.
8. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27:485-534.
9. Magrini B, Ebner JR, Burckhardt P, Felber JP. Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43:944-7.
10. Klemcke HG, Bartke A, Borer KT. Regulation of testicular prolactin and luteinizing hormone receptors in golden hamsters. *Endocrinology*. 1984;114:594-603.
11. Sokol RZ. Endocrinology of male infertility: evaluation and treatment. *Semin Reprod Med*. 2009;27:149-58.
12. Hughes IA. Minireview: sex differentiation. *Endocrinology*. 2001;142:3281-7.
13. Longcope C, Sato K, McKay C, Horton R. Aromatization by splanchnic tissue in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58:1089-93.
14. Ismail AA, Barth JH. Endocrinology of gynaecomastia. *Ann Clin Biochem*. 2001;38:596-607.
15. Petersen C, Soder O. The sertoli cell--a hormonal target and 'super' nurse for germ cells that determines testicular size. *Horm Res*. 2006;66:153-61.
16. Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis. *Cell Tissue Res*. 2005;322:133-40.
17. de Kretser DM, Buzzard JJ, Okuma Y, O'Connor AE, Hayashi T, Lin SY, et al. The role of activin, follistatin and inhibin in testicular physiology. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;225:57-64.
18. Clarke IJ, Rao A, Fallest PC, Shupnik MA. Transcription rate of the follicle stimulating hormone (FSH) beta subunit gene is reduced by inhibin in sheep but this does not fully explain the decrease in mRNA. *Mol Cell Endocrinol*. 1993;91:211-6.
19. Burger HG. Inhibin, a member of a new peptide family. *Reprod Fertil Dev*. 1989;1:1-13.
20. Tong S, Wallace EM, Burger HG. Inhibins and activins: clinical advances in reproductive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:115-27.
21. Kolb BA, Stanczyk FZ, Sokol RZ. Serum inhibin B levels in males with gonadal dysfunction. *Fertil Steril*. 2000;74:234-8.

22. Jarow JP, Zirkin BR. The androgen micro-environment of the human testis and hormonal control of spermatogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1061:208-20.
23. Levallet J, Pakarinen P, Huhtaniemi IT. Follicle-stimulating hormone ligand and receptor mutations, and gonadal dysfunction. *Arch Med Res.* 1999;30:486-94.
24. Blume-Jensen P, Jiang G, Hyman R, Lee KF, O’Gorman S, Hunter T. Kit/stem cell factor receptor-induced activation of phosphatidylinositol 3’-kinase is essential for male fertility. *Nat Genet.* 2000;24:157-62.
25. Burrows PJ, Schrepferman CG, Lipshultz LI. Comprehensive office evaluation in the new millennium. *Urol Clin North Am.* 2002;29:873-94.
26. Cendron M, Keating MA, Huff DS, Koop CE, Snyder HM, 3rd, Duckett JW. Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. *J Urol.* 1989;142:559-62; discussion 72.
27. Sigman M, Jarow JP. Male infertility. *Campbell’s Urology.* 8 th ed. Editör: Walsch PC, Retik AB, Vaughan ED, Weinc AJ Philadelphia, WB Saunders; 2002;1475-531.
28. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod.* 2001;16:1768-76.
29. McGregor AJ, Mason HJ. Chronic occupational lead exposure and testicular endocrine function. *Hum Exp Toxicol.* 1990;9:371-6.
30. Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in body-builders. *Fertil Steril.* 1989;52:1041-7.
31. Limone P, Molinatti P, Merlini C, Molinatti GM. Gynaecomastia and azoospermia as sole presenting symptoms of feminizing adrenal tumor. *Panminerva Med.* 1989;31:83-7.
32. Bain J, Langevin R, D’Costa M, Sanders RM, Hucker S. Serum pituitary and steroid hormone levels in the adult male: one value is as good as the mean of three. *Fertil Steril.* 1988;49:123-6.
33. Alıcı B. Erkek infertilitesinde endokrin değerlendirme. Erkek reproduktif istem hastalıkları ve tedavisi. Editör: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, et al. İstanbul, Türk androloji derneği; 2004; 184-92.
34. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45:1211-9.
35. Carruthers M. Androgen Deficiency in the Adult Male: Causes, Diagnosis and Treatment. London, England: Taylor & Francis; 2004.
36. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:724-31.
37. Gordetsky J, van Wijngaarden E, O’Brien J. Redefining abnormal follicle-stimulating hormone in the male infertility population. *BJU Int.* 2012;110:568-72.
38. Melmed S. Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:331-8.
39. Jarow JP, Kirkland J, Koritnik DR, Cefalu WT. Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men. *Urology.* 1993;42:171-4.
40. Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N, Mehrsay AR, Biniiaz F, Karjalian MA. The role of hypothyroidism in male infertility and erectile dysfunction. *Urol J.* 2012;9:405-9.
41. Toulis KA, Iliadou PK, Venetis CA, Tsametis C, Tarlatzis BC, Papadimas I, et al. Inhibin B and anti-Mullerian hormone as markers of persistent spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Hum Reprod Update.* 2010;16:713-24.
42. Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertil Steril.* 2006;86:332-8.
43. Anderson RA, Sharpe RM. Regulation of inhibin production in the human male and its clinical applications. *Int J Androl.* 2000;23:136-44.
44. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3341-5.

45. Muttukrishna S, Farouk A, Sharma S, Evans L, Groome N, Ledger W, et al. Serum activin A and follistatin in disorders of spermatogenesis in men. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:425-9.
46. National Guideline C. The optimal evaluation of the infertile male: AUA best practice statement. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); [8/16/2012]; Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=23921&search=pituitary+disease>.
47. Sokol RZ. Endocrine evaluation in the assessment of male reproductive hazards. *Reproductive Toxicology.* 1988;2:217-22.
48. Jarow JP. Diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. *Tech Urol.* 1996;2:79-85.
49. Baker HWC. Relative incidence of etiologic disorders of male infertility. *Male Reproductive Dysfunction.* Editör: Santen RJ, Swerdloff RS New York 1986;291.
50. Hoffman AR, Crowley WF, Jr. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 1982;307:1237-41.
51. Trarbach EB, Baptista MT, Garmes HM, Hackel C. Molecular analysis of KAL-1, GnRH-R, NELF and EBF2 genes in a series of Kallmann syndrome and normosmic hypogonadotropic hypogonadism patients. *J Endocrinol.* 2005;187:361-8.
52. Bhagavath B, Podolsky RH, Ozata M, Bolu E, Bick DP, Kulharya A, et al. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 2006;85:706-13.
53. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF, Jr. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism—a treatable form of male infertility. *N Engl J Med.* 1997;336:410-5.
54. Goldstone AP, Beales PL. Genetic obesity syndromes. *Front Horm Res.* 2008;36:37-60.
55. Kadioglu A. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi: *Türk Androloji Derneği;* 2004.
56. Giltay JC, Dege M, Blankenstein RA, Kastrop PM, Wijmenga C, Lock TT. Apparent primary follicle-stimulating hormone deficiency is a rare cause of treatable male infertility. *Fertil Steril.* 2004;81:693-6.
57. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 1998;89:547-51.
58. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev.* 2006;27:371-97.
59. Murialdo G, Tamagno G. Endocrine aspects of neurosarcooidosis. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:650-62.
60. Lewis A, Courtney C, Atkinson A. All patients with 'idiopathic' hypopituitarism should be screened for hemochromatosis. *Pituitary.* 2009;12:273-5.
61. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:203-16.
62. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamo-pituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:1429-38.
63. Maiya B, Newcombe V, Nortje J, Bradley P, Bernard F, Chatfield D, et al. Magnetic resonance imaging changes in the pituitary gland following acute traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2008;34:468-75.
64. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1548-54.
65. Catlin DH, Cowan DA, de la Torre R, Donike M, Fraise D, Oftebro H, et al. Urinary testosterone (T) to epitestosterone (E) ratios by GC/MS. I. Initial comparison of uncorrected T/E in six international laboratories. *J Mass Spectrom.* 1996;31:397-402.
66. New MI. 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;48:15-22.
67. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors,

- impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5721-8.
68. Ghazi AA, Hadayegh F, Khakpour G, Azizi F, Melby JC. İki taraflı testicular enlargement due to adrenal remnant in a patient with C11 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:84-7.
 69. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:622-6.
 70. Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, Samango-Sprouse C, Skakkebaek NE, Graham JM, Jr., et al. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med.* 2003;5:460-8.
 71. Meschede D, Horst J. The molecular genetics of male infertility. *Mol Hum Reprod.* 1997;3:419-30.
 72. Cilento BG, Atala A. Cryptorchidism, Testicular Torsion, and Torsion of the Testicular Appendages. *Male Reproductive Dysfunction: Pathophysiology and Treatment.* Editor: Kandeel FR New York, NY, and London, England, Informa Healthcare; 2007; 161-71.
 73. Hauser R, Sokol R. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult male. *Fertil Steril.* 2008;89:59-65.
 74. Marchetti F, Wyrobek AJ. Mechanisms and consequences of paternally-transmitted chromosomal abnormalities. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2005;75:112-29.
 75. Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev.* 1993;14:577-93.
 76. Dowsing AT, Yong EL, Clark M, McLachlan RI, de Kretser DM, Trounson AO. Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. *Lancet.* 1999;354:640-3.
 77. Griffin JE. Androgen resistance--the clinical and molecular spectrum. *N Engl J Med.* 1992;326:611-8.

Erkek İnfertilitesinde Genetik Değerlendirme

Dr. Murat Şamlı

Giriş

İnfertilite, problem olan kişileri sosyoe-konomik açıdan geniş çapta ilgilendiren, dolayısı ile toplumu da ilgilendiren bir sağlık problemidir. Klinik olarak bir yıl süre ile korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanan infertilitenin dünya çapındaki prevalansının %10-15 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1982-1985 yılları arasında yürütülen çok merkezli bir çalışmada incelemeye alınan infertil çiftlerin yaklaşık %50'sinde anormal semen analizi tespit edilmiştir (1). Bu çalışmada, endokrin bozukluklar, sistemik hastalıklar, erektil disfonksiyon ve ejakülatuar bozukluklar infertil erkek grubunda minor faktörler olarak tespit edilirken, %22 hasta idiyopatik olarak tanımlanmıştır (1). İlk olarak, detaylı kişisel hastalık ve aile hikayesi, ayrıntılı fizik muayene, sonrasında ise yapılacak semen analizi, sperm fizyolojisi testleri, semen kalitesi ve endokrin değerlendirme ile hasta hakkında bir fikre ulaşılır. Seçilmiş hasta grubunda, periferik kandan çalışılan karyotip analizi, Y kromozom mikrodelesyon analizi de çalışılmalıdır (3). Semen kalitesinin değerlendirilmesine

ait yapılan testler son 10 yılda infertilitenin ne kadar heterojen bir doğasının olduğunu göstermiştir. Postgenomik çağa geçtiğimiz günümüz anlayışında, gametogenez ve fertilizasyonun genetik regülasyonunun, idiyopatik olarak isimlendirilen olgularda, önemli yer işgal ettiğini görmekteyiz. Fertilitate fonksiyonunun kişinin genetik kuruluşu ve bu yapının çevresel faktörlerle etkileşimi ile ortaya çıkan bir fonksiyon olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Subfertilite ise multifaktöryel kalıtımın çevresel toksinler (örneğin; kurşun, radyasyon) gibi gametogenezdeki hücrelerde hasar yaratan veya çevresel faktörlerin etkilerine açık hale getiren duyarlılık artması sonucu ortaya çıkan bir durumdur (4). Bağlantılandırma çalışmaları ailevi erkek subfertilitesinde, erkek kardeşlerin kontrol gruba göre çocuk elde etmedeki sorunlarının daha yüksek oranda olduğunu ve segregasyon analizi ile otozomal-resesif kalıtım modelinin çoğu olguda geçerli olduğunu göstermektedir (5,6). İlave olarak, erkek infertilitesinin monogenik sendromlar ile de bağlantılı olduğu gösterilmiştir ki bu olgularda spermatogenez sırasında kaybolan gen fonksiyonu şeklinde bir durum söz ko-

nusudur (7). Tüm bu klinik durumlardan konu ile daha ilişkili bulunan durum, azoospermik ve şiddetli oligospermik erkeklerde görülen Y kromozomunun uzun kolundaki mikrodelesyonların identifikasyonudur. Tiepolo ve Zuffardi isimli araştırmacıların (8) ilk kez 1976'de Yq mikrodelesyonları ile spermatogenetik bozukluk arasındaki ilişkiyi öngörmelerinden sonra yapılan araştırmalar idiyopatik azoospermik erkeklerin yaklaşık %18'inde bu lezyonların bulunduğunu göstermiştir (9,10). İnfertilitenin genetik bağlantısını gösteren bir diğer durum, obstrüktif azoospermi ile klinikte görülen hastaların yaklaşık %25'inde tespit edilen konjenital iki taraflı vaz deferens agenezisi (CBAVD) olgularıdır (11). Kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyonlarında %80 oranında anatomik defektler de görülmektedir (12). Erkek idiyopatik infertilitesindeki genetik temele ait en önemli bulgular knockout fare çalışmalarından edinilmiştir (13,14). Birçok fare modelinde, izole azoospermi, oligospermi, astenoospermi veya bu durumların kombinasyonları elde edilebilmiştir.

Tüm infertil erkeklerde komplet hastalık hikayesinin alınması ve fizik muayene, infertilite faktörünün tespit edilmesi için önerilmektedir. Amerikan Üroloji Derneği (American Urological Association) ve Amerikan Üreme Tıbbı Uygulama Komitesi (American Society for Reproductive Medicine Practice Committees) infertil çiftin eş zamanlı ve birbirine paralel bir şekilde incelenerek değerlendirilmesini önermektedir (15). Erkek olgularındaki başlangıç değerlendirmeleri semen analizi ve reproduktif öykünün alınmasını içermektedir. Başlangıçta yapılan değerlendirmede anormallikler tespit edilirse, hikaye daha da derinleştirilme-

li, fizik muayene tam yapılmalı, hormon testleri ve genetik testler uygun durumlarda çalışılmalıdır. Çoğu olguda değerlendirme, klinik durumun ortaya konulması ve gebelik elde edilmesinde şansın artırılmasını sağlamak yönünde olmalıdır. Tıbbi olarak infertilite ile ilişkili olan testis tümörü ve hipofizer lezyonlar da bu araştırma kapsamına alınmalıdır. Erkek infertilitesi ve hipogonadizm genetik bir defekt nedeni ile ortaya çıkabilir ve bu nedenle sitogenetik ve moleküler genetik analizi ile hastalar incelenmelidir. Genetik test yapılmasının androlojideki temel endikasyonu azoospermi ve ağır oligospermidir. Hipogonadotropik hipogonadizm ve Kallmann sendromlu seçilmiş olgularda, özellikle ailevi bir komponent mevcut ise bilinen mutasyonlar açısından tarama endikasyonu vardır. Bu noktada, problemin tespit edilmesi tedaviyi önemli ölçüde değiştirmese de tanının ispatlanması ve çocuğa ait genetik risk durumunun tespit edilmesi açısından önerilmektedir.

Androloji kliniğinde çalışılan temel genetik testler;

1. Kromozom analizi ve diğer sitogenetik analizler (Örneğin; FISH; flouresan insitu hibridizasyon).
2. PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile Y kromozom mikrodelesyon analizi.
3. Seçilmiş bazı genlerin sekanslanmasıdır.

Başlangıç değerlendirmesinde ikincil endikasyon infertil erkekte bulunabilecek genetik durumun tedavi prognozunu etkileyip etkilemeyeceği ve elde edilecek çocuğun sağlığı konusunda sorun olup olmayacağıdır. Bu bölümde çeşitli genetik hatalar ve aberasyonların erkek faktör infertilitesindeki yeri, testlerin kimlere yapılması gerektiği, pozitif sonuçların ne anlama geldiği ve klinik ba-

kış açısından ne yapılabileceği gözden geçirilmektedir.

Sitogenetik Çalışmalar

İnsanlarda, somatik hücreler gibi spermatogonia ve oogonia hücreleri de diploid kromozom sayısı taşırlar ($2n=46$). Birinci mayotik bölünme sonrası, kromozom sayısı 23 olacak şekilde haploid kromozom sayısına bölünür. İnsandaki genlerin çoğunluğu nükleer genom şeklinde hücre nükleusunda bulunmaktadır, ancak bazı genler mitokondrial genom şeklinde mitokondri organeli içinde de bulunmaktadır. İnsan haploid genomu ($n=23$) 3 milyon baz çifti içerse de sadece %1 kadarı gen kodu içermekte ve toplamda 25.000-30.000 gen bulunmaktadır. Nükleer genom tek veya tekrarlayıcı (Repetitif) sekanslar taşımaktadır. Tek segmentler sadece genetik kod taşıırken, tekrarlayıcı segmentler düzenleyici ve promotör adı verilen başlangıç DNA parçaları içermektedir. Tekrarlayıcı sekanslar satelit DNA, retroponlar, endojen retrovirus-DNA ve transpononlar içerir. İnsan genomu ileri derecede değişkenlik göstermekte olup sözkonusu bu değişkenlikler aşağıda belirtilmiştir.

1. SNP'ler (single nucleotid polimorfizmler) genin içinden veya dışından, nükleotidler arası değişimleri içerirler.
2. Tandem tekrarlarındaki değişken sayılar (VNTR), tekrarlayıcı sekansların sayısındaki değişkenliğe bağlıdır.
3. Kopya sayı varyasyonları (CNV) milyonlarca baz çifti boyunca bulunabilen DNA sekanslarının delesyon veya duplikasyonlarını temel alır.

Karyotip

Kromozomlar metafaz sırasında maksimal ölçüde kondansasyon gösterdik-

leri için bu faz sırasında en iyi şekilde görüntülenebilmektedir. Rutin araştırmalarda tipik olarak lenfositler birkaç mililitre hacimli heparinize kandan izole edilirler. Mitotik bölünme, mitojen özellik gösteren fitohemaglutinin ile stimüle edilir. Yaklaşık 72 saatte maksimal hücre bölünmesi elde edilebilmektedir. Metafaz aşamasında hücreler spindle toksini olan kolşisin eklenerek durdurulur. Daha sonra hipotonik tuz solüsyonu kromozomların ayrılmasını, asetik asit ve metanol karışımı ile de fikse olması sağlanır. Süspansiyon damlatma yöntemi ile lam üzerine yayılır ve kromozomlar boyanma sonrası 1000x büyütmede mikroskopta incelenir.

Kromozomların identifikasyonu için en sık kullanılan bandlama yöntemi GTG bandlama metodudur (tripsin ile muamele sonrası Giemsa boyası ile G bandlama). Bu yöntemde, koyu renkli bandlar AT'den zengin bölgeleri ve ayrıca yüksek oranda katlanma bölgelerini gösterirken, açık renkli bölgeler GC'den zengin olan, daha fazla gen göstermektedir. Bunun dışında, Q, R, C, DA/DAPI ve NOR boyama yöntemleri de bulunmaktadır. Karyotipi oluşturmak için uygun metafazda olan hücreler fotoğraflarını veya bilgisayarda görüntülenir. Daha sonra kromozomlar boyut, sentromer pozisyonu ve bandlanma paternine göre A'dan G'ye kadar ve seks kromozomları olarak gruplandırılır. Konvansiyonel karyotipleme zaman alıcı bir işlemdir. Tam olarak otomatize edilememekle birlikte bilgisayar yardımı sistemler bulunmaktadır. Ancak, buna rağmen doğru raporlama için yüksek oranda deneyim gerektiren bir analiz yöntemidir. Sitogenetik bulgularda, sayılan hücre sayısını, kullanılan boyama yöntemini ve bandlama seviyesi de raporlamalıdır. En az on

metafaz alanında kromozomlar identifiye edilmelidir. Analiz sırasında, mozaik bir kromozomal yapı olduğu düşünülürse daha fazla metafaz alanı sayılarak emin olunmalıdır. Nümerik olarak identifiye edilen metafaz alanlarından en az beş tanesinde kromozomların yapısal analizi yapılmalıdır. Bandlama düzeyi yapısal aberasyonların yaygınlığını ortaya konmasında en önemli faktörlerden birisidir. Postnatal çalışmalarda, en az 400 bandlama seviyesi minimum standardı elde etmek için gereklidir. Konvansiyonel sitogenetik araştırmalarda 5-10 Mb boyutunun üzerinde delesyon ve duplikasyonlar tanınabilmektedir.

Flouresan In-Situ Hibriditasyon (FISH)

Flouresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi klasik sitogenetik ile moleküler genetik teknikleri kombine eder ve moleküler sitogenetiğin temel metodunu oluşturur. FISH tek-iplikli, prob ile işaretli DNA sekanslarının, selektif olarak yine tek iplikli kromozomal bölgelere komplementer baz çiftleri aracılığı ile birleşebilme prensibine dayanır. Bu amaçla, DNA denatüre edilir ve daha önceden florokrom ile işaretli DNA problemleri ile hibridize edilir. Flouresans gösteren bölgeler flouresan mikroskopu aracılığı ile tespit edilir. FISH yöntemi, konvansiyonel sitogenetik çalışmalara ilave olarak daha yüksek rezolüsyonA sahiptir (100 Kb kadar) ve ayrıca öncesinde hücre kültürü yapmadan interfazdaki nükleusa da uygulanabilir. Problemler aranılan duruma uygun olarak seçilerek problemin ortaya konulması başarılabilir. Şu kromozomal bölgeler spesifik olarak boyanabilmektedir;

- Tüm kromozom tespiti
- Kromozom kolunun tespiti
- Bir veya tüm sentromerlerin tespiti

- Subtelomer bölgelerinin tespiti
- Herhangi bir kromozom bandı veya bölgesinin tespiti (İnsan Genom Projesi'nin sağladığı teorik de olsa tüm bölgeler ait problemler üretilerek kullanılabilir)

Yakın zamanlarda yeni FISH yöntemleri de geliştirilmiştir. 24-renk karyotiplemede, Multiplex-FISH veya spectral karyotiplere FIS (SKY) gibi, tüm kromozomlar kromozom-spesifik problemler ile boyanır. Bu yöntem, kompleks interkromozomal aberasyonların identifiye edilmesini sağlar ve tam otomatik karyotipleme gibi çeşitli stratejiler için fırsat yaratır.

Sekanslama Çalışmaları

Eğer spesifik bir gen mutasyonundan şüpheleniliyorsa ise direkt DNA sekanslama yapılmaktadır. Dekoagüle kan örneği, DNA ekstraksiyon ve analizi için laboratuara gönderilir. Sanger'ın klasik sekanslama yönteminde, dört ayrı sekanslama reaksiyonunu temel alan yöntemde işaretli DNA fragmanları denatüre eden poliakrilamid-üre jel üzerinde jel elektroforezi ile ayrılır. Bu yöntem, nispeten zaman alıcı bir yöntem olup daha sonra ortaya çıkan yeni yöntemler yüksek çıktı kalitesi ile kullanılabilir. "Dye-terminatör sekanslama" adı verilen yöntemde, tek reaksiyon uygulanır, hızlıdır ve bilgisayar kontrollü sekans analizi otomatik bir şekilde uygulanır. Her bir sekanslama reaksiyonu yaklaşık olarak 300-1.000 nükleotid içerebildiğinden büyük genler için birden fazla reaksiyon çalışmasını gerektirmektedir. Öte yandan, yeni yöntem daha ucuz ve klinik kullanıma daha uygundur. İyi organize bir laboratuarda birkaç gün içinde sekanslama sonucu elde edilebilir.

Tablo 1. Ejakülattaki sperm sayısına göre genetik problemlerin sıklığı.

Tanı	Kromozom Abnormalite Riski	Y Kromozom Mikrodelesyon Riski	CF Mutasyonu/5T Allel Riski
Oligospermi (5 milyon/mL)	%2-7	%6-8	Genel populasyon ile aynı
Non-obstrüktif azospermi	%15	%13	Genel populasyon ile aynı
Konjenital tek taraflı vaz deferens agenezisi (%15)	Artmamıştır*	Artmamıştır*	%50'ye kadar
Konjenital iki taraflı vaz deferens agenezisi	Artmamıştır*	Artmamıştır*	%80'e kadar

* Konjenital veya edinsel obstrüksiyon durumları var olan sperm üretim problemlerini gizleyebilir. Sperm üretim problemleri birlikte var ise bu klinik durumların oluş riski de artmış olabilir.

Genetik İnceleme / Analiz Endikasyonları

Tablo 1'de infertilite tanısına göre saptanabilecek genetik durumlar ve sıklığı görülmektedir.

Spermatotoksik kemoterapi veya iki taraflı kabakulak orşiti gibi bilinen bir sebep olmayan ciddi oligospermisi (<5 milyon/mL) olan hastalara karyotip analizi ve Y kromozom mikrodelesyon analizi önerilmelidir (16). Azoospermi ve oligospermik hastaların yaklaşık %20 'sinde genetik bir neden bulunabilir. Obstrüktif olmayan azospermik olgularda %15 oranında kromozomal anomaliler bulunabileceğinden (en sık Klinefleter sendromu) karyotip analizinin çalışılması endikedir. Şiddetli oligozoospermi bozukluğuna sahip hastalar içinde, translokasyonlar hastaların %3'ünde görülmesi nedeni ile bu hasta grubunda özellikle yardımcı üreme teknikleri planlanıyorsa kromozom analizi önerilmelidir (17). Bu tetkikler sadece genetik etyolojinin ortaya konulması için değil aynı zamanda çiftin konu hakkında daha sağlıklı düşünmesi ve bir sonraki aşamaya geçip geçmeyeceklerine karar vermeleri açısından da

önem taşımaktadır. Her iki test de periferik kandan çalışılmaktadır. Karyotip hastanın lenfosit kromozomlarının sayı ve yapısını değerlendirmektedir. Bu, aynı zamanda, tüm somatik ve spermatogonia gibi spermatogenezde yer alan erken kök hücreye ait bilgiyi de vermektedir. Çok iyi bilindiği üzere erkekteki doğal kromozomal kuruluş 46,XY ve kadındaki kuruluş ise 46,XX şeklindedir. Kromozom sayısında 45 ve 47 gibi 46'dan farklı kromozom sayıları rapor edilebileceği gibi, kromozomlar arasında translokasyonları ve kromozomun bir parçasının kaybı şeklinde olabilen durumlar da tespit edilebilir.

Üreme tıbbında aşağıdaki durumlarda kromozom analizi endikedir:

1. Seksüel farklılaşma bozukluğu olgularında kromozom analizi tanı konulması ve olası tedavi açısından endikedir.
2. Spermatogenezin bozulduğu erkek infertilite hastalarında endikedir. Kromozom aberasyon frekansı infertil erkeklerde ortalama %6 civarlarında olup bu oran yenidoğanlardan 10 kat daha yüksektir (18).

Kromozomal bozukluk olasılığı sperm konsantrasyonu ile ters orantılı olarak değişmektedir. Burada adı geçen kromozomal bozukluklar seks kromozomlarındaki sayısal aberasyonlar (Klinefelter sendromunda (47,XXY) olabildiği gibi) translokasyonlar, inversiyonlar, insersiyonlar, ring kromozomlar veya marker kromozomlarda olduğu gibi yapısal aberasyonlar olabilir. Translokasyon veya inversiyon gibi kromozomal bozukluklar, intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) sonrası gelişen gebeliklerde bebeğe ait dengesiz bir kromozomal kuruluşun gelişme olasılığı nedeni ile önem taşımaktadır. Bu bağlamda, ICSI uygulanan kadınlarda da kromozomal aberasyon riskinin artmış olduğunun belirtilmesi gereklidir. Bu nedenle, sadece sperm üretim problemi yaşayan erkeğe değil, kadına da kromozom analizi önerilmelidir. Kromozom analizi için endikasyon aile öyküsü ile de ortaya konulabilir. Aile öyküsünde bulunan habitüel abortuslar, translokasyon veya kalıtılan kromozomal bozukluklar nedeni ile gelişiyor olabilir.

Obstrüktif olmayan azospermi veya şiddetli oligospermi hastalarında Y kromozom mikrodelesyonları incelenmelidir (19,20). Y kromozom mikrodelesyon analizi sitogenetik olarak tespit edilmesi olası olmayan, Y kromozom üzerindeki mikrodelesyon bölgelerini tespit etmektedir (21-23). Bu bölgelerde, spermatojenik süreç için gerekli olan çok sayıda gen yer almaktadır. Y kromozomu üzerindeki bu bölgelerin komplet veya parsiyel kaybı durumunda spermatogenez bozulabilmektedir (24). Klinik terminolojide AZFa, AZb ve AZFc bölgeleri olarak adlandırılan üç alanın mikrodelesyonu sperm üretiminde bozulma veya tamamının yokluğu şeklin-

de tanımlanır (25,26). Daha önce AZFb ve AZFc bölgelerinin birbirinden ayrı bölgeler olduğu düşünülse de günümüzde Y kromozomu üzerinde uzun tek bir bölge üzerinde genlerin çok sayıda subsegment olarak yayıldığı ortaya konulmuştur. Mikrodelesyonlar, aberran olarak Y kromozomunun gelişimi sırasında ortaya çıkan rastgele oluşumlardır (20). Özellikle, ICSI veya testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)/ICSI adayı hastalara Y kromozom delesyonları açısından inceleme önerilmelidir. Bunun nedeni, komplet AZFa delesyonu, komplet AZFb delesyonu veya AZFb+c bölge delesyonu olan hastalarda TESE işleminin önerilmemesidir. Ayrıca, AZFc bölge delesyonlarının yardımcı üreme yöntemi kullanılması ile erkek bebeğe transmisyonu söz konusudur (27,28). Bu durum delesyon tipinin prognoz üzerinde etkili olabildiğini göstermesi ve prognoz açısından önemlidir. Genel olarak, mikrodelesyon sıklığı <1 milyon/mL daha sık görülmektedir. AUA'nın 2010 yılında yayınladığı yönergede tüm obstrüktif olmayan azospermik hastalar ve <5 milyon/mL şiddetli oligospermik hastalara karyotip ve genetik danışmanlık önerilmesi tavsiye edilmektedir (29).

Obstrüktif azospermide ve konjenital vaz deferens agenezisinde (CBAVD) ise kistik fibrozis mutasyon analizi gereklidir (30-32). Klinik kistik fibrozis kalıtsal otozomal resesif geçen, Kuzey Avrupa'da 1:1,600 oranında görülen ve taşıyıcılık frekansı 1:20 olan bir hastalıktır (33). Baskın patofizyolojik özellikleri obstrüktif ve infeksiyöz akciğer hastalığı ile ekzokrin pankreas yetmezliğidir. Erkeklerde ayrıca, iki taraflı vaz deferens agenezisi ve buna bağlı obstrüktif azospermi görülür. Kistik fibrozis geni 7. kromozomun uzun kolunda lokalizedir

(7q31.2) ve kistik fibrozis transmembran regülatörü (CFTR) adı verilen bir protein kodlar. CFTR, epitelyal hücre membranında klorid kanalı olarak fonksiyon görür ve osmozu regüle ederek mukus ve diğer salgıların akışkanlığını kontrol eder. Total CFTR fonksiyonu için gerekli protein havuzu—yani kalıtılan maternal ve paternal kistik fibrozis allelinin birlikte kodladığı protein miktarı ve fonksiyonu— hatalı ise solunum sistemi ve pankreatik kanallardan salgılanan mukus ve sekresyonlar kalınlaşır ve visköz hale gelir. Bu şekilde, kistik fibrozis hastalığının klinik tablosu oluşur. Mutasyonların kombinasyonu hastalığın şiddetini belirleyen en önemli faktördür. Eğer kalıtılan iki mutasyon “şiddetli” olarak sınıflanan mutasyon ise klinik kistik fibrozis hastalığı görülür. Eğer iki mutasyon “şiddetli” ve “hafif” mutasyonun kombinasyonu şeklinde ise CFTR havuzunda etkilenen miktar daha az olacağı için bireyin fenotipi daha az belirgin olacaktır. CBAVD, klinik olarak CFTR disfonksiyonunun vaz deferens agenezisi dışında kistik fibrozise ait klinik görülmeyen en az şiddetli olan formudur. Geniş spektrum gösteren bir klinik olması nedeni ile bazı hastalarda yaşam boyu süren pankreasa ait sorun olmadan, sadece sinüzit kliniği olan hastalar da görülebilir. Kistik fibrozis mutasyon testleri kandan çalışılan testlerdir ve çalışılan paneller incelenen klinik duruma göre farklı sayıda mutasyon taramasını gerektirebilir (34). Günümüze kadar 1000’in üzerinde mutasyon ve polimorfizm saptansa da bunların çoğu çok seyrek olarak rastlanan tipte mutasyonlardır. En sık uygulanan yöntem, en sık rastlanan 30-40 mutasyonun çalışılması, bu ilk çalışmada iki mutasyonun saptanmaması durumunda ise daha sonra ikinci bir 60 mutasyon içeren

set taramasının yapılması şeklinde olmaktadır. Eğer, hala iki mutasyon tespit edilemiyor ise tüm genin taranması bir sonraki aşamayı oluşturabilmektedir. Nispeten yeni uygulanmaya başlanan bir teknik ile büyük duplikasyon ve delesyonlar tarama amaçlı yürütülebilir (35,36). CBAVD hastalarında en sık rastlanan aberasyon olan 5T alleli (IVS8-5T) taraması inceleme paneline dahil edilmelidir (37,38). Kistik fibrozis geninin intron 8 bölgesinde polimorfik politimidin dizisi beş, yedi veya dokuz timidin bazının yanyana dizilmesi şeklinde yer alır. Sadece 5 timidin var ise, transkribe olan pre-mRNA aberrant olma eğilimindedir ve etkisiz splicing gösterir; nihai olarak oluşan mRNA exon 9 bazlarından eksik oluşacaktır. Bunun sonucunda, üretilen CFTR proteininde gerekli aminoasitlerin yer alamaması ile protein fonksiyon ve etkinliğinde yetersizlik olacaktır.

GnRH nöronlarının migrasyonu ve fonksiyonu için birçok gen bulunmaktadır ve bu genlerdeki mutasyonlar sonucu anosmi ile birlikte veya izole hipogonadotropik hipogonadizm olguları görülebilir (39). Seçilmiş olgularda, özellikle ailesel olan tipte kalıtım tipini ortaya koymak için mutasyon taraması uygun olabilir.

Klinefelter Sendromu

Klinefelter sendromu %0.2 prevalansı ile erkek hipogonadizminin en sık görülen formudur. Androloji kliniklerinde 10 kat daha fazla görülmektedir (40). Olguların %80’inde konjenital numerik kromozomal aberasyon (47,XXY) sorumlu iken kalan %20 olguda 46,XY/47,XXY mozaizmi veya bir ya da daha fazla Y kromozom görülür (48,XXYY gibi). Ayrıca, yüksek dereceli X kromozom anöploidileri (48,XXX; 49,XXXX) veya yapısal anor-

mal ilave X kromozomlar da görülebilir. Periferik kan lenfositlerinde saf 47,XXY karyotipi olan hastaların testiküler dokusu mozaik olabilir (41) ve ayrıca ejakülantında sperm görülen Klinefelter hastalarında 46,XY lenfositler de görülebilir (42).

Numerik aberasyonlar ebeveynlerdeki germ hücre gelişimi sırasında ortaya çıkan mayotik bölünmede non-disjunction nedeni ile oluşmaktadır. Hatalı mayotik bölünme baskın bir durum olup olguların 2/3'ünde maternal oogenezi sırasında oluşan non-disjunction ile meydana gelirken 1/3'ünde paternal spermatogenezi sırasında oluşmaktadır. İleri maternal yaş sorumlu tutulmasına rağmen, bu durum 228 hastanın değerlendirildiği bir grupta tam olarak ortaya konulamamıştır (40). Birçok anöploidide olduğu gibi Klinefelter sendromunda da spontan abortus riski yükselmiş değildir. Klinefelter hastalarının testislerinde primordial germ hücreleri bulunmasına rağmen, bu hücreler hızla dejenere olur ve puberte yaşlarında bu grup hücre ya hiç kalmaz ya da çok az miktarda kalır (43). Eş zamanlı olarak karşıt bir cevap şeklinde Leydig hücreleri de hiperplastik hale gelir. Spermatogenezin de bulunmaması ile testisler çok küçük olarak kalırlar ve değişik oranlarda androjen eksikliği bulguları ortaya çıkar. Germ hücrelerinin erken kaybı, elonge spermatidlerin genç hastalarda bulunabilirken, daha yaşlı hastalarda neden bulunmadığını açıklamaktadır (44).

Klinik

Klinefelter hastaları puberte zamanına kadar genellikle tanı konmadan gelebilirken puberte zamanında kendini Leydig hücre yetmezliği ile gösterebilir (45). Puberte öncesi dönemde inmemiş testis, daha küçük testiküler hacim ve uzun

eklemler gibi bazı fiziksel anomaliler tespit edilebilir. Çocukların bir kısmında öğrenme zorlukları ve sözel anlatım bozuklukları olabilir. Adölesan yaşta ve erişkin yaşta ise bu patoloji küçük testisler, infertilite ve androjen eksikliği belirtileri ile karakterizedir. Erişkin bir Klinefelter sendromlu hastanın testis hacmi 1-3 mL aralığındadır ve nadiren 4 mL'nin üzerine çıkar. Virilizasyon derecesinde belirgin varyasyon görülür. İnisiyal normal serum androjen seviyeleri nedeni ile %60 kadar hastada penis boyutları normal sınırlardadır. Normal puberte zamanlarında karakteristik eklem oranları oluşmaya başlar. Hastalar genellikle normalden daha uzundur. Tipik olarak önükoid yapıya uyan uzun boyun tersine kol uzunluğu nadiren total boy uzunluğunu geçer, ancak bacaklar gövdenin üst yarısından daha uzundur. Yirmibeş yaşlarından sonra hastaların yaklaşık %70'i azalan libido ve ereksiyon problemlerinden yakını. Normal sakal gelişimi sadece %20 kadar hastada görülür. Azalmış androjen üretimi nedeni ile kas kuvveti zayıflar ve kemik kırıkları artışlarına neden olan osteoporoz görülür. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (LAI-1) artışı nedeni ile bacaklarda varis ve ülserasyonlar görülür (46). Pulmoner emboli normal popülasyondan daha sık görülür. Sıklıkla obezite, azalmış glukoz toleransı ve diabetes mellitus ve metabolik sendrom gözlenir (47). Epilepsi ve diğer nörolojik problemler de Klinefelter hastalarında daha sık görülürmektedir. Puberte sırasında iki taraflı ağrısız jinekomasti %40 kadar olguda değişik derecelerde gelişebilir. Jinekomasti, çok az oranda artmış meme kanseri ile ilişkilidir. Bunlara ek olarak, 15-30 yaş aralığında mediastinel non-seminomatöz germ hücre tümörleri de

görülebilir. Nörolojik ve psikoloji hastalıklar da daha sık olarak görülmektedir. Klinefelter sendromunda birçok organ sisteminde morbidite ve mortalitenin artmış olduğu görülmektedir (47-49).

Tanı

Tipik klinik bulgulara ait kombinasyon tanı şüphesinin oluşmasını sağlar. Bunların en önemlisi küçük hacimli (1-3 mL), sert kıvamlı testislerdir. Yukarıda bahsedilen bulgular tanıda ilave bilgiler verir. Sıklıkla spontan gebelik elde etmedeki problemler nedeni ile başvurulduğunda tanı ortaya konur. Yapılan semen analizinde azospermi tespit edilse de bazı hastalarda birkaç sperm hücresi veya şiddetli oligoastenooteratoospermi bulunabilir. Testiküler histoloji, seminifer tübüllerde hyalinizasyon, spermatogenez yokluğu ve Leydig hücre hiperplazisi gösterir. İzole olgularda, spermatogenez gösteren tübüller bulunabilir. Klinefelter hastalarında spontan paternite çok nadirdir ve geliştiğinde yayın olacak derecede kıymetli bir durumdur (50). Klinefelter sendromu, sitogenetik olarak karyotip analizi ile ortaya konulur. Lenfositlerin inter veya metafaz döneminde FISH analizi de ek bir tanı alternatifi olabilir (42). Serum testosteron değerleri %80 kadar hastada azalmış olarak bulunur. Estradiol ise ortalama olarak normal erkeklerden daha yüksektir. Aynı zamanda, seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) serum konsantrasyonunun artmış olması da biyolojik aktif serbest testosteronun daha da azalmasına neden olur. Jinekomasti gelişimi estojen testosteron oranındaki artışa bağlıdır. LH ve FSH gonadotropinleri, normal seviyenin üzerindedir. FSH oldukça yüksek seviyelere çıkabilir. hCG testine düşük oranda cevap olması

azalmış Leydig hücre rezervinin bir göstergesidir. GnRH testi ise gonadotropinlerde aşırı artış şeklinde kendini gösterir. Her iki test de rutin tanıda kullanılmaktadır. Klinik fenotipdeki değişikliklere ve mozaik formlara bağlanabilir. Ayrıca, klasik Klinefelter hastalarında androjen reseptör polimorfizmleri de rol oynayabilir. Daha uzun CAG tripletleri olan hastalar, kısa CAG tripletleri olanlara göre daha şiddetli hipogonadizm semptomları gösterirler. Kısa CAG tripletleri olan hastalar daha yüksek seviyede eğitim görme şansı bulurlar (51).

Mozaik olan hastalarda belirgin oligospermi görülebilir. Azospermi durumunda testis biyopsisi gerekli değildir. Klinefelter hastası tespit edildiğinde genetik danışmanlık verilerek prenatal tanı işlemleri uygulanmalıdır. Olguların %50 kadarında gebeliğin sonlandırılma kararı verildiği, bazı merkezlerde %15 abortus için indüksiyon uygulandığına dair raporlar mevcuttur (52,53).

Tedavi

Klinefelter hastalarında, infertilite tedavisinde nadiren de olsa başarıdan söz edilebilir. Spontan gebelik son derece seyrek. Semende rastlanan sperm ile ICSI yöntemi uygulanarak elde edilen gebelik sadece birkaç olgu ile sınırlıdır. Ancak TESE ile sperm elde edilmesi sonrası ICSI gebelikleri oldukça sık olarak görülebilmektedir. Toplam 22 çalışmaya ait bir değerlendirmede, 227 hastaya TESE işlemi yapıldığı ve bunların 125'inde spermin bulunmasıyla 64 canlı doğumun elde edildiği bildirilmektedir (54). En iyi sonuçların hCG ve/veya antiöstrojenlerin kullanımı sonrası alındığı da rapor edilmiştir (55). Ancak, bu çalışma kontrollü bir çalışma değildir

ve bu tip tedaviler diğer erkek infertilite tiplerinde benzer şekilde başarı göstere-memiş olması da ayrıca sorgulanmakta-dır. Sperm bulunan hastalarda, androjen reseptöründe kısa CAG tekrarlarının bulunmasının olası olduğu ve bu şekil-de spermatogenezin devam edebildiği belirtilmiştir. Bu hipoteze ait bulgu, hala araştırılmaya değer bir konudur. Ayır-ca, daha genç Klinefelter hastalarında sperm bulunma şansının ileri yaşlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak hala bu bulguya ait sistematik ça-lışmaların eksik olduğu görülmektedir. Mozaik forma sahip Klinefelter hasta-larında ise sperm elde etme şansı klasik formlara göre daha yüksektir. Herhan-gi bir koşulda eğer çocuk talebi var ise ekzojen testosteronun spermatogenezini suprese etmesinden dolayı testosteron substitüsyon tedavisi kontrendikedir. Eğer ekzojen testosteron tedavisi başlan-mış ise substitüsyon en az 3-6 ay sonra-sına bırakılmalıdır. Bu hasta grubunda normal karyotipte çocuklar elde edilmiş olmakla birlikte, çiftler embriyo veya ço-cukta anöploidi riskinin yüksek oldu-ğundan haberdar edilmelidir. Bu risk, sadece seks kromozomu için değil, kro-mozom 18 ve 21 için de geçerli olmak-tadır. Bu çiftlere preimplantasyon tanı veya prenatal tanı yöntemlerinin uygu-lanması önerilmektedir (56).

XX Male Sendromu

XX erkekler, dişi karyotipi gösterirler (46,XX), ancak fenotipik olarak erkektir-ler ve internal veya eksternal dişi genital organ taşımazlar. Bu genetik bozuklu-ğın prevalansı 1:10.000-1:20.000 arasın-dadır. Bu durumu gösteren hastaların %90'ında erkek bireye ait olan paradok-sal durum iki X kromozomundan biri-nin üzerinde yer alan Y kromozomuna

ait spesifik genetik bilginin yer alması ile açıklanmaktadır. Paternal mayoz sı-rasında Y kromozomundan X kro-mozomuna DNA-segment translokasyonu yer almaktadır. Diğer parçalarla birlikte SRY (Seks Belirleyici Bölge) X kromozo-muna yapışmaktadır (57). SRY geninin bulunması inisyel olarak oluşan indiffe-ransiye gonadın testise dönüşümü için yeterlidir. Ancak, translokasyon sırasın-da spermatogenez başlatacak ve yürütecek genler (AZF bölgesi genleri gibi) ka-yıp olduğundan XX erkekler infertilidir. SRY-pozitif erkeklere ilave olarak SRY-negatif varyantlar nadiren de olsa bulu-nabilir. Bu hastalar daha az virilizasyon gösterir ve inmemiş testis, bifid skrotum veya hipospadias gibi malformasyonlar görülür. Bugüne kadar bu şekilde 250 kadar olgu bildirilmiştir (58,59). Klinik anlamda, XX erkeklerini Klinefelter has-talarından ayırt etmek zordur. Bununla ilişkili olarak sadece karyotip analizi bu anlamda tanıyı doğrulamaktadır. Boy ortalamaları Klinefelter hastalarından daha kısa olup testisleri 1-2 mL kadar küçüktür ve Klinefelter hastalarındaki gibi serttir. Endokrin testiküler fonksi-yon genellikle yetersizdir ve buna bağlı olarak düşük testosteron ile yüksek gonadotropin düzeyleri bulunur. Vücutta, kadın tipi yağ dağılımının görülmesine ilave olarak inmemiş testis ve iki taraf-lı jinekomasti Klinefelter hastalarından daha sık görülür. Hipospadias insidan-sı da Klinefelter hastalarından fazladır. Hastalarda zeka düzeyi normaldir. Semen azospermiktir ve bugüne kadar TESE/ICSI ile paternite bildirilmemiştir.

XYY Sendromu

47, XYY karyotip bireyler klinik açıdan dikkat çekici bireyler değildir. Varsayı-

lan insidansı 1:2.000'dir. Boyları ortalamadan yaklaşık 7 cm daha uzun olan bir grup olarak kabul edilir ve normal erkeklerden büyük dişlere sahiptirler. Klinefelter hastalarının aksine bu hastalar fertildir ve zeka düzeyleri normaldir. Bu nedenle 47, XYY karyotip bulgusu infertil erkekte fertilitate problemi nedeni olarak kabul edilmemelidir. Zeka katsayısı (IQ) normal sınırlar içinde olmakla birlikte ortalama on puan kadar normal erkek ortalamasının altındadır. Kromozomal anöploidi paternal mayozda nondisjunction nedeni ile gelişmektedir. Genellikle insidental olarak, başka bir nedenle karyotip çalışıldığında durum tespit edilir. 47, XYY tespit edilen hastada sperm parametreleri problemlili ise idiyopatik durumlarda uygulanan tedavi seçenekleri kullanılabilir. 47,XYY erkeklerin hemen hemen her zaman normal karyotipli çocukları olmaktadır. ICSI ile elde edilen gebelikte emin olmak için prenatal tanının teklif edilmesi uygundur. XYY sendromu, prenatal tanı sırasında belirlendiyse, ailelerin genellikle yarısı gebelik sonlandırmayı tercih etmektedir.

Noonan Sendromu

Noonan Sendromu genetik kökenli, PTPN11, KRAS, SOS1 ve RAF1 genlerindeki mutasyonlar nedeni ile ortaya çıkan hastalıktır. Prevalansının 1:1.000–1:5.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Daha önceleri kullanılan "erkek Turner Sendromu" ile "gerçek" Turner Sendromu, klinik olarak belirli bir oranda benzeşme gösterdiği için kullanılmış olmakla birlikte, yanıtıcı olduğundan kullanılmamalıdır. Orantılı kısa boy tipiktir ve genellikle 3. persantilin altındadır (60). Gecikmiş veya inkomplet pubertal gelişme, kemik yaşında orta-

lama 2 yıl geri kalma, inmemiş testis ve düşük testis hacmi görülebilir. Sebebi bilinmemekle birlikte infertilite sık olarak görülür (61,62). Hafif ptozis, oküler hipertelorizm, düşük seviyeli kulaklar, geniş burun köprüsü ve anti-mongoloid bir palpebral eğim "tipik Noonan" yüz özelliklerini oluşturur. Pubertal gelişimde gecikme olursa buna uygun konstitüsyonel gecikmiş puberte takibi ile aynı program uygulanabilir. İnmemiş testis erken yaşlarda tedavi edilmelidir. Hastayı hastalığın genetik temeli hakkında bilgilendirmek önemli olup çocuk istemi varsa, genetik danışmanlık verilmelidir.

Yapısal Kromozomal Abnormaliteler

Sayısal kromozom anomalilere ilave olarak (Örneğin, Klinefelter sendromu), yapısal kromozomal aberasyonlarda, klinikte androloglar için önemli olan bir kategoriye oluşturur. Seks kromozomlarına (Gonozomlar) ait yapısal anomaliler, otozomal anomalilerden farklıdır. Buna ek olarak delesyonlar, translokasyonlar ve inversionlar da anomaliyi oluşturan mekanizma içinde yer alır. Yapısal bir kromozomal anomali, klinik amaçlı değerlendirilirken karyotipin dengeli ya da dengesiz olup olmadığı gözönünde tutulmalıdır. Buna göre, dengesiz karyotip söz konusu ise genetik materyalin hücre içinde eksik veya fazla miktarda olduğu bir durum söz konusu demektir. Örneğin, oluşan bir delesyon kromozomal bir parçanın kaybına ve dengesiz bir karyotip oluşumuna yol açar. Öte yandan, resiprokal translokasyonda (iki kromozom arasında parça değişimi) genetik denge korunur, karyotip dengelidir. Hem dengeli hem de dengesiz yapısal kromozom anomaliler erkek üreme sisteminde bozukluklara neden olabilir (63,64). Tüm dengesiz karyotipik kuru-

luşlar taşıyıcının yaşam ile uyumunu bozmadıkları durumda bile genel sağlık ile ilgili ciddi bozuklukları taşımalarına neden olur. Konjenital ciddi fiziksel ve zihinsel engellilik söz konusudur. Bu açıdan bakıldığında bu tür kromozomal anomalilerle androloglardan daha çok pediatri ve klinik genetik dalları ilgilenir. Y kromozomun delesyonları bu konuda bir istisnadır. Sadece üreme fonksiyonlarını sınırlaması nedeni ile androlojinin ilgi alanını oluşturur. Kromozom anomalilerinin günümüzde hiçbir tedavisi yoktur. Yardımlı fertilizasyon gibi yöntemler bazı kromozomal aberasyonları olan infertil hastalarda uygulanabilir. Ancak, başarı oranlarının normal karyotipi olan hastalardan düşük olacağını da bilmek gereklidir (65). Ayrıca dengeli kromozom anomalisi olan ebeveynden, dengesiz kromozomal kuruluşlu embriyonun gelişebileceği de bilinmektedir (66). Genetik danışmanlığın bu hasta grubunda, potansiyel ve prenatal tanı seçenekleri ile riski tahmin etmek için zorunlu olması gerekmektedir.

Sex Kromozomlarında Yapısal Anomaliler

İntakt bir Y kromozomu erkek üreme sisteminin normal yapısı ve işlevi için gereklidir. SRY geni, Y kromozomu üzerinde, kısa kolunda lokalizedir ve testis-küler gelişim yolu içinde embriyonik gonad farklılaşmasını kontrol eder. Buna ek olarak, Y kromozomunun uzun kolu normal spermatogenez için sorumlu bölgeler taşımaktadır. Y kromozomunun kısa veya uzun kol delesyonlarını ayırtmak gerekir. Tüm kısa kol veya distal bölümleri kaybolmuş ise hastada SRY gen eksikliği söz konusu olacaktır ve gonadal farklılaşma aşamasında embriyonik gelişim kaskadı bozulacaktır. Kli-

nikte Turner Sendromu benzeri fenotipi olan, gonadal disgenezisli erkek olacaktır. Eğer delesyon uzun kolu etkiliyorsa, fenotip erkek olacak ve kayıp parça büyüklüğüne bağlı olarak, farklı derecelerde spermatogenez etkilenecektir.

Proksimal ökromatik ve distal heterokromatik bölümü (Kromozom bandı Yq12) analizde ayırte diledir. Distalde olan formunda, kişiden kişiye değişkenlik göstermekle birlikte, aktif hiçbir gen yoktur. Distal bölge kaybının olumsuz sonuçları olmamakta ve analizde küçük bir parça Y kromozomu şeklinde tespit edilebilmektedir. Delesyon uzun koldaki ökromatik alana uzanıyorsa, yani aktif genler taşıyan Yq11 kromozom bandını içeriyorsa, ağır germ hücre bozukluğuna bağlı azoospermi ya da şiddetli oligozoospermi ile sonuçlanır. Bu hastaların bir kısmı kısa boy ve yetersiz virilizasyon gibi daha ileri patolojik bulgular gösterebilir.

Delesyon ve mikrodelesyonlara ek olarak, Y kromozomuna ait bir dizi daha yapısal anomali bilinmektedir. İzodisentrik Y kromozomu, mozaik 45,X-hücre dizisinde hemen her zaman ortaya çıkan kompleks bir aberasyondur. Fenotipik olarak erkek, kadın ya da belirlenemeyen bir cinsiyet olabilir. Erkek fenotipli hastalar genellikle infertildir. Y kromozomu ile otozomlar arası resiprokal translokasyonlar nadir olarak görülmektedir. Spermatogenez çoğunlukla ciddi şekilde bozulmuş olmakla birlikte, bu karyotipe sahip erkekler fertil de olabilir. X ve Y kromozomları arasında çeşitli varyasyonlarda translokasyonlar görülebilsede oluşan karyotip dengesiz olacaktır. Bu tip translokasyonlarda, karyotip ve klinik prezentasyonu arasındaki ilişki karmaşıktır. X kromozomu sağkalım için gerekli çeşitli gen-

leri içerir. Bu kromozomdaki her major delesyon erkek cinsiyeti için letal olarak bilinse de Xp22-pter bölgesine ait distal kısa kolda küçük bir segment kaybı yaşamla bağdaşabilir. Xp22 bölgesine komşu gen sendromu ciddi bozukluklarla karakterizedir. Ichthyosis congenita, chondrodysplasia punctata, kısa boy, zeka geriliği ve Kallmann Sendromu gibi değişken kombinasyonlar görülebilir. Kallmann sendromu, KAL-1 gen kaybı ile ortaya çıkan bir sendrom olarak hastaların yaklaşık yarısını etkiler. Bir otozomal kromozom ile X kromozomu arasındaki translokasyonlar genellikle azoospermi ya da oligozoospermi ile sonuçlanır. Tersine, X kromozomu üzerinde olan inversiyonlar erkek fertilitasını önemli ölçüde etkilememektedir.

Otozomal Kromozomlardaki Yapısal Abnormaliteler

Otozomal kromozomların yapısal anomalileri (1-22 kromozom çiftleri) erkek infertilitesine neden olabilir. İnfertil erkeklerdeki prevalansı %1-2 arasındadır. Dengeli otozomal kromozomlara ait anomaliler kromozomların mayozdaki eşleşmelerini bozarak spermatogenez olumsuz etkileyebilirler. Gonozomal aberasyonların tersine, otozomal aberasyonlarda olgu başına düşünüldüğünde durumun öngörülmesi mümkün olmaktadır. Bazı dengeli otozomal aberasyonların spermatogenez üzerindeki etkisi bir hastada çok şiddetli olurken, bir diğerinde çok hafif görülebilmektedir. Aynı patolojik karyotipe sahip erkek kardeşler arasında bile semen analizleri ciddi farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle, sebebi ortaya konamayan azoospermi veya oligozoospermide karyotip analizi önerilmektedir. Bazen fonksiyonel olarak ilgisiz kromozomal polimorfizmler de uz-

man olmayan kişiler tarafından, önemli olabileceği düşünülerek, rapor edilebilmektedir. Bu tipte sıklıkla rapor edilen iki bulgu 9. kromozomdaki perisentrik inversiyon ve bu kromozomdaki perisentromerik heterokromatinin genişlemesidir (analiz raporlarında 9qh+ ile ifade edilir). Bu ve benzer bulguların patolojik önemi olmadığı gibi hastaya da bahsedilmesi gerekli değildir. Öte yandan resiprokal ve Robertsonian translokasyonlar, peri ve parasentrik inversiyonlar patolojik önem taşıyabilir. Belirli bir kromozomal anomalinin semen analizi üzerindeki etkisini predikte etmek mümkün değildir. Ancak translokasyonlar ve inversiyonlar infertil erkeklerde yenidoğanlara göre daha sıklıkla görülmektedir, bu nedenle patogenetik bir ilişki olması kaçınılmazdır. En sık rastlanan klinik durum, patolojik semen analizine sahip erkekte saptanan translokasyon veya inversiyonun bu durumun sebebi olup olmadığının ortaya koyduğu sorudur. Bu sorun ancak olası diğer durumlar gözden geçirildikten sonra pozitif şekilde cevaplanabilir. Nümerik kromozomal bozukluklar ve gonozomların yapısal bozukluklarının aksine, otozomal yapısal aberasyonlar azoospermiden çok oligospermi ile ilişkili bulunmaktadır. Translokasyonlar ve inversiyonlar genellikle ailesel kromozomal aberasyonlar olarak ortaya çıkarlar. İnfertil birey genellikle ailedeki ilk aberasyonun tespit edildiği kişi olarak ortaya çıkar. Bu gibi durumlarda ailenin genetik incelenmesi de teşvik edilmelidir. Translokasyon veya inversiyonlar genellikle yüksek abortus oranı ile ilişkilidir ve bazı olgularda ciddi defektlere sahip çocukların doğması riskini de beraberinde getirmektedir.

Birçok kalıtsal bozukluk, şiddetli veya kabul edilebilir oranda abnormalite ve infertilite ile birlikte görülür (Tablo

Tablo 2. Daha nadir olarak saptanan genetik bozukluklar, klinik bulguları ve genotipteki değişiklikler

Hastalık	Fenotip	Genetik problem
Prader-Willi sendromu	Obezite, mental retardasyon	Paternal olarak kalıtılan 15q12'de delesyon
Bardet-Biedle sendromu	Obezite, mental retardasyon, retinitis pigmentosa, polidaktili	Otozomal resesif, 16q21
Serebellar ataksi ve hipogonadotropik hipogonadizm	Eunukoidizm, yürüme ve konuşma bozukluğu	Otozomal resesif
Noonan's sendromu	Kısa boy, ağ boyun, kardiyak ve pulmoner abnormaliteler, kriptorşidizm	Otozomal dominant
Myotonik distrofi	Kas erimesi, katarakt, testiküler atrofi	Otozomal dominant 19q13.3
Dominant polikistik böbrek hastalığı	Renal kistler, epididimal kistlere sekonder obstrüksiyon	Otozomal dominant 16p13.3 ve 4q
5-alfa redüktaz eksikliği	Perineal veya skrotal hipospadias, vajinal poş, immatür dişi fenotip	Otozomal resesif

2). Bu kişiler genellikle çocukluklarından beri doktorları tarafından bilinen kişilerdir. Fertilité problemi kişinin genel durumu ve çiftin çocuğun bakımını üstlenebilme kapasitesi değerlendirilerek çözüm arayışına gitmelidir.

Y Kromozom Mikrodelesyonları

AZF delesyon tarama endikasyonları sperm sayısı esas alınarak konulmaktadır ve azospermik veya şiddetli oligozoospermik (<5 milyon spermatozoa/ml) hastalar bu endikasyonları oluşturmaktadır. Mikrodelesyon tanısı Y kromozom uzun kolununun seçilmiş bölgeleri için yapılan PCR amplifikasyonu ile konulur. Analiz için dekoagüle kan (EDTA veya sitratlı kan) genomik DNA ekstraksiyonu için kullanılır. PCR'da amplifikasyonun olmaması mikrodelesyonu gösterir, ancak bunun katı kalite

kontrol kurallarına göre farklı primerler ile ayrı PCR reaksiyonları ile doğrulanması gereklidir. Avrupa Androloji Akademisi (EAA) ve Avrupa Moleküler Genetik Kalite Ağının (EMQN) laboratuvar yönergelerine göre reaksiyon metodu iki kez tekrarlanmış multiplex PCR reaksiyonunun, iyi valide edilmiş primerlerin üç AZF bölgesini de içerecek şekilde ortama konması ve internal kontrol bulunmasıyla uygulanmalıdır (28). Rutin mikrodelesyon taraması için bu protokolün temel klinik delesyonları %95'in üzerinde tespit etmek için yeterli olduğu tahmin edilmektedir. Rutin tanı için ticari kitler mevcuttur ancak kit seçiminde dikkatli olunmalıdır, çünkü çok büyük sayıda marker kullanılması tanı gücünü artırmadan analitik hata oranını arttırmaktadır. Dış kalite değerlendirme şeması EAA ve EMQN (www.emqn.com).

org) tarafından önerilmekte ve bu şekilde güncel moleküler tanı yöntemleri ile %97'nin üzerinde doğruluk elde edilebilmektedir (28).

Y kromozomunun uzun kolunun distal bölümünde (Yq) birçok gen identifiye edilmiştir ve sıklıkla non-obstrüktif azoospermik erkeklerde delesyon şeklinde tespit edilir (19,20,67). Delesyona uğrayan bölgeler genellikle submikroskopik olmaları nedeni ile Y kromozomal mikrodelesyonları olarak isimlendirilirler. Non-obstrüktif azoospermide %20, şiddetli oligospermide %10 ve tüm infertillerde \leq %1 oranında prevalansı bulunmaktadır. Ancak prevalans hastaların etnik kökenine de bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği bulunmuştur. Örnek olarak Almanya ve İsveç'te tespit edilen prevalans, İtalya veya Avrupa içinde veya dışındaki diğer ülkelerden daha düşüktür (20). En iyi tanımlanmış gen olan DAZ (deleted in azoospermia) geni multipl kopyaya sahiptir. Azoospermikler üzerinde yapılan incelemede DAZ genini içeren delesyonlar %13 hastada tespit edilmiştir (21). Şiddetli oligospermiklerde ise DAZ delesyon oranı %6 civarlarındadır. Daha sonraları yapılan araştırmalarda erkek infertiltesinde daha geniş delesyon alanları rapor edilmiştir. Vogt ve arkadaşları şiddetli erkek infertiltesinde Yq üzerinde AZFa, AZFb ve AZFc olarak birbirinden relatif olarak ayrı bölgeler tanımlamışlardır (68). Sonraki çalışmalar da bu bölgeleri taşıyan erkeklerdeki sperm elde etme oranlarını ortaya koymuşlardır (26). Daha sonraları AZF bölgeleri palindromik tekrar bölgeleri olarak yeniden tanımlanmıştır. Y kromozomunun komplet sekans analizi AZF delesyonlarının oluşum mekanizması hakkında daha açıklayıcı olmuştur; repetitif sekanslar (yani palindromlar

arasındaki homolog rekombinasyon intermittan bölgelerin kaybına neden olmaktadır (69).

Yeni bir delesyon tipi olan gr/gr delesyon AZFc bölgesinde tarif edilmiştir (70). Ancak tanımlanan bu küçük delesyonların (b2/b3 delesyonu, gr/gr delesyonu) patolojik bir durum mu veya normalin varyasyonu mu (polimorfizm) olduğu henüz tamamen netleşmemiştir. gr/gr delesyonları infertil erkeklerin yanı sıra normal sperm konsantrasyonu olan erkeklerde de bulunmuştur (20, 71). Babadan oğula spontan AZFc delesyonu transmisyonu tarif edilmiştir (72). AFZc delesyonu olan hastaların TESE ile testis biyopsisi bulunabilirliği %50 olmasına rağmen, ICSI ile başarı oranlarının %10'un altında olması, yüksek oranda anöploid sperm varlığı nedeniyle olabilir. Herhangi bir yardımcı üreme yöntemine başlamadan önce bu hastalara genetik danışmanlık verilmelidir, çünkü paternal Y kromozom mikrodelesyon taşıyıcısının erkek çocuğu da aynı Y kromozomunu taşıyacak ve olasılıkla erkek infertilitesi kalıtılacaktır (73).

Azoospermi de dahil olmak üzere şiddetli sperm üretim anomalisi bulunan erkeklerin %3-18'inde Y kromozom delesyonları bulunmaktadır. Ancak farklı laboratuvarlar tarafından datanın elde ediliyor olması, her birinin farklı hasta popülasyonlarını çalışıyor olmaları ve Yq üzerinde farklı bölgeleri çalışıyor olmaları nedeni ile literatürün analizi zordur. Örneğin bazı araştırmacılar sadece tek sekans-işaretli bölgenin (STS) yokluğunu mikrodelesyon kabul ederken, bazıları PCR analizinde birden fazla alanın amplifiye olmama durumunu mikrodelesyon olarak isimlendirmektedir. Buna rağmen tüm araştırmacılar ciddi subfertilitesi olan erkeklerin ölçülebilir

bir oranında değişmez şekilde AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerinde delesyon saptamışlardır. Öte yandan normal fertil erkeklerde ve Y mikrodelesyon taşıyıcısı olan erkeklerin babalarında veya erkek kardeşlerinde aynı delesyonları tespit etmemişlerdir. Fertilitiyi etkileyen Y kromozom delesyonları genellikle bir veya daha fazla AZFa, AZFb veya AZFc bölgesini tamamen etkileyen delesyonlardır. AZFc bölgesi içinde ek bir bölge olarak AZFd bölgesi de tanımlanmış olmakla birlikte prognostik önemi bulunmamakta ve bozulmuş sperm üretimi ile ilgili gözükmemektedir. Bu nedenle, bu tip delesyonların klinik anlamı bulunmamaktadır. Sadece AZFc delesyonu olan erkeklerin 2/3'ünde ejakülatta oligospermi şeklinde sperm bulunmaktadır. Azoospermik olan AZFc delesyonlu erkeklerde sıklıkla testiste sperm bulunmaktadır ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) işlemi ile ortalama %58-75 hastadan sperm elde edilebilmektedir (26). AZFc delesyonu olan erkeklerde ejakülata veya TESE ile sperm bulunduğu intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ile sperm üretimi benzer olan ve delesyonu bulunmayan çiftlerdeki fertilizasyon ve gebelik oranları hemen hemen aynıdır (74). AZFb delesyonu olan erkeklerde ejakülatta veya TESE ile sperm bulma şansı ciddi oranda azalmıştır (75). Literatürde AZFb delesyonu olan 23 hastanın hiç birinde testis biyopsisi veya TESE işlemide sperm bulunmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (26). AZFb delesyonlarında genellikle azospermi ile birlikte testiste parsiyel mayotik arrest (round spermatid aşamasına kadar) ve nadiren de elongated spermatid görülür. Bu nedenle AZFb bölgesinin tamamında delesyon olan hastalara TESE işlemi önerilmemekte-

dir. Testis biyopsisinde non-obstrüktif azospermi ve Sertoli-cell only sendromu paterni gösteren erkeklerin yaklaşık %9-10 kadarında AZFa delesyonu saptanmaktadır. AZFa bölgesinin tamamını içeren delesyon varlığında diagnostik biyopside sıklıkla Sertoli-cell only sendromu görülür (76). AZF bölgesindeki delesyonlarda parsiyel veya komplet delesyon olup olmadığının ayırt edilmesi önem kazanmaktadır. AZFa veya AZFb bölgesindeki komplet delesyonlarda bugüne kadar sperm elde edilememiştir. Literatürde rapor edilen olguların sayısı sınırlı olduğundan bugün kesin prediktif tanımlamalar yapmak olası değildir. Ancak AZFa ve AZFb delesyonu varlığında diğer hastalara göre belirgin farklı olacağının da bilinmesi gereklidir (26). Y kromozom anomalileri-buna delesyonlar da dahildir-yardımcı üreme yöntemleri ile erkek çocuğa geçecektir. Bu nedenle bu kişilerin tedavi öncesi genetik danışmanlık alması gereklidir. Kent ve arkadaşları yaptığı, ICSI ile doğan erkek çocuklar ve babaları ile ilgili çalışmada, çocukların %10'unda Y kromozom mikrodelesyonları saptamıştır. Ancak bu grupta sadece 3 çocuğun babasında periferik kandan yapılan çalışmasında Y kromozom mikrodelesyonu saptamışlardır (76). Bu sonuçlar, germ hücre dizisinde Y kromozomunda delesyonlarının olduğu ve mozaizmin geliştiğini göstermektedir. Bu erkekler doğal yoldan nadiren veya hiç gebelik elde edememektedirler. Ayrıca, bu çocuklarda infertilite dışında başka medikal sorunların olup olmayacağı da belli değildir. Bu nedenle bu hastaların genetik danışmanlığını zor hale getirmektedir. Öte yandan, başka açılardan normal ve sağlıklı olan babaları gibi Y kromozom mikrodelesyonunun çocuklarda major konjenital defekte

neden olmayacağını da düşündürmektedir. Bu sorunun belirgin cevabı çocukların doğumundan yıllar sonrasında ortaya konulabilecektir.

Y Mikrodelesyonlarının Klinik Önemi

Özetle Yq delesyonlarının klinik önemi "fertil" erkeklerdeki delesyon bulunması raporları ve Yq delesyon frekanslarındaki büyük değişkenlik uzun süre tartışma konusu olmaktadır. Yaklaşık 10 yıldan fazladır yapılan Y mikrodelesyon klinik araştırmaları hakkında aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

- Normospermik erkeklerde Y delesyon ve spermatogenetik yetersizlik arasında neden-sonuç ilişkisi açıkça ortaya konulmuştur (77).
- En yüksek Y delesyon frekansı azospermik erkeklerde (%8-12), bunu takiben oligospermik erkeklerde (%3-7) bulunmaktadır.
- Delesyonlar sperm konsantrasyonu >5 milyon spermatozoa/mL varlığında son derece nadirdir (Yaklaşık %0.7).
- AZFc delesyonları en sık görülen delesyonlardır (yaklaşık %65-70), bunu AZFb ve AZFb+c veya AZFa+b+c bölgeleri (%25-30) izler. AZFa bölgesindeki delesyonlar çok nadirdir (%5).
- AZFb bölgenin tam olarak delesyonu spermatojenik duraklama ile ilişkili iken, AZFa bölgesinin tam delesyonu şiddetli testiküler yetmezlik (Sertoli-cell only sendromu) ile ilişkilidir. AZFc bölge tam delesyonu ise azospermiden oligozoospermi arasında değişen bir fenotipe neden olur.
- gr/gr delesyonu varlığında ise bu şekilde net bir genotip/fenotip korelasyonu yoktur. Bu tip bir AZFc delesyonu anormal spermatogenez

olan erkeklerde daha yüksek oranda (%3-5) görülürken, normozoospermik erkeklerde daha düşük frekanslı (%0.5-1) olmakla birlikte yine de bulunabilir. Beyaz ırk üzerinde yapılan (>1000 erkek) bir çalışmada, gr/gr delesyonu taşıyıcılarında oligospermi gelişme oranı 7 ila 8 kat fazla bulunmuştur (77-81).

- Klasik AZF delesyonları kriptorşidizm veya testis kanseri için bir risk oluşturmamaktadır (82). Ancak gr/gr delesyonunun testis germ hücreli tümörleri için potansiyel bir risk faktörü olduğunu bildiren bir rapor da mevcuttur (83). Bu nedenle doğrulayıcı çalışmalar yayınlandığı takdirde gr/gr delesyonu taşıyıcılarının oğullarında gelişebilecek durumlar için koruyucu tedbirler (örn. testis ultrasonu) alınmalıdır.
- Konsepsiyon sonrası Y delesyonu erkek bebeğe direkt olarak aktarılması nedeni ile genetik danışma zorunluluğu vardır. Çoğu durumda, baba ve oğul aynı mikrodelesyonu taşır (73,84-86). Ancak bazen oğul daha büyük bir mikrodelesyona sahip olabilir (87). Parsiyel AZFc delesyonlarının (gr/gr ve b2/b3) sonraki jenerasyonda komplet AZFc delesyonuna yatkınlığa neden olabileceği de öne sürülmüştür (88). Erkek çocuğun fenotipinde ve spermatogenetik yetmezlik düzeyinde azoo/oligozoospermi olmak kaydı ile önemli bir varyasyon bulunmaktadır ve bu durum kesin olarak öngörülebilene bir durum değildir. Çünkü farklı genetik altyapı ve üreme fonksiyonu için çevresel faktörlerin varlığının potansiyel toksisitesi bir ölçüde bulunmaktadır. Komplet AZFc delesyonu olan erkeklerin spermalarının önemli oranında

seks kromozom açısından nullizomik olduğu ve bu durumun 45,X0 Turner sendromu ve ambiguous genitalia da dahil olmak üzere seks kromozom mozaizmi ile ilişkili diğer fenotipik anomalilerin gelişmesi için potansiyel risk oluşturduğu bilinmelidir (89,90). Seksüel ambigüite ile birlikte mozaik 46,XY/45,X0 karyotipde ve/veya Turner stigmaları olanlarda Y kromozom mikrolelesyonu AZFc delesyonlarına nispeten yüksek bir oranda rastlanmaktadır (%33) (91). Yq ile mikrolelesyonlarının, Y kromozom instabilitesine neden olarak 45,X0 hücre dizilerinin oluşumuna yol açtığına dair bilgi mevcuttur (92,93). Bu teorik bir risk olmasına rağmen, Yq mikrolelesyonları taşıyıcısı babaların çocukları fenotipik olarak normaldir (28,82). Bu durum düşük implantasyon oranı ve olasılıkla 45,X0 karyotip taşıyan embriyoların yüksek oranda spontan düşük ile sonuçlanması nedeni ile olabilir. ICSI yöntemi, Y mikrolelesyon varlığında kullanıldığında, uzun vadede erkek çocuğun fertilité durumunun ve genç yaşta iken spermatozoa kriyoprezervasyonu yapılması açısından takibi gerekli olarak kabul edilebilir.

Yukarıda bildirilen genotip/fenotip ilişkisi Y delesyon analizi ile testiküler sperm eldesi için bir tanı ve prognostik değeri olduğu anlamına gelir (82). Öte yandan farklı etnik gruplarda Y kromozomunun fenotipik ekspresyonu farklılık gösterebilmesi nedeni ile (67,94) bu verilerin etnik ve coğrafi olarak benzer vaka-kontrol çalışması ortamda doğrulanması gerekmektedir.

Son olarak Amerikan Üroloji Derneği'nin 2010 yılında yayınladığı azospermik erkeğin değerlendirilmesi

ile ilgili yönergede Y kromozom mikrolelesyon çalışması yapmak için minimum marker bölge sayısının ne olması gerektiğini belirlemeye yetecek bilginin henüz eksik olduğunu, her ne kadar AZFa veya b bölgelerini içeren geniş delesyonlarda sperm elde edilme şansı düşük olsa da, delesyon analizinin kesin olarak sperm yokluğunu söyleyemeyeceğini rapor etmiştir (29).

CFTR Analizi

Obstrüktif azospermiye (OA) sahip erkekler, mikrocerrahi ya da yardımcı üreme teknikleri ile sperm elde etme işlemleri için aday olabilirler. Fertilité tedavisine bakılmaksızın konjenital OA'nin potansiyel genetik etiyojisi değerlendirilmelidir. Mezonefrik kanal anomalileri genellikle kistik fibrozisin transmembran regülatör genindeki (CFTR) mutasyonlarla ilişkilidir. Kistik fibrozis, ölümcül otozomal-resesif bir hastalıktır. Beyaz ırkta en yaygın görülen genetik hastalıktır; beyaz ırkın %4'ü CFTR gen mutasyon taşıyıcısıdır. CFTR geni 1989'da klonlanmıştır. Bu gen 7. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. İyon kanalı olarak görev yapan ve ejakülatuar kanal, seminal vezikül, vaz deferens ve epididimisin distal 2/3'ünün formasyonunu etkileyen bir membran proteinini kodlamaktadır. Vaz deferensin iki taraflı doğumsal yokluğu (CBAVD) CFTR gen mutasyonlarıyla ilişkilidir ve oligoastenozoospermi ile kliniğe başvuran erkeklerin yaklaşık %2'sinde mutasyon bulunmuştur (95). Ancak, bu gruptaki erkeklerdeki insidansı, ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Vaz deferens yokluğunun klinik tanısı oldukça zordur ve semen volümü <1.5 mL ve pH'ı 7'den az olan azospermik erkeklerin tamamı CBAVD bakımından çok dikkatli bir şe-

kilde incelenmelidir. Yaklaşık 1,500 civarında mutasyon CFTR veritabanında listelenmiştir (96). Genellikle, test edilen mutasyon sayısı ne kadar fazla ise bulunma yüzdesi de o kadar fazladır. Yayınlanmış serilerin analizinde 449 CBAVD'li erkeğin 244'ünde Delta F508 mutasyonu, 54'ünde R117H mutasyonu ve 37 erkekte ise W1282X mutasyonu bulunmuştur. Diğer farklı 63 mutasyon 1 ila 9 erkekte bulunmuştur, ancak bu çalışmalarda mutasyonların tümü çalışılmamıştır (97). Daha fazla mutasyon tanımlanıp test edildikçe CBAVD'li hemen hemen tüm erkeklerde mutasyon tespit etmek mümkündür. Belirli bir popülasyonda birçok mutasyon düşük prevalansa sahip olduğu için bilinen tüm mutasyonların taranması pratik değildir. Genellikle toplumda en yaygın görülen mutasyonların analizi yapılmaktadır. CFTR geninin her iki kopyasında da mutasyon bulunabilmekle birlikte, çoğu CBAVD'li erkeklerde sadece bir kopyada mutasyon bulunur. CBAVD'li erkeklerin 2/3'sinde CFTR'nin kodlanmayan bölümünde bir DNA varyantı (5. alel) belirlenebilir (98). Bu nedenle, 5T-trakt varyantı bir polimorfizmden çok CFTR mutasyonu olarak değerlendirildiği için her CBAVD hastası analiz edilmelidir. CBAVD'li erkekler genellikle kistik fibrozisin, akciğer enfeksiyonları öyküsü gibi, zayıf klinik semptomlarını gösterir (99). Jarvi ve arkadaşları da idiyopatik epididimal obstrüksiyona sahip hastaların %47'sinde aynı zamanda CFTR mutasyonlarının da bulunduğunu bildirmişlerdir (100). Babası heterozigot ya da homozigot CBAVD olan, ICSI yöntemi ile doğan çocuklar bu hastalık açısından izlenmelidir. CBAVD olan bir erkeğin kendisini ve eşini CF mutasyonları için test etmesi önemlidir. Eğer bayan partner CFTR

taşıyıcısı ise, çift ICSI'ye devam edip etmeme konusunda karar vermede dikkatli olmalıdır, çünkü bebeğin CF hastası olma olasılığı erkek heterozigotsa %25, homozigotsa %50'dir. Eğer bilinen mutasyonlar için bayan negatif ise, bilinmeyen mutasyonlar için taşıyıcı olabilme şansı %0.4'tür. Vaz deferensin tek taraflı olarak yokluğu genellikle ipsilateral böbreğin yokluğu ile ilişkili olup olasılıkla değişik bir genetik nedene dayanmaktadır (101). Tek taraflı vaz deferens agenezisinde kişiler genellikle fertildir ve tesadüf olarak vazektomi işlemi sırasında rastlanmaktadır. Yine de tek taraflı vaz deferens yokluğu ve CF mutasyonları, gerçek CBAVD hastalarında olduğu gibi aynı genetik hastalığı taşıyor olabilirler. Gelişimsel ya da diğer genetik sebeplerden dolayı, mezonefrik gelişimdeki erken ortaya çıkan bir defekt, hem üreteral tomurcuk hem de Wolf kanal gelişimini etkileyebilir. Bu nedenle iki taraflı vaz deferens yokluğu ve renal anomalisi olan hastalarda CFTR gen bozukluğu bulunmamaktadır (102). Vaz deferensin tek taraflı yokluğu olan normal böbreklere sahip erkekler veya çift taraflı vaz deferens yokluğu olan erkekler CF mutasyonları bakımından test edilmelidir. CBAVD'li bütün erkekler renal anomaliler bakımından; bayan partnerleri ise CFTR bakımından değerlendirilmelidir. Eğer sonuçlar negatifse ve renal anatomi belirlenememiş ise abdominal ultrason yapılmalıdır. Bulgular, vaz deferensin tek taraflı yokluğuyla birlikte aynı taraftaki böbreğin de bulunmamasından, iki taraflı damar anomalileri ve pelvik böbrek gibi renal anormalliklere kadar değişiklik gösterebilir (15).

Son olarak Amerikan Üroloji Derneği'nin 2010 yılında yayınladığı yönergeye göre kongenital iki taraflı vaz

deferens eksikliği bulunan erkekler kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör mutasyonları bakımından test edilmeli ve genetik danışmanlık verilmelidir. Bayan partnerler de vaz deferens eksikliği bulunan erkeklerden sperm alınmadan önce kistik fibrozis transmembran regülatör mutasyonları için test edilmelidir. Tek taraflı vazal agenezis veya vaz deferensin kongenital her iki taraflı eksikliği bulunan ve kistik fibrozis transmembran regülatör anormallikleri göstermeyen erkeklere böbrek anomalileri bakımından da analiz tavsiye edilmelidir (29).

Klinik Uygulamada Henüz Uygulanması Önerilmeyen Genetik Testler

Androjen Reseptör Genleri

AR geni X kromozomunun uzun kolunda bulunmaktadır. AR genindeki mutasyonlar, androjen duyarsızlığıyla sonuçlanabilir (103). AR geninin exon 1'in değişen uzunluktaki bölümü tanımlanmış ve multipl glutamin sekansları (CAG) bulundurduğu tespit edilmiştir. Poliglutamin ya da trinükleotid-repeat segment olarak tanımlanan bu bölge, birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Poliglutamin bölgesinin uzun bölümleri (≥ 40 CAG tekrarı) dejeneratif nöromusküler bir hastalık olan Kennedy hastalığıyla ilişkilidir. CAG tekrarlarının kısa sayıları ise prostat kanserindeki risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Afrika-Amerikalı erkeklerde beyaz ırka göre daha kısa CAG sekansları bulunmaktadır, Asya erkekleri ise en uzun CAG tekrarlarına sahiptir. İlginç bir şekilde, siyah erkekler prostat kanseri gelişiminde en yüksek risk grubunu oluştururken Asyalı erkekler düşük risk oluşturmaktadır. İnfertil erkeklerdeki CAG tekrar-

larına ait değişik çalışmalar mevcuttur. İnfertil erkeklerdeki tüm AR mutasyon tiplerini ve buna ek olarak CAG tekrar polimorfizmlerini gösteren bir çalışmada, 35 hasta ve 32 kontrolden hiçbirinde mutasyon bulunmamıştır (104). Azoospermik erkekler kontrollere göre belirlenmiş şekilde daha uzun CAG tekrarlarına sahiptirler. Defektif spermatogenez bulunan erkeklerde CAG tekrar uzunluğunun 20 kat olma olasılığı 6 kat daha fazladır. Yardımcı üreme tekniklerinin daha yüksek CAG tekrar uzunluklarına ve dolayısı ile daha yüksek oranda Kennedy hastalık riskine neden olacağı ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalar ciddi erkek infertilitesindeki CAG tekrar uzunluklarındaki değişimi desteklerken (105,106), bazı çalışmalarda bu ilişki kanıtlanamamıştır (107). Her ikisi de gözönüne alındığında AR'deki CAG tekrar uzunlukları bazı erkek bireylerdeki infertilitede risk faktörü olabilmektedir. Bazı anekdotal çalışmalar infertiliteyle ilişkilendirilen uzun CAG tekrar sekanslarına sahip erkek bireylerde klomifen sitrat veya ekzojen testosteron tedavisinden sonra sperm konsantrasyonunun ve gebeliğin arttığını ileri sürmüştür. Bu tedavilerin sağladığı yüksek serum testosteron seviyesi, AR defektinin ortadan kalkmasını sağladığı düşünülmektedir. Ancak bunlar kontrolsüz olgu raporlarıdır. Gerçekte, uzun periyotlarda ekzojen testosteron ile tedavi edilmiş erkek bireylerde, endojen hipofiz gonadotropin üretiminin ve sonrasında meydana gelen intratestiküler testosteron düzeylerinin düşmesine bağlı olarak baskılanmış spermatogenez oluşmaktadır. Bu nedenle, AR reseptör analizi bir genetik tarama testi olarak önerilmemektedir, çünkü bu test infertilitenin predikte edilmesini sağlamamakta, çocukta artmış hastalık

riski ile ilişkili olmamakta ve ayrıca tedavi etkilenebilen bireylerde herhangi bir yarar göstermemektedir.

Komplet androjen duyarsızlık sendromunun (CAIS) fenotipik özellikleri dışı eksternal genital ve pubik kıllanmanın yokluğudur (Morris sendromu). Parsiyel androjen duyarsızlığı sendromunda, predominant kadın fenotipinde ambiguous genitaliadan, predominant erkek fenotipinde mikropenis, perineal hipospadias ve kriptorşidizme kadar değişen çeşitli fenotipler bulunmaktadır. Söz konusu bu fenotipe Reifenstein sendromu adı verilmektedir. Bahsedilen androjen direncinin bu değişik formlarında hasta erkeğin kendi biyolojik çocuklarını mevcut teknolojilerle bile meydana getirmesi mümkün olmadığı için transmisyon riski yoktur. Hafif derecede androjen insensivite sendromu olan hastalarda infertilite birincil hatta tek semptom olarak bulunabilir. Genital abonormalitenin olmadığı, infertiliteye neden olan androjen reseptör bozukluğu nadirdir, infertil erkek grubunda sadece birkaç mutasyon bildirilmiştir (103,108-111).

Sperm DNA Bütünlük Testleri

Spermatozoa içindeki DNA bütünlüğünün değerlendirilmesi amacıyla ilgili birçok test mevcuttur. Deoksinükleotidil transferaz (TdT)-aracılı dUTP nick endlabelling (TUNEL) testi spermatozanın baş kısmında bulunan DNA kırıklarının sayısını belirlemektedir. Bu test apoptozise giden spermleri tespit etmek için kullanılmıştır. Comet testi benzer şekilde DNA fragmantasyonunu in situ saptama tekniğidir. Sperm kromatin yapı assayi (Sperm Chromatin Structure Assay-SCSA™) şu an infertil erkeklerde DNA kırıklarının analizi için günümüz-

de sıklıkla kullanılan testlerden biridir. Bu test spermatozoa DNA'sını tek zincir (anormal) veya çift zincir (normal) olarak değerlendirmektedir.

Sperm DNA'sı bütünlüğünün değerlendirilmesi, cinsel ilişki, IUI, IVF ve ICSI ile gebelik elde edilebilirlik arasındaki korelasyonu ortaya koymak üzere kullanılmıştır. İlk çalışmalar anormal SCSA seviyelerinin (>%27 DNA fragmantasyon indeksi) normal yollarla ya da yardımcı yöntemlerle fertilizasyon şansı olmadığını öne sürmüşlerdir. Daha sonraki çalışmalar anormal DNA bütünlüğünün gebelik oranına etkisini değerlendirmişlerdir. Ancak birçok çalışma IVF/ICSI üzerine etkisi olduğu bilinen kadın yaşı ve diğer faktörlerin etkisini kontrol etmeden sonuca ulaşmaya çalışmıştır (112). Bununla birlikte, birçok çalışma anormal DNA bütünlüğünün yardımcı üreme de bile gebelik şansına belirgin bir negatif etkisi olduğunu öne sürmüştür (112). IVF veya ICSI için yüksek derecede anormal DNA bir sorun olabilse de başlangıçtaki verilere göre sperm DNA'sındaki izole anomaliler nadiren bulunan bir bulgu olmuştur. Çoğu durumda semen örneklerindeki düşük DNA bütünlüğü, anormal motilite, düşük konsantrasyon ve anormal morfolojisi şeklinde olmaktadır. Bununla birlikte normal semen parametrelerine sahip infertil erkeklerin %8'inde anormal sperm DNA bütünlüğü saptanmıştır (113). Bu nedenle DNA integrite testlerinin erkek nedenli infertilitedeki rolü tam olarak tanımlanmış değildir (114). Bazı çiftlerin zayıf embriyo gelişimi ve tekrar eden embriyo kayıplarının nedeni DNA bütünlüğündeki anomali olabilir (115). Daha gelişmiş bir DNA boyama testi, spermatozoa üzerindeki oksidatif hasarın ölçüsü olan 8-hidroksideoksi-

guanozin (8-OhdG)'in ölçümünü sağlar (115). Örnek olarak sigara kullanan erkek spermatozoasındaki oksidatif etkiye bağlı DNA hasarı ve hastaların antioksidan tedavisi (vitamin C 250 mg/gün) alması ile azalan oksidasyon nedeni ile 8-hidroksideoksiguanozin formasyonunda azalma görülmüştür (116,117).

Günümüzde kullanılan testler cinsel ilişki ile oluşan gebelikler açısından bir gösterge olabilmek için yetersiz duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Kapsamlı bir çalışma, IUI için kullanılan örnekteki anormal DNA bütünlüğünün gebelik için belirleyici olduğunu göstermiştir (118). DNA fragmantasyon analizinin IUI işleminden önce yapılmasının prognostik değeri olduğunu söyleyebilmek için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Yayımlanmış çalışmaların meta-analizinde DNA bütünlük testinin IVF sonucu oluşan gebeliğin predikte edilmesinde küçük de olsa belirleyici bir istatistiksel etkisi olduğu bulunmuştur (119). Gebelik oranlarında anormal DNA integrite testlerinin etkisi, rutin olarak kullanılabilmesi için çok küçüktür. Sınırlı sayıda çalışma DNA integrite testlerinin gebelik kaybı riskinde değeri olabileceğini göstermiştir (120). Ancak, yine de bu çiftler için daha fazla literatür bilgisi elde edilmeden rutin olarak testlerin kullanımı yetersiz kanıtlar sunmaktadır. Zayıf DNA bütünlüğüne sahip hastalar için çok sayıda tedavi sunulmasına rağmen DNA bütünlüğünün ve gebelik oranının arttığını gösteren veriler elde edilememiştir.

Erkek partnerin incelenmesi ve tedavi planlamasında DNA integrite testlerinin rutin kullanımı için literatürdeki bulgular yetersizdir. Günümüzde anormal DNA bütünlük test sonuçlarını düzelttiği kanıtlanmış herhangi bir terapi bulunmamaktadır (29).

Sperm Anöploid Testleri

Defektif sperm üretimi yüksek anöploid riski ile ilişkilidir. Normospermik bir erkekte ortalama %1 sperm anöploidisi varken, oligozoospermik erkeklerde %8 ve non-obstrüktif azospermik erkeklerde ise %15 anöploidik sperm bulunmaktadır (121). Morfolojik olarak anormal olan spermelerin anöploidik olma olasılığı yüksek olmakla birlikte, %0 "normal" form spermatozoası olan erkeklerde bile anöploid frekansı küçük oranlarda saptanmıştır. Anöploid sperm oositleri yardımcı üremede fertilize edebilirler. Sperm anöploidisi aynı zamanda tekrarlanan gebelik kayıplarında da rol oynayabilir (122). Sperm anöploidisi oosit anöploidisine göre daha düşük frekansla oluşmaktadır. Bu nedenle, herhangi bir infertil erkek grubunda yapılan rutin sperm anöploid testi klinik önemini sınırlandırmaktadır. Şiddetli erkek infertilitesinde yardımcı üreme yöntemleri ile düşük doğum defekti oranı, sperm anöploid testi öneminin gerekliliğini sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte sperm anöploidisi analizinin infertil erkeklerin tedavisindeki prognostik rolü hala tam olarak kanıtlanmamış olsa da, test için hangi çiftlerin uygun aday olduğu araştırılmalıdır. Bu yüzden sperm anöploidisi analizi infertil çiftlerde henüz kullanışlı bir klinik araç olarak tanımlanmamaktadır.

Kallmann Sendromu

İnfertilite çalışmalarında X kromozomuna bağlı en yaygın düzensizlik Kallmann sendromudur. Xp22.3 üzerinde bulunan KALIG-1 genindeki bir mutasyondan kaynaklanan resesif düzensizlik X kromozomuna bağlı en predominant formdur. Yeni tanımlanmış bir kaç otozomal gen mutasyonu da Kallmann

Sendromuna yol açabilmektedir (123). Kallmann sendromu olan hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi bulunmaktadır, ancak bunun yanında yüz asimetrisi, damak yarığı, renk körlüğü, sağırılık, inmemiş testis ve renal anomaliler gibi başka rahatsızlıklar da görülebilir. Spermatogenezis hormonal tedavi ile kolayca başlatılabilirse de, öncesinde genetik tarama şiddetle tavsiye edilir (124). Gonadotropin tedavisi birçok olguda hatta göreceli olarak düşük sperm sayısına sahip erkeklerde bile doğal gebeliğe izin vermektedir. Bu yüzden genin identifikasyonu (X'e bağlı, otozomal dominant veya resesif) genetik danışmanlığın doğru bir şekilde verilmesini sağlayacaktır.

Genetik Danışmanlık

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre Genetik Danışmanlık, aile içinde bir genetik hastalık oluşabileceğine dair problemler ile uğraşan bir iletişim sürecidir.

Aşağıdaki durumlarda bireye ya da ailesine yardım etmek amaçlanmaktadır:

- Tıbbi gerçeklerin ortaya konulması, tanı, öngörülen progresyon ve mümkün olan tedavilerin konuşulması
- Hastalığın kalıtılan kısmının anlaşılması ve bilinen akrabalarda ortaya çıkmasının anlaşılması
- Tekrarlanma olasılığını ortaya koymak
- Riske uygun kararın belirlenmesi, aile durumu, etik ve dini inançlarına uygun bir karar verilmesi ve bu doğrultuda harekete geçilmesi
- Sorunlu bireyin aile üyeleri tarafından mümkün olan en iyi şekilde ilgilenilmesi

Üreme tıbbi çerçevesinde aşağıdaki durumlarda genetik danışmanlık gereği ortaya çıkar:

- Kadın ya da erkek infertilitesinin genetik açıklaması
- Hatalı cinsel farklılaşmanın genetik açıklaması
- Habitüel düşüğün genetik açıklaması
- Yardımcı Üreme Teknikleri sonrası oluşan çocuklardaki risk hakkında genetik danışma

Genetik tanı öncesinde, genetik tanının anlamı ve sınırları hakkında danışmanlık yer almalıdır.

Hastaların Genetik Değerlendirilmesi Androloji Kliniğinde Özetle Nasıl Yapılıyor?

Eğer non-obstrüktif azoospermik (NOA) bir erkeğin Y kromozom mikrolelesyon analiz testinde AZFa, AZFb veya AZFb/c mikrolelesyonuna rastlanırsa, bu mikrolelesyonlar spermatogenezis ile bağlantılı oldukları için testislerde (TESE) hiç sperme rastlanmayacaktır (26,125). Bu yüzden bu mikrolelesyonların tespiti çift için negatif bir sonuç vermekle birlikte yardımcı bir durumdur. Delesyon açısından pozitif bir sonuç erkeğe yapılacak invazif cerrahi işlemlerin sonuçsuz olacağını gösterdiği gibi kadını da ICSI stimülasyon işlemlerinin zahmetinden korur ve boşa para harcanmasını önler. Bu mikrolelesyonlardan herhangi biri NOA erkeklerin %2'sinde görülmektedir (126). AZFa, AZFb veya AZFb/c mikrolelesyonlarının başka herhangi bir fenotipik sonucu bulunmamaktadır. Mikrolelesyonların hemen hepsi *denovo* gelişir, bu durumun kalıtılmadığını, babasının tüm Y kromozomlarının normal ve intakt olduğunu, ancak yumurtayı dölleyen spermatozodaki Y kromozomunun mikrolelesyone olduğunu göstermektedir. Eğer NOA bir erkekte AZFc mikrolelesyonu saptanırsa,

TESE'de yaklaşık %70 oranında sperm bulunduğu konusunda şans verilebilmektedir (127). Bu spermiler tamamiyle fonksiyonel olup, fertilizasyon, gebelik ve embriyo gelişimini sağlayabildikleri bilinmektedir (84). AZFc delesyonunun başka fenotipik veya genel sağlıkla ilgili bir problemi mevcut değildir. AZFc mikrodelesyonu olan tüm bebekler daha sonra AZFc mikrodelesyonunu kalıtacaklardır (127). Bu bilgilerden de anlaşılacağı üzere AZFc mikrodelesyonunu taşıyan tüm erkeklerde sperm yoğunluğu yüksek oranda bir azalma göstermekle birlikte, çok düşük sperm sayılarından azospermiye kadar varan (TESE'de hiç sperm bulunamayan olgular) bir yelpazede görülmektedir. Bunun sonucunda babaların durumu ne olursa olsun oğullarda yine bu aralıkta bir sonuç beklenmektedir.

Eğer kromozomal kuruluşu 47,XXY gösteriyor ise hasta Klinefelter sendromu olarak adlandırılır (128). Genetik olarak tamamiyle belirlenmiş bir hastalık olan Klinefelter Sendromu'da bile geniş bir fenotipik spektrum mevcuttur. Testislerin hem spermatojenik hem de androjenik fonksiyonları belirgin şekilde disfonksiyoneldir. Leydig hücrelerinin testosteron üretimi geç adölesan ve erken ergenlikte zayıf olarak yerine getirilebiliyorsa, virilizasyon ve pubertal gelişme ya hiç meydana gelmez ya da çok zayıf olur. Çoğunlukla testosteron tedavisi ile pubertenin başlatılabilmesi ve maskulinizasyon sürdürülmesi mümkündür. Eğer testosteron üretimi biyolojik olarak yeterli seviyede ise bu bireyler de virilizasyon ve puberte gelişimi gerçekleşmekte ve tanı infertilite ile birlikte yetişkinlik zamanı veya evlilik sonrası konulabilmektedir (129). Bu erkeklerde tipik olarak libido ve erekسیون yeterli. Bu nedenle, Klinefelter

sendromunda tek bir fenotipik prezentasyon yoktur; 47,XXY bireylere sadece dış görünüşleri ile tanı konulamaz. 47,XXY bireylerin ortak en önemli özelliği, testis hacimlerinin küçük olmasıdır (8-10 cc). Bununla birlikte ejakülatta sperm bulunması enderdir ve tümünde belirgin FSH yüksekliği, LH düzeyinde kompensasyon amaçlı artış ve değişken testosteron seviyeleri görülür. İnfertilite değerlendirilmesi sırasında tanı konulan ve daha önce tedavi almamış 47, XXY erkeklerin %50'sinde mikrocerrahi ile TESE işleminde sperm bulunması mümkündür (130).

Karyotipi 46,XX şeklinde kromozomal kuruluş gösteren hastalar "46,XX male syndrome" veya "46,XX testicular disorder of sex development" olarak tanımlanırlar (59). Bireyin fenotipik olarak erkek olması, normalde Y kromozomunun distal ucunda bulunan SRY'nin çoğunlukla X kromozomu olmak üzere başka bir kromozom üzerine dislokasyon olması şeklindedir. Bunun yanında SRY negatif erkeklerin bulunduğu da belirlenmiştir. Bununla birlikte Y kromozomunun uzun kolunda bulunan ve spermatogenez için gerekli olan bölgeler de bulunmamaktadır (AZFa, AZFb ve AZFc). Bu durumda TESE'de hiç sperm bulunmaması söz konusudur ve bu konudaki informasyon çiftlere gereksiz yere masraf ve cerrahi işlem yapılmasına engel olacaktır. Eğer hastada izodisentrik Y kromozomu bulunuyorsa (iki kısa kol, iki sentromer ve değişken uzunlukta tek bir uzun kol), hastada spermatogenetik potansiyel bulunabilir (131). Bu durum daha önce sözü edilen üç bölgenin bulunup bulunmamasına göre değişiklik göstermektedir. Y kromozom mikrodelesyon analizi anormal Y üzerinde aberran kalıntıların değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Eğer translokasyon bulunursa hangi iki kromozomun yer aldığı, seks kromozomlarının dahil olup olmadığı, Robertsonian translokasyon olup olmadığı genetik danışmanlık verilme aşamasında faydalı olacak bilgilerdir.

Klinik olarak kistik fibrozis (CF) veya konjenital iki taraflı vaz deferens agenezisinde (CBAVD) bir erkekte CF mutasyonuna rastlanırsa aynı şekilde partnerine de CF mutasyon analizi yapılmalıdır (38). Çocuklarının hastalık fenotipini gösterip göstermeyeceğine karar verilmesi için annenin taşıyıcı olup olmadığına bilinmesi gerekir. Her çocuk iki paternal mutasyondan birini taşıyacaktır, ancak maternal mutasyon kalıtılıyor ise çocuk hastalığı gösterebilir ancak göstermeyebilir de, özellikle erkek çocuk CBAVD'den kistik fibrozise kadar değişebilen klinik bir bulgu gösterebilir.

Tedavide İzlenecek Yol Nasıl Olmalıdır?

Kişinin genetik yapısı bilindiği üzere değiştirilemez, eksik bir Y kromozomu parçasının yerini yenisi alamaz, fazla olan bir X kromozomu silinemez, mutasyona uğramış bir kistik fibrozis geni düzeltilemez. Bu noktada, hastanın ve çiftin kendileri için en iyi kararları almalarını mümkün kılmak için onları sadece bilgilendirilebilir ve eğitilebiliriz. Yukarıda bahsedildiği gibi, AZFa, AZFb, ya da AZFb/c mikrodelesyonu, 46, XX erkek sendromu, ya da bir izodisentrik Y kromozom veya halka Y kromozom gösteren bir komplike karyotip/Y kromozom mikrodelesyonu olan bir erkek için TESE işlemine gerek yoktur (132). Bir AZFc mikrodelesyonu olan erkek, sperminin kullanılması ile oluşacak erkek çocuğun infertil veya steril olacağı sonucunu kabul etmemeyi seçebilir veya

preimplantasyon genetik tanı ile sadece dişi embriyoların transferi tercih edilebilir (133). Girişim öncesi yapılan eğitim ile tercih tamamı ile ailelere ait olacaktır. 47,XXY Klinefelter sendromu olan bir erkek için mikrocerrahi TESE ile kombine bir ICSI siklusu uygundur (134). 47,XXY erkek özellikle zamanla ortaya çıkabilecek androjenik eksiklik ve gelişebilecek sonuçları açısından takip edilmesi gereken hasta grubudur. Bu hasta popülasyonunda mediastinal germ hücreli tümörler, meme kanseri, varis, öğrenme güçlükleri ve Leydig hücre tümörleri insidansında artış vardır (49,135).

Preimplantasyon genetik tanının implantasyon öncesinde tüm embriyolar üzerinde yapılması hala tartışmalıdır. Bir kromozom translokasyonu varsa, bir ICSI siklusu öncesinde genetik danışmanlık verilerek preimplantasyon genetik tanı ile kromozomal kuruluş açısından sağlıklı bir fetus elde edilerek gebelik şansını maksimize etmek faydalı olacaktır. CBAVD olan ve CF mutasyonları tespit edilen erkek varlığında, hastanın erkek ve kız kardeşlerinin de anne, baba, ya da her ikisine ait mutasyonları taşıma riski nedeni ile aile taraması sunmak önemli olacaktır. Erkekte geçmişten gelen sinüzit öyküsü, arasıra pnömoniler, bronşit atakları, olabilir ve bu durum CF mutasyon spektrumunun bir parçası olarak kabul edilir (31). Bu kişilerin tedavilerine yaklaşım hastalığın tanımlanması geçmişte uygulanan tedavi yaklaşımlarından daha farklı bir tedavi yöntemlerinden uygulanabilir. Kadın partner taşıyıcı ise ICSI sürecinde preimplantasyon genetik tanı uygulanarak maternal mutasyonun transfer edilmemesi ve CF mutasyonuna bağlı hastalık spektrumu ile karşılaşmamanın sağlanması uygulanabilir (136).

Tablo 3. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) önerileri

Öneriler	Grade
Standart kromozom analizi, in vitro fertilizasyon ile infertilite tedavisi isteyen, spermatogenez bozukluğu olan (<10 milyon sperm/ml) tüm erkeklerle önerilmelidir (137).	B
Klinefelter sendromlu erkekler yaşlandıkça androjen replasman tedavisi gerektirebilir.	B
Testiküler sperm eldesi için testis biyopsisi yapılan Klinefelter sendromlu erkeklerin hepsine uzun dönem endokrin takip gerekir.	B
Yq mikrolelesyon analizi ağır spermatogenez bozukluğu (<5 milyon spermatozoa/mL) olan erkekler için şiddetle tavsiye edilir (28,138).	B
Bir hastada vaz deferens yapısal anomalisi varsa (vaz deferens iki taraflı veya tek taraflı yokluğu), bu durumda kistik fibrozis (CF) gen mutasyonları açısından kendisinin ve partnerinin test etmek önemlidir (97).	A
Genetik danışma klinik veya genetik sorgulama potansiyel hastalığı taşıyan bireylerde veya çiftlerde zorunludur (139).	A

Grade A öneri: İyi kalitedeki klinik çalışmaları temel alan, en az bir randomize çalışmaya dayalı önerilerdir.

Grade B öneri: Randomize klinik çalışmalar olmasa da, iyi yönetilmiş klinik çalışmaları temel alan önerilerdir.

Sonuç

Şiddetli reproduktif problemler büyük olasılıkla genetik bir temele bağlıdır. Ancak biz şu anda, sadece sınırlı miktarda genetik bir bilgiye sahibiz. İnfertilite problemini açacak stratejilerden önce, olası sebeplerini araştırmak, bu etyolojileri tanımlayacak rasyonel ve kapsamlı tanı planı yürütmek, bireyin ve çiftin kendileri için en iyi kararı vermelerini sağlamak zorunludur. Bilgimiz biriktikçe ve genişledikçe, önemli soruları daha fazla anlamak ve en azından bir cevap vermek mümkün olacaktır. Bu noktada Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kriterleri yol gösterici olacaktır (Tablo 3).

Kaynaklar

- World Health Organization. Towards more objectivity in diagnosis and man-
- gement of male infertility. *Int J Androl.* 1987;7:1-53.
- Matzuk MM. and Lamb DJ. Genetic dissection of mammalian fertility pathways. *Nat Cell Biol.* 2002;4:1-9.
- Turek PJ. Practical approaches to the diagnosis and management of male infertility. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2:226-38.
- Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin DK. The genetic basis of infertility. *Reproduction.* 2003;126:13-25.
- Lilford R, Jones AM, Bishop DT, Thornton J, Mueller R. Case-control study of whether subfertility in men is familial. *BMJ.* 1994;309:570-3.
- van Golde RJ, van der Avoort IA, Tuerlings JH, et al. Phenotypic characteristics of male subfertility and its familial occurrence. *J Androl.* 2004;25:819-23.
- Meschede D, Horst J. The molecular genetics of male infertility. *Mol Hum Reprod.* 1997;3:419-30.
- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in

- the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet.* 1976;34:119–24.
9. Huynh T, Mollard R, Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. *Hum Reprod Update.* 2002; 8:183–98.
 10. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001;22:226–39.
 11. Patrizio P, Leonard DG. Mutations of the cystic fibrosis gene and congenital absence of the vas deferens. *Results Probl Cell Differ.* 2000;28:175–86.
 12. Stuhmann M, Dork T. CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia.* 2000;32:71–83.
 13. Matzuk MM, Lamb DJ. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med.* 2008;14:1197–213.
 14. Cooke HJ, Saunders PT. Mouse models of male infertility. *Nat Rev Genet.* 2002;3:790–801.
 15. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril.* 2002; 77:873–82.
 16. Oates RD, Lamb D. Genetic Aspects of Male Infertility. In: LI Lipshultz, S Howards, C Niederberger, eds. *Infertility in the Male*, 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
 17. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:152–6.
 18. Egozcue S, Blanco JL, Vendrall JM Garcia F, Veiga A, Aran B, Barri PN, Vidal F, Egozcue J. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update.* 2000;6:93–105.
 19. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, Lenzi A, Foresta C. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:762–70.
 20. Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience. *Reprod Biomed Online.* 2008;16:289–303.
 21. Reijo R, Lee TY, Salo P, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet.* 1995;10:383–93.
 22. Tilford CA, Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, et al. A physical map of the human Y chromosome. *Nature.* 2001;409:943–5.
 23. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al. The malespecific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature.* 2003;423:825–37.
 24. Sadeghi-Nejad H, Oates RD. The Y chromosome and male infertility. *Curr Opin Urol.* 2008;18:628–32.
 25. Repping S, Skaletsky H, Lange J, et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *Am J Hum Genet.* 2002;71:906–22.
 26. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod.* 2003;18:1660–5.
 27. Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod.* 1999;14:2320–2.
 28. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl.* 2004;27:240–9.
 29. AUA Guidelines 2010. The Evaluation of the Azoospermic Male: AUA Best Practice Statement, Revised. 2010.
 30. Claustres M. Molecular pathology of the CFTR locus in male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2005;10:14–41.
 31. Samli H, Samli MM, Yilmaz E, Imirzalioglu N. Clinical, andrological and genetic characteristics of patients with congenital iki taraflı absence of vas deferens (CBAVD). *Arch Androl.* 2006;52:471–7.

32. Bareil C, Guittard C, Altieri JP, Templin C, Claustres M, des Georges M. Comprehensive and rapid genotyping of mutations and haplotypes in congenital iki taraflı absence of the vas deferens and other cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorders. *J Mol Diagn.* 2007;9:582–8.
33. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med.* 2007;28:279–88.
34. Ratbi I, Legendre M, Niel F, et al. Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene rearrangements enriches the mutation spectrum in congenital iki taraflı absence of the vas deferens and impacts on genetic counseling. *Hum Reprod.* 2007;22:1285–91.
35. Saillour Y, Cossee M, Leturcq F, et al. Detection of exonic copynumber changes using a highly efficient oligonucleotide-based comparative genomic hybridization-array method. *Hum Mutat.* 2008;29:1083–90.
36. Hantash FM, Milunsky A, Wang Z, et al. A large deletion in the CFTR gene in CBAVD. *Genet Med.* 2006;8:93–5.
37. Chiang HS, Lu JF, Liu CH, Wu YN, Wu CC. CFTR (TG)_m(T)_n polymorphism in patients with CBAVD in a population expressing low incidence of cystic fibrosis. *Clin Genet.* 2009;76:282–6.
38. Tamburino L, Guglielmino A, Venti E, Chamayou S. Molecular analysis of mutations and polymorphisms in the CFTR gene in male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2008;17:27–35.
39. Simoni M, Nieschlag E. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Horm Res* 2007;67:149–54.
40. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004;364:273–83.
41. Bergère M, Wainer R, Nataf V, Bailly M, Gombault M, Ville Y, Selva J. Biopsied testis cells of four 47,XXY patients: fluorescence in-situ hybridization and ICSI results. *Hum Reprod.* 2002;17:32–7.
42. Lenz P, Luetjens CM, Kamischke A, Kühnert B, Kennerknecht I, Nieschlag E. Mosaic status in lymphocytes of infertile men with or without Klinefelter syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20:1248–55.
43. Aksglaede L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:39–48.
44. Ichioka K, Utsunomiya N, Kohei N, Ueda N, Inoue K, Terai A. Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85:1511–2.
45. Bastida MG, Rey RA, Bergadá I, Bedecarrás P, Andreone L, del Rey G, Boywitt A, Ropelato MG, Cassinelli H, Arcari A, Campo S, Gottlieb S. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol.* 2007;67:863–70.
46. Zollner TM, Veraart JC, Wolter M, Hesse S, Villemur B, Wenke A, Werner RJ, Bohncke WH, Jost SS, Scharrer I, Kaufmann R. Leg ulcers in Klinefelter's syndrome – further evidence for an involvement of plasminogen activator inhibitor-1. *Br J Dermatol.* 1997;136:341–4.
47. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1254–60.
48. Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6516–22.
49. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Nat Cancer Inst.* 2005;97:1204–10.
50. Terzoli G, Simoni G, Lalatta F, Colucci G, Lobbiani A. Fertility in a 47,XXY patient: assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril.* 1992;58:821–5.
51. Zitzmann M, Deppenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics.

- racteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6208–17.
52. Meschede D, Lemcke B, Stüssel J, Louwen F, Horst J. Strong preference for non-invasive prenatal diagnosis in women pregnant through intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Prenat Diagn.* 1998;18:700-5.
 53. Meschede D, Lemcke B, Exeler JR, De Geyter C, Behre HM, Nieschlag E, Horst J. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection--prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod.* 1998;13:576-82.
 54. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273–83.
 55. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6263–7.
 56. Kahraman S, Findikli N, Berkil H, Bakircioglu E, Donmez E, Sertyel S, Biricik A. Results of preimplantation genetic diagnosis in patients with Klinefelter's syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2003;7:346-52.
 57. Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, Stetten G, Goodfellow PN, Migeon CJ, Smith KD, Berkovitz GD. The role of the sex-determining region Y gene in the etiology of 46,XX maleness. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1993;76:690–5.
 58. Bouayed Abdelmoula N, Portnoi MF, Keskes L, Recan D, Bahloul A, Boudawara T, Saad A, Rebai T. Skewed X-chromosome inactivation pattern in SRY positive XX maleness: A case report and review of literature. *Ann Genet.* 2003;46:11–8.
 59. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring AN, Nieschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3458–65.
 60. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 1992;67:178–83.
 61. Elswawi MM, Pryor JP, Klufi o G, Barnes C, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *Med Genet.* 1994;31:468–70.
 62. Marcus KA, Sweep CG, van der Burgt I, Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:1079–84.
 63. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, van Steirteghem A, Liebaers I. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod.* 1996;11:1–26.
 64. Meschede D, Horst J. Indikationen, Möglichkeiten, Grenzen und Perspektiven cytogenetischer Untersuchungen für die Reproduktionsmedizin. *Med Genetik.* 1999;11:365–8.
 65. Montag M, van der Ven K, Ved S, Schmutzler A, Priel G, Krebs D, Peschka B, Schwanitz G, Albers P, Haidl G, van der Ven H. Success of intracytoplasmic sperm injection in couples with male and/or female chromosome aberrations. *Hum Reprod.* 1997;12:2635-40.
 66. Meschede D, Louwen F, Eiben B, Horst J. Intracytoplasmic sperm injection pregnancy with fetal trisomy 9p resulting from a balanced paternal translocation. *Hum Reprod.* 1997;12:1913–4.
 67. Vogt PH. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence. *Hum Reprod Update.* 2005;11:319–36.
 68. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet.* 1996;5:933–43.
 69. Noordam MJ, Repping S. The human Y chromosome: a masculine chromosome. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16:225–32.
 70. Repping S, Skaletsky H, Brown L, et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet.* 2003;35:247-51.
 71. Hucklenbroich K, Gromoll J, Heinrich M, Hohoff C, Nieschlag E, Simoni M. Partial deletions in the AZFc region of the Y chromosome occur in men with impaired

- as well as normal spermatogenesis. *Hum Reprod.* 2005;20:191-7.
72. Kühnert B, Gromoll J, Kostova E, Tschanter P, Luetjens CM, Simoni M, Nieschlag E. Case report: natural transmission of an AZFc Y-chromosomal microdeletion from father to his sons. *Hum Reprod.* 2004;19:886-8.
 73. Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod.* 1999;14:2320-2.
 74. Choi JM, Chung P, Veeck L, Mielnik A, Palermo GD, Schlegel PN. AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2004;81:337-41.
 75. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al. AZFb deletions predict the absence of sperm with testicular sperm extraction: Preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod.* 1998;13:2812-5.
 76. Kent-First MG, Kol S, Muallem A, et al. Infertility in intracytoplasmic sperm injection-derived sons. *Lancet.* 1996;348:332-3.
 77. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl.* 2003;26:70-5.
 78. Giachini C, Laface I, Guarducci E, et al. Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. *Hum Genet.* 2008;124:399-410.
 79. Visser L, Westerveld GH, Korver CM, et al. Y chromosome gr/gr deletions are a risk factor for low semen quality. *Hum Reprod.* 2009;24:2667-73.
 80. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, Haentjens P. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17:197-209.
 81. Navarro-Costa P, Goncalves J, Plancha CE. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroad between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update.* 2010;16:525-42.
 82. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci.* 2006;11:3049-61.
 83. Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet.* 2005;77:1034-43.
 84. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1997;12:503-8.
 85. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, et al. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod.* 1998;13:3332-7.
 86. Mau Kai C, Juul A, McElreavey K, et al. Sons conceived by assisted reproduction techniques inherit deletions in the azoospermia factor (AZF) region of the Y chromosome and the DAZ gene copy number. *Hum Reprod.* 2008;23:1669-78.
 87. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, et al. A quarter of men with idiopathic oligo-azospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet.* 1998;102:566-70.
 88. Zhang F, Lu C, Li Z, et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *J Med Genet.* 2007;44:437-44.
 89. Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C, et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Hum Reprod.* 2000;15:2559-62.
 90. Jaruzelska J, Korcz A, Wojda A, et al. Mosaicism for 45,X cell line may accentuate the severity of spermatogenic defects in men with AZFc deletion. *J Med Genet.* 2001;38:798-802.
 91. Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L, et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet.* 2002;360:1222-4.

92. Patsalis PC, Skordis N, Sismani C, et al. Identification of high frequency of Y chromosome deletions in patients with sex chromosome mosaicism and correlation with the clinical phenotype and Y-chromosome instability. *Am J Med Genet A*. 2005;135:145-9.
93. Le Bourhis C, Siffroi JP, McElreavey K, et al. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. *Mol Hum Reprod*. 2000;6:688-93.
94. Krausz C, Giachini C, Xue Y, et al. Phenotypic variation within European carriers of the Y-chromosomal gr/gr deletion is independent of Y-chromosomal background. *J Med Genet*. 2009;46:21-31.
95. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, et al. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital iki taraflı absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol*. 1997;79:74-7.
96. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cfr/>.
97. De Braekeleer M, Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital iki taraflı absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod*. 1996;2:669-77.
98. Chillon M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med*. 1995;332:1475-80.
99. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl*. 1994;15:1.
100. Jarvi K, Zielinski J, Wilschanski M, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and obstructive azoospermia. *Lancet*. 1995;345:1578.
101. Drake MJ, Quinn FM. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol*. 1996;77:756-7.
102. Augarten A, Yahav Y, Kerem BS, et al. Congenital iki taraflı absence of the vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet*. 1994;344:1473-4.
103. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, et al. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update. *Hum Mutat*. 2004;23:527-33.
104. Dowsing AT, Yong EL, Clark M, McLachlan RI, deKretser DM, Trounsen AO. Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. *Lancet*. 1999;354:640-3.
105. Yoshida KI, Yano M, Chiba K, Honda M, Kitahara S. CAG repeat length in the androgen receptor gene is enhanced in patients with idiopathic azoospermia. *Urology*. 1999;54:1078-81.
106. Yong EL, Lim J, Qi W, Ong V, Mifsud A. Molecular basis of androgen receptor diseases. *Ann Med*. 2000;32:15-22.
107. Dadze S, Wieland C, Jakubiczka S, et al. *Mol Hum Reprod*. 2000;6:207-14.
108. Tincello DG, Saunders PT, Hargreave TB. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. *Mol Hum Reprod*. 1997;3:941-3.
109. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, et al. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in) fertility. *Reprod Biomed Online*. 2005;10:42-8.
110. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol*. 2006;65:606-10.
111. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*. 2007;9:147-79.
112. Niederberger C. Redefining the relationship between sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay and outcomes of assisted reproductive techniques. *J Urol*. 2006;175:663.
113. Zini A, Fischer MA, Sharir S, Shayegan B, Phang D, Jarvi K. Prevalence of abnormal sperm DNA denaturation in fertile and infertile men. *Urology*. 2002;60:1069-72.
114. Carrell DT, Liu L, Peterson CM, et al. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl*. 2003;49:49-55.
115. Shen HM, Chia SE, Ong CN. Evaluation of oxidative DNA damage in human sperm and its association with male infertility. *J Androl*. 1999;20:718-23.
116. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low anti-

- oxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res.* 1996;351:199-203.
117. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:11,003-6.
 118. Bungum M, Humaidan P, Axmon A, et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum Reprod.* 2007;22:174.
 119. Collins JA, Barnhart KT and Schlegel PN: Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? *Fertil Steril.* 2008;89:823.
 120. Zini A, Boman JM, Belzile E et al. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008;23:2663.
 121. Palermo GD, Colombero LT, Hariprashad JJ, Schlegel PN, Rosenwaks Z. Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Hum Reprod.* 2002;17:570-5.
 122. Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L, et al. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1229-35.
 123. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:569-76.
 124. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol.* 2005;173:2072-5.
 125. Yang Y, Ma MY, Xiao CY, Li L, Li SW, Zhang SZ. Massive deletion in AZFb/b + c and azoospermia with Sertoli cell only and/or maturation arrest. *Int J Androl.* 2008;31: 573-8.
 126. Stahl PJ, Masson P, Mielnik A, Marean MB, Schlegel PN, Paduch DA. A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril.* 2008;90:319.
 127. Oates RD, Silber S, Brown LG, Page DC. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Hum Reprod.* 2002;17:2813-24.
 128. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4:192-204.
 129. Wikstrom AM, Dunkel L, Wickman S, Norjavaara E, Ankarberg-Lindgren C, Rai-vio T. Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys. *Pediatr Res.* 2006;59:854-9.
 130. Yarali H, Polat M, Bozdog G, et al. TESE-ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome: a comparative study. *Reprod Biomed Online.* 2009;18:756-60.
 131. Lange J, Skaletsky H, van Daalen SK, et al. Isodicentric Y chromosomes and sex disorders as byproducts of homologous recombination that maintains palindromes. *Cell.* 2009;138:855-69.
 132. Layman LC, Tho SP, Clark AD, Kulharya A, McDonough PG. Phenotypic spectrum of 45, X/46, XY males with a ring Y chromosome and iki taraflı descended testes. *Fertil Steril.* 2009;91:791-7.
 133. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, Van Steirteghem A, Liebaers I. The choice and outcome of the fertility treatment of 38 couples in whom the male partner has a Yq microdeletion. *Hum Reprod.* 2005;20:1887-96.
 134. Sciarano RB, Luna Hisano CV, Rahn MI, et al. Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Hum Reprod.* 2009;24:2353-60.
 135. Aguirre D, Nieto K, Lazos M, et al. Extragonadal germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. *Hum Pathol.* 2006;37:477-80.
 136. Phillipson GT, Petrucco OM, Matthews CD. Congenital iki taraflı absence of the vas deferens, cystic fibrosis mutation analysis and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 2000;15:431-5.

137. Carrell DT. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl.* 2008;29:124-33.
138. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci.* 2006;11:3049-61.
139. Griffin DK, Finch KA. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Human Fertil Mar.* 2005;8:19-26.

Erkek İnfertilitesinde Görüntüleme

Dr. Gülgün Ergin

Erkek İnfertilitesinde Görüntüleme

Erkek infertilitesinin nedenleri tıkayıcı ve tıkayıcı olmayan faktörler olarak iki alt gruba ayrılabilir. Bu bölümde erkek infertilitesinde tıkayıcı olmayan (Varikozel, inmemiş testis, mikrolityazis) ve tıkayıcı patolojiler (Konjenital iki taraflı vaz deferens agenezisi ve ejakülatuar kanal tıkanıklıkları) alt başlıklar altında sunularak radyolojinin rolü ve yenilikler tartışılacaktır.

Tıkayıcı Olmayan Patolojiler

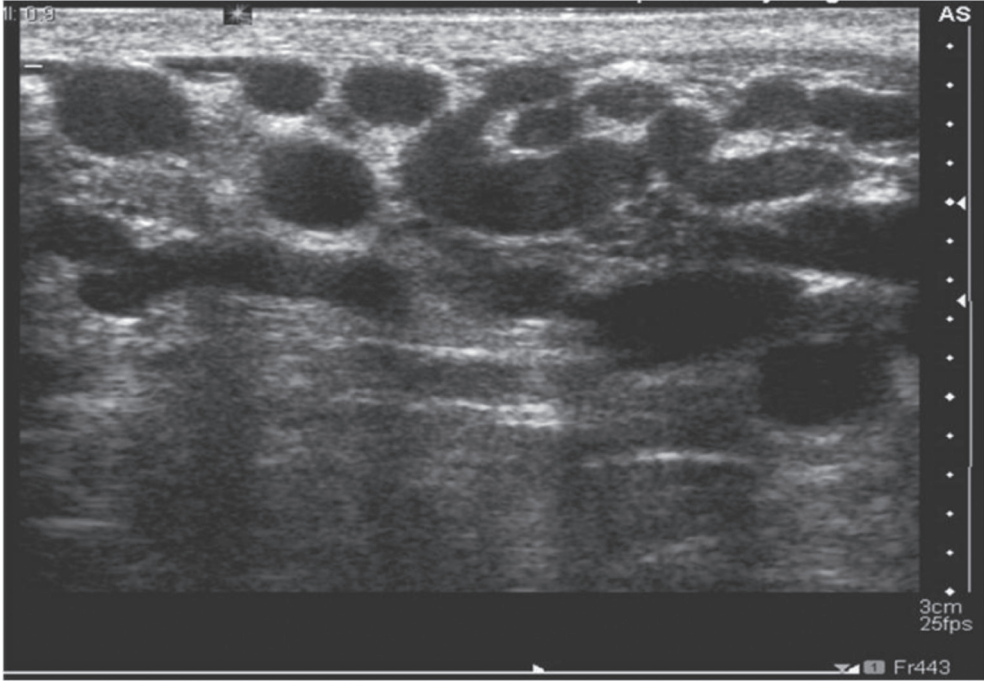
Varikozel

Varikozel infertil erkeklerde en sık görülen klinik bulgudur. Bilinen erkek infertilitesinin yaklaşık olarak beşte birinden sorumludur (1). Klinik muayene varikozel tanısında standart tanısal yöntem olmakla birlikte subjektiftir ve klinisyenler arasında belirgin değişkenlik gösterir. Özellikle subklinik varikozelde düşük duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahiptir (2). Tanıda klinik değerlendirme ile birlikte skrotal renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) altın standarttır. Skrotal RDUS ile pampiniform pleksus venlerinin çapı ve spermatik venin kan

akım parametreleri ölçülerek subklinik varikozelin tanısı bile konulabilir (2-4).

Skrotal ultrasonografi (US) yüksek frekanslı lineer probalar ile uygulanır. Önce testisler transvers ve longitudinal iki planda incelenir, volümü ölçülür ve eko yapısı değerlendirilir. US ile ölçülen testis volümü testiküler fonksiyon ile belirgin uyum göstermektedir (5). Pampiniform pleksus venleri önce gri-skala, sonra RDUS ve akım Doppler ile değerlendirilir. Akımın doğru değerlendirilmesi için RDUS cihazı en yavaş akım (7.5 kHz) hızı ayarlarına getirilir. İnceleme supin pozisyonda valsalva ile ve valsalva manevrası olmadan uygulanır. Supin pozisyonunda reflü görülmezse incelemeye ayakta devam edilir. Gerçek zamanlı gri-skala US ile varikozel valsalva manevrası sırasında genişleyen tübüler yapılar olarak görülür. Günümüzde standardize tanısal kriterler belirlenmemiş olsa da pampiniform pleksus venlerinin çapının 3 mm'den geniş olması ile varikozel tanımlanır (2-3) (Resim 1).

Ancak yalnızca çap ölçümüne dayalı tanıda özgüllük yüksek (%91) olmakla birlikte duyarlılık düşüktür (%53) (6). RDUS'de reflü bulgusu veren venöz yapılar 2 mm'den daha küçük çapta olabi-



Resim 1. Varikosel. Gri skala US görüntüde skrotumda çok sayıda, kıvrımlı ve dilate (>3 mm) pampiniform pleksus venleri görülmektedir.

lır. Bu nedenle, RDUS varikosel tanısı için altın standart yöntemdir. Valsalva manevrası sırasında uzamış venöz akım artışı (Renkli akımın renk tonunda azalma) veya reflü (Akım yönü değişimi) varikosel tanısını koydurmaktadır (Resim 2). Uzamış venöz akım artışı normal erkeklerde valsalva manevrası sırasında görülen hafif ve geçici akım artışından ayırt edilmelidir. Ayırım için kabul edilen sınır süresi iki saniyedir (2). Bazı otörlere göre bu değer bir saniye olarak kabul edilir. Ancak sınır değerini iki saniye olarak kabul edilmesi, yanlış pozitif tanı oranını düşürecektir.

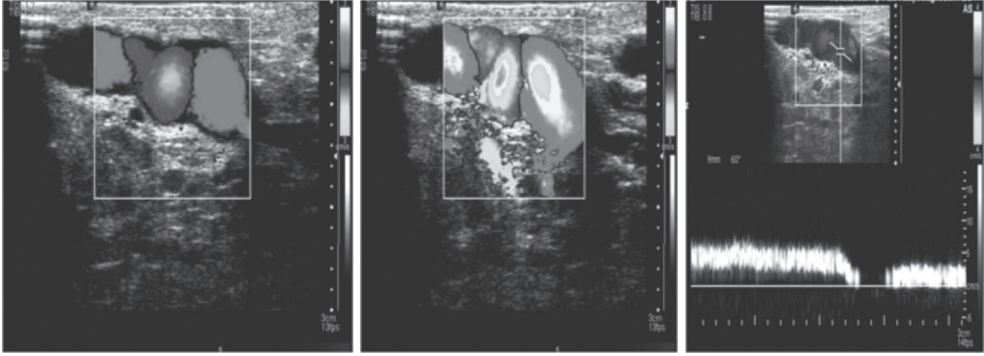
İnfertilite tedavisi olarak varikoselektomiye araştıran randomize, kontrollü çalışmaların azlığı nedeniyle varikosel tedavisinin şekli ve başarısı tartışmalı konu olmaya devam etmektedir (5,7,8). Bununla birlikte, varikoselin testislerde

zararlı etkisinin olduğu ve varikoselektomi ile testis fonksiyonunda ilerleyici bozulmanın engellendiği oldukça iyi bilinen bir gerçektir (9,10). Bu nedenle subklinik varikoselin erken tanısı çok önemlidir.

İntratestiküler varikosel klinik olarak gizlidir ve sıklıkla ekstratestiküler varikosel ile birlikte görülür. İntratestiküler venler genellikle 2 mm'den daha küçük çaptadır (11) (Resim 3). Valsalva ile akım artışı veya akım yönü değişikliği gösterirler. Tutulmuş testiste sıcaklık artışı ile ilişkili hasara neden olabileceğinden ekstratestiküler varikosel olmasa da tedavi edilmesi önerilmektedir (11).

Kriptoörşidizm (İnmemiş Testis)

Kriptoörşidizm bir veya iki testisin skrotumda olmamasıdır. İnmemiş testisler



a.

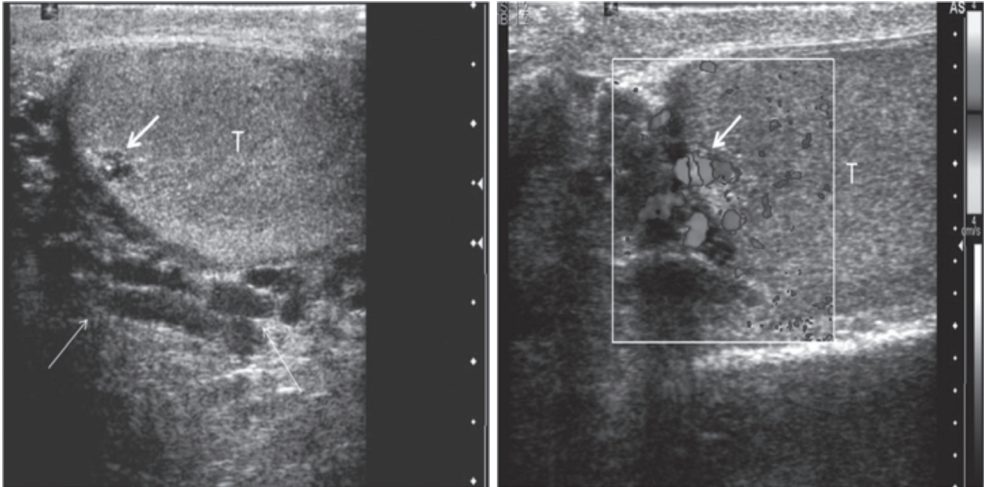
b.

c.

Resim 2. Varikozel. a) Normal solunum fazında renkli Doppler US görüntü varikozel ile uyumlu dilate (>3 mm) pampiniform pleksus venlerini göstermektedir. b) Valsalva manevrası sırasında alınan renkli Doppler US görüntüde venöz akımda artış (renkli akımın renk tonunda azalma) dikkati çekmektedir. c) Puls dalga Doppler US görüntüde uzamış venöz akım artışı (> 2 sn) görülmektedir.

genellikle inguinal kanaldadır, fakat batin içinde de olabilir. İnmemiş testislerin %20'si atrofi nedeniyle palpe edilemez (12). Doğru tanı fertilitiyi sağlayabilecek testiküler fonksiyonun devamı ve ayrıca malign tümör erken tanısı için çok önemlidir (13,14).

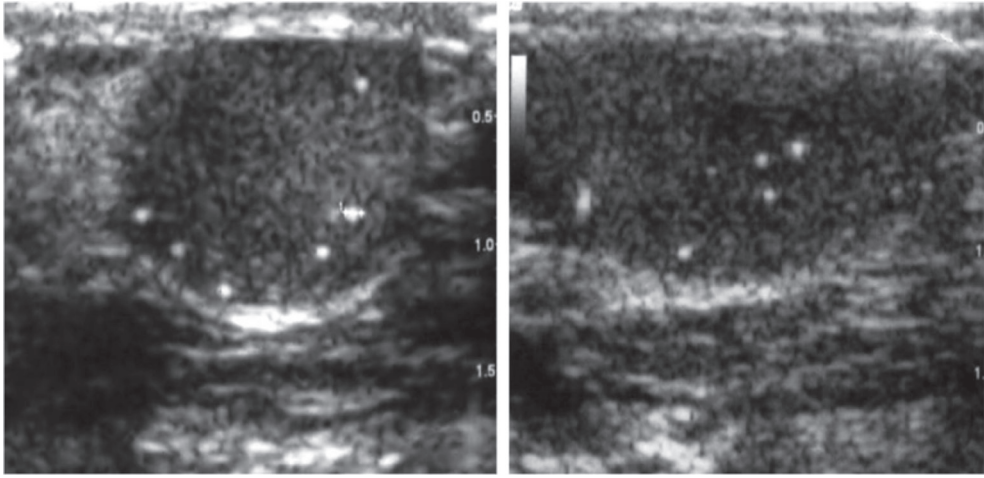
İnmemiş testislerin lokalize edilmesi için US ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanılabilir. Bu amaçla US invaziv olmayan, iyonizan radyasyon içermeyen, elde mevcut ve ucuz bir yöntemdir. Ancak US güvenilir değildir ve negatif US bulguları



a.

b.

Resim 3. İntratestiküler varikozel. Gri skala (a) ve renkli Doppler US (b) görüntülerde testis lateralinde intratestiküler venöz yapılar (oklar) dikkati çekmektedir. T-testis.



a.

b.

Resim 4. Testiküler mikrolitiyazis. Transvers (a) ve longitudinal (b) plan gri skala US görüntülerinde testiste çok sayıda 2-3 mm çaplı, posterior akustik gölge oluşturmeyen kalsifikasyonlar görülmektedir (Bu görüntüler Prof. Dr. Murat Danacı'nın arşivinden izin alınarak kullanılmıştır).

intraabdominal testisi ekarte ettirmez. US'de normalden küçük ve heterojen eko yapısında atrofik testislerin görülmesi zor olabilir. Ancak inmemiş testisler normal boyutta veya tümör ve torsiyon nedeniyle genişlemiş de olabilirler (15). Tasian ve arkadaşları'nın inmemiş testislerin operasyon öncesi değerlendirilmesinde skrotal US'nin rolünü araştıran ve 12 çalışmanın (591 testis) dahil edildiği metaanalizinde US duyarlılığı %45 (%95 güvenlik aralığı [GA]: 29-61), özgüllüğü %78 (%95 güvenlik aralığı [GA]: 43-94) olarak bulunmuştur. Pozitif ve negatif tanı oranlarını sırayla 1.48 (%95 GA: 0.54-4.03) ve 0.79 (%95 GA: 0.46-1.35) olarak rapor edilmiştir (16).

Güncel klinik yaklaşım abdominal ve skrotal US ile incelemeye başlamak, US'nin tanısız olmadığı olgularda MRG'yi uygulamaktır. MRG yöntemi iyonizan radyasyon içermez. Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu ve çok planlı inceleme olanağına sahiptir. Palpe edilemeyen testislerin lokalize edilmesi ve

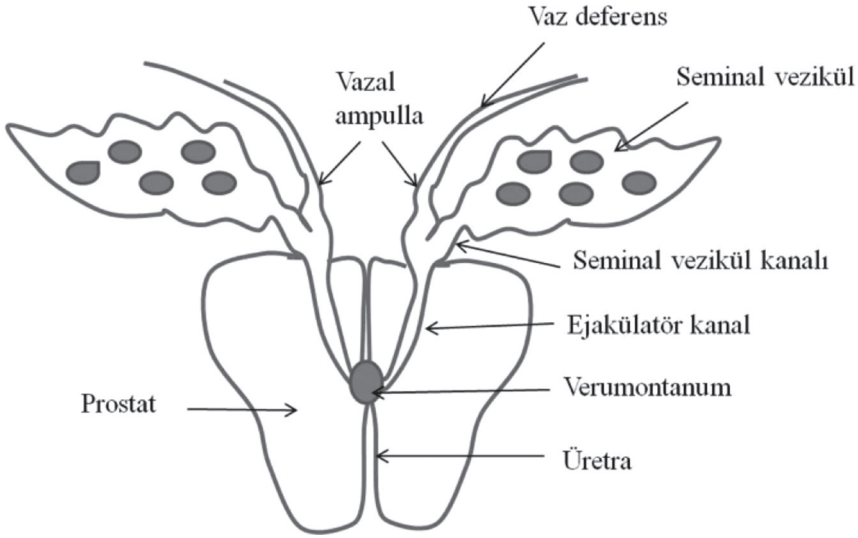
tanısında MRG doğruluğu %85 olarak bildirilmektedir (17). Son yıllarda abdo-mende rutin olarak kullanılan difüzyon ağırlıklı (DA)-MRG sekansı ile inmemiş testislerin daha yüksek duyarlılık ve doğrulukta gösterilebileceği rapor edil-mektedir (18).

Mikrolitiyazis

Mikrolitiyazis nadiren görülen semini-fer tübüllerin kalsifikasyonudur. Kalsi-fikasyonlar genellikle 3 mm veya daha küçüktür. US'de posterior akustik gölge oluşturmaz (Resim 4). Mikrolitiyazis Kli-nefelter sendromu, kriptoorsitizm, vari-kosel, testiküler atrofi, torsiyon, tümör ve infertilite ile birlikte olabilir. Mikroli-tiyazisin spermatogenezi nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir (3).

Tıkayıcı Patolojiler

Yardımcı üreme tekniklerinin gelişimi ile azospermide klinik yaklaşım önemli oranda değişmiştir. Bununla birlikte tı-



Resim 5. Seminal sistem anatomisi. Koronal plan şematik görüntüde seminal sistem yapılarının anatomik ilişkileri görülmektedir.

kayıcı ve tıkaçıcı olmayan (Primer testiküler yetersizlik) azoosperminin ayırt edilmesi hala önemlidir. Primer testiküler yetersizlik tıkanıklığa göre daha sık azoospermi nedenidir. Genellikle etyolojisi belirsizdir. Tıkaçıcı azoospermi ise konjenital (Konjenital iki taraflı vaz deferens agenezisi, prostat orta hat kistleri) veya edinilmiş (İnflamatuvar, iyatrojenik, idiyopatik epididim, vaz deferens veya ejakülatuar kanal tıkanıklığı) nedenlere bağlı olabilir. Tıkaçıcı azoospermi cerrahi ve girişimsel yöntemlerle tedavi edilebilen infertilite nedenini oluşturur.

Konjenital İki taraflı Vaz Deferens Agenezisi

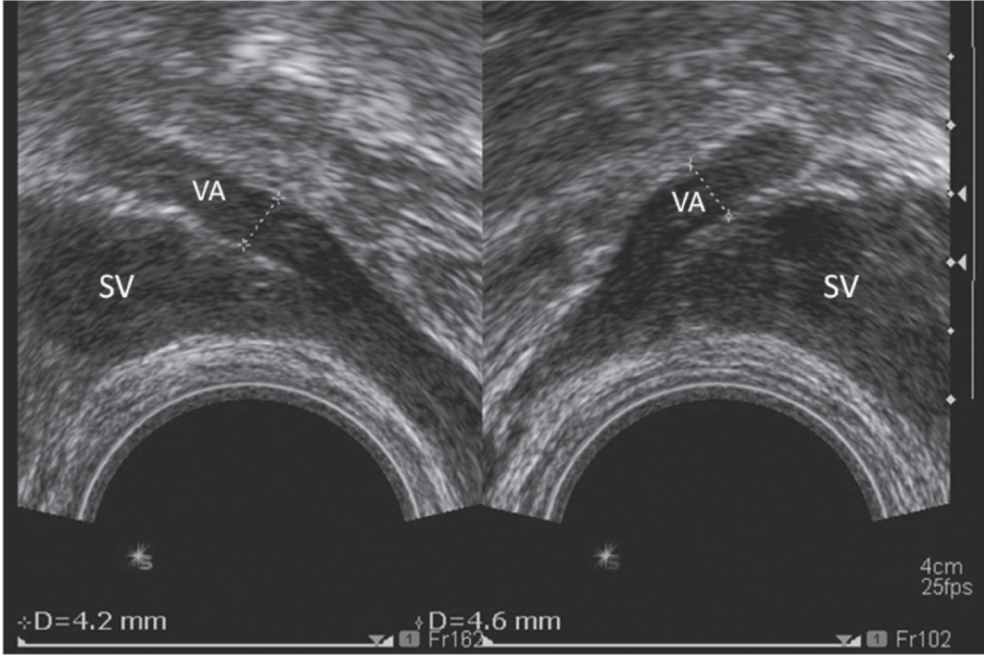
Konjenital iki taraflı vaz deferens agenezisi (KBVDA) testis dışı duktal sistemin en sık anomalisidir. İnfertil erkeklerin %1-2'sinde görülür (19,20). KBVDA'lı olguların %80'inin genetik mutasyon ve kistik fibrozisin genital formuna sahip ol-

duğu düşünülmektedir (19,21,22). Olgulara renal agenezis eşlik edebilir (22). Klinik muayenede vaz deferenslerin palpe edilememesi ile tanıdan kuşulanılır. Skrotal US incelemede proksimal seminal kanalları (Mediastinum testis, epididim ve vaz deferensin skrotal bölümü) normalden geniştir. Epididimde ince ağ benzeri genişleme (İç çap 0.4 mm) görülür (5,22,23).

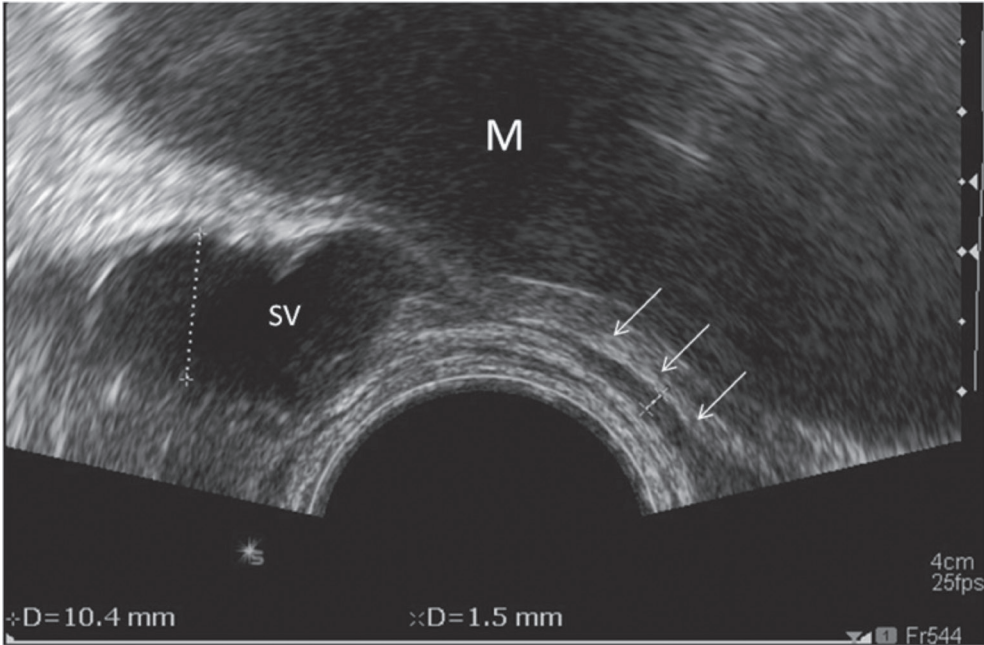
Transrektal US (TRUS) bulguları tanısalıdır. Vazal ampullalar vaz deferensin son 2 cm'lik genişlemiş segmentidir. Normalde prostat süperiounda, seminal veziküllerin medialinde yer alır (Resim 5 ve 6). Vazal agenezide normal anatomik lokalizasyonunda görülmez. Vazal agenezide seminal vezikül (SV) agenezisi eşlik edebilir (24) (Resim 7).

Ejakülatuar Kanal Tıkanıklığı

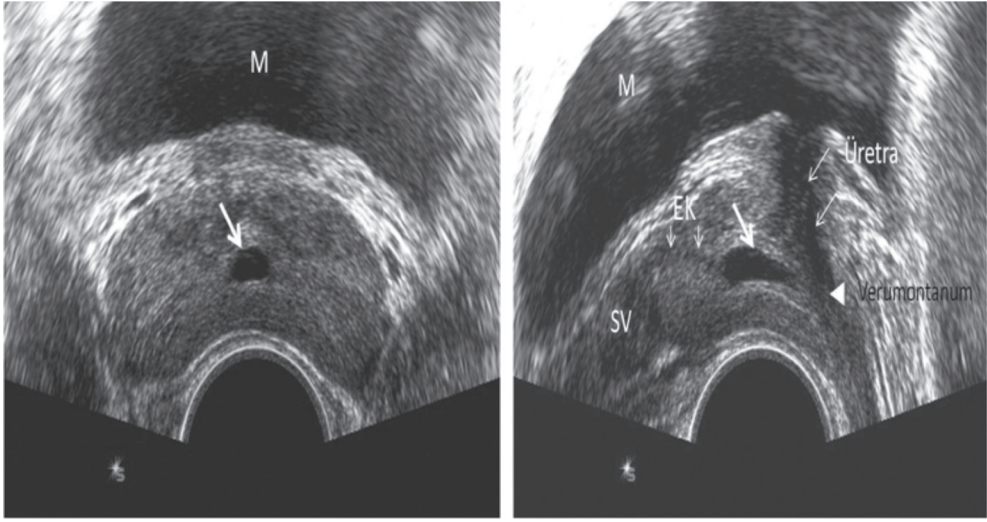
Ejakülatuar kanal tıkanıklığı (EKT) azoospermik olguların %4.8'inde, tıkaçıcı tipte azoosperminin ise %1-3'ünde gö-



Resim 6. Seminal sistem anatomisi. Transvers plan TRUS görüntülerinde (sağ ve sol) vazal ampulla (VA) ve seminal veziküllerin (SV) normal anatomik yapısı ve lokalizasyonları görülmektedir.



Resim 7. İki taraflı vaz deferens agenezisi. Transvers plan TRUS görüntüde iki taraflı vazal ampullalar normal anatomik lokalizasyonunda görülmemektedir (agenezi). Sağ seminal vezikülde (SV) kistik dejenerasyon ve sol seminal vezikülde hipoplazik görünüm (oklar) dikkati çekmektedir. M-mesane, SV-seminal



a.

b.

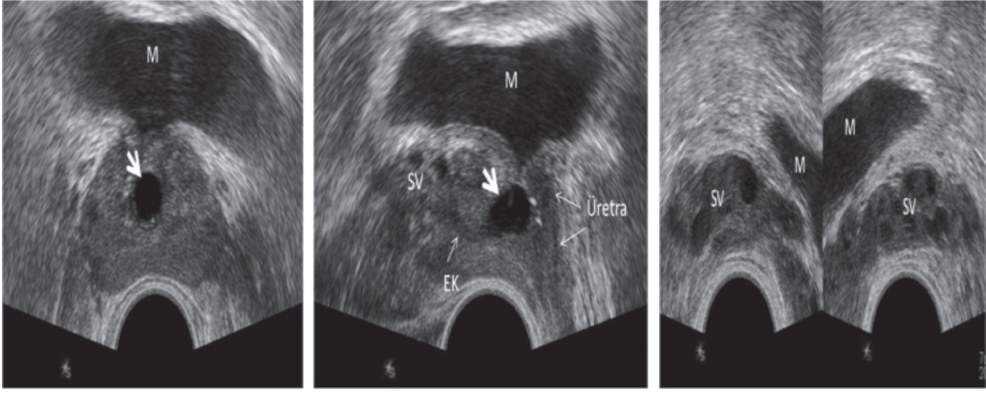
Resim 8. Prostat orta hat kisti (utrakul kisti). Transvers (a) ve longitudinal (b) plan TRUS görüntülerde prostat orta hatta, verumontanum ile ilişkili milimetrik kistik lezyon (oklar) görülmektedir. M-mesane, SV-seminal vezikül, EK-ejakülatör kanal.

rülür (25,26). EKT tam, kısmi veya fonksiyonel olabilir. Fonksiyonel EKT'da anatomik tıkanıklık yoktur, fonksiyonel bozukluk söz konusudur. Tam EKT'da tipik olarak düşük ejakülat volümü (≤ 1.5 ml) ve azospermi görülür. Kısmi ve fonksiyonel tıkanık tanısı tam tıkanıklık kadar kolay değildir. Bu tıkanıklık formlarında semen analiz bulguları çok değişkendir. Ejakülat volümü normal veya düşük, sperm sayısı normal veya düşük, sperm motilitesi bozulmuş olabilir (25,26).

Transrektal ultrasonografi (TRUS) günümüzde EKT tanısında en yaygın olarak kullanılan başlangıç görüntüleme yöntemidir. TRUS yeni teknolojik gelişmeler ile çok yüksek görüntü kalitesi sağlayan, ucuz, kolay ulaşılabilir ve relatif olarak invaziv olmayan bir yöntemdir. TRUS SV aspirasyonu, seminal vezikülografi, kromatografi gibi tanısal girişimsel işlemler dışında, sperm veya

kist aspirasyonu gibi tedavi amaçlı işlemlerde de rehber olarak kullanılabilir (5,27-32).

EKT için anlamlı TRUS bulguları prostat orta hat kisti (Resim 8 ve 9), ejakülatuar kanal (EK) ve verumontanum düzeyinde prostat kalsifikasyonu, dilate SV (Çap > 1.5 cm) (Resim 9), vazal ampulla (VA) (Çap > 6 mm) (Resim 10) ve EK (Çap > 2 mm)'dir (24). Ancak ne yazık ki tanımlanan bu bulguların EKT için özgüllüğü düşüktür. SV, VA ve EK dilatasyonu EKT olgularının tümüne eşlik etmez. Ayrıca EKT olmayan fertil olgularda da yukarıda tanımlanan TRUS bulguları görülebilir (33-35). Bununla birlikte Jarow SV, VA veya EK dilatasyonuna eşlik eden prostat orta hat kistinin EKT için en güvenilir bulgu olduğunu bildirmiştir (36). Benzer olarak Engin ve arkadaşları tarafından TRUS'de SV dilatasyonu ve prostat orta hat/EK kisti olgularında SV aspirasyonu ile kısmi EKT

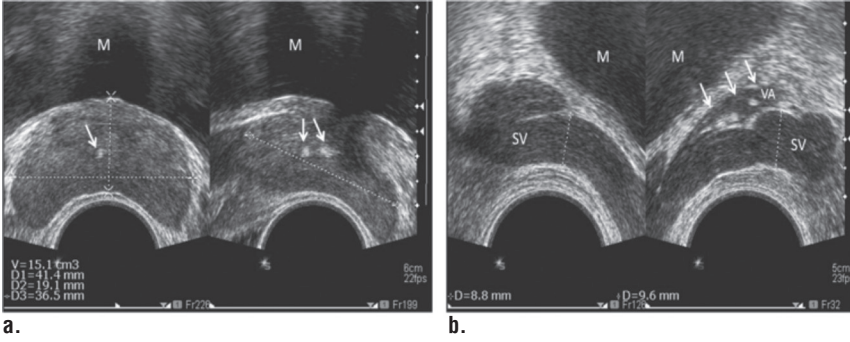


a.

b.

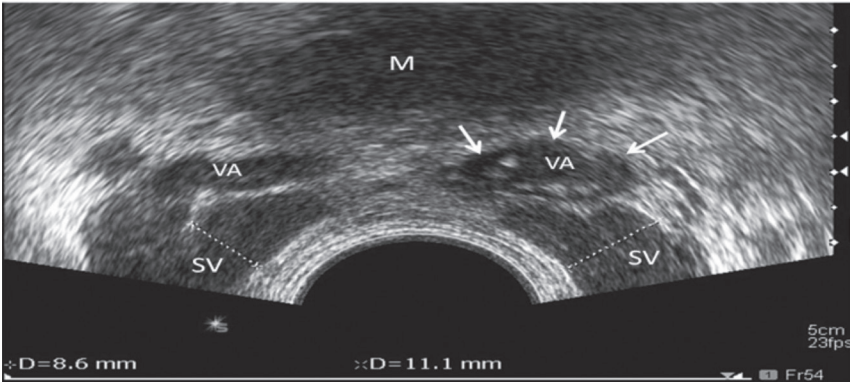
c.

Resim 9. Prostat orta hat kisti (ejakülör kanal kisti). Transvers (a) ve longitudinal (b) plan TRUS görüntülerde prostat orta hatta, ejakülör kanal ile ilişkili milimetrik kistik lezyon (geniş oklar) görülmektedir. c) Transvers plan TRUS görüntülerde iki taraflı seminal veziküllerde (SV) kistik dilatasyon dikkati çekmektedir. M-mesane, SV-seminal vezikül, EK-ejakülör kanal.



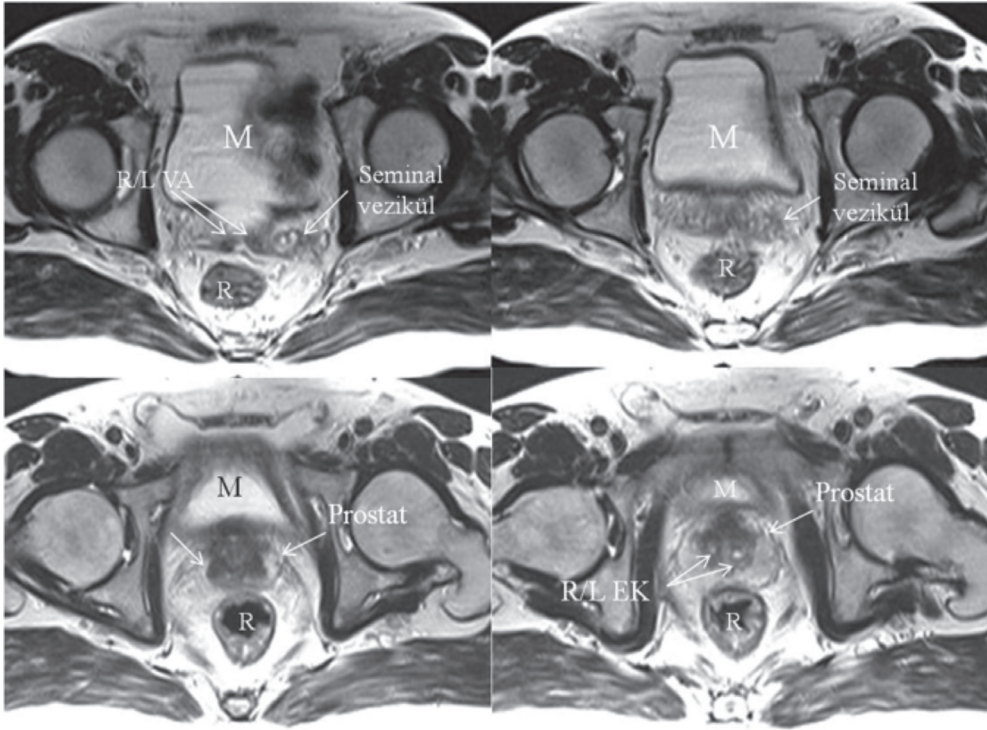
a.

b.



c.

Resim 10. Ejakülör kanal ve vaza ampulla kalsifikasyonu, vaza ampulla dilatasyonu. a) Transvers (sağ) ve longitudinal (sol) plan TRUS görüntülerde sağ ejakülör kanal trasesinde kalsifikasyonlar görülmektedir (oklar). b,c) Transvers plan TRUS görüntülerde sol vaza ampullada dilatasyon ve duvar kalsifikasyonu dikkati çekmektedir (oklar). İki taraflı seminal veziküller genişlik ve eko yapısındadır. M-mesane, SV-seminal vezikül, VA-vaza ampulla.



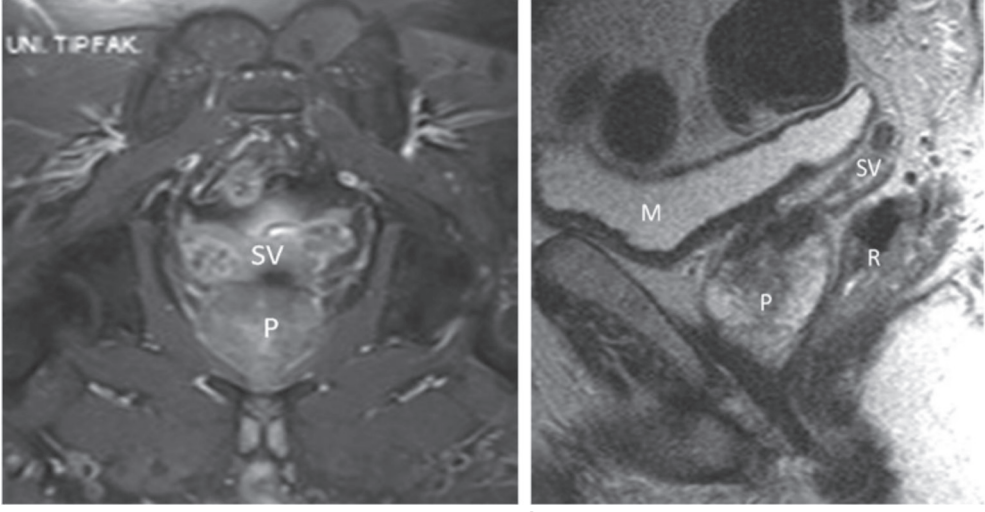
Resim 11. Prostat ve seminal sistemin transvers plan normal kesitsel MRG anatomisi. M-mesane, R-rektum, VA-vezal ampulla, R/L-sağ/sol, EK-ejakülatör kanal.

tanısı çok yüksek oranda doğrulanmıştır (22). Bunun yanı sıra Engin ve arkadaşları prostat veya EK kalsifikasyonu, SV atrofi/hipoplazisi gibi kronik inflamatuvar TRUS bulgularının varlığında kısmi EKT tanısının SV aspirasyonu ile doğrulanma oranlarını çok düşük bulmuştur (22). Prostat inflamasyonunun EKT'na hangi mekanizma ile neden olduğu tam olarak açıklanamamıştır. EK inflamatuvar tutulumunun mekanik tıkanıklık/daralmaya veya bitişik prostatik doku/EK duvarlarında kompiyans değişimi ile fonksiyonel tıkanıklığa neden olabileceği düşünülmektedir (33,37-39).

TRUS'nin tanısal olmadığı olgularda çok planlı ve yüksek yumuşak doku rezolüsyonu olan MRG kullanılabilir (3,5,24) (Resim 11 ve 12). Endorektal

sarmallara gerek olmadan pelvik faz dizimli sarmallar ile seminal sistem görüntülenebilir. T2 ağırlıklı incelemelerde prostat kistleri yüksek duyarlılıkta gösterilebilir. SV ve VA anormallikleri ve inflamatuvar değişiklikleri belirlenebilir (Resim 13 ve 14). Ancak, MRG ile kalsifikasyonun görüntülenmesi mümkün değildir. Özellikle kronik enfeksiyona sekonder tıkanıklık nedeni olabilecek kalsifik değişiklikleri göstermedeki bu yetersizliği MRG'nin en önemli sınırlamasıdır (24).

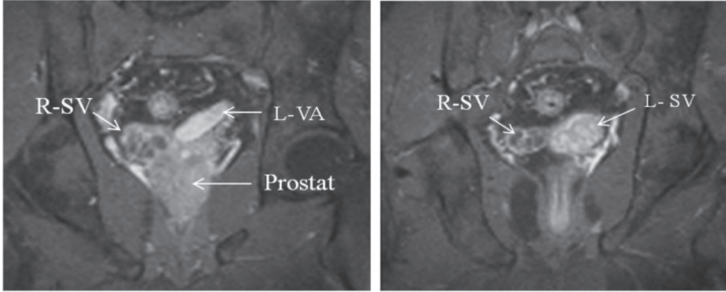
Son yıllarda TRUS ve MRG'nin bu sınırlamaları ve tedavi seçimine katkıları önemli tartışma konusu haline gelmiştir. Colpi ve arkadaşları kısmi EKT'da TRUS bulgularının ancak %36.3'ünü seminal sistem yıkaması ile doğrula-



a.

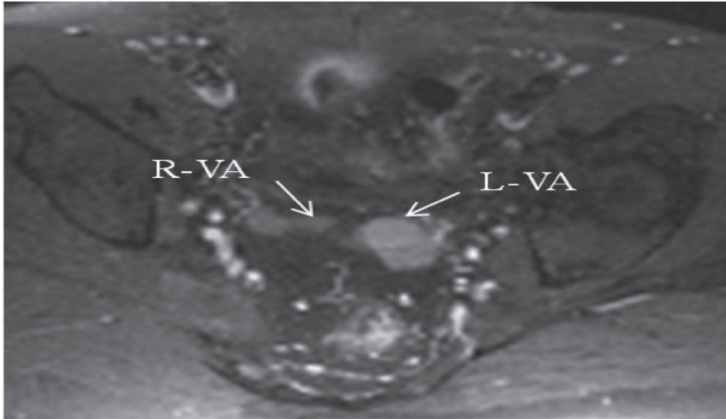
b.

Resim 12. Prostat ve seminal sistemin koronal (a) ve sagittal (b) plan normal kesitsel MRG anatomisi. P-prostat, SV-seminal vezikül, M-mesane, R-rektum.



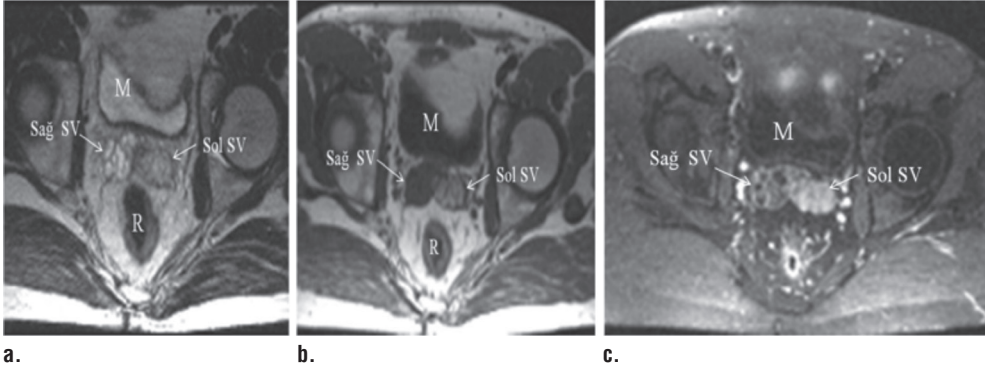
a.

b.



c.

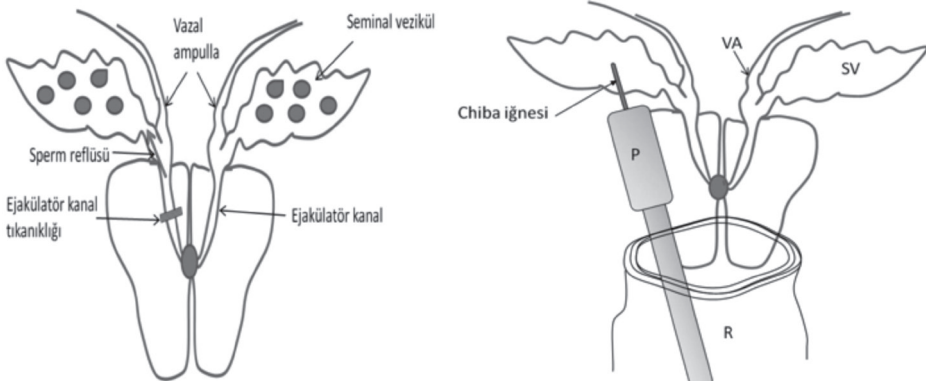
Resim 13. Seminal vezikül ve vazal ampulla dilatasyonu. a, b) Koronal plan MRG görüntülerde sol seminal vezikül (L-SV) ve vazal ampulla (L-VA) dilatasyonu görülmektedir. c) Transvers plan MRG görüntüde sağ ve sol vazal ampullada genişlik farkı dikkat çekicidir. SV-seminal vezikül, VA-vazal ampulla.



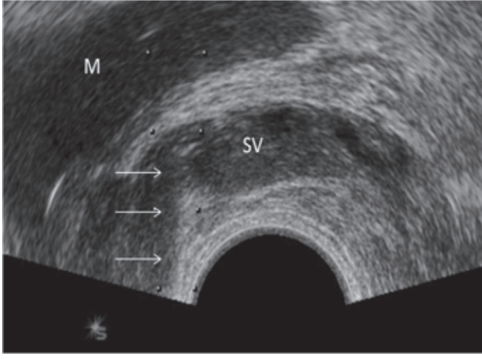
Resim 14. Sol seminal vezikülde inflamatuvar değişimler. Transvers plan T2A (a), T1A (b) ve İV kontrast sonrası T1A (c) transvers plan MRG görüntülerde sol seminal vezikülde normal görünümülü sağ seminal vezikülden farklı T2 düşük, T1 yüksek intensite ve kontrast tutulunu görülmektedir. SV-seminal vezikül, M-mesane, R-rektum.

yabilmıştır (40). Tanısal algorithmda TRUS-rehberliğinde SV aspirasyonu, kanal kromotubasyonu veya seminal vezikülografi gibi ek testler önerilmiştir. Purohit ve arkadaşları TRUS bulgularını seminal vezikülografi, SV aspirasyonu, kanal kromotubasyonu ile sırayla %52, %48 ve %36 oranlarında kanıtlayabilmiştir (29). Ancak EKT tedavisi için en başarılı sonuçların hangi teknik ile başırlacağı günümüzde hala tartışmalıdır.

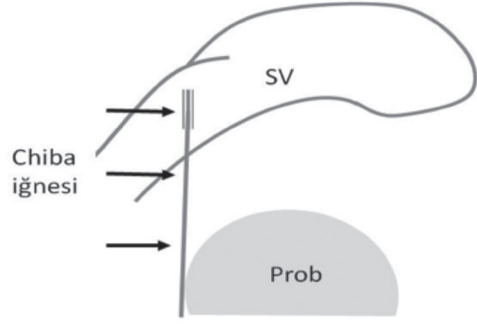
Vazografi EKT için geleneksel altın standart yöntemdir. Uzun yıllardan beri tanısal algorithmda yerini TRUS'a bırakmıştır. Bununla birlikte, TRUS bulgularının özgülüğünün düşüklüğü, ayrıca EKT'na eşlik eden proksimal tıkanıklık oranlarının yüksekliğinden dolayı son yıllarda vazografiyi öneren çalışma sayısında artış görülmektedir (41,42). Vazografi seminal sistemi direkt olarak göstererek tıkanıklık yeri konusunda anatomik bilgi



Resim 15. Seminal vezikül aspirasyonu prensibi ve tekniği. a) Ejakülatör kanal tıkanıklığında ejakülasyon sırasında seminal veziküle sperm reflüsünü gösteren şematik diyagram. b) Chiba iğne ile TRUS rehberliğinde seminal vezikül ponksiyonunun şematik diyagramı. SV-seminal vezikül, VA-vazal ampulla, P-TRUS probu, R-rektum.



a.



b.

Resim 16. Seminal vezikül aspirasyonu işlemi. a) Transvers plan TRUS ve b) şematik görüntülerde TRUS rehberliğinde çıba iğne (oklar) ile seminal veziküle girilerek uygulanan aspirasyon işlemi görülmektedir. SV-seminal vezikül, M-mesane.

veren tek yöntem olsa da invaziv olduğu unutulmamalıdır. Vazal kanülasyon veya SV ponsiyonu yoluyla uygulanabilir. Diğer önemli sınırlaması ise kanal kromotubasyonu ve seminal vezikülografide olduğu gibi kısmi tıkanıklık ve normal kanal sistemi ayırımının yapılamamasıdır. Nedeni sperm geçemeyeceği darlık alanlarından molekül boyutu daha küçük olan boya ve kontrast molüküllerinin geçebilmesidir (43).

TRUS-rehberliğinde SV aspirasyonu kısmi EKT tanısı için uygun yöntem olabilir (27-29). SV aspirasyonu EKT'da SV'e sperm reflüsü prensibine dayanır (Resim 15). Ejakülasyon sonrası TRUS rehberliğinde uygulanan SV aspiratında >3 sperm varlığı EKT için tanısaldır (27). Ayrıca pozitif SV aspirasyon sonuçları spermatogenezin varlığını kanıtlar, daha proksimal tam tıkanıklığı ekarte eder (44). SV aspirasyonu işleminde her iki SV lümenine TRUS rehberliğinde 20 G, 25 cm, Chiba iğne ile girilir (Resim 16). Koyu kıvamlı seminal sıvının aspirasyonu için 20 cc enjektör ile negatif aspirasyon önerilir. Enjektör haznesini doldurmasa da iğne lümeninde olabilecek küçük volüm-

deki seminal sıvı lama püskürtülür. Mikroskop altında x400 büyültmede sperm varlığı ve sayısı araştırılır. İşlemden önce hastaya rutin prostat biyopsi hazırlığı (Mekanik barsak temizliği ve oral antibiyotik) uygulanır (28,29).

SV aspirasyonunun en önemli sınırlaması fonksiyonel tıkanıklık ile anatomik tıkanıklık ayırımını yapamamasıdır. Fonksiyonel tıkanıklık tanısında teknesyum 99m sülfür kolloid SV sintigrafisi (45) ve EK manometrisi (46) gibi yöntemler yardımcı olabilir. Ancak rutin tanısal algoritmada kullanılmadan önce geniş serilerde tedavi etkinliklerinin kanıtlanması gereklidir.

Özet olarak EKT tanısında tek tanı yöntemi olarak TRUS'nin kullanımı gereksiz ve başarısız tedavi sonuçlarına neden olabilir. Tedavi kararında TRUS'a yardımcı yöntemlerden hangisinin seçilmesi gerektiği günümüzde hala belirsizdir. Bu konuda geniş olgu sayısına sahip karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları elimize ulaşınca kadar TRUS eşliğinde SV aspirasyonu ofis koşullarında, lokal anestezi bile gerektirmeyen bir yöntem olarak kısmi EKT tanısında faydalı ola-

bilir. Özellikle TRUS'da SV, VA veya EK dilatasyonu ve prostat orta hat kistinin varlığında SV aspirasyonu ile tıkanıklık tanısı yüksek oranda kesinleştirilebilir. Ayrıca prostat veya EK kalsifikasyonu ile SV atrofi/hipoplazisi gibi kronik enflematuar TRUS bulgularının varlığında SV aspirasyonu yerine eşlik eden proksimal tıkanıklık yerini belirlemek amacı ile vazografi veya multipl tıkanıklık yüksek olasılığı nedeniyle direkt olarak invitro fertilizasyon yöntemleri tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. Esteves SC, Miyaoka IR, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male (invited review). *Clinics* 2011;66:691-700.
2. Liguori G, Trombetta C, Garaffa G, Bucci S, Gattuccio I, Salamè L, Belgrano E. Color Doppler ultrasound investigation of varicocele. *World J Urol.* 2004;22:378-81.
3. Simpson WL, Rausch DR. Imaging of male infertility: pictorial review. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:98-107.
4. Pilatz A, Altinkilic B, Köhler E, Marconi M, Weidner W. Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? *World J Urol.* 2011;29:645-50.
5. Ragab H Donkol. Imaging in male-factor obstructive infertility. *World J Radiol.* 2010;2:172-9.
6. Chiou RK, Anderson JC, Wobig RK, Rosinsky DE, Matamoros A, Chen WS, Taylor RJ. Color Doppler ultrasound criteria to diagnose varicoceles: correlation of a new scoring system with physical examination. *Urology.* 1997;50:953-6.
7. Kim HH, Goldstein M. Adult varicocele. *Curr Opin Urol.* 2008;18:608-12.
8. Youssef T, Abd-Elaal E, Gaballah G, Elhanbly S, Eldosoky E. Varicolectomy in men with nonobstructive azoospermia: is it beneficial? *Int J Surg.* 2009;7:356-60.
9. Romeo C, Santoro G. Varicocele and infertility: why a prevention? *J Endocrinol Invest.* 2009;32:559-61.
10. Zorba UO, Sanli OM, Tezer M, Erdemir F, Shavakhbov S, Kadioglu A. Effect of infertility duration on postvaricolectomy sperm counts and pregnancy rates. *Urology.* 2009;73:767-71.
11. Bucci S, Liguori G, Amodeo A, Salamè L, Trombetta C, Belgrano E. Intratesticular varicocele: evaluation using grey scale and color Doppler ultrasound. *World J Urol.* 2008;26:87-9.
12. Gatti JM, Ostlie DJ. The use of laparoscopy in the management of non-palpable undescended testes. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19:349-53.
13. Kucheria R, Sahai A, Sami TA. Laparoscopic management of cryptorchidism in adults. *Eur Urol.* 2005;48:453-7.
14. Chew G, Hutson JM. Incidence of cryptorchidism and ascending testes in trisomy 21: a 10 year retrospective review. *Pediatr Surg Int.* 2004;20:744-7.
15. Tasian GE, Copp HL, Baskin LS. Diagnostic imaging in cryptorchidism: utility, indications, and effectiveness. *J Pediatr Surg.* 2011;46:2406-13.
16. Tasian GE, Copp HL. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;127:119-28.
17. Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of nonpalpable testis. *Int J Urol.* 2005;12:668-72.
18. Kantarci M, Doganay S, Yalcin A, Aksoy Y, Yilmaz-Cankaya B, Salman B. Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI in the detection of nonpalpable undescended testes: comparison with conventional MRI and surgical findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:268-73.
19. Brugh VM, Matschke HM, Lipshultz LI. Male factor infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003;32:689-707.
20. Brugh VM, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin N Am.* 2004;88:367-85.
21. Augarten A, Yahav Y, Kerem BS. Congenital iki taraflı absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet.* 1994;344:1473-4.

22. Cornud F, Belin X, Delafontain D, Amar T, Hélénon O, Moreau JF. Imaging of obstructive azoospermia. *Eur. Radiol.* 1997;7:1079-85.
23. Moon MH, Kim SH, Cho JY, Seo JT, Chun YK. Scrotal US for evaluation of infertile men with azoospermia. *Radiology* 2006;239:168-73.
24. Engin G, Kadioğlu A, Orhan I, Akdöl S, Rozanes I. Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system. A comparative study. *Acta Radiol.* 2000;41:288-95.
25. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C. European association of urology guidelines on male infertility: the 2012 update. EAU Working Group on Male Infertility. *Eur Urol.* 2012;62:324-32.
26. Smith JF, Walsh TJ, Turek PJ. Ejaculatory duct obstruction. *Urol Clin North Am.* 2008;35:221-7.
27. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration in the management of patients with ejaculatory duct obstruction. *J Urol.* 1994;152:899-901.
28. Engin G, Celtik M, Sanli O, Aytac O, Muradov Z, Kadioğlu A. Comparison of transrectal ultrasonography and transrectal ultrasonography-guided seminal vesicle aspiration in the diagnosis of the ejaculatory duct obstruction. *Fertil Steril.* 2009;92:964-70.
29. Engin G. Transrectal ultrasonography-guided seminal vesicle aspiration in the diagnosis of partial ejaculatory duct obstruction. *Diagn Interv Radiol.* 2012 May 23. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.5528-11.1.
30. Purohit RS, Wu DS, Shinohara K, Turek PJ. A prospective comparison of 3 diagnostic methods to evaluate ejaculatory duct obstruction. *J Urol.* 2004;171:232-6.
31. Kim SH, Paick JS, Lee IH, Lee SK, Yeon KM. Ejaculatory duct obstruction: TRUS-guided opacification of seminal tracts. *Eur Urol.* 1998;34:57-62.
32. Boehlen D, Schmid HP. Novel use of fine needle aspiration of seminal vesicles for sperm retrieval in infertile men. *Urology.* 2005;66:880.
33. Fisch H, Lambert SM, Goluboff ET. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Urol.* 2006;24:604-10.
34. Littrup PJ, Lee F, McLeary RD, Wu D, Lee A, Kumasaka GH. Transrectal US of the seminal vesicles and ejaculatory ducts: clinical correlation. *Radiology.* 1988;68:625-8.
35. Carter SS, Shinohara K, Lipshultz LI. Transrectal ultrasonography in disorders of the seminal vesicles and ejaculatory ducts. *Urol Clin North Am.* 1989;16:773-90.
36. Jarow JP. Transrectal ultrasonography of infertile men. *Fertil Steril.* 1993;60:1035-9.
37. Pryor JP, Hendry WF. Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients. *Fertil Steril.* 1991;56:725-30.
38. Goldwasser BZ, Weinerth JL, Carson CC 3rd. Ejaculatory duct obstruction: the case for aggressive diagnosis and treatment. *J Urol.* 1985;134:964-6.
39. Worischek JH, Parra RO. Transrectal ultrasound in the evaluation of men with low volume azoospermia. *J Urol.* 1993;149:1341-4.
40. Colpi GM, Negri L, Nappi RE, China B. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct subobstruction? *Hum Reprod.* 1997;12:2186-91.
41. Zhao LY, Tu XA, Xiang Y, Sun XZ, Deng CH. Was fine-needle vasography an obsolete diagnostic method to evaluate ejaculatory duct obstruction? Report of 37 cases. *Urol Int.* 2010;85:186-93.
42. Xu B, Niu X, Wang Z. Novel methods for the diagnosis and treatment of ejaculatory duct obstruction. *BJU Int.* 2011;108:263-6.
43. Jarow JP. Editorial comment for "A prospective comparison of 3 diagnostic methods to evaluate ejaculatory duct obstruction" authors: Purohit RS, Wu DS, Shinohara K, Turek PJ. *J Urol.* 2004;171:232-6.
44. Jarow JP. Transrectal ultrasonography in the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. *J Androl.* 1996;17:467-72.
45. Orhan I, Duksal I, Onur R. Technetium Tc 99m sulphur colloid seminal vesicle scintigraphy: a novel approach on the diagnosis of the ejaculatory duct obstruction. *Urology.* 2008;71:672-6.
46. Eisenberg ML, Walsh TJ, Garcia MM, Shinohara K, Turek PJ. Ejaculatory duct manometry in normal men and in patients with ejaculatory duct obstruction. *J Urology.* 2008;180:255-60.

Azoospermik Olgunun Değerlendirilmesi

Dr. Bülent Semerci

Azoospermi kabaca semen örneğinde hiç spermatozoa saptanmaması olarak tanımlanabilir. Ağır oligospermiden ayırıcı tanı yapmak için azoospermi tanısı iki kez olmak üzere santrifüje edilen semen örneğinin mikroskopik değerlendirilmesi neticesinde hiç spermatozoaya rastlanılmaması ile konulur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) insan semen analizi laboratuvarı semenin 3000xg veya daha fazla hızda 15 dakika santrifüje edilmesi gerektiğini önermektedir (1). Azoospermi tüm erkeklerin yaklaşık %1'inde bulunurken infertil erkekler arasında bu oran %15'e kadar çıkmaktadır (2). Azoospermili erkeklerin değerlendirilmesinde tedavi planını yönlendirecek olan altta yatan etyolojinin saptanması büyük önem taşımaktadır. Bu sayede, azoosperminin nedeni olan patolojinin tedaviye cevap verip vermeyeceği, buna uygun tedavi seçenekleri ve bu patolojinin altında yatabilecek önemli bir tıbbi bozukluk olup olmadığı saptanabilir.

Azoospermi nedenleri pretestiküler, testiküler ve posttestiküler nedenler olmak üzere üç kategoriye ayrılabilir. Azoosperminin pretestiküler nedenlerinde temel sorun hipotalamik-hipofizer-gonadal akstardır. Hipotalamus ve hipofiz,

Leydig hücrelerindeki testosteron sentezi ve seminifer tübüllerdeki spermatogenez gibi testislerdeki gonadal fonksiyonları uyarır (3). Testiküler nedenlerde ise hipotalamus ve hipofiz fonksiyonları normal olup testislerde intrinsik olarak spermatogenezde problem vardır. Posttestiküler azoospermide ise sorun, ejakülatuar disfonksiyon veya rete testis ile ejakülatör kanal arasındaki herhangi bir seviyede obstrüksiyona bağlı sperm transportunda bozulmadır ve bu grup, azoospermik hastaların yaklaşık %40'ını oluşturur (4). Pretestiküler ya da posttestiküler bozukluklar genellikle düzeltilebilirken testiküler bozukluklar çoğu zaman düzeltilememektedir. Aynı zamanda, pretestiküler ve testiküler nedenlere bağlı olanlar obstrüktif olmayan azoospermi, posttestiküler nedenlere bağlı olanlar ise obstrüktif azoospermi olarak alt gruplara ayrılıp sınıflanabilir.

Tanıda bir başka yaklaşım iki önemli sperm parametresi olan volüm ve pH ölçümüne dayanır. Ejekülat sıvısına başlıca katkı veren üç organ vardır. Testislerden vas deferens yoluyla ipsilateral ejakülatuar kanala ulaşan spermleri içeren sıvı semen volümünün %10'luk kısmını oluşturur (5). Seminal veziküller

alkali içeriklerini ejakülatuar kanal yardımı ile prostatik üretraya boşaltır ki bu sıvı ejakülatın %70'lik kısmını oluşturur. Yani, semen hacminin büyük kısmı ve alkalinitesinin tamamı seminal veziküllerden kaynaklanmaktadır. Semen sıvısının geri kalan yaklaşık %20'lik kısmını prostattan kaynaklanan asidik sıvı oluşturur. Seminal vezikül sıvısının alkalinitesi prostat sıvısının asiditesini baskılar ve sonuç olarak normal ejakülat alkalın yapıdadır. Düşük volüm ve düşük pH'a sahip semen spesimenleri sadece prostatik sıvıyı içerir. Bu durumda ya konjenital iki taraflı vaz deferens agenezisinde (CBAVD) olduğu gibi seminal veziküller yoktur ya da seminal veziküller mevcut olup bu yapıların alkali sıvısını aktaracak olan ejakülatuar kanallarda iki taraflı obstrüksiyon söz konusudur. Azoospermik hastada semen volümü normal (>1 ml) ve pH'ının alkali (>7.0) olması seminal veziküllerin mevcut olduğunu ve içeriklerini açık olan ejakülatuar kanallar yardımı ile boşaltıklarını gösterdiğinden grup hastalarda CBAVD ve ejakülatuar kanal obstrüksiyonu olası tanılar arasında yer almaz. Bu grup hastalarda, testise yakın bir yerde spermin akışına neden olan obstrüksiyon veya testiküler yetmezliğe bağlı sperm üretiminde sorun vardır.

Hangi algoritmik yaklaşım kullanılırsa kullanılsın öykü, fizik muayene, hormonal ve diğer testlerin büyük önemi vardır ve tanının belirlenmesi ve kesinleştirilmesinde yardım ederler. Azoospermik hastaların başlangıç değerlendirmesinde hastanın medikal ve cerrahi öyküsünün bilinmesi oldukça önemlidir. Öyküde, hastanın şimdiki ve geçmişteki fertilitesi, girdiği cinsel ilişkilerin sıklığı ve zamanlaması, infertilite süresi, çocukluk çağıda geçirilmiş

viral orşit ve kriptorşidizm öyküsü olup olmadığı ile genital travma veya pelvik cerrahi öyküsü olup olmadığı, testis torsiyonu geçirip geçirmediği, epididimit ve üretrit gibi enfeksiyonlar, gonadotropik etkisi olan radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavileri alıp almadığı ve ailedaki infertilite öyküsü sorgulanmalıdır.

Azoospermik hastalarda hastaların başvurusunda yapılacak başka bir değerlendirme fiziksel muayenedir. Fizik muayene hastanın dış görünümüne bakılmasıyla başlar. Klinefelter sendromu olan erkek hastalar dolaşımdaki testosterona bağlı olarak komplet hipogonadizmden normal virilize tipe kadar birçok fenotipe karşımıza çıkabilirler. Bazı ağır Y kromozom anomalilerinde kısa boy izlenebileceği de unutulmamalıdır. Dış görünüş ve fiziksel anomalilerin değerlendirilmesinden sonra testis muayenesine geçilir. Her iki testisin normal lokalizasyonda olup olmadığı, kıvrımları ve boyutlarına bakılır. Erişkinlerde ortalama testis boyutu 15-25 ml olup büyük çoğunluğu seminifer tübüllerden oluşur (6). Spermatogenez azaldığında seminifer tübüllerdeki kayıplara bağlı olarak testis boyutlarında azalma izlenir. Küçük ya da atrofik testisler azoospermik hastalarda spermatogenezin bozuk olduğu hakkında fikir verebileceği gibi obstrüktif patolojilere bağlı azoospermik hastalarda normal testis boyutu ve kıvrımı izlenebilir. İki taraflı testiküler atrofi primer veya sekonder testiküler yetmezlik sonucu ortaya çıkabilir. Bu ayrımı yapmak için endokrin testlerden yararlanılır. Normal ya da düşük testosteron düzeylerine yüksek serum folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyleri eşlik ediyorsa primer testiküler yetmezlik vardır ve bu hastalara olası kromozomal anomalisi ve Y kromozom delesyonu

açısından genetik testler yapılmalıdır. Düşük serum testosteron düzeylerine eşlik eden düşük FSH düzeyleri sekonder testiküler yetmezlik nedeni olan hipogonadotropik hipogonadizme işaret eder. Bu hastalarda genellikle serum luteinize edici hormon (LH) düzeyleri de düşüktür. Hipotalamik bozukluklar, edinilmiş hipofiz hastalıkları, fonksiyone veya fonksiyone olmayan hipofiz tümörleri ve Kallmann sendromu gibi konjenital hastalıklar hipogonadotropik hipogonadizm nedeni olabilirler. Bu nedenle, bu hastaların serum prolaktin düzeylerine bakılmalı ve hipofiz bezinin görüntülenmesi için bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi radyolojik yöntemlerden faydalanılmalıdır.

Vazal-epididimal bileşke veya epididimal tübülde obstrüksiyona neden olabilecek geçirilmiş vazektomi, geçirilmiş herni onarımı ve enflamatuvar epididimit gibi durumlarda epididim daha dolgun ve sıkı palpe edilir (7). Ayrıca, spermatik kordlarda palpe edilen varikosellerin obstrüktif olmayan azoospermi nedeni olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (8). Normal şartlarda fizik muayenede vaz deferensler kolaylıkla palpe edilir. Tek taraflı ya da iki taraflı vaz deferens agenezisi tanısı fizik muayene ile rahatlıkla konulur. Ek radyolojik görüntüleme yöntemleri tanı için gereksiz olsa da eşlik edebilen seminal hipoplazi ve agenezi tanısı için bu yöntemler kullanılabilir. Tek taraflı vaz deferens agenezisi olan hastalarda karşı seminal vezikül ve vaz deferenste segmental atrezi eşlik edebileceği için transrektal ultrason ile görüntüleme yapılmalıdır (9). Embriyonel orijin nedeni ile tek taraflı vaz deferens agenezisi ile ipsilateral renal anomaliler arasında kuvvetli bir ilişki vardır. CBAVD'si olup

kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) geninde mutasyon olan olgular da olmayanlara göre bu renal anomaliler oldukça nadiren rastlandığından üst üri-ner sistemin BT veya ultrasonografi ile görüntülenmesi tek taraflı veya iki taraflı agenezisi olup CFTR geninde mutasyonu olmayan hastalarda önerilmektedir. İnfertil erkeklerin %1-3'ünde CBAVD saptanır (10). CBAVD olan hastalarda, tipik olarak vaz deferenslerin yokluğu, seminal vezikül hipoplazisi, epididimal anomaliler, düşük ejakülat volümü ve asidik pH saptanabilse de spermatogenez etkilenmemiştir. CBAVD'nin en sık nedeni kistik fibrozis hastalığıdır. Kistik fibrozisi olan erkeklerin hemen hemen hepsinde CBAVD varken, CBAVD olan erkeklerin %70'inde kistik fibrozis kliniği olmasa da CFTR geninde anomali saptanmıştır (11).

Azoospermik hastaların değerlendirilmesinde hormonal testler önemli bir rol oynamaktadır. Hormonal tetkikler primer veya sekonder testiküler yetmezlik ayırımında yardımcı olurlar. Hormonal tetkik açısından FSH, LH, prolaktin ve testosteron düzeyleri ölçülmelidir. FSH düzeyleri, Sertoli hücreleri tarafından salgılanan inhibin B tarafından regüle edilir. Sertoli Cell Only (SCO) sendromu ve testiküler irradyasyon gibi durumlarda spermatogenez zarar gördüğünde, inhibin B düzeyi düşer ve FSH seviyesi yükselir (12). FSH düzeyi açısından spermatogenezin normal ya da anormal olduğunu gösteren kesin bir değer yoktur. FSH'ın tanısal doğruluğu sınırlıdır ve ancak spermatogenez yokluğunun son aşamalarında FSH düzeyi etkilenir ve artar. Fokal SCO ve hipospermatogenez gibi durumlarda FSH normal düzeylerde (13). Testiküler sperm ekstraksiyonu'na (TESE)

aday olacak azospermik hastaların seçiminde FSH'nın klinik bir değeri yoktur (14). Serum LH ve testosteron düzeyleri de tanıya yardımcı olabilir. Örnek olarak yüksek LH düzeylerine eşlik eden düşük serum testosteron düzeyleri hipergonadotropik hipogonadizme işaret edebilir (15).

Obstrüktif olmayan azospermi tanısında kullanılan en yaygın iki genetik test Y kromozomun uzun kolundaki (Yq) mikrodelesyonların ve karyotipin analizidir. Fertilite problemi olan hastaların yaklaşık %5'inde karyotip anomalileri izlenirken bu oran azospermik erkeklerde yaklaşık %10-15'lere kadar yükselmektedir (16). Bu oranlar nedeniyle açıklanamayan obstrüktif olmayan azospermisi olan hastalarda karyotip analizi bakılması yapılmalıdır. Çoğu kromozomal anomaliler seks kromozomlardaki sorunlardan kaynaklanmakla beraber infertil erkeklerde en sık görülen karyotip anomalisi Klinfelter Sendromu'dur (47, XXY) (17). Bu sendroma infertil erkek vakalarında sıkça rastlanılmaktadır. Bu sendrom, azospermik vakalarda %14, şiddetli oligozoospermiklerde ise %5 oranında bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir derlemede bu hastaların yaklaşık %44'ünde matür spermatozoa saptanabildiği belirtilmiştir (18). Birçok çalışmada da bu saptanan spermlerin normal haploid kromozomal içeriğe sahip oldukları gösterilmiştir (19). İnterasitoplazmik sperm injeksiyonundan (ICSI) sonraki hamileliklerde kromozom anomalileri yüksek görüldüğünden ICSI işleminden önce hastalarda sayısal veya yapısal bir kromozomal anomalisi saptandığında, genetik danışma ve preimplantasyon genetik teşhis önerilmelidir.

Yq mikrodelesyonlarının erkek fertilitesi ile olan ilişkisini gösteren ilk olgular 1992 yılında bildirilmiştir (20). Toplam 13000'den fazla erkeği kapsayan bir derlemede, infertil erkeklerde Y kromozomu mikrodelesyon sıklığı %7.4 olarak saptanmıştır. Azospermik popülasyonda ise bu oran biraz daha artıp %9.7 olarak tespit edilmiştir. Yq bölge delesyonları spermatogenetik bozuklukla bağlantılıdır. Yq AZFa, AZFb ve AZFc olmak üzere üç adet azospermi faktör (AZF) bölgesi içerir. Y mikrodelesyonu olgularının yaklaşık %60'ını AZFc delesyonları, %16'sını AZFb delesyonları, %8'ini AZFb+c delesyonları, %5'ini AZFa delesyonları, %4'ünü AZFa+b+c delesyonları ve %6'sını ise AZF dışı delesyonlar oluşturur.

Erkek infertilitesinde AZF delesyon tayini ICSI tedavisi isteyen çiftler için prognostik öneme sahiptir. Y kromozomlarının komplet ve parsiyel delesyonlarına bağlı olarak erkeklerde hafif sperm bozukluğundan, azospermiye kadar varabilen ağır sperm üretim bozukluğu görülebilmektedir. Bu yüzden, hastanın Y mikrodelesyonları bakımından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Komplet AZFa delesyonlarının genellikle tip 1 SCO- (germ hücrelerinin yokluğu) sendromu ve azospermi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu durumda hiçbir spermatogonia gelişimi olmamaktadır. Bu hastalarda ICSI için testiküler sperm eldesi mümkün olmamaktadır. Komplet AZFb delesyonlarında çoğunlukla histolojik SCO tablosu ve azospermi ile karakterize sperm matürasyon arresti görülmektedir (21). Komplet AZFb delesyonlarında ICSI için testiküler sperm eldesinin mümkün olmadığı bildirilmiştir. Parsiyel AZFb delesyonlarında ise germ hücrelerinin komplet yokluğu-

nun yanısıra sperm eldesinin mümkün olabildiği spermatogenez vakaları da bildirilmiştir (22). Komplet AZFc delesyonlarında, Tip II SCO sendromu (bazı seminifer tübüllerde germ hücrelerinin olmaması durumu) ile azoospermi'den şiddetli hipospermatogenez ve hatta şiddetli oligospermiye varabilen klinik bulgulara rastlanır (23). AZFc delesyonuna sahip yaklaşık %50 azoospermik hastada olgun sperm bulunabilmektedir (24). TESE ile sperm eldesi ve ICSI uygulaması mümkün olabilmektedir. Parsiyel AZFc delesyonlarıyla spermatogenetik bozukluk arasında ilişki hala tartışma konusudur (23). Mikrodelesyonların saptanması hem tanı hem de infertil çiftlere genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir. Y mikrodelesyonunun yeri ve delesyonun tam ya da kısmi olması büyük önem taşımaktadır. Y kromozom mikrodelesyonlarının rutin olarak taranması ICSI tedavi öncesinde önemlidir.

Obstrüktif azoosperminin nedenlerinden birisi olan CBAVD'ye sahip erkekler ve eşlerinde Kistik Fibrozis mutasyon analizi yapılmalıdır. Kistik fibrozis, CFTR genindeki mutasyonlara bağlı, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. CFTR geni iyon kanalı olarak fonksiyon gören bir membran proteinini kodlamakta ve ejakülatuar kanal, seminal vezikül, vaz deferens ve epididimin distal 2/3'ünün oluşumunu etkilemektedir. Bu nedenle, CFTR genindeki mutasyonlar konjenital tek taraflı ve konjenital iki taraflı vaz deferens agenezisi ile sonuçlanmaktadır (25). Bu durum hastalarda, sadece ejakülatın hacimce normalden az, asidik pH'da, fruktoz'dan yoksun ve azoospermik olarak tanımlanması ile ortaya çıkmaktadır. CFTR gen mutasyonu için heterozigot anne

adayı varlığında, çocukta CFTR gen mutasyonu olabileceği göz önünde bulundurularak üremeye yardımcı teknikler kullanılmadan önce mutasyon analizi önerilir (26).

Kaynaklar

1. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 1999. New York, Cambridge University Press.
2. ASRM Practice Committee. Evaluation of the azoospermic male. Fertil Steril. 2008;90:74-7.
3. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25:271-85.
4. Jarow JP, Espeland MA and Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. J Urol. 1989;142:62.
5. Lewis J, Kaplan W. Anatomy and embryology of the male reproductive tract and gonadal development. In: Lipshultz L, Howards S, Niederberger C, editors. Infertility in the Male. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2009;1-13.
6. Chipkevitch E, Nishimura RT, Tu DG, Galea-Rojas M. Clinical measurement of testicular volume in adolescents: comparison of the reliability of 5 methods. J Urol. 1996;156:2050-3.
7. Tanrikut C, Goldstein M. Obstructive azoospermia: a microsurgical success story. Sem Reprod Med. 2009;27:159-64.
8. Weedon JW, Khera M, Lipshultz LI. Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. J Urol. 2010;183:2309-15.
9. Hall S and Oates RD. Unilateral absence of the scrotal vas deferens associated with contralateral mesonephric duct anomalies resulting in infertility: laboratory, physical and radiographic findings, and therapeutic alternatives. J Urol. 1993;150:1161.
10. Oates RD. Clinical evaluation of the infertile male with respect to genetic etiologies. Syst Biol Reprod Med. 2011;57:72-7.
11. Chillon M, Casals T, Mercier B. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with

- congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med.* 1995;332:1475.
13. Pierik FH, Vreeburg JTM, Stijnen T, Jong FHD, Weber RFA. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endoc Metab.* 1998;83:3110.
 14. Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40:133-6.
 15. Chen CS, Chu SH, Lai YM, Wang ML, Chan PR. Reconsideration of testicular biopsy and follicle-stimulating hormone measurement in the era of intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod.* 1996;11:2176-9.
 16. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, Guarducci E, Maiolo E. The Idiopathic Central Hypogonadism Study Group of the Italian Societies of Endocrinology and Pediatric Endocrinology and Diabetes. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl.* 2012;14:49-56.
 17. McLachlan RI, O'Bryan MK. Clinical review: state of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1013-24.
 18. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:152-66.
 19. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod.* 2010;25:588-97.
 20. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G. Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2000;74:925-9.
 21. Ma K, Sharkey A, Kirsch S, Vogt P, Keil R. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome. *Hum Mol Genet.* 1992;1:29-33.
 22. Telöken C, Arent A, Chammas M, Bertaiolli V, Marques DS and Badalotti M. Microdeletions of Y chromosome genes in infertile men International Congress Series. 2004;1271:173-6.
 23. Hellani A, Al-Hassan S, Iqbal M, Coskun S. Y chromosome microdeletions in infertile men with idiopathic oligo- or azoospermia. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2006;30;3:1.
 24. Zhang F, Lu C, Li Z, Xie P, Xia Y, Zhu X. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *Journal of Medical Genetics.* 2007;44:437-44.
 25. Krausz C, Quintana-Murci L, and McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: What is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum. Reprod.* 2000;15:1431-4.
 26. Mc callum T, Milunsky J, Munariz R, Carson R, Sadeghi- Nejad H, Oates R. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations. *Hum Reprod.* 2001;16:282-6.
 27. Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol invest.* 2000;23:684-90.

Antisperm Antikorlar ve İnfertilite

Dr. Kaan Özdedeli, Dr. Ersan Arda

Giriş

Erkek infertilitesi nedenlerinden birisi de immünolojik infertilitedir. Sperm otoimmünitesinin fertil çiftlerin %2'sinde ve infertil çiftlerin ise %5-10'unda saptanabildiği gösterilmiştir (1). İmmünolojik infertilitede antisperm antikorları (ASA) temel mekanizmayı oluşturmakta olup infertilite nedeni ile değerlendirilen erkeklerin yaklaşık %10'unda, fertil erkeklerin ise yaklaşık %2'sinde ASA saptandığı bildirilmektedir (2,3). İlk olarak 1954 yılında Rumpke ve Wilson antisperm antikor varlığının erkek infertilitesine yol açtığını bildirmişlerdir. Her iki araştırmacı da az sayıda infertil erkekten oluşan çalışma gruplarında, spermi aglütine ve immobilize eden antikorları göstermişlerdir (4,5). Bu hastaların semenlerinde spontan aglütinasyon oluşurken, serumlarında da ASA varlığı gösterilmiştir.

Gelişen teknolojiyle birlikte daha spesifik testlerin ortaya çıkması ve in vitro fertilizasyon (IVF) çalışmalarının uygulama alanlarının genişlemesi, ASA'nın erkekte ve kadında reproduktif fonksiyonun bozulmasına yol açtığını daha açık olarak ortaya koymuştur.

Antisperm Antikorları Nasıl Oluşur?

Spermatozoa yapımının başlaması, immün sistemin matürasyonunu tamamlamasından çok sonra olmaktadır. Testisler immünolojik olarak lenfosit ve makrofaj girişinin mümkün olmadığı korunmuş özel alanlar olduğundan normal koşullar altında erkek genital sistemi spermatozoaya karşı spesifik antikorların oluşumuna izin vermez. Pubertede spermatogenezin başlamasıyla mayotik ve postmayotik erkek germ hücreleri somatik hücrelerde ve premayotik germ hücrelerinde oluşan yüzey sperm antijenleri meydana getirmektedir. Ayrıca spermatozoanın seminifer tübül lümeni ve epididim içindeki motilitesi, kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonu antijenik özellikler oluşturmaktadır. Bağışıklık (İmmünkompetan) hücreleri ile temas sırasında bu antijenler yabancı olarak kabul edilerek otoimmün bir reaksiyon başlatılabilmektedir. Normalde bu reaksiyon, Sertoli hücreleri ve diğer immünregülatuar mekanizmalar tarafından oluşturulan kan-testis bariyerince önlenmektedir. Eğer kan-testis bariyerinin bütünlüğü bozulursa (Örneğin travma ya da vazektomi benzeri cerrahi girişim) ASA oluşabilmektedir (6).

Kan-testis Bariyeri

Boya ve diğer maddeler deney hayvanlarının kan dolaşımına enjekte edildiğinde, testis ve beyin dışında, hızlıca tüm vücut dokuları boyunca nüfuz ederler. Bu gözleme dayanarak bir kan-testis bariyeri modeli, daha düzgün ifade ile "kan-seminifer tübül bariyeri" elde edilmiştir. Bu bariyerin anatomik ve fonksiyonel olmak üzere iki komponenti bulunmaktadır.

Mekanik bariyer, kısmen seminifer tübülüsleri saran, kas benzeri hücrelerce oluşturulmaktadır. Ancak bu bariyerin en önemli komponenti, büyük moleküllerin ve lenfositlerin geçişine izin vermeyen, Sertoli hücreleri arasındaki "sıkı bağlantılardır" (7-9). Kan-testis bariyerinin bu anatomik elemanları, tübül içerisindeki immünolojik durumu korumak için gerekli ama yeterli değildir, çünkü üreme sisteminin diğer korunan alanlarında gözlenmemektedirler (10,11). Böylece, her ne kadar mekanik bariyer testisin izolasyonu için katkıda bulunsa da, normal immün yanıtın baskılanması için diğer fonksiyonel bileşenlerin de mevcut olması gerekmektedir.

Korman'o'nun 1967'de yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına göre kan-testis bariyeri spermatogenezin başlamasıyla ortaya çıkmaktadır. Öte yandan bu bariyerin gelişimi için germ hücrelerinin varlığının gerekli olmadığı da bildirilmiştir.

Günümüzde ise kan-testis bariyerinin önemi:

1. Mayoz sırasında germ hücrelerinin yıkandığı sıvının bariyer dışı bölümlerde bulunan sıvılardan daha stabil ve farklı olması, böylelikle de bu çok duyarlı aşamanın dış ortamdan korunmasının sağlanması,
2. Erkek immün sistemi tarafından tanınmayan haploid gametlerin korunması,

3. Değişik ilaçların kullanımının bariyerle korunan hücrelere geçişinin seçici olması,
- şeklinde özetlenebilir.

Antisperm Antikorlarının Genel Özellikleri

ASA'nın tümü infertiliteye neden olmaktadır (12). ASA erkek infertilitesinin %3-7'sinde immünolojik infertilite sebebi olarak görünmektedir. Sperm immünizasyonu gelişen erkeklerin çoğunda semen analizi normal bulunmasına karşın (13), spontan sperm aglütinasyonu ve motilite azlığı gibi durumlarda ASA varlığı, dolayısıyla da immünolojik infertilite akla gelmelidir. ASA seminal plazmada ve serumda spermatozoiden ayrı ya da bağlı olarak tespit edilebilmektedir. Asıl önemli olan da bu spermatozoa yüzeyine tutunan ASA'dır. Başlıca IgG, IgA ve IgM olmak üzere üç tipten oluşmaktadır. Ejekülatta neredeyse sadece IgG ve IgA bulunmakta olup özellikle ikincisi klinik öneme sahiptir. İmmünolojik infertilite ayrıca %50'den fazla IgG ve IgA antikorları taşıyan spermler gösterilebildiğinde düşünülmelidir (14,15).

Antisperm Antikorları Fertilitayı Nasıl Etkilerler?

ASA'nın fertiliteye etkisi ile ilgili birçok mekanizma öngörülmüştür. Bunlardan başlıcaları aşağıda belirtilmiştir.

ASA'nın Sperm Transportuna Etkisi

ASA'nın servikal mukusta sperm penetrasyonunu inhibe edebilme etkisi iyi tanımlanmıştır (16). İnfertil kadınlarda %29.6'sında servikal mukusta ASA saptanmıştır (17,18). IgG ve IgA izotipli ASA'ları servikal mukusta bulunarak,

sperm hücrelerinin immobilizasyonuna neden olmaktadır (18). Sperm servikal mukus içerisine migrasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada sperm baş kısmına yönelmiş ASA'ları (Genelde IgA) ile ana parçasına yönelmiş IgA ve IgG yapısındaki ASA'nın sperm servikal mukus penetrasyonunu şiddetli şekilde bozduğu gösterilmiştir (19). Tersine IgA ve IgG tipi ASA'nın sperm kuyruğuna bağlanmaları bu yeteneklerini azaltmamaktadır (20). Kremer ve Jager isimli araştırmacılar IgA yapısındaki ASA'nın servikal mukus glikoproteinlerine bağlanmalarının "shaking" fenomenine neden olduğunu öne sürmüşlerdir (21). Jager bu fenomenin IgG yapısındaki ASA'da da görülebildiğini ancak IgG molekülünün Fc bölgesinin sperm motilitisini bozan temel etken olduğunu bildirmiştir. Sonuç olarak servikal mukusta bulunan ASA sperm üzerinde Fc reseptörlerine bağlanarak etki etmekte ve bu sperm transportunu bozmaktadır (22).

ASA ve Kompleman Aktivitesi

IgG izotipli ASA, kompleman kaskadını etkin bir şekilde stimüle ederken bu etki IgA izotiplerinde oldukça zayıftır. Cruz, kompleman aktive etme yetisindeki ASA ile normal spermelerin beraber inkübe edildiğinde, spermelerin hareketinde belirgin azalma ile birlikte anlamlı morfolojik değişiklikler oluştuğunu göstermiştir (23). Ek olarak ASA (+) erkeklerin ejakülatlarındaki ASA (+) spermelerin kompleman sistemini aktive edebilme kapasitesi de tanımlanmıştır (24). Kompleman sisteminin servikal mukusta varlığı soru işareti olmakla beraber, Price ve arkadaşları servikal mukusta komplemanın var olduğunu ancak bunun serum düzeylerinin onda birine karşılık geldiğini göstermiştir (25). Bu

düzeydeki kompleman seviyesi üç saat içinde ASA kaplı spermelerin %70'inde hareket bozukluğu oluşturabilmektedir. İn-vitro ortamda bu düzeydeki kompleman miktarı ile sperm hasarı gösterilse de, ovülasyon sonrası mukus miktarının dilüe olması ile bu etkinin in-vivo da geçerli olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

ASA'nın Kapasitasyon ve Akrozom Reaksiyonuna Etkisi

Spermdeki ASA kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu ile ilgili sperm membran değişikliklerini etkileyebilmekte, hatta onlardan etkilenebilmektedirler. Fusi ve Bronson isimli iki araştırmacı kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu ile indüklenen sperm membran değişikliklerinin ASA bağlanmasını etkileyebildiğini öne sürmüşlerdir (26). Bununla birlikte ASA fertilizasyon öncesi kapasitasyon için gerekli olan membran akışkanlık değişikliklerini de engelleyebilmektedir (27). Ayrıca ASA, erkek sperm proteini-ne (BS-17) karşı oluşmuş bir antikor gibi davranarak sperm spontan kapasitasyon yetisini de inhibe edebilmektedir (28). ASA'nın özellikle akrozom reaksiyonu üzerine etkileri tartışmalıdır. Bazı ASA'lar akrozom reaksiyonunu etkileyebilmekte iken bazı ASA'ında bu etki görülmemektedir (29,30).

ASA'nın Sperm-oosit Bağlanması Üzerine Etkisi

ASA'nın Zona pellusida (ZP) üzerinde sperm bağlanma noktalarının tanınmasını etkilediği ile ilgili bazı kanıtlar mevcuttur. Bronson, sperm baş kısmına bağlanmış IgG veya IgA izotipli ASA'ların sperm ZP'ya bağlanma olasılığını azalttığını bildirmiştir (31). Başka bir çalışmada, serum ASA ile inkübe edilmiş

spermlerin ZP'ya bağlanma yetilerinin bozulduğu gösterilmiştir (32). Bununla birlikte bazı araştırmacılar ASA'nın sperm oosit etkileşimini etkilemediğini savunmakla birlikte (33,34), bu süreci hem stimüle hem de inhibe edebilme yetileri olduğunu savunanlar da bulunmaktadır (35,36). Çalışmaların sonuçlarının çeşitliliği düşünüldüğünde, ASA'larda spesifitenin ne kadar önemli olduğu ve az bilindiği görülmektedir. Bazı ASA'lar, fertilitiyi birçok yönden belirgin etkilemekte iken bazıları etkilememektedir.

ASA'nın Embriyo Gelişimi, İmplantasyonu ve Spontan Düşükler Üzerine Etkileri

Sperme bağlı ASA'nın embriyo gelişimi ve implantasyonu üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda ASA'nın erken embriyonik yarılmayı anlamlı olarak inhibe ederek yüksek kaliteli embriyo oranını azalttığı gösterilmiştir (37-39). Benzer şekilde ASA ve gebelik kaybı ilişkisi, IVF-embriyo transfer çalışmalarında da ortaya konulmuştur. Toplam 109 infertil çiftin, 18 ay boyunca takip edildiği bir çalışmada başarılı gebeliğe sahip olan kadınların %11.8'inde ASA (+)'liği saptanırken bu oran düşük yapan kadınlarda %43.8 ve gebelik oluşmayanlarda ise %38.2 olarak saptanmıştır. Düşük yapan kadınların %37.5'inde IgG ve IgA izotiplerinin birlikte görülmesi ise oldukça dikkat çekicidir (40). ASA izotipleri ve sperm bağlanma bölgelerinin tekrarlayan spontan düşüklere etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise kuyruk kısmına bağlanan IgG tipi ASA ile spontan düşük öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (41). Yöntem olarak ICSI'nin (Intrasitoplazmik sperm injeksiyonu) kullanıldığı bazı çalışma-

larda da ASA (+) spermler ile gerçekleşen fertilizasyonlarda spontan abortus oranının yüksekliği dikkat çekmektedir (42,43). Bu bilgiler, ASA (+) sperm injeksiyonunun, spontan abortus ihtimalini belirgin arttırdığına işaret etmektedir.

Antisperm Antikorları ve Klinik Bulgular

ASA'lara bağlı infertilitenin patognomonik bir klinik göstergesi bulunmamakla birlikte, normozoospermi veya izole astenooteratozoospermi ile birlikte olabilen ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 referans değerlerinin düşürülmesi ile birlikte özellikle açıklanamayan infertilitede normal semen analizi değerlerine sahip olgularda mutlaka ASA varlığından şüphelenilmelidir.

Semen analizinde görülen yuvarlak hücrelerin immün yanıtta kaynaklanmış lökositler veya immatür germ hücreleri olup olmadığının ayırımı sadece peroksidaz gibi özel boyalarla yapılabilir. İmmünolojik infertilite olgularında serum testosteron ile follikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) düzeyleri genelde normal sınırlar içerisinde bulunduğundan ayrıntılı bir anamnez ile birlikte dikkatli bir fizik muayene mutlaka yapılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda ASA ölçümüne yönelik testlerin yapılması önerilir:

1. Semen analizinde spermin kümeleşmesi ya da aglütinasyonu.
2. Lökosit konsantrasyonunda artış.
3. Sperm-servikal mukus temas testinde "shaking" fenomeninin gözlenmesi
4. Postkoital testte spermin servikal mukus penetrasyonunda bozukluk olması
5. Semen parametrelerinin normal olmasına karşın izah edilemeyen infertilite olguları

6. Aşağıdaki risk faktörlerinden biriyle sperm motilitesinde bozukluk bulunması

Antisperm Antikorların Gelişimi Açısından Risk Faktörleri

- a. Vazektomi ve Vazo-Vazostomiler:** Geçirilmiş vazektomi, ASA gelişimiyle seyreden, klinik olarak anlamlı immünolojik infertilite oluşumunda başta gelen nedenlerden biri olarak gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda, vazektomi geçiren hastalarda %34 ile %74 arasında ASA tespit edildiği ve bunun vazektomi dönüşümü sonrası bile %38 ile %60 oranında kalıcı olduğu bildirilmiştir (44,45).
- b. Enfeksiyon:** Epididimit, orşit, prostatit ve uretrit gibi geçirilmiş genital sistem enfeksiyonlarında, ASA oluşumuna mikroorganizmalara karşı gelişen çapraz reaksiyondan ziyade, ortaya çıkan inflamatuvar sürecin yol açtığı düşünülmekle birlikte (45), yapılan son çalışmalarda enfeksiyonun olası bir neden olmadığı da bildirilmektedir (46).
- c. Varikozel:** Varikoselin immünolojik infertilite oluşturma riski konusundaki araştırma sonuçları tartışmalıdır. Varikoselin venöz staz nedeniyle intratestiküler ısı artışı, dolayısıyla da kan-testis bariyerinde bozulmaya yol açabileceği ve böylelikle otoimmüniteyi harekete geçirebileceği hipotezi öne sürülmüştür. Tüm bunlar gözönünde bulundurulduğunda %8-20 olguda immünolojik infertiliteye yol açabileceği bildirilmektedir (47).
- d. Obstrüksiyon:** Genital kanal üzerindeki obstrüksiyonlar olguların büyük kısmında antikor oluşumu açısından önemli yer tutmaktadır (48-50).
- e. Genital Travmalar ve Testiküler Torsiyon** (51).

- f. Kriptorşidizm (İnmemiş testis):** Tedavi amaçlı yapılan orşiopeksi sonrası ASA düzeyleriyle ilgili çelişkili raporlar bildirilmektedir (52).

- g. Konjental Vaz Deferens Agenezileri**

- h. Genetik (HLA antijenleri)**

- i. Testis Biyopsileri**

Bunların yanı sıra, ASA'nın immünolojik infertilitede önemini kısıtlayan bazı gözlemler de mevcuttur. Örneğin immünolojik infertilite, mikroorganizmalar ya da ilaçlara karşı oluşan ama aynı zamanda sperm ile de reaksiyon verebilen antikorlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Diğer yandan, spermin gelişimi sırasında çok sayıda antijen sperm yüzeyinden silinir ya da eklenir. İşte matürasyon sırasında görülen ama daha sonra kaybolan bu antijenlere karşı oluşan antikorlar, ölçülseler bile sorumlu oldukları antijenler ortadan kalktığı için patolojik bir değerleri bulunmayacaktır. Ayrıca antikorlar sıklıkla yüzey antijenlerini değil de spermin internal antijenlerini tanıdıklarından, fertilizasyon bakımından klinik önemleri de sınırlı kalmaktadır.

Antisperm Antikorlarının Ölçümü ve Tanı

ASA, serum, seminal plazma ya da sperm yüzeyine bağlı bulunabilirler ancak fertilizasyon bakımından araştırılıyorsa sadece semen ve sperm yüzeyine bağlı antikorları ölçen ASA tayinleri önem taşımaktadır. Kadın ya da erkek serumunda tespit edilen ASA'nın klinik hiç bir önemi bulunmamakla birlikte bazı özel durumlar dışında belirlenmesi gerekmemektedir (53-55). Testlerde IgG ve IgA tipi antikorlara bakılmalıdır. IgM tipi olanlar oldukça büyük ve sadece serumda bulduklarından varlıkları spermi etkilememektedir. İdeal

olanı herhangi bir hazırlama işlemine maruz bırakılmamış motil spermelerin yüzey antijenlerine bağlı antikorların tayin edilmesidir. Bunun nedeni fikse edilmiş ya da mekanik pulvarizasyon yapılmış spermelerde internal antijenler de dışarı çıkacağından testin güvenilirliği azalmaktadır. İnfertilite nedeni ile incelenen erkek olguların yaklaşık %10'unda, infertil olmayan erkeklerin ise yaklaşık %2'sinde ASA saptanmış olması nedeniyle (2) bazı çalışmalarda, infertilite planlaması yapılan tüm hastalarda ASA'nın rutin olarak bakılması önerilmektedir (56). Testler temelde direkt ve indirekt olarak iki şekilde yapılabilmektedir. Direkt testler sperme bağlı immünoglobülinleri, indirekt testler ise dolaşımdaki ASA'nın biyolojik aktivitelerini tespit etmektedir. İmmünolojik olmayan faktörlere bağlı yanlış pozitiflik (45) ve yüksek ara ölçüm değişkenliği nedeniyle, ASA'nın indirekt testlerle tespiti düşük klinik öneme sahiptir (57). ASA ölçümünde günümüzde IBT (İmmünobead test) ve MAR (Mixed antiglobulin reaction test) olmak üzere iki direkt test kullanılmaktadır. Bu testlerin yapılabilmesi için sperm sayımında ileri hareketli en az 100 spermatozoanın bulunması gerekir. Ayrıca ejakülatın fazla visköz olması test sonuçlarını olumsuz etkileyebileceği gibi, IBT ve MAR testi sonuçları her zaman korelasyon göstermeyebilir (58-60).

İmmünobead Test (IBT): Daha zaman alıcı ancak daha çok ayrıntılı bilgi veren bir testtir. Bu test ile ASA bağlanan spermatozoa miktarı, bağlanan immünoglobülin tipi ve bağlanan immünoglobülinin spermatozoa yüzeyi üzerinde kapladığı alan araştırılır. İmmünobead partikülleri; tavşan anti-immünoglobülinlerine bağlı poliakrilamid tanecikleridir. Testin yapılışı için,

öncelikle ejakülat birkaç kez yıkanır. Daha sonra sperm süspansiyonu immünobead süspansiyonu ile karıştırılır. Spermatozoa süspansiyon içinde yüzdükçe immünobead (+) antiimmünoglobülin partikülleri, yüzeyinde antikor bulunan spermelere yapışırlar. Faz kontrast mikroskopik incelemeyle spermatozoaya yapışan tanecikler (Beadler), antisperm antikorları ve spermatozoaya yapıştıkları lokalizasyonlarını (Baş, boyun, kuyruk) gösterirler (15).

Mixed Antiglobulin Reaction Test (MAR): Ucuz, sensitif ve hızlı bir tarama testidir. Taze spermin immünoglobülin bağlanmış lateks partikülleri ya da koyun eritrositleri ile karıştırılmasıyla yapılır. Bu karışıma ayrıca monospesifik anti-immünoglobülin (IgG veya IgA) eklenir. Partiküller ile motil spermatozoaların aglütinasyon oluşturması durumunda test pozitif kabul edilir. MAR testinde antisperm antikorlarının lokalizasyonu ve sperm immobilizasyonu yapan antikorlar değerlendirilemezler (15).

IgG MAR ve Sperm MAR incelemeleri önerilen tarama testleri olup, IBT'in aksine yıkanmamış spermle yapıldığından, uygulaması daha kolay ve daha ekonomiktir. Her üç immünoglobülini de (IgG, IgA ve IgM) ölçen IBT önceki testler pozitif bulunduğunda, sperm yüzeyine bağlı IgA'ları tespit edebilmek için ek olarak önerilebilmektedir. WHO 2010 kriterlerine göre kesin eşik değerler verilmese de genel yaklaşım olarak hem MAR hem de IBT testinde %50 oranında yapışan parçacık içeren motil spermatozoa olması eşik değer olarak kabul edilmektedir (15). Düşük hareketli sperm motilitesine sahip erkek hastalarda, bir zayıf pozitif IgG MAR/IBT sonucu immünolojik faktörleri dışlamak için yeterli olup ileri araştırma gerektirmemektedir (45).

Bu iki yöntem dışında flowsitometri-

nin de ASA'nın tespitinde kullanılabilirliği bildirilmiştir (61). Halen flowsitometri teknikleri özgün spermatozoadaki ASA'ları ölçmek için geliştirilmektedir (62). Bu gibi teknikler aynı zamanda, immünokontraseptif gelişmeleri mümkün kılacak sperm yüzey antijenlerinin tespiti için de halen araştırılmaktadır (63).

ASA'nın Neden Olduğu İmmünolojik İnfertilitenin Tedavisi

İmmünolojik infertilite için etkili tedavi seçeneklerinin eleştirel bir değerlendirmesi, hastalığın standart bir tanımının olmaması ve kontrollü ve prospektif çalışmaların eksikliği nedeniyle engellenmektedir. Mevcut tedavi stratejilerinde iki temel yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlar immünoşüpresif tedavi ya da antikor seviyelerini düşürmek için laboratuvar yöntemleri ile birlikte uygulanan yardımcı üreme teknikleridir.

İmmünoşüpresif Tedavi

Kortikosteroid tedavisi kullanılarak oluşturulan immünoşüpresyon, antikor titrelerinde tutarlı azalmalara rağmen gebelik oranlarının %6-50 arasında değiştiği bildirilen çalışmalarla, halen en sık kullanılan yöntemdir (64-67). Yapılan çalışmalarda farklı tedavi rejimlerinin denenmiş olması ve sonuçların plasebo kontrollü olamaması nedeniyle immünoşüpresif tedavi sonuçlarının ciddi anlamda karşılaştırılması zorlaşmıştır (64,68). Tedavi protokolleri açısından bir görüş birliği olmamakla birlikte yapılan prospektif çalışma sonuçları da farklılık gösterebilmektedir. Yüksek doz prednizon tedavisi uygulanarak yapılan bir çalışmada tedavi sonrası doğum oranları açısından plaseboya göre anlamlı artış görülmekle beraber (64), başka bir çalışmada ise özellikle IgG tipi ASA dü-

zeyinde tedavi sonrası belirgin azalma saptanırken, doğum oranları karşılaştırıldığında plaseboya göre belirli bir üstünlük bulunmamıştır (69).

Sonuçta uzun süreli tedavi portokollü immünoşüpresif tedavinin başarısı için gerekli gibi görünmekle birlikte bu terapötik yararın kortikosteroid kaynaklı yan etkiler (Sıvı tutulumu, kemik kaybı, gastrointestinal kanama ve femur başı aseptik nekrozu dahil) göz önünde bulundurularak kullanılması uygundur (70-71). Bunların yanı sıra flowsitometrik yöntemlerle kortikosteroid tedavisinin sadece az sayıda antikorun bağlı bulunduğu spermatozoidlerde etkili olabileceği de gösterilmiştir (72).

Yardımcı Üreme Teknikleri

İmmünoinfertilite tedavisinde intrauterin inseminasyon (IUI) ile ilgili serilerin sonuçları çok parlak olmamaktadır. Bir çalışmada servikal mukusta ASA bulunan kadın hastaların doğum oranları, erkek partnerlerinde de ASA bulunmaması veya herhangi bir infertilite faktörü bulunmaması halinde, IUI sonrası ASA negatif kadınlarla benzer saptanmıştır (73). Diğer iki ayrı çalışmada ise sperm immünitesi bulunan kadınlarda IUI'un doğum oranlarını artırmadığı tespit edilmiştir (74,75). Buna karşın, ASA pozitif immünoinfertil erkek hastaların olduğu ve postkoital testi zayıf olan hastalarda IUI sonrası doğum oranları %56 olarak bildirilmiş olup ASA negatif erkeklerde bu oran %83 olarak bulunmuştur. Özellikle ovarian stimülasyonla birlikte uygulanan IUI'nun ASA (+) semeni olan çiftlerde işe yarayabildiği gösterilse de (76,77), çoğunlukla çalışmalar ASA (+) infertil çiftlerde IUI uygulamalarında gebelik oranının belirgin olarak azaldığını işaret etmektedir (78-81). Bu nedenle

çoğu araştırmacı özellikle yüksek titras-yonda ASA (+)'liği olan olgularda IVF veya ICSI'nın geçerli tedavi seçenekleri olduğunu savunmaktadır (81-83).

ASA'ların IVF ve ICSI sonuçlarına etkisi ile ilişkili çok sayıda çelişkili çalışma bulunmaktadır. ASA (+)'liğinin IVF sonrası fertilizasyon oranları üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmaların bazılarında ASA'nın fertilizasyon oranını düşürdüğü gösterilmiş olmakla beraber (84,85) bazılarında ise etkilemediği öne sürülmüştür (86-87). Ayrıca ASA ve IVF sonrası gebelik oranını değerlendiren çalışmalarda da benzer durum mevcuttur (89,90). ASA (+)'liği ve ICSI sonrası gebelik oranını değerlendiren çalışmaların çoğunun sonucu ise ASA'nın etkisi olmadığı yönündedir (43,91,92). Geçtiğimiz yıl Zini ve arkadaşları tarafından 16 çalışmanın (10 IVF, 6 ICSI) tarandığı, 4209 tedavi siklusunun incelendiği bir metaanalizde ise ASA'nın IVF veya ICSI sonrası gebelik oranlarını etkilemediği öne sürülerek her iki yöntemde ASA (+) çiftlerde geçerli tedavi opsiyonları olduğu bildirilmiştir (93).

Sonuç olarak ASA erkek infertilitesinde günümüzde halen gizemini korumakta olan bir durum olmakla beraber özellikle fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar gözönüne alındığında IVF ve ICSI, ASA tedavisinde en başarılı tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

Kaynaklar

- Clarke GN, Elliott PJ, Smaila C. Detection of sperm antibodies in semen using the immunobead test: a survey of 813 consecutive patients. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1985;7:118-23.
- Guzick DS. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med.* 2001;345:1388-93.
- Ombelet W, Bosmans E, Cox A, Janssen M, Mestdagh G, Nijs M. In search for the general population's semen profile: the study of sperm parameters in partners of women with chronic anovulation. *FVV Obstet Gyn.* 2009 - fvvo.eu
- Rumpke P. The presence of sperm antibodies in the serum of two patients with oligozoospermia. *Vox Sang (Basel).* 1954;4:135-40.
- Wilson L. Sperm agglutinins in human semen and blood. *Proceeding of the Proc Soc Exp Biol Med.* 1954;85:652-5.
- Bohring C, Krause W. Characterization of spermatozoa surface antigens by antisperm antibodies and its influence on acrosomal exocytosis. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50:411-9.
- Dym M, Fawcett DW. The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium. *Biol Reprod.* 1970;3:308.
- Fawcett DW, Leak LV, Heidger PM. Electron microscopic observations on the structural components of the blood-testis barrier. *J Reprod Fertil Suppl.* 1970;10:105.
- Mruk DD, Cheng CY. Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2004;25:747-806.
- Tung KS, Unanue ER, Dixon FJ. Pathogenesis of experimental allergic orchitis. II. The role of antibody. *J Immunol.* 1971;106:1463.
- Brown PC, Dorling J, Glynn LE. Ultrastructural changes in experimental allergic orchitis in guinea-pigs. *J Pathol.* 1972; 106:229.
- Chiu WW, Chamley LW. Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies. *Fertil Steril.* 2004;82:529-35.
- Munuce MJ, Berta CL, Pauluzzi F, Caille AM. Relationship between antisperm antibodies, sperm movement, and semen quality. *Urol Int.* 2000;65:200-3.
- Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Repping S, Schöls W, van der Veen F, Mol BW, Hompes PG. Immunoglobulin G antisperm antibodies and prediction of spontaneous pregnancy. *Fertil Steril* 2008 Oct 29.
- WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen 5th

- edition. World Health Organization, Geneva. 2009.
16. Jager S, Kremer J, van Slochteren-Draaisma T. A simple method of screening for antisperm antibodies in the human male. Detection of spermatozoal surface IgG with the direct mixed antiglobulin reaction carried out on untreated fresh human semen. *Int J Fertil.* 1978;23:12-21.
 17. Menge AC, Beitner O. Interrelationships among semen characteristics, antisperm antibodies, and cervical mucus penetration assays in infertile human couples. *Fertil Steril.* 1989;51:486-92.
 18. Menge AC, Medley NE, Mangione CM, Dietrich JW. The incidence and influence of antisperm antibodies in infertile human couples on sperm-cervical mucus interactions and subsequent fertility. *Fertil Steril.* 1982;38:439-46.
 19. Witkin SS, Viti D, David SS, Stangel J, Rosenwaks Z. Relation between antisperm antibodies and the rate of fertilization of human oocytes in vitro. *J Assist Reprod Genet.* 1992;9:9-13.
 20. Wang C, Baker HW, Jennings MG, Burger HG, Lutjen P. Interaction between human cervical mucus and sperm surface antibodies. *Fertil Steril.* 1985;44:484-8.
 21. Kremer J, Jager S. Characteristics of antispermatozoal antibodies responsible for the shaking phenomenon with special regard to immunoglobulin class and antigen-reactive sites. *Int J Androl.* 1980;3:143-52.
 22. Hirano M, Kamada M, Maegawa M, Gima H, Aono T. Binding of human secretory leukocyte protease inhibitor in uterine cervical mucus to immunoglobulins: pathophysiology in immunologic infertility and local immune defense. *Fertil Steril.* 1999;71:1108-14.
 23. D'Cruz OJ, Haas GG Jr, Wang BL, DeBault LE. Activation of human complement by IgG antisperm antibody and the demonstration of C3 and C5b-9-mediated immune injury to human sperm. *J Immunol.* 1991;146:611-20.
 24. D'Cruz OJ, Wang BL, Haas GG Jr. Phagocytosis of immunoglobulin G and C3-bound human sperm by human polymorphonuclear leukocytes is not associated with the release of oxidative radicals. *Biol Reprod.* 1992;46:721-32.
 25. Price RJ, Boettcher B. The presence of complement in human cervical mucus and its possible relevance to infertility in women with complement-dependent sperm-immobilizing antibodies. *Fertil Steril.* 1979;32: 61-6.
 26. Fusi F, Bronson RA. Effects of incubation time in serum and capacitation on spermatozoal reactivity with antisperm antibodies. *Fertil Steril.* 1990;54:887-93.
 27. Benoff S, Cooper GW, Hurley I, Mandel FS, Rosenfeld DL. Antisperm antibody binding to human sperm inhibits capacitation induced changes in the levels of plasma membrane sterols. *Am J Reprod Immunol.* 1993;30:113-30.
 28. Wei SG, Wang LF, Miao SY, Zong SD, Koide SS. Fertility studies with antisperm antibodies. *Arch Androl.* 1994;32:251-62.
 29. Lansford B, Haas GG Jr, DeBault LE, Wolf DP. Effect of sperm-associated antibodies on the acrosomal status of human sperm. *J Androl* 1990;11:532-8.
 30. Bohring C, Skrzypek J, Krause W. Influence of antisperm antibodies on the acrosome reaction as determined by flow cytometry. *Fertil Steril.* 2001;76:275-80.
 31. Bronson RA, Cooper GW, Rosenfeld DL. Sperm-specific isoantibodies and autoantibodies inhibit the binding of human sperm to the human zona pellucida. *Fertil Steril.* 1982;38:724-9.
 32. Tsukui S, Noda Y, Yano J, Fukuda A, Mori T. Inhibition of sperm penetration through human zona pellucida by antisperm antibodies. *Fertil Steril.* 1986;46:92-6.
 33. Liu DY, Clarke GN, Baker HW. Inhibition of human sperm-zona pellucida and sperm-oolemma binding by antisperm antibodies. *Fertil Steril.* 1991;55:440-2.
 34. Coddington CC, Demochowski R, Oehninger S, Auman JR, Hodgen GD. Hemizona assay: evaluation of fertility potential in patients with vasectomy reversal. *Arch Androl.* 1997;38:143-50.
 35. Aitken RJ, Parslow JM, Hargreave TB, Hendry WF. Influence of antisperm antibodies on human sperm function. *Br J Urol.* 1988;62:367-73.

36. Bronson RA, Fusi F, Cooper GW, Phillips DM. Antisperm antibodies induce polyspermy by promoting adherence of human sperm to zona-free hamster eggs. *Hum Reprod.* 1990;5:690-6.
37. Vazquez-Levin MH, Notrica JA, Polak de Fried E. Male immunologic infertility: sperm performance on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1997;68:675-81.
38. Tian X, Zhang L, Wu Y, Yang C, Liu P. Relationship between serum antisperm antibodies and anticardiolipin antibodies and clinical pregnancy outcome in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *Chin Med J (Engl).* 1999;112:34-6.
39. Vazquez-Levin M, Kaplan P, Guzman I, Grunfeld L, Garrisi GJ, Navot D. The effect of female antisperm antibodies on in vitro fertilization, early embryonic development, and pregnancy outcome. *Fertil Steril.* 1991;56:84-8.
40. Witkin SS, David SS. Effect of sperm antibodies on pregnancy outcome in a subfertile population. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:59-62.
41. Witkin SS, Chaudhry A. Association between recurrent spontaneous abortions and circulating IgG antibodies to sperm tails in women. *J Reprod Immunol.* 1989;15:151-8.
42. Lahteenmaki A, Reima I, Hovatta O. Treatment of severe male immunological infertility by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1995;10:2824-8.
43. Check ML, Check JH, Katsoff D, Summers-Chase D. ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies. *Arch Androl* 2000;45:125-30.
44. Broderick GA, Tom R, McClure RD: Immunological status of patients before and after vasovasotomy as determined by the immunobead antisperm antibody test. *J Urol.* 1989;142:752-5.
45. Francavilla F, Santucci R, Barbonetti A. Naturally occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. An update. *Front Biosci.* 2007;12:2890-911.
46. Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F, Diemer T, Weidner W. Are antisperm antibodies really associated with proven chronic inflammatory and infectious disease of the male reproductive tract. *Eur Urol (in press).* 2009.
47. Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J, Wallace DM. The diagnosis of unilateral testicular obstruction in subfertile males. *Br J Urol.* 1982;54:774-9.
48. Bohring C, Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod.* 2003;18:915-24.
49. Chehval MJ, Martin SA, Alexander NJ, Winkelmann T. The effect of unilateral injury to the vas deferens on the contralateral testis in immature and adult rats. *J Urol.* 1995;153:1313-5.
50. Flickinger CJ, Howards SS, Carey PO, Spell DR, Kendrick SJ, Caloras D, Gallien TN, Herr JC. Testicular alterations are linked to the presence of elevated antisperm antibodies in Sprague-Dawley rats after vasectomy and vasovasostomy *J Urol.* 1988;140:627-31.
51. Koşar A, Küpeli B, Alçığır G, Ataoglu H, Sarica K, Küpeli S. Immunologic aspect of testicular torsion: detection of antisperm antibodies in contralateral testicle. *Eur Urol.* 1999;36:640-4.
52. Mirilas P, Mamoulakis C, De Almeida M. Puberty does not induce serum antisperm surface antibodies in patients with previously operated cryptorchidism. *J Urol.* 2003;170:2432-5.
53. Kohl B, Kohl H, Krause W, Deichert U. The clinical significance of antisperm antibodies in infertile couples. *Hum Reprod.* 1992;10:1384-7.
54. Andreou E, Mahmoud A, Vermeulen L, Schoonjans F, Comhaire F. Comparison of different methods for the investigation of antisperm antibodies on spermatozoa, in seminal plasma and in serum. *Hum Reprod.* 1995;10:125-31.
55. Lee R, Goldstein M, Ullery BW, Ehrlich J, Soares M, Razzano RA, Herman MP, Callahan MA, Li PS, Schlegel PN, Witkin SS. Value of serum antisperm antibodies in diagnosing obstructive azoospermia. *J Urol.* 2009;181:264-9.
56. McLachlan RI, Baker HW, Clarke GN. Semen analysis: its place in modern reproductive medical practice. *Pathology.* 2003;35:25-33.

57. Bohring C, Krause W. Interlaboratory variability of the indirect mixed antiglobulin reaction in the assessment of antisperm antibodies. *Fertil Steril.* 2002;78:1336–8.
58. MacMillan RA, Baker HW. Comparison of latex and polyacrylamide beads for detecting sperm antibodies. *Clin Reprod Fertil.* 1987;5:203-9.
59. Scarselli G, Livi C, Chelo E, Dubini V, Pellegrini S. Approach to immunological male infertility: a comparison between MAR test and direct immunobead test. *Acta Eur Fertil.* 1987;18:55-7.
60. Hellstrom WJ, Samuels SJ, Waits AB, Overstreet JW. A comparison of the usefulness of SpermMar and immunobead tests for the detection of antisperm antibodies. *Fertil Steril.* 1989;52:1027-31.
61. Räsänen ML, Hovatta OL, Penttilä IM, Agrawal YP. Detection and quantification of sperm-bound antibodies by flow cytometry of human semen. *J Androl.* 1992;13:55–64.
62. Shai S. A multicenter study evaluating the flowcytometric-based kit for semen analysis. *Fertil Steril.* 2005;83:1034-8.
63. Wang M, Shi JL, Cheng GY, Hu YQ, Xu C. The antibody against a nuclear autoantigenic sperm protein can result in reproductive failure. *Asian J Androl.* 2009;11:183-92. Erratum in: *Asian J Androl.* 2009;11:492.
64. Hendry WF, Hughes L, Scammell G, Pryor JP, Hargreave TB. Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. *Lancet.* 1990;335:85–8.
65. Bals-Pratsch M, Dören M, Karbowski B, Schneider HPG, Nieschlag E. Cyclic corticosteroid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility: A controlled study. *Hum Reprod.* 1992;7:99–104.
66. Turek PJ, Lipshultz LI. Immunologic infertility. *Urol Clin North Am.* 1994;21:447-68.
67. Omu AE, al-Qattan F, Abdul Hamada B. Effect of low dose continuous corticosteroid therapy in men with antisperm antibodies on spermatozoal quality and conception rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;69:129–34.
68. Haas Jr GG, Manganiello P. A double-blind, placebo-controlled study of these of methylprednisolone in infertile men with sperm-associated immunoglobulins. *Fertil Steril.* 1997;47:295-301.
69. Sharma KK, Barratt CLR, Pearson MJ, Cooke ID. Oral steroid therapy for subfertile males with antisperm antibodies in the semen: prediction of the responders. *Hum Reprod.* 1995;10:103–9.
70. Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD, Baker HW, Seeman E. Corticosteroid-induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:801–6.
71. Naz, 2004. Naz RK: Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *AJRI.* 2004;51:390-7.
72. Räsänen M, Lahteenmaki A, Agrawal YP, Saarikoski S, Hovatta O. A placebo-controlled flow cytometric study of the effect of low-dose prednisolone treatment on sperm-bound antibody levels. *Int J Androl.* 1996;19:150–4.
73. Check JH, Bollendorf A, Katsoff D, Kozak J. The frequency of antisperm antibodies in the cervical mucus of women with poor postcoital tests and their effect on pregnancy rates. *Am J Reprod Immunol.* 1994;32:38–42.
74. Margalloth EJ, Sauter E, Bronson RA, Rosenfeld DL, Scholl GM, Cooper GW. Intrauterine insemination as treatment for antisperm antibodies in the female. *Fertil Steril.* 1988;50:441–6.
75. Gregoriou O, Vitoratos N, Papdias C, Konidaris S, Maragudakis A, Zourlas PA. Intrauterine insemination as a treatment of infertility in women with antisperm antibodies. *Int J Gynecol Obstet.* 1991;35:151–6.
76. Ombelet W, Vandeput H, Van de Putte G, Cox A, Janssen M, Jacobs P, Bosmans E, Steeno O, Kruger T. Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod.* 1997;12:1458-63.
77. Francavilla F, Sciarretta F, Sorgentone S, Necozone S, Santucci R, Barbonetti A, Francavilla S. Intrauterine insemination with or without mild ovarian stimulation in couples

- with male subfertility due to oligo/astheno- and/or teratozoospermia or antisperm antibodies: a prospective cross-over trial. *Fertil Steril.* 2009;92:1009-11.
78. Francavilla F, Romano R, Santucci R, Marone V, Corrao G. Failure of intrauterine insemination in male immunological infertility in cases in which all spermatozoa are antibody-coated. *Fertil Steril.* 1992;58:587-92.
 79. Check JH, Bollendorf A. Effect of antisperm antibodies on postcoital results and effect of intrauterine insemination on pregnancy outcome. *Arch Androl.* 1992;28:25-31.
 80. Check JH, Hourani W, Check ML, Graziano V, Levin E. Effect of treating antibody-coated sperm with chymotrypsin on pregnancy rates following IUI as compared to outcome of IVF/ICSI. *Arch Androl.* 2004;50:93-5.
 81. Van Weert JM, Repping S, Van Der Steeg JW, Steures P, Van Der Veen F, Mol BW. IUI in male subfertility: are we able to select the proper patients? *Reprod Biomed Online* 2005;11:624-31.
 82. Bates CA. Antisperm antibodies and male subfertility. *Br J Urol.* 1997;80:691-7.
 83. Lombardo F, Gandini L, Lenzi A, Dondero F. Antisperm immunity in assisted reproduction. *J Reprod Immunol.* 2004;62:101-9.
 84. Junk SM, Matson PL, Yovich JM, Bootsma B, Yovich JL. The fertilization of human oocytes by spermatozoa from men with antispermatozoal antibodies in semen. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1986;3:350-2.
 85. Acosta AA, Van Der Merwe JP, Doncel G, Kruger TF, Sayilgan A, Franken DR, Kolm P. Fertilization efficiency of morphologically abnormal spermatozoa in assisted reproduction is further impaired by antisperm antibodies on the male partner's sperm. *Fertil Steril.* 1994;62:826-33.
 86. Yeh WR, Acosta AA, Seltman HJ, Doncel G. Impact of immunoglobulin isotype and sperm surface location of antisperm antibodies on fertilization in vitro in the human. *Fertil Steril.* 1995;63:1287-92.
 87. Ford WC, Williams KM, McLaughlin EA, Harrison S, Ray B, Hull MG. The indirect immunobead test for seminal antisperm antibodies and fertilization rates at in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1996;1:1418-22.
 88. Culligan PJ, Crane MM, Boone WR, Allen TC, Price TM, Blauer KL. Validity and cost-effectiveness of antisperm antibody testing before in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998;69:894-8.
 89. Rajah SV, Parslow JM, Howell RJ, Hendry WF. The effects on in-vitro fertilization of autoantibodies to spermatozoa in subfertile men. *Hum Reprod* 1993;8:1079-82.
 90. Vujisic S, Lepej SZ, Jerkovic L, Emedi I, Sokolic B. Antisperm antibodies in semen, sera and follicular fluids of infertile patients: relation to reproductive outcome after in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol.* 2005;54:13-20.
 91. Nagy ZP, Verheyen G, Liu J, Joris H, Janssenswillen C, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC. Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility. *Hum Reprod.* 1995;10:1775-80.
 92. Clarke GN. Association between sperm autoantibodies and enhanced embryo implantation rates during in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2006;86:753-4.
 93. Zini A, Fahmy N, Belzile E, Ciampi A, Al-Hathal N, Kotb A. Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2011;26:1288-95.

Testis Biyopsilerinin Değerlendirilmesi

Dr. Işın Kılıçaslan, Dr. Veli Uysal

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde spermatogenezin durumunu bilmek önemli bir aşamadır. Ancak genel olarak bakıldığında bu amaçla yapılan testis biyopsisi oranları düşüktür. Bunun nedeni, histolojik tanılardaki subjektivitedir ve klinisyenler bu durumu aşmak için biyopsi yerine bazı klinik ve laboratuvar verileri ortaya koyma eğiliminde olmuşlardır. Ancak bu incelemeler her zaman biyopsi ile korelasyon göstermemektedir (1-3).

Günümüzde fertilizasyonu sağlama da sperm elde etme yöntemleri ve mikroenjeksiyon gibi yeni yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, tanı amaçlı yapılan açık testis biyopsisinin yanısıra haritalama tarzında çoklu biyopsiler, tru-cut biyopsiler, touch imprint preparatları ve ince iğne aspirasyon biyopsileri de gündeme gelmiştir (2,4-20). Testis biyopsisinden beklenen sonucu alabilmek için alınan biyopsi örneğinin testisin genelini yansıtacak yeterlilikte olması, uygun koşullarda fiksasyonu, gönderilmesi, patolojik takibi ve tanılarının standardizasyonu gereklidir.

Biyopsi Örneğinin Alınması ve Hazırlanışı

Açık testis biyopsisinde alınan örneğin boyutunun 3 mm olması gerektiği be-

lirilmektedir. Genellikle her iki testisten birer biyopsi örneği alınsa da son yıllarda lezyonların heterojen olabileceğinden hareket ederek ve yeni sperm elde etme yöntemlerinde kullanabilmek üzere spermatogenez odağı yakalayabilmek için haritalama tarzında çok odaklı biyopsiler uygulanmaktadır. Alınan biyopsi örneği ezilmeden ve zedelenmeden hemen tesbit solüsyonu (fiksatif) içerisine konulmalıdır. Formalin veya alkol gibi fiksatifler kullanıldığında germ hücrelerinin nukleuslarında büzüşmeler olduğundan ve nükleer ayrıntı korunamadığından matürasyonun derecesini belirlemek ve tanı koymak olanaksız hale geleceği için fiksatif olarak Bouin solüsyonu tercih edilmelidir. Bouin fiksatif solüsyonu %40'lık formaldehit (75 cm³), pikrik asit (75 cm³) ve glacial asetik asit (5 cm³) karışımından oluşmaktadır. Alınan doku örneğinin bekletilmeden fiksatif içine konulması gerektiğinden ürologlar, fiksatif solüsyonunu biyopsi öncesinde temin etmek durumundadır. Patoloji laboratuvarında rutin doku takibi yapıldıktan sonra 4-5 mikronluk kesitler Hematoksilen Eozin ve Periodic acid Schiff (PAS) boyaları ile boyanarak incelemeye hazır hale getirilir. Bu arada dokudan elektron mik-

roskopik inceleme yapılmak isteniyorsa dokunun fikse edilmeden 1 mm çapında bir kısmının %4'lük gluteraldehit fiksatifine konulması gerekmektedir. Alınan doku örneğinden sitolojik inceleme için touch imprint preparatı hazırlanacaksa dokunun ezilmeden lam üzerine dokundurularak ve kurutulmadan çok hızlı bir biçimde %95 alkol içerisinde 15 dakika fikse edilip, patoloji laboratuvarına yollanması gerekmektedir. Doku ise yukarıda tanımlandığı biçimde uygun fiksatif içine konur.

Biyopsi gönderilirken hastaya ait klinik öykü, semen analizi, fizik muayene ve hormon tetkikleri sonuçları da bildirilmelidir. Bu bilgiler biyopsinin sonuçlarını değiştirmemektedir, ancak sonuçların yorumlanmasında kullanılmak üzere değer taşımaktadır (2,21-24).

Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik incelemede, önce küçük büyütme ile hücrenin mimari yapısı incelenir. Seminifer tubulus büyüklükleri, çap farklılıkları, hyalinize tubuluslar ve intertubuler alan incelenir, lezyonun fokal ya da diffüz olduğuna karar verilir. Atrofik, hyalinize tubulusları, peritubuler doku kalınlaşmasını özel boyama yöntemlerinden PAS ve Masson trikrom boyaları ile saptamak daha kolaydır. Atrofik tubulusların biyopsi örneğindeki oranları verilmelidir (2,7).

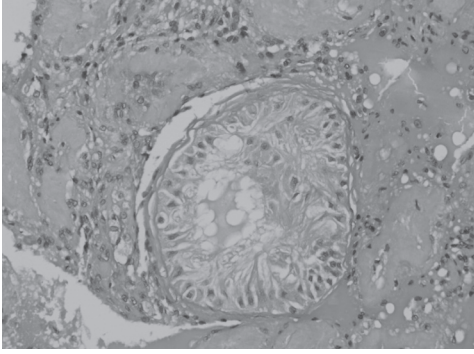
Biyopsilerin değerlendirilmesinde sübjektivite söz konusu olup üzerinde tam olarak anlaşılabilir tanı kriterleri yoktur. Buna karşın önemli olan testis biyopsisinin tümünde görülen değişiklikleri tanımlamak ve spermatogenezin düzeyini, bazal membran değişikliklerini, interstisyel dokunun özelliklerini ve Leydig hücrelerini tanımlamaktır.

Biyopsi örneği özellikle germ hücre matürasyonu açısından birden çok patern içeriyorsa bu durum bildirilmelidir.

Tanıları homojenize edebilmek için değişik kantitatif-semikantitatif sınıflamalar geliştirilmiş ve kullanılmıştır (1,22,23,25-27). Bunlar arasında, en sık kullanılmış olanı Johnsen sınıflamasıdır (27). Bu sınıflama, bazı merkezlerde rutin uygulamada kullanıldığı gibi, daha çok araştırmalar için uygulanmaktadır. Bu tür kantitatif sınıflamaların tek tek hastalar için genellikle ek tanı katkısı sağlamadığı genel olarak kabul görmektedir. Johnsen skorlama sistemi semikantitatif bir yöntem olup değerlendirilmede her bir seminifer tubulusu aşağıda belirtilen özelliklere göre bir değer verilmekte ve sonunda bunların ortalaması alınmaktadır.

10. Çok sıralı, bol spermatozoa ve santalalde açık lümen içeren tubuluslar
9. Germinal epitelde çok sıralı, ancak disorganize görünüm, lümende obliterasyona yol açan hücre dökülmesi
8. Germinal epitel çok sıralı, ancak lümende 10'dan az sayıda spermatozoa
7. Bol spermatid mevcut, ancak spermatozoa yok
6. Spermatozoa yok, 10'dan az spermatid mevcut
5. Spermatozoa veya spermatid yok, ancak spermatositler var
4. Spermatozoa veya spermatid yok, 5'den az spermatosit var
3. Var olan tek germ hücreleri spermatogonyumlar
2. Germ hücreleri yok, yalnızca Sertoli hücreleri görülüyor
1. Seminifer tubuluslarda hücre yok.

Bu kriterlere göre normal testiste tubulusların en az %60'ında 10 skorunun bulunması gerekmektedir. Tubulusların



Resim 1. Normal spermatogenezde Sertoli hücreleri, spermatogonyumlar, spermatositler, spermatidler ve spermatozoaları içeren seminifer tubulus (H&E, x400)

%10'undan azında ise 8'den düşük skora izin verilmektedir. Normal testisin ortalama değeri 9.39 ± 0.24 olarak bulunurken oligozoospermide ortalama değer 5.32 ± 2.1 ve Sertoli cell-only sendromunda ise 2.0 ± 0.03 olarak bulunmuştur (25).

Rutin uygulamada rakamlara dayalı skor vermektten çok, lezyonların tanımlanması ve görülen en ileri hücrelerin belirtilmesi önemlidir. Mikroenjeksiyon gibi yeni uygulanan yardımcı üreme yöntemlerinde çok az sayıda spermatozoa ve yuvarlak spermatidlerin de kullanılması nedenleriyle patoloğun iyi kesitler ve uygun sitolojik yöntemlerle ayrıntılı inceleme sonucu en ileri hücreleri rapor etmesi beklenmektedir (15,20).

Biyopsilerde Karşılaşılabilecek Histopatolojik Tanılar

- A. Normal spermatogenez
- B. Germ hücre aplazisi
- C. Tubuler hyalinizasyon
- D. Germ hücre aplazisi ve fokal spermatogenez
- E. Matürasyon arresti
- F. Hipospermatogenez
- G. Germ hücre deskuamasyonu

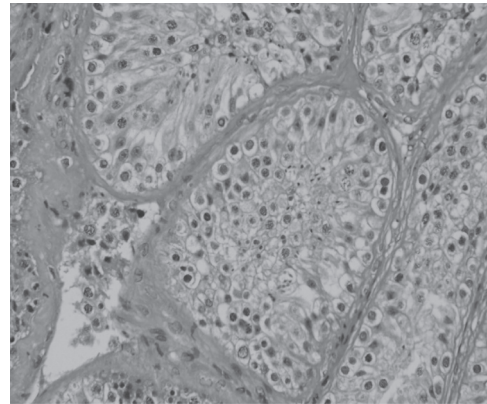
A. Normal Spermatogenez

Burada seminifer tubulus çapları genellikle birbirine eşit olup peritubuler doku kalınlaşmamıştır. Spermatogonyumlar, primer ve sekonder spermatositler ile spermatidler ve spermatozoalar normal dizilim ve sayıda bulunurlar (Resim 1). Bir seminifer tubulusta en az 20 spermatozoanın görülüyor olması gerekir. Seminifer tubuluslardaki matürasyon sıklusları ile ilgili olarak kesitlerde görülen her tubulusta aynı matürasyon düzeylerine rastlanmamaktadır (7,24,28).

B. Germ Hücre Aplazisi (Sertoli Cell Only Sendromu-SCO)

Bu patolojide seminifer tubuluslarda yalnızca Sertoli hücreleri bulunmaktadır (Resim 2). Sertoli hücrelerinin gelişim düzeylerine ve tiplerine açıklık getirmeye yönelik olarak özellikle immünohistokimyasal yöntemle anti-vimentin antikor kullanılarak çalışmalar yapılmıştır (26). Etiyopatolojik nedene ve oluştuğu zamana bağlı olarak beş tipte SCO sendromu tanımlanmıştır (23).

İmmatür Sertoli hücreli tipinde, lümenleri belirgin olmayan küçük çaplı



Resim 2. Seminifer tubuluslarda germ hücre aplazisi (H&E, x400)

tubuluslar ve sayıca artmış psödostratifye Sertoli hücreleri bulunur. Sertoli hücreleri sitoplazmalarındaki vimentin bazal lokalizasyonludur.

Disgenetik Sertoli hücreli tipinde, tubulden tubule ve hücreden hücreye morfolojik farklılıklar vardır. Vimentin filamentleri sitoplazmada bazal lokalizasyonda saptanır.

Matür Sertoli hücrelerinden oluşan tipte, tubuluslar ilk iki tipe göre daha büyüktür ve lümenleri belirgindir. Vimentin bazalde ve perinükleer alanda pozitifdir.

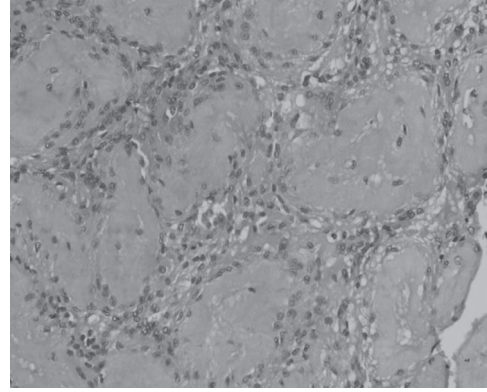
İnvölüsyon gösteren Sertoli hücreli tipinde, tubulus çapları küçük, peritubuler doku kalındır. Vimentin bazal ve perinükleer lokalizasyonludur.

Dediferansiye Sertoli hücreli tipinde, normal görünümlü tubuluslarda immatür görünümlü Sertoli hücreleri bulunması tipiktir.

Bazen, biyopsilerde germ hücre aplazisi gösteren vakalarda, Sertoli hücrelerinin sitoplazmalarında kaba eozinofilik granüller görülebilir. Bunların bir metabolik blokaj sonucu oluştuğu veya fonksiyonlarına gereksinim duyulmayan Sertoli hücrelerinde otofaji olarak açıklanabileceği düşünülebilmektedir (30,31).

C. Yaygın Tubuler Hyalinizasyon

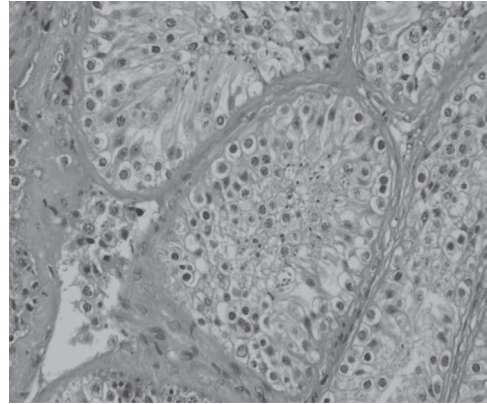
Yaygın tubuler hyalinizasyonda küçük çaplı tubulusların diffüz hyalinizasyon göstermesine ilave olarak arada az sayıda tubulusta yalnızca Sertoli hücrelerinin bulunabildiği de görülmektedir (Resim 3). Tubuler hyalinizasyon disgenetik nedenli (Klinefelter sendromunda ve inmemiş testislerde) olabileceği gibi iskemi, hormonal yetersizlikler, duktal obstrüksiyon, inflamasyona bağlı, fiziksel veya kimyasal bazı etkenlerle ile immünolojik nedenlerle de oluşabilmektedir (2,23,24).



Resim 3. Seminiyer tubuluslarda yaygın atrofi ve hyalinizasyon (H&E, x400)

D. Germ Hücre Aplazisi ve Fokal Spermatojeniz

Germ hücre aplazisi ve fokal spermatojenizde küçük çaplı seminiyer tubuluslar genellikle germ hücresi içermeyip peritubuler doku kalınlaşması ve hyalinizasyon gösterirlerken daha büyük çaplı tubuluslar ise germ hücreleri içermekte ve genellikle sayıca az olan germ hücreleri hipospermatojeneze uymaktadır (Resim 4). Bu tubuluslarda, peritubuler doku kalınlaşmıştır ya da



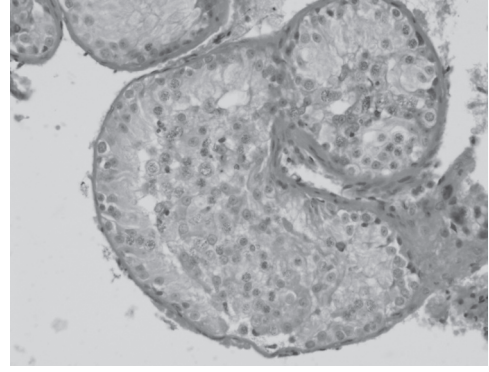
Resim 4. Küçük çaplı, peritubuler fibrozis gösteren, germ hücresi içermeyen seminiyer tubuluslar ve fokal spermatojeniz odağı (H&E, x200)

normaldir. Haritalama tarzında yapılan çoklu biyopsilerde, bu tipteki fokal spermatogenez odaklarının belirlenebilmesi hedeflenmektedir. Bu şekilde mikst atrofi, inmemiş testis ve retraktil testiste, bazı kromozom anomalilerinde, viral orşit geçirmiş kişilerde ya da idiyopatik olarak saptanabilir (23,24).

E. Matürasyon Arresti

Arrest olarak tanımlanan lezyonda germ hücrelerinin belirli bir düzeye kadar matürasyon göstermesi ve daha ileri germ hücrelerinin bulunmaması anlaşılmaktadır. Matürasyonun kesildiği hücreler bol olarak saptanırken daha ileri germ hücreleri ya hiç görülmez ya da az sayıda tubulde sınırlı sayıda olmak üzere bulunabilir. Genellikle Sertoli hücrelerinde, tunika propria ve Leydig hücrelerinde patoloji saptanmaz. Seminifer tubulusların çapları normaldir. Matürasyon arresti vakalarında klinikte hastalar arrestin seviyesine ve yaygınlığına bağlı olarak azospermi ya da oligozoospermi gösterirler (1,2,7,22,28).

1. **Spermatogonyal Arrest:** Görülen en ileri germ hücreleri spermatogonyumlardır. Az sayıda tubulusta az sayıda spermatosit saptanabilir.
2. **Spermatosit Düzeyinde Spermatogenez Arresti:** Seminifer tubuluslarda spermatogonyumlar ve bol spermatositler görülür (Resim 5). Az sayıda tubulde tek tük yuvarlak spermatidler bulunabilir.
3. **Spermatid Düzeyinde Spermatogenez Arresti:** Seminifer tubuluslarda lümeninde bol yuvarlak spermatid saptanır. Uzamış spermatid, az sayıda tubulde ve tek tük bulunur. Geç matürasyon arrestinin normal spermatogenezden kesin ayrımında touch imprint preparatları yardımcı olmaktadır (7,32).

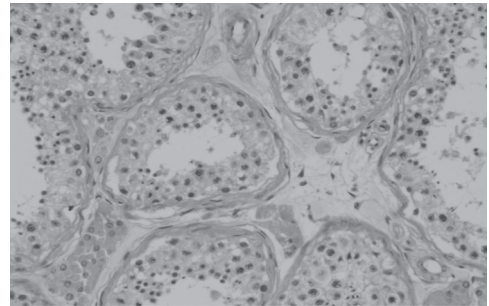


Resim 5. Spermatositik arrestte spermatositler düzeyinde matürasyon, daha ileri germ hücrelerinin yokluğu (H&E, x400)

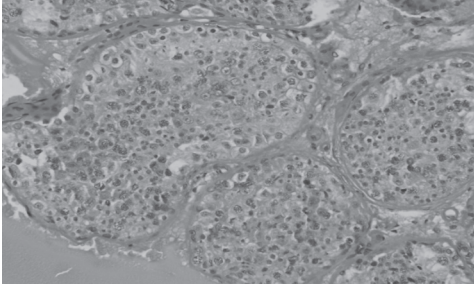
Arrestte, matür spermatozoaların bulunmadığı belirtilse de bazı kaynaklarda arrestte, kesilen düzeydeki hücrelerden daha ileri hücrelerin az sayıda görülebileceği belirtilmektedir. Bu vakalar inkomplet veya parsiyel matürasyon arresti olarak adlandırılmaktadır (24,28).

F. Hipospermatogenez

Seminifer tubuluslardaki germ hücre tabakalanması incelenmiştir. Tüm germ hücreleri sayıca azalmıştır (Resim 6). Lümeninde immatür germ hücre deskuasasyonu görülebilir. Seminifer tubulus çapları genellikle normal sınırlardadır,



Resim 6. Hipospermatogenez vakasında her düzeyden germ hücresinde azalma (H&E, x400)



Resim 7. *Seminifer tubulus lümenini dolduran düzensiz yerleşimli deskuame germ hücreleri (H&E, x400)*

Sertoli hücreleri ve Leydig hücrelerinde morfolojik farklılık saptanmaz. Bazı tubuluslarda tunika propria'da kalınlaşma, tubuler hyalinizasyon bulunabilir (2,23,24,28). Hipospermatogenez hafif ya da ağır olarak sınıflanabilir. Ancak bilinmelidir ki bu ayırmda kesit kalınlığı gibi teknik nedenler ve değerlendirme farklılıkları nedeniyle önemli ölçüde farklılıklar ve sübjektivite söz konusudur. Ancak ağır hipospermatogenez tanısı konya da seminifer tubuluslarda matür spermatozoa varlığı belirtilmelidir. Bu patolojiye sahip hastalar genellikle oligozoospermiktir. Hipospermatogeneze yol açan nedenler hormonal bozukluk, konjenital germ hücre eksikliği, Sertoli hücre yetersizliği, Leydig hücrelerinin fonksiyon bozuklukları, androjen du-yarsızlığı, kimyasal ve fiziksel etkenler ile varikoseldir (1,2,23,24).

G. Germ Hücre Deskuamasyonu

Prematür germ hücre deskuamasyonu varikosel hastalarında belirgin olan bir bulgudur. Tubulusların %50'sinden fazlasında lümeni dolduran düzensiz yerleşimli, multinükleasyon, sitoplazmik granülasyon ve hipereozinofili, nükleer piknoz ve karyoreksis gibi dejeneratif değişiklikler gösteren germ hücreleri bulunur (Resim 7). Sertoli hücrelerinde

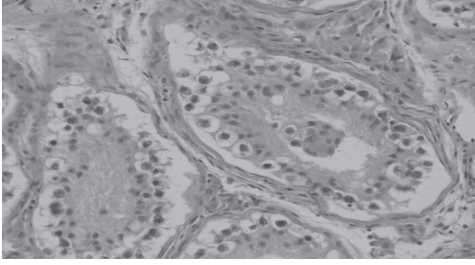
de sitoplazmik parçalanma ve eozinofili gibi değişiklikler bu patolojiye eşlik edebilir. Germ hücrelerinin lümenine deskuamasyonu muayene sırasında travma sonucu olarak da gelişebilir. Ancak, bu durumda hücreler normalde bulunduğu şekilde düzgün bir tabaka halinde lümeni doldururlar ve bu şekilde ayırım yapılabilir (33,34).

İnterstisyel Değişiklikler

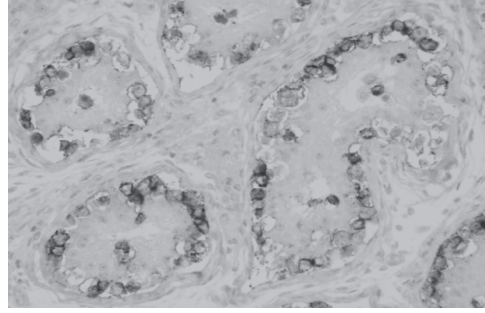
Leydig hücreleri değerlendirilmeleri güç olduğundan ve tanı için çok gerekli olmadığından patoloji raporlarında genel olarak ya belirtilmez ya da belli belirsiz tanımlanır. Ancak, çeşitli çalışmalarda bazı kantitatif değerlendirmeler yapılmıştır. Yan yana 15 hücreden oluşan Leydig hücre toplulukları mikronodül olarak tanımlanmıştır (35). Mikronodüller tarzında saptanan Leydig hücreleri normal spermatogenezde nadiren görülürler. Artmış gonadotropin düzeyleri bulunan infertilite vakalarında bu değişiklikler daha sık rastlanır. Yine kontrol gruplarında ve follikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyleri normal olan infertilite vakalarında seyrek olarak görülmektedir (35). İnterstisyel dokuda fibrozisi belirlemek için Masson Trikrom boyası uygulanabilir. Ayrıca iltihap elemanları ve damar değişiklikleri de belirtilmelidir (24,36). Değişik çalışmalarda interstisyel alandaki Mast hücreleri varlığı araştırılmış ve testiküler mastositozisin idiyopatik infertilite ilişkili olabileceği bildirilmiştir (31).

İntratubuler Germ Hücre Neoplazisi (ITGHN)

İnfertilite nedeniyle yapılan testis biyopsilerinde rastlanabilecek bir diğer tablo intratubuler germ hücre neoplazisidir. Bu lezyon, in situ karsinom ola-



Resim 8. İnatratubuler germ hücre neoplazisinde seminifer tubuluslarda bazalde yerleşmiş atipik germ hücreleri ve bunların üzerinde dizilmiş Sertoli hücreleri (H&E, x400).



Resim 9. İnatratubuler atipik germ hücrelerinde placentel alkalin fosfat (PLAP) immünreaktivitesi (PLAP, x400).

rak da adlandırılmaktadır. İlk kez 1972 yılında Shakkebaek tarafından infertilite nedeniyle yapılan testis biyopsisinde tanımlanmış, hastalarda zaman içerisinde invaziv tümör gelişmesi ile testis tümörlerinin pre-invaziv dönemini yansıttığı belirtilmiştir (38). İnfertil erkeklerde değişik serilerde ITGHN patolojisi oranları %0.4-1 arasında bildirilmiştir (24,40,41). İnfertilite nedenleri de çeşitli olduğundan tüm serilerde aynı oranlar verilememektedir. Bu grupta en riskli hastalar atrofik testisi olanlar ile sperm sayısı ml'de 3 milyonun altında olan olgulardır (42). İnmemiş testis öyküsü olan erişkin erkeklerde ise ITGHN görülme oranları %2-4'lere yükselmektedir (40-44). ITGHN içeren seminifer tubulusların çapları daha küçük, bazal membranları kalın olup germ hücresi içermezken sadece Sertoli hücreleri bulunmaktadır. ITGHN'de, atipik hücreler seminifer tubuluslarda bazal membran boyunca tek sıra halinde dizilirler. Sertoli hücreleri atipik germ hücrelerinin üzerinde yerleşmiş olarak görülürler (Resim 8). Atipik hücrelerin çapları spermatogonyumlardan daha fazla olup nükleusları daha büyük (ortalama 9.7 mikron, ortalama 6.5 mikron) ve nukleollerini belirgindir. Sitoplazma bol glikojen içerir, takipler

sırasında kaybolduğundan kesitlerde saydam görülür ve hücre membranları belirgindir. Periodic acid Schiff boyası ile normal germ hücrelerinde görülmeyen pozitivite saptanmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak uygulanan plasental alkalin fosfat (PLAP), OCT3/4, podoplanin ve NANOG ile immünreaktivite saptanır (Resim 9). Normal germ hücreleri bu belirleyiciler ile immünreaktivite göstermediğinden normal spermatogonyumlardan ayırım sağlanabilir. İnfertilite nedeniyle yapılan testis biyopsileri ITGHN yönünden de gözden geçirilmeli ve şüpheli bulunan vakalarda immünohistokimyasal belirleyiciler uygulanmalıdır (42-47). Ayrıca ultrasonografik incelemeler sırasında saptanan testiküler mikrolitiazise uyan düzensiz eko görüntüsü klinisyeni ITGHN açısından uyarmalıdır. Yapılan çalışmalarda, ITGHN olan vakaların %39'unda mikrolitler saptanırken kontrol gruplarında bu oran %2 olarak belirtilmiştir (48-50).

Patoloji Raporunun Düzenlenmesi

Öncelikle mimari yapıda incelenen seminifer tubulus sayısı, tubuluslarda şekil ve çap farklılıkları olup olmadığı, peritubuler doku kalınlaşması, var ise bunun oranı ve ağırlığı, atrofik-hyalini-

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı**Testis infertilite biyopsileri histopatolojik değerlendirilmesi**

Ortalama tubulus sayısı:

Tubulus büyüklüğü ve şekli:

Peritubuler doku hyalinizasyonu: Var Yok
Oranı:Tubuler atrofi ve hyalinizasyon: Var Yok
Oranı:Spermatogenez düzeyi: Komplet spermatogenez ve oranı:
Germ hücre aplazisi ve oranı:
İnkomplet spermatogenez ve oranı:
Hipospermatogenez ve oranı:
Arrest düzeyi ve oranı:Germ hücre deskvamasyonu: Var Yok Leydig hücreleri: Normal Fokal hiperplazi Diffüz hiperplazi

Damar değişiklikleri:

Tanı:.....

ze tubulus var olup olmadığı ve oranı belirtilir. Esas değerlendirme, seminifer tubulusların germ hücre matürasyonlarının saptanmasıdır. Genel kabul görmüş tanı kategorileri kullanılarak matürasyon düzeyi belirtilir. Biyopside farklı matürasyon düzeyleri var ise mikst patern olarak ayrı ayrı oranlarıyla belirtilir.

Patoloji bölümümüzde yukarıda gösterilen tablo kullanılarak testis infertilite biyopsileri rapor edilmektedir. Bu tablonun doldurulmasına ek olarak kısa bir tanımla bulgular özetlenmekte ve son olarak tanı verilmektedir.

İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS)

Özellikle obstrüktif azoospermi düşünülen hastalarda daha az invaziv olan ince iğne aspirasyon sitolojisi yöntemi kullanılabilir. Klasik açık biyopsi dışı

şında, trucut biyopsiler de denenmesine rağmen pek kullanım alanı bulamamıştır. Sitolojik yöntem ise daha kolay, daha hızlı ve hasta için daha az travmatik olduğundan bazı merkezlerce rutin olarak önerilmektedir (51,52). Bu yöntemde, testis 21-23 G'lik iğne ve 10 ml'lik şırınga ile aspire edildikten sonra materyal lamlara ince bir tabaka halinde yayılıp, havada kurutularak, May-Grünwald-Giemsa ile boyanabilir. Daha sıklıkla ise yayma hiç kurutulmadan hemen %95 alkol içerisinde fikse edilip Papanicolaou ile boyanmaktadır (53-55). Alman materyalin değerlendirilebilmesi için aspirasyonun yeterli olması, lam üzerine iyi yayılmış olması ve iyi boyanmış olması gereklidir. Değerlendirmeyi deneyimli bir patolog yapmalıdır. Bu durumda, değişik serilerde İİAS ile biyopsi

uyumluluğu %97 (49), %87 (56) %94 (16) ve %90 (57) gibi oranlarda saptanmıştır. İİAS'nin avantajı biyopsiye göre daha çok odağın örneklenebilmesidir (58). Biyopsinin avantajı ise bazal membran kalınlaşmalarını, interstisyel alandaki fibrozisi ve intratubuler germ hücre neoplazisini gösterebilmesidir. İnceleme yapılan yaymalarda Sertoli hücresi, Leydig hücresi ve değişik matürasyon düzeylerinde spermatogenik hücreler olmak üzere üç farklı hücre tipi bulunur: Spermatogenik hücreler spermatogonyumlar, spermatozoidler, spermatidler ve spermatozoaları içermektedir (10,53).

Sitolojik incelemelerde, aşağıda belirtilen belli başlı üç tanı kategorisi vardır:

1. Normal spermatogenez obstrüksiyona işaret eder ve hasta için cerrahi planlanır.
2. Sertoli cell only sendromu
3. Matürasyon arresti.

İnce iğne aspirasyonu ile SCO sendromu ve arrest tanısı almış vakalarda, tanıyı doğrulamak için biyopsi önerilmektedir (54). Normal spermatogenez saptanmışsa hasta için cerrahi girişim düşünülür. İİAS ile tek örnek almaya kıyasla haritalama tarzı birden fazla örneklemenin çok daha sensitif olduğu belirlenmiştir. Özellikle, obstrüktif olmayan infertilite vakalarında dağınık ve yamalı tarzda küçük spermatogenez odakları bulunabildiğinden çok odaklı İİAB yapılması önerilmektedir (11,18,55). Klasik biyopside spermatozoa bulunmayan vakalarda İİAS ile %27.1 oranında spermatozoa saptandığı bildirilmiştir (50).

Klinik Tanı ile Patoloji Tanılarının Korelasyonu

Klinik olarak azospermik olan bir hastada beklenen ve bulunabilecek olan ta-

nalar, germ hücre aplazisi, spermatozoid arrest, yaygın fibrozis ve normal spermatogenezdir. Bu tanılar içerisinde normal spermatogenez saptanan hastalarda obstrüksiyon düşünülmektedir.

Semen incelemesinde azospermi saptanan, FSH düzeyi üç katından fazla artmış ve testiküler atrofi olan hastalarda geçmişte tedavi şansının olmadığı düşünülerek biyopsi yapılmasının gereksiz olduğu belirtilirken günümüzde testisten sperm elde etme ve mikroenjeksiyon gibi yeni üreme tekniklerinin gelişimi ile bu hastalara da biyopsi uygulanır olmuştur (20). Bununla ilişkili olarak Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu tip hastaların %30'unda biyopside ve touch imprint materyalinde matür spermatozoa bulunduğu saptanmıştır (32). Bu vakalarda, haritalama tarzı çoklu biyopsiler ve touch imprint preparatları hazırlanmasının spermatozoa bulma oranını artırdığı belirtilmektedir (17,32). Azospermik olan bu hastaların biyopsilerinde en sık karşılaşılan tanı ağır hipospermatogenez olarak bilinirken daha az olarak ta matürasyon arresti ve fokal spermatogenez saptanmıştır. Yine rastlanan diğer bir tanı SCO'nun yanısıra fokal tam spermatogenez odaklarıdır (32).

Semen analizinde çok az sayıda spermatozoa saptanmışsa inkomplet matürasyon arresti olasılığı vardır (17). Bu vakalarda, seminifer tubulusların büyük kısmında belirli bir düzeyde matürasyon kesilse de az sayıda tubulusta daha ileri germ hücrelerine matürasyon görülebilmektedir. Tek tük spermatozoaların patolojik tarafından rapor edilmemiş olması ile biyopsi örneğinin testisin tümünü yansıtmıyor oluşu da diğer olasılıkları oluşturmaktadır (24).

Oligozoospermisi olan hastada olası tanılar ise inkomplet matürasyon arresti,

hipospermatogenez, normal spermatogenez ve parsiyel obstrüksiyon, bölgesel fibrozis ve tubuler hyalinizasyondur.

Kaynaklar

1. Laucirica R, Lechago J, Wheeler T. Endocrine Aspects of the Male Reproductive System. In Lechago J, Gould VE (eds) Bloodworth's Endocrine Pathology, Third ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1997;307-52.
2. Nistal M, Panigua R. Testicular biopsy. Contemporary interpretation. In Urol Clin North Am. 1999;26:555-93.
3. Sigman M, Jarow JP. Male infertility. In Retik AB, Vaughan ED, Wein A (Eds) Campbell's Urology, Saunders Comp., 8. ed., 2002;1475-531.
4. McLachlan RI, Rajpert -De meys E, Hoci-Hansen CE, de Kretser DM. Histological evaluation of the human testis-approach to optimizing the clinical value of the assesment: Mini Review. Hum Reproduct. 2007;22:2-46.
5. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy:clinical practice and interpretation. Asian J Androl. 2012;14:88-93.
6. Cerelli LA, Kuang W, Rogers D. A practical approach to testicular biopsy interpretation for male infertility. Arch Pathol Lab Med. 2011;134:1197-12*4
7. Coburn M, Wheeler T, Lipschulz LI. Testicular biopsy. Its use and limitations. Urol Clin North Am. 1987;14:551-61.
8. Cohen MS, Warner RS. Needle biopsy of testes: a safe outpatient procedure. Urology. 1987;29:279-81.
9. Kadioğlu A, Kılıçaslan I, Çayan S, et al. Testis biyopsisi: Sitolojik değerlendirme (touch imprint) ile kor biyopsinin karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi. 1994;20:462-7.
10. Kim ED, Greer JA, Abrams, et al. Testicular touch preparation cytology. J Urol. 1996;156:1647-51.
11. Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis:correlation to biopsy and results of organ mapping for mature sperm in azoospermic men. Urology. 1997;49:743-8.
12. Ezeh UIO, Moore HDM, Cooke ID. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 1998;13:3075-80.
13. Hauser R, Botchan A, Amit A, et al. Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia-is it necessary? Hum Reprod. 1998;13:3081-5.
14. Plas E, Riedl CR, Engelhardt PF, et al. Unilateral or bilateral testicular biopsy in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol. 1999;162:2010-3.
15. Meng MV, Cha I, Ljung BM, Turek P. Relationship between classic histological pattern and sperm findings on fine needle aspiration map in infertile men. Hum Reprod. 2000;15:1973-7.
16. Meng MV, Cha I, Ljung BM, Turek P. Testicular Fine-needle aspiration in infertile men. Am J Surg Pathol. 2001;25:71-9.
17. Lellei I, Magyar E, Erdei E. Histological evaluation of multiple testicular biopsies helping assisted reproduction. Pathol Res Pract. 2001;197:727-33.
18. Rosenlund B, Kvist U, Plöen L, et al. Percutaneous cutting needle biopsies for histopathological assesment and sperm retrieval in men with azoospermia. Hum Reprod. 2001;16:2154-9.
19. Altay B, Hekimgil M, Çıkılı N, et al. Histopathological mapping of open testicular biopsies in patients with unobstructive azoospermia. BJU Int. 2001;87:834-7.
20. Hopps CV, Goldstein M, Schlegel PN. The diagnosis and treatment of the azoospermic patient in the age of intracytoplasmic sperm injection. Urol Clin N Am. 2002;29:895-911.
21. Fisch H, Lipschutz LI. Diagnosing male factors of infertility. Arch Pathol Lab Med. 1992;116:398-405.
22. Nistal M, Panigua R. Testicular and Epididymal Pathology. Thieme-Stratton, 1. ed., 1984;94-113.
23. Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic diseases of the testis. In Bostwick DG, Eble JN (eds) Urologic Surgical Pathology. St. Louis, Baltimore, Mosby, 1997;457-566.
24. Levin HS. Nonneoplastic diseases of the testis. In Sternberg SS (ed) Diagnostic Surgical

- Pathology, third ed. Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, 1999;1943-71.
25. Damjanov I. Clinical evaluation of infertile couple. In Pathology of Infertility. St. Louis, Baltimore, Mosby, 1993;7-38.
 26. Makler A, Abramovici H. The correlation between sperm count and testicular biopsy using a new scoring system. *Int J Fertil.* 1978;23:300-4.
 27. Johnsen SG. Testicular biopsy score count-method for registration of spermatogenesis in human testes:Normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones.* 1970;1:2.
 28. Wong TW, Straus FH, Jones TM, Warner NE. Pathological aspects of the infertile testis. *Urol Clin North Am.* 1978;5:503-30.
 29. Terada T, Hatakeyama S. Morphological evidence for two types of idiopathic 'Sertoli-cell-only' syndrome. *Int J Androl.* 1991;14:117-26.
 30. Wong TW, Strauss FH, Foster LV. Cytoplasmic granular change of Sertoli cells in two cases of Sertoli-Cell-Only syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 1988;112:200-5.
 31. Nistal M, Garcia-Rodeja E, Paniagua R. Granular transformation of Sertoli cells in testicular disorders. *Hum Pathol.* 1991;22:131-7.
 32. Kim ED, Gilbaugh JH, Patel VR, et al. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol.* 1997;157:144-6.
 33. Jones MA, Sharp GH, Trainer TD. The adolescent varicocele. *Am J Clin Pathol.* 1988;89:321-8.
 34. Hadziselimovic F, Liebendgut B, Rugna D, Buser MW. The value of testicular biopsy in patients with varicocele. *J Urol.* 1986;135:707-10.
 35. Holm M, De-Meyts ER, Andersson AM, Skakkebaek NE. Leydig cell micronodules are a common finding in testicular biopsies from men with impaired spermatogenesis and are associated with decreased testosterone/LH ratio. *J Pathol.* 2003;199:378-86.
 36. Hadziselimovic F, Herzog B, Liebendgut B, Jenny P, Buser M. Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. *J Urol.* 1989;142:583-5.
 37. Maseki Y, Miyake K, Mitsuya H, et al. Mastocytosis occurring in the testes from patients with idiopathic male infertility. *Fertil Steril.* 1981;36:814-7.
 38. Shakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet.* 1972;516-7.
 39. Ye H, Ulbright TM. Difficult differential diagnoses in testicular pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:435-66.
 40. Giwercman A, von der Maase H, Skakkebaek NE. Epidemiological and clinical aspects of carcinoma in situ of the testis. *Eur Urol.* 1993;23:104-14.
 41. Giwercman A, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: Biology, screening and management. *Eur Urol.* 1993;23:19-21.
 42. Dieckman KP, Shakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: Review of biological and clinical features. *Int J cancer.* 1999;83:815-22.
 43. Rorth M, Rajpert-De Meyts E, Andersson L, et al. Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;205:166-86.
 44. Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: Testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol.* 2002;6:651-4.
 45. Emerson RE, Ulbright TM. Intratubular germ cell neoplasia of the testis and its associated cancers: the use of novel biomarkers. *Pathology.* 2010;42:344-55.
 46. Erdoğan T, Koçak T, Kılıçaslan I, ve ark. Tek taraflı inmemiş testiste yaygın karsinoma insitu. *Türk Patoloji Dergisi.* 1995;11:51-2.
 47. Ulbright TM. Testis risk and prognostic factors. The pathologist's perspective. *Urol Clin North Am.* 1999;26:611-26.
 48. Bilgiç B, Kılıçaslan I, Aytekin Y, Uysal V. Testisin tümöral ve tümör dışı lezyonlarında mikrolithiazis. *Türk Neoplazi Dergisi.* 1998;6:8-12.
 49. Holm M, Lenz S, Meyts ER, Skakkebaek NE. Microcalcifications and carcinoma in situ of the testis. *BJU Int.* 2001;87:144-9.
 50. Eckardstein S, Tsakmadikis G, Kamischke A, et al. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl.* 2001;22:818-24.
 51. Abdulla MA, Al-Salim A, Al-Juwaiser A, Francis I. Fine needle aspiration biopsy of azoospermic testes. Could it replace histologic biopsy? *Acta Cytol.* 2000;44:967-75.

52. Al-Jitawi SA, Al-Ramahi SA, Hakooz BA. Diagnostic role of testicular fine needle aspiration biopsy in male infertility. *Acta Cytol.* 1997;41:1705-8.
53. Schenk U, Schill WB. Cytology of the seminiferous epithelium. *Acta Cytol.* 1988;32:689-96.
54. Mahajan AD, Ali NI, Walwalkar SJ, et al. The role of fine-needle aspiration cytology of the testis in the diagnostic evaluation of infertility. *BJU Int.* 1999;84:485-8.
55. Turek PJ, Ljung BM, Cha I, Conaghan J. Diagnostic findings from testis fine needle aspiration mapping in obstructed and nonobstructed azoospermic men. *J Urol.* 2000;163:1709-16.
56. Gottschalk-Sabag S, Glick T, Weiss DB. Fine needle aspiration of the testis and correlation with testicular open biopsy. *Acta Cytol.* 1993;37:67-72.
57. Odabaş Ö, Urgas S, Aydın S, et al. Assessment of testicular cytology by fine-needle aspiration and the imprint technique: are they reliable diagnostic modalities? *Br J Urol.* 1997;79:445-8.
58. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharov N, Zukerman Z. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? *Fertil Steril.* 1995;64:399-402.

BÖLÜM

3

LABORATUAR İNCELEMELERİ VE ÜREMeye YARDIMCI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- Semen Analizi, 321
- Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi, 347
- Laboratuar İncelemeleri ve Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri Antisperm, 359
- Seminal Plazmada Oksidan ve Antioksidanların Saptanması, 367
- Erkeklerde İleri Fertilité Testleri, 377
- Sperm Hazırlama Yöntemleri, 391
- Yardımcı Üreme Teknikleri, 399
- Sperm ve Bankası, 411
- Androloji Laboratuvarı Donanımı, 427

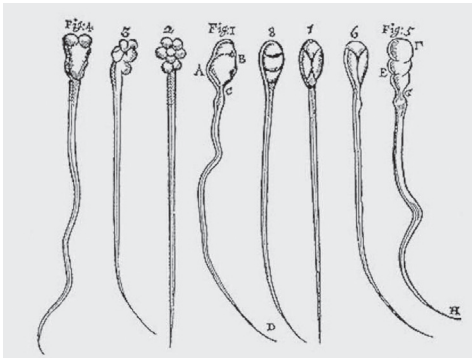
Semen Analizi

Dr. Gülşen Aktan

Erkek üreme hücresi ilk kez Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) tarafından yapılan mikroskopta görülmüş ve bu hücreleri 'animalcules' ya da 'spermatick worms' olarak tanımlamıştır (1) (Şekil 1). Semen içerisindeki bu hareketli yaratıkların bulunması, bunların kaynağı ve fonksiyonu ile ilgili tartışmalara neden olmuştur. Bilim adamlarının çoğu bunların parazit olduğunu ileri sürerken, bir kısım araştırmacı da normal semen komponenti olduğunu kabul etmiştir. Bu tartışmalar sürerken 1827 yılında memeli oositi Carl Ernst von Baer tarafından bulunmuş ve 1875 yılında Edou-

ard van Beneden tarafından ise memeli fertilizasyonu gözlemlenmiştir. Bilim adamlarının birçoğu 1850 yılına kadar spermatozoayı parazit olarak tanımlamışlardır. Ancak spermatozoa adını ilk kez Baer 1827 yılında kullanmıştır. Anatomist Richard Owen ise 1835 yılında spermatozoayı parazit olarak tanımlamış ve Entozoa (Order Prothelmintha) ile ilişkilendirmiştir. Bunu takiben İsveçli bilim adamı Albert von Kolliker (1841) spermatozoanın parazit olmadığını histogenez süreci ile testislerde gelişen hareketli otolog hücreler olduğunu belirtmiştir (1).

Amphibianın semeni ilk kez Spallanzani (1780) tarafından kantitatif olarak incelenmiştir. Sperm dansitesinin insan infertilitesi ile ilişkisi postkoital vajinal ve servikal sıvı değerlendirilerek yapılmıştır. Macomber ve Saunders (1929) ilk kez taze insan semenini incelemiş ve gebelik için en az mililitrede 60 milyon sperm olması gerektiğini, daha fazla olmasının gebelik şansını arttıracak olduğunu belirtmiştir. Daha sonra Amelar (1965) ve Williams (1964) isimli araştırmacılar normal sayı için ml'de 40 milyon, MacLeod (1951 ve 1966) ise ml'de 20 milyon sperm olmasının yeterli olduğunu be-



Şekil 1. Leeuwenhoek'un çizimleri 18 Mart 1678 "Drawings from van Leeuwenhoek's letter of March 18, 1678.": 1-4 - tavşan spermi, 5-8 - köpek spermi.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1980 - 2010 klavuzlarının referans değerleri

Semen parametreleri	WHO 1980	WHO 1987	WHO 1992	WHO 1999	WHO 2010 ¹
Volüm (ml)	-	≥2	≥2	≥2	1,5
Sperm konsantrasyonu (milyon)	20-200	≥ 20	≥ 20	≥ 20	15
Toplam sperm sayısı (milyon)	-	≥ 40	≥ 40	≥ 40	30
Toplam motilite (%)	≥ 60	≥ 50	≥ 50	≥ 50	40
İleri hareket (%) ²	≥ 2 ³	25	≥ 25 (a)	≥ 25 (a)	32 (a+b)
Canlılık (% canlı)	-	≥ 50	≥ 75	≥ 75	58
Morfoloji (normal)	80,5	50	30 ⁴	14 ⁵	4 ⁶
Lökosit (milyon/ml)	<4,7	<1	<1	<1	<1

¹ düşük 5. sentil değerinden alınan alt referans limit, ² a = hızlı ileri hareketli (>25 µm/sn); b= yavaş ileri hareketli= (5-25 µm/s); Normal = %50 hareketli (a+b hareketli) veya %25 hızlı ileri hareketli, ³ ileri progresyon (skala 0-3); ⁴ Arbitrary değeri; ⁵ Değer verilmemiş. Katı kriter dikkate alınmış; ⁶ katı kriterler

lırtmıştır (2). Sperm sayımı için gerekli yöntemlerin geliştirilmesini Freud ve Carol (1964), morfolojinin incelenmesi hakkındaki iyileştirmeleri ise McLeod (1964) ve Freud (1966) isimli araştırmacılar yapmıştır. Eliasson 1961 yılında laboratuvar metotları ve uygulaması ile ilgili kılavuzu, Mortimer ise buna ek olarak 1994 yılında androloji laboratuvarında hedefe odaklı eğitim ve kalite kontrol kılavuzunu yayınlamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise insan semeni analizlerinin standardize edilmesi için ilk kez 1980 yılında [*WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction (İnsan semeni ve sperminin incelenmesi-servikal mukusla etkileşimi)*] adlı el kitabını yayınlamıştır. El kitabı, o zamandan beri üç kez güncellenmiş ve birçok dile çevrilmiştir. Son 30 yıldır bu el kitabının evrensel standartları sağladığının farkına varılmış, dünya ölçeğinde araştırma ve klinik laboratuvarları tarafından yaygın biçimde kullanılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü, bu kılavuzlarda alt referans değerleri belirlemiştir. Tablo 1'de görüldüğü gibi en büyük farklılıklar sperm morfolojisinde olmuştur (3).

Semen analizi referans alt sınırları bu süre içerisinde değişikliğe uğramıştır. Dünya Sağlık Örgütü 2010 klavuzunda partnerleri 12 ay veya daha kısa sürede gebe kalmış fertil erkeklerin semen kalitesi, referans değerlerine kaynak oluşturmuştur (4) (Tablo 3). Referans aralıklarını oluşturmak için üç kıta ve sekiz ülkede yakın zamanda baba olmuş kişilerden alınmış yaklaşık 400-1900 semen numunesinden elde edilen ham veriler kullanılmıştır. Konvansiyonel istatistiksel gelenek, eşik değer olarak iki yanlı referans aralığının 2.5 persentilini (2.5'inci yüzdalık dilimini) kabul edilmesini ve bunun dışındaki değerlerin farklı bir popülasyondan geldiğini düşünmektir. Ancak semen söz konusu olduğunda, herhangi bir parametreye ait yüksek değerlerin fertiliteye zarar-

Tablo 2. Semen karakteristik özelliklerinin alt referans limitleri (5. yüzdeleri ve %95 güven aralıkları)

Parametre	Alt referans limiti
Semen hacmi (ml)	1.5 (1.4–1.7)
Toplam sperm sayısı (10 ⁶ /ejakülât)	39 (33–46)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /ml)	15 (12–16)
Toplam motilite (İleri hareket (PR) + Yerde hareket (NP), (%))	40 (38–42)
İleriye doğru hareketlilik (PR, %)	32 (31–34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55–63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3,0–4,0)
pH	≥ 7,2
Peroksidaz pozitif lökositler (10 ⁶ /ml)	< 1,0

lı olma olasılığı bulunmadığından, tek yanlı referans aralığının kullanılmasının daha uygun olduğu düşünülmüştür. Alt referans sınırı olarak 5. yüzde birlik değer kabul edilmiştir (Tablo 2).

Rutin Semen Analizi

Semen, büyük oranda prostat ve seminal keselerden, düşük oranda da bulbouretral bezler (Cowper bezi), epididimlerden gelen salgılar ve testisten gelen spermeler-

Tablo 3. Eşleri doğum kontrol yöntemlerini bıraktıktan sonraki 12 ay içinde gebe kalmış çiftlerde semen parametrelerinin dağılımı

Parametre (Birimler)	N	Yüzdeler									
		2,5	5	10	25	50	75	90	95	97,5	
Semen hacmi (ml)	1941	1,2	1,5	2,0	2,7	3,7	4,8	6,0	6,8	7,6	
Toplam sperm sayısı (10 ⁶ /ejakülât)	1859	23	39	69	142	255	422	647	802	928	
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /ml)	1859	9	15	22	41	73	116	169	213	259	
Toplam motilite (PR) + (NP), (%)	1781	34	40	45	53	61	69	75	78	81	
İleriye doğru hareket (PR, %)	1780	28	32	39	47	55	62	68	72	75	
Yerde hareket (NP) (%)	1778	1	1	2	3	5	9	15	18	22	
Hareketsiz (IM %)	1863	19	22	25	31	39	46	54	59	65	
Vitalite (canlı sperm, %)	428	53	58	64	72	79	84	88	91	92	
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	1851	3	5	5,5	9	15	24,5	36	44	48	

den oluşmaktadır. Laboratuar ortamında ejakülâtın hepsi bir kaptâ toplandığından, spermier seminal keseden salgılanan semenogelin proteinleri sayesinde oluşân koagulum içine hapsedilir. Bu koagulum, daha sonra prostatik proteazlar tarafından sıvılaştırılır (likefaksiyon). Bu sırada sıvının osmolalitesi yükselir (5,6). Laboratuar koşullarında ejakülasyon sırasında atılan semenin ilk fraksiyonu spermden zengin prostat sıvısıdır (5). Bu kısmın kaybedilmesi semen analiz sonucunu olumsuz yönde etkilemektedir. Cinsel perhiz süresi uzunluğu epididimde işlev bozukluğu olmadığı sürece spermierin canlılığını ve kromatin yapısını etkilemez (7-9). Epididimler tek bir ejakülasyonla tamamen boşalmadığından bir önceki ejakülasyondan bir miktar spermatozoa kalır. Bu durum, ejakülattaki spermatozoanın yaş dağılımını ve kalitesini etkilemektedir (10,11). Bu etkilenmenin boyutunu saptamak zor olduğu için nadiren hesaba katılmaktadır. Laboratuar koşullarında kontrol edilemeyen bu faktörlerden dolayı aynı bireyin farklı semen analiz sonuçları oluşabilmektedir (12,13). Bu değışkenliklerden dolayı tek bir semen numunesinin değerlendirilmesiyle bir erkeğin semen kalitesini tanımlamak mümkün olmayacağından temel verileri elde etmek için iki veya üç numuneyi incelemek yararlı olacaktır (14-18).

Semen analizi çalışma sırası

Semen alındıktan sonra

1. İlk 5 dakika içinde:

- Semen alınır alınmaz numune kabı likefaksiyon için laboratuar sehpaı üstünde veya bir inkübatörde (37 °C) bekletilir.

2. Otuz ilâ 60 dakika arasında:

Makroskopik Değerlendirme

- Likefaksiyon süresinin belirlenmesi ve semen görünümünün değerlendirilmesi.

- Semen hacminin ölçülmesi.
- Semen pH'sının ölçümü (Gerekiyorsa).

Mikroskopik Analiz

- İlk mikroskopik görünüm, sperm motilitesi ve sperm sayısını belirlemek için gerekli seyreltme derecesini değerlendirmek üzere bir ıslak preparatın hazırlanması.
 - Spermierin vitalitesini değerlendirmek (Hareketli hücrelerin yüzdesi düşükse).
 - Sperm morfolojisini değerlendirmek için semenden yayma preparatı hazırlamak.
 - Sperm konsantrasyonunu değerlendirmek üzere semeni seyreltmek.
 - Sperm sayısını değerlendirmek.
 - MAR [(Mixed Antiglobulin Reaction (Karma Antiglobülin Reaksiyonu)] testi uygulamak (Gerekiyorsa).
 - Peroksidaz pozitif hücreleri değerlendirmek (Yuvarlak hücreler mevcutsa).
 - *Immunobead* [IB] testi için spermatozoa hazırlamak (gerektiğinde).
 - Semen'in santrifüjü (Biyokimyasal belirteçler analiz edilecekse).
3. Üç saat içinde:
- Numunelerin mikrobiyoloji laboratuarına gönderilmesi (Gerekiyorsa).
4. Dört saat sonra:
- Yayma preparatlarının fiksasyonu, boyanması ve sperm morfolojisi açısından değerlendirilmesi.
5. Aynı gün ileri saatlerde (numuneler dondurulmuşsa izleyen günlerde)
- Aksesuar bez belirteçlerinin analizi (Gerekiyorsa).
 - İndirekt *Immunobead* (IB) testini uygulamak (Gerekiyorsa).

Semenin Toplanması

Semenin ortam sıcaklığındaki değışikliklere maruz kalmasını önlemek ve numunenin alınmasıyla analizi arasındaki

zamanı kontrol etmek amacıyla numunenin laboratuvarın yakınındaki özel bir odada verilmesi gerekir

- **Numune en az iki en çok yedi günlük cinsel perhizden sonra alınmalıdır.** İlâve numune gerekirse, her defasında cinsel perhiz süresi mümkün olduğu kadar sabit tutulmalıdır.
- Kişiyi semen numunesinin alınmasıyla ilgili anlaşılır yazılı ve sözlü bilgilendirme yapılmalıdır. Semen numunesinin tamamının toplanması ve numunenin herhangi bir kısmının ziyan olması halinde durumun ilgiye bildirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.
- Rapor formuna (Laboratuvarın kendi rapor formuna veya WHO 2010 klavuzunda önerilen forma): Kişinin adı, doğum tarihi, kişisel kod numarası, cinsel perhiz süresi, numunenin alındığı gün ve saat, numunenin eksiksiz olup-olmadığı, numunenin elde edilmesindeki herhangi bir zorluk, numunenin alınmasıyla semen analizine başlanması arasında geçen süre mutlaka kaydedilmelidir.

Numune mastürbasyonla elde edilmesi, ejakülat spermatozoa için toksik olmadığı doğrulanmış cam veya plastikten temiz ve geniş ağızlı bir kap içine alınmalıdır.

Tanısal veya Araştırma Amacı ile Semen Toplanması

Ejakülasyondan sonra spermatozoayı olumsuz etkileyebilen geniş çaplı ısı değişikliklerinden kaçınmak için, numune kabı 20 °C ilâ 37 °C arasındaki ortam sıcaklığında tutulmalı, kabın üzerine erkeğin adı, kod numarası, numunenin alındığı tarih ve saatin yazılı olduğu bir etiket yapıştırılmalıdır.

Semen likefiye olurken numune kabı laboratuvar sehpası üzerinde veya bir inkübatörde (37 °C) bırakılmalıdır.

Semen numunesi tam değilse, özellikle ilk, yani spermden zengin fraksiyonu eksikse, bu durumu raporda bildirilmelidir. Numune eksikse, 2-7 gün arasında bir cinsel perhiz döneminden sonra ikinci bir numune alınmalıdır.

Yardımlı üreme teknikleri için semenin steril toplanması söz konusu olduğunda tanı amaçlı toplamadaki kurallar geçerlidir, ancak numune kapları, pipet uçları ve karıştırma için kullanılan pipetlerin steril olması gereklidir. Mikrobiyolojik incelemeler için semenin steril toplanması ise semen dışı kaynaklardan gelen kontaminasyondan kaçınılmalıdır. Numune kapları, pipet uçları ve karıştırma için kullanılan pipetlerin steril olması gereklidir.

Semen verecek kişi:

- İdrarını yapmalı.
- Deriden gelen ortakçı mikroorganizmalarla bulaşma olasılığını azaltmak için ellerini ve penisini sabunla yıkamalı. Sabunu iyice durulmalı.
- Ellerini ve penisini yeni bir tek kullanımlık peçeteye kurulamalı.
- Steril bir kap içine boşalmalıdır.

Semen numunesinin alınmasıyla mikrobiyoloji laboratuvarında araştırmanın başlaması arasındaki süre 3 saati geçmemelidir.

Klinikte mastürbasyonla numune verilemediği veya laboratuvar yakınında uygun bir mekânın mevcut olmadığı durumlarda semen evde veya kondomla toplanabilir. Ancak kişiyi, semen numunesinin alınmasına ilişkin anlaşılır yazılı ve sözlü bilgilendirme yapılmalıdır Laboratuvara taşınma sırasında numune 20 °C ilâ 37 °C arasında muhafaza edilmelidir. Raporunda numunenin evde veya

laboratuvar dışında başka bir yerde alındığı belirtilmelidir Kişi, semeni verdiği zamanı kaydetmeli ve numuneyi laboratuvara bir saat içinde getirmiş olmalıdır. Mastürbasyonla numune alınamayan istisnai durumlarda, cinsel birleşme sırasında kondom içine numune alınabilir. Semen alınması amacıyla tasarlanmış ve toksik olmayan özel kondomlar kullanılmalıdır. Spermatozoanın hareketliliğini bozan maddeler içerdiği için, sıradan lateks kondomlar semen alınması amacıyla kullanılmamalıdır (19).

Koitus interruptus ile semen toplanması, yüksek sayıda sperm içeren ejakülatın ilk kısmının kaybolma ihtimalinden dolayı güvenilir bir yöntem değildir. Ayrıca numunenin hücresel ve bakteriyolojik kontaminasyonu söz konusu olabildiği gibi, vajina sıvısının asit pH'sı sperm motilitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

İlk Makroskobik Değerlendirme

- Likefaksiyon
- Semen viskozitesi
- Ejakülatın görünümü
- Semen hacmi
- Semen pH'ı

Semen analizi, likefaksiyondan hemen sonra gözle muayene ile başlamalıdır. Dehidratasyon veya ısı değişikliğinin semen kalitesini olumsuz etkilemesinden kaçınmak için, ejakülasyondan sonra tercihen 30 dakika, en fazla bir saat içinde analiz yapılmalıdır.

Likefaksiyon

Ejakülasyon sırasında toplama kabına alınan semen, tipik olarak yarı katı koagüle kitle şeklindedir. Numunenin tümü oda sıcaklığında genellikle 15 dakika içinde likefiye olsa da nadiren 60 dakika veya

daha uzun zaman da alabilir. Likefaksiyon 60 dakika içinde tam oluşmazsa, bu durum kaydedilmelidir. Evde toplanan veya kondom içine alınan semen numuneleri normal olarak laboratuvara ulaştıklarında likefiye olmuş olacaktırlar. Likefaksiyon sırasında numune kabının oda sıcaklığında veya 37 °C'ye ayarlanmış inkübatörde iki boyutlu karıştırıcıyla sürekli olarak nazikçe karıştırılması veya döndürülmesi, homojen bir numune oluşturmaya yardımcı olabilir.

Altmış Dakika İçinde Likefaksiyon Oluşmazsa Yapılacak İşlemler Şunlardır

Likefaksiyonda Gecikme

1. Bazı numunelerde likefaksiyon, eşit miktarda fizyolojik medyum (Örneğin: Dulbecco fosfat-tamponlu salin;) ilâve edilip ardından yinelenen pipetlemelerle başlatılabilir.
2. Bozuk homojenite, şırıngaya takılı 18 gauge (İç çapı 0.84 mm) veya 19 gauge (İç çapı 0.69 mm) kütü iğneden nazikçe 6–10 kez geçirilerek bir miktar giderilebilir.
3. Geniş özgüllük derecesine sahip proteolitik bir enzim olan bromelainle (EC. 4.22.32), parçalanma, likefaksiyonun başlatılmasına yardımcı olabilir.

Bromelain'in Hazırlanması

Dulbecco fosfat-tamponlu salin içinde 10 U/ml bromelain hazırlayın (Ek. Stok çözümler). Çözünmesi zor olmasına rağmen, karıştırmayla çoğunun 15–20 dakika içinde çözünmesi gerekir. Semen 1+1 oranında (1:2) 10 IU/ml bromelain'le seyreltilip, bir pipet ucuyla karıştırıldıktan sonra 10 dakika 37 °C'de inkübe edilmesi gerekmektedir. Analizlere devam etmeden önce numune iyice karıştırılmalıdır.

Semen Vizkozitesi

Likefaksiyondan sonra semen, nazıkçe, geniş kalibreli (Yaklaşık 1.5 mm çapında) tek kullanımlık plastik pipet içinden aspire edilerek, yerçekimiyle damlamaya bırakıldığında oluşan iplikçığı gözleyerek, numunenin viskozitesi tahmin edilebilir. Normal semen, pipetten belirgin küçük damlalar şeklinde düşer. Viskozite anormal ise damla 2 cm'den uzun iplikçik oluşturur. Alternatif olarak viskozite, numunenin içine bir cam çubuk sokup çekerek oluşturulan iplikçığın uzunluğu gözlenerek de değerlendirilebilir. İplikçik 2 cm'den uzunsa viskozitenin anormal olduğu kaydedilir. Viskozite yüksek ise, azaltmaya yönelik yöntemler gecikmiş likefaksiyonda olduğu gibidir.

Ejakülatın Görünümü

Normal likefiye olmuş semen numunesi homojen, gri-opelesan bir görünüme sahiptir. Sperm konsantrasyonu çok düşükse, daha az opak bir görünüm alabilir; rengi de farklılaşabilir. Örneğin eritrositler mevcutsa (Hemospermi) kırmızı-kahverengi ise, hasta ikterikse, bazı vitaminler veya ilaçlar alıyorsa sarı olabilir.

Semen Hacmi

Ejakülat hacmine başlıca katkı seminal keseler ve prostattan, daha az miktarda ise bulbouretral bezler ve epididimlerden gelir. En iyi hacim ölçümü, semen numunesinin içinde toplandığı kapla birlikte tartılmasıyla yapılır. Semen toplanacak, boşken ve numune alındıktan sonra tartılır ve semenin ağırlığı hesaplanır. Semen dansitesinin 1 g/ml olduğu varsayılarak numunenin ağırlığından hacmi hesaplanmalıdır (20). Semen

densitesi 1.043 ve 1.102 g/ml arasında değişmektedir (21-23).

Alternatif olarak, hacim doğrudan ölçülebilir:

- Numune doğrudan dereceli camdan yapılmış geniş ağızlı bir ölçüm silindirin alınır.
- Hacmi doğrudan kabın üzerindeki derecelendirmelerden okunur (0.1 ml'lik doğruluk derecesiyle).

Numunenin pipet veya şırıngayla aspire edilmesi veya ölçüm silindirine aktarılması yoluyla hacminin ölçülmesi numunenin tümü alınmadığı ve hacmin eksik hesaplanması nedeniyle önerilmez. Hacim kaybı 0.3 ve 0.9 ml arasında olabilir (22-24).

Semen Hacminin Alt Referans Sınırı

Semen hacminin alt referans sınırı 1.5 ml'dir (5. yüzdelikte, %95 güven aralığı [CI] 1.4-1.7).

Semen pH'sı

Semen pH'sı, başlıcası alkaleen seminal kese salgısıyla, asidik prostat salgısı olan farklı aksesuar bez salgılarının pH değerleri arasındaki dengeyi temsil eder. pH, likefaksiyondan sonra sabit bir zaman, tercihen 30 dakika geçtikten sonra ölçülmelidir. Ancak her durumda, üretiminden itibaren oluşan CO₂ kaybından etkilendiği için, pH ölçümü ejakülasyondan sonraki bir saat içinde mutlaka yapılmış olmalıdır. Normal numuneler için 6.0-10.0 arasındaki pH kâğıdı kullanılmalıdır.

Referans Değer

Fertil erkeklerin seminal pH'sına ait halen az sayıda referans değer bulunmaktadır. Ancak WHO 2010 kitabı alt eşik için uzlaşım değerini 7.2 olarak belirlemiştir.

Mikroskopik İnceleme

- İlk mikroskopik inceleme
- Sperm sayısı
- Sperm motilitesi
- Sperm vitalitesi
- Spermatozoa dışındaki hücrelerin sayımı
- Sperm morfolojisi

İlk Mikroskopik İnceleme

Taze semenin incelenmesi için, faz kontrast mikroskobu kullanılmalıdır. Numunenin ilk mikroskopik incelenmesinde preparat, toplam x100 büyütme altında taranır (x10 büyütmeli objektif ve x10 büyütmeli okülerin kombinasyonu). İlk mikroskopik incelemede mukus iplikçik oluşumu, sperm agregasyonu veya aglütinasyonu, spermatozoa dışında hücrelerin varlığı [Örneğin: epitel hücreleri "yuvavarak hücreler" (lökositler ve immatür germ hücreleri)] ile izole sperm başları veya kuyrukları görülebilmektedir.

Preparat daha sonra toplam x200 veya x400 büyütme (Örneğin: x20 veya x40 objektifli x10 okülerin kombinasyonu) altında değerlendirilir.

- Sperm hareketliliği
- Sperm sayısının doğru değerlendirilmesi için gerekli seyreltme oranı belirlenebilir. Semen mikroskopik incelenmesinin her aşamasının doğru değerlendirilmesi için semenin iyi bir şekilde karıştırılıp homojen hale dönüştürülmesi gerekmektedir.

Semenin İyiye Karıştırılması

Değerlendirme için semenden örnek almadan önce, numune kabı içindeki örnek, hava kabarcıkları oluşmayacak şekilde iyice karıştırılmalıdır. Bu işlem, numuneyi geniş çaplı (Yaklaşık 1.5 mm çaplı) tek kullanımlık (Gerektiğinde ste-

ril) plastik pipetle 10 kez aspire ederek yapılabilir. Spermatozoayı zedeleyeceği için, semen vorteks karıştırıcıyla yüksek hızda karıştırılmamalıdır.

Islak Preparat Hazırlama

Semen numunesi iyice karıştırılır ve temiz bir lam üzerine 10 µl semen konulur. Üzerine 22x22 lamel kapatılarak yaklaşık 20 µm derinlik oluşturulur. Bu derinlikte spermler rahatlıkla yüzelebilmektedir. Her bir görme alanında spermatozoa sayısı dikkat çekecek kadar değişiyor ise, numune homojen değildir. Bu durumda semen numunesi yeniden iyice karıştırılmalı ve yukarıda anlatıldığı gibi yeni bir preparat hazırlanmalıdır. Homojenite yokluğu; anormal semen kıvamı, anormal lifefaksiyon spermatozoa agregasyonu veya aglütinasyonu sonucu da olabilir.

Sperm Sayısı

Sperm sayısını belirlemek için şu aşamalar yapılır.

- Gerekli olan dilüsyon oranı belirlenir.
- Semeni seyreltici fiksatif hazırlanır.
- Dilüsyonlar hazırlanır.
- Hemositometre kamaralarına uygun şekilde yerleştirilir.
- Sayma kamaralarında sperm sayılır.
- Spermatozoa konsantrasyonunu hesaplanır.
- Ejakülattaki toplam spermatozoa sayısı hesaplanır.

Likefiye olan semen seyreltilmeden 10 µl alınıp üzerine 22x22 lamel kapatılarak 20 µm'lik derinlik sağlanır. Bu alandaki sayı yoğunluğuna göre dilüsyon oranı belirlenir. Burada x40 büyütmeli objektif ve x10 büyütmeli 20 mm açıklıklı okülerle mikroskop görüş alanının çapı yaklaşık 500 µm'dir (20 mm / 40). Bu olguda $r =$

Tablo 4. Gerekli semen dilüsyonları, nasıl yapılacağı, kullanılan kamaralar ve değerlendirme için potansiyel alanlar.

400 büyütme alanındaki sperm sayısı	200 büyütme alanındaki sperm sayısı	Gerekli dilüsyon	Semen (μ l)	Fiksatif (μ L)	Sayım kamarası	Değerlendirilecek alanlar
> 101	>400	1:20 (1+19)	50	950	Geliştirilmiş Neubauer	5, 4, 6 numaralı büyük kareler
16-100	64-400	1:5 (1+4)	50	200	Geliştirilmiş Neubauer	5, 4, 6 numaralı büyük kareler
2-15	8-60	1:2 (1+1)	50	50	Geliştirilmiş Neubauer	5, 4, 6 numaralı büyük kareler
<2	<8	1:2 (1+1)	50	50	Geliştirilmiş Neubauer	9 büyük karenin, lamın tümü

250 μ m, $r^2 = 62.500 \mu\text{m}^2$, $\pi r^2 = 196.375 \mu\text{m}^2$ ve hacim 4.064.962 μm^3 veya yaklaşık 4 nl'dir. Örneğin bu alanda 100 sperm varsa 4 nl'de 100 sperm var demektir. Teorik olarak nl başına 25 sperm (25.000 sperm/ μ l veya 25.000.000 sperm/ml) sperm olacaktır. Geliştirilmiş "Neubauer kamarasının" merkez karesi (Grid) (5x5 kareden oluşan) 100 nl sıvı tuttuğundan, içinde 2500 spermatozoa olacaktır. Numunenin 1+4 (1:5) oranında seyreltilmesi, arka plan kontrastı azaltacak ve sperm sayısı büyük karede yaklaşık 500'e düşecektir. Bu sayı kabul edilebilir derecede düşük bir örneklem hatasıdır.

Sperm sayısını belirlemek için öncelikle gerekli olan dilüsyon oranını belirlerken Tablo 4'den faydalanılabilir.

Sperm sayımı için dilüsyon oranı belirlendikten sonra, semen dilüe edilir ve sayım kamarasına konulur.

Semeni Seyreltici Fiksatifin Hazırlanması

- 1000 ml saf su içinde 50 g sodyum bikarbonat (NaHCO_3) ve 10 ml %35 (v/v) formalin çözündürülür.

- Sperm başlarını belirginleştirmek için 0.25 g triptan mavisi (Renk indeksi 23859) veya 5 ml doymuş (> 4 mg/ml) jantiyen viyole (Renk indeksi 42555) ilâve edilir.
- 4° C'de saklanır. Çözeltide kristaller oluşursa kullanmadan önce 0.45 μ m'lik filtreden geçirilir.

Sayım Kamarası Tipleri

Sperm sayımı için 100 mikrometre derinliğinde hemositometre kamaralarının kullanılması önerilir. Dünya Sağlık Örgütü 2010 klavuzu geliştirilmiş Neubauer hemositometre kamarasını önermektedir. Alternatif sayma kamaraları mevcut olsa da bunların kullanılabilmesi için elde edilen sonuçların geliştirilmiş Neubauer hemositometre yöntemiyle karşılaştırılması gerekmektedir. Uygun dilüsyon oranı ile hazırlanan semen, "Improved Neubauer'e" yerleştirilir ve en az 200 sperm sayılır. Aynı semenden en az 2 dilüsyon hazırlanıp sayılmalıdır.

Yapılan sayımın geçerli olup olmadığını anlamak için iki sayının toplamı ve farkı alınır. Bu toplama uygun kabul edi-

Tablo 5. Belli bir toplam sayı için iki replikat arasında kabul edilebilir farklılıklar.

Toplam	Kabul edilebilir farklılık	Toplam	Kabul edilebilir farklılık	Toplam	Kabul edilebilir farklılık
35-40	12	144-156	24	329-346	36
41-47	13	157-169	25	347-366	47
48-54	14	170-182	26	367-385	38
55-62	15	183-196	27	386-406	39
63-70	16	197-211	28	407-426	40
71-79	17	212-226	29	427-448	41
80-89	18	227-242	30	449-470	42
90-98	19	243-258	32	471-492	43
99-109	29	259-274	32	493-515	44
110-120	21	275-292	33	516-538	45
121-131	22	293-309	34	539-562	46
132-143	23	310-328	35	563-587	47

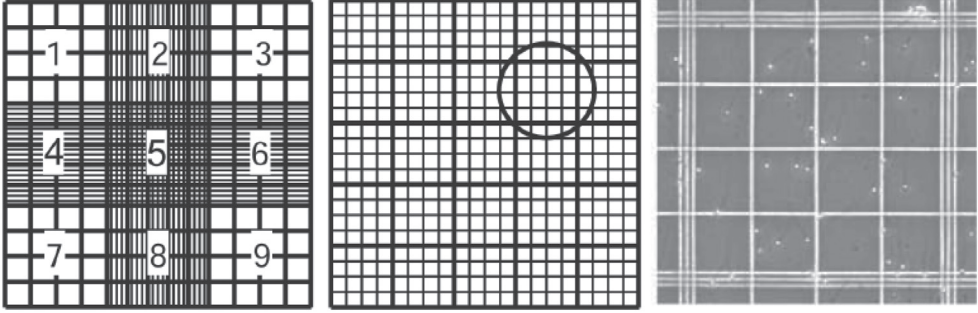
lebilir fark sayımda elde edilen farka eşit veya daha az ise iki sayımın ortalaması alınır ve ml'deki sperm sayısı hesaplanır. Buna karşın kabul edilebilir farktan fazla ise tekrar semen iki kez dilüe edilir ve sayım işlemi tekrarlanır (Tablo 5).

Geliştirilmiş Neubauer Hemositometresinin Teknik Özelliklerine Bakılacak Olursa

Geliştirilmiş Neubauer hemositometresi; her biri mikroskobik, cama kazılmış 3 x 3 mm karelerden (Grid) ibaret iki sayma kamarasına sahiptir. Karelerin üzerine özel, kalın (4 numara kalınlıkta, 0.44 mm) bir lamel kapatılır. Sayma, kamara tabanından itibaren 0.1 mm'lik yükselti üzerine oturur. Her bir sayma alanı, dokuz adet 1 mm x 1 mm'lik karelere bölünmüştür. Bu kareler şekil 2'de gösterildiği gibi sayılarla adlandırılır.

Derinliği 100 μ m olan büyük karenin her birinin hacmi 100 nl'dir. Dört büyük kare (1, 3, 7 ve 9 numaralı) 4 karelik 4 sıradan ibaret olup, her birinin hacmi 6.25 nl, iki büyük kare (2 ve 8 numaralı) 5 karelik 4 sıradan oluşur, her biri 5 nl sıvı tutar, iki büyük kare (4 ve 6 numaralı) 4 karelik 5 sıradan oluşur, her biri 5 nl sıvı tutar ve ortadaki büyük kare (5 numaralı) her biri 4 nl sıvı tutan 5 karelik 5 sıraya bölünmüştür (Şekil 2, orta panel). Ortadaki 25 karenin her biri (5 numaralı) 16 daha küçük kareye bölünmüştür (Şekil 2, sağ panel). O halde 1, 2, 3, 7, 8 ve 9 numaralı büyük karenin her biri 4 sıra (Her sıra 25 nl sıvı tutar) 4, 5 ve 6 numaralı büyük karelerin her biri 5 sıra (Her sıra 20 nl sıvı tutar) küçük kare içerir.

Dilüsyon ve sperm sayılarının göre sperm konsantrasyonunu belirlemek amacıyla, sayma kamarasının fark-



Şekil 2. Geliştirilmiş Neubauer hemositometresi. C. Brazil'in izniyle çizilmiş mikrografi.

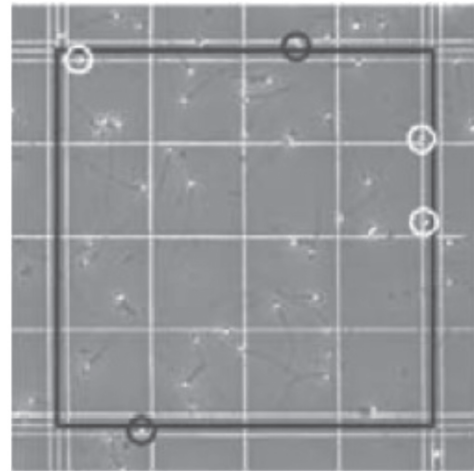
Hemositrometrenin bir kamarası içinde 9 büyük karenin tümünü (Sol panel), 25 büyük karenin ortasındaki kareyi (5 numara) gösteren krokiyle (Orta panel) dolu kamaranın bir bölümünü, ortadaki büyük karenin (Orta panelde daire içine alınmış kare) içindeki 25 karenin birini (Sağ panel) gösteren, üç çizgiyle ayrılmış ve daha küçük 16 kareyi içeren mikrografi.

lı alanları kullanılır. Dilüsyonlar, 1+19 (1:20) ve 1+4 (1:5) ise 5 numaralı büyük kare, gerektiğinde de 4 ve 6 numaralı büyük kareler içindeki spermler sayılır. Dilüsyonlar 1+1 (1:2) oranındaysa, 9 büyük karenin tümü değerlendirilebilir ve gerektiğinde 200 sperme kadar sayılır.

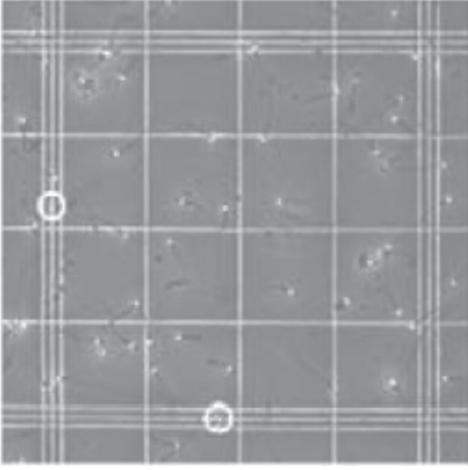
Hemositometredeki sayım yapılırken yalnızca olgunlaşmış bütün spermatozoa sayılır (Başları ve kuyrukları olan spermler). Kamara üzerinde spermatozonun sayılıp-sayılmayacağı başın lokalizasyonu ile belirlenir. Kuyruğun yönelimi önemli değildir. Karenin sınırı, üç kenar çizgisinden ortancasıdır. O halde, başının büyük bir bölümü iki iç sınır çizgisi arasında ise spermatozon sayılır ve başının büyük bir bölümü iki dış sınır çizgisi arasında ise sayılmaz (Şekil 3a).

Üç sınır çizgisinin ortancası karenin sınırını (Siyah çizgi, sol panel) tanımlamaktadır. Ortadaki karenin içindeki tüm spermatozoaların yanı sıra, başları iki iç sınır çizgisi arasında kalan spermlerin (Beyaz daireler) hepsi sayılır, iki dış sınır çizgisi arasında kalanlar ise (Siyah daireler) sayılmaz.

Komşu karelerde aynı spermatozonu saymaktan kaçınmak için, başı iki komşu kareyi ayıran çizgide kalan spermatozoa, bu çizgi karenin iki dikey sınır çizgisinden biri ise sayılmalıdır. Başının büyük bir bölümü ortadaki çizgide ise ve bu çizgi karenin alt veya sol tarafındaysa spermatozoa (Beyaz daireler) sayılır, karenin üst veya sağ tarafındaysa



Şekil 3a. Hemositometrenin karelerinde spermler sayılır.

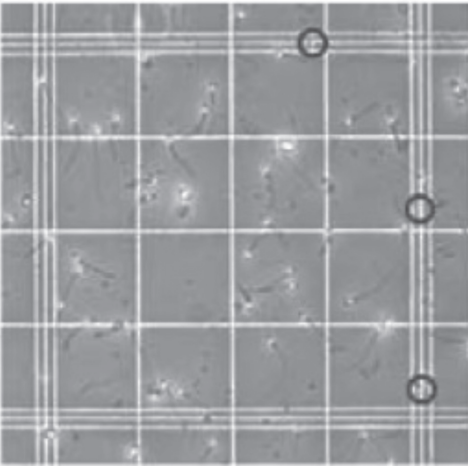


Şekil 3b. Hemositometrenin karelerinde hangi spermeler sayılır.

(Siyah daireler, sağ panel) sayılmaz. Örneğin, sperm başının büyük bir bölümü bir "L" şeklini alan alt veya sol orta sınır çizgileri üzerindeyse sayılır.

Başının büyük bir bölümü, karenin üst veya sağ tarafındaysa (siyah daireler,) sayılmaz.

Başsız sperm kuyruğu (İğne başlar) veya kuyruksuz başların sayısı çok ise,



Şekil 3c. Hemositometrenin karelerinde hangi spermeler sayılır.

raporda belirtilmelidir. Gerekli olduğu düşünülmüşse, bunların konsantrasyonları da spermelerin konsantrasyonları gibi değerlendirilmelidir (Şekil 3b ve 3c).

Yeterli Sayıda Spermatozoa Saymanın Önemi

Sayım yapılırken örneklem hatalarını azaltmak için sayılan spermatozoa sayısı kritik önem taşımaktadır. Aynı numunedan alınan iki eş örnekte ikişer kez 200, tercihen en azından toplam 400 sperm sayılmalıdır. Örneklem hatası 200 sperm sayımında %7.1, 400 sperm sayımında %5'dir.

Semende Spermatozoa Konsantrasyonunun Hesaplanması

Semende sperm konsantrasyonu (C), sperm sayısının (N), içinde bulunduğu semenin hacmine bölünmesi sonucu elde edilir. Örneğin; aynı numunedan ikişer kez alınan örneğin incelendiği sıraların (n) toplam hacmi (4, 5 ve 6 numaralı büyük karelerin her biri için 20 nl) dilüsyon faktörüyle çarpılır.

Başka bir deyişle, $C = (N/n) \times (1/20) \times$ dilüsyon faktörü.

Semende Spermatozoa Konsantrasyonunun Hesaplanması

Semende sperm konsantrasyonu (C), sperm sayısının (N), içinde bulunduğu semenin hacmine bölünmesi sonucu elde edilir. Örneğin; aynı numunedan ikişer kez alınan örneğin incelendiği sıraların (n) toplam hacmi (4, 5 ve 6 numaralı büyük karelerin her biri için 20 nl) dilüsyon faktörüyle çarpılır.

Başka bir deyişle, $C = (N/n) \times (1/20) \times$ dilüsyon faktörü.

Dünya Sağlık Örgütü 2010 kılavuzundaki sayım ile ilgili örnek;

Dilüsyon oranı (1:20) dilüsyon aynı semenden alınan

1. örnek 4 sırada 220 sperm
 2. örnek 4 sırada 218 sperm
- Toplam sayılan sıra $4+4= 8$
 2 sayımın toplamı = $220 + 218 = 438$
 2 sayımın farkı = $220-218 = 2$

Tablo 5'e göre olması gereken fark= 41. Bu sayımda fark 2 çıktığı için konsantrasyon hesabı yapılabilir.

$C = (N/n) \times (1/20) \times 20 \text{ sperm/nl} = (438/8) \times (1/20) = 54.75 \text{ sperm/nl}$ veya $55 \times 10^6 \text{ sperm/ml}$ semen (İki tamsayıya yuvarlanmış).

Alt Referans Sınır

Ejakülattaki mililitredeki sperm sayısı için referans alt sınırı 15×10^6 sperm (5. yüzdellik, %95 CI $12-16 \times 10^6$).

Ejakülattaki Toplam Spermatozoa Sayısının Hesaplanması

Ejakülattaki toplam sperm sayısı = Sperm konsantrasyonu x tüm ejakülat hacmi

Alt Referans Sınırı

Ejakülattaki toplam sperm sayısı için referans alt sınırı 39×10^6 sperm (5. yüzdellik, %95 CI $33-46 \times 10^6$).

Düşük Sperm Sayıları: Kriptozoospermi ve Şüpheli Azoospermi

İlk mikroskopik incelemede (En az iki kez) sperm görülüyorsa azoospermiden kuşkulandılabilir. Semen santrifüj edilir ve sperm bulunamazsa azoospermi teriminin kullanılabileceği genellikle kabul görmektedir (25). Semen ilk mikroskopik incelemesinde sperm görülüyorsa semen numunesinden 1 ml alınır, 3000 g 15 dakika santrifüjlenir. Oluşan pellette spermin olup

olmadığı incelenir (26). Pellette spermatozoanın bulunup-bulunmaması; santrifüjleme süresine, hızına ve ne kadar miktarda pelletin incelenmiş olduğuna bağlıdır (27,28). Santrifüjlemeden sonra spermlerin motilitesi kaybolabilir (29) ve konsantrasyon olduğundan daha düşük değerlendirilecektir (30). Aynı numuneden alınan 2 örnekten birinde spermin varlığı kriptozoospermi olduğunu gösterirken, spermin yokluğu ise azoospermiyi düşündürür.

Yardımlı üreme teknikleri için numuneleri santrifüjlerken, canlı sperm bulabilmek amacıyla, semen numunesi tümüyle ve pelletin büyük bir bölümünün (Örneğin pelletten alınan $10 \mu\text{l}$ 'lik 4 adet örnek) incelenmesi gerekebilir. Numuneden alınan örnekte spermin olmaması, numunenin geri kalan bölümünde de spermin bulunmadığı anlamına gelmez.

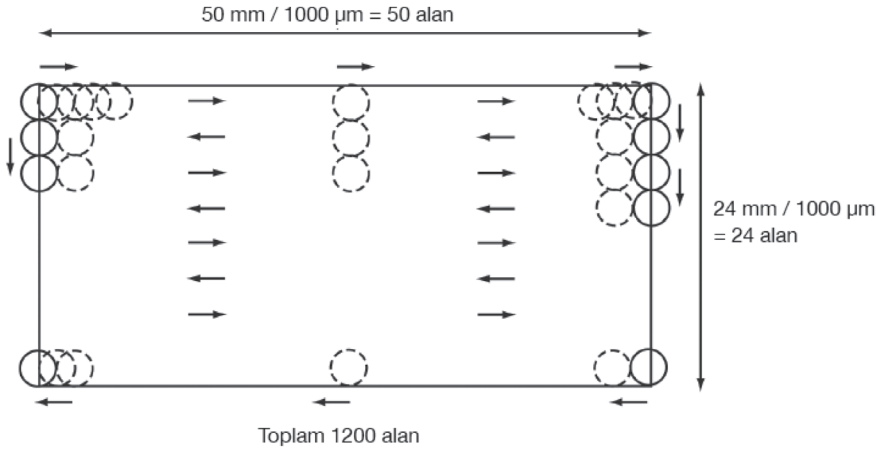
Hareketli Spermatozoa Saptamak için Santrifüjlenmemiş Numunelerin İncelenmesi

Hareketli sperm araştırılırken (örneğin: vazektomi sonrası sperm numunesi) numuneyi çok hızlı santrifüje etmekten kaçınılmalıdır. Likefiye olmuş ve iyice karıştırılmış semen örneğinden $40 \mu\text{l}$ alıp üzerine $4 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}$ boyutlarında lamel yerleştirilir. Böylece $33 \mu\text{m}$ derinliğinde bir ıslak preparat oluşacaktır. Lam faz kontrast mikroskopunda $\times 200$ veya $\times 250$ büyütmede incelenir.

Numuneden alınan örnekte hareketli spermin olmaması, numunenin geri kalan bölümünde de hareketli spermin bulunmadığı anlamına gelmez.

Sperm Motilitesi

Sperm motilitesi, numunenin likefaksiyonundan sonra en kısa zamanda; tercihen 30 dakikada, ancak mutlaka bir saat içinde



Şekil 4. Bir 24 mm × 50 mm boyutlarında lamel için x200 büyütme altında yaklaşık 1200 ve 22 x 22 mm boyutlarında bir lamel için x200 büyütme altında 484 HPF değerlendirilir.

değerlendirilmelidir. Likefiye olmuş semen numunesi iyice karıştırıldıktan sonra ideal olarak 37 °C’de yaklaşık 20 µm (10 µl semen üzerine 22x22 lamel kapatılır) derinliğinde bir ıslak preparat hazırlanır ve faz kontrast mikroskop altında x200 veya x400 büyütmede incelenir (Şekil 4).

Sperm Hareketlerinin Sınıflandırılması

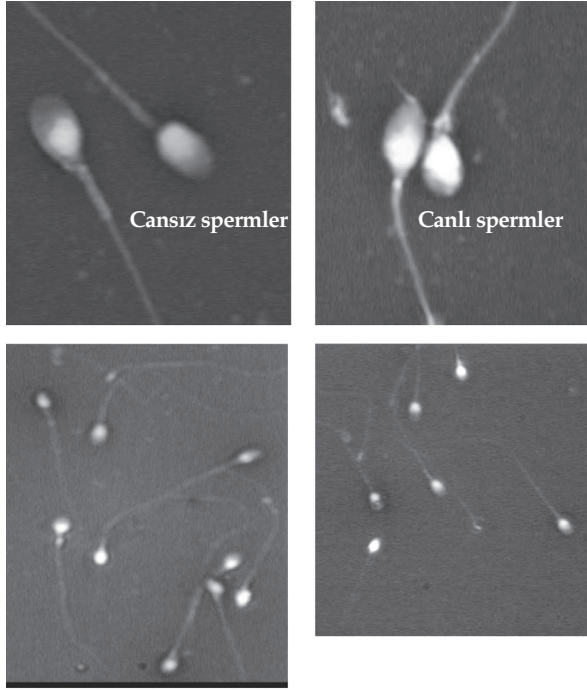
İleri veya yerinde hareketli olan spermatozoayı hareketsiz olanlardan ayırt eden basit bir hareketlilik derecelendirme sistemi önerilir. Her spermatozoanın hareketliliği aşağıdaki gibi derecelendirilir:

- **İleri hareket (Progresif Motilite; PR):** Hızdan bağımsız olarak doğru-sal veya geniş bir daire içinde aktif olarak hareket eden spermatozoa.
- **Yerinde hareket (Non-progresif Motilite; NP):** İleriye doğru hareketin olmadığı tüm diğer hareketlilik kalıplarıdır. Örneğin küçük daireler halinde yüzme, başı yerinden güçlükle oynatan kamçısıl hareket veya yalnızca kuyruğun kamçısıl hareketi gözlenebilir.
- **Hareketsizlik (İmmotilite; IM):** Hareketin olmaması.

Hareketlilik değerlendirilirken örneklem hatalarını en aza indirmek için toplam (PR+NP+IM) 200 sperm sayılmalıdır ve aynı semene ait iki örneklem alınmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü kılavuzunun önceki baskısı, ileri hareketli spermatozoanın hızlı veya yavaş olarak ayrılması gerektiğini; 37 °C’de >25 µm/sn hızla ileriye doğru hareket edenin “grade a” spermatozoa olarak adlandırılmasını önermekteydi. Ancak, teknisyenlerin ileriye doğru hareketi yanlıgı olmadan bu kadar doğru tanımlayabilmeleri güçtür (30).

Sperm Vitalitesi

Hücre membranlarının bütünlüğüyle belirlenen spermelerin canlılık derecesi rutin olarak numunelerin hepsinde belirlenebilirse de, ileriye doğru hareketli spermelerin yaklaşık %40’dan az olduğu numunelerde vitalite özellikle önemlidir. Ölü hücrelerin yüzdesinin (Örneklem hatası dahilinde) hareketsiz spermatozoa yüzdesini geçmesi gerektiğinden, bu test motilite değerlendirmesinin doğruluğunu da kontrol edebilir. Canlı hücrelerin yüzdesi normalde hareketli spermelerin yüzdesini aşmaktadır.



Şekil 5. Eozin-Nigrozine boyama ile cansız ve canlı sperm. İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Laboratuvarı

Vitalite değerlendirmesinde aşağıdaki yöntemler kullanılabilir;

1. Boyama
 - a. Eozin-nigrozine boyama
 - b. Yalnızca eozin boyama
2. Hipoozmotik şişme (HOS) testi

Canlı spermelerin yüzdesi, boyayı tutmama veya hipotonik şişme testiyle sağlam membranlı hücreler belirlenerek değerlendirilir. Canlı olmayan hücrelerde bulunan hasarlı plazma membranlarının, membrana penetre olmayan boyaların hücre içine girmesine izin vermesi o hücrelerin ölü olduğunu göstermektedir. Hipoozmotik şişme testi ise, yalnızca membranları sağlam (Canlı hücreler) hücrelerin hipotonik sıvılarda şişeceği ilkesine dayanır. Semen numunesi sıvılaştır sivilaşmaz (Likefaksiyon) spermelerin canlılık derecesi tercihen 30. dakikada değerlendirilmelidir. Ancak, dehidratasyonun veya ısı

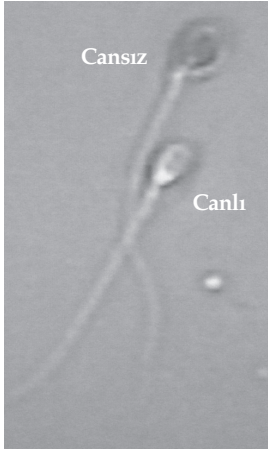
değişikliklerinin sperm vitalitesi üzerine zararlı etkilerini sınırlamak için, mutlaka ejakülasyondan sonraki ilk bir saat içinde değerlendirmelidir.

Vitalite Değerlendirilme

Hareketsiz spermatozoanın ölü veya canlı olup olmadığını bilmek klinik açıdan önemlidir. Sperm canlılığı ve hareketliliği aynı semen numunesinde birlikte değerlendirilmelidir.

Eozin-Nigrozine Kullanarak Sperm Vitalite Testi

Bu tek aşamalı boyama tekniği, arka planla sperm başları arasındaki kontrastı artırmak ve fark edilmelerini kolaylaştırmak için nigrozine kullanmaktadır. Canlı sperm beyaz kalırken cansız hücreler pembe boyanır (Şekil 5-6) (31).



Şekil 6. Eozin boyama ile cansız ve canlı spermeler

Yalnızca Eozin Kullanılarak Vitalite Testi

Bu yöntem basit ve hızlı olmasına karşın, ıslak preparatlar kalite kontrol amacıyla saklanamaz. Cansız hücreler pembe boyanır, canlı spermeler içine boya almaz.

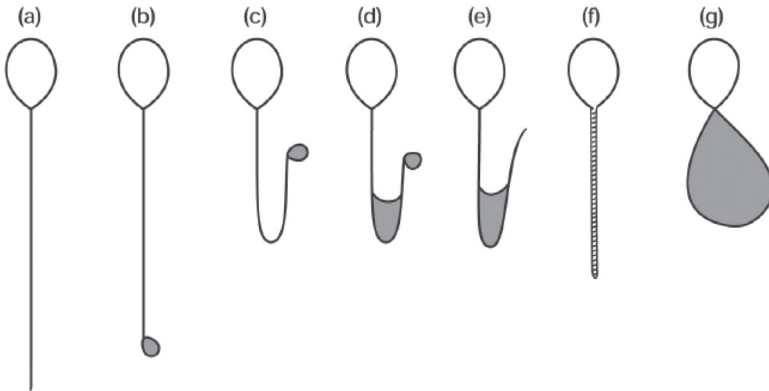
Vitalitenin referans alt sınırı (Membranı sağlam spermeler) %58'dir (5. yüzdelikte, %95 CI 55–63).

Hipoozmotik Şişme Testiyle Vitalite

Boya tekniğine bir alternatif olarak, vitaliteyi değerlendirmek için hipoozmotik şişme testi (HOS) kullanılabilir (32). Spermelerin boyanmasından kaçınıldığı durumlarda, örneğin ICSI (İntrasitoplazmik Sperm İnjektasyonu) için sperm seçerken, HOS yararlı bir testtir. Sağlam membranlı spermeler hipoozmotik ortamda 5 dakikada şişer ve kamçısal (Flagellar) şekillerin tümü 30 dakika içinde stabilize olur (33). Rutin tanısal işlemler için 30 dakika inkübasyon, ancak tedavi amaçlı kullanım için sperm işlenecekse, beş dakika süreyle inkübasyon gereklidir (Şekil 7).

Referans Alt Sınırı

HOS test değerleri eozin testi sonuçlarına çok yakındır (34). Vitalitenin referans alt



Şekil 7. Hipoozmotik strese maruz bırakılmış insan spermatozoasındaki morfolojik değişikliklerin şematik görünümü. (a) değişiklik yok. (b)–(g) kuyruklarda oluşan değişikliklerin çeşitli tipleri. Kuyruklarda şişme gri alanla gösterilmiştir. **Tıpkı basım:** Jeyendran RS, Van der Ven HH, Perez-Pelaez M, Crabo BG, Zaneveld LJD. (1984) *Journal of Reproduction and Fertility*, 70: 219–228. © Society for Reproduction and Fertility (1984). İzin alınmıştır.

sınırı (membranı sağlam spermatozoa) %58'dir (5. yüzdelikte, %95 CI 55-63).

Spermatozoa Dışında Hücresel Elemanlar

Ejakülat, genitoüriner sistem kaynaklı epitel hücreleri, lökositler ve immatür germ hücreleri gibi spermatozoa dışı (Yuvarlak hücreler) hücreleri içerir. Sperm sayımının yapıldığı (Dilüe edilmiş ıslak preparatlar-da) hemositometre semendeki sperm dışı hücrelerin sayısı da (Epitel hücreleri, "yuvarlak hücreler" [germ hücreleri ve lökositler] veya izole sperm başları ve kuyrukları) belirlenebilir.

Semende Lökositlerin Değerlendirilmesi

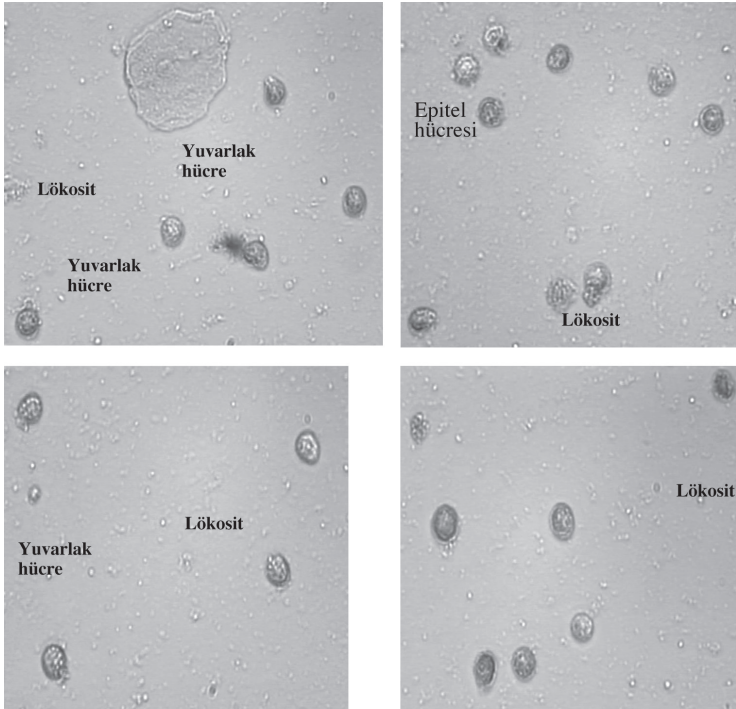
Özellikle polimorfonükleer lökositler (PMN, nötrofiller) olmak üzere, lökositler insan

ejakülatında çoğunlukla bulunur (35,36). Semende lökosit popülasyonunu hesaplanmanın birçok başka yolu da vardır. Semende başlıca lökosit formu peroksidaz pozitif granüositler olduğundan, tarama tekniği olarak peroksidaz aktivitesinin analiz edilmesi yararlı olur (35,37).

Orto-toluidin Kullanarak Hücredeki Peroksidazın Boyanması

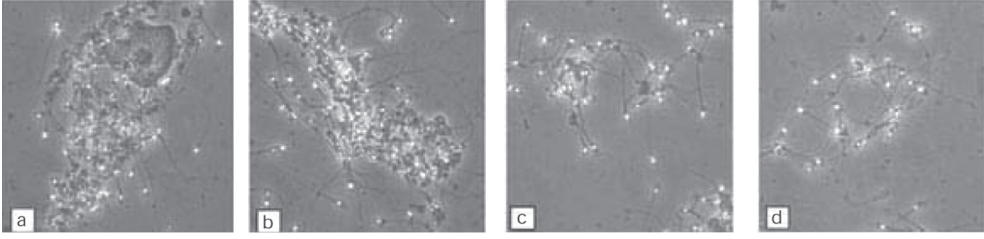
Klasik olarak insan semeninde lökositler, granüositler için karakteristik peroksidaz enzimini belirleyen bir histokimyasal işlemden sonra sayılır. Bu teknik kolay uygulama avantajına sahip olmasına rağmen, aşağıdaki hücreleri tanıyamaz:

- Granüllerini serbestleştirmiş olan aktifleşmiş polimorflar.



Şekil 8. İnsan semeninde peroksidaz pozitif ve negatif hücreler.

Peroksidaz pozitif granüosit (P) (kahverengi) ve peroksidaz negatif yuvarlak hücre (N).



Şekil 9. Semende spermatozoanın nonspesifik kümeleşmesi (agregasyon) Semende spermatozoanın nonspesifik kümeleşmesi (Agregasyon). Bir epitel hücresi (a), debris (b) veya spermatozoa (c, d) ile kümeleşmiş spermatozoa görüntüleri

Mikrofilmler C. Brazil'in izniyle yayınlanmıştır.

- Peroksidaz içermeyen lenfositler, makrofajlar ve monositler gibi diğer lökosit tipleri.

Test, polimorf lökositleri çok hücre çekirdekli ve peroksidaz içermeyen spermatitlerden ayırt etmede yararlı olabilmektedir (36) (Şekil 8).

Bu analizin ticari bir kiti mevcuttur.

Referans Değer

Fertil erkeklerin semeninde peroksidaz pozitif hücreler için bir referans değer yoktur. Ek kanıtları beklerken, bu el kitabı eşik değer olarak 1.0×10^6 peroksidaz pozitif hücre/ml şeklindeki uzlaşma değerini kabul etmektedir. Fertil erkeklerde, peroksidaz pozitif hücreler için sınır değer bildirimleri $0.5 \times 10^6 - 1.0 \times 10^6$ PMN lökosit/ml veya $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ toplam lökosit/ml arasında değişebilmektedir (37). Dünya Sağlık Örgütü eski kılavuzlarında, lökositospermi eşik değeri için 1×10^6 /ml sayısını referans almıştır.

Ejakülatta çok fazla sayıda lökosit bulunması (Lökositospermi, piyospermi)

- Enfeksiyon veya kötü sperm kalitesiyle ilişkili olabilir.
- Lökosite bağlı sperm hasarı, ejakülat-taki toplam lökosit sayısına ve sperm

sayısına kıyasla saptanan lökosit sayısına bağlıdır.

- Lökositler, oksidatif saldırı yoluyla sperm motilitesi ve DNA bütünlüğünü bozabilir

Spermatozoanın Agregasyonu (Kümeleşmesi)

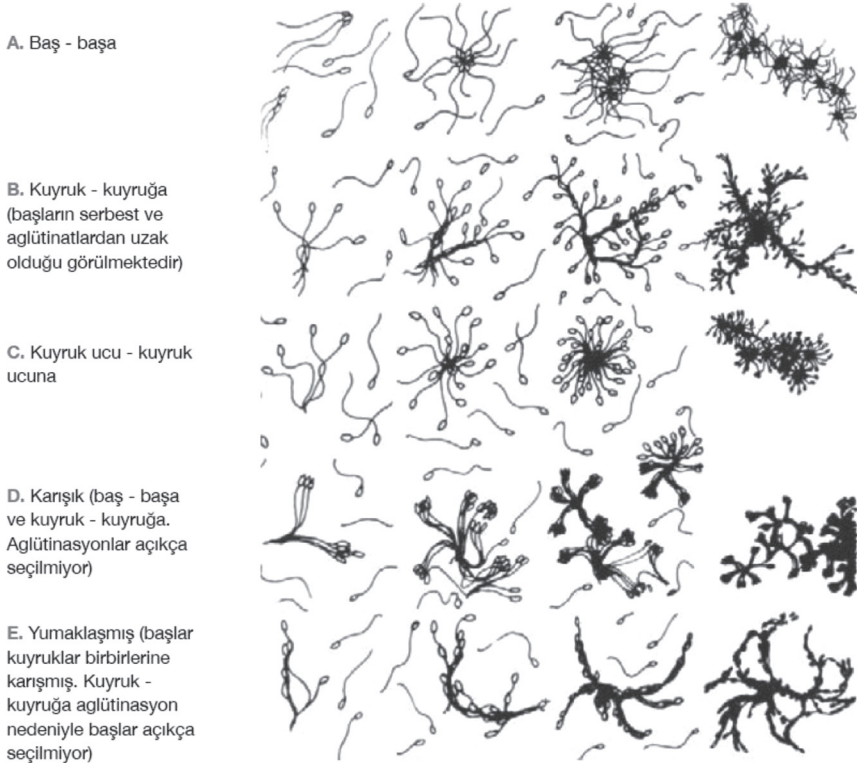
Hareketsiz spermatozoanın birbirlerine veya hareketli spermatozoanın mukus iplikçiklerine, sperm dışı hücrelere veya debrisye yapışması nonspesifik agregasyon olarak düşünülür (Şekil 9) ve bu şekilde kaydedilmelidir.

Spermatozoanın Aglutinasyonu

Aglütinasyon spesifik olarak hareketli spermatozoanın birbirlerine baş-baş, kuyruk kuyruğa veya karışık şekilde yapışması demektir. Motilite, sıklıkla çılgin bir sallanma hareketiyle birlikte güçlü olabilirken, bazen spermatozoa öyle aglutine olur ki hareket kısıtlanır. Başları, kuyrukları veya orta kısımlarıyla birbirine yapışmış hareketli spermatozoa kaydedilmelidir. Esas aglutinasyon şekli (Aglütinasyonun derecesini [1-4 derece] ve yapışma yerini [A-E derece] gösteren) kaydedilmelidir (Şekil 10) (38).

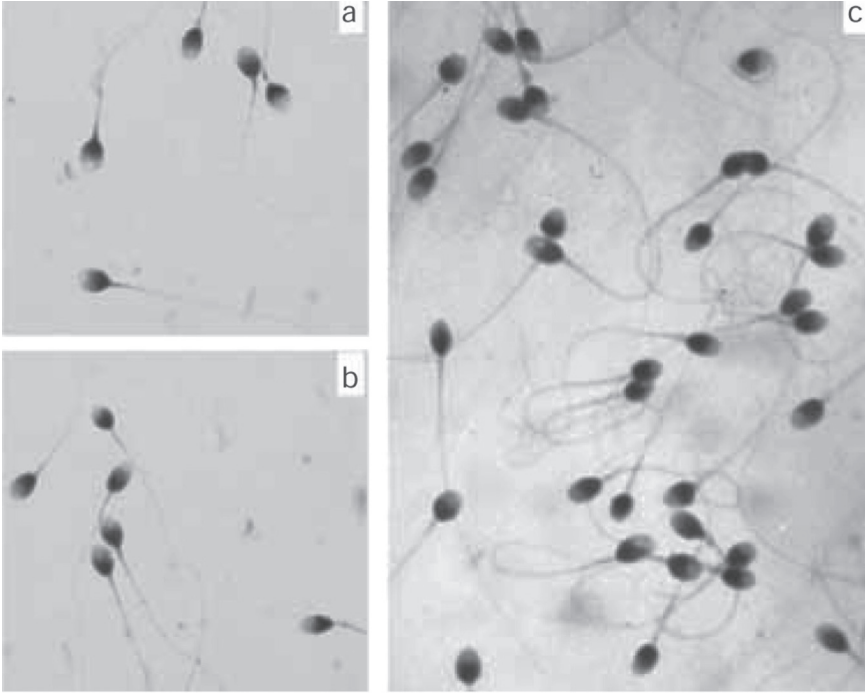
- Derece 1: Her aglütinatta < 10 İzole spermatozoa, birçok serbest spermatozoa
 - Derece 2: Her aglütinatta Orta 10–50 spermatozoa; derecede serbest spermatozoa
 - Derece 3: Aglütinatlarda > 50 Geniş spermatozoa, bazı spermler hâlâ serbest
 - Derece 4: Spermatozoanın tümü Yoğun aglütine olmuş ve aglütinatlar birbirleriyle bağlantılı
- Hürelere veya debrisye yapışık hareketli spermatozoa veya birbirine yapışık (Agregasyon) hareketsiz spermatozoa aglütinasyon olarak değerlendirilmemelidir.

İlgili kısımlar	Aglütinasyonun derecesi			
	1. İzole (< 10 sperm/ aglütinat, birçok serbest sperm)	2. Orta (10– 50 sperm / aglütinat, serbest sperm)	3. Geniş (> 50 sperm / aglütinat, bazı spermler hâlâ serbest)	4. Yoğun (spermlerin hepsi aglütine olmuş ve aglütinatlar birbirleriyle bağlantılı)



Rose ve ark. dan tıpkıbasım (1976), Wiley-Blackwell'in izniyle.

Şekil 10. Farklı sperm aglütinasyon derecelerinin şematik diyagramı



Şekil 11. Morfolojik olarak “normal” spermatozoa. (a, b) İn-vitro ortamda zona pellusida’dan alınmış ve Shorr boyasıyla boyanmış spermiler. (c) Postkoital endoservikal mukustan alınmış ve Papanicolaou boyasıyla boyanmış spermiler. Sperm başı, orta segmenti veya gövdesinde çok az sayıda defekt gözlenmektedir. Kuyruklar kıvrımlı olabilmesine rağmen keskin açılar oluşturmamaktadır.

(a, b) Liu ve arkadaşları’ndan alıntı (2003). Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği (European Society of Human Reproduction and Embryology) izniyle. (c) Menkveld ve Kruger’dan alıntı (1990). Lippincott Williams ve Wilkins’in izniyle.

Morfoloji

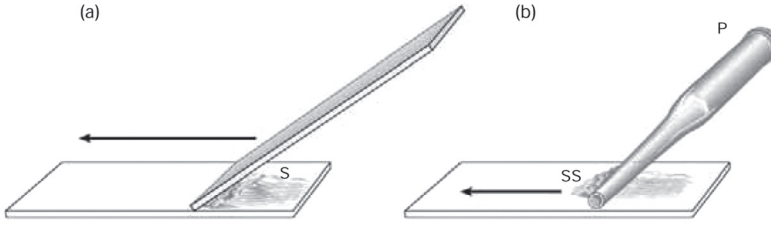
Normal Sperm

Kadın reproduktif traktından, özellikle postkoital endoservikal mukustan ve yine zona pellusida yüzeyinden alınan spermilerin incelenmesi ile fertilizasyon potansiyeline sahip (Morfolojik olarak normal) morfolojik olarak normal spermiler belirlenmiştir (Şekil 11) (39-42).

Semenin Yayılması

Likefiye olan semen numunesi lamın tüm yüzeyine yayılır.

1. İyiye temizlenmiş lam üzerine sperm sayı yoğunluğuna göre semen numunesinden 5–10 µl konulur. Yukarıdaki şekildeki gibi semen damlası, lamın yüzeyi boyunca ikinci bir lamla yayılır. Lam kullanılır.
2. Sperm konsantrasyonu çok düşükse (<2 milyon/ml), semen 600 g’de 10 dakika santrifüj edilir. Oluşan pelleten alınarak yayma preparatı hazırlanır.
3. Semen viskozitesi yüksek ise iyi bir yayma yapılamayacağı için semene basit yıkama yapılabilir veya likefaksiyonu yetersiz numunelere uygulanan işlemler yapılabilir.



Şekil 12. Sperm morfolojisi için semenden yayma preparatı hazırlama yöntemleri. (a) Seyreltilmemiş semeni yayma yöntemi. Semen damlası (S), eğimli lamın arka kenarını takip ederek yayılır ve lam ileriye itilerek sürüntü oluşturulur. (b) Yıkılmış semen numuneleri için pipet yöntemi. Lamın yüzeyine bir damla semen süspansiyonu (SS) konur ve pipet (P) yatay düzlemde ileriye itilerek sürüntü oluşturulur.

Bilgisayar yardımıyla morfometrik değerlendirme için, doku döküntülerinin birikmiş olduğu numunelerin veya viskoz semen numunelerinin yıkanması ve arka plan kontrastının azaltılması için yapılabilecek işlemler:

Oda sıcaklığında 10 ml normal salinle (100 ml saf su içinde 0.9 g sodyum klorür [NaCl]) numunenin bir bölümünü (Sperm konsantrasyonuna bağlı olarak 0.2–0.5 ml) seyreltilir ve 10 dakika 800 g'de santrifüj edilir. Oluşan pellet üzerinde az miktarda süpernatant bırakılacak şekilde süpernatant atılır. Pellet karıştırılarak yeniden süspansiyon haline getirilir. Pasteur pipetiyle bir lam üzerinde 5–10 µl sperm süspansiyonu yayılarak bir yayma preparatı hazırlanır. Sürüntününün homojen bir şekilde yayıldığından emin olmak için, lam x400 büyütmede faz kontrast mikroskopunun optiğiyle taranır. Topaklaşma veya üst üste binme olmaksızın, her x400 büyütmede en azından 40 sperm olmalıdır. Lamlar havada kurumaya bırakılır ve boyanır (Şekil 12).

Boyama Yöntemleri

Semen numuneleri havada kurutulduktan sonra, spermin ayrıntılı şekilde tanımlanması için fikse edilip boyanmalıdır. Bu amaçla; Papanicolaou, Shorr veya Diff-Quik boya önerilir. Papanicolaou boyasıyla sperm ve diğer hü-

reler iyi boyanır. Bununla; sperm başının akrozom ve post-akrozomal bölgeleri, artık sitoplazma, orta ve ana parçaları boyanır. Burada tanımlanan modifiye boyama tekniğinin; sperm morfolojisinin analizi, immatür germ hücreleri ve sperm dışı hücrelerin incelenmesinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Papanicolaou prosedürü kullanılarak boyanan lamlar, tespit sıvısıyla muamele edilerek, ileride iç kalite programlarında kullanılmak üzere saklanabilir. Karanlıkta saklandıklarında aylar veya yıllar boyunca bozulmadan kalabilmeleri gerekir. Shorr boyaması, Papanicolaou boyamasına benzer oranda normal formların görünmesini sağlar (43).

Sperm Morfolojisi İçin Hızlı Boyama İşlemi

Hızlı boyama yöntemleri, özellikle analiz günü sonuç vermesi gereken laboratuvarlar için uygundur. Hızlı yöntemlerle boyanan bazı sürüntülerde arka plan çok koyu boya tuttuğundan, Papanicolaou boyamasına göre daha düşük kalitede sonuçlar alınabilmektedir.

Ayrıçlar

1. Diff-Quik hızlı boyama kiti içindekiler:
 - a. Fiksatif reaktifi (Metanol içinde çözünmüş triarilmetan boyası).

- b. Boyama çözeltisi 1 (Eozinofilik ksanten).
- c. Boyama çözeltisi 2 (Bazofilik tiazin).
2. Fiksatif: 1000 ml %95 (v/v) metanolde çözünmüş 1.8 mg tirarilmetan, isteğe bağlı.
3. Fiksatif: Metanol %95 (v/v), isteğe bağlı.

Likefiye olan semen lama yayıldıktan sonra havada kurutulur ve triarilmetan tespit çözeltisi içinde (Diff-Quik kitiyle sunulduğu gibi veya yukarıda hazırlanmış gibi) 15 saniye veya yalnızca %95 metanol içinde bir saat kadar tutulur. Her aşamada lamları emici filtre kâğıdı üzerine dikerek fazla çözelti akıtılır.

Lamları

1. Hızlı boyama çözeltisi 1'de 10 saniye
2. Hızlı boyama çözeltisi 2'de 5 saniye bekletilir
3. Akan musluk suyu ile fazla boyayı atmak için 10–15 kez yıkanır.

Her aşamada lamları emici filtre kâğıdı üzerine dikerek fazla çözelti atılır.

Lamlar kaplanarak veya kaplanmadan incelenebilir.

Boyanmış Preparatın İncelenmesi

Boyalı preparatlarla x100 büyütmele yağ immersiyonlu aydınlık alan objektifi ve en azından x10 büyütmele oküler kullanılmaktadır. Kapatılmamış preparatta veya cam lamelle lens arasına hücrelerle (Yaklaşık 1.5) camın (1.50–1.58) kırılma indeksine (RI) benzer bir RI'ye sahip bir sıvı bulunduğu, daha net görüntüleme elde edilir. Bu sıvı genellikle immersiyon yağı olmaktadır (RI 1.52). Kapama medyumuna benzer kırılma indekslerine sahiptir (1.50–1.55:).

Normal Sperm Morfolojisinin Sınıflandırılması

Sperm, baş, boyun, orta parça, ana parça ve son parçadan oluşmaktadır. Spermin

normal olarak kabul edilmesi için baş, boyun ve kuyruğun normal olması gerekmektedir.

- | | |
|-----------------------------|---|
| Normal baş | <ul style="list-style-type: none"> • Baş düzgün, sınırları düzgün olmalı • Baş şekli oval olmalıdır. • Baş alanının %40–70'ini akrozom kaplamalıdır (44). Akrozom bölgesi; 2'den fazla vakuol içermemeli veya vakuol sperm başının %20'sinden fazlasını kaplamamalıdır. • Post-akrozomal bölgede vakuol olmamalıdır. |
| Orta parça | <ul style="list-style-type: none"> • Orta parça ince, sınırları düzgün olmalı • Orta parçanın uzunluğu yaklaşık sperm başı uzunluğunda olmalıdır. • Orta parçanın ana eksenini sperm başının ana eksenine aynı hizada olmalıdır. |
| Sitoplazmik damlacık | <ul style="list-style-type: none"> • Aşırı rezidüel sitoplazma anormaldir. • Sitoplazmik atık sperm başının üçte birinden daha fazla alanı kaplamamalıdır (45). |
| Ana parça | <ul style="list-style-type: none"> • Uzunluğu boyunca aynı genişlikte olmalı, • Orta parçadan ince ve yaklaşık 45 μm uzunlukta (Baş uzunluğunun yaklaşık 10 katı) olmalıdır. • Kuyruk kırılmamalıdır (Keskin bir açı yapmamalıdır). • Kıvrılmamalıdır (Kendi üstüne geriye doğru halka şeklinde kıvrılabilir). |

Spermin başında belirgin derecede anomali olmadığı sürece sperm başının şekli, boyutundan önemlidir. Sperm boyutlarını belirlemek için okülerde var olan bir mikrometre kullanılabilir.

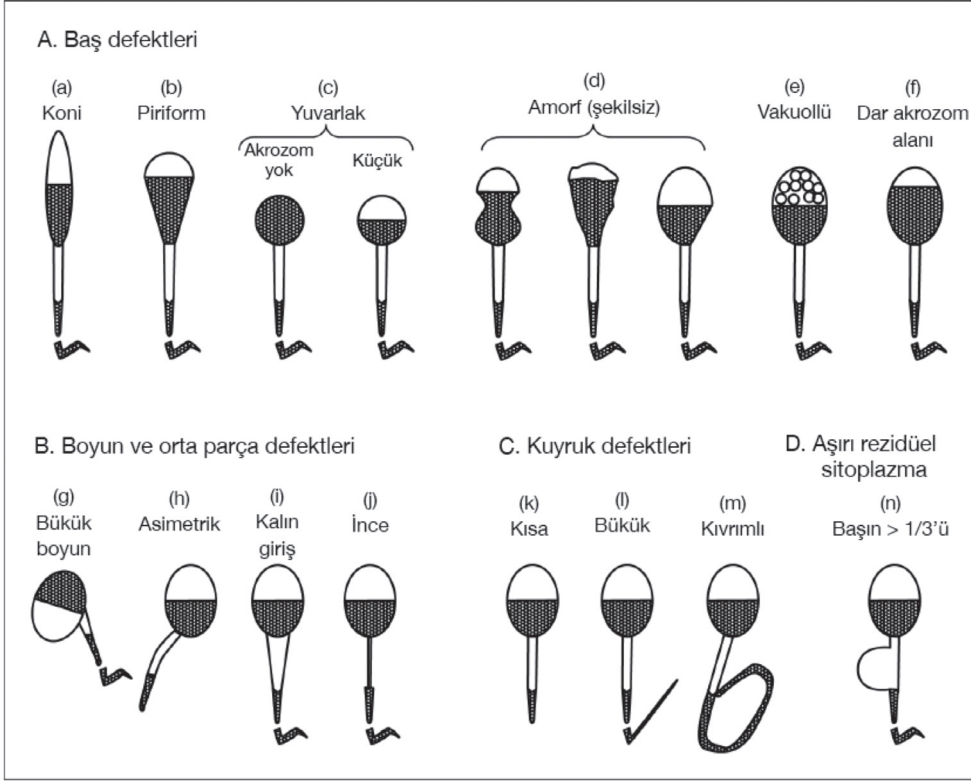
Normal Sperm Boyutları

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı kılavuzunda Papanicolaou boyasıyla bilgisayarlı sistemle sperm boyutları aşağıdaki tabloda olduğu gibi belirtilmiştir (Şekil 13).

	Boyutlar	
Baş Değerlendirilen sperm sayısı: 77	Uzunluk	4.1 μm , %95 CI 3.7–4.7
	Genişlik	2.8 μm , %95 CI 2.5–3.2
	Uzunluk/genişlik	1.5, %95 CI 1.3–1.8
Orta parça Değerlendirilen sperm sayısı: 74	Uzunluk	4.0 μm , %95 CI 3.3–5.2;
	Genişlik	0.6 μm , %95 CI 0.5–0.7.
Kuyruk	Uzunluk	45 μm

Defektler

Baş	<ul style="list-style-type: none"> • Büyük • Küçük • Sivri • Armut şeklinde • Yuvarlak • Amorf • Vakuollü (2 vakuolden fazla veya boyanmamış vakuollü alanlar baş alanının %20'sinden fazlasını işgal etmiş) • Post-akrozomal bölgede vakuoller • Küçük veya büyük akrozom (Baş alanının < %40 veya > %70'ini işgal etmiş) • Çift başlılık veya bunların kombinasyonları.
Boyun ve orta parça	<ul style="list-style-type: none"> • Orta parçanın başa asimetric bağlantısı • Kalın veya düzensiz • Keskin açılı kıvrılmış • Anormal derecede ince veya bunların kombinasyonları.
Ana parça	<ul style="list-style-type: none"> • Kısa, • Birden fazla sayıda • Kırık • Düzgün firkete şeklinde gövde • Keskin açılı bükümler • Düzensiz genişlik • Sarmal veya bunların kombinasyonları.
Aşırı rezidüel sitoplazma (ARS) defekti	Bol miktarda düzensiz boyanmış, sperm başının üçte biri kadar veya daha geniş sitoplazmalı, sıklıkla orta parça kusurlarıyla ilişkilidir.



Şekil 13. İnsan spermatozoasının bazı anormal formlarının şematik resmi. Kruger ve ark.'dan uyarlanmış, Medical'in izniyle yayımlanmıştır.

Aşırı Rezidüel Sitoplazma

Kusurlu spermatogenetik süreçte oluşan bu defekt anormal spermilerin oluşumuna neden olmaktadır. Bol miktarda düzensiz boyanmış, sperm başının üçte biri büyüklüğündeki sitoplazma, "sitoplazma damlacığı" olarak tanımlanmalıdır (46). Sitoplazmik damlacıklar (Baş-boyun birleşim yerinde spermatozoanın orta parçasında membrana bağlı kesecikler) fizyolojik olarak fonksiyonel insan spermının normal bileşenleridir. Sitoplazmik damlacıklar ozmotik açıdan duyarlı oluşumlar olduğu için, rutin havada kurutma işlemleriyle iyi muhafaza edilemezler (47,48). Boyalı preparatlar-

da belirginleşmez, orta parçanın küçük uzantıları olarak görülürler. Tespit edilip boyanmış preparatlarda sitoplazmik damlacıklar, sperm başının üçte birinden küçük olup patolojik oldukları düşünülmez.

Kaynaklar

1. Clark GN. A.R.T. and history, 1678–1978. Hum Reprod. 2006;7:1645–50.
2. Taylor PJ, Martin RH. Semen analysis in the investigation of infertility. Can Fam Physician. 1981;27:113-6.
3. Esteves SC and Agarwal A. Impact of the New WHO Guidelines on Diagnosis and Practice of Male Infertility. The Open Reproductive Science Journal. 2011;3:7-15.

4. World Health Organization: Laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. Geneva: WHO Press, 2010.
5. Björndahl L, Kvist U. Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message. *Reprod Biomed Online*. 2003;7:440-8.
6. Cooper TG. Cytoplasmic droplets: the good, the bad or just confusing ? *Hum Reprod*. 2005;20:9-11.
7. Correa-Perez JR, Fernandez-Peagrina R, Aslanis P, Zavos PM. Clinical management of men producing ejaculates characterized by high levels of dead sperm and altered seminal plasma factors consistent with epididymal necrospermia. *Fertil Steril*. 2004;81:1148-50.
8. De Jonge C, LaFromboise M, Bosmans E, Ombelet W, Cox A, Nijs M. Influence of the abstinence period on human sperm quality. *Fertil Steril*. 2004;82:57-65.
9. Tyler JP, Crockett NG, Driscoll GL. Studies of human seminal parameters with frequent ejaculation II. Spermatozoal vitality and storage. *Clin Reprod Fertil*. 1982;1:287-93.
10. Cooper TG, Keck C, Oberdieck U, Nieschlag E. Effects of multiple ejaculations after extended periods of sexual abstinence on total, motile and normal sperm numbers, as well as accessory gland secretions, from healthy normal and oligozoospermic men. *Hum Reprod*. 1993;8:1251-8.
11. Tyler JP, Crockett NG, Driscoll GL. Studies of human seminal parameters with frequent ejaculation. I. Clinical characteristics. *Clin Reprod Fertil*. 1982;1:273-85.
12. Baker HW, Kovacs GT. Spontaneous improvement in semen quality: regression towards the mean. *Int J Androl*. 1985;8:421-6.
13. Alvarez C, Castilla JA, Martinez L, Ramirez JP, Vergara F, Gaforio JJ. Biological variation of seminal parameters in healthy subjects. *Hum Reprod*. 2003;18:2082-8.
14. Poland ML, Moghissi KS, Giblin PT, Ager JW, Olson JM. Variation of semen measures within normal men. *Fertil Steril*. 1985;44:396-400.
15. Berman NG, Wang C, Paulsen CA. Methodological issues in the analysis of human sperm concentration data. *J Androl*. 1996;17:68-73.
16. Carlsen E, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. *Fertil Steril*. 2004;82:358-66.
17. Castilla JA, Alvarez C, Aguilar J, González-Varea C, Gonzalvo MC, Martínez L. Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters. *Hum Reprod*. 2006;21:847-51.
18. Keel BA. Within- and between-subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors. *Fertil Steril*. 2006;85:128-34.
19. Jones DM. Immobilization of sperm by condoms and their components. *Clinical Reproduction and Fertility*. 1986;4:367-72.
20. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995;332:281-5.
21. Huggins C, Scott WW, Heinen JH. . Chemical composition of human semen and of the secretions of the prostate and seminal vesicles. *AmJ Physiol*. 1942;136:467-73.
22. Brazil C, Swan SH, Drobnis EZ, Liu F, Wang C, Redmon JB, Overstreet JW. Standardized methods for semen evaluation in a multicenter research study. *J Androl*. 2004;25:635-44.
23. Cooper TG, Brazil C, Swan SH, Overstreet JW. Ejaculate volume is seriously underestimated when semen is pipetted or decanted into cylinders from the collection vessel. *J Androl*. 2007;28:1-4.
24. Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M, Hoshino T, Baba K, Matsushita T. Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Hum Reprod*. 2006;21:760-5.
25. Eliasson R. Analysis of semen. Burger H, de Kretser D, eds. *The testis*. New York, Raven Press: 1981;381-99.
26. Corea M, Campagnone J, Sigman M. The diagnosis of azoospermia depends on the force of centrifugation. *Fertil Steril*. 2005;83:920-2.
27. Lindsay KS, Floyd I, Swan R. Classification of azoospermic samples. *Lancet*. 1995;345:1642.
28. Jaffe TM, Kim ED, Hoekstra TH, Lipshultz LI. Sperm pellet analysis: a technique to de-

- tect the presence of sperm in men considered to have azoospermia by routine semen analysis. *J Urol.* 1998;159:1548-50.
29. Mortimer D. *Practical laboratory andrology.* Oxford, Oxford University Press. 1994.
 30. Cooper TG, Yeung CH. Computer-aided evaluation of assessment of "grade a" spermatozoa by experienced technicians. *Fertil Steril.* 2006;85:220-4.
 31. Björndahl L, Söderlund I, Kvist U. Evaluation of the one-step eosin-nigrosin staining technique for human sperm vitality assessment. *Hum Reprod.* 2003;18:813-6.
 32. Jeyendran RS, Van der Ven HH, Perez-Pelaez M, Crabo BG, Zaneveld LJ. Development of an assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to the other semen characteristics. *J Reprod Fertil.* 1984;70:219-28.
 33. Hossain AM, Rizk B, Barik S, Huff C, Thorneycroft IH. Time course of hypo-osmotic swellings of human spermatozoa: evidence of ordered transition between swelling subtypes. *Hum Reprod.* 1998;13:1578-83.
 34. Carreras A, Ramirez JP, Mendoza C. Sperm plasma membrane integrity measurement: a combined method. *Andrologia.* 1992;24:335-40.
 35. Tomlinson MJ, Barratt CL, Cooke ID. Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility. *Fertil Steril.* 1993;60:1069-75.
 36. Johansson E, Campana A, Luthi R, de Agostini A. Evaluation of "round cells" in semen analysis: a comparative study. *Hum Reprod Update.* 2000;6:404-12.
 37. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril.* 1995;63:1143-57.
 38. Rose NR, Hjort T, Rümke P, Harper MJK. Techniques for detection of iso- and auto-antibodies to human spermatozoa. *Clin. Exp. Immunol.* 1976;23:175-99.
 39. Fredricsson B, Bjork G. Morphology of post-coital spermatozoa in the cervical secretion and its clinical significance. *Fertil Steril.* 1977;28:841-5.
 40. Menkveld R, Kruger TF. Basic semen analysis. In: Acosta AA et al., eds. *Human spermatozoa in assisted reproduction.* Baltimore, Williams & Wilkins: 1990;8-84.
 41. Menkveld R, Franken DR, Kruger TF, Oehninger S, Hodgen GD. Sperm selection capacity of the human zona pellucida. *Mol Reprod Dev.* 1991;30:346-52.
 42. Liu DY, Baker HW. Morphology of spermatozoa bound to the zona pellucida of human oocytes that failed to fertilize in vitro. *J Reprod Fertil.* 1992;94:71-84.
 43. Meschede D, Keck C, Zander M, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Influence of three different preparation techniques on the results of human sperm morphology analysis. *Int J Androl.* 1993;16:362-9.
 44. Menkveld R, Wong WY, Lombard CJ, Wetzel AM, Thomas CM, Merkus HM. Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Hum Reprod.* 2001;16:1165-71.
 45. Mortimer D, Menkveld R. Sperm morphology assessment—historical perspectives and current opinions. *Journal of Andrology.* 2012;22:192-205.
 46. Cooper TG, Barfield JP, Yeung CH. Changes in osmolality during liquefaction of human semen. *Int J Androl.* 2005;28:58-60.
 47. Cooper TG, Yeung CH, Fetic S, Sobhani A, Nieschlag E. Cytoplasmic droplets are normal structures of human spermatozoa but are not well preserved by routine procedures for assessing sperm morphology. *Hum Reprod.* 2004;19:2283-8.
 48. Chantler E, Abraham-Peskir JV. Significance of midpiece vesicles and functional integrity of the membranes of human spermatozoa after osmotic stress. *Andrologia.* 2004;36:87-93.

Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi

Dr. Mustafa Zafer Temiz, Dr. Engin Kandıralı, Dr. Atilla Semerciöz

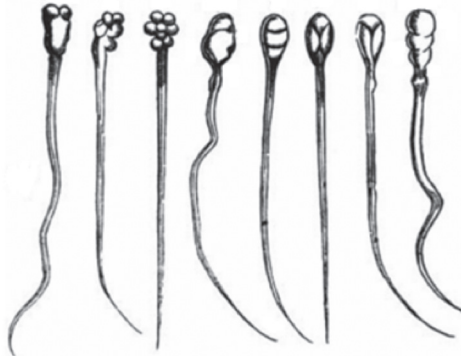
İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde ilk yapılacak laboratuvar tetkiki semen analizidir (1). Semen analizinin tarihi, spermatozoanın ilk keşfinin yapıldığı dönemlere kadar uzanmaktadır. Buna göre, 17. yüzyılda mikroskobun muciti Antonie Van Leeuwenhoek, erkek semeninde küçük hayvancıklar gördüğünü ifade ederek spermatozoayı tanımlayan ilk araştırmacı olmuştur (Şekil 1) (2).

Sperm morfolojisinin değerlendirilmesinde tarihsel gelişim incelendiğinde, iki ayrı dönemden bahsedilebilir. İlki morfolojik değerlendirmede kesin kriterlerin olmadığı, erken başlangıç yakla-

şımları olarak adlandırılan başlangıç dönemi, diğeri ise internal servikal os'dan toplanan postkoital semen örneklerindeki morfolojilerin baz alındığı kesin kriterlerin (Strict Criteria) tanımlanmasından sonraki dönemdir.

Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesinde Başlangıç Yaklaşımları

Macomber ve Sanders, 1929'da semen analizinin klinik önemini göstererek modern semen analizinin ilk tanımlayıcısı olmuşlardır (3). Semen parametrelerinin araştırıldığı başlangıç değerlendirmelerinde, birinci sırada sperm konsantrasyonu, daha sonra ise sperm motilitesi gösterilmiş olup sperm morfolojisi dikkate alınmamıştır. Daha sonra bazı araştırmacılar, sperm morfolojisi ile ilgilenmişlerdir. Bununla ilişkili olarak, 1930'da Cary ve Moench, 1937'de Williams ve 1944'de ise Hammen ilk olarak sperm morfolojisinin önemini altını çizen araştırmalarda bulunarak morfoloji değerlendirmelerinde farklı kriterler ve boyama tekniklerini kullanmışlardır (4-7). Özellikle, Williams sperm morfolojik değerlendirmesinde objektif kriterlerin gerekliliğini savunmuş ve farklı çalış-



Şekil 1. Leeuwenhoek tarafından çizilen ilk spermatozoa şekilleri (2).

maların değerlendirilmesi ile uniform bir morfolojik değerlendirme yöntemi-ne ulaşılabileceğini belirtmiştir. Ayrıca, semen analizinde morfolojik değerlendirme öncesinde semen örneğinin hazırlanmasına dair ilk görüşlerini de yayımlamıştır (6). Literatürde, sperm morfolojisinin fertil ve infertil erkeklerde farklı olduğunu göstererek tanıdaki önemli rolünü ilk olarak 1951 yılında MacLeod ve Gold belirtmiş ve çeşitli sperm baş anomalilerini saptamışlardır. Buna karşın, orta kısım ve kuyruk anomalilerini incelememişlerdir (18).

Morfoloji değerlendirmesinde, daha iyi standardizasyon için çalışmalarda bulunan Eliasson, ayrıntılı morfolojik özellikleri tanımlayıp tam morfolojik incelemenin önemini belirterek baş, orta kısım ve kuyruk morfolojilerinin birlikte değerlendirilmesini savunmuştur. Normal spermatozoa morfolojisi için; bir bütün olarak baş, orta kısım ve kuyruk kısmının hiçbirinde anormallik olmadığını göstermesi gerektiğini ileri sürmüştür. Ayrıca, sperm morfolojik incelenmesinde mümkünse spermatozoa boyutlarının ölçümünü de gerekli görmüştür. Eliasson, semen morfolojisi incelemelerinde, anormal morfolojileri saptayıp, sınırda anomalileri normal olarak kabul etmiştir (9). Freund isimli araştırmacı ise 1966'da 47 laboratuvarın katılımıyla tasarlayıp yönettiği çalışması sonucunda; sperm morfolojik değerlendirilmesinin kişiye bağlı, subjektif bir yöntem olduğunu bildirmiştir (10). Ardından, 1975'de yayımlanan "Progress in Infertility" adlı kitabın Eliasson tarafından yazılan semen analizi bölümünde, literatürde birçok bozuk morfolojik spermatozoa tipinin tanımlandığı ancak normal spermatozoa morfolojisinin uniform olarak tanımlanmasında belirgin bir eksiklik olduğu bildirilmiştir (11). Sherins

ve Howards isimli araştırmacılar, 1978'de; sperm konsantrasyonu ve normal morfoloji yüzdelerinin in-vivo fertilizasyonla korele olan en iyi semen parametreleri olduğunu ortaya koymuşlardır (12). Rogers ve arkadaşları ise semen analizinde azalmış normal sperm morfolojisinin tek parametre olarak, klinik infertilitenin iyi bir göstergesi olduğunu saptamışlardır (13). Sperm morfolojisinin fertilizasyonda önemini gösteren çalışmalar çoğaldıkça, değerlendirmede daha objektif kriterlere ihtiyaç duyulmuştur.

Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesinde Kesin Kriterler

Literatürde erkek fertilitesi ile ilgili çalışmalar arttıkça sperm morfolojisinin önemi daha iyi anlaşılmış olmakla birlikte, değerlendirme için hangi parametrelerin kullanılacağı tartışma konusu olmuştur. Başlangıç semen analizi değerlendirmelerinde, semen örnekleri, mastürbasyonun ahlaki olarak uygun karşılanmaması nedeniyle postkoital servikal mukustan alınmıştır (14). Daha sonraları, mastürbasyonla alınan semen örneklerinin de incelenmesi ile sperm morfolojisi hakkında daha yeni bilgiler elde edilmeye başlanmıştır. Böylece, normal morfoloji değerlendirilmesinde daha belirgin parametreler oluşturulması gündeme gelmiştir. Cary ve Hotchkiss, mastürbasyon sonrası alınan semen örneklerinde motilite oranını azaltan çok sayıda anormal morfolojili spermatozoa saptarken, aynı çiftlerden postkoital toplanan örneklerde anormal morfoloji oranının çok az olduğunu saptamışlardır. Buna göre, anormal morfolojili spermlerin fertilitede etkin olmadığını düşünmüşlerdir (15). Fredricsson ve Sennerstam, servikal mukustan alınan örneklerdeki spermatozoaların fertilizasyon yeteneklerinin seminal semende bulunan spermatozoalara göre

daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (16). Bir başka çalışmada, Fredricsson ve Björk, postkoital vajen içerisinden ve masturbasyon ile toplanan semen örneklerinde aynı spermatozoa morfolojilerini saptarken, postkoital servikal sıvıdan toplanan semen örneklerinde önemli derecede daha iyi morfolojiye sahip spermatozoalar saptamışlardır. Servikal sıvıda anormal morfolojili spermatozoaların daha az saptanmasını, anormal spermatozoaların servikal sıvıya penetrasyon yeteneklerini kaybetmeleri ile açıklamışlardır (17). Aynı şekilde, Mortimer ve arkadaşları ile Katz ve arkadaşları da servikal mukustaki spermatozoaların daha iyi morfolojilere sahip olduğunu göstermişlerdir (18,19). Aynı dönemde, Tygerberg Hastanesi androloji kliniğinde de semen analizi incelemeleri başlatılmış, semen örnekleri rutin olarak vajen, ekstoserviks ve endoserviksten alınmıştır. Alınan örneklerden ayrı ayrı preparatlar hazırlanmış ve sperm sayısı ile motilitesini belirlemek üzere x40 büyütmede incelenmiştir (20,21). Bu çalışmalar sonunda, 1970 yılının ortalarında, Tygerberg Hastanesi'nde Menkveld isimli araştırmacı sperm morfolojisi ile ilgilenmeye başlamıştır. Alınan semen örneklerini Papanicolaou boyası ile boyadıktan sonra immersiyon yağlı x100 büyütmede morfolojilerini değerlendirmiştir. Vajenden, endoservikse doğru alınan semen örneklerini değerlendirdiğinde, morfolojide belirgin iyileşme dikkatini çekmiştir. Endoservikte spermatozoalar belirgin derece düzgün ve homojen morfolojilere sahip olduğundan Menkveld daha önceki normal morfoloji kriterlerinin oldukça iyimser olduğuna inanmıştır (22). Menkveld, sperm morfolojisi ile ilgili araştırmaları için Avrupa'da birçok androloji laboratuvarında çalışma yaptıktan sonra 1987 yılında yayımlanan tezinde daha kesin morfoloji

kriterlerinden bahsetmiş, daha objektif ve net kriterler için endoservikte saptanan sperm morfolojilerinin temel alınmasını önermiştir (23). Menkveld ve arkadaşları daha katı bir morfolojik değerlendirmede bulunarak, morfolojik özellikleri ve ölçüleri ilk kez tanımlayan Elliasson'dan farklı olarak sınırda normal morfolojilerin anormal olarak değerlendirilmesini savunmuşlardır (24). Daha sonra, insan zona pellusidasının, tanımladıkları katı değerlendirmeye göre normal morfolojik yapıya sahip spermatozoalara selektif olduğunu göstermişlerdir (25). Kruger isimli araştırmacı ise 1986'da, Menkveld'in tezinde tanımladığı kriterlerin temel alınmasıyla oluşturulan kesin kriterlerin fertilizasyondakini önemini göstermiştir (26). Menkveld, 1990 yılında sperm morfolojisinin değerlendirmesinde kullandığı kesin kriterleri "Strict kriterleri" olarak literatüre kazandırmıştır (23). Kruger ve Tygerberg kriterleri olarak nitelendirilen "Strict kriterlerinin" geçerliliği sonraki yıllarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (27-29). Günümüzde kesin kriterler; Kruger kriterleri veya Tygerberg kriterleri olarak adlandırılrsa da Menkveld bu kriterleri ilk olarak tanımlayan kişi olmuştur. Sonuç olarak, Menkveld ve Kruger, aynı androloji kliniğinde birlikte çalışarak kesin kriterleri şekillendiren ve klinik değerini ortaya koyan önemli araştırmalarda bulunmuşlardır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1980'de yayınladığı "Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction" adlı ilk kitapçığında ve 1987'deki ikinci baskısında erken yaklaşım olarak nitelendirilen morfolojik değerlendirmeleri benimsemiştir. Ancak 1990'da, Menkveld, Kruger ve arkadaşlarının kesin kriterleri açıklamalarından sonra, 1992

kitapçığında, ilk kez kesin kriterlerden bahsedilmiş olup, 1999'daki baskıda kesin kriterler önerilen yöntem olarak vurgulanmıştır. WHO, 2010 yılında basılan kitapçığında, standart yöntem olarak kesin kriterleri belirtmiştir (30). Kesin kriterlere göre sınırda ya da hafif anormal olan spermatozoalar anormal olarak kabul edilmektedirler. Bu kriterleri kullanarak Kruger ve arkadaşları sperm sayısı 20 milyon/ml'nin ve motilitesi %30'un üzerinde olan bir grup erkekte normal sperm morfolojisi oranı %14'ten az ise invitro fertilizasyon (IVF) ile gebelik oranının %37, %14'ün üzerinde ise %91 olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı grup, normal formu %4'ten az olanlarda gebelik oranının %7.6 ve %4 ile %14 arasında olanlarda ise %63.9 olduğunu göstermiştir (26). Geçmiş yıllarda, düşükler ve anormal sperm morfolojisi arasında herhangi bir ilişki bulunmadığının bildirilmesine rağmen yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu ilişkiden bahsedilmektedir (31). Yardımcı üreme teknikleri uygulanan 126 çiftin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, morfoloji değerlerinin bozulması ile gebelik oranlarının azaldığı, buna karşılık düşük oranlarının artarak %30.77'ye kadar çıktığı belirtilmektedir (32).

Semen Analizinde Sperm Morfolojisinin İncelenmesi

Semen analizi, semenin toplanmasından sonra çeşitli aşamaları içermektedir. Her bir semen parametresi için farklı aşamalarda değerlendirme yapılır. Örneğin; Likefaksiyon, semen volümü, pH ölçümü, sperm sayısı ve motilitesi gibi birçok önemli parametre, örnek toplandıktan sonraki ilk 30 ile 60 dakika arasında değerlendirilir. Morfolojik değerlendirme ise çeşitli hazırlıklar sonrası yapılır.

Başlangıçta, ilk 30-60 dakika arasında semenden yayma preparat hazırlanır, daha sonra yayma preparatlarının fiksasyonu ve boyanmasını takiben sperm morfolojisi değerlendirilir. Yayma preparat hazırlanmasından sonra uygulanan fiksasyon ve boyama işlemleri semenin toplanmasından dört saat sonra gerçekleştirilir (33).

Sperm morfolojisinin belirlenmesi için aşağıdaki aşamalar gerçekleştirilir:

- Bir lam üzerine semen sürüntüsünün hazırlanması (Aynı numuneden iki eş semen sürüntüsü hazırlanır ve bundan sonraki aşamalar ikisi için ayrı ayrı uygulanır.)
- Lam havada kurumaya bırakılır, fiksasyon edilir ve boyama uygulanır.
- Lam uzun süre saklanacaksa, üzerine lamel koyarak bekletilmelidir.
- Aydınlık alan mikroskopunda, immersion yağında x1000 büyütmede lam incelenir.
- Normal ve anormal formların yüzdesinin belirlenebilmesi için 200 kadar sperm değerlendirilir.
- Aynı numuneden alınan iki eş örneğin değerlendirme sonuçları birbiri ile korele ise hesaplamaya başlanır, değil ise lamlar tekrar incelenir.

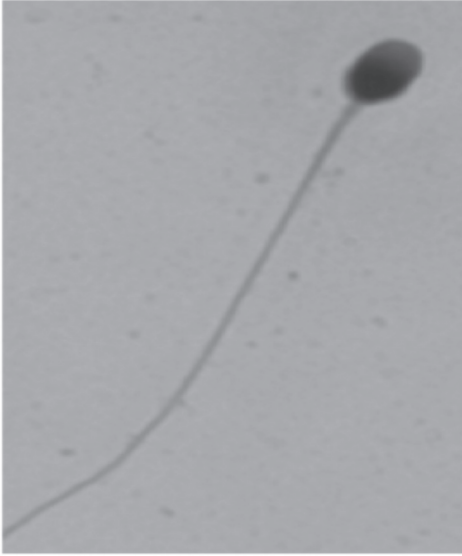
Düşük sperm konsantrasyonları varlığında, numune santrifüj ile konsantre hale getirilerek yukarıdaki aşamalar uygulanır. Semen numuneleri lam üzerinde havada kurutulduktan sonra, sperm morfolojisinin ayrıntılı tanımlanması için fiske edilerek boyanır. WHO, "Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction" kitapçığının 2010 yılındaki son baskısında, bu amaçla Papanicolaou, Shorr veya Diff-Quick boyaları önerilmektedir (33). Boyama amaçlı, ticari preparatlar da mevcuttur. Bu prepa-

Tablo 1. Kruger kriterlerine göre normal sperm morfolojisi

Baş	Uzunluk 4-5 mikron Genişlik 2.5-3.5 mikron
Akrozom	Başın %40-70'ini oluşturmali
Orta parça	Genişlik 1 mikron Uzunluk baş uzunluğunun 1.5 katı kadar
Kuyruk	Boyu yaklaşık 45 mikron Uniform Orta parçadan daha ince Kıvrılmamış ve kırık içermeyen yapıda
Sitoplazmik damlacık	Baş alanının %50'sinden az

ratlarda, önceden hazırlanmış fiksatif ve boyalı lamlara semen damlası damlatılarak inceleme yapılır. Ancak, morfolojik değerlendirme hakkında ayrıntılı bilgi vermediklerinden önerilmemektedirler (33). Papanicolaou yöntemi, sperm morfolojisinin analizinde en değerli yöntemdir (9,24). Eliasson, yaptığı çalışmalarda, daima Papanicolaou yönteminin kullanılmasını önermiştir (9). Mortimer ile Menkveld ve arkadaşları da Papanicolaou yöntemini önermişlerdir (24,34). Ayrıca, Papanicolaou yöntemiyle boyanan lamlar tespit sıvıları ile muamele edildiklerinde uzun süre saklanabilirler. Ancak, karmaşık olması ve uzun işlem süresi dezavantajdır. Shorr boyama yöntemi de Papanicolaou yöntemi kadar başarılı morfolojik değerlendirmeye olanak sağlar. Uygulanması Papanicolaou yöntemine göre nispeten daha basit ve daha kısa sürelidir (35). Dünya Sağlık Örgütü, 1987 baskılı kitapçığından bu yana Papanicolaou yöntemini standart yöntem olarak önermektedir (36). Papanicolaou yönteminde, yaklaşık uygulama süresi iki saat iken, Diff-Quick yönteminde bu süre 10 dakikadır. Bu nedenle, günümüzde özellikle aynı gün sonuç veren laboratuvarlar başta olmak

üzere, birçok merkezde en sık uygulanan yöntemdir. Bu yöntemin kullanılmasıyla bazı durumlarda, arka planda fazla koyu boya tutulmasından dolayı Papanicolaou yöntemine göre daha düşük kalitede sonuçlar alınabilmektedir (37). Boyanmış preparatların incelenmesi x100 büyütme yağ immersiyonlu aydınlık alan objektifi veya en azından x10 büyütme oküler kullanılarak yapılmalıdır. Morfolojik inceleme yapılırken daha önce tanımlanmış çeşitli yöntemler ve kriterler kullanılabilir. Dünya Sağlık Örgütü kitapçığının 2010 baskısında Kruger ve Menkveld tarafından geliştirilen kesin kriterler önerilmektedir (33). Kruger kesin kriterlerine göre; normal spermatozoa, oval konfigürasyonlu ve sınırları düzgün baş kısmına sahip olmalıdır. Baş kısmın uzunluğu 4-5 mikron, genişliği 2.5-3.5 mikron ve genişlik/uzunluk oranı ise 1.50-1.75 arasında olmalıdır. Akrozom net seçilebilmeli ve baş kısmının %40-70 kadarını oluşturmali (Şekil 2 ve Şekil 3). Ayrıca, normal spermatozoada boyun, orta kısım ve kuyruk kısımlarında kusur olmamalı ve sitoplazmik damlacık sadece baş alanının orta kısmında bulunmalıdır (24) (Tablo 1).



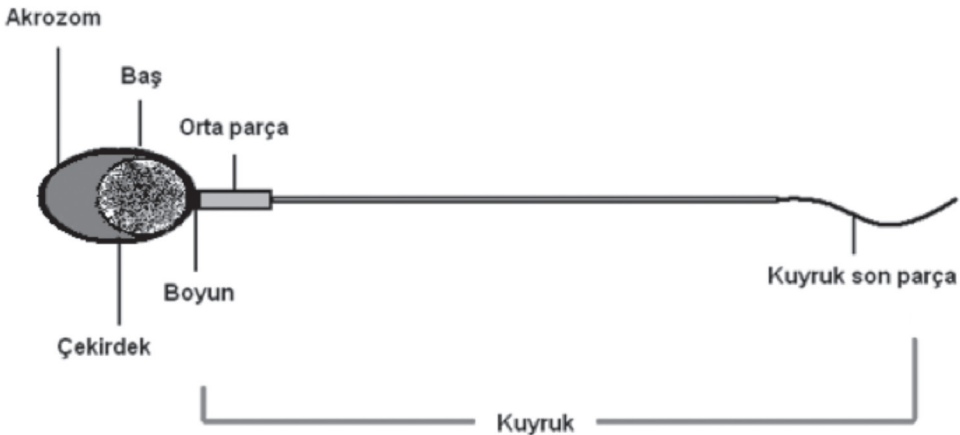
Şekil 2. Normal spermatozoa

Kruger'e göre bunların dışında kalan ara formlar anormal kabul edilir. Kruger, tanımlamış olduğu kriterlere göre normal morfolojinin %4'den az olduğunda IVF ile gebelik oranlarının anlamlı olarak düşük bulunduğunu belirtmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 kılavuzunda, normal sperm morfolojisi

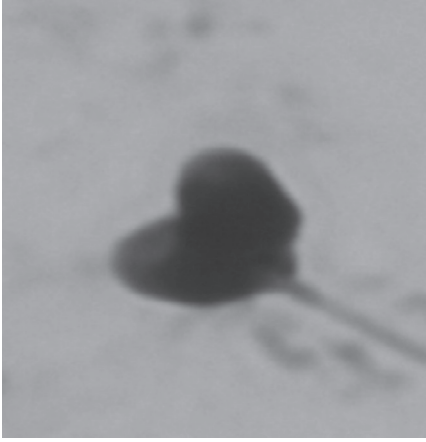
için kabul edilen alt sınır, Kruger kesin kriterlerine göre %4'tür (33,38).

Sperm Malformasyonlarının Tipleri

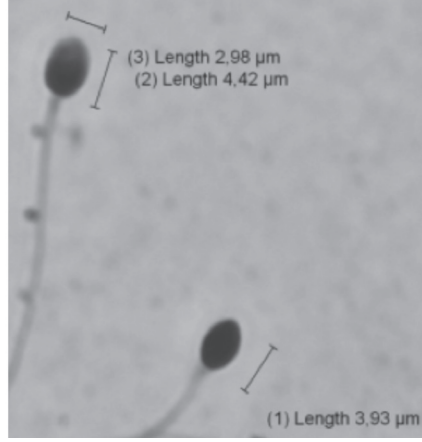
- Baş Defektleri:** Büyük ya da küçük, konik, piriform, yuvarlak, amorf, vakuollü (>2'den fazla vakuol, vakuoller alan boyanması %20'den fazla), çift başlı veya bunların kombinasyonu (33) (Şekil 4).
- Boyun ve Orta Kısım Defektleri:** Başın asimetrik olarak orta parçaya girmesi, kalın ya da düzensiz olması, ince olması veya bunların kombinasyonu (33) (Şekil 5).
- Kuyruk Defektleri:** Kısa, birden çok, kırık, keskin açılı, koil şekilli, düzensiz ve bunların kombinasyonları (33) (Şekil 6).
- Fazla Sitoplazma Kalıntısı:** Spermatogenez sürecinde üretilen anormal spermatozoa ile ilgilidir. Büyük miktarda düzensiz sitoplazma bulunmaktadır ve orta kısım defektleri ile ilgilidir. Bu anormal aşırı artmış sitoplazma, sitoplazmik droplet değildir (33).
- Akrozom Defektleri:** Akrozoma ait ana yapısal defektler; akrozomun



Şekil 3. Normal spermatozoanın bölümleri



a)



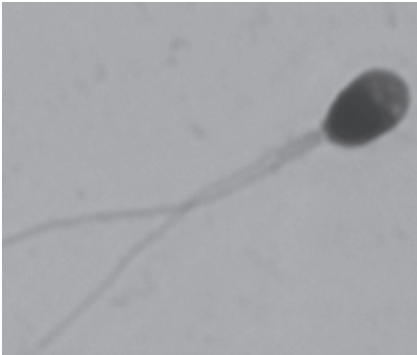
b)

Şekil 4. a) Çift başlı sperm b) Küçük başlı sperm.

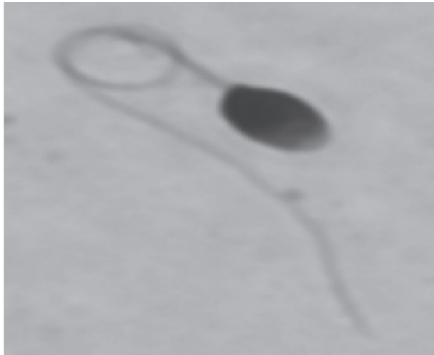


Şekil 5. Sperm boynunda kıvrılma defekti

kısmi yokluğu, komplet yokluğu, intranükleer inklüzyonların varlığı, akrozomun dejenerasyonu ve hipoplazisi olarak bilinmektedir (Şekil 7). Bu patolojide, sperm hareketli olmasına rağmen akrozom eksikliğine bağlı olarak akrozom reaksiyonu ve dolayısı ile oosit aktivasyonu olmayacaktır. Spermin akrozomsuz olması nükleer yapıyı değiştirmekte ve kendini globozoospermi (Yuvarlak başlı

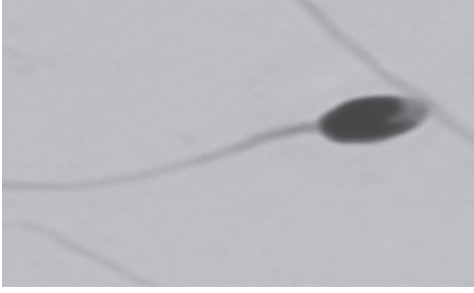


a)

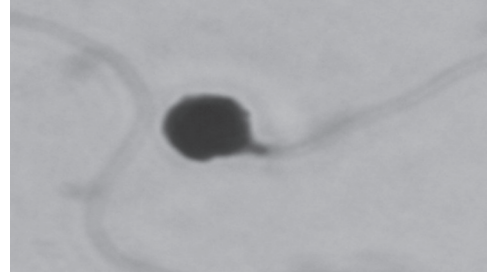


b)

Şekil 6. a) Çift kuyruklu sperm b) Kıvrık kuyruk.



Şekil 7. Sperm akrozom defekti (Sperm akrozom alanında heterojenite)

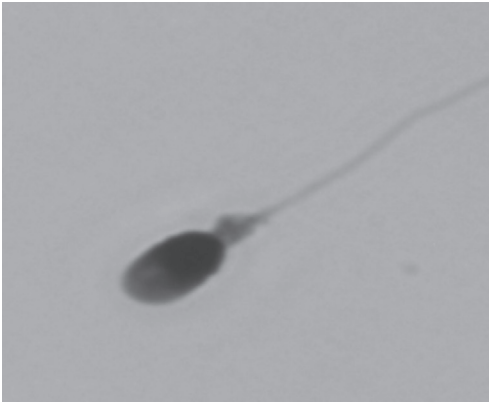


Şekil 8. Globozoospermi

sperm) olarak adlandırılan “küfe biçimli baş” görüntüsüyle göstermektedir (Şekil 8). Akrozom reaksiyonu olmaması ve dolayısı ile spontan fertilizasyon olmaması nedeniyle olguların tedavisinde, gebelik için intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) kullanılmaktadır. Bu anomali, genel popülasyonda %0.1-0.5 oranında görülürken infertil olgularda %2-3’e kadar çıkabilmektedir (39).

- 6. Sitoplazmik Damla (Droplet):** Sitoplazmik damla, seminifer tübül tarafından salgılanan spermatozoa içinde, küçük sitoplazmik kitle ola-

rak bilinmektedir (Şekil 9). Bu yapı lizozomal enzimden zengindir. Sitoplazmik artıklar boyun, orta parça ve bazen de kuyrukta görülebilmekte ve bu hali ile boyun ya da orta parça anomalisi gibi algılanabilmektedir. Ejakülatta dropletlerin varlığı, yoğun dış fiberler ve fibröz kılıf gibi yapıların eliminasyonuna bağlı epididimal fonksiyon bozukluğu ve fertilizasyonun azalması ile birliktelik göstermektedir (41). Kruger kriterlerine göre sitoplazmik damlalar normal sperm baş alanının %50’si kadar olmalıdır (38).



a)



b)

Şekil 9. a) Proksimal sitoplazmik damlacık b) Distal sitoplazmik damlacık

Sperm Morfoloji İndeksleri

Son zamanlarda, rutin semen analizinde değerlendirilmeyen bazı sperm defekti indeksleri de klinik pratikte kullanılmaktadır. Bunlar, teratospermik indeks ve sperm deformite indeksleridir. Teratospermi indeksi (TZI), ilk olarak 1992'de WHO semen analizi kitapçığı ile 1996'da Kruger ve Menkveld tarafından tanımlanmıştır. Defekt sayısının defektlı sperm sayısına bölünmesi ile edilir. $TZI > 1.6$ olan olgularda gebelik şansının düşük olduğu belirtilmektedir (41). Sperm deformite indeksi ise (SDI) defekt sayısının toplam sperm sayısına bölünmesi ile elde edilir. $SDI > 1.6$ olan olguların da fertilizasyon oranlarında düşme saptanmıştır (42). Bir diğer parametre olan akrozomal indeks; normal akrozomal morfolojiye sahip sperm yüzdesi olarak hesaplanır ve ilk defa Menkveld tarafından tanımlanmıştır. Akrozomal indeksi $< 5\%$ olan olgularda, gebelik oranlarının belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir (43).

Spermin morfolojik bozuklukları izole astenozoospermi şeklinde de kendini gösterebilir. Azalmış veya kaybolmuş motilite durumlarında birçok aksone-mal defektin varlığı rapor edilmiştir. Aksonemal anomaliler, mikrotübüllerin sayısal veya pozisyonel anomalileri ve/veya dış veya iç dinein kollarının yokluğundan kaynaklanmaktadır (44,45). Sperm morfolojisi, "Strict kriterleri" ile değerlendirildiğinde, fertil ve infertil erkeklerin ayırt edilmesindeki en önemli semen parametresidir (28). Ancak, tek başına veya birlikte değerlendirildiklerinde, hiçbir semen parametresi kesin olarak infertilite tanısı koyduramamaktadır (28,29). Sperm morfolojisindeki bozulma ile gebe kalma olasılığında azalma ve ilk gebeliğe kadar geçen sürede uzama olduğu gösterilmiştir (46).

Bilgisayar Destekli Semen Analizi

Tam veya yarı-otomatik sperm analiz tekniklerinin tümüne birden bilgisayar-yardımlı sperm analizi (Computer-Aided Aperm Analysis-CASA) adı verilmektedir. CASA tekniklerine, WHO 2010 yılı kılavuzunda "opsiyonel prosedürler" başlığı altında tartışılır olarak yer verilmiştir (33). CASA ile sperm konsantrasyon ve motilite ölçümlerinin en az klasik manuel yöntem kadar güvenilir bir şekilde, üstelik çok daha kısa sürede yapılabildiği kanıtlanmıştır (47). CASA ile sperm morfolojisi daha objektif değerlendirilebilmekte, manuel sistemlere nazaran daha kesin ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edilebilmektedir (48). CASA ile yapılan morfolojik değerlendirmelerin sonuçları odaklama, aydınlatma, örnek hazırlama ve boyamadaki metodolojik tutarsızlıklar nedeniyle hatalı sonuçlanabilir (49). Yapılan bir çalışmada, CASA ile yapılan morfolojik değerlendirmede hesaplanan normal sperm morfoloji sonuçlarının in vitro fertilizasyon ve gebelik başarısıyla yakın ilişkisi gösterilmiştir. Buna karşın, benzer çalışmalara ihtiyaç olduğu da vurgulanmıştır (50). CASA ile ilgili veriler henüz net ve kesin olmadığından günümüzde kullanımı yaygın değildir.

Kaynaklar

1. Sabanegh E, Agarwal A. Chapter 21: Male Infertility. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2012;616-47.
2. Chemes EH, Rawe YV. Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. Hum Reprod Update. 2003;9:405-28.
3. Macomber D, Sanders MB. The spermatozoa count: its value in the diagnosis, prog-

- nosis and treatment of sterility. *N Engl J Med.* 1929;200:981-4.
4. Cary WH. Sterility diagnosis: the study of sperm cell migration in female secretions and interpretation of findings. *NY State J Med.* 1930;30:131-6.
 5. Moench GL, Holt H. Sperm morphology in relation to fertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1931;22:199-210.
 6. Williams WW. Spermatic abnormalities. *N Engl J Med.* 1937;217:946-51.
 7. Hammen R. Studies on impaired fertility in man with special reference to the male. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1944;24:1-205.
 8. MacLeod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. IV. Sperm morphology in fertile and infertile marriage. *Fertil Steril.* 1951;2:394-414.
 9. Eliasson R. Standards for investigation of human semen. *Andrologie.* 1971;3:49-64.
 10. Freund M. Standards for the rating of human sperm morphology. *Int J Fertil.* 1966;11:97-118.
 11. Eliasson R. Analysis of semen. In: Behrman SJ, Kistner SW, editors. *Pro Infertility.* 2nd ed. Boston, CA: Little, Brown & Co.; 1975.691-713.
 12. Sherin RJ, Howards SS. Male infertility, in Harrison JH, Gitter RF, Perlmutter AD (eds): *Campbell's Urology.* Philadelphia, WB Saunders Co, 1978;715-76.
 13. Rogers BJ, Bentwood BJ, Van Campen H, Helmbrecht G, Soderdahl D, Hale RW. Sperm morphology assessment as an indicator of human fertilizing capacity. *J Androl.* 1983;4:119-25.
 14. Menkveld R, Kruger TF. Basic semen analysis. In: Acosta AA, Swanson RJ, Ackerman SB, Kruger TF, van Zyl JA, Menkveld R, editors. *Human Spermatozoa in Assisted Reproduction.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1990;68-84.
 15. Cary WH, Hotchkiss RS. Semen appraisal. A differential stain that advances the study of cell morphology. *JAMA.* 1934;102:587-90.
 16. Fredricsson B, Sennerstam R. Morphology of live seminal and postcoital cervical spermatozoa and its bearing on human fertility. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63:329-33.
 17. Fredricsson B, Björk G. Morphology of post-coital spermatozoa in the cervical secretion and its clinical significance. *Fertil Steril.* 1977;28:841-5.
 18. Mortimer D, Leslie EE, Kelley RW, Templeton AA. Morphological selection of human spermatozoa in vivo and in vitro. *J Reprod Fertil.* 1982;64:391-9.
 19. Katz DF, Diel L, Overstreet JW. Differences in the movement of morphologically normal and abnormal human seminal spermatozoa. *Biol Reprod.* 1982;26:566-70.
 20. Van Zyl JA. The Role of the Spermogram With Regard to Infertility [dissertation] (in Afrikaans). University of Stellenbosch, South Africa; 1975.
 21. Van Zyl JA. The infertile couple. Part II. Examination and evaluation of semen. *S Afr Med J.* 1980;57:485-91.
 22. Mortimer D, Menkveld R. Sperm morphology assessment historical perspectives and current opinions. *J Androl.* 2001;22:192-205.
 23. Menkveld R. An Investigation of Environmental Influences on Spermatogenesis and Semen Parameters [dissertation] (in Afrikaans). Faculty of Medicine, University of Stellenbosch, South Africa; 1987.
 24. Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod.* 1990;5:586-92.
 25. Menkveld R, Franken DR, Kruger TF, Oehninger S. Sperm selection capacity of the human zona pellucida. *Mol Reprod Dev.* 1991;30:346-52.
 26. Kruger TF, Menkveld R, Stander FSH, Lombard CJ, Van Der Merwe JP, Van Zyl JA, Smith K. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1986;46:1118-23.
 27. Shahdokht M, Hamed B, Zolghadri J, Mojtahedi K, Asadi N. The effect of sperm morphology on IUI outcome in cases with unexplained and male factor infertility. *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* 2010;8:41-4.
 28. Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update.* 1998;4:73-82.
 29. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C. Na-

- tional Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med.* 2001;345:1388-93.
30. Menkveld R, Holleboom CA, Rhemrev JP. Measurement and significance of sperm morphology. *Asian J Androl.* 2011;13:59-68.
 31. Van der Merwe FH, Kruger TF, Oehninger SC, Lombard CJ. The use of semen parameters to identify the subfertile male in the general population. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59:86-91.
 32. Ambe AK, Mondragon EC, Gonzales SE. Impact of spermatozoid head anomalies as predictor factor of nondetermined infertility. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76:151-5.
 33. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
 34. Mortimer D. Practical Laboratory Andrology. New York, NY: Oxford University Press; 1994.
 35. Meschede D, Keck C, Zander M, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Influence of three different preparation techniques on the results of human sperm morphology analysis. *Int J Androl.* 1993;16:362-9.
 36. Aydos K. Erkek infertilitesi. Temel Üroloji Kitabı. Editörler: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Üçüncü baskı. Güneş Tıp Kitabevi. Ankara. 2007;989.
 37. Kruger TF, Ackerman SB, Simmons KF, Swanson RJ, Brugo SS, Acosta AA. A quick, reliable staining technique for human sperm morphology. *Arch Androl.* 1987;18:275-7.
 38. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1988;49:112-7.
 39. Banker MR, Patel PM, Joshi BV, Shah PB, Goyal R. Successful pregnancies and a live birth after intracytoplasmic sperm injection in globozoospermia. *J Hum Reprod Sci.* 2009;2:81-2.
 40. Fetic S, Yeung CH, Sonntag B, Nieschlag E, Cooper TG. Relationship of cytoplasmic droplets to motility, migration in mucus, and volume regulation of human spermatozoa. *J Androl.* 2006;27:294-301.
 41. Menkveld R, Rhemrev JPT, Franken DR. Acrosomal morphology as a novel criterion for male fertility diagnosis: relation with acrosin activity, morphology (strict criteria) and fertilization in vitro. *Fertil Steril.* 1996;65:637-44.
 42. Aziz N, Buchan I, Taylor C, Kingsland CR and Lewis-Jones I. The sperm deformity index: a reliable predictor of the outcome of oocyte fertilization in vitro. *Fertil Steril.* 1996;66:1000-8.
 43. Rhemrev J, Menkveld R, Roseboom TJ, van Overveld FW, Teerlink T, Lombard Cand JP. The acrosome index, radical buffer capacity and number of isolated progressively motile spermatozoa predict IVF results. *Hum Reprod.* 2001;16:1885-92.
 44. Escalier D and David G. Pathology of the cytoskeleton of the human sperm flagellum: axonemal and peri-axonemal anomalies. *Biology of the Cell.* 1984;50:37-52.
 45. Baccetti B, Burrini AG, Capitani S, Colodel G, Moretti E, Piomboni P. Notulae seminologicae. 2. The 'short tail' and 'stump' defect in human spermatozoa. *Andrologia.* 1993;25:331-5.
 46. Bostofte E, Serup J, Rebbe H. Relation between morphologically abnormal spermatozoa and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. *Int J Androl.* 1982;5:379-86.
 47. Tomlinson MJ, Pooley K, Simpson T, Newton T, Hopkisson J, Jayaprakasan K. Validation of a novel computer-assisted sperm analysis (CASA) system using multitarget-tracking algorithms. *Fertil Steril.* 2010;93:1911-20.
 48. Garrett C, Baker HWG. A new fully automated system for the morphometric analysis of human sperm heads. *Fertility and Sterility.* 1995;63:1306-17.
 49. Lacquet FA, Kruger TF, Du Toit TC, Lombard CJ, Sanchez Sarmiento CA, De Villiers A. Slide preparation and staining procedures for reliable results using computerized morphology. *Arch Androl.* 1996;36:133-8.
 50. Coetzee K, de Villiers A, Kruger TF, Lombard CJ. Clinical value of using an automated sperm morphology analyzer (IVOS). *Fertil Steril.* 1999;71:222-5.

Laboratuvar İncelemeleri ve Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemleri Antisperm Antikorları için Testler

Dr. Necmettin Penbegül

Antisperm antikorlar (ASA) ilk olarak 1950'li yıllarda infertil erkeklerde saptanmış ve infertilitede önemli bir etken olarak düşünülmüştür (1). İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda ASA pozitifliği saptanan herkesin infertil olamayacağı (2), infertilitede ASA'nın etkisinin tartışmalı olduğu, hatta ASA pozitifliği olan erkeklerin çoğunda semen parametrelerinin normal olabileceği saptanmıştır (3). Bu belirsizliklerle beraber ASA ölçmede en iyi yöntemin hangisi olduğu, hangi antikor izotiplerinin (IgA, IgM ve IgG) infertilitede en etkin olduğu, klinik önemi olan ASA değerlerinin ne olduğu ve ASA'ların spermdeki lokalizasyonlarının önemi konusunda henüz istenen seviyede bir görüş birliği oluşmuş değildir.

Bu testler günlük pratik uygulamada nadir kullanılmaktadırlar. Hatta infertil hastaların değerlendirilmesinde Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları; serum ASA ölçümünün immün infertilite tanısı için kullanışlı bir yöntem olmadığından bahsetmekte ve bunun dışında ASA ile ilgili herhangi bir değerlendirmeden bahsetmemektedir (4). Amerikan Üroloji Birliği (AUA) Kılavuzlarında

ise semende bulunan ASA'nın gebelik oluşum oranlarını azaltabileceği vurgulanmakta ve ASA testlerinin öyküsünde risk faktörlerini barındıran (Duktal obstrüksiyon, genital enfeksiyon ve testiküler travma öyküsü ile vazovazostomi veya vazoepididimostomi öyküsü) infertil çiftlerde daha öncelikli olarak dikkate alınabileceği vurgulanmaktadır (5). Yine AUA kılavuzuna göre ASA testinin, normal sperm konsantrasyonu olduğu bilinen izole astenoospermide, sperm aglütinasyonu saptananlarda ve anormal postkoital testi saptananlarda düşünülmesi gerektiği ifade edilmektedir. Bazı araştırmacılar ise ASA testlerini açıklanamayan infertilite olgularında önermektedirler (5).

Antisperm antikorlar hem kadında hem de erkekte; kanda veya seminal sıvı, servikal mukus ve folliküler sıvı gibi üreme sistemi salgularında bulunabilir. Antisperm antikorlar sıklıkla IgG ve IgA subtiplerinden oluşur ve her ikisi de hem sperm üzerinde hem de bahsedilen biyolojik sıvılarda saptanabilir. IgM ise büyük partiküler yapısından dolayı erkek üreme sisteminde nadir ve düşük miktarda bulunmaktadır (6). Özellikle

semende bulunan IgA yapısındaki antikorlar infertilitede IgG yapısındaki antikorlardan daha etkindir (7). Bu antikorların varlığını araştıran çok sayıda test tanımlanmıştır. Bu testler genel olarak direkt testler ve indirekt testler olarak bilinmektedirler. Direkt testlerde hastanın spermi incelenerek üzerindeki ASA varlığı gösterilmeye çalışılırken indirekt testlerde ise serumdaki veya sperm içermeyen sıvılardaki ASA miktarı ölçülmeye çalışılmaktadır. Her iki testte de semende hareketli spermilerin olması gerekmektedir. Direkt testlerle spermin doğrudan incelenerek sperm üzerinde ASA araştırılması indirekt testlerle serumda veya servikal sıvıda ASA araştırılmasından daha güvenilir bir yöntem olduğu için daha çok tercih edilmektedir (5,8). Her iki yöntemde de ticari olarak hazırlanmış anti-IgG veya anti-IgA ile kaplanmış ticari partiküller; sperm yüzeyinde bulunan antikorlara (IgG veya IgA) bağlanmaktadır. Değerlendirme yapılırken partiküller tarafından bağlanan spermilerin yüzdeleri rapor edilir.

Direkt Testler

Bu testlerde uygun sürede (2-7 gün) cinsel perhiz sonrasında alınan semende bulunan sperm üzerindeki ASA'lar incelenir. Günümüzde en sık kullanılan iki direkt test Mixed Antiglobulin Reaction (MAR) testi ve Immunobead Test (IB) testi olarak bilinmektedir. MAR testi kolaylıkla taze sperm üzerinde uygulanabilirken, IB testinin uygulanabilmesi için yıkanmış spermelere ihtiyaç vardır (9). Bu nedenle, özellikle ilk değerlendirmelerde ve taramalarda uygulama kolaylığından dolayı MAR testi öncelikle tercih edilir. IB testi ise; MAR testi pozitif saptanan ve ileri inceleme gereken durumlarda uygulanır (8). Her iki testin sonuçları kimi zaman

birbiri ile çelişir. Buna karşın IB testi daha güvenilir sonuçlar vermesine rağmen uygulamadaki zorlukları nedeni ile daha az tercih edilmektedir. Her iki testte de alınan örnekler mikroskop altında direkt inceleme ile değerlendirilmektedir. Testlerde kullanılan partiküller, yüzeyinde antikor bulunan hareketli ve hareketsiz spermere bağlanmakta ve bu partiküllere bağlı olan hareketli spermilerin oranları kaydedilmektedir.

İndirekt Testler

İndirekt testlerde sperm içermeyen vücut sıvılarında (Seminal sıvı, kan serumu, servikal mukus) ASA varlığı araştırılır. Bu sıvılar donör spermeleri (Seminal plazma içermeyen) ile karıştırılarak sıvıdaki antikorların bu spermeler tarafından bağlanması sağlanır. Daha sonra direkt testlerde olduğu gibi spermeler; anti-IgG, anti-IgA ve anti-IgM ile kaplı partiküllerle inkübe edilir. Dolayısıyla incelenen sıvıda ASA var ise sperm hücreleri ile aralarında bir bağlanma oluşacak ve tabiiye yapılan direkt testte partiküller ile hareketli spermeler arasında da bağlanmalar oluşacaktır (10). Direkt testlerde yapılan değerlendirme ve skorlamanın benzeri bu testler için de geçerlidir (9).

Direkt "Mixed Antiglobulin Reaction" (MAR) Testi

MAR testi hızlı, güvenilir, kolay ve sensitif bir tarama testi olsa da (10,11), elde edilen bilgiler IB testinden daha zayıftır. MAR testinde; taze spermeler ve antispermi antikorlarla etkileşime girebilecek antikor partikülleri (anti-IgG veya anti-IgA) kullanılır. Bu partiküller (SperMAR®; www.fertipro.com) ayrı ayrı olarak taze semen ile karıştırılır. MAR testinin farklı bir çeşidinde renkli par-

partiküller kullanılarak tek bir uygulama ile antikor tipleri saptanabilmektedir (MarScreen®; www.sepalreproductive-devices.com). Partiküller ve hareketli sperm arasında aglütinasyon oluşması sperm yüzeyindeki IgG veya IgA antisperm antikorların varlığını göstermektedir ki bu da testin pozitif olduğu anlamına gelmektedir. Ancak her pozitif test infertilite ile sonuçlanmaz. Klinik öneminin olabilmesi için belli bir oranın üzerinde spermelerin partiküllere bağlanması gereklidir (9).

Skorlama

Eğer spermelerin yüzeyinde antikorlar mevcut ise partiküller spermle yapışacak ve bu yapışıklıktan dolayı; ilk başlangıçta spermelerin bu partiküller etrafında hareket edebildiği ve ilerleyen zamanda ise spermelerin hareket kısıtlılığının belirginleşmesiye beraber aglütinasyonun artacağı görülecektir. Ancak ASA taşımayan sperm ise bu partiküller arasında olağan hareketliliğine devam edecektir. Bu test değerlendirilirken partiküllerin bağlandığı hareketli spermelerin yüzdesinin ifade edilmesi gerekmektedir. Ancak özellikle yerinde hareketli sperm bulunmuş örneklerde partiküllerin yakınında yer alıp bağlı olmayan bu yerinde hareketli sperm testin sonucunda yanlış pozitiflikler oluşturabilir. Bu durumda incelenen lama hafifçe vurulur ve partiküller ile beraber sperm hareket edip etmediğine bakılır. Sperm ve partiküllerin uyumlu hareketlenmesi testin pozitifliğini gösterir (9). Sadece hareketli sperm dikkate alınır ve iki ya da daha fazla partiküle bağlı olan hareketli sperm oranı tespit edilir. Test sonuçlarının güvenilir olabilmesi için en az 200 hareketli sperm değerlendirilmelidir. Antikor tipi (IgG veya IgA) ve

partiküllerin spermde bağlandığı bölgelerde (Baş, gövde ve kuyruk) kaydedilir. Kuyruk tipi bağlanmalar önemsenmez (9). Hareketli sperm tamamı 3. dakikada partiküllere bağlanmış ise bu test sonlandırılır ve 10. dakikada tekrar bakılmasına gerek kalmaz. Üçüncü dakikada partiküllere bağlanan sperm oranı $< \%100$ ise örnekler 10. dakikada tekrar değerlendirilmelidir. Eğer 10. dakikada sperm hareketli ise 3. dakikadaki değerler sonuç olarak kabul edilir (9).

Referans Değerler

MAR testinde, fertil erkeklerin semen örneklerinde ASA için referans değer henüz yoktur. Yeni kanıtlar oluşuncaya kadar; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hareketli spermelerin $\%50$ 'sinin partiküllere bağlanmasını eşik değer olarak kabul etmektedir ve bu değeri klinik olarak anlamlı bulmaktadır (9). Test sonucunda $\%50$ 'den daha az bir oranda bağlanma oluşması ASA varlığını gösterse de klinik olarak anlamlı kabul edilmez ve fertilitiyi etkilemediği düşünülür (10). Yapılan bir çalışmada, ASA pozitif sperm oranının $\%50$ ve üzerinde olması durumlarında sperm servikal mukusa penetrasyonu ile in-vivo fertilizasyonun bozulduğu saptanmıştır (12). Başka bir çalışmada ise partikül bağlanmalarının kuyruk bölgesi ile sınırlı olduğu durumlarda fertilitenin bozulmadığı ve hatta bu durumun fertil erkeklerde de görülebildiği ifade edilmiştir (13). Bu nedenle testlerdeki partiküllerin sperm kuyruk bölgesine yapışması anlamlı kabul edilmemektedir (9,13).

İndirekt MAR Testi

Bu test sperm içermeyen sıvılarda (Sperm, seminal plazma ve servikal mukus)

ASA saptanması amacıyla kullanılmaktadır. Antikor ile kaplı olmayan donör spermeleri sıvılardaki ASA'ları bağlar ve sonrasında bu spermelere direk MAR testi uygulanarak değerlendirme yapılır. Yine bu testte de partiküllere bağlı hareketli sperm yüzdesi, antikor tipi ve antikorun spermde bağlandığı bölgeler kayıt edilir. Direk MAR testinde geçerli olan skorlama ve referans değerleri bu test içinde aynen geçerlidir (9). Test sonucunda %50'den fazla sperm bağlanması tespit edilen olgularda ASA'ların sperm fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğini göstermek amacıyla ek testler [Sperm-Servikal Mukus Kontakt (SCMC) test, sperm-servikal mukus kapiller tüp testi]] yapılmalıdır (10).

Direkt İmmünbead (IB) Test

MAR testine göre daha komplike olan bu test daha fazla zaman almakta ancak antikorlar hakkında daha fazla bilgi sağlamaktadır. Bu testte kullanılan spermeler; seminal plazmanın olası maskeleyici komponentlerinden arındırılmak maksadıyla yıkama işlemine tabi tutulduğundan özellikle sperm motilitesi %10'un altında olan olgular ya da sperm miktarı ve konsantrasyonu düşük olan hastalarda güvenilir sonuçlar elde edilemeyebilir. Bu tip hastalarda indirekt IB testi düşünülmelidir (9). IB testinde, anti-IgG ve anti-IgA ile kaplanmış partiküller (Immunobead®; www.irvinesci.com) bu sefer yıkanmış spermeler ile karıştırılır. Partiküllerin spermelere bağlanması, sperm yüzeyinde IgG veya IgA antikor varlığının göstergesidir. MAR testinde olduğu gibi 3. ve 10. dakikalarında numuneler değerlendirilir. Benzer şekilde iki veya daha fazla partiküle bağlanmış hareketli spermelerin yüzdesi değerlendirmeye alınır. Kuyruk tipi

bağlanmalar dikkate alınmaz. Skorlama ve değerlendirme MAR testinde olduğu gibi yapılır (9). Test sonucunda %50'den fazla sperm bağlanması tespit edilen olgularda ASA'ların sperm fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğini göstermek amacıyla ek testler [(Sperm-Servikal Mukus Kontakt (SCMC) test, sperm-servikal mukus kapiller tüp testi)] yapılmalıdır (10).

İndirekt İmmünbead (IB) Test

İndirekt IB testi, sperm ihtiva etmeyen sıvılarda (Serum, seminal plazma, servikal mukus) ASA tayini için kullanılmaktadır. Antikor bulunmayan donör spermeleri, ASA içerdiği düşünülen test sıvısına karıştırılarak spermelerin ASA'lar ile kaplanması sağlanır. Takiben spermelere daha önce tarif edilen direk IB testi uygulanır. Yine bu testte de partiküllere bağlı hareketli sperm yüzdesi, antikor tipi ve antikorun spermde bağlandığı bölgeler kayıt edilir. Direkt MAR testinde geçerli olan skorlama ve referans değerleri bu test içinde aynen geçerlidir (9). Test sonucunda %50'den fazla sperm bağlanması tespit edilen olgularda; ASA'ların sperm fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğini göstermek amacıyla ek testler [(Sperm-Servikal Mukus Kontakt (SCMC) test, sperm-servikal mukus kapiller tüp testi)] yapılmalıdır (10).

Klinik Uygulamada Antisperm Antikor Testleri

Son yıllarda ASA tayinine yönelik uygulamalar artmış ve yapılan çalışmalarda ASA varlığının diğer sperm parametrelerinden bağımsız olarak fertilitiyi azalttığı saptandığından (14-16) infertil hastalarda semen analizi uygulamala-

Tablo 1. Antisperm antikor testleri yapılması gereken infertil hastalar

Öykü	Bulgu
Vazektomi	İzole astenoospermi
Travma	Aşırı sperm
Testis torsiyonu	aglutinasyonu
Orşit/epididimoorşit	Anormal
Testis kanseri	postkoital test
İnnemiş testis	
Cerrahi travma	
İnguinal herni onarımı	
Varikoselektomi	
Hidroreselektomi	
Vazovazostomi	
Vazoepididimostomi	
Testis biyopsisi	

rında ASA araştırılması standart prosedür olarak yerini almıştır (9,17,18). Özellikle Tablo 1’de bahsedilen durumlarda ASA pozitifliği olabileceği akılda tutulmalı ve açıklanamayan infertilite veya immün infertilite şüphesi ile karşımıza gelen çiftlerde ASA testleri yapılmalıdır (5,19). Tarama testleri olarak direkt testler kullanılmalı ancak ASA pozitif saptanan olgularda (>%50 sperm antikor ile kaplı olması) test tekrarlanmalı ve gerektiğinde daha spesifik testler yapılmalıdır. Direkt testlerden MAR testi uygulama kolaylığı, hızı ve amaca uygunluğu nedeni ile tarama testi olarak öncelikle tercih edilmelidir. Bayan hastalarda ise indirekt testlerle serumda ASA olup olmadığının araştırılması da önerilmektedir. Serumda ASA saptanan bayan hastalarda mukus penetrasyon testi, SCMC test ve sperm-servikal mukus kapiller testleri ile sperm-servikal mukus arasındaki etkileşimi gösteren in-vitro testler yapılmalıdır. Kimi zaman bayan hastalarda serumda ASA miktarı az olsa bile bahsedilen bu in-vitro testlerin yapılmasında fayda vardır (18). Ser-

vikal mukusta ASA tespit edildiğinde bu sonuç servikal sıvının indirekt IB testi ile doğrulanmalıdır.

ASA’da Güncel Araştırmalar

Mevcut teknikler ile ASA saptansa bile bu infertil hastalarda tedavi seçeneğini (IVF, IVSI) çok fazla etkilemediğinden şimdilerde daha spesifik testlere eğilim artmıştır. Saptanan ASA’lardan hangisinin fertilitiyi olumsuz etkilediği veya hangi antijenlerin fertilitiyi olumsuz etkileyen ASA oluşumuna sebep olduğunu aydınlatmada mevcut testler yetersiz kalmaktadır. Sperm üzerindeki antijen ve antikorların daha ayrıntılı incelenmesini sağlayan poliakrilamid jel elektroforez ve immünoblot teknikleri halen araştırılmaya devam eden tekniklerdir (20,21). İmmünoblot yöntemi ASA oluşumuna sebep olan antijenlerin moleküler yapısı hakkında detaylı bilgiler sağlamaktadır. Son zamanlarda sperm üzerindeki ASA miktarlarını flowsitometri yöntemi ile ölçmeye yönelik testler de gündeme gelmiştir (22). Chiu ve Chamley isimli araştırmacılar, yaptıkları çalışma sonucunda Western Blot yöntemi kullanarak infertiliteye sebep olan ve olmayan sperm proteinlerini ayırt edebilmişlerdir (23). Aynı araştırmacılar yaptıkları başka bir çalışmada “SPRASA” olarak adlandırdıkları bir sperm antijen proteininin sadece infertil hastalarda bulunduğunu saptamışlardır (24). Aynı zaman diliminde farklı bir çalışmada da aynı protein saptanmış ve bu çalışmada bu protein “SLLP-1” olarak adlandırılmıştır (25). Bu teknikler şu an için daha çok araştırma amaçlı olarak uygulanmaktadır ve güvenilir sonuçların oluşup rutin uygulama haline gelmesi için henüz mevcut çalışmalar yeterli değildir (18).

Kaynaklar

- Rumke P, Hellinga G. Autoantibodies against spermatozoa in sterile men. *Am J Clin Pathol.* 1959;32:357-63.
- Marshburn PB, Kutteh WH. The role of antisperm antibodies in infertility. *Fertil Steril.* 1994;61:799-811.
- Munuce MJ, Berta CL, Pauluzzi F, Caille AM. Relationship between antisperm antibodies, sperm movement, and semen quality. *Urol Int.* 2000;65:200-3.
- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C. European association of urology guidelines on male infertility: The 2012 update. *Eur Urol.* 2012;62:324-32.
- Jarow J, Sigman M, Peter N, Kolettis PN, Lipshultz LR, McClure RD, Nangia AK, Naughton CK, Prins GS, Sandlow JL, Schlegel PN. The optimal evaluation of the infertile male: AUA best practice statement. *American Urological Association Guidelines.* Maryland, American Urological Association Education and Research Inc. 2010.
- Kremer J, Jager S. Characteristics of anti-spermatozoal antibodies responsible for the shaking phenomenon with special regard to immunoglobulin class and antigen-reactive sites. *Int J Androl.* 1980;3:143-52.
- Kremer J, Jager S. The significance of antisperm antibodies for sperm-cervical mucus interaction. *Hum Reprod.* 1992;7:781-4.
- Sabanegh E, Agarwal A. *Male infertility.* Campbell-walsh urology, Editör: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Elsevier, 2012;616-47.
- WHO. Semen analysis: Testing for antibody coating of spermatozoa. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th Edition. Geneva, Who press, 2010;108-15.
- Bjorndahl L, Mortimer D, Barratt CLR, Castilla JA, Menkveld R, Kvist U, Alvarez JG, Haugen TB. Extended semen analysis. A practical guide to basic laboratory andrology, Editör: Bjorndahl L, Mortimer D, Barratt CLR, Castilla JA, Menkveld R, Kvist U, Alvarez JG, Haugen TB. New York, Cambridge University Press, 2010;77-86.
- Rajah SV, Parslow JM, Howell RJ, Hendry WF. Comparison of mixed antiglobulin reaction and direct immunobead test for detection of sperm-bound antibodies in subfertile males. *Fertil Steril.* 1992;57:1300-3.
- Abshagen K, Behre HM, Cooper TG, Nieschlag E. Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rates. *Fertil Steril.* 1998;70:355-6.
- Chiu WW, Chamley LW. Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies. *Fertil Steril.* 2004;82:529-35.
- Mahmoud AM, Tuytens CL, Comhaire FH. Clinical and biological aspects of male immune infertility: A case-controlled study of 86 cases. *Andrologia.* 1996;28:191-6.
- Lombardo F, Gandini L, Dondero F, Lenzi A. Antisperm immunity in natural and assisted reproduction. *Hum Reprod Update.* 2001;7:450-6.
- Marin-Briggiler CI, Vazquez-Levin MH, Gonzalez-Echeverria F, Blaquier JA, Miranda PV, Tezon JG. Effect of antisperm antibodies present in human follicular fluid upon the acrosome reaction and sperm-zona pellucida interaction. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50:209-19.
- McLachlan RI, Baker HW, Clarke GN, Harrison KL, Matson PL, Holden CA, de Kretser DM. Semen analysis: Its place in modern reproductive medical practice. *Pathology.* 2003;35:25-33.
- Mahmoud A, Comhaire F. Male factor fertility problems: Immunological causes. *Andrology for the clinician,* Editör: Schill W, Comhaire F, Hargreave TB. Berlin, Springer, 2006;47-53.
- Chamley LW, Clarke GN. Antisperm antibodies and conception. *Semin Immunopathol.* 2007;29:169-84.
- Snow K, Ball GD. Characterization of human sperm antigens and antisperm antibodies in infertile patients. *Fertil Steril.* 1992;58:1011-19.
- Bohring C, Krause W. Differences in the antigen pattern recognized by antisperm antibodies in patients with infertility and vasectomy. *J Urol.* 2001;166:1178-80.
- Shai S, Roudebush W, Powers D, Dirnfeld M, Lamb DJ. A multicenter study evalua-

- ting the flowcytometric-based kit for semen analysis. *Fertil Steril.* 2005;83:1034-8.
23. Chiu WW, Chamley LW. Use of antisperm antibodies in differential display western blotting to identify sperm proteins important in fertility. *Hum Reprod.* 2002;17:984-9.
 24. Chiu WW, Erikson EK, Sole CA, Shelling AN, Chamley LW. Sprasa, a novel sperm protein involved in immune-mediated infertility. *Hum Reprod.* 2004;19:243-9.
 25. Mandal A, Klotz KL, Shetty J, Jayes FL, Wolkowicz MJ, Bolling LC, Coonrod SA, Black MB, Diekman AB, Haystead TA, Flickinger CJ, Herr JC. Sllp1, a unique, intra-acrosomal, non-bacteriolytic, c lysozyme-like protein of human spermatozoa. *Biol Reprod.* 2003;68:1525-37.

Seminal Plazmada Oksidan ve Antioksidanların Saptanması

Dr. Semra Doğru-Abbasoğlu

Seminal Plazmada Oksidan ve Antioksidanların Saptanması

Son yürümlerinde eşleşmemiş bir elektron taşıyan atom ve moleküller "serbest radikaller" olarak tanımlanır. Ömürleri çok kısa olan ve kararsız bir yapı gösteren bu bileşikler etrafındaki moleküllerle reaksiyona girerek elektron almaya çalışır ve bir an önce kararlı hale ulaşmak ister (1,2). Bu nedenle, çok reaktifler ve pek çok molekülle etkileşerek onları kararsız hale sokup yıkılmalarına neden olurlar (1,2). Aerobik organizmalarda serbest radikallerin çoğu oksijen ve azot kaynaklıdır (Tablo 1).

Aktif oksijen türleri (*reactive oxygen species*; ROS) ve azot kaynaklı radikaller fizyolojik olarak az miktarda üretildiklerinde sperm matürasyonu, kapasitesi, hiperaktivasyonu, akrozom

reaksiyonu ve sperm-oosit füzyonu gibi pekçok fizyolojik olayda önemli rol oynarlar (3,4). Spermatozoalar düşük konsantrasyonda hidrojen peroksit ile birlikte inkübe edildiğinde sperm kapasitesi, hiperaktivasyonu, akrozom reaksiyonu ve oosit füzyonunun uyarıldığı bildirilmiştir (5). Nitrik oksit (NO) ve süperoksit anyonunun özellikle kapasite ve akrozom reaksiyonu basamaklarında etkili olduğu ileri sürülmektedir. ROS, sperm-oosit etkileşiminde de rol oynamaktadır (4-6). Fizyolojik rollerinin önemine karşın, serbest radikaller aşırı miktarda üretildiklerinde hücre için yaşamsal tehdit oluşturabilmektedir.

Semen matür ve immatür spermatozoaların yanı sıra, spermatogenezin farklı evrelerinden köken alan yuvarlak hücreler, lökositler ve epitel hücreleri gibi fark-

Tablo 1. Oksijen ve azot kaynaklı reaktif bileşikler

Radikaller		Radikal olmayanlar	
Hidroksil	HO·	Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂
Alkoksil	RO·	Singlet oksijen	*O ₂
Peroksil	ROO·	Ozon	O ₃
Süperoksit	O ₂ ⁻	Hipoklorik asit	HOCl
Nitrik oksit	NO·	Lipit hidroperoksit	LOOH
Azot dioksit	NO ₂ ·	Peroksinitrit	ONOO·

lı tipte hücreleri de içerir. Bunlar arasında lökositler (nötrofil ve makrofajlar) ve immatür spermatozoalar ROS'un başlıca endojen kaynaklarıdır (4,5). NO ise erkek genital sistemindeki fagositler, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri gibi kaynaklardan köken alır (7). ROS, sigara, alkol, kafein, endüstriyel bileşikler, çevre kirliliği, ağır metaller ve radyasyon gibi etkenlerle ekzojen olarak da oluşabilmektedir (8). Sigaranın seminal plazmada antioksidan kapasiteyi azalttığı, potansiyel bir ROS kaynağı olan lökosit sayısını %48 oranında artırdığı ileri sürülmüştür (8). İdiyopatik infertilite, spinal kord yaralanmaları, varikosel ve genitoüriner enfeksiyon gibi patolojilerde de semende ROS'un arttığı bildirilmiştir (4,8-12).

Lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi bütün hücresel komponentler ROS'un potansiyel hedefidir. Bu makromoleküller arasında özellikle lipitler oksidatif ataklara en açık olan gruptur. Memeli spermının hücre çok doymamış yağ asidinden (ÇDYA) zengindir ve çift bağların mevcudiyeti bu yapıyı oksidatif hasara oldukça duyarlı kılar (4,13). Sperm membranında yer alan ÇDYA'nin yaklaşık yarısı 6 adet çift bağ içeren dekosahekzanoik asittir. Lipit membranlardaki ÇDYA'lerinde başlayan peroksidasyon reaksiyonu bir zincir şeklinde ilerleyerek membran yapısını, akışkanlığını, iyon gradiyentini, reseptör transdüksiyonunu, transport ve membran enzimlerini etkileyebilir (4). Sperm motilitesi, yaşam süresi ve fonksiyonları ROS'un neden olduğu lipit peroksidasyonuna bağlı olarak bozulabilir (14). Serbest radikaller doğrudan veya dolaylı etki göstererek proteinlerin de yapı ve fonksiyonlarını bozarlar. Ayrıca, sperm DNA'sına etki ederek baz modifikasyonları, sarmal kırıkları ve kromatin çaprazlaşmalarına neden olarak

DNA'nın bütünlüğünü bozabilirler (8). Aşırı miktarda ROS üretimi, hatalı akrozom reaksiyonuna ve spermde motilite ve fertilitate bozukluklarına yol açar (8).

Sperm hücrelerinde ROS'a bağlı oluşan hasarın derecesi serbest radikalın türüne, miktarına ve serbest radikallere maruz kalma süresine göre değişir. Spermatozoaların aşırı miktarda ROS ile karşılaştığında hasar oluşumunu engelleme veya oluşan hasarı onarma yeteneği son derece kısıtlıdır (8,13). Ayrıca, sitoplazmasında serbest radikalleri toplayıcı enzimlerin düşük konsantrasyonda oluşu spermatozoayı oksidatif ataklara karşı savunmasız kılar.

Seminal plazma erkek üreme yollarındaki bezlerin fizyolojik bir salgısıdır. Seminal plazmayı başlıca seminal veziküllerin, prostat ve bulbouretral bezlerin sıvıları oluşturur. Seminal plazma hormonal, enzimatik ve yüzey modifiye edici olaylar aracılığı ile spermatozoanın matürasyonunda ve taşınmasında önemli rol oynar (15). Bu kompleks karışım türler arasında olduğu gibi aynı tür içindeki erkeklerde de farklılık gösterir. Seminal plazmanın organik komponentleri sperm metabolizmasının, pH ve osmolaritesinin sürdürülmesinde esastır ve bu komponentler arasında proteinler memelilerde sperm fonksiyonlarına en önemli katkıyı yaparlar. Seminal plazma proteinlerinin çoğu seminal vezikülün sekretuar ürünüdür (15).

Seminal plazma ROS ile indüklenmiş hasara karşı spermatozoayı koruyabilmek için güçlü bir antioksidan kapasiteye sahiptir (3). Bu koruyucu sistem ROS'a bağlı zincirleme reaksiyonu durduran, oksidan radikalleri toplayan veya nötralize eden antioksidan moleküller içerir. Bu antioksidan moleküller epididim, seminal vezikül ve prostat

Tablo 2. Seminal plazmadaki başlıca antioksidan sistem elemanları

Enzimatik antioksidanlar	Enzimatik olmayan antioksidanlar		
	Suda çözünen radikal tutucuları	Yağda çözünen radikal tutucuları	Metal iyonlarını bağlayan proteinler
<ul style="list-style-type: none"> • Katalaz • Süperoksit dismutaz • Süperoksit dismutaz • Glutatyon peroksidaz • Glutatyon redüktaz 	<ul style="list-style-type: none"> • Glutatyon • Askorbik asit • Ürat • Sistein • Taurin • Hipotaurin • Piruvat 	<ul style="list-style-type: none"> • E vitamini • A vitamini • Ubikinol 	<ul style="list-style-type: none"> • Albümin • Transferrin • Laktoferrin • Serüloplazmin

tarafından lokal olarak sentezlenmektedir. Seminal plazmada bulunan başlıca antioksidanlar Tablo 2’de gösterilmiştir. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSH-R) ve katalaz gibi enzimatik antioksidanların yanı sıra askorbik asit, taurin, hipotaurin, eser elementler ve tiyol grupları gibi enzimatik olmayan antioksidanlar da seminal plazmanın başlıca bileşenleridir (16,17).

Seminal Plazmadaki Oksidanların ve Antioksidanların Saptanması

Seminal plazmada sıklıkla ölçülen oksidan ve antioksidan parametreler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Oksidatif Stres Göstergeleri

Lipit peroksidasyonu

Lipit peroksidasyonu, hücre membranlarının temel bileşeni olan lipitlerin serbest radikaller tarafından başlatılan enzimatik olmayan oksidasyonudur (18). Zincirleme olarak gerçekleşen ve geri dönüşümsüz olan bu reaksiyon, ÇDYA’ndan bir hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlar. Oluşan lipit radikali (L[•]), çift bağ-

ların yeniden düzenlenmesi ile önce dien konjugatına (DK), moleküle oksijen eklenmesi ile de lipit peroksil radikaline (LOO[•]) dönüşür (1,19). Bu lipit peroksil radikalleri membran yapısındaki diğer ÇDYA moleküllerinden hidrojen atomlarını çıkartarak yeni reaksiyonları başlatırken, kendileri de lipit hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşür. Lipit hidroperoksitlerinin malondialdehit (MDA), 4-hidroksi-2-nonenal (4-HNE) gibi aldehitler ve pentan, etan gibi hidrokarbon gazlara dönüşmesi ile lipit peroksidasyon reaksiyonları sona erer (18).

Lipit peroksidasyonu, primer ya da sekonder peroksidasyon ürünlerinin ölçümü ile değerlendirilebilir. Primer ürünler, DK ve lipit hidroperoksitleridir. Sekonder ürünler ise MDA, 4-HNE ve izoprostanlardır (18,19). Lipit peroksidasyonunda bir ara ürün olan DK sıklıkla “saf lipitler, lipoproteinler ve membran lipitleri”ndeki peroksidasyonu göstermek için kullanılır. DK ölçüm yönteminde, öncelikle ekstraksiyon yapılarak lipitler ayrılır, sonra bu lipitler uygun çözücü içinde çözünerek ultraviyole ışığı absorbe etme özellikleri ile saptanır. Pratik bir yöntem olmakla birlikte seminal plazma gibi biyolojik sıvılar için çok uygun değil-

dir (19). Lipit hidroperoksitlerinin ölçümü ise yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)-kemilüminesans ve sıvı kromatografisi (LC)-kütle spektrometresi (MS) gibi teknikler gerektirmektedir (18).

Lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA oksidatif stres göstergesi olarak yaygın kullanılmaktadır. MDA genellikle tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu renkli kompleks spektrofotometrik olarak ölçülerek saptanır (18,19). Basit, pratik ve oldukça kabul gören bir yöntemdir. Bu yöntemde, ortamdaki bazı başka ürünler de TBA ile reaksiyona girdiğinden bazı araştırmacılar "MDA" terimi yerine tiyobarbitürik asitle reaksiyon veren maddeler (*thiobarbituric acid reactive substances*) anlamına gelen "TBARS" terimini kullanmaktadırlar. MDA'yı çok daha hassas olarak ölçen sıvı/gaz kromatografileri (LC/GC)-MS gibi yöntemler bulunsa da bu yöntemler pahalı ve zaman alıcı yöntemlerdir (18,20).

4-HNE ise oldukça reaktif bir lipit peroksidasyonu ürünüdür ve proteinlerle etkileşime girerek HNE-protein kompleksleri (*HNE-protein adduct*) oluşturur (18). Bu komplekslere karşı antikor üretilerek hazırlanmış olan ELISA kitleri mevcuttur. İzoprostanlar ise özellikle son yıllarda önem kazanmaya başlamış olan bir lipit peroksidasyonu göstergesidir (8,21). İzoprostanlar membrandaki fosfolipitlerin yapısındaki "araşidonik asit" in serbest radikallerle reaksiyona girmesi sonucu oluşan ürünlerdir. Fosfolipaz A2 enzimi ile membrandan kesilip "serbest" forma dönüştürülerek biyolojik sıvılara atılır. Bunlar arasında 8-izoprostan en çok ölçülen izoprostandır (21,22). Khosrowbeygi ve arkadaşları (22) hücre membranlarından seminal plazmaya döken serbest 8-izoprostan düzeylerini ölçmüşler ve spermdeki oksidatif stre-

sin gösterilmesinde spesifik bir belirteç olabileceğini ifade etmişlerdir. 8-izoprostan ölçümü GC/MS, immüno-GC/MS (GC/MS öncesinde immün afinite kolonu ile saflaştırma) gibi ileri tekniklerle yapılabilmektedir. 8-izoprostan için hem in-vivo hem de in-vitro çalışmalarda kullanılmak üzere *immunoassay* kitleri de mevcuttur. Bu kitleri kullanmadan önce de afinite kromatografisi ile ekstraksiyon gerekmektedir.

Protein Oksidasyonu

Serbest radikaller proteinler üzerinde de doğrudan veya dolaylı olarak etki gösterebilirler. Proteinlerin oksidatif modifikasyonunun çok fazla tipi olup bunlar arasında aminoasit modifikasyonları, peptid zinciri fragmentasyonları, çapraz bağlanmalar, yük değişiklikleri ve protein yıkımına duyarlılık/direnç artışları sayılabilir (13). Biyolojik örneklerde en yaygın protein oksidasyon ürünü prolin, arginin, lizin ve treoninin protein karbonil (PK) türevleridir (11). PK türevleri kimyasal olarak stabildir ve protein oksidasyonunu gösteren "erken" bir belirteç olarak kabul edilmektedir (23). Ölçüm yöntemi, PK gruplarının 2-4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile reaksiyona girerek protein hidrazonlarını oluşturmaları prensibine dayanır. PK spektrofotometrik olarak saptanabilmeye birlikte, günümüzde PK için geliştirilmiş *immunoassay*'ler (ELISA veya *immunoblotting*) de mevcuttur. Çeşitli araştırmacılar infertil hastaların seminal plazmasında PK düzeylerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (11,23,24).

DNA Oksidasyonu

Serbest radikallerin etkisi ile nükleik asitlerde de yapısal değişimler olmak-

tadır. Bu yapısal değişimler DNA'da abazik bölgelerin oluşması, baz katılımı veya bazlarda yeniden düzenlenmeler gibi baz değişiklikleri, tek ve çift zincir kırıkları, DNA ile protein arasında çapraz bağlanmalar olarak sıralanabilir (25). ROS'un DNA'da 20'den fazla baz hasarına yol açtığı bildirilmiştir. Guanin, oksidatif DNA hasarına en duyarlı olan bazdır. Bu nedenle 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) en bol miktarda oluşan ve etkileri en çok incelenmiş olan baz hasarıdır (26). 8-OHdG enzimatik olarak kesilip çıkarılarak DNA tamir edildikten sonra daha ileri bir işleme uğramadan serum, idrar veya diğer ekstrasellüler sıvılara atılır. İdrardaki 8-OHdG ölçümünün bütün vücuttaki ortalama oksidatif DNA hasarını gösterdiği düşünülmektedir (26,27). Seminal plazmadaki 8-OHdG düzeyi de spermdeki oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilirliği konusunda henüz kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (11). 8-OHdG düzeyleri HPLC, LC/GC-MS gibi ileri tekniklerin yanı sıra *immunoassay*'lerle de (ELISA) ölçülebilmektedir.

Nitrozatif Stres Göstergeleri

NO

NO yarı ömrü çok kısa ve son derece kararsız bir moleküldür. Hızla oksidatif degradasyona uğrar ve dolayısıyla direkt olarak ölçümü pratikte mümkün değildir. NO hızla nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-)'a dönüştüğünden NO ölçüm yöntemleri bu iki ürün üzerinden yapılır (28). Biyolojik sıvılarda NO ölçümü için, vanadyum (III) klorür veya nitrat redüktaz kullanılarak nitrat "nitrit"e dönüştürülmekte ve "total nitrit düzeyi" spektrofotometrik olarak saptanmaktadır (Griess

reaksiyonu) (29). Bu yöntem manuel olarak yapılabildiği gibi, bu prensibe göre hazırlanmış ticari kitlerle de yapılabilir.

NO için diğer bir yöntem NO'yu sentezleyen "nitrik oksit sentaz (NOS)"ın aktivitesinin (30) ve ekspresyonunun gösterilmesidir. Ekspresyon "*immunoblotting*" veya immün-histokimya yöntemleri ile gösterilebilir.

Nitrotirozin

NO'nun süperoksit anyonu ile reaksiyona girmesi sonucu daha toksik bir anyon olan peroksinitrit meydana gelmektedir (12,31). Peroksinitritin lipit peroksidasyonunda artışa ve total tiyol gruplarında azalmaya neden olarak sperm fonksiyon bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (32). Peroksinitritin proteinlerle olan başlıca reaksiyonu ise aromatik amino asitlerin (Tirozin, triptofan, fenilalanin) nitrasyonu reaksiyonudur. Peroksinitrit veya diğer potansiyel nitratlayıcı ajanların etkisiyle özellikle proteinlerdeki tirozin amino asidi nitrasyona uğrar ve sonuçta 3-nitrotirozin (NT) oluşur (31). NT, nitrozatif stresin stabil bir göstergesidir. Proteinlerdeki tüm amino asitler teorik olarak nitrasyon için hedef olabilirken, özellikle tirozin nitrasyonu, lokal ROS üretimi, antioksidanların varlığı, inflamatuvar hücre birikimi ve proinflamatuvar sitokinlerin varlığı gibi çeşitli koşullardan etkilenmektedir. NT, spektrofotometrik olarak ölçülemez, ancak NT için hazırlanmış ELISA kitleri mevcuttur. Ayrıca *immunoblotting*, immünhistokimya ve HPLC gibi ileri tekniklerle de saptanabilmektedir.

Seminal Plazmadaki Antioksidanların Saptanması

Antioksidanlar, radikal oluşumunu sınırlandırma, tetiklenen biyokimyasal reaksiyonların kırılmasını sağlama, oluşan

Tablo 3. Seminal plazmada sıklıkla ölçülen oksidan-antioksidan parametreler

Prooksidanlar	Antioksidanlar
<i>Oksidatif stres göstergeleri</i>	
1. Lipit peroksidasyonu: *Malondialdehit *8-izoprostan	1. Total antioksidan kapasite
2. Protein oksidasyonu: *Protein karbonil grupları	2. Nonenzimatik antioksidanlar *Glutasyon *Total tiyol *E vitamini *C vitamini *Eser elementler (Çinko)
4. DNA oksidasyonu: *8-hidroksideoksiguanozin	3. Enzimatik antioksidanlar *Katalaz *Süperoksit dismutaz *Glutasyon peroksidaz *Glutasyon redüktaz
<i>Nitrozatif stres göstergeleri</i>	
1. Nitrit ve nitrat	
3. Nitrotirozin	

radikalleri ortadan kaldırma ve hasarlı molekülleri tamir etme ve temizleme gibi çeşitli mekanizmalarla etkilerini göstermektedirler. Antioksidan sistem; enzimleri, suda ve yağda çözünen radikal tutucularını ve metal iyonlarını bağlayan proteinleri kapsamaktadır (Tablo 3).

Antioksidan durum mevcut antioksidanların tek başına tayini yapılarak belirlenebildiği gibi, total antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için kullanılan bazı yöntemler de bulunmaktadır (29). Bu amaçla genellikle aşağıda belirtilen iki farklı yöntem önerilmektedir:

- Bu yöntemde ABTS [2,2'-azino-di-(3-ethylbenzthiazolinesulphonate)] kationu gibi bir radikal ortama eklenerek biyolojik sıvılarda mevcut enzimatik/nonenzimatik antioksidanların bu radikali ortan kaldırabilme gücü ölçülür (33).
- "*Ferric Reducing Antioxidant Power=FRAP*" yönteminde ise ortama serbest radikal veya oksidan bir ajan katılmaksızın biyolojik sıvılarda bulunan antioksidan moleküllerin +3 değerlikli demir (Fe^{+3}) iyonlarını +2 değerlikli demir (Fe^{+2}) iyonlarına indirgeme kapasitesine bakılmaktadır (34).

Çeşitli araştırmacılar total antioksidan kapasite ölçümünün erkek fertilesini değerlendirmede önemli bir gösterge olabileceğini ileri sürmüşlerdir (33,35). Bununla birlikte, bu yöntemlerle genellikle küçük molekül ağırlıklı antioksidanlar saptanabilmekte, enzimler ve metal bağlayıcı proteinler tam olarak değerlendirilememektedir (29). Bu nedenle, total antioksidan kapasiteyi ölçen yöntemler birbirleri ile de zayıf korelasyon göstermektedir (29).

Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Glutasyon (GSH)

Glutamat, sistein ve glisinden sentezlenen endojen bir tripeptiddir. Memeli hücrelerinde protein dışı tiyol (sülfidril; -SH) grubu en çok GSH'da bulunur (13). Hücre içinin en önemli antioksidan molekülüdür ve serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidan hasara karşı korur. GSH-Px, GSH-R ve glutasyon S transferaz gibi enzimlerin fonksiyonu için gereklidir. Ayrıca, hücrenin protein yapısındaki tiyol gruplarını indirgenmiş halde tutarak pek çok proteinin ve enzimin inak-

tivasyonunu engeller (1,36). Lipit peroksidasyonu sırasında oluşan sitotoksik aldehitlerle direkt olarak reaksiyona girerek sperm hücre membranını korur (16). GSH, HPLC gibi ileri tekniklerle ölçülebilmekle birlikte, kullanım kolaylığı nedeniyle spektrofotometrik yöntemler sıklıkla tercih edilmektedir. Bu yöntemde, öncelikle metafosforik asit gibi bir ajanla proteinler çöktürülerek uzaklaştırıldıktan sonra ölçüm yapılır. Biyolojik sıvılarda protein dışı tiyol grubu büyük oranda GSH'dur. Bu yöntem protein dışı tiyölü ölçmekle birlikte, büyük çoğunluğunu GSH oluşturduğu için GSH'a özgü bir yöntem olarak kabul edilebilir.

Total Tiyol Grupları

Total tiyol terimi yapısında "sistein" bulunan GSH'un yanı sıra, albümin gibi çeşitli peptid ve proteinlerin yapılarındaki tiyol gruplarını kapsamaktadır. Bu tiyol grupları vücudu oksidatif stresten korumaya çalışan doğal antioksidanlardır ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Biyolojik sıvılarda total tiyol grupları 5,5-ditiyobis 2-nitrobenzoik asit (DTNB) ile renkli ürün oluştururlar ve bu ürün spektrofotometrik olarak ölçülür.

E Vitamini (a-tokoferol)

E vitamini yağda çözünen en kuvvetli antioksidan vitamindir ve yapısal olarak birbiri ile bağlantılı bir grup bileşiği içerir (Tokoferoller ve tokotrienoller). Antioksidan aktivitesi en yüksek olanı a-tokoferoldür. Çok güçlü bir antioksidan olarak serbest radikalleri ve lipit peroksitlerini indirgeyerek ÇDYA'ni koruyan ilk savunma hattını oluşturmaktadır (14). Bu sırada, kendisi de radikal şekline (Tokoferoksil radikali) dönüşmektedir. E vitaminin tekrar yenilenmesinde GSH,

askorbik asit ve koenzim Q10 (Ubikinol) görev almaktadır (1,36). Seminal plazmada a-tokoferol çok az miktarlarda bulunur (0.3-0.5 $\mu\text{mol/L}$). Ancak askorbik asit ve a-tokoferol peroksidasyondan lipit yapılarını korumak için birlikte hareket ederler. Askorbat, okside lipitlerden elektron alarak kendisi radikal haline gelen tokoferoksili elektron vererek rejenere eder (1,14). Böylece, seminal plazmadaki askorbik asit tokoferolün seminal plazmada minimal miktarlardayken bile etkin olarak çalışmasını sağlamaktadır. E vitamini pratikte spektrofotometrik/kolorimetrik olarak ölçülebildiği gibi, HPLC gibi daha hassas yöntemler de kullanılabilir.

C Vitamini (Askorbik Asit)

Suda çözünen en güçlü antioksidan moleküldür. Radikal karakterindeki bileşiklerle reaksiyona girerek onlara elektron verir ve kendisi dehidroaskorbik aside dönüşür. Sulu fazda bulunmasına karşın lipit peroksidasyonunu başlatıcı radikalleri temizleyerek lipitleri ve zarları oksidan hasara karşı korumaktadır (17,29). Tokoferoksil radikalinin a-tokoferole indirgenmesini sağlayarak E vitamininin rejenere edilmesinde görev alır. Böylece E vitamini ile birlikte etkin bir şekilde hücreyi oksidasyona karşı korur (14). Seminal plazmada serumdakinden yaklaşık 10 kat daha yüksek konsantrasyonda askorbik asit bulunur (17). Seminal plazmadaki askorbik asit konsantrasyonunun morfolojik olarak normal spermatozoa konsantrasyonu ile pozitif ilişkili olduğu, infertilite etiyolojisinin değerlendirilmesinde ölçümünün anlamlı olabileceği bildirilmiştir (14,37). C vitamini pratikte spektrofotometrik/kolorimetrik olarak ölçülebildiği gibi, HPLC gibi daha hassas yöntemler de kullanılabilir.

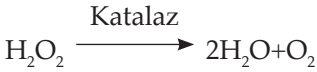
Çinko

İnsan seminal plazmasındaki birkaç eser elementten en önemlisi çinkodur. İnsan seminal plazmasındaki çinko miktarı diğer dokulardan daha yüksek düzeydedir (16). Çinko sperm hücre membranını ve nükleer kromatini korur. Çinko ayrıca SOD'un sitozolik formu olan Cu/Zn-SOD'un kofaktörüdür. Seminal plazmada çinko düzeylerindeki azalmanın düşük sperm kalitesine ve fertilizasyon şansının azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (16). Memeli semenindeki total çinko içeriğinin yüksek ve spermatogenez için kritik olduğu bildirilmekle birlikte, aksini iddia eden yayınlar da vardır (16,38,39). Çinko atomik absorpsiyon spektrometrisi ile ölçülmektedir.

Enzimatik Antioksidanlar

Katalaz

Tüm hücre tiplerinde bulunan bir enzim olan katalaz metabolik reaksiyonlar sırasında açığa çıkan hidrojen peroksidin su ve oksijene dönüşmesini katalizlemektedir (1,40,41).



Katalaz aktivitesi hem spermatozoada hem de seminal plazmada saptanmıştır. Vazektomili olguların seminal plazmalarında katalaz aktivitesinin vazektomili olmayan kişilerle benzer sonuçlar göstermesi katalazın orijininin testis veya epididim olmadığını düşündürmektedir (29).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Vücudumuzdaki en önemli antioksidan enzimlerden biridir. Süperoksit radika-

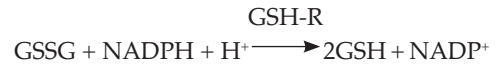
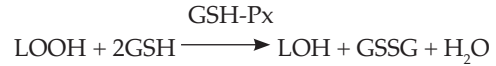
lini dismutasyona uğratarak onun H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (1,40-42). Organizmada substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzim SOD'dur. İnsanlarda SOD'un Cu-Zn ve Mn kapsayan iki izoenzimi bulunmaktadır.



Murawski ve arkadaşları (43) seminal plazmadaki SOD aktivitesi ile semen kalitesi, sperm konsantrasyonu ve motilite arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca oligoastenozoospermik hastalarda SOD aktivitesinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) / Glutatyon Redüktaz (GSH-R)

Hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitlerini suya dönüştürerek organizmayı bu zararlı bileşiklerden koruyan bir enzimdir. Bu reaksiyonlarda, GSH hidrojen verici olarak görev yapmaktadır, hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitleri indirgenirken, GSH oksitlenmiş şekline (GSSG) dönüşmektedir (1,40,41). Oksitlenmiş glutatyon ise glutatyon redüktaz (GSH-R) tarafından tekrar GSH'a indirgenmektedir.



Antioksidan enzimlerin aktiviteyi spektrofotometrik yöntemlerle saptanabilmektedir. Protein ekspresyonları ise "immünblotting" ve immün-histokimya gibi yöntemlerle gösterilebilir.

Kaynaklar

1. Uysal M. Serbest radikaller ve oksidatif stres. *Biyokimya* (2nd ed.) Ed(s): Gürdöl F, Ademoğlu E. Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; İstanbul, 647-52.
2. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update*. 2008;14:243-58.
3. Mancini A, Festa R, Silvestrini A, Nicolotti N, Di Donna V, La Torre G, Pontecorvi A, Meucci E. Hormonal regulation of total antioxidant capacity in seminal plasma. *J Androl*. 2009;30:534-40.
4. Kothari S, Thompson A, Agarwal A, du Plessis SS. Free radicals: Their beneficial and detrimental effects on sperm function. *Indian J Exp Biol*. 2010;48:425-35.
5. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinic relevance of oxidative stress in male factor infertility: An update. *Am J Reprod Immunol*. 2008;59:2-11.
6. Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, Syriou V, Angelopoulou R. Investigating ROS sources in male infertility: A common end for numerous pathways. *Reprod Toxicol* 2012; baskıda.
7. Davies MG, Fulton GI, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg*. 1995;82:1598-610.
8. Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal A. Should seminal oxidative stress measurement be offered routinely to men presenting for infertility evaluation? *Endocr Pract* 2008;14:484-91.
9. Köksal IT, Tefekli A, Usta M, Erol H, Abbasoğlu S, Kadioğlu A. The role of reactive oxygen species in testicular dysfunction associated with varicocele. *BJU Int*. 2000;86:549-52.
10. Köksal IT, Usta M, Orhan I, Abbasoğlu S, Kadioğlu A. Potential role of reactive oxygen species on testicular pathology associated with infertility. *Asian J Androl*. 2003;5:95-9.
11. Aktan G, Doğru-Abbasoğlu S, Başaran-Küçükgergin C, Kadioğlu A, Özdemirler-Erata G, Koçak-Toker N. Mystery of male idiopathic infertility: Is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril* 2013;99:1211-5.
12. Abd-Elmoaty MA, Saleh R, Sharma R, Agarwal A. Increased levels of oxidants and reduced antioxidants in semen of infertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 2010;94:1531-4.
13. Tvrdá E, Knazicka Z, Bardos L, Massanyi P, Lukac N. Impact of oxidative stress on male infertility – a review. *Acta Veterinaria Hungaria*. 2011;59:465-84.
14. Nouri M, Ghasemzadeh A, Farzadi L, Shahnaizi V, Novin MG. Vitamin C, E and lipid peroxidation levels in sperm and seminal plasma of asthenoteratozoospermic and normospermic men. *Iranian J Reprod Med*. 2008;6:1-5.
15. Muino-Blanco T, Perez-Pe R, Cebrian-Perez C. Seminal plasma proteins and sperm resistance to stress. *Reprod Dom Anim*. 2008;43:18-31.
16. Atig F, Raffa M, Ali HB, Abdelhamid K, Saad A, Ajina M. Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in seminal plasma of Tunisian infertile men. *Int J Biol Sci*. 2012;8:139-49.
17. Agarwal A, Sekhon LH. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratospermia: is it justified? *Indian J Urol*. 2011;27:74-85.
18. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009;47:469-84.
19. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr*. 1993;57:715-25.
20. Giera M, Lingeman H, Niessen WMA. Recent advancements in the LC- and GC-based analysis of malondialdehyde (MDA): A brief overview. *Chromatographia*. 2012;75:433-40.
21. Davies SS, Roberts LJ. F2-isoprostanes as an indicator and risk factor for coronary heart disease. *Free Radic Biol Med*. 2011;50:559-66.
22. Khosrowbeygi A, Zarghami N. Levels of oxidative stress biomarkers in seminal plasma and their relationship with seminal parameters. *BMC Clin Pathol*. 2007;7:1-6.
23. Aydemir B, Onaran İ, Kızılçer, Alıcı B, Akyolcu MC. The influence of oxidative damage on viscosity of seminal fluid in infertile men. *J Androl*. 2008;29:41-6.
24. El-Taieb MAA, Herwig R, Nada EA, Greilberger J, Marberger M. Oxidative stress and epididymal sperm transport, motility and morphological defects. *EJOG*. 2009;144:199-203.
25. Agarwal A, Allamaneni SSR. Free radicals and male reproduction. *J Indian Med Assoc*. 2011;109:184-7.

26. Lau LI, Liu CJ, Wei YH. Increase of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in aqueous humor of patients with exudative age related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5486-90.
27. Loft S, Poulsen HE. Estimation of oxidative DNA damage in man from urinary excretion of repair products. *Acta Biochim Pol.* 1998;45:133-44.
28. Schmidt HHHW. Determination of nitric oxide via measurement of nitrite and nitrate in culture media. *Biochemica.* 1995;2:30.
29. Agarwal A, Prabakaran SA. Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology. *Indian J Exp Biol.* 2005;43:963-74.
30. Zini A, O'Bryan MK, Sclegel PN. Nitric oxide synthase activity in human seminal plasma. *Urology.* 2001;58:85-9.
31. Herrero MB, de Lamirande E, Gagnon C. Tyrosine nitration in human spermatozoa: a physiological function of peroxynitrite, the reaction product of nitric oxide and superoxide. *Mol Hum Rep.* 2001;7:913-21.
32. Öztezcan S, Türkoğlu ÜM, Kervancıoğlu E, Koçak T, Koçak-Toker N, Aykaç-Toker G. In vitro effects of peroxynitrite on human spermatozoa. *Andrologia.* 1999;31:195-8.
33. Adeel AL, Jahan S, Subhan F, Alam W, Bibi R. Total anti-oxidant status: a biochemical predictor of human male infertility. *Andrologia.* 2011;44:20-5.
34. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem.* 1996;239:70-6.
35. Mahfouz R, Sharma R, Sharma D, Sabanegh E, Agarwal A. Diagnostic value of the total antioxidant capacity (TAC) in human seminal plasma. *Fertil Steril.* 2009;91:805-11.
36. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol.* 1996;46:15-32.
37. Thiele JJ, Friesleben HJ, Fuchs J, Ochsendorf FR. Ascorbic acid and urate in human seminal plasma: determination and interrelationships with chemiluminescence in washed semen. *Hum Reprod.* 1995;10:110-5.
38. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res.* 2009;29:82-8.
39. Wong WY, Flik G, Groenen PM, Swinkels DW, Thomas CM, Copius-Peereboom JH, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reprod Toxicol.* 2001;15:131-6.
40. Mates JM, Sanchez-Jinenez F. Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiological processes. *Front Biosci.* 1999;4:339-45.
41. Helmut S. Oxidative stresses: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997;82:291-5.
42. Hammadeh ME, Filippou A, Hamad MF. Reactive oxygen species and antioxidant in seminal plasma and their impact on male fertility. *Int J Fertil Steril.* 2009;3:87-110.
43. Murawski M, Saczko J, Marcinkowska A, Chwilkowska A, Gryboo M, Banao T. Evaluation of superoxide dismutase activity and its impact on semen quality parameters of infertile men. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007;45:123-6.

Erkeklerde İleri Fertilite Testleri

Dr. Hakan Koyuncu, Dr. Özdemir At, Dr. Faruk Yencilek

Giriş

Primer infertilite evli çiftlerin yaklaşık %15'inde görülmektedir ve erkek faktörü ise bu çiftlerin %50'sinde etkili olmaktadır (1,2). Erkeğin değerlendirilmesi, ayrıntılı bir tıbbi öykü alınması, fizik muayene, semen analizi, hormon analizi ve genetik değerlendirme ile gerektiğinde özellikli ileri fertilite testlerini içermektedir. Semen analizi, infertil erkeğin değerlendirilmesinde köşe taşıdır. Semen analiz sonucu, hastanın global fertilite potansiyelinin ortaya konulması ve ileri testlerin gerekliliği konusunda yol gösterici olmaktadır. Semen analizi, infertil erkeğin değerlendirilmesinde kritik bir ilk basamak test olsa da sperm fonksiyonu konusunda yetersiz kalmaktadır. Bir grup infertil erkekte ileri fertilite testleri subfertilitenin aydınlatılmasında önem arz etmektedir.

Bu bölümde ileri fertilite testleri, bu testlerin hangi durumlarda kullanılabilirliği, ne anlama geldikleri ve nasıl yapılacakları tartışılmaktadır.

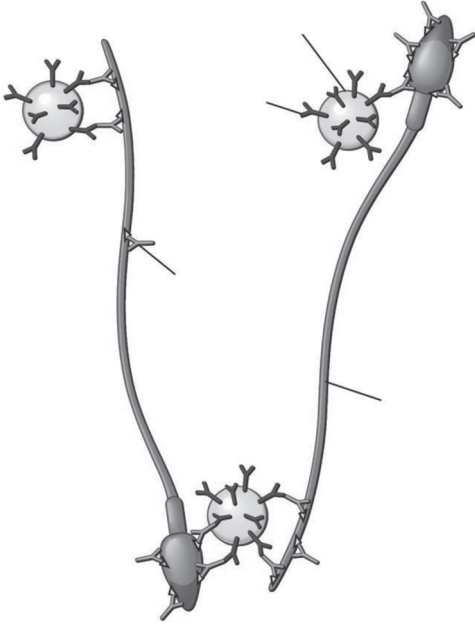
Antisperm Antikorlar (ASA)

İnfertil erkeklerin %4-8'inde ASA görülmektedir. ASA, travma, cerrahi veya en-

feksiyon sonucunda kan testis bariyerinin bozulması sonucunda oluşmaktadır. Semen analizinde sperm aglütinasyonu, ileri derecede sperm hareketinde azalma ile servikal mukus etkileşiminde ve penetrasyonunda anomali varlığı ASA testini gerektirmektedir. Kan ve semende ASA arasında zayıf bir korelasyon varken, sadece sperm membranında saptanan ASA'nın fonksiyonel anlamı bulunmaktadır (3).

ASA sperm fonksiyonlarını çeşitli şekillerde etkileyebilmektedir. Antikorlar, sperm aglütinasyonu, immobilizasyon, dışı genital sistemdeki migrasyonda bozukluk ve fertilizasyon tarafındaki sperm sayısında azalma gibi etkilere neden olabilmektedirler. Ayrıca, sperm diferansiyasyonu, kapasitasyonu, kümülüs penetrasyonu, akrozom reaksiyonu, zona pellusidaya bağlanma veya spermooosit membran etkileşimi gibi basamaklarda da negatif etkide bulunabilmektedir (4,5). Sonuç olarak, ASA varlığı gebelik oranlarını azaltabilmektedir (6).

ASA varlığı mixed antiglobulin reaksiyon (MAR) testi ya da immunobead (IBT) testi ile gösterilebilse de bunlar içerisinde IBT testi daha sık kullanılmaktadır (Şekil 1). Bu testte, spesifik Ig G kaplı



Şekil 1. İmmunobead test

moleküllerle spermeler karşılaştırılır ve bu sperm süspansiyonu mikroskop altında aglütinasyon açısından incelenir. Servikal mukusta ilerleyemeyen sperm varlığında veya fertilizasyon kapasitesi azalmış sperm varlığında ya da %50'den fazla spermın kaplanması durumunda ASA varlığından bahsedilir. Günümüzde, izotip spesifitesi tayini ve ASA'nın spermdeki lokalizasyonu tayini mevcut olsa da bağlanan antikor molekül sayısı tayini henüz mümkün değildir (5).

İntrauterin inseminasyon (IUI) işlemi öncesi, titrenin azaltılması anlamında steroid tedavisi önerilmekte olsa da bu tedavi intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) tedavisinde gerekli değildir (5). ASA olan hastalarda invitro fertilizasyon (IVF) uygulaması gebelik oranlarını azaltmakta ve düşük oranlarını da artırmaktadır (7). Günümüzde ASA'nın sperm proteinleri üzerine etkisi oldukça

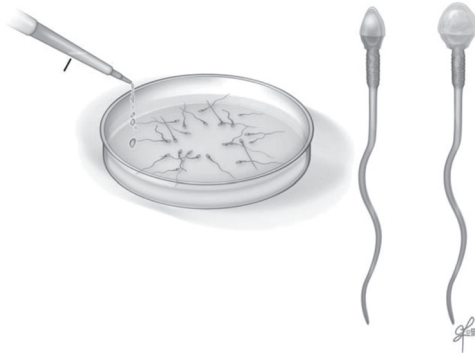
ilgi çeken başlık olmuştur ve hedefe yönelik tedavilerin saptanması bu alandaki gelişmelerle yakından ilişkili gibi gözükmektedir (5).

Canlılık Testleri

Hareketsiz sperm ölü ya da ultrastrüktürel defekte bağlı hareketsiz olabilmektedir. Canlılık testleri, sperm motilitesi %5-10'un altında ise endikedir. Düşük hareket ve yüksek canlılık, primer silier diskinezi gibi yapısal bir defekti düşündürmektedir. Canlılık testleri, ICSI için uygun canlı spermın tayininde kullanılmaktadır (8). Canlılık, boya çıkarma veya hipo-ozmotik şişme (HOS) testleri ile tayin edilebilmektedir. Flow sitometri, sperm membran bütünlüğünün değerlendirilmesi için kullanılabilir (9).

Boya çıkarma yöntemi eozin veya tripan mavisi gibi bir boya ile spermatozoanın karıştırılması prensibine dayanmaktadır. Membran bütünlüğü bozulmamış sperm boyayı tutmaz ve rengi değişmez. Bu yöntemde, sperm ölür ve ICSI için kullanılamaz. Hipo-ozmotik şişme testinde sperm düşük ozmolaliteli (150 mosmol/L) bir sıvı içerisine konur ve cevap beklenir (10). Tüm canlı hücrelerin suya geçirgenliği temel biyofiziksel bir esastır. Bu esasla, su ozmotik dengiyi sağlamak için canlı hücrenin sitoplazmasına girer ve sperm kuyruğu şişer (11) (Şekil 2). Buna göre %60'dan fazla sperm kuyruğu şişmesi normal kabul edilir (12).

HOS testi sonrası sperm ölmez ve ICSI için kullanılabilir. HOS testinin klinik değeri konusu tartışmalıdır. Jeyedran ve arkadaşları, HOS testinin zona penetrasyon testi ile yüksek korelasyona sahip olduğunu göstermişlerdir (13). Bununla birlikte, bu testin prognostik değerinin olmadığı ve yalancı pozitiflik



Şekil 2. Hipo-ozmotik şişme testi

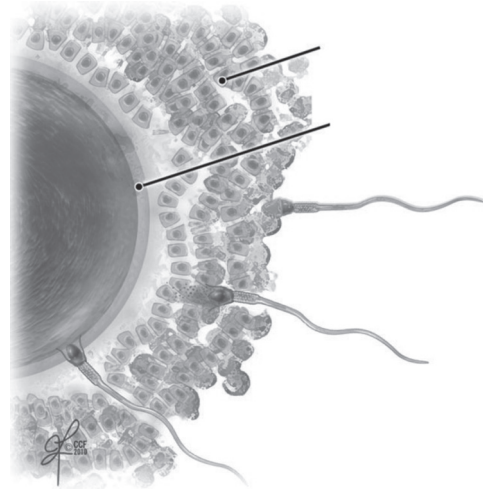
değerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (14). Günümüzde, HOS testi sperm canlılığı tayininde ilave bir gösterge olarak immotil silia sendromu ve ciddi astenoospermisi olan vakalarda kullanılmaktadır (15).

Bilgisayar Destekli Sperm Analizi (CASA)

CASA, motilite, konsantrasyon, hareket kinetikleri ve morfoloji gibi sperm kinetik parametrelerini videomikrografi ile tayin etmektedir (16). Yüksek hız, geniş amplitüd ve flagellar dalgalarla (17) karakterize hiperaktivasyon CASA ile belirtilen (18) karakteristik bir patern yaratmaktadır ve IVF fertilizasyon oranları ile korelidir (19). Düz çizgi hızlanması sperm progresyonunu gösteren en sağlam parametredir (12). CASA ile tayin edilen sperm hareket karakteristikleri IVF fertilizasyon oranları ile korele olsa da fertilizasyon sonuçlarını öngörmeye yeteri kadar güvenilir değildir (20). Bu sebeple de CASA henüz araştırma safhasındadır.

Akrozom Bütünlüğü ve Fonksiyonu

Akrozom sperm başında yer alan ve fertilizasyon için önemli bir organeldir. Akrozom içerisindeki proteolitik enzimler



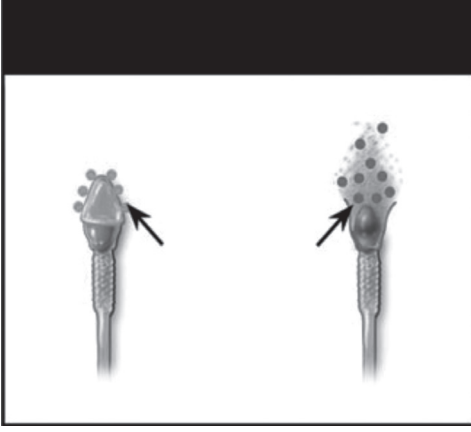
Şekil 3. Normal Akrozom Fizyolojisi

zona pellusidayı sindirmekte ve sperm oolemma füzyonunu mümkün kılmaktadır (Şekil 3). Akrozom yokluğu ya da akrozomal disfonksiyon gibi bir sebeple bu sürecin hasarı fertilitéyi bozacaktır. Yuvarlak başlı sperm ve akrozomal yokluk zona pellusidaya bağlanma ve ilerlemeye engel olacaktır (21). Sperm dış membran ya da akrozomal içeriklerin farklı floresan lektinlerle boyanması akrozomal bütünlüğü değerlendirmek için uygundur (Şekil 4). Akrozomal kayıp normal sperm ölümünün sonucu da olabilir bu nedenle bu test sıklıkla canlılık testleri ile birlikte kullanılmaktadır.

Zayıf akrozom reaksiyonu olan infertil hastalarda ICSI önerilmektedir (22).

Sperm Penetrasyon Testi

Sperm penetrasyon veya zona-free hamster oosit testleri sperm kapasite, akrozom reaksiyonu, füzyon, oolemmaya penetrasyon ve oosit sitoplazması ile de kondensasyon kabiliyetini ölçmektedir. Hamster oositin zona pel-



Şekil 4. Akrozomal Bütünlüğün Değerlendirilmesi

lusidasi çıkarılır ve insan spermatozoası ile inkübe edilir. Böylece insan spermının hamster yumurtası ile füzyonu sağlanır. Penetre olmuş yumurta yüzdesi veya yumurta başına penetre sperm average ile sonuçlar değerlendirilir. Sperm fonksiyonunu değerlendirmede en sensitif testtir (17). Prospektif olarak yapılan çalışmalarda, IVF fertilizasyon oranları ile ve açıklanmayan infertil çiftlerde gebelik gelişimi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (23-27).

Kemilüminesan Sinyaller

Geçmiş yıllarda sperm fonksiyonunun serbest oksijen radikallerine (ROS) bağlı oksidatif stres sonucunda bozulduğu gösterilmiştir (28). Düşük seviyelerde ROS sperm kapasitasyonu için gereklidir (29) ancak, yüksek ROS oranlarının hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamlarda sperm hücre membranı lipid peroksidasyonu, sperm motilitesinde azalma, sperm DNA bütünlüğünde bozulmaya yol açtığı ve sonuç olarak spontan gebelik oranlarını ve fertilizasyon kapasitesini düşürdüğü gösterilmiştir (28, 30). Ay-

rica, ROS'e bağlı DNA hasarı germ hücre apoptozisini artırarak sperm sayısında azalmaya da yol açmaktadır (28). İnfertil çiftlerin %25-40'ında yüksek ROS oranları saptanmaktadır (28).

Spermatoza ROS tayini için kemilüminesan test mevcuttur. Lusigenin ve luminol gibi redox-sensitif probalar varlığında stres yaratılan spermelerde oluşan sinyal yoğunluğu tayin edilir. Sinyal yoğunluğu sperm fonksiyonu ile negatif ilişkilidir (26,31-33) ve sperm fertilizasyon potansiyelini yansıtmaktadır (26,33). İnfertil çiftlerde yüksek ROS seviyeleri düşük spontan gebelik oranları ile ilişkilidir (26) ve birçok çalışmada yüksek ROS seviyesinin düşük IVF gebelik oranları ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (34,35).

Sperm DNA Hasarı ve Tespit Yöntemleri

İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde sadece erkek faktörü temel nedendir. Kadın ve erkek faktörü birlikteliği de dahil edilirse bu oran %50'lere ulaşmaktadır (36,37). Günümüzde, erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde rutin semen analizi kullanılmaktadır ancak infertil erkeklerin yaklaşık %15'inde normal semen analiz sonuçlarına rağmen infertilitenin kesin tanısı rutin semen analizi ile konulamamaktadır (38,39). Dolayısıyla fertil ve infertil erkeği kesin olarak birbirinden ayıracak, gebelik sonuçlarını öngörecek yeni belirteçlere ihtiyaç artmıştır ve dikkatler sperm DNA bütünlüğü üzerine yoğunlaşmıştır.

Son on yıllık süreçte, erkek infertilitesinde sperm nükleer DNA bütünlüğünün rolünü araştıran çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalarda erkek infertilitesini öngörmeye sperm DNA bütünlüğünün rutin semen analizine göre daha iyi bir belirteç olabileceği hipotezi savunul-

muştur. Sperm DNA hasarının infertil erkeklerde fertil erkeklere oranla daha fazla görüldüğü ve sperm DNA hasarının bu hastalarda fertilité potansiyelini negatif etkilediği kanıtlanmıştır (40-45). Düşük sayı, motilite ve anormal morfoloji gibi bozuk semen parametreleri sıklıkla yüksek sperm DNA hasarı ile birliktelik göstermektedir ancak normal semen paramaterelerine sahip hastaların %8'inde sperm DNA hasarı olduğu da bilinmektedir (44,45). İlâveten, hasarlı DNA'ya sahip spermlerin intrastoplazmik sperm enjeksiyonunda (ICSI) kullanımına bağlı potansiyel sonuçları konusunda kaygılar mevcuttur (46).

Son on yıllık süreçte, insan sperm DNA bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla birçok test çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır ancak bu testlerin kesin olarak neyi ölçtüğü, normal ve anormal eşik değerlerinin ne olduğu, anormal sonuçların klinikte hastalara yansımalarının neler olduğu ve etkinlikleri gibi birçok soru halen tam anlamıyla cevap bulamamıştır. Bu kısımda da sperm DNA hasarını saptama yöntemleri ve bunların klinik sonuçları değerlendirilecektir.

Sperm DNA Bütünlüğünü Değerlendiren Testler

Sperm Kromatin Yapısı Tayini (Sperm Chromatin Structure Assay) (SCSA)

SCSA testi ilk defa 25 yıl önce tarif edilmiştir (47). Bu test anormal kromatin yapısına sahip DNA'nın asit veya ısı denatürasyonuna daha yatkın olması prensibine dayanmaktadır (48,49). SCSA testi, akrinin turuncusunun renk değiştiren özelliğini kullanarak, asitle indüklenmiş denatürasyona sperm DNA'sının duyarlılığını ölçmektedir. Akrinin turun-

cusunun asit eklendikten sonra yeşilden kırmızıya dönüşümünü flow-sitometri yöntemiyle tayin edilmekte ve DNA denatürasyon genişliği saptanmaktadır (48,50). SCSA testi ile ölçülen parametre DNA denatürasyonunu gösteren DNA fragmentasyon indeksi (DFI)'dir.

Akrinin Turuncu Testi (Acridine Orange Test) (AOT)

AOT testi de SCSA ile benzer prensiplere dayanmaktadır. Akrinin turuncusunun asitli ortamda yeşilden kırmızıya dönüşmesi ile DNA denatürasyon genişliğinin floresan mikroskopta değerlendirmesi esasına dayanır. SCSA testine göre daha basit, ucuz ve SCSA'da olduğu gibi eğitimli bir teknisyen gerektirmemektedir (51). Ancak, bulanık renkler, hızlı renk kaybolması ve heterojen boyanmaların çıplak gözle yorumlanmasındaki zorluklar bu testin negatif yönlerini oluşturmaktadır (52).

Toluidin Mavisi (Toluidine Blue) (TB)

TB sperm kromatin bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılan temel boyadır. Zayıf paketlenmiş kromatine ve/veya hasarlı DNA'ya sahip nükleustaki sperm DNA'sının fosfat rezidüleri TB gibi baz boyalara bağlanmaya daha eğilimlidir (53). Bu nedenle ışık mikroskopta hasarlı sperm mavi ile boyanırken normal sperm renksiz kalacaktır. Test bu prensibe dayanmaktadır.

Anilin Mavisi (Aniline Blue)

Anilin mavisi sperm kromatin bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılan asidik bir boyadır. Hasarlı DNA'ya sahip sperm sıklıkla rezidüel histonları açığa çıkarmaktadır. Bu rezidüel histonlar zayıf kromatin paketlenmesine, ana-

nükleoproteinlere kolay ulaşılmasına ve de anilin mavisi gibi asidik boyalara bağlanmaya yatkınlığa yol açmaktadır (54,55).

TUNEL [The Terminal Deoxynucleotidyl Transferase-Mediated Deoxyuridine (TdT) Triphosphate (dUTP) Nick End Labeling Assay]

Bu test direk olarak DNA kırıklarını ölçmektedir (56). TdT enziminin katalize ettiği bir reaksiyonla tek veya çift zincir DNA kırıklarına dUTP birleştirilir ve bu DNA kırıkları işaretlenir. İşaretlenen bu kırıklar ışık mikroskopisi, floresan mikroskop ya da flow sitometri ile ölçülür (56). Sonrasında spermeler TUNEL pozitif ya da negatif olarak sınıflandırılır ve total sperm popülasyonuna oranlanır (Şekil 5A).

Asıl Çentik Okuma Tayini (In Situ Nick Translation Assay) (NT)

NT, TUNEL testine benzer bir mekanizma olan dUTP'ın DNA kırıkları ile birleşmesi esasına dayanarak sperm DNA hasarını tespit eden bir yöntemdir. Ancak, TUNEL testi hem tek hem de çift zincir DNA kırıklarını tespit ederken NT sadece tek zincir DNA kırıklarını tespit etmektedir. NT testinde bu kırıkların

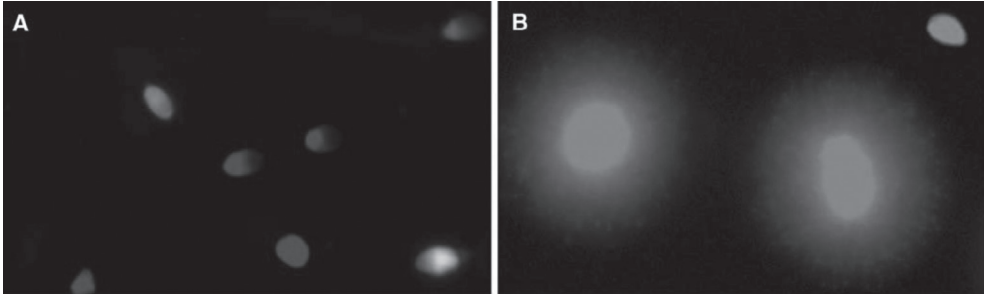
tespitinde DNA polimeraz I'in katalize ettiği bir enzimatik reaksiyon kullanılmaktadır. Rölatif olarak basit uygulanabilir test olsa da diğer testlere göre sensitivitesi düşüktür (57).

Tek Hücre Jel Elektroforezi (COMET)

Tek hücre jel elektroforezi sperm DNA hasarını direkt değerlendiren bir diğer testtir (58). Yoğunluğu azaltılmış spermeler agaroz jele yerleştirilir ve floresan DNA bağlayan boya eklenmiş elektroforetik bir gradiente maruz bırakılırlar. Sonrasında da görüntülenirler. Düşük moleküler ağırlıklı olan, tek ve çift zincirli DNA parçaları elektroferez esnasında hareket eder ve tipik kuyruklu yıldız görüntüsünü oluştururlar (59). Yüksek molekül ağırlıklı, bozulmamış DNA segmentleri hareket etmez. Fazla DNA kırığı içeren spermelerde artmış kuyruk uzunluğu ve floresan bütünlüğü görüntüleme değerlendirilir (60,61).

Sperm Kromatin Ayrılma Testi (Halosperm Test) (Sperm Chromatin Dispersion Test) (SCD)

Sperm kromatin ayrılma testi sperm DNA fargmantasyonu ile direkt ilişkili uyarılmış kondensasyon (yoğunlaştırma) prensibine dayanmaktadır (62). İn-



Şekil 5. A) mavi sperm: TUNEL negatif, yeşil sperm: TUNEL pozitif. **B)** Sağ üst köşede fragmant DNA'ya sahip sperm

takt sperm agaroz matris jele yerleştirilir ve denatüre olması için asit solüsyon eklenir. Sonrasında sperm membranı ve proteinlerinin uzaklaştırılması için litik bir tampon solüsyon daha eklenir. Bu solüsyonun eklenmesi ile nükleotidin oluşturduğu santral bir kor etrafında ayrılmış DNA halkalarına bağlı periferik bir halo görüntüsü oluşur. Fragmente olmayan DNA'ya sahip sperm geniş halolar oluşturacak şekilde DNA'larını salarlar (Şekil 5b). Çok küçük halo veren ya da hiç halo oluşturmayan sperm fragmente DNA içeren spermlerdir (63). Sperm direkt ışık mikroskopunda görüntülenmesi için Wright's boyası ile veya floresan mikroskopta görüntülenmesi için floresan boya ile boyanabilir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi DNA bütünlüğünü ölçen birçok test mevcuttur. Bu testlerde sperm DNA bütünlüğünü ölçmek için kullanılan mekanizmalar farklılık gösterse de genel olarak birbirleri ile korelasyon göstermektedirler. SCSA testinin COMET (64), TUNEL (52,65), TB (66) ve SCD (52) testleri ile anlamlı pozitif korelasyonu gösterilmiştir. TUNEL testinin de TB (31) ve AOT (44,45) ile güçlü pozitif korelasyonu gösterilmiştir. SCSA, TUNEL ve SCD testinin benzer DNA fragmentasyon seviyelerini öngördüğü gösterilmiştir (52). Ancak, yakın zamanda AOT testinin sperm DNA fragmentasyonu tayininde yüksek varyasyon sergilediği ve SCSA testi ile anlamlı korelasyon sergilemediği gösterilmiştir (52).

Sperm konsantrasyon, motilite ve morfoloji gibi standart semen parametrelerinin COMET, TUNEL veya SCSA testleri ile ölçülen DNA fragmentasyonu seviyelerinin negatif korelasyonu demontre edilmiştir (40,44,45,67-70). İlâveten, korelasyon dereceleri testler

arasında değişken olsa da testlerin hepsi anormal semen parametrelerine sahip hastaların yüksek DNA hasarına sahip olduğunu bildirmektedir (71).

Bu testlerin aynı hastada tekrarlanabilirliği de testlerin güvenilirliğinin değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Standart semen parametrelerinin zamanla yüksek değişkenliği bilinmektedir (72-74). Buna rağmen, TUNEL ve SCSA testlerinin sperm DNA hasarını ölçmede zamana bağlı stabilitesi gösterilmiştir (44,45,75-77).

Sperm DNA Hasarı Tayini ve Üreme Teknikleri Sonuçlarına Etkisi

In vivo Fertilizasyon

Sperm DNA hasarının erkek fertilitésine negatif etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, fertil hastalarla karşılaştırıldığında infertil hastalarda yüksek sperm DNA hasarı olduğu vurgulanmaktadır (40,43,69,70,78-81). Yakın zamanda yapılmış birkaç çalışmada TUNEL testi için %20 sperm DNA fragmentasyonu eşik değerinin infertil hastaları fertil hastalardan ayırmada kullanılabileceği gösterilmiştir (75,76). İlâveten, SCSA testinde ≥ 30 veya > 40 DFI eşik değerlerinde gebeliğin sıfır olma ihtimali gösterilmiştir (40,43). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde DFI oranı < 30 olan ve bilinen fertilité problemi olmayan çiftlerin in vivo fertilizasyon ile 7 kat daha fazla gebelik/doğum sağlayabileceği belirtilmiştir (82). Genel görüş artan %DFI oranları düşük gebelik oranları ile ilişkili iken yüksek %DFI oranları gebeliği tamamen imkansız hale getirmemektedir şeklinde olsa da önerilen eşik değerlerin validasyonu için geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Intrauterin inseminasyon'un (IUI) kullanıldığı in vivo fertilizasyon için

sperm DNA bütünlüğünün yüksek prediktif değeri olduğu kanıtlanmıştır. Birçok çalışmada, IUI sonrası gebeliğin başarısız olduğu çiftlerde sperm DNA hasarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (69,70,83-85). Toplam 387 IUI siklusunu içeren bugüne kadarki en geniş seride DFI >%30 olan hastalarda biyokimyasal gebelik, klinik gebelik ve doğum oranları anlamlı oranda düşük bulunmuştur (48). İlâveten, bir meta-analizde DFI <%30 olan infertil çiftlerde IUI ile 7.3 kat daha fazla oranda gebelik şansının olduğu bildirilmiştir (82). Bütün bu çalışmalar sperm DNA bütünlüğünün IUI sonuçları ile yüksek prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir.

In vitro Fertilizasyon

Son 5 yılda sperm DNA bütünlüğü ile IVF ve ICSI uygulamalarının sonuçları arasındaki ilişki daha çok araştırılmıştır. In vivo fertilizasyon sonuçları ile sperm DNA bütünlüğü arasındaki yüksek pozitif prediktif değerin bilinmesine karşın IVF ve ICSI sonuçları ile sperm DNA bütünlüğü arasında bu kadar net bir ilişkinin varlığı henüz gösterilememiştir. Birçok klinik çalışmada sperm DNA hasarı ile fertilizasyon oranları arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır (86-95). SCSA ve TUNEL testlerinin kullanıldığı yakın zamanda yapılan bir meta-analizde sperm DNA hasarı ve fertilizasyon oranları arasında bir ilişki saptanmamıştır (96). Buna rağmen, başka çalışmalarda sperm DNA hasarı ile fertilizasyon oranları arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (97-100). İlâveten, IVF siklusları ile embriyo kalitesinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların bir kısmında sperm DNA hasarının embriyo kalitesi üzerinde yan etkilerini bulunmazken (87,89,93,98,99) diğer ça-

lışmalarda negatif korelasyon belirtilmiştir (91,94,95,101).

Sperm DNA hasarının üreme üzerine etkilerini değerlendirmek için en önemli parametrelerden biri gebelik sonuçlarıdır. Ancak bu konuda da zıt görüşler mevcuttur. İlk çalışmalar yüksek sperm DNA hasarı olan hastaların IVF ve ICSI ile düşük gebelik oranlarına sahip olduğunu gösterdiler. Bu çalışmalarda eşik değerler SCSA testi için DFI >%20, TUNEL testi için %20 olarak bildirilmiştir (87-90,93,94,97). TUNEL eşik değerini %15 olarak kullanan başka bir çalışmada, düşük ve yüksek sperm DNA hasarı olan hastaların IVF veya ICSI sonucu gebelik oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadığı gösterilmiştir (102). DFI >%27 eşik değerini kullanan başka çalışmalarda, yüksek sperm kromatin hasarı olan hastalarda başarılı gebelik oranları bildirilmiştir (83,84,86,103). Buna rağmen, bir çalışmada DFI >%30 olan hastalarda ICSI ile gebelik oranlarının IVF'e göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (83). Yapılan bir meta-analizde DFI <%30 olan infertil çiftlerde ICSI ve rutin IVF'a bağlı gebe kalma ihtimalinin 2 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (82). Buna karşın, bir başka meta-analizde SCSA testi kullanıldığında IVF veya ICSI sonrası gebelik oranlarına sperm DNA hasarının bir etkisi olmadığı ancak TUNEL testi kullanıldığında yüksek sperm DNA hasarı olan hastalarda gebelik oranların düşük olduğu vurgulanmıştır (96).

Literatürdeki bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında görülmektedir ki daha doğal yollarla olan fertilizasyon (normal koşullar ya da konvansiyonel IVF) sperm DNA bütünlüğü ile ilişkilidir. Akabinde, SCSA ve diğer sperm DNA hasarını ölçen testlerin üreme so-

nuçları üzerindeki prediktif gücünün normal konsepsiyon ve IUI'dan IVF ve ICSI'ye doğru gidildikçe azaldığı görülmektedir. Yüksek sperm DNA hasarının gebelik oluşturma şansının az olduğu bilinmektedir ancak gebeliği imkansız kılan üst eşik değer halen bilinmemektedir.

Kaynaklar

1. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril*. 2002;77:873–82.
2. Nallella KP, Sharma RK, Aziz N, Agarwal A. Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. *Fertil Steril*. 2006;85:629–34.
3. Hellstrom WJ, Overstreet JW, Samuels SJ, Lewis EL. The relationship of circulating antisperm antibodies to sperm surface antibodies in infertile men. *J Urol*. 1988;140:1039–44.
4. Oehninger S, Franken D, Alexander N, Hodgen GD. Hemizona assay and its impact on the identification and treatment of human sperm dysfunctions. *Andrologia*. 1992;24:307–21.
5. Bohring C, Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod*. 2003;18:915–24.
6. Ayvaliotis B, Bronson R, Rosenfeld D, Cooper G. Conception rates in couples where autoimmunity to sperm is detected. *Fertil Steril*. 1985;43:739–42.
7. Chiu WW, Chamley LW. Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies. *Fertil Steril* 2004;82:529–35.
8. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N. Engl J Med*, 1995;333:1517–21.
9. Evenson DP, Darzynkiewicz Z, Melamed MR. Simultaneous measurement by flow cytometry of sperm cell viability and mitochondrial membrane potential related to cell motility. *J Histochem Cytochem*, 1982;30:279–80.
10. Jeyendran RS, Van der Ven HH, Perez-Pelaez M, Crabo BG, Zaneveld LJ. Development of an assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. *J Reprod Fertil*, 1984;70:219–28.
11. Liu DY, Baker HW. Tests of human sperm function and fertilization in vitro. *Fertil Steril*, 1992;58:465–83.
12. Overstreet JW. Clinical approach to male reproductive problems. *Occup Med*, 1994;9:387–404.
13. Jeyendran RS, van der Ven HH, Perez-Pelaez M, Crabo BG, Zaneveld LJ. Development of an assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. *J Reprod Fertil*, 94;70:219–28.
14. Barratt CL, Osborn R, Harrison PF, Monks N, Dunphy BC et al. The hypo-osmotic swelling test and the sperm mucus penetration test in determining the fertilization of human oocytes. *Hum Reprod*, 1989;4:430–4.
15. Peeraer K, Nijs M, Raick D, Ombelet W, Dunphy BC. Pregnancy after ICSI with ejaculated immotile spermatozoa from a patient with immotile cilia syndrome: a case report and review of the literature. *Reprod Biomed Online*, 2004;9:659–63.
16. Paston MJ, Sarkar S, Oates RP, Badawy SZ. Computer-aided semen analysis variables as predictors of male fertility potential. *Arch Androl*, 1994;33:93–9.
17. Aitken RJ. Sperm function tests and fertility. *Int J Androl*, 2006;29:69–75.
18. Sukcharoen N, Keith J, Irvine DS, Aitken RJ. Predicting the fertilizing potential of human sperm suspensions in vitro: importance of sperm morphology and leukocyte contamination. *Fertil Steril*, 1995;63:1293–300.
19. Sukcharoen N, Keith J, Irvine DS, Aitken RJ. Definition of the optimal criteria for identifying hyperactivated human spermatozoa at 25 Hz using in-vitro fertilization as a functional end-point. *Hum Reprod*, 1995;10:2928–37.

20. Macleod IC, Irvine DS. The predictive value of computer-assisted semen analysis in the context of a donor insemination programme. *Hum Reprod*, 1995;10:580-6.
21. Von Bernhardt R, de Ioannes AE, Blanco LP, Herrera E, Bustos-Obregon E, Vigil P. Round-headed spermatozoa: a model to study the role of the acrosome in early events of gamete interaction. *Andrologia*, 1990;22:12-20.
22. Menkveld R, Rhemrev JP, Franken DR, Vermeiden JP, Kruger TF. Acrosomal morphology as a novel criterion for male fertility diagnosis: Relation with acrosin activity, morphology (strict criteria), and fertilization in vitro. *Fertil Steril*, 1996;65:637-44.
23. Freeman MR, Archibong AE, Mrotek JJ, Whitworth CM, Weitzman GA, Hill GA. Male partner screening before in vitro fertilization: preselecting patients who require intracytoplasmic sperm injection with the sperm penetration assay. *Fertil Steril*, 2001;76:1113-18.
24. Soffer Y, Golan A, Herman A, Pansky M, Caspi E, Ron-El R. Prediction of in vitro fertilization outcome by sperm penetration assay with TEST-yolk buffer preincubation. *Fertil Steril*, 1992;58:556-62.
25. Aitken RJ, Thatcher S, Glasier AF, Clarkson JS, Wu FC, Baird DT. Relative ability of modified versions of the hamster oocyte penetration test, incorporating hyperosmotic medium or the ionophore A23187, to predict IVF outcome. *Hum Reprod*, 1987;2:227-31.
26. Aitken RJ, Irvine DS, Wu FC. Prospective analysis of sperm-oocyte fusion and reactive oxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991;164:542-51.
27. Muller CH. The andrology laboratory in an Assisted Reproductive Technologies program. Quality assurance and laboratory methodology. *J Androl*, 1992;13:349-60.
28. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril*, 2003;79:829-43.
29. Aitken RJ, Harkiss D, Knox W, Paterson M, Irvine DS. A novel signal transduction cascade in capacitating human spermatozoa characterised by a redox-regulated, cAMP-mediated induction of tyrosine phosphorylation. *J Cell Sci*, 1998;111:645-56.
30. Lewis SE, Aitken RJ. DNA damage to spermatozoa has impacts on fertilization and pregnancy. *Cell Tissue Res* 2005;322:33-41.
31. Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biol Reprod*, 1989;41:183-97.
32. Gomez E, Irvine DS, Aitken RJ. Evaluation of a spectrophotometric assay for the measurement of malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals in human spermatozoa: relationships with semen quality and sperm function. *Int J Androl*, 1998;21:81-94.
33. Said TM, Agarwal A, Sharma RK, Mascha E, Sikka SC, Thomas AJ Jr. Human sperm superoxide anion generation and correlation with semen quality in patients with male infertility. *Fertil Steril* 2004;82:871-7.
34. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil Steril*, 2003;79:1597-605.
35. Hammadeh ME, Radwan M, Al-Hasani S et al. Comparison of reactive oxygen species concentration in seminal plasma and semen parameters in partners of pregnant and non-pregnant patients after IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online* 2006;13:696-706.
36. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192-3.
37. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1.850.000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-6.
38. Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril*. 2005;84:850-3.
39. Centola G, Ginsburg K. Evaluation and treatment of the infertile male. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 1996.

40. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod* 1999;14:1039-49.
41. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001;345:1388-93.
42. Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril* 1997;68:519-24.
43. Spano M, Bonde JP, Hjollund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertil Steril* 2000;73:43-50.
44. Zini A, Bielecki R, Phang D, Zenzes MT. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 2001;75:674-7.
45. Zini A, Kamal K, Phang D, Willis J, Jarvi K. Biologic variability of sperm DNA denaturation in infertile men. *Urology* 2001;58:258-61.
46. Seli E, Sakkas D. Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART. *Hum Reprod Update* 2005;11:337-49.
47. Evenson DP, Darzynkiewicz Z, Melamed MR. Relation of mammalian sperm chromatin heterogeneity to fertility. *Science* 1980;210:1131-3.
48. Darzynkiewicz Z, Traganos F, Sharpless T, Melamed MR. Thermal denaturation of DNA in situ as studied by acridine orange staining and automated cytofluorometry. *Exp Cell Res* 1975;90:411-28.
49. Rigler R, Killander D, Bolund L, Ringertz NR. Cytochemical characterization of deoxyribonucleoprotein in individual cell nuclei. Techniques for obtaining heat denaturation curves with the aid of acridine orange microfluorimetry and ultraviolet microspectrophotometry. *Exp Cell Res* 1969;55:215-24.
50. De Lamirande E, Gagnon C. The dark and bright sides of reactive oxygen species on sperm function. In: Gagnon C, editor. *The male gamete: from basic science to clinical applications*. IL: Cache River Press; 1999:455-67.
51. Tejada RJ, Mitchell JC, Norman A, Marik JJ, Friedman S. A test for the practical evaluation of male fertility by acridine orange (AO) fluorescence. *Fertil Steril* 1984;42:87-91.
52. Chohan KR, Griffin JT, Lafromboise M, De Jonge CJ, Carrell DT. Comparison of chromatin assays for DNA fragmentation evaluation in human sperm. *J Androl* 2006;27:53-9.
53. Mello ML. Induced metachromasia in bull spermatozoa. *Histochemistry* 1982;74:387-92.
54. Auger J, Mesbah M, Huber C, Dadoune JP. Aniline blue staining as a marker of sperm chromatin defects associated with different semen characteristics discriminates between proven fertile and suspected infertile men. *Int J Androl* 1990;13:452-62.
55. Dadoune JP, Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML. Correlation between defects in chromatin condensation of human spermatozoa stained by aniline blue and semen characteristics. *Andrologia* 1988;20:211-7.
56. Gorczyca W, Gong J, Darzynkiewicz Z. Detection of DNA strand breaks in individual apoptotic cells by the in situ terminal deoxynucleotidyl transferase and nick translation assays. *Cancer Res* 1993;53:1945-51.
57. Twigg J, Irvine DS, Houston P, Fulton N, Michael L, Aitken RJ. Iatrogenic DNA damage induced in human spermatozoa during sperm preparation: protective significance of seminal plasma. *Mol Hum Reprod* 1998;4:439-45.
58. Haines G, Marples B, Daniel P, Morris I. DNA damage in human and mouse spermatozoa after in vitro-irradiation assessed by the comet assay. *Adv Exp Med Biol* 1998;444:79-91.
59. Klaude M, Eriksson S, Nygren J, Ahnstrom G. The comet assay: mechanisms and technical considerations. *Mutat Res* 1996;363:89-96.

60. Hughes CM, Lewis SE, McKelvey-Martin VJ, Thompson W. A comparison of baseline and induced DNA damage in human spermatozoa from fertile and infertile men, using a modified comet assay. *Mol Hum Reprod* 1996;2:613-9.
61. Singh NP, Stephens RE. X-ray induced DNA double-strand breaks in human sperm. *Mutagenesis* 1998;13:75-9.
62. Muriel L, Garrido N, Fernandez JL, Remohi J, Pellicer A, de los Santos MJ. Value of the sperm deoxyribonucleic acid fragmentation level, as measured by the sperm chromatin dispersion test, in the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2006;85:371-83.
63. Fernandez JL, Muriel L, Goyanes V, Segrelles E, Gosalvez J, Enciso M. Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an improved sperm chromatin dispersion test. *Fertil Steril* 2005;84:833-42.
64. Aravindan GR, Bjordahl J, Jost LK, Evenson DP. Susceptibility of human sperm to in situ DNA denaturation is strongly correlated with DNA strand breaks identified by single-cell electrophoresis. *Exp Cell Res* 1997;236:231-7.
65. Sailer BL, Jost LK, Evenson DP. Mammalian sperm DNA susceptibility to in situ denaturation associated with the presence of DNA strand breaks as measured by the terminal deoxynucleotidyl transferase assay. *J Androl* 1995;16:80-7.
66. Erenpreiss J, Jepson K, Giwercman A, Tsarev I, Erenpreisa J, Spano M. Toluidine blue cytometry test for sperm DNA conformation: comparison with the flow cytometric sperm chromatin structure and TUNEL assays. *Hum Reprod* 2004;19:2277-82.
67. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA, Aitken RJ. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl* 2000;21:33-44.
68. Bench GS, Friz AM, Corzett MH, Morse DH, Balhorn R. DNA and total protamine masses in individual sperm from fertile mammalian subjects. *Cytometry* 1996;23:263-71.
69. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, El-Tonsy MH, Sharma RK, Meyer A. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil Steril* 2003;79:1597-605.
70. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Said TM, Sikka SC, Thomas AJ. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2003;80:1431-6.
71. Schulte RT, Dana A, Sigman MO, Smith GD. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:3-12.
72. Alvarez C, Castilla JA, Martinez L, Ramirez JP, Vergara F, Gaforio JJ. Biological variation of seminal parameters in healthy subjects. *Hum Reprod* 2003;18:2082-8.
73. Amann RP. Can the fertility potential of a seminal sample be predicted accurately? *J Androl* 1989;10:89-98.
74. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, Luharia A, Cooper W, Cole TR. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet* 2003;40:62-4.
75. Sergerie M, Laforest G, Boulanger K, Bissonnette F, Bleau G. Longitudinal study of sperm DNA fragmentation as measured by terminal uridine nick end-labelling assay. *Hum Reprod* 2005;20:1921-7.
76. Sergerie M, Laforest G, Bujan L, Bissonnette F, Bleau G. Sperm DNA fragmentation: threshold value in male fertility. *Hum Reprod* 2005;20:3446-51.
77. Evenson DP, Jost LK, Baer RK, Turner TW, Schrader SM. Individuality of DNA denaturation patterns in human sperm as measured by the sperm chromatin structure assay. *Reprod Toxicol* 1991;5:115-25.
78. Gandini L, Lombardo F, Paoli D, Caponecchia L, Familiari G, Verlengia C. Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2000;15:830-9.
79. Host E, Lindenberg S, Kahn JA, Christensen F. DNA strand breaks in human sperm cells: a comparison between men with normal and oligozoospermic sperm samples. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:336-9.

80. Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, Nada EA, El-Tonsy MH, Alvarez JG. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002;78:313–8.
81. Zini A, Fischer MA, Sharir S, Shayegan B, Phang D, Jarvi K. Prevalence of abnormal sperm DNA denaturation in fertile and infertile men. *Urology* 2002;60:1069–72.
82. Evenson D, Wixon R. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. *Reprod Biomed Online* 2006;12:466–72.
83. Bungum M, Humaidan P, Axmon A, Spano M, Bungum L, Erenpreiss J. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum Reprod* 2007;22:174–9.
84. Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepsen K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Hum Reprod* 2004;19:1401–8.
85. Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2002;17:3122–8.
86. Gandini L, Lombardo F, Paoli D, Caruso F, Eleuteri P, Leter G. Full-term pregnancies achieved with ICSI despite high levels of sperm chromatin damage. *Hum Reprod* 2004;19:1409–17.
87. Henkel R, Hajimohammad M, Stalf T, Hoogendijk C, Mehnert C, Menkveld R. Influence of deoxyribonucleic acid damage on fertilization and pregnancy. *Fertil Steril* 2004;81:965–72.
88. Henkel R, Kierspel E, Hajimohammad M, Stalf T, Hoogendijk C, Mehnert C. DNA fragmentation of spermatozoa and assisted reproduction technology. *Reprod Biomed Online* 2003;7:477–84.
89. Larson-Cook KL, Brannian JD, Hansen KA, Kasperson KM, Aamold ET, Evenson DP. Relationship between the outcomes of assisted reproductive techniques and sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril* 2003;80:895–902.
90. Larson KL, DeJonge CJ, Barnes AM, Jost LK, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2000;15:1717–22.
91. Morris ID, Ilott S, Dixon L, Brison DR. The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development. *Hum Reprod* 2002;17:990–8.
92. Tesarik J, Mendoza C, Greco E. Paternal effects acting during the first cell cycle of human preimplantation development after ICSI. *Hum Reprod* 2002;17:184–9.
93. Tomlinson MJ, Moffatt O, Manicardi GC, Bizzaro D, Afnan M, Sakkas D. Interrelationships between seminal parameters and sperm nuclear DNA damage before and after density gradient centrifugation: implications for assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16:2160–5.
94. Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2004;81:1289–95.
95. Zini A, Meriano J, Kader K, Jarvi K, Laskin CA, Cadesky K. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI. *Hum Reprod* 2005;20:3476–80.
96. Li Z, Wang L, Cai J, Huang H. Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2006;23:367–76.
97. Benchaib M, Braun V, Lornage J, Hadj S, Salle B, Lejeune H. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod* 2003;18:1023–8.
98. Huang CC, Lin DP, Tsao HM, Cheng TC, Liu CH, Lee MS. Sperm DNA fragmentation negatively correlates with velocity and fertilization rates but might not affect pregnancy rates. *Fertil Steril* 2005;84:130–40.
99. Lopes S, Sun JG, Jurisicova A, Meriano J, Casper RF. Sperm deoxyribonucleic acid

- fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1998;69:528–32.
100. Payne JF, Raburn DJ, Couchman GM, Price TM, Jamison MG, Walmer DK. Redefining the relationship between sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay and outcomes of assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2005;84:356–64.
 101. Seli E, Gardner DK, Schoolcraft WB, Mofatt O, Sakkas D. Extent of nuclear DNA damage in ejaculated spermatozoa impacts on blastocyst development after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;82:378–83.
 102. Benchaib M, Lornage J, Mazoyer C, Lejeune H, Salle B, Francois Guerin J. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril* 2007;87:93–100.
 103. Check JH, Graziano V, Cohen R, Krotec J, Check ML. Effect of an abnormal sperm chromatin structural assay (SCSA) on pregnancy outcome following (IVF) with ICSI in previous IVF failures. *Arch Androl* 2005;51:121–4.

Sperm Hazırlama Yöntemleri

Dr. Ahmet Gökçe, Dr. Oğuz Ekmekçioğlu

Semen, seminal plazma, sperm, beyaz küreler ve kontamine bakteriler ile hücrel artıklardan oluşmaktadır. Doğal ilişki ile döllenme sırasında sperm servikal mukus içerisinden geçerken seminal plazmadan fizyolojik bir filtrasyon ile ayrılır ve kadın üst genital yoluna erişir. Böylece motil sperm ovum ve fallop tüplerinin çevresine erişirken diğer seminal plazma bileşenleri alt genital kanalda kalır. Seminal plazma, her ne kadar servikal mukus bariyerini aşmada yararlı olsa da doğal bariyerlerin atlandığı intrauterin inseminasyon (IUI) ve invitro fertilizasyon (IVF) gibi üremeye yardımcı tekniklerde (ÜYT) seminal plazmanın içeriğindeki bazı bileşenler gebelik oluşumu için zararlı olabilirler. Androloji laboratuvarlarında ve ÜYT'lerin uygulandığı merkezlerde yaygın şekilde sperm hazırlama teknikleri kullanılmaktadır. ÜYT'lerde kullanılan sperm hazırlama yöntemlerindeki amaç, spermi seminal plazma ve kontamine bakterilerden kurtarmak, hızlı ve kaliteli bir sperm popülasyonu elde etmektir. Ayrıca, semen örneğindeki gerek morfolojisi, gerekse de hareket özellikleri açısından en iyi olan spermeleri ayırt edebilmek ve bunların kapa-

sasyonuna yardımcı olabilmek amaçlanmaktadır. İdeal bir sperm hazırlama tekniği, hızlı sonuç vermeli, uygulaması kolay ve ucuz olmalıdır. Buna göre uygulanan teknik, ölü spermeleri, lökositleri, bakteriler ve benzeri hücreleri canlı spermelerden ayırabilmelidir. Spermeleri kapasitasyonu önleyecek toksik maddelerden ve reaktif oksijen radikallerinden temizleyebilmelidir. Spermelerde hasara ya da fizyolojik olmayan değişikliklere sebep olmamalıdır. Günümüzde kullanılan başlıca konvansiyonel sperm hazırlama teknikleri; sperm yıkama, swim-up yöntemi, albümin gradient separasyon, percoll gradient separasyon, silane-kaplı colloidal silica gradient yöntemi, glass-wool filtrasyondur. Bu yöntemlerden hangisinin en iyi olduğu konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Konvansiyonel yöntemler içerisinde günümüzde en sık kullanılanlar sperm yıkama, swim up ve dansite gradient yöntemleridir (1-5).

Sperm Yıkama Yöntemi

Likefiye olmuş semen konik bir tüp içerisinde 1+1(1:2) volüm oranında sperm yıkama medyumu ile karıştırılır. Dilüe edilmiş semen, her birinin miktarı üç ml'yi geçmeyecek şekilde santrifüj tüp-

lerine konularak 300-500 x g'de, 5-10 dakika santrifüj edilir. Üstteki supernatant kısmı atılarak, dipte kalan pellet bir ml medium ile tekrar karıştırılır. Ardından, 300-500 x g'de, 3-5 dakika tekrar santrifüj edilir. Üstteki supernatant kısmı atılarak, dipte kalan pellet, uygulanacak yönteme göre yeterli miktarda medyum eklenerek kullanılır (1).

Direkt Swim-Up (Yüzdürme) Yöntemi

Likefiye olmuş ejakülattan bir ml'lik fraksiyonlar, ayrı ayrı 15 ml'lik Falcon tüplere konulur. Üzerlerine 1-2 ml sperm yıkama medyumunu eklenir. Tüpler 37 °C'de bir saat süreyle %5 karbondioksitli ortamda 45° eğimli pozisyonunda inkübe edilir. İnkübasyon sonunda, üstteki 1 ml'lik kısım pipetle alınarak kullanılır (1). Bu yöntemin sakıncaları, ileri derecede oligozoospermi ya da astenozoospermi olgularında yeteri kadar sperm elde edilememesidir. Bundan başka, reaktif oksijen türleri spermelere hasar verebilir ve normal olarak yoğun kromatinli sperm oranını belirgin şekilde azaltır.

Dansite Gradient Yöntemi

Burada silika partiküller içeren gradient mediumlar kullanılır. 15 ml'lik konik Falcon tüpü içerisine, aşağıdan yukarıya doğru her birinden 1 ml olacak şekilde %40 ve %80'lik gradient solüsyonları üst üste konulur. Likefiye olmuş semen iyice karıştırıldıktan sonra en üstteki tabakanın üzerine 1 ml sarımsıdan bırakılır. 300-400 x g'de 15-30 dakika santrifüj edilir. Daha sonra üstteki supernatant kısmı bir pipetle aspire edilerek dışarı atılır. Dipte bırakılan kısım 5 ml medium ile karıştırılır ve 200 x g'de 4-10 dakika santrifüj edilir. Yukarıda tarif edildiği

şekilde yıkanır ve altta toplanan pellet üzerine yeterli oranda medium eklenilerek kullanılır (1).

En sık kullanılan sperm hazırlama teknikleri olan yüzdürme ve gradient tekniklerini karşılaştıran çok sayıda araştırma olmasına rağmen sonuçları oldukça farklıdır. Literatürdeki çalışmaların bazılarında, iki teknik arasında bir fark gözlenmediği (5) bazı çalışmalarda yüzdürme tekniğinin üstün olduğu (6) ve bazı çalışmalarda ise ise Percoll gradient yönteminin daha iyi olduğu rapor edilmiştir (7-8). Percoll yerine silika kaplı partiküller kullanılarak uygulanan gradient tekniği ile yüzdürme tekniğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, sonuçlar açısından fark gözlenmemiştir. Santrifüj işleminin sperm üzerine hasar verici etkisinden dolayı santrifüjün kullanılmadığı dekstran/yüzdürme tekniği denenmiştir. Dekstran/yüzdürme, sukrozla yıkama, Percoll gradient ve filtrasyon tekniklerinin çok yönlü olarak karşılaştırdığı bir çalışmada en kaliteli sperm dekstran/yüzdürme tekniği ile en fazla kapasite olmuş sperm ise Percoll/gradient yöntemi ile elde edilmiştir (9). Sebebi açıklanamayan idiyopatik infertilite tanısı almış hasta grubunun etyolojisinde genital sistem subklinik enfeksiyonları ve inflamatuvar olayların belli oranlarda rol oynayabileceği bilinmektedir (10). İşte bu gibi durumlarda veya hastada reaktif oksijen radikallerinin miktarının yüksek olduğu saptanmışsa klasik yüzdürme metodu uygulanmamalı, bunun yerine gradient-cam yün ya da migrasyon-sedimentasyon yöntemlerinden biri kullanılmalıdır (11). Farklı sperm hazırlama yöntemlerinin aynı örnekte ardışık uygulanmasının denendiği bir çalışmada, gradient yönteminin ardından yüzdürme tekniğinin

uygulanması sonucunda HIV genomunun azaldığı bildirilmiştir (12).

Bilindiği üzere cAMP, sperm motilitesinde anahtar bir role sahiptir. İn-vitro şartlarda, sperm motilitesinin uyarılabilmesi için hücre içi cAMP seviyesini arttırmak gerekmektedir. Bu uyarılmanın diğer bir sonucu da hem flagellumun kıvrılmasında hem de kapasitasyon ve hiperaktivasyonda önemli bir aracı olan sitozolik kalsiyumda uygun dengenin sağlanmasıdır. Sperm hazırlama yöntemlerinde, sperm hareketini arttırmak amacıyla pentoksifilin, 2-deoksiadenozin, kafein, bikarbonat, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve metal şelatörleri gibi ajanlar kullanılmıştır (11). Trombosit aktive edici faktör ilave edilmesinin ardından yapılan aşılama sonrasında gebelik bildirilmekle birlikte diğer ajanlar konusunda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Cam Yünü (Glass-wool) Filtrasyonu

Bu yöntemde, sıkıştırılmış cam yünü lifleri ile hareketli spermeler hareketsizlerden ayırılır (13). Yöntemin başarısı, kullanılan cam yününe doğrudan bağlıdır (14). Sperme zarar verme, filtratta cam yünü parçalarının kalması cam yünü'nün cinsine ve filtrasyon öncesi yıkamanın şiddetine bağlıdır. Yıkama ya da migrasyon-sedimentasyon yöntemi ile karşılaştırıldığında, dansite-gradient yönteminde olduğu gibi tüm ejakülat kullanılmaktadır ve bu da daha yüksek sayıda motil sperm elde edilmesini sağlamaktadır (13,14). Bu nedenle oligo ve/veya astenozoospermik olgularda da kullanılabilir (15). Hareketli olan spermeler hareketsiz spermeler ile debris ve lökositlerden ayrıldıktan sonra seminal plazmayı uzaklaştırmak için santrifüj yapmak gerekir. Bu uygulama önemli-

dir çünkü reaktif oksijen türlerinin hücre hasarını azaltır. Bu yöntemle, retrograd ejakülasyonlu olgulardan da motil sperm elde etmek mümkündür. Hareketli sperm seçiminin yanısıra cam yünü kullanımı lökositlerin %90 oranında uzaklaştırılmasını sağlar (16). Konvansiyonel yüzdürme veya Percoll santrifüjasyon yöntemine göre, normal şekilde kromatini yoğunlaşmış sperm seçimi sağlar (13). Diğer yöntemlere göre dezavantajları ise nispeten daha pahalı olması ve bir kısım debrisin kalmasıdır.

Manyetik Hücre Seçimi

Günümüzde, üzerinde araştırmaların devam ettiği yöntemlerden bazıları ise hyaluronik asit aracılı sperm seçme yöntemi, anneksin V moleküler cam yünü filtrasyon metodu ve manyetik aktive edilmiş hücre ayırma yöntemidir (17). Fosfatidil serin mevcudiyetine göre apoptotik olan ve olmayan spermelerin ayrımı esasına dayanan manyetik aktive edilmiş hücre ayırma yönteminin kullanımı hızlı, ucuz ve basit olması nedeniyle önerilmektedir (18,19). Başarılı fertilizasyon için ön şartlardan biri apoptotik olmayan spermelerin kullanılmasıdır. Kaspazların aktivasyonu, mitokondriyal membran potansiyelinin bozulması ve artmış DNA fragmentasyonu ejaküle edilen spermde tanımlanmış apoptotik olaylardan bazılarıdır (20-23). İnsan sperminde bildirilmiş diğer özel apoptotik bir olay ise fosfolipid fosfatidilserinin (PS) sperm plazma membranının iç tabakasındaki normal yerinden dış tabakaya taşınmasıdır (24,25). Bir fosfolipid bağlayıcı protein olup PS'e yüksek afinitesi olan anneksin V, sağlam sperm membranından geçmemektedir (26). Bu nedenle, Anneksin V ve PS ile herhangi bir bağlanma sperm plazması-

nın dış yüzünde gerçekleşmelidir ve bu durum plazma membran bütünlüğünün bozulmuş olduğunu gösterir (27).

Çalışmalarda, anneksin V ile birleştirilmiş süper-paramagnetik mikroboncuklar, dışa taşınmış PS'yi işaretlemek için kullanılmıştır. Kullanılan bu yöntemin, apopitotik olmayan spermeleri seçmede etkin olduğu gösterilmiştir. Anneksin negatif olanlar, apopitotik olmayan ve anneksin pozitif olanlar ise apopitotik olan spermeler olarak kabul edilmektedir (28,29). Bu protokole göre işaretleme stratejisi PS'nin dışa taşınmasının insan sperminde apopitozisi göstermesine dayanmaktadır. Ancak, insan sperm fosfolipid tabakaları arasındaki değişimin normal sperm fizyolojisinin bir parçası olduğu gösterilmiştir. Anneksin V'e bağlanma, hücrelerin tamamının apopitotik olduğunu göstermez. Yine de motilite, morfoloji ve canlılık anneksin V pozitif hücrelerde belirgin şekilde azalmaktadır (30-33). Diğer bir yöntem ise cam yünü kolonlarına anneksin V tutturulmasına dayanmaktadır (34). Bu kolonlara 2 ml ejakülat eklenerek manyetik alan içine konulur. Elde edilen spermelerin, aneksin V tutturulmamış kolonlardakinden daha kaliteli olduğu görülmüştür. Yöntem, klasik manyetik hücre seçiminden kolay olmasına rağmen ÜYT için kullanımda, seçilmiş spermeler üzerinde kalabilecek mikroboncukların da yumurta içine verilebilme riski olduğu bildirilmiştir.

Morfolojisi Düzgün Hücre Seçimi

İnfertil erkeklerin yaklaşık %15 oranında normal semen analizi sonuçlarına sahip olması, fertil ve infertil erkeği kesin olarak birbirinden ayıracak yeni belirteçlere olan ihtiyacı artırmıştır ve çalışmalar sperm DNA bütünlüğü üzerine

yoğunlaşmıştır (35). Yapılan çalışmalarda, sperm DNA hasarının infertil erkeklerde fertil erkeklere oranla daha fazla görüldüğü ve sperm DNA hasarının bu hastalarda fertilitate potansiyelini negatif olarak etkilediği kanıtlanmıştır (36). Sayı, hareket ve morfoloji bozukluğu olan durumlarda, sıklıkla yüksek sperm DNA hasarı ile birliktelik gözlenmiş olmakla birlikte ilginç olarak normal semen analizi sonuçlarına sahip hastaların da %8'inde sperm DNA hasarı olduğu bildirilmiştir (37,38). Bu bilgiler ışığında, ÜYT tekniklerinde DNA fragmentasyonu olmayan spermelerin seçiminin başarıyı arttırabileceği belirtilmiştir.

Son yıllarda klasik mikroenjeksiyon işleminin, yüksek büyütmede (6-8000 kat), sperm seçimi yapılan modifikasyonu olan IMSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection) yöntemi uygulamaya girmiştir (39). Bu işlemde, yüksek büyütme objektifleri ve özel optik sistemler kullanılarak spermelerin canlılığını etkilemeden ve boyama yöntemleri kullanılmadan ayrıntılı olarak inceleme yapmak mümkündür. Bu inceleme sonucu, küçük büyütmede, normal görünüme sahip spermelerin büyük bir kısmında, özellikle çekirdekte, vakuolizasyon gibi istenmeyen farklı morfolojik özellikler görülebilmektedir. İnceleme sonucunda, en düzgün çekirdek, akrozom, boyun ve kuyruk yapısına sahip olan sperm seçilerek hemen ICSI işlemi uygulanmaktadır.

Literatürdeki bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında görülmektedir ki yukarıda bahsedilen yöntemlerden hepsi birbirinden farklı özelliklere sahip ve farklı açılardan avantajlara sahiptir. Sperm hazırlamak için kullanılacak yöntem karar vermede en önemli etken kullanılacak ÜYT şeklidir (Aşılama, IVF veya ICSI). Bir

yöntemin kesin olarak diğerlerine daha üstün olduğunu söyleyebilmek şu an için mümkün görünmemektedir. Bununla birlikte, çoğu merkezde ilk aşamada tüm örnekler için gradient yöntemi tercih edilme-ye başlanmıştır. Bu yöntemde örneğe ait özellikler göz önüne alınarak değişiklikler yapılabilmektedir. Bazı merkezler, gradient ve swim-up yöntemlerini ardışık olarak kullanmaktadır. Son zamanlarda ise IMSI uygulaması, özel durumlarla karşılaşıldığında (Açıklanamayan infertilite) tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (40).

Kaynaklar

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. Overstreet JW, Gould JE, Katz DF, Hanson FW. In vitro capacitation of human spermatozoa after passage through a column of cervical mucus. *Fertil Steril.* 1980;34:604-6.
3. Katayama KP, Stehlik E, Jeyendran RS. In vitro fertilization outcome: glass wool-filtered sperm versus swim-up sperm. *Fertil Steril.* 1989;52:670-2.
4. Sapienza F, Verheyen G, Tournaye H, Janssens R, Pletincx I, Derde M, et al. An auto-controlled study in in-vitro fertilization reveals the benefit of Percoll centrifugation to swim-up in the preparation of poor-quality semen. *Hum Reprod.* 1993;8:1856-62.
5. Smith S, Hosid S, Scott L. Use of postseparation sperm parameters to determine the method of choice for sperm preparation for assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 1995;63:591-7.
6. Palomo MJ, Izquierdo D, Mogas T, Paramio MT. Effect of semen preparation on IVF of prepubertal goat oocytes. *Theriogenology.* 1999;51:927-40.
7. Ding DC, Liou SM, Huang LY, Liu JY, Wu GJ. Effects of four methods of sperm preparation on motion characteristics and nitric oxide concentration in laboratory-prepared oligospermia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipingi).* 2000;63:822-7.
8. Somfai T, Bodo S, Nagy S, Papp AB, Ivancsics J, Baranyai B, et al. Effect of swim up and Percoll treatment on viability and acrosome integrity of frozen-thawed bull spermatozoa. *Reprod Domest Anim.* 2002;37:285-90.
9. Marti E, Perez-Pe R, Muino-Blanco T, Cebrian-Perez JA. Comparative study of four different sperm washing methods using apoptotic markers in ram spermatozoa. *J Androl.* 2006;27:746-53.
10. Bar-Chama N, Goluboff E, Fisch H. Infection and pyospermia in male infertility. Is it really a problem? *Urol Clin North Am.* 1994;21:469-75.
11. Henkel RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:108. PMID: 293422.
12. Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A, et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS.* 2000;14:2093-9.
13. Paulson JD, Polakoski KL. A glass wool column procedure for removing extraneous material from the human ejaculate. *Fertil Steril.* 1977;28:178-81.
14. Sánchez R, Concha M, Ichikawa T, Henkel R, Schill WB: Glass wool filtration reduces reactive oxygen species by elimination of leukocytes in oligozoospermic patients with leukocytospermia. *J Assisted Reprod Genet.* 1996;13:489-94.
15. Berger T, Marrs RP, Moyer DL. Comparison of techniques for selection of motile spermatozoa. *Fertil Steril.* 1985;43:268-73.
16. Henkel R, Ichikawa T, Sánchez R, Miska W, Ohmori H, Schill WB: Differentiation of ejaculates in which reactive oxygen species are generated by spermatozoa or leukocytes. *Andrologia.* 1997;29:295-301.
17. Paasch U, Grunewald S, Glander HJ. Sperm selection in assisted reproductive techniques. *Soc Reprod Fertil (Suppl).* 2007;65:515-25.
18. Said TM, Agarwal A, Zborowski M, Grunewald S, Glander HJ, Paasch U. Utility of magnetic cell separation as a molecular sperm preparation technique. *J Androl.* 2008;29:134-42.
19. Makker K, Agarwal A, Sharma RK. Magnetic activated cell sorting (MACS): utility

- in assisted reproduction. *Indian J Exp Biol.* 2008;46:491-7.
20. Gorczyca W, Traganos F, Jesionowska H, Darzynkiewicz Z. Presence of DNA strand breaks and increased sensitivity of DNA in situ to denaturation in abnormal human sperm cells: analogy to apoptosis of somatic cells. *Exp Cell Res.* 1993;207:202-5.
 21. Kasai T, Ogawa K, Mizuno K, Nagai S, Uchida Y, Ohta S, Fujie M, Suzuki K, Hirata S, Hoshi K. Relationship between sperm mitochondrial membrane potential, sperm motility, and fertility potential. *Asian J Androl.* 2002;4:97-103.
 22. Taylor SL, Weng SL, Fox P, Duran EH, Morshedi MS, Oehninger S, Beebe SJ. Somatic cell apoptosis markers and pathways in human ejaculated sperm: potential utility as indicators of sperm quality. *Mol Hum Reprod.* 2004;10:825-34.
 23. Weng SL, Taylor SL, Morshedi M, Schuffner A, Duran EH, Beebe S, Oehninger S. Caspase activity and apoptotic markers in ejaculated human sperm. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:984-91.
 24. Oosterhuis GJ, Mulder AB, Kalsbeek-Batenburg E, Lambalk CB, Schoemaker J, Vermes I. Measuring apoptosis in human spermatozoa: a biological assay for semen quality? *Fertil Steril.* 2000;74:245-50.
 25. Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H, Reutelingsperger C. A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. *J Immunol Methods.* 1995;184:39-51.
 26. van Heerde WL, de Groot PG, Reutelingsperger CP. The complexity of the phospholipid binding protein Annexin V. *Thromb Haemost.* 1995;73:172-9.
 27. Glander HJ, Schaller J. Binding of annexin V to plasma membranes of human spermatozoa: a rapid assay for detection of membrane changes after cryostorage. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:109-15.
 28. Glander HJ, Schiller J, Suss R, Paasch U, Grunewald S, Arnhold J. Deterioration of spermatozoal plasma membrane is associated with an increase of sperm lyso-phosphatidylcholines. *Andrologia.* 2002;34:360-6.
 29. Grunewald S, Paasch U, Glander HJ. Enrichment of non-apoptotic human spermatozoa after cryopreservation by immunomagnetic cell sorting. *Cell Tissue Bank.* 2001;2:127-33.
 30. Aziz N, Said T, Paasch U, Agarwal A. The relationship between human sperm apoptosis, morphology and the sperm deformity index. *Hum Reprod.* 2007;22:1413-9.
 31. Said TM, Grunewald S, Paasch U, Glander H-J, Baumann T, Kriegel C, Li L, Agarwal A. Advantage of combining magnetic cell separation with sperm preparation techniques. *RBM Online.* 2005;10:740-6.
 32. Said TM, Grunewald S, Paasch U, Rasch M, Agarwal A, Glander HJ. Effects of magnetic-activated cell sorting on sperm motility and cryosurvival rates. *Fertil Steril.* 2005;83:1442-6.
 33. Said TM, Agarwal A, Grunewald S, Rasch M, Baumann T, Kriegel C, Li L, Glander H-J, Thomas A Jr. Paasch U. Selection of non-apoptotic spermatozoa as a new tool for enhancing assisted reproduction outcomes: An in-vitro model. *Biol Reprod.* 2006;74:530-7.
 34. Grunewald S, Miska W, Miska G, Rasch M, Reinhardt M, Glander HJ, Paasch U. Molecular glass wool filtration as a new tool for sperm preparation. *Hum Reprod.* 2007;22:1405-12.
 35. Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril.* 2005;84:850-3.
 36. Zini A, Bielecki R, Phang D, Zenzes MT. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertil Steril.* 2001;75:674-7.
 37. Avendano C, Oehninger S. DNA fragmentation in morphologically normal spermatozoa: how much should we be concerned in the ICSI era? *J Androl.* 2011;32:356-63.
 38. Zini A, Kamal K, Phang D, Willis J, Jarvi K. Biologic variability of sperm DNA denaturation in infertile men. *Urology.* 2001;58:258-61.
 39. Souza SA, Ferreira RC, Paes de Almeida FBD, de Cassia SFR, Iaconelli A, Borges E. Intracytoplasmic sperm injection outcome versus intracytoplasmic morpho-

gically selected sperm injection outcome: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2010;21:450-5.

40. Aktaş R, Özdemir A. Sperm hazırlama tekniklerinden hangisi kaliteli sperm elde etmede daha başarılı? *Androloji Bulteni*. 2011;44:48-50.

Yardımcı Üreme Teknikleri

Dr. Mustafa Melih Çulha, Dr. Emek Doğer

1978 yılında invitro fertilizasyon (IVF) yöntemiyle oluşturulan ilk bebek Louise Brown, İngiltere’de küçük bir kasaba olan Lancashire’de dünyaya geldikten sonra üremeye yardımcı teknikler (ÜYT) özellikle erkek infertilitesinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu olay, IVF’nin başlangıç noktası olarak kabul edilir. Bu tarihten sonra IVF alanı giderek değişime uğramış ve sürekli teknolojik ilerlemeler ve keşifler ÜYT’leri kullanan hastaların sayısının artmasına yol açmıştır. Şiddetli erkek infertilitesinin tedavisinde intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ile çok sayıda gebelik ve canlı doğum meydana gelmiştir. Louise Brown’nun 25 yaşına geldiği 2003 yılında dünyada IVF ile 1.5 milyondan fazla gebelik olmuştur (1,2). Erkek infertilitesinde ÜYT, spermatazoanın optimal kullanılmasını sağlamak amacıyla odaklıdır. Nedensel bir faktörün varlığında ya da idiyopatik oligozoospermisinin tedavisinde de doğal konsepsiyonu arttırmaya yöneliktir (3).

Endikasyonlar

Hafif ya da orta şiddetli erkek faktörüne bağlı infertilitesi olan çiftlerde, intrauterin inseminasyon (IUI) ya da IVF

uygun birer tedavi seçenekleridir. Maliyeti daha az olduğundan IUI sıklıkla ilk alternatif olarak düşünülür. Sonuç alınmaz ise IVF’e geçilir. Manipulasyon yapılmadan spermin oositi dölleyemeyeceği düşünülüyorsa o zaman tedaviye ICSI ile başlanmalıdır. Bu durum, sekonder IUI veya IVF için yetersiz sayıda motil spermin bulunduğu şiddetli erkek faktörü infertilite olguları için geçerlidir. Sperm fonksiyon testleri ileri derecede bozuk olan hastalar için sayı yeterli olsa da IUI yerine IVF tercih edilebilir. Bu olgularda, başlangıç tedavisi olarak IVF tercih edilmiş ama fertilizasyon görülmesine rağmen gebelik oluşmamışsa daha sonra tedavide IUI düşünülür (4).

Sperm parametrelerine göre tercih edilebilecek ÜYT seçenekleri değişiklikler göstermekle birlikte ortalama parametreler tablo 1’de özetlenmiştir.

IUI, yardımcı üreme teknikleri arasında ilk sırada yer almaktadır. IUI endikasyonları aşağıda özetlenmiştir (5,6).

IUI Endikasyonları

1. Ejakülasyon bozuklukları (Retrograd ejakülasyon, anejakülasyon)
2. Konjenital anomaliler (Epispadias, hipospadias)

Tablo 1. Sperm parametrelerine göre ÜYT seçeneği

Sperm parametreleri	Kolit
Konsantrasyon milyon/ml	>20
Progresif motilite	>30
Kruger'e göre morfoloji	>14

* %100 immotil spermatazoa varlığında bile uygulanabilir.

IUI: İntrauterin inseminasyon, IVF: İn vitro fertilizasyon, ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

3. Erektile disfonksiyon
4. Dysparonia
5. Kriyoprezervasyon sonrası
6. Servikal faktör
7. Erkeklerde antisperm antikor
8. Kadında antisperm antikor
9. Suboptimal semen parametreleri
10. Açıklanamayan infertilite

ICSI endikasyonları da ejakülat sperm epididimal sperm ve testiküler sperm kullanımı ile aşağıda özetlenmiştir (4).

ICSI Endikasyonları

A. Ejakülat Sperm Kullanılarak

1. Oligospermi
2. Astenospermi
3. Teratospermi
4. 1,2 ve 3'ün kombinasyonu
5. Antisperm antikor
6. Globozospermi
7. Klasik IVF ile tekrarlayıcı fertilizasyon yetersizlikleri
8. Ejakülasyon patolojileri (Retograd ejakülasyon, aspermi)

B. Epididimal Sperm Kullanımı

1. Young sendromu
2. Konjenital iki taraflı vas deferens yokluğu

3. Vasoepididimostomideki başarısızlık
4. Vasovazostomideki başarısızlık
5. Her iki ejakülatuar kanal tıkanıklığı

C. Testiküler Sperm Kullanımı

1. Epididimal sperm endikasyonlarının tümü
2. Fibroze bağlı sperm elde etme yetersizlikleri
3. Testiküler yetersizliğe bağlı azospermie

İntrauterin İnseminasyon (IUI)

IUI, mutlaka sperm hazırlama sonrasında uygulanacak bir yöntemdir. Hangi YÜT için hangi sperm hazırlama yönteminin seçilmesi de tartışmalıdır. Daha yüksek motilitede ve normal morfolojide spermatazoa elde edilmesi amacıyla Percoll gradient separasyonu, swim-up tekniği veya cam yünü filtrasyon teknikleri kullanılabilir. Cam yünü filtrasyonu, normal kromatin kondansasyonuna sahip spermatazoayı seçmede yararlı olur (4,7). IUI amaçları; fertilitesi en yüksek sperm popülasyonunu ayırmak, bunun için anormal formları, beyaz hücreleri, hücresel artıkları, ölü hücreleri, seminal plazmayı, proteinleri ve prostoglandinleri, uzaklaştırmak ve daha sonra da seçilmiş erkek gametleri ile dişi gametlerini fertilizasyon bölgesinde olabildiğince birbirine yakın düşürmektir. IUI yapabilmek için infertilite nedenleri önceden bilinmeli ve bu tubal olmayan bir faktör olmalıdır. Genital yol enfeksiyonları taranmalı ve enfeksiyonun önlenmesi ilkelerine uyulmalıdır (8-10). Seminal plazma, spermatazoanın fertilitate yeteneğini inhibe edici faktörler içerir. IUI yapılırken spermatazoanın bu olumsuz etkenlerden arındırılması hedeflenir.

Bunun için yapılacak semen hazırlama yöntemleri şunlardır (11,12):

1. Dilüsyon, yıkama, santrifügasyon
2. Migrasyon (Semenden swim-up, yıkama sonrası peletten swim-up, yıkanmış sperminden swim-up; Sperm-Select; swim-down)
3. Selektif yıkama; dansite gradient, santrifügasyon (Percoll, Nyodenz)
4. Adherens (Cam yünü; cam boncuğu; Sephadex)

Başlangıçta semen parametreleri iyi olan olgularda swim-up yıkama tekniği ile kazanım iyi olmamaktadır. Oligospermik olgularda daha iyi sonuçlar elde edilir. Bu yöntem ile spermatazoanın in vitro kapasitasyonu ve akrozom reaksiyon hızı artmaktadır (13,14).

Percoll, polivinil pirolidon ile kaplanmış silika partiküllerinden oluşmakta olup ejakülden motil sperm separasyonu amacı için kullanılmaktadır. Percoll solüsyonlarının oluşturduğu gradientlerde sperm separasyonu sağlanır. En yoğun fraksiyondaki spermelere yıkama ve santrifügasyon yapılır. Şiddetli oligospermi, teratoospermi ve hipospermi halinde Mini-Percoll solüsyonları tercih edilmelidir. 0.3 ml'de %50-90'lık Percoll solüsyonları kullanılır. Percoll ile yıkanmış spermatazoada reaktif radikal oksijen hasarı swim-up'a göre daha azdır. Aynı zamanda, reaktif bakteri kontaminanları da elimine edilebilmektedir. Swim-up'a göre daha iyi motilitesi olan spermatazoalar elde edilebilir. Ancak, morfoloji %5'in altında ise Percoll yararlı olmamaktadır (15,16). Siklus başına gebelik oranları da swim-up yöntemine göre daha yüksek bulunmuştur (%18.4'e karşılık %8.1) (17). Yardımla üreme yöntemlerinde, spermatazoanın kapasitasyona uğrayabilmesi için seminal plazmadan etkin bir şekilde ayrılması

gerekmekte olup bu durum fertilizasyonun ön koşuludur. Percoll bu alanda kullanılırken daha sonra güvenliği ile ilgili araştırmalar gündeme gelmiş ve alternatif ürünler geliştirilmiştir (Pure sperm, İsolate, Enhance S). Elde edilen sonuçlar ise Percoll'e benzerdir. Tüm bu solüsyonlar ile semenin inkübasyonu sonrası, daha dayanıklı ve hareketli spermatazolar elde edilmiştir. Bu spermatazoların kadın genital traktında da daha uzun süre hayatta kaldıkları da gösterilmiştir (17,18). Adherans esaslı sperm hazırlama yöntemleri ise ölü ve anormal spermatazoanın cam yüzeyine yapışması esasına dayanır (Cam yünü, cam boncuğu, Sephadex). Hızlı, basit ve etkili semen ayırma yöntemidir (19).

Intrauterin İnseminasyon Tekniği

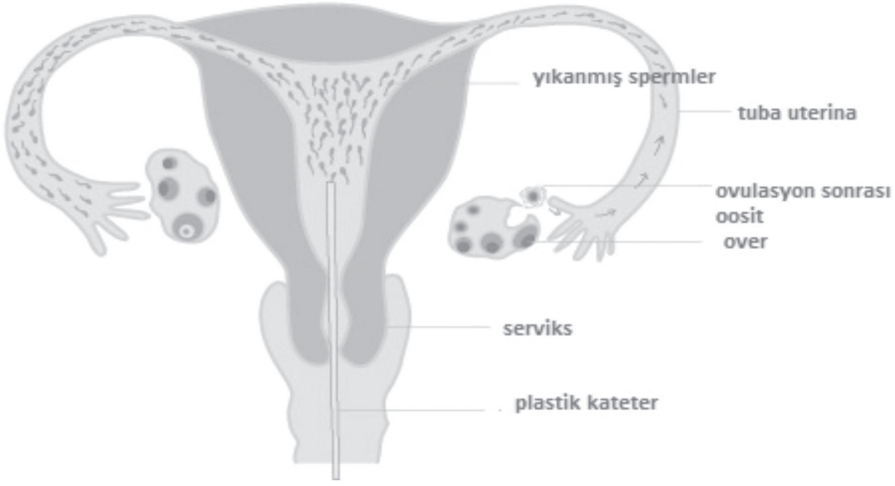
Over stimülasyonu uygulanarak hazırlanmış kadında, tercihen Trellat tipi bir spekulum uygulandıktan sonra porsio, serum fizyolojik ile silinir. Bükülebilir inseminasyon kanülü fundusa kadar yollar. Uygulama esnasında, lokal prostoglandin mekanizmasını uyararak için endometriuma zarar vermeye özen gösterilir. 30-60 saniye içerisinde 0.5 ml'yi aşmayacak miktarda inseminant, kanül orta hatta ya da inseminasyonun olacağı düşünülen tarafa doğru yönlendirilerek uygulanır.

Hasta jinekolojik masada 20 dakika kadar dinlendirilir. Over stimülasyonu sonrası bir veya iki kez IUI yapılabilir (20). IUI işlemi şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir.

IUI Over Stimülasyonu

Avantajları;

1. Follikülogenez defektleri azaltılmaktadır.



Şekil 1. İntrauterin inseminasyon işleminde erkek ejakülatı yıkama işleminden sonra kateter yardımı ile uterus içine enjekte edilir. Hazırlanmış spermelerin amacı; seminal plazmada bulunan yabancı proteinler uzaklaştırmak, akrozom reaksiyonunu indüklemek ve ovum ile spermın karşılaşma olasılığını artırmaktır.

2. Açıklanamayan infertilitede disfonksiyonel ovülasyon vardır. Stimülasyon yararlı olacaktır.
3. Multipl follikül gelişimi %100'lere kadar varabilmektedir. Dişi ve erkek gamet sayısının fazlalığı döllenme olasılığını da arttıracaktır.

Over stimülasyonunda kullanılan ilaçlar klomifen sitrat ve gonadotropinlerdir. Gebelik oranları stimülasyon+IUI yapılan olgularda sadece stimülasyon yapılanlara oranla bazı çalışmalarda iki misline kadar yükselmiştir. IUI'nin kaç kere tekrarlanması gerektiği ise halen tartışmalıdır, ancak zaman geçtikçe önerilen sayı azalmaktadır. Ancak, uygun çiftlerde 3-6 kez uygulanmasını öneren araştırmacılar da vardır (7). Sonuç olarak Tablo 1'deki minimum sperm parametreleri varlığında IUI'nin zamanlanmış cinsel temasa üstünlüğü kanıtlanmış ve infertilite varlığında uygulanması önerilmiştir. Over stimülasyonu ise hasta seçimine göre değerlendirilmelidir (4).

IVF-ICSI ve Hasta Seçimi

IVF, tubal hastalıklardan kaynaklanan uzun süreli infertilite, endometriozis, açıklanamayan infertilite ve hafif derecedeki erkek infertilitesinin tedavisinde kullanılan bir yöntem olmuştur. Ancak, şiddetli erkek infertilitesinde, hastalara IVF ile yardımcı olunamamaktadır. Bu hastalarda, IVF ile döllenme başarısızlığı çok fazladır. Bu sorunu aşmak için oositlerin ve spermatozoanın mikromanipülasyonuna bağlı yardımcı dölleme uygulamaları geliştirilmiştir. Bu uygulamaların evrimi kısmi zona kesimi (PZD) ile başlamış, zona altı dölleme (SUZİ) ile devam etmiş ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ile sonlanmıştır (21).

YÜT merkezlerinde, IVF ve ICSI programına alınacak hastalar için ayrıntılı araştırma yapılmalıdır. Olgu seçiminde, kanıta dayalı tıp prensipleri içerisinde hareket etmek tedavinin kalitesini arttıracaktır. IVF ve ICSI açısından öncelikle kadın değerlendirilecek olursa ka-

dın yaşının konsepsiyon şansı açısından oldukça önemli olduğu belirlenmiştir. Kadında fertilizasyon oranı 30 yaşından sonra düşmeye başlar, 35-40 yaşları arasında bu düşüş hızlanarak 45 yaşlarında sıfıra yaklaşır. IVF-ICSI açısından kritik yaş sınırı 38'dir. Kırklı yaşlardaki olgularda, gebelik prognozunun azalmasıdaki ana nedenler, oosit toplama (OPU) ile elde edilen oosit sayılarındaki azalma, oosit kalitesinde düşüklük, anöploidide artma, oosit dejenerasyonunda hızlanma ve uterin reseptivitedeki azalma olarak açıklanabilir (22-25). İnfertiliteye yol açan anovulasyon nedenleri ise, intrinsik over yetmezliği (Genetik, otoimmün ya da sitotoksik kemoterapi), sekonder over disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu, kilo kaybı, aşırı kilo, aşırı egzersiz, psikotropik ilaç kullanımı, Kallman sendromu, gonadotropin yetersizliği, gonadotropin fonksiyon bozukluğu ve polikistik over sendromlu (PCOS) olgulardır (26). IVF-ICSI için endikasyon konulurken, IVF tedavisindeki başarının majör faktörünün gonadotropin yanıtı sonucu maksimum geliştireceği follikül sayısına bağlı olduğu unutulmamalıdır.

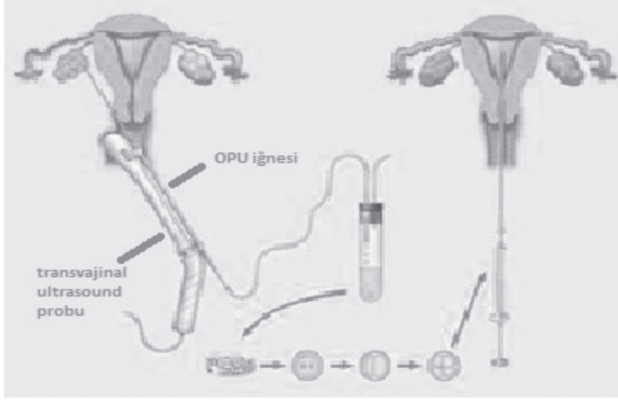
Rezerv 37-38 yaşlarında önemli ölçüde azalır. Takiben 45'li yaşlarda en düşük düzeye iner (4). Tubal-peritoneal faktörde, önemli bir endikasyon alanıdır. Ciddi boyutta tubal patolojisi olan olguların IVF-ICSI'ya alınması kaçınılmazdır. Olgu seçiminde, tubal, peritoneal ve over fonksiyonları açısından, histerosalpingografi ve laparoskopi gibi tanı yöntemlerinin kullanımı önemlidir (27,28).

IVF-ICSI uygulamalarında, başlangıçtaki dönemlere göre önemli ilerlemeler olmasına rağmen maksimum konsepsiyon hızları en iyi merkezlerde bile embriyo transferi başına %30'ları geçme-

mektedir. İyi gradeli embriyolarda bile implantasyon yetersizlikleri söz konusudur. Buna göre, %90'lara varan oosit ve sperm eldesi ve %85 oranında erken gebelik ve embriyo oluşmasına rağmen eve bebek götürme oranları %30'lara düşebilmektedir. Başarıyı azaltan etkenlerden bir tanesi de uterin patolojilerdir. Uterin anomaliler, submüköz myomlar, intrauterin adhezyonlar ve endometrial polipler gebelik kayıplarına ve erken doğumlara neden olabilmektedir. Bundan dolayı, uterin patolojiler mutlaka önceden tanınmalı, tedavileri yapılmalı ve sonrasında olgular IVF-ICSI'ya alınmalıdır (29-31). İmmünolojik faktörler de infertilite nedenleri arasında %10'luk bir yere sahiptirler. Tekrarlayan düşüklere ve konsepsiyon başarısızlıklarına yol açarlar. Ayrıntılı inceleme sonrasında, teşhis konulduktan sonra immünglobulin tedavisi ile başarı şansının artabileceği bildirilmiştir (32,33).

ICSI Teknik

Alışlagelmiş IVF yönteminde, sperm yapay olarak yumurtanın çok yakınına konarak konsepsiyon beklenmektedir. Ancak bu durumda bile bazen fertilizasyon başarısız olmaktadır. IVF'de sıklıkla rastlanılan bu fertilizasyon bozukluğu, çoğunlukla sperm parametrelerinin ileri derecede bozukluğundan kaynaklanmaktadır. ICSI tekniği ile bu fertilizasyon oranlarını arttırmak mümkün olabilmektedir. Bu yöntemle, tek bir sperm yumurta içine sokulur. ICSI ile sperm karakterinden bağımsız yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları elde edilebilmektedir. ICSI, semendeki ileri hareketli spermatozoa ile yapılabildiği gibi, hareketi zayıf, olan veya epididimden ve testisten alınan spermatozoalarla da yapılabilmektedir (34-36). Epididim lümeninden sıvı aspire edilerek

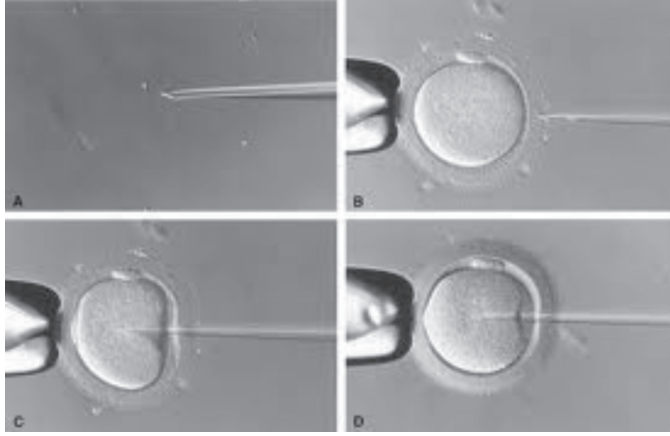


Şekil 2. Oosit toplama (Oocyte pick-up, OPU) işlemi, insan koriyonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonunu takiben 34-36 saat sonra gerçekleştirilir. Transvajinal ultrasonografi eşliğinde, intravenöz sedasyon altında, lateral fornikslerden OPU iğnesi ile geçilerek foliküllerin içindeki sıvı aspire edilir. Bu sıvı ile birlikte gelen oosit mikroskop altında bulunarak toplanır.

içinden spermatozoa alınır. Testisten örnek alınır ise ince iğne aspirasyon veya mikrocerrahi eksizyon yapılır (37,38). Epididimal spermiler ve artan testis dokusu gelecekte yeniden kullanılması gerektiğinde, mikrocerrahi gibi işlemlerin tekrarlanmaması için çok düşük ısıda dondurularak korunur (39). ICSI için ayrıntılı semen analizi, sınıflandırma ve spermatozoa seçimi gerekmektedir. Sperm morfolojisi ile erkek infertilitesi arasında önemli bir ilişki olduğundan sınıflama sperm morfolojisi puanlamasının sıkı kriterlerine göre yapılır (40). 5 ml semen solüsyonu önceden boyanmış lamalar üzerine yayılır, mikroskopta incelenir ve en az 100-200 spermatozoa sınıflandırılır. Sperm seçmek için örnek 30 mg/ml sığır albümini fraksiyonu (A-9647, Sigma Chemical co.) ilavesi yapılmış insan tuba uterina sıvısı (İTS) kültür ortamında 500 gr'da 5 dakika santrifüj yapılarak yıkanır. Semen örneği, 5 milyon/ml den az veya %20 ileri hareketliden daha düşük düzeyde spermatazoa içeriyorsa İTS kültür ortamında bir kez 1800 gr'da 5 dakika süre ile santrifüj edilerek yıkanılmalıdır. Yeniden süspansiyon haline getirilen to-

pak aralıklı üç tabaka Percoll yoğunluk sıralayıcısı (Pharmacia, Uppsala, İsveç) üzerine yayılarak 300 gr'da 20 dakika santrifüj edilir. Spermden zengin bu Perkoll fraksiyonuna 4 ml İTS kültür ortamı eklenerek silika jel parçalarını çıkarmak için 1800 gr'da 5 dakika iki kez santrifüj yapılarak yıkanılır. Zayıf kinetik hareketleri olan spermatazoalar 3 mmol pentoksifilin solüsyonuna maruz bırakılır ve tekrar yıkanır. Sperm solüsyonu gerekirse İTS kültür ortamı eklenerek 1-1.5 milyon/ml yoğunluğuna ayarlanır ve ardından 37 derece ve %5 CO₂ atmosferinde enkübe edilir (4).

Kadın tarafında da yumurta toplama işlemi yapılır. Yumurta toplama gonadotropin salgılayıcı hormonun agonisti ile hipofiz duyarlılığı ortadan kaldırıldıktan sonra insan menopoz gonadotropini ile birlikte folikülü uyaran hormon vererek başlatılan ovulasyondan sonra yapılır. Yumurta olgunluğu için gerekli kriterler elde edildiğinde insan koriyonik gonadotropini verilir ve 35 saat sonra ve vajinadan ultrasonografi yardımı ile ponksiyon yapılarak yumurtalar toplanır (Şekil 2).



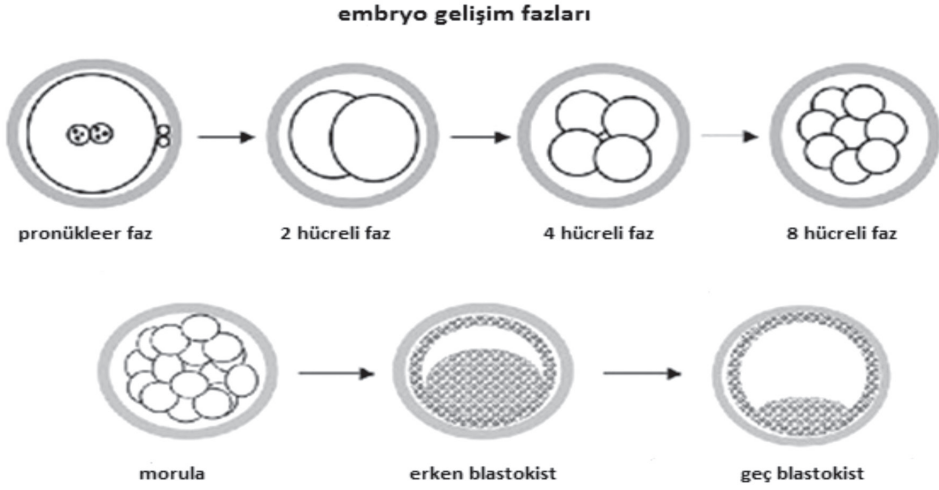
Şekil 3. ICSI işleminde, oositlerin toplamasını ardından, erkekten alınan hareketli ve morfolojik olarak normal görünümlü sperm mikroskop altında oositin sitoplazması içine enjekte edilmektedir.

Toplama işleminden sonra yumurtalar 4 saatten fazla süre ile enkübe edirlirler. Mikromanüpilasyondan hemen önce yumurtayı saran follikül hücreleri 80 İÜ/ml hyaluronidaz içeren İTS ile tamponlanmış kültür ortamına maruz bırakılır ve yumurtadan ayrılır. Bu hücrelerin ayrılmaları yumurtanın gözlemlenebilmesi ve mikromanüpilasyon sırasında tutucu ve/veya enjeksiyon pipetlerinin etkin bir şekilde kullanılabilmesi için gereklidir. Buna rağmen, follikül hücreleri kalırsa Pastör pipetleri ile defalarca aspire edilip tekrar ortama bırakılarak ayrılmaları beklenir. Ardından, her yumurta olgunluk safhası ve bütünlüğünün durumu için mikroskopta incelenir. Metafaz II, germinal vezikülün olmaması ve dışarı atılmış kutup cisimciğinin varlığına göre saptanır. Yalnızca olgunluğun bir seviyesine ulaşmış yumurtalara ICSI uygulanır. ICSI uygulaması sırasıyla aşağıdaki işlemleri gerektirir (Şekil 3);

1. Dekoronizasyon: Hepseli mediumda oositlerin kümülüs ve korona hücrelerinden temizlenmesi, 4-5 kez yıkama ile enzimin uzaklaştırılması, mikro-

enjeksiyona kadar fertilizasyon mediumu ile inkübasyon.

2. Az olan spermatazoaların konsantrasyonu, döküntülerden temizlenerek manüpilasyonlarının kolaylaştırılması. TESE'de geniş damla içinde üzeri mineral yağlı kaplı olarak inkübatörde kenara yüzdürme (Swim-out).
3. ICSI kabının hazırlanması. Yağ altı mikrodamların hazırlığı
4. Mikromanüpilatörün hazırlanması kontrol sisteminin dengelenmesi ve mikropipet ayarları
5. Spermilerin ve oositlerin medium eşliğinde mikrodamlara yerleştirilmesi
6. Sperm immobilizasyonu ve aspirasyonu
7. Holding pipete oosit aspirasyonu
8. Spermin oosit ile aynı seviyeye getirilen enjeksiyon pipetinin en ucuna getirilmesi ve ooplazma ortasına kadar girilmesi, sitoplazma aspirasyonu, aspire edilen ooplazma ve spermin enjeksiyonu
9. Mikroinjeksiyon sonrası kültür mediyumu ile yıkama ve fertilizasyon kültürlenmesi (4).



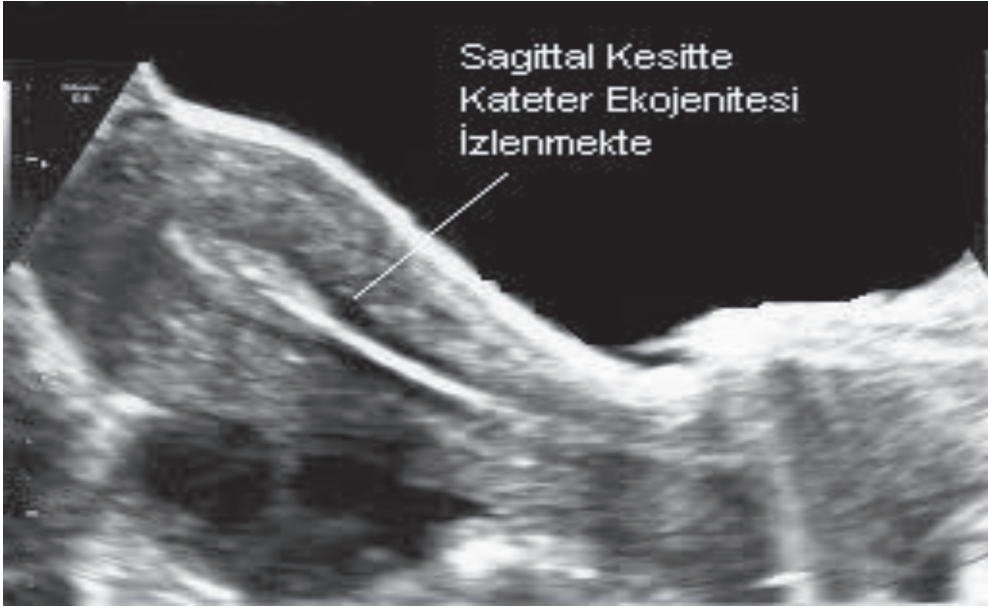
Şekil 4. Yardımcı üreme tekniği ile elde edilen embriyolar için sıklıkla tercih edilen transfer zamanı 4-8 blastomerli morula aşaması veya blastokist aşamasıdır.

Embriyo Kültürü ve Transferi

İnvitro fertilizasyon ve embriyo transferi, üreme tıbbında, bu yüzyılın en önemli gelişmesidir. ICSI ile fertilize olmuş oosit artık bir embriyodur ve in-vitro ortamda gelişmesi gerekmektedir. İn-vitro gereksinimleri oositten farklı olan bu yeni yapının gereksinimleri evresine göre değişecektir. 37 derece ısıda 7.3-7.8 pH, 275-285 mOsmol/kg osmotik basınç, loş ışık, uygun inkübatör ve kültür ortamında gelişimini sürdürecektir. Farklı evredeki embriyolar için gereksinimleri karşılayacak farklı mediumlar kullanılır. Embriyo kültürüne esas olan düşünce, yüzyıldan fazla sürede ilerlemeler göstermiş ve günümüzde kullanılan kültür prensipleri geliştirilmiştir. Embriyo kültür mediumunun temel katkı maddeleri arasında; protein ve makromoleküller, enerji substratları ve aminoasitler bulunmaktadır (4). Elde edilen embriyolar, pronükleer fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilir. Birlikte en sık tercih edilen

transfer zamanı 4-8 blastomerli morula aşamasıdır. Embriyolar, bu aşamaya genellikle 2 veya 3. günde ulaşmaktadır. Bazı araştırmacılar tarafından transfer gününün geciktirilmesi ve beşinci gün blastokist transferi yapılması ortaya atılmıştır. Bu araştırmacılar, blastokist transferinin implantasyon oranlarını anlamlı şekilde arttırdığını iddia etmişlerdir. Embriyo gelişim aşamaları şekil 4'te görülmektedir.

Blastokist transferinin en önemli avantajlarından biri, klinik gebelik oranlarını etkilemeden daha az sayıda embriyo transfer edilmesine olanak sağlamasıdır (41). Transfer edilen embriyo sayısı azaldıkça yardımcı üreme tekniklerinin en önemli komplikasyonlarından biri olan çoğul gebeliklerin görülme sıklığı da azalmaktadır. Beşinci gün transferlerinde, blastokist kalitesi başarıyı etkileyen önemli bir faktördür (42). En az bir tane grade 1 ya da grade 2 blastokist transfer edildiğinde, gebelik oranları çok yükselmektedir. Hangi embriyoların beşinci güne kadar bekletileceğine karar



Şekil 5. Embriyo transferi için tercih edilen yöntem mesanesi dolu hastaya litotomi pozisyonu vermek, ardından transabdominal ultrasonografi eşliğinde, transfer kateterini transservikal ilerletmek ve internal servikal os'un geçilmesinin ardından transfer etmektir.

verilirken dikkat edilmesi gereken ana kural, üçüncü gündeki blastomer sayısıdır. Buna göre, 72 saatte sekiz hücre aşamasına gelen embriyolar blastokist transferi için en uygun adaylardır (43). Yardımcı üreme tekniklerinde, transfer edilen embriyo sayısı ile klinik gebelik oranları arasında direkt bir ilişki bulunmaktadır. En iyi klinik sonuçlar, 2-4 embriyonun transfer edilmesi ile alınmaktadır. İki'den fazla embriyo transfer edildiğinde, çoğul gebelik oranları oldukça artmaktadır, ancak bu risk artan kadın yaşı ile birlikte azalmaktadır. Çoğul gebeliklerin komplikasyon oranlarının yüksek olması ve erken doğuma yol açması nedeniyle transfer embriyo sayısı gittikçe kısıtlanmaktadır. İki'den fazla embriyo transferi, ancak 37 yaşından büyük ve daha önceki ICSI/IVF denemeleri başarısız olan hastalar için önerilebilir.

Embriyo transferi için tercih edilen yöntem litotomi pozisyonunda ve transabdominal ultrasonografi rehberliğinde transservikal yaklaşımdır (Şekil 5).

Embriyoların fallop tüplerinin içine bırakılması hem invaziv olması hem de klinik gebelik oranlarını iyileştirmemesi nedeniyle terk edilmiştir. Embriyolar fundusun yaklaşık 1 cm altına bırakılır. Transfer sonrası luteal faz desteğinin etkisi ise tartışmalıdır (3).

Kaynaklar

1. Hansis G, Edwards RG. Cell differentiation in the preimplantation human embryo. *Reprod Biomed Online*. 2003;6:215-20.
2. Ebner T, Filicori M, Tews G, Parmegiani L. A plea for a more physiological ICSI. *Andrologia*. 2012;44:12-9.
3. Çiçek MN. Yardımcı üreme teknikleri; Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, Eds. Çiçek

- MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Ankara, Güneş kitabevi; 2006;1511-23.
4. Yıldırım A. İnfertil erkekte laboratuvar incelemeleri ve IVF ve ICSI için sperm hazırlığı; İnfertil olgulara klinik yaklaşım ve IVF laboratuvar uygulamaları,1. Baskı, Hassa H. Eskişehir; Osmangazi üniversitesi basımevi; 2003;147-65.
 5. World Health Organization. Who laboratory manuel for the examination of the men semen and sperm servical mucus interaction. 4th ed, Cambridge, England, Cambridge University Press, 1999;143-77.
 6. World Health Organization. Who laboratory manuel for the examination of the men semen and sperm servical mucus interaction. 2th ed, Cambridge, England, Cambridge University Press, 1987;321-45.
 7. Toumave H. Male factor infertility and ART. Asian J Androl. 2012;14:103-8.
 8. Tanahote SJ, Hanpes PGA, Lanbalbe CB. Accuracy of diagnostic laparoscopy in the fertility work-up before intrauterine insemination. Fertil Steril. 2003;79:361-6.
 9. Shlaff W, Yazigi R, Olive DI, Williams DB, Steinkampf M, Oden RR. The empiric use of gonadotropin therapy and intrauterine insemination. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:778-82.
 10. Hesla JS. Homologous artificial insemination. In Reproductive medicine and surgery. Eds Wallach EE, Zaccar HA. New York USA, St Louis Inc, 1995;41-54.
 11. Yıldırım A. Artifişyel inseminasyon. İnfertilite ve reproduktif endokrinolojide temel tanı ve tedavi. Eds. Gürsoy R. Ankara, Türkiye infertilite vakfı yayınları. 1996;238-51.
 12. Marliner D. Sperm recovery techniques to maximize fertilizing capacity. Reprod Fertil Dev. 1994;6:25-31.
 13. Adige SU, Kumar P. Influence of swim-up method or recovery of spermatazoa from different types of semen samples. J Assist Reprod Genet. 2001;18:160-4.
 14. Esteves SC, Sharma RK, Thomas AJ, Agarwal A. Effect of swim-up sperm washing and subsequent capacitation on acrosome satatus and functional membrane integration of normal sperm. Int J Fertil Womens Med. 2000;45:335-41.
 15. Aitken R. A free radikal theory of male infertility. Reprod Fertil Dev. 1994;6:19-24.
 16. Hall JA, Fishel SB, Timson JA, Dowell K, Klentzeri LD. Human sperm morphology evaluation pre- and- post gradient centrifugation. Human Reprol. 1995;10:342-46.
 17. Smith TT, Byers M, Kaftoni D, Whitford W. The use of iodixanol as a density gradient material from separety human sperm from semen. Arch Androl. 1997;38:223-30.
 18. Yang JH, Win MY, Chan CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Spermatazoa recovered by ixapred gradient have improved longevity and better motion characteristics than those by Percoll gradient. Arch Androl. 1998;40:237-45.
 19. Johanson DE, Confiro E, Jeyendran RS. Glass wool column filtration versus minipercoll gradient for processing poor quality semen samples. Fertil. Steril. 1996;66:459-62.
 20. Silverberg KM, Johnson JV, Olive DI, Burns WN, Shenken RS. A prospective randomized trial comparing two different intrauterine insemination regimens in controlled ovarian hyperstimulation cycles. Fertil Steril. 1992;57:357-61.
 21. Cohen J, Kabral F, Ocello H. Micromanuplation workshop manuel. Cornelle university medical school press, New York, 1994;31-91.
 22. Marcus SF, Brinsden PR. IVF and embryo transfer in older women. Human Reprod Update. 1996;6:459-68.
 23. Abdalla HI, Burton G, Kirkland A. Age, pregnancy and miscarriage: Uterin versus ovarian factors. Human Reprod. 1993;59:1512-17.
 24. Meldrum DR. Female reproductive aging-ovarian and uterine factors. 1993;59:1-5.
 25. Dew JE, Don RA, Huges GJ. The influence of age advanced on the outcome of ART. J Assist Reprod Genet. 1998;15:210-14.
 26. The ESHRE Capri workshop group. Anovulatory infertility. Human Reprod. 1995;10:1549-53.
 27. Hassa H. Jinekolojide laparoskopji, Eskişehir, Anadolu Üniversitesi Basımevi, 1987;151-82.
 28. Yıldırım M. Klinik infertilite. Ankara, Eryılmaz ofset, 2000;75-90.
 29. Pabuçcu R. Diagnostik ve operatif histeroskopi. Ankara, Atlas kitapçılık, 2002;75-81.
 30. Tumbull LW, Lesny P, Killick SR. Assessment of uterine receptivity prior to embryo transfer:

- a review of currently available imaging modalities. *Hum Reprod Update*. 1995;1;505-14.
31. Dicker D, Ashkenazi J, Feldgerg D. The value of repeat hysteroscopic evaluation in patients with failed IVF transfer cycles. *Fertil Steril*. 1992;58;833-35.
 32. Denis AL, Guido M, Adler RD. APA and pregnancy rates and outcome in IVF patients. *Fertil Steril*. 1997;67;1084-90.
 33. Geva E, Ammit A, Lerner-Geva L. Autoimmune disorder; another possible cause for IVF-ET failure. *Human Reprod*. 1995;10;2500-63.
 34. Palermo P, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340; 17-18.
 35. Maggelton-Harris A, Whittingham DG, Wilson L. Cytoplasmic control of preimplantation development in vitro in the mouse. *Nature*. 1982;299;46-62.
 36. Cohen J, Scott R, Schimmel T. Birth of an implant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *Lancet*. 1997;350;186-7.
 37. Collas P, Fissore R, Robi JM, Sullivan EJ, Barnes FL. Electrically-induced calcium elevation, activation and parthenogenetic development of bovine oocytes. *Mol Reprod Dev*. 1992;34;212-23.
 38. Halliday J. Outcomes for offspring of men having ICSI for male factor infertility. *Asian J Androl*. 2012;14;116-20.
 39. Verheyen G, Pletinck I, Van Steirteghem AC. Effect of freezing method, thawing temperature and post-thaw dilution/washing on motility (CASA) and morphology characteristics of high-quality human sperm. *Human Reprod*. 1993;8;1678-84.
 40. Kruger TF, Menkveld R, Stander FSH. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1986;46;1118-23.
 41. Toledo AA, Wright G, Jones AE, Smith SS, Johnson-Ward J, Brockman WW. Blastocyst transfer a useful tool for reduction of high-order multiple gestations in a human assisted reproduction program. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183;377-9.
 42. Balaban B, Urman B, Sertac A, Alatas C, Aksoy S, Mercan R. Blastocyst quality affects the success of blastocyst-stage embryo transfer. *Fertil Steril*. 2000;74;282-7.
 43. Racowsky C, Jackson KV, Cekleniak NA, Fox JH, Hornstein MD, Ginsburg ES. The number of eight-cell embryos is a key determinant for selecting day 3 or 5 transfer. *Fertil Steril*. 2000;73;588-64.

Sperm Bankası

Dr. Semih Z. Uludağ, Dr. Ercan M. Aygen

Semen kriyopreservasyonu (Spermilerin dondurulup saklanması) erkek fertilité potansiyelinin uzun süre korunmasında oldukça etkin ve güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu uygulama çiftlere hem otolog hem de donör sperm saklanması, sonrasında da yapay aşılama ve yardımla üreme teknikleri (YÜT) ile bu spermilerin kullanılabilmesi olanğını sağlamaktadır.

İlk kez 1938 yılında spermilerin -269 °C'de dondurulup, -79 °C'de saklandıktan sonra canlılığını sürdürebildiği bildirilmiştir (1). Ardından, 1949 yılında kriyoprotektan olarak spermelerde gliserolün kullanılması ile dondurma çözme sonrası sperm viabilitesinde artış sağlanmış ve 1950 yılında dondurulmuş-çözünmüş sperm kullanılarak ilk başarılı inseminasyon gerçekleştirilmiştir (2). Takip eden dönemlerde, 1962 yılında Sherman ve arkadaşları nitrojen buharı kullanarak spermeleri dondurmuş ve saklamış, bundan on yıl sonra da bu dondurulmuş spermelerden gebelik ve canlı doğum elde etmişlerdir (1).

Sperm Kriyoprezervasyon Endikasyonları

Sperm in dondurulup uzun süre saklanabilmesi erkek fertilitésinin korun-

masında oldukça etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Dondurup-saklama; gonadotoksik kemoterapi ya da radyoterapi alacak kanser hastaları için gamet korunması ve YÜT için çok önemli bir yöntemdir. İlk kryobank'ın, Jerome K. Sherman tarafından 1953 yılında açılmasından bu yana oldukça büyük ilerlemeler kaydedilmiş ve özellikle intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) için tek bir sperm in yeterli olabilmesi, dondurulmuş sperm kullanımının önünü açmıştır. Birçok kanser türü için sağkalım oranları artmakta, fakat kanserin fiziksel ve psikolojik geç etkileri devam etmektedir (3). Sağkalım oranları arttıkça da bu hastaların hayat kaliteleri önem kazanmakta ve reproduktif yaştaki bireylerin fertilité potansiyellerinin kaybı önemli bir fizyolojik ve psikolojik morbidite olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Fertilitenin korunması ve sürdürülebilmesi bu hastaların tedavilerinin bir parçası olarak düşünülmesini zorunlu kılmaktadır. Bununla birlikte primer malignitenin kendisi (Özellikle testiküler kanser, Hodgkin lenfoma ve lösemi) spermatogenezisi bozabildiği gibi, germinal epitelyumun kemoterapötik ajanlara oldukça duyarlı olması da bu ajanların

çoğunun gonadotoksik özellik göstermesine yol açmaktadır (5,6). Gonadotoksik etki, kullanılan ajan, tedavi süresi ile alınan kümülatif doz ve hastanın yaşına bağlı olarak değişebilmektedir (7). Kemoterapi alan hastalar tedavinin 12. haftasında azospermik hale gelmektedir (8). Kemoterapi alan bu kanser hastalarında spermatogenezis ve semen parametrelerinin %50'sinin 2 yılda ve %80'nin ise 5 yıl içinde yeniden normal sınırlara gelmesi olası olmakla beraber, kemoterapi sonrası bu hastaların %15-30'u uzun dönemde steril hale gelmekte ve reproduktif potansiyelini tamamen kaybetmektedirler (9). Bu konuda özellikle alkileyici ajanlar (Siklofosamid, ifosfamid) ve kombine tedaviler en fazla riske sahiptirler (10). Bununla birlikte hangi hastanın kalıcı olarak infertil hale geleceğini önceden tahmin etmek pek mümkün olmadığından birçok araştırmacı ve uluslararası kılavuzlar kanser hastası erkeklere kemoterapi ya da radyoterapi öncesi spermlerinin dondurulup saklamasını önermektedir (11-14). Amerika Birleşik Devletleri'nde 35 yaş altı erkek kanser hastalarının %24'ünün kanser tedavisi öncesi sperm dondurma işlemini uyguladığı bildirilirken, kriyopreservasyon oranı adölesan yaştaki kanser hastalarında %28 civarındadır (15,16).

Yapılan çalışmalarda sperm bankasında kriyopreservasyon yaptırılmasını etkileyen sebepler aşağıdaki gibi belirtilmiştir (7).

1. Hastalığın ciddiyeti ve infertilite ile ilgili kişinin risk durumu,
2. Sperm bankası hakkında yeterli bilgiye sahip olmama (Hastaların belirli bir kısmı kriyopreservasyonun öneminden ve potansiyel faydalarından haberdar olamamakta),

3. Primer önceliğin fertilitenin korunması olmaması,
4. Spermatogenezisin kemoterapi sonrası yeniden normale dönme olasılığının bulunması,
5. Önceden çocuk sahibi olup olmadığı, hastanın kaybı, invitro fertilizasyon (IVF) hakkındaki endişeler, artık çocuk sahibi olmak istememe,
6. Kültürel tutumlar ve işlemin maliyeti.

Yukarıda belirtilen faktörlerden başka özellikle lösemi ve lenfoma gibi malignensilerde tanı ve tedaviye başlanması arasındaki süreç (Tedavinin aciliyeti nedeni ile) kısa olduğu için, sperm saklanması için yeterli planlama olmayabilmektedir (17). Çalışmalar sperm bankasında spermelerini donduran hastaların yalnızca %5-10'unun sonradan bu dondurulmuş spermeleri IVF için kullandığını göstermiştir (18,19). Dondurulmuş spermelerin sonradan bu kanser hastaları tarafından kısıtlı kullanılıyor olması kemoterapi öncesi rutin kriyopreservasyon işleminin sorgulanmasına yol açmıştır. Ancak iyatrojenik olarak hastaların infertil hale gelmesinden kriyopreservasyonun standart olarak uygulanması önerilmektedir (20). Benzer şekilde, meslekleri nedeni ile fertiliteleri risk altında olan erkekler (Sporcular, askerler, çevresel kirleticiler veya kimyasallarla çalışmak zorunda olanlar) için de sperm bankaları reproduktif potansiyellerini korumada yardımcı olabilmektedir. Sperm dondurup-saklama işlemi ayrıca; seyahat ya da coğrafi koşullardan ötürü ovulasyon günlerinde cinsel ilişki imkanı olmayan fertil çiftler ya da oosit toplama günü sperm veremeyecek hastalar için pratik bir seçenek olabilir. Bilindiği üzere bir yıllık düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen çiftlerin %12'si gebe kalmayı başaramamaktadır (21). İnfertilitenin %40-50 oranında erkek faktörüne bağlı olduğu

düşünülürse sperm kriyoprezervasyonunun önemi daha iyi anlaşılmaktadır (22). İnfertil çiftlerin bir kısmı (Non-obstrüktif azospermik hastalar) donör sperm kullanılarak inseminasyon yolunu tercih etmek durumunda kalmaktadır (22). Seropozitif donör nedeniyle alıcıların HIV (Human Immunodeficiency Virus) ile enfekte olması donör inseminasyon uygulamaları için taze sperm yerine karantina altındaki dondurulmuş spermelerin kullanılmasını artık zorunlu hale getirmiştir (23). Hatta daha güvenli bir yaklaşım için donör spermelerin ilk 6 ay boyunca ana depolama tankına alınmadan önce ikincil bir tankta saklanması önerilmektedir (24). Donör inseminasyon programları sperm bankalarını ve dondurulup saklanmış sperm kullanımını gerektirmektedir.

İnfertil erkeklerin %10'unu oluşturan azospermi (22) olgularında tekrar tekrar invaziv yöntemlerle sperm almak yerine kriyoprezervasyon ile sperm saklanması hastaları tekrarlayan invaziv işlemlerden koruyabilir (25). Testiste hematoma, inflamasyon ve fibrozis (26) gibi komplikasyonlara yol açabilecek bu invaziv işlem riskinden korunmak için, tedavi öncesi planlama ile hastanın dondurulmuş sperm havuzu oluşturulabilir (27). Şiddetli oligozoospermide sperm sayısında dalgalanmalar görülebilmekte ve oosit toplama ve ICSI gününde yeterli sayı ve motilitede sperm bulunamayabildiğinden şiddetli oligozoospermik hastalar da sperm dondurup saklaması için uygundur (28). Prostat ya da testiküler cerrahi sonrası bir yıllık dönemde düşük serum testosteron seviyeleri görülebilmekte ve bu sebeple cerrahi öncesinde de bu hastalarda sperm kriyoprezervasyonu düşünülebilir (29).

Bankada dondurulup saklama endikasyonlarından bir diğeri ise vazektomi

öncesi, ileride hastanın kişisel tercihini değiştirerek yeniden fertilitite isteme olasılığı göz önünde bulundurularak spermelerin kriyoprezervasyonudur. Bu kriyoprezervasyon ile saklanan spermelerin ICSI için kullanılması (Esasen vazektomi ile obstrüktif azospermik hale gelmiş olan hastalarda spermeler minimal invaziv teknikler olan TESE ve PESA ile elde edilebilir) mikrocerrahi ile erkek genital sisteminin rekonstrüksiyonuna bir alternatif olabilir (30). Sık uygulanan bir işlem olmamakla birlikte pre-mortem ya da post-mortem semen ya da testiküler doku, epididimal ya da seminal aspiratlar da erkek gamet preservasyonu için kullanılabilir (31).

Ülkemizde Mevzuat

Ülkemizde henüz sperm bankası bulunmamaktadır. Bununla ilişkili olarak aşağıda belirtilen tıbbi zorunluluk halleri dışında üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanması yasaktır. Üreme hücreleri ve gonad dokularının saklanmasını gerektiren tıbbî zorunluluk halleri şunlardır; (Üremeye yardımcı Tedavi Hizmeti Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Hizmetleri Hakkında Yönetmelik Resmi Gazete: 6.3.2010-27513 11. Fıkra)

a. Erkeklerde;

1. Cerrahi yöntemlerle sperm elde edilmesi halinde,
2. Kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerine zarar veren tedaviler öncesinde,
3. Üreme fonksiyonlarının kaybedilmesine yol açabilecek olan ameliyatlara (testislerin alınması) öncesinde,
4. Çok az sayıda sperm olması (kriptozoospermi) durumunda.

Saklama süresinin bir yılı aşması halinde her yıl dokuların/hücrelerin saklanması için kişi mutlaka başvuruda bulunarak rızasının devam ettiğini ifade eden imzalı dilekçesini vermelidir. Dondurulan üreme hücreleri ve gonad dokuları, kişinin yıllık protokol yenilememe isteği ve ölümü durumlarında sağlık müdürlüklerinde kurulacak komisyon tarafından tutanak altına alınarak imha edilir.

Kendilerine yardımcı üreme yöntemi uygulanacak eşlerden alınan yumurta ve sperm ile bunlardan elde edilen embriyoların bu yönetmelikle belirlenen esaslar dışında her ne maksatla olursa olsun bulundurulması, kullanılması, nakledilmesi ve satılması yasaktır. Bu yasağa uymadığı tespit edilen merkezlerin faaliyetleri ile merkez dışında aynı faaliyetlerde bulunan yerlerin faaliyeti valilikçe derhal durdurulur (Üremeye yardımcı Tedavi Hizmeti Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Hizmetleri Hakkında Yönetmelik Resmi Gazete: 6.3.2010-27513 18. Madde 4. fıkra).

YÜT uygulanacak eşlere sadece kendilerine ait üreme hücreleri uygulanır. Herhangi bir şekilde donör kullanılması, donör kullanılarak embriyo elde edilmesi, adaylardan alınan yumurta ve sperm ile elde edilen embriyoların başka adaylarda, aday olmayanlardan alınanların da adaylarda kullanılması ve uygulanması yasaktır. Bu yasaklara aykırı olarak elde edilen gebeliklerin herhangi bir aşamada tespit edilmesi durumunda, merkez süresiz kapatılarak bu işlemi yapan kişilerin sertifikaları iptal edilir ve ilgili tüm çalışanların da süresiz olarak YÜT merkezlerinde çalışmalarına izin verilmez. (Üremeye yardımcı Tedavi Hizmeti Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Hizmetleri Hakkında Yönetmelik Resmi Gazete: 6.3.2010-27513 18. Madde 5. fıkra)

Donör Sperm

Ülkemizdeki yasalara göre sperm donasyonu ve sperm bankacılığı yasaktır. Özellikle yirmi yılı aşkın süredir donör inseminasyon programlarında dondurulmuş ve karantine edilmiş sperm kullanımı yaygınlaşmıştır. HIV ya da diğer bulaşıcı hastalıklar taze semen ile donör henüz seropozitif olmadan alıcıya bulaşabilir. Bu nedenle ASRM (Amerikan Üreme Tıbbi Birliği) tüm dondurulmuş spesimenlerin minimum 180 gün saklanıp, donör yeniden test edilip seronegatiflik belgelendikten sonra kullanılabilceğini belirtmektedir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda özellikle AIDS (Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu) riskinin artması nedeniyle dondurulmuş-saklanmış sperm kullanımı önerilmektedir (23). 1988'de Amerika'da yılda 30.000 bebeğin donör sperm kullanılarak yapay inseminasyon yöntemi ile elde edildiği düşünülürse konunun önemi daha iyi anlaşılacaktır (32). Terapötik donör inseminasyonu (TDI) uygun endikasyonu olan hastalarda uygulanabilmektedir. Burada alıcının da yaşı ve genel sağlık durumu göz önünde bulundurulmalıdır. TDI için donör seçiminde aranan kriterler, yapılması gereken testler ve etik kurallar şu şekilde belirlenmiştir (33).

TDI Endikasyonları

Erkek partnerde azospermi, ciddi oligospermi ya da diğer önemli sperm ya da seminal sıvı anormallikleri,

1. Ejakülatuar disfonksiyon,
2. Ciddi erkek infertilite faktörü (Ciddi oligoastenoospermi, önceden in-vitro fertilizasyon sonrası dölleme yetmezliği ve başarısız ICSI hikayesi).
3. Erkek partnerde önemli genetik bir hastalık varlığı,
4. Erkek partnerde erdike edilemeyen cinsel yolla bulaşabilen enfeksiyon hali,

5. Dişi partner Rh (-), ciddi şekilde Rh izoimmünizasyonu ve erkek partner Rh (+)' liği,
6. Erkek partneri olmayan bayanlar.

Sperm bankaları sperm donörlerini seçerken bir takım kriterlere dikkat etmek zorundadırlar. Bu kurallar İngiltere'de "Human Fertilisation and Embryology Authority" (HFEA), Amerika'da "American Association of Tissue Bank"(AATB), FDA (Food and Drug Administration) ve ASRM (American Society for Reproductive Medicine) tarafından belirlenmektedir. AATB ve federal ajansların terminolojisine göre "screening" kişinin geçmiş hikayesine göre bulunma ihtimali açısından riskli hastalıkların araştırılması (HIV, bulaşıcı spongioform ensefolapati (TSE) ya da Creutzfeldt-Jacop hastalığı (CJD), "testing" ise serolojik testler gibi spesifik laboratuvar çalışmalarını kapsamaktadır. FDA, gamet ya da embriyo alıcıları için screening ya da testing önermezken, ASRM alıcılar için de birtakım testler yapılmasını önermektedir. Bununla ilişkili olarak 2008 yılında yayınlanan gamet ve embriyo donasyonu ile ilgili ASRM kılavuzunda sperm donörü seçimi ile ilgili kurallar ve yapılması istenen tetkikler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır;

Donör Seçimi

1. TDI için sperm donörü adaylarının genel sağlık durumlarının iyi olması ve herhangi bir genetik hastalık taşımamaları istenmektedir.
2. Yasal olarak reşit yaşta ve 40 yaşını geçmemiş olmalıdır. Çünkü artmış erkek yaşı anöploid sperm prevelansında progresif bir artışa yol açmaktadır.
3. Donörlerin fertilitelerini kanıtlamış olması tercih edilir ancak şart değildir.

4. Tüm donörler için profesyonel bir fiziksel ve psikiyatrik muayene önerilir. Özellikle yönlendirilmiş donasyonlarda alıcı çift ile donör arasındaki akrabalık durumu, duygusal ya da mali bir zorlama olup olmadığı iyi değerlendirilmelidir. Ayrıca donörün işlem hakkında iyi bilgilendirildiği ve gelecekte bir ilişki kurma niyeti olup olmadığı anlaşılmalıdır.
5. Laboratuvar sorumlusu, yöneticisi ya da görevlileri TDI için donör olamaz.
6. Hastanın doktoru ya da inseminasyonu yapacak kişi donör olamaz.

Donör İçin Tarama ve Testler

1. Semen Testi

- a. 2-5 günlük bir abstinans sonrası yapılan birkaç analiz önerilmektedir.
- b. Semen örneği steril bir kaba ejakülasyon sonrası, 1-2 saat içinde değerlendirilmelidir. Örneklerin değerlendirilmesi bakımından laboratuvarlar arasında farklı kriterler olmakla birlikte, normal sperm parametreleri açısından Dünya Sağlık Örgütü'nün ilgili kılavuzu kullanılır.

2. Genetik Değerlendirme

Potansiyel sperm donörlerine genetik değerlendirme yapılmalıdır. Tüm donörlerin kistik fibrozis durumu değerlendirilmelidir. Diğer genetik hastalıklar donörün etnik yapısına bakılarak yapılmalıdır. Bazı bankalar kromozom analizini tüm donörlere uygulamakla birlikte bu uygulama rutinde gerekli değildir.

3. Tıbbi Öykü

- a. Donör sağlıklı olmalı ve herediter bir hastalık hikayesi olmamalıdır.
- b. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, HIV ve diğer gamet donasyonu ile bulaşa-

bilecek infeksiyöz hastalıklar açısından tam bir kişisel ve cinsel öykü alınmalıdır. Son 5 yıl içinde eşcinsel ilişki, intravenöz (IV) madde bağımlılığı olanlar, hemofili hastası olup 5 yıl içinde IV pıhtılaşma föktörü almış olanlar, yukarıdaki özelliklere sahip biriyle son 12 ay içinde cinsel ilişkiye girenler ile organ ya da doku transplant alıcısı olanlar sperm donasyonu yapamazlar.

4. Fizik Muayene

Kişinin donör olarak kabulünden önce ve aktif olarak donör olarak kaldığı her 6 ayda bir tam bir fizik muayeneden geçirilmelidir. Muayenede cinsel yolla bulaşan hastalık belirtileri (genital ülser, uretral akıntı, penilperianal kondilom, yaygın lenfadenopati, hemaptomegali, cilt lezyonları) araştırılmalıdır. Yine yakın zamanda yapılmış dövme, piercing varlığı incelenmelidir.

5. Laboratuvar Testleri

TDI ile infeksiyöz bir ajanın bulaşmayacağına garanti edebilecek bir yöntem bulunmamaktadır. Ancak iyi bir medikal ve seksüel öykü ve fizik muayene ile birlikte aşağıdaki testlerin uygulanması riski dramatik olarak azaltmaktadır. FDA kişinin sperm donörü olabilmesi için aşağıdaki testlerin yapılmasını önermektedir.

- HIV-1 antikor NAT (Nükleik Asit Test) ile birlikte
- HIV-2 antikor
- Hepatit C antikor ve NAT
- Hepatit B yüzey antijen
- Hepatit B cor antikor (IgM ve IgG)
- Human T lenfosit virüs (HTLV-I ve HTLV-II)
- CMV IgM ve IgG
- Semen, idrar, uretral akıntıda N. Gonore araştırılması,

- Şayet donör N. Gonore, sifiliz, C. Trochomatis açısından pozitif ise tedavi edilip 12 ay sonra yeniden test edilebilir.

Yönlendirilmiş sperm donasyonu (Non-anonymous ya da sahibi bilinen) eğer taraflar anlaşırsa uygulanabilen bir donasyon şeklidir. Burada da diğer donasyon adaylarına benzer testler yapılır ancak bulaşıcı hastalıklarla ilgili testlerden pozitif çıkan olursa ya da risk faktörü mevcutsa FDA kuralları bu donasyonu yasaklamamaktadır. Ancak işlemleri yapacak doktor ve personelin durumdan ve sonuçlarından haberdar edilmesi ve bu örnekler işaretlenmesi koşulu ile donasyon için kullanılabilir. FDA kurallarına göre alıcının bu durumdan haberdar edilmesine gerek olmamakla birlikte ASRM kılavuzuna göre alıcı haberdar edilmeli ve örnek kullanılmadan önce alıcı iyice bilgilendirilmiştir. FDA kılavuzuna göre yönlendirilmiş donörlerin serolojik açıdan 7 gün öncesinden test edilmiş olması yeterli kabul edilmektedir.

Taze Semen Kullanımı: ASRM'ye göre taze semen sadece infertilite tedavisi görece hastalar cinsel partner ise kabul edilebilir.

Sperm Bankası Donörlerinin Yönetimi

- Donörün sağlık durumunu, tarama ve testlerinin bulaşıcı hastalık riskini azaltmak için periyodik olarak yapılmalıdır.
- Donöre yapılan ödemeler bölgeler arasında değişmekle birlikte donasyon için esas motivasyon aracı para olmamalıdır. Ancak donörün harcadığı zaman ve masraflar giderilmelidir. Ortalama örnek başına 75 Amerikan Doları ile birkaç yüz Amerikan Doları arasında değişebilmektedir.

3. Donörün kullanımının sınırlanması: Sperm bankaları, klinikler ve enstitüler hangi donörden kaç gebelik ve doğum olduğunu düzenli kaydetmelidirler.
4. ABD’de 800.000 nüfusu olan bir bölgede kazara akrabalık riskini en aza indirmek için tek bir donörden 25’ten fazla doğum olmamalıdır. Bu sayı İngiltere’de donör başına 10 gebelikle sınırlanmıştır (33).
5. FDA, sperm bankaları ve kliniklerin donör kayıtlarını en az 10 yıl boyunca saklamalarını isterken, ASRM donörün seçim aşaması ve takipteki kayıtlarının kalıcı olması gerektiğini bildirmektedir.
6. Donöre cinsel yolla bulaşan hastalıkları ya da kendisindeki genetik hastalık riskleriyle ilgili doğru bilgi verdiğine, donör programı boyunca kendisinde sağlıkla ilgili değişecek risk faktörleri hakkında bilgi vereceğine dair yazılı bir belge imzalatılmalıdır.
7. Gizliliğin Korunması: Donör programına katılan kişiler kanunlar izin verdiği sürece kişisel bilgilerinin korunacağını bilmelidir.

Donörün Karakteristik Özelliklerinin Seçimi

Erkek partner ile donörü karşılaştırmak için farklı yöntemler vardır. Çift olası donörde istedikleri ırk, etnik grup, boy, vücut yapısı, ten ve göz rengi, saç tipi ve rengi gibi özellikleri listelemelidir. Özellikle Rh negatif bireyler olası bir uyumsuzluk ve bunun oluşturabileceği obstetrik komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir. Seçim yaparken Rh faktörünü de göz önünde bulundurulmalıdır.

Sperm Bankası Nasıl Çalışır?

Uygun yaştaki gönüllülerden yapay aşılama için 10-14 gün arayla alınan 2

örneğin incelenmesi sonrasında semen donöründe 1.5 ml volüm, 50×10^6 sperm sayısı, normal viskozite ve %30 normal morfoloji özellikleri (1999 WHO kriterleri) ile birlikte dondurup-çözme işlemi sonrasında %50 ve daha fazla motil sperm varsa (Kriyoprezervasyon sensitivite indeksi) kişi donör programına alınır (34). Semen örnekleri mutlaka sperm bankasında alınmalıdır.

Semen Kriyoprezervasyon Teknikleri

Semen dondurulmadan önce yüksek kalitede sperm elde etmek için semen örnekleri hazırlanır. Swim-up yöntemi ile daha iyi hareket özellikleri olan, motilite yüzdesi fazla, viabilitesi daha iyi sperm seçilebilmektedir (35). Kriyoprezervasyon işlemi semene eşit volümde kriyoprotektif medium eklenmesi, karışımın $-80\text{ }^\circ\text{C}$ ’de soğutulması ve sıvı nitrojende $-196\text{ }^\circ\text{C}$ ’de saklanması içermektedir. Vitrifikasyon işlemi ise kriyoprezervasyon sırasında hücre içi su partiküllerinin donup kristalleşerek hücreye zarar vermesini engellemek için yüksek konsantrasyonda kriyoprotektif ajanının kullanılmasını içerir (36). Örneklerin dondurulması hızlı ya da yavaş dondurma tekniği ile yapılabilir. Dondurma tekniğinden bağımsız olarak çözme işlemi sonrası sperm kalitesinde azalma görülmektedir (37,38). Hızlı dondurma dehidratasyon etkisi ile hücre lizisine neden olmakta iken yavaş dondurma tekniği ise buz kristal formasyonunda artışa neden olabilmektedir (39).

Kriyoprezervasyonun Sperm Özelliklerine Olan etkileri

Bonetti ve arkadaşları hem kanser hastaları hem de sağlıklı hastalar için çözme işlemi sonrası spermlerdeki ortalama

viabilite oranının %30'dan düşük olduğunu bildirmişlerdir (19). Bununla birlikte kanser hastalarının zaten dondurma işlemi öncesinde sperm kalitesinin diğer hastalara göre düşük olduğu, bu nedenle de çözme işlemi sonrası daha düşük kalitede sperme sahip oldukları bilinmektedir (17). Kılavuz (33) (Practise Comminite of the Americian Society of Reproductive medicine 2008) spermlerin bankalarda ne kadar süre ile saklanacağı ile ilgili bir açıklama ya da tavsiyede bulunmamakla birlikte, biyolojik açıdan spermlerin süresiz olarak ya da en azından oldukça uzun bir süre saklanabileceğini bildirmektedir. Sperm fonksiyonel testleri sperm akrozom reaksiyonu ve zona pellusidaya bağlanma yeteneğinin 28 yıl sıvı nitrojen içinde saklanıp çözüldükten sonra da devam ettiğini ortaya koymaktadır (40). Sperm bankasında kemoterapi öncesi alınıp 21 yıl saklanan spermlerin kullanılmasıyla yapılan ICSI ile canlı doğum (41) bildirildiği gibi 28 yıllık banka sperminin kullanılmasıyla yapılan IUI işlemiyle de canlı doğum (42) bildirilmiştir.

Dondurma ve çözme için hangi prosedürün kullanıldığından bağımsız olarak spermlerin yapısal ve fonksiyonel ya da her ikisinde birden etkilenimleri söz konusu olmaktadır (43). Çözünme sonrası sperm parametreleri ile dondurulup saklandığı süre arasında bir ilişki gösterilememiştir (44). Spermin saklandığı süreden ziyade dondurma ve çözme işlemlerinin sperm kalitesindeki azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sperm motilitesindeki azalmanın en önemli sebebi olarak spermlerin donması sırasında hücre viabilitesini bozan hücre membranındaki hasar suçlanmaktadır. Dondurma ve çözme işlemleri sırasında oluşan reaktif oksijen radikalleri plazma

membranının lipid yapısını bozarak motilitede azalmaya neden olabilmektedir. Sperm viabilitesi dondurma-çözme işleminden sonra yaklaşık %50 oranında azalmaktadır. Bazı çalışmalarda akrozom membranı ve sperm mitokondrium membranında da etkilenmeler olabileceği ve bunun akrozom reaksiyonu ile gametler arasındaki erken etkileşim ve mitokondrial fonksiyonları bozabileceği ileri sürülmüştür (45). Bununla birlikte çözme işlemi sonrası sperm motilitesinin, dondurma işlemi öncesi motil sperm sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (46). Diğer taraftan sperm bankasında dondurulup saklanan donör örneklerinde 14 yıllık bir saklama sonu progresif motiltede anlamlı bir azalma olduğu gösterilememiştir. Bu bulgu progresif motil sperm sayısı ve konsantrasyonu donör spermlerle yapılan yapay inseminasyonlar için en önemli prognostik faktör olduğundan ümit verici olarak bulunmuştur (47,48). Yögev ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sıvı nitrojen içinde uzun süreli spermlerin saklanmasıyla çözme sonrası progresif motil sperm konsantrasyonunu (PMC) etkilemediğini ve bu nedenle donasyon spermlerindeki fertilizasyon potansiyelini etkilemediği sonucuna varmışlardır (49). Boitrelle ve arkadaşları ise kriyoprezervasyonun motil insan sperminin organel morfolojisini değiştirebileceğini ve sperm kromatin dekonsantrasyonunu indükleyebileceğini bildirmişlerdir (50). Morfolojik olarak seçilen spermlerin injeksiyonu (IMSI) ile daha yüksek blastokist ve implantasyon oranı ve daha düşük abortus oranları bildirilmiştir (51). YÜT'de kullanılan dondurulmuş çözülmüş spermlerin yüksek büyütmeli mikroskopla değerlendirilerek özellikle motil spermlerin organel morfolojileri-

nin değerlendirilmesini (MSOME) ve klasik ICSI yerine ve morfolojik olarak daha iyi motil spermelerin kullanılmasını (IMSI) tavsiye etmişlerdir (50).

Banka Spermlerinin Yardımcı Üreme Tekniğindeki Sonuçları

Ciddi erkek faktörü olan olgularda dondurulmuş donör spermleriyle yapılan inseminasyonda gebelik oranları %12 (52) ile %27.9 (53) olarak bildirilmiştir. Bu farklılıkta donör spermelerin kalitesinin yanında hastanın yaşı, ovarian stimülasyon tedavisinin başarısı, inseminasyon tekniği ve yöntemi de önem göstermektedir. Farklı donörler arasındaki semen kalitesinin farklı olmasının yanı sıra aynı donörün farklı örnekleri arasında da kalite farkları olabilmektedir. Bunda mevsimsel faktörlerin önemli olduğu ve donörlerden elde edilen sperm kalitesinin özellikle kış ve ilkbaharda arttığı bildirilmiştir (54). Dondurulmuş ve çözünmüş spermelerin IVF ve ICSI tedavilerindeki başarı şansı taze spermelerinkine yaklaşmıştır. ICSI ile başarı şansları %33-73 arasında bildirilmektedir (55). ICSI tedavisi, depolanması gereken sperm miktarını azaltırken sonunda reproduktif başarı şansını artırmaktadır. Bu durum özellikle kemoterapi başlanmadan önce ancak birkaç örnek verme şansı olan ve az miktarda sperm dondurabilecek hastalar için daha da değerlidir (20). Testiküler kanser hastalarında dondurma öncesi ve sonrası kötü kalitede olan spermelerle yapılan inseminasyonlar ile çok düşük oranda gebelikler elde edilmiştir (19). ICSI ayrıca, TESE ve mikro-TESE ile toplanıp dondurulmuş non-obstrüktif ve obstrüktif azospermik hastalar içinde umut verici bir seçenek sunmaktadır (56). Dondurulmuş spermelerle yapılan IUI, IVF ve ICSI

gibi yardımcı üreme teknikleri sonrası oluşan gebeliklerden doğan çocuklarda doğumsal defekt oranında anlamlı bir artış saptanmamıştır (57).

Embriyo Bankası

Kontrollü ovarian hiperstimülasyon ile hastadan bir siklusta toplanan oositlerden elde edilen embriyoların düşük ısıda dondurularak uzun süre hayatta kalabilmesinin sağlanabilmesi ve bu embriyoların daha sonraki sikluslarda transfer edilebilmesi hastaların gebe kalma ihtimallerinin daha da artmasını sağlamıştır. İlk kez 1983 yılında dondurulmuş-çözünmüş embriyodan (58), 1985 yılında ise dondurulmuş blastokistten canlı doğum (59) elde edilmiştir. Günümüzde birçok modern merkez yardımıyla üreme tedavilerinin bir parçası olarak iyi organize edilmiş başarılı bir embriyo dondurma programı hizmeti sunmaktadır. YÜT pratiğinde, transfer edildikten sonra arta kalan embriyolar eğer çiftler kabul ederse dondurularak sonraki bir transfer için saklanmaktadır. YÜT’de dondurulmuş-çözünmüş embriyoların kullanılmasıyla elde edilen gebelikler giderek artarak tüm YÜT gebeliklerinin %25’ine hatta bazı ülkelerde (Fransa ve Finlandiya gibi) %40’ına ulaşmaktadır (60).

Embriyolar genellikle dondurma işlemine iyi tolerans gösterirler. Embriyolar teknik olarak iki hücreden blastokist aşamasına kadar hemen hemen tüm bölünme aşamalarında dondurulabilme birlikte ideal dondurma zamanı 3. gün embriyosu veya blastokist aşamasındayken olmaktadır. Çözme işlemi sonrası blastomerlerden ölü olanlar bulunabilmektedir. Genel olarak çözme işlemi sonrası blastomerlerin %50’sinden fazlası canlı olan embriyolar, canlılığını devam ettiriyor kabul edilmektedir. Tek-

niğin ilerlemesi ile birlikte çözme sonrası yaşam oranı %77.8 dolaylarına yükselirken devam eden gebelik oranları da %36.8 olarak bildirilmektedir (61). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada otolog donmuş embriyo transferi (DET) yapılan hastalardaki canlı doğum oranları %16-28 iken embriyo donasyon sikluslarında %14-33, otolog IVF yapılanlarda %22-35 ve oosit donasyonu yapılanlarda ise %15-52 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada donör embriyo transferi yapılanlarda, transfer edilen embriyo başına canlı doğum oranları %11-12, otolog DET yapılanlarda %8-11, otolog IVF için %12-15 ve oosit donasyonu için de %9-21 olarak belirtilmiştir. Buna göre embriyo donasyonunun kabul edilebilir başarı oranları ve diğerlerine göre düşük maliyeti ile alternatif bir yöntem olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür (62). Zigot kriyoprezervasyonu yukarıda sözü edilen endikasyonun yanısıra ovarian hipersstimülasyon sendrom (OHSS) riski olan hastalarda, içinde bulunulan siklusu iptal edip daha sonraki sikluslarda kullanmak amacıyla da kullanılabilir. Ayrıca taze sikluslara oranla dondurulmuş embriyo transferi belirgin fiyat avantajı sağlamaktadır. Transfer edilen embriyo sayısının azaltılıp geri kalanlarını donduruluyor olması çoğul gebeliklerin önlenmesinde de yardımcı olmaktadır. Embriyo kriyoprezervasyonunda esas problem hücre içinde oluşacak buz kristallerinin hücre hasarına ve gelişim arrestine neden olabilmesidir (63). Bu problemi aşmak için klasik yavaş dondurma ya da vitrifikasyon yöntemi gibi farklı dondurma yöntemlerinin ya da propanediol veya dimetilsülfoksit (DMSO) gibi kriyoprotektan solüsyonların kullanılması gündeme gelmiştir. Embriyo kriyoprezervasyonunda esas prensip embriyonun uygun kriyop-

rotektan ile dengelendikten sonra dondurulup sıvı nitrojen içinde -196°C 'de saklanmasıdır. Çözünme işlemi ise kriyoprotektanlar uzaklaştırılır ve embriyolar canlılıklarını ve ileri bölünmelerini devam ettirebilecekleri uygun mediumlara alınır. Yavaş dondurma yönteminde hücrenin ve etrafındaki çevrenin düşük konsantrasyonlarda kriyoprotektan eşliğinde dondurulması ile hücre içi buz oluşumu en aza indirilmeye çalışılır. Kriyoprotektan yavaşça hücre içine geçip hücre içi sıvının yerini alarak hücrenin donma ısısını düşürür (63). Yavaş soğutma sırasında -5°C ile -7°C arasında hücre dışı ortamda başlayacak olan buzlanmanın kontrollü olması için "seeding" denilen işlem yapılır. Burada soğutulmuş bir metal çubukla dokunularak buzlanmanın embriyoya en uzak bölgeden başlaması sağlanır. Diğer taraftan vitrifikasyon işlemi ise hücre ve çevresindeki solüsyon buz formasyonu oluşmadan direkt olarak camsılaştırılıp sıvı nitrojen içinde -196°C 'de depolanır (64). Vitrifikasyon işlemi daha yoğun konsantrasyonda kriyoprotektan kullanılır.

Yapılan çalışmalar vitrifikasyon ile dondurulup çözülen embriyoların yavaş dondurmaya göre devam eden gebelikler açısından daha başarılı olduğunu belirtmektedir (65,66). Vitrifikasyon ile dondurulmuş ve çözülmüş embriyolardaki devam eden gebelik oranları klinikten kliniğe çalışmadan çalışmaya geçmekle birlikte %25-35 civarındadır (61). Embriyoların saklanma süresi implantasyon /devam eden gebelik oranlarını etkilemektedir. Embriyo saklanması süre ülke kanunlarına göre belirlenmektedir. İngiltere'de bu süre 5 yıl iken ülkemiz için 3 yıldır. Bu dondurulmuş embriyoları muhafaza eden merkezler saklama süresinin bitimine 6 ay kala embriyoların

akıbeti açısından çiftlerle bağlantı kurmaktadır. Yapılan çalışmalara göre taze sikluslarla kıyaslandığında çözme sikluslarında gebelik oranları daha düşük olmakla birlikte (67,68), yavaş dondurma (69) ya da vitrifikasyon yöntemi (70) ile dondurulan embriyolarda elde edilen gebeliklerden meydana gelen yeni doğanlarda taze siklusedakine göre kötü bir neonatal sonuçla karşılaşılmadığı anlaşılmaktadır. Hatta bazı çalışmalarda taze sikluseda göre daha iyi perinatal sonuçlar elde edildiği ileri sürülmektedir (71,72). Mevcut verilerle dondurma-çözme işlemi sonrası doğan çocuklarda konjenital malformasyonlarda bir artış gözlenmemiştir (73). Transfer sonrası gebe kalan ve başka bir gebelik düşünmeyen ya da bu artı kalan dondurulmuş embriyoları başka sebeplerden dolayı kullanmayı düşünmeyen çiftler embriyolarının imha yolunu seçebilecekleri gibi bu embriyoları diğer infertil çiftlere donasyon ya da embriyonik kök hücre araştırmaları yapılması için bağışlayabilirler. Buna embriyo donasyonu denilmektedir.

2008 ASRM kılavuzunda embriyo donasyonu ile ilgili öneriler şu şekilde sıralanmaktadır:

Embriyo Bankası Olabilecek ve Donasyon Önerilecek Merkezlerin Özellikleri

1. Donasyon için ekibin, embriyo dondurulması ve çözmesi ve bu embriyoları transferi için yeterli bilgi ve donanuma sahip olması gerekmektedir.
2. Ayrıca bu merkezler, embriyoları çözünme, transfer prosedürü, siklus koordinasyonu, hem alıcılar kendileri hem de vericiler için tarama ve testlerin ücretini ödemeyi kabul etmeleri gerektiğini alıcılara bildirmekle yükümlüdür. Bununla birlikte embri-

yoların para karşılığı donasyonu etik olarak kabul edilemez.

3. Merkezlerin hastalar tarafından potansiyel embriyo donasyonu için bırakılmış olan gametlerden embriyo elde etmesi ve bu embriyoların donasyonu kabul edilebilir.
4. Donasyon için bırakılan embriyolar kullanılmadan önce minimum 6 ay süre ile saklanmalı, sonrasında serolojik testler tekrarlanıp sonuçlar negatif ise bu embriyolar donasyon için kullanılabilir.
5. Doktorlar ve infertilite tedavisine katılan diğer personel merkezlerde aktif olarak çalışanlar donör ya da alıcı olamaz.

Embriyo Donasyonu

Ülkemizde sperm donasyonu yasak olduğu gibi embriyo donasyonu da yasaktır.

1. Genel (Anonymous) donörlerden elde edilen embriyoların donasyon için kullanılabilmesi için gamet donör ya da donörlerinin FDA tarafından genel gamet donörü olunabilmesi için istediği (Sperm donasyonunda bahsedilen) testlerden geçmiş olması gerekir. Donör sperminin en az 6 aylık bir karantina süresini doldurması, embriyo için kullanılacak oosit vericisinin ise yumurta toplama gününden 30 gün öncesinden test ve taramaların yapılmış olması gerekmektedir. Bu şartları sağlayamayan donörlerden elde edilen embriyolar donasyon için kullanılamaz.
2. Donörlerden herhangi birinde belirgin bir psikopatoloji olmamalıdır.
3. Donörlerde kalıtsal bir psikiyatrik hastalık hikayesi olmamalıdır.
4. Madde bağımlıları ya da birinci derece akrabaları madde bağımlısı olanlar donör olamaz.

5. Cinsel ya da fiziksel istismar hikayesi olanlar,
6. Aşırı stresli bireyler,
7. Bozulmuş kognitif fonksiyonu olan bireyler,
8. Mental retarde kimseler,
9. Yüksek riskli cinsel birliktelik hikayesi olanlar embriyo donörü olamazlar.
10. Donör olamayacaklara bunun nedenleri açıklanmalıdır.
11. Birbirini tanıyan donör ve alıcılar arasındaki olası akrabalık durumu araştırılmalıdır.
12. Donörler 21 yaşından büyük olmalıdır (İngiltere’de HFEA embriyo donasyonu için oosit vericisinin 18-35 yaş ve sperm vericisinin ise 18-45 yaş aralığında olmasını önermektedir).
13. Bağışladığı bu embriyolar için herhangi bir ücret alamayacağını bilmelidir (İngiltere’de HFEA dondurulmuş embriyolarını bağışlayanlar için kliniğe gelip gitme ve işgücü kaybı için £35 günlük ücret önermektedir).
14. Embriyo donasyon kararı veren ve formu imzalayan çiftler için minimum 3 aylık bir bekleme süresinden sonra alıcı çifte donasyon yapılması önerilir.

Embriyo Alıcısı Çiftler

1. Alıcı çiftler donasyonun muhtemel fizyolojik etkileri hakkında ilgilendirilmelidirler.
2. Tedavinin başarılı olması durumunda gebeliğin getirecekleri riskler, çoğul gebelik ihtimali ve bunun getirebileceği riskler anlatılmalıdır.
3. Tedavinin başarısız olma ihtimali ve bunun olası fiziksel ve psikolojik etkileri hakkında bilgilendirilmelidir.
4. Alıcılar potansiyel donörlere yapılan testler hakkında bilgilendirilme-

li, testler sonucu donasyona uygun olmama durumu anlatılmalı buna rağmen alıcı olmak isteniyorsa olası riskler anlatılmalı ve buna göre onam alınmalıdır.

5. Alıcı çiftin psikiyatrik hastalığı ve madde bağımlısı olup olmadıkları araştırılmalıdır.

İnsan embriyolarının dondurularak muhafaza edilmesi ülkeler ve hatta bölgeler arasında bile farklılıklar gösterebilen kanunlar ile idare edilmektedir. Bundan dolayı, embriyo bankası yönetiminde doğru kayıtlar, protokoller ve onam formları yasal ve etik sorumluluklar açısından oldukça önem arz etmektedir. Embriyoların saklanması esnasında muhafaza etmek ya da bağışlamak istemeyen çiftlerin onayladığı embriyo imha etme yöntemi kayıt altına alınmalıdır (74-75).

Kaynaklar

1. Ginsburg KA, Montgomery-Rice V. Therapeutic donor insemination: screening, indications and technique. In: Centola GM, Ginsburg KA (eds) Evaluation and treatment of the infertile male. Cambridge University Press, Cambridge. 1996;171-93.
2. Sherman JK. Synopsis fo the use of frozen semen since 1964: State of the art of human semen banking. Fertil Steril. 1973;24:397-412.
3. Ganz PA. Harnessing personalised medicine to prevent late effects. The lancet oncology. 2010;11:7-9.
4. Moynihan C. Testicular cancer: the psychosocial problems of patients and their relatives. Cancer Surv. 1987;6:477-510.
5. Relander T, Cavallin-Stahl E, Garwicz S, Olsson AM, Willén M. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. Med Pediatr Oncol. 2000;35:52-63.
6. Ortin TT, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin’s disease

- in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:873–80.
7. Achille MA, Rosberger Z, Robitaille R. Facilitators and obstacles to sperm banking in young men receiving gonadotoxic chemotherapy for cancer: the perspective of survivors and health care professionals. *Hum Reprod*. 2006;21:3206–16.
 8. Schrader M, Muller M, Straub B, Miller K. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol*. 2001;15:611–7.
 9. Schrader M, Heicappell R, Muller M, Straub B, Miller K. Impact of chemotherapy on male fertility. *Onkologie*. 2001;24:326–30.
 10. Bahadur G. Fertility issues for cancer patients. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;169:117–22.
 11. National Institute of Clinical Excellence. Fertility Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. Clinical Guideline. London: RCOG. Press 2004.
 12. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:2917–31.
 13. Royal College of Physicians, Royal College of Radiologists, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Effects of Cancer Treatment on Reproductive Functions. London: Royal College of Physicians. 2007.
 14. Pentheroudakis G, Pavlidis N, Castiglione M. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20:178–81.
 15. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999;86:697–709.
 16. Klosky JL, Randolph ME, Navid F. Sperm cryopreservation practices among adolescent cancer patients at risk for infertility. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009;26:287–95.
 17. Williams DH IV, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol*. 2009;181:736–40.
 18. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril*. 2004;81:342–8.
 19. Bonetti TC, Pasqualotto FF, Queiroz P, Iaconelli A., Borges E. Sperm banking for male cancer patients: social and semen profiles. *Int Braz J Urol*. 2009;35:190–7.
 20. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, Palermo GD, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2008;90:557–63.
 21. Eisenberg ML, Smith JF, Millstein SG, Walsh TJ, Breyer BN, Katz PP. Perceived negative consequences of donor gametes from male and female members of infertile couples. *Fertil Steril*. 2010;94:921–6.
 22. Abdel-Hafez F, Bedaiwy M, El-Nashar SA, Sabanegh E, Desai N. Techniques for cryopreservation of individual or small numbers of human spermatozoa: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2009;15:153–64.
 23. Stewart GJ, Tyler JP, Cunningham AL, Barr JA, Driscoll GL, Gold J, Lamont BJ. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. *Lancet*. 1985;2:581–5.
 24. Mazzilli F, Delfino M, Imbrogno N, Elia, Dondero F. Survival of micro-organisms in cryostorage of human sperm. *Cell Tissue Bank*. 2006;7:75–9.
 25. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil Steril*. 2001;76:892–900.
 26. Schill T, Bals-Pratsch M, Kupker W, Sandmann J, Johannisson R. Clinical and endocrine follow-up of patients after testicular sperm extraction. *Fertil Steril*. 2003;79:281–6.
 27. Koscinski J, Wittemer C, Lefebvre-Khalil V, Marcellif, Defossez A. Optimal management of extreme oligozoospermia by an appropriate cryopreservation program. *Hum Reprod*. 2007;22:2679–84.
 28. Ping P, Zhu WB, Zhang XZ, Yao KS, Xu P, Huang YR, Li Z. Sperm banking for male reproductive preservation: a 6-year retrospective multi-centre study in China
 29. *Asian J Androl*. 2010;12:356–62.
 30. Manning M, Junemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracy-

- toplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet* 1998;352:37.
31. Devroey P, Liu J, Nagy Z. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1995;10:1457-60.
 32. Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Kaufman S, Umansky A, Ron-El R. Using sperm posthumously: national guidelines versus practice *Fertil Steril.* 2010;94:1154-6.
 33. U.S. Congress OTA (1988) Artificial insemination practice in the United States: Summary of a 1987 survey: background paper. OTABP-BA-48. Washington, DC. U.S. Government Printing Office.
 34. 2008 Guidelines for gamete and embryo donation a practice Committee report. *Fertility-Sterility Vol. 90, Suppl 3, November 2008.*
 35. Human Fertilisation & Embryo Authority (HFEA) 2010.
 36. Weissenberg R, Meneshe Y, Madgar I. Inception and five year run of semen cryobank. *Clinical and behavioral aspects. Cell Tissue Banking.* 2001;2:235-9.
 37. Esteves SC, Sharma RK, Thomas AJ Jr., Agarwal A. Improvement in motion characteristics and acrosome status in cryopreserved human spermatozoa by swim-up processing before freezing. *Hum Reprod.* 2000;15:2173-9.
 38. Hiemstra SJ, van der Lende T, Woelders H. The potential of cryopreservation and reproductive technologies for animal genetic resources conservation strategies. Turin, Italy: Villa Gualino, 2005.
 39. Nallella KP, Sharma RK, Allamaneni SS, Aziz N, Agarwal A. Cryopreservation of human spermatozoa: comparison of two cryopreservation methods and three cryoprotectants. *Fertil Steril.* 2004;82:913-8.
 40. Paras L, Freisinger J, Esterbauer B, Schmelzer N, Szlauder R, Jungwirth A. Cryopreservation technique: comparison of Test yolk buffer versus SpermCryo and vapour versus computerised freezing. *Andrologia.* 2008;40:18-22.
 41. Kliesch S, Kamischke A, Cooper TG, Nieschlag E. Andrology. Cryopreservation of human spermatozoa. Berlin: Springer, 1997;505-20.
 42. Clarke GN, Liu DY, Baker HWG. Recovery of human sperm motility and ability to interact with the human zona pellucida after more than 28 years of storage in liquid nitrogen. *Fertil Steril.* 2006;86:721-2.
 43. Horne G, Atkinson AD, Pease EH, Logue JP, Brison DR, Lieberman BA. Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: case report. *Hum Reprod.* 2004;19:1448-9.
 44. Feldschuh J, Brassel J, Durso N, Levine A. Successful sperm storage for 28 years. *Fertil Steril.* 2005;84:1017.
 45. Thomson LK, Fleming SD, Aitken RJ, De Iuliis GN, Zieschang JA, Clark AM. Cryopreservation-induced human sperm DNA damage is predominantly mediated by oxidative stress rather than apoptosis. *Hum Reprod.* 2009;24:2061-70.
 46. Edelstein A, Yavetz H, Kleiman SE, Hauser R, Amnon B, Paz G, Yogev L. Effect of long-term storage on deoxyribonucleic acid damage and motility of sperm bank donor specimens. *Fertil Steril.* 2008;90:1327-30.
 47. O'Connell M, McClure N, Lewis SE. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. *Hum Reprod.* 2002;17:704-9.
 48. Ozkavukcu S, Erdemli E, Isik A, Oztuna D, Karahuseyinoglu S. Effects of cryopreservation on sperm parameters and ultrastructural morphology of human spermatozoa. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25:403-11.
 49. Larsen L, Scheike T, Jensen TK, Bonde JP, Ernst E, Hjollund NH, Zhou Y, Skakkebaek NE, Giwercman A. Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Hum Reprod.* 2000;15:1562-7.
 50. Freour T, Jean M, Mirallia S, Langlois ML, Dubourdieu S, Barriere P. Predictive value of CASA parameters in IUI with frozen donor sperm. *Int J Androl.* 2009;32:498-504.
 51. Yogev L, Kleiman SE, Shabtai E, Botchan A, Paz G, Hauser R, Lehavi O, Yavetz H, Gamzu R. Long-term cryostorage of sperm in a human sperm bank does not damage

- progressive motility concentration. *Hum Reprod.* 2010;25:1097-103.
52. Boitrelle F, Albert M, Theillac C, Ferfour F, Bergere M, Vialard F, Wainer R, Bailly M, Selva J. Cryopreservation of Human Spermatozoa Decreases the Number of Motile Normal Spermatozoa, Induces Nuclear Vacuolization and Chromatin Decondensation *J Androl.* 2012;14.
 53. Vanderzwalmen P, Hiemer A, Rubner P, Bach M, Neyer A, Stecher A, Uher P, Zintz M, Lejeune B, Vanderzwalmen S, Cassuto G, Zech NH. Blastocyst development after sperm selection at high magnification is associated with size and number of nuclear vacuoles. *Reprod Biomed Online.* 2008;17:617-27.
 54. Botchan A, Hauser R, Gamzu R, Yogev L, Paz G, Yavetz H Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod.* 2001;16:298-304.
 55. Gorrill MJ, Burry KA, Patton PE. Pregnancy outcomes using donor sperm insemination after failed in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection cycles in couples with complex infertility disorders. *Fertil Steril.* 2003;80:936-8.
 56. Yogev L, Kleiman S, Shabtai E, Botchan A, Gamzu R, Paz G, Yavetz H, Hauser R. Seasonal variations in pre- and post-thaw donor sperm quality. *Hum Reprod.* 2004;19:880-5.
 57. van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction Technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril.* 2008;90:2245-50.
 58. Ishikawa T, Shiotani M, Izumi Y. Fertilization and Pregnancy using cryopreserved testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection with azoospermia. *Fertil Steril.* 2009;92:174-9.
 59. Liang M, Zhang B, Sun W, Xu P, Zhang Z, Yang XY, Cao XR, Hu HL, Li Z. Zhonghua Safety evaluation of the offspring conceived by assisted reproductive technology with donor's semen *Nan Ke Xue.* 2011;17:237-41.
 60. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature.* 1983;707-9.
 61. Cohen J, Simon RF, Edwards RG, et al. Pregnancy following the frozen storage of expanding human blastocysts. *J In Vitro Fert Embryo Transfer.* 1985;2:59-64.
 62. ICMART. (International Committee Monitoring ART): Presentation of preliminary data for 2004. In: 24th Annual Meeting of the ESHRE. Barcelona, Spain: Hum Reprod, 2008.
 63. Herrero L, Martinez M, Garcia-velasco JA. Current status of human oocyte and embryo cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23:245-50.
 64. Keenan JA, Gissler M, Finger R. Assisted reproduction using donated embryos: outcomes from surveillance systems in six countries. *Hum Reprod.* 2012;27:747-52.
 65. Shaw JM, Jones GM. Terminology associated with vitrification and other cryopreservation procedures for oocytes and embryos. *Hum Reprod Update.* 2003;9:583-605.
 66. Liebermann J, Nawroth F, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, Tucker MJ. Potential importance of vitrification in reproductive medicine. *Biol Reprod.* 2002;67:1671-80.
 67. Kuc P, Kuczynska A, Stankiewicz. Vitrification vs slow cooling protocol using embryos cryopreserved in the 5th or 6th day after oocyte retrieval and IVF outcomes *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;48:848-58.
 68. Keskindepe L, Sher G, Machnicka A. Vitrification of human embryos subjected to blastomer biopsy for preimplantation genetic screening procedures: higher survival and pregnancy rates than slow freezing *J Assist Reprod Genet.* 2009;26:629-35.
 69. Wang YA, Chambers GM, Dieng M, Sullivan EA. Assisted Reproductive Technology in Australia and New Zealand 2007. Assisted Reproduction Technology Series. Sydney, Australia: AIHW National Perinatal Statistics Unit, 2009.
 70. Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA 2007). A Long Term Analysis of the HFEA Register Data (1991-2006). UK, latest_long_term_data_analysis_report_front cover. pdf (28 September 2009, date last accessed).
 71. Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren

- KG, Selbing A, Loft A. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod.* 2009;24:2158-72.
72. Wikland M, Hardarson T, Hillensjö T, Westin C, Westlander G, Wood M, Wennerholm UB Obstetric outcomes after transfer of vitrified blastocysts. *Hum Reprod.* 2010;25:1699-707.
73. Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M. Preterm birth and low birthweight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril.* 2005;83:1650-58.
74. Shih W, Rushford DD, Bourne H, Garrett C, McBain JC, Healy DL, Baker HWG. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology: difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. *Hum Reprod.* 2008;23:1644-53.
75. Tarlatzis BC, Grimbizis G. Pregnancy and child outcome after assisted reproduction techniques. *Human Reproduction.* 1999;14:231-42.

Androloji Laboratuvarı Donanımı

Dr. Arman Özdemir

İç ve Dış Kontrol

İnfertilite nedenleri arasında erkek infertilitesi tek başına %30, kadın infertilitesiyle birlikte ayrıca %15'lik bir grubu oluşturur. Bu nedenle, erkek infertilitesi veya subfertilitesinin araştırılması çiftte infertilite için yapılan tetkikler arasında öncelikle irdelenmesi gereken bir parametredir. Erkek infertilitesinin saptanması ve değerlendirilmesinde önemli ve o ölçüde de basit olan test semen analizidir (1). Sperm yapımı, hormonal bütünlük ve erkek üreme sisteminin değerlendirilmesinde primer bilgi kaynağıdır. Semen analizi günümüzde spesifik koşullarda hazırlanmış ve özel bir donanım gerektiren androloji laboratuvarlarında gerçekleştirilmektedir. İnsan gamet hücrelerinin çalışıldığı bir ortam olması nedeniyle laboratuvarın kurulması, bakımı ve çalıştırılması çok dikkatli ve titizlikle yapılmalıdır. Laboratuvarın en uygun koşullarda çalışması için gerekenler, yılların getirdiği tecrübeler ve yapılan dikkatli araştırmaların sonucunda belirlenmiştir.

Androloji laboratuvarı kurulduğunda; öncelikle ne tür hizmet verilmek istendiğine karar verilmelidir. Semen analizi gibi standart androloji hizmetlerinin

yürütüldüğü bir laboratuvar mı, yoksa ileri tetkiklerin yapılabildiği araştırma laboratuvarı mı? Hedef populasyon nedir? Laboratuvarı ileride genişletme ihtiyacı olacak mı? Ekibin eğitim niteliği nedir? Ayrılan bütçe ne kadardır? gibi soruların yanıtları öncelikle belirlenmeli ve planlama bu hedeflere yönelik olmalıdır. Laboratuvar uzun vadeli bir yatırım olarak düşünülmeli ve kurulduğunda her türlü ayrıntının üzerinde titizlikle durulmalıdır.

Laboratuvarın Lokalizasyonu

Laboratuvar hastane binası içinde trafiği az olan, kirlilikten uzak, güvenli bir alanda olmalıdır; diğer laboratuvar aktivitelerinden fiziksel olarak izole edilmelidir (Örneğin başka bir laboratuvarın köşesinde laboratuvar dizayn etmek duvarlarla çevrilmediği sürece uygun olmamaktadır). Toksik kimyasalların ya da radyoizotopların, toksik temizlik materyallerinin kullanıldığı bölgelerden uzakta konumlandırılmalıdır.

Androloji laboratuvarı, güvenli ve rahat çalışma koşullarının sağlandığı uygun alana ve uygulanan prosedürlerin hacimlerine uygun bir tasarıma sahip olmalıdır. Androloji laboratuvarı ulusal



Resim 1. Laboratuvar havalandırma sistemi

ve uluslararası belirtilen yönetmeliklere uygun nitelik ve yerleşime sahip olmalıdır. Ülkemizde androloji laboratuvarı yerleşimi ve niteliği ile ilgili kurallar Sağlık Bakanlığının Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği'nde belirtilmektedir. Bir merkez açılmadan önce bu yönetmeliğe uygun olarak Sağlık Bakanlığının alt komisyonu tarafından incelenir ve akredite edilir. Hastane binası içinde androloji laboratuvarı için yer planlanırken yardımcı üreme teknikleri merkezinin var olup olmaması göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer böyle bir merkez var ise androloji laboratuvarının bu merkez içinde yer alması daha uygun olacaktır. Yoğun çalışan hastanelerde üremeye yardımcı tedavi (ÜYTE) merkezinden bağımsız ikinci bir androloji laboratuvarı kurulması gerekebilir.

Laboratuvar yeri seçiminde ekipmanın yerleştirilebilme kolaylığı ve kullanı-

lacak gazların mekana ulaşılabilirliği de dikkate alınmalıdır. Laboratuvarın hava kalitesini sağlayacak klima sistemi Hepa (High Efficiency Particle Air-filters: yüksek verimli hava partikülü filtreleri) filtreler üzerinden laboratuvara ulaşmalıdır ve içeride pozitif basıncı sağlayabilmesi için yüksek basınçla hava üfleyecek şekilde ayarlanmış olmalıdır. Böylece, basınç farkı ile steril olan laboratuardan daha az steril olan alana doğru hava akımı sağlanabilecektir (2,3). ÜYTE merkezleri içerisinde yer alan androloji laboratuvarları bu sorunu embriyoloji laboratuvarı havalandırma sisteminden yararlanarak çözebilirler. Bağımsız çalışacak laboratuvarların tavan yüksekliğinin havalandırma sistemine uygun olması gerekir (Resim 1).

Laboratuvar odasının duvarları mümkün olduğunca az sayıda ve temizlenme kolaylığı ile toz tutma olasılığının az olması nedeniyle yuvarlak köşeli olmalıdır. Duvar boyası mutlaka su bazlı olanlardan seçilmelidir. Zemin şap ile düzeltilerek üzeri PVC ile kaplanmalıdır. Duvarların ve zeminin içinden geçecek tesisat (Filtre ve havalandırma boruları, gaz bağlantıları) inşaat aşamasında planlanıp, düzenlenmelidir.

Sperm Odası

Semen analizi, intrauterin inseminasyon (IUI) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) işlemlerinde kullanılacak sperm örneğini hastanın verebilmesi amacıyla hazırlanmış özel bir odadır. Hastanın örneği verdikten sonra örnek kabını bırakabileceği, androloji laboratuvarına açılan bir penceresi bulunmalıdır. İçinde lavabo ve duş ayrıca televizyon ve DVD oynatıcısı gibi görsellerle hastanın örnek vermesini kolaylaştırabilecek materyali barındırılmalıdır.

Androloji Laboratuvarı Genel Donanım ve Malzemeleri (4)

En az bir adet vertikal laminar air flow kabin (Class II özellikte)

Faz kontrast mikroskop: 10x, 20x, 40x ve 100x'lük objektifleri olan.

Klinik tip santrifüj

En az bir adet CO₂ inkübatörü (tercihen O₂ kontrollü)

Etüv

En az bir adet derin donduruculu buz-dolabı

Vortex

Mikropipetörler

Taşınabilir ısıtıcı tabla

Makler-Neubauer-Microcell gibi sperm sayaçları

IUI kateterleri

Konik tüp

Steril sperm kabı: Sperm toksisitesi yönünden kontrol edilmiş ve tek kullanımlık olmalıdır.

Lam

Lamel

İmmersiyon yağı

Sperm yıkama medyumu

Sperm gradient medyumu

Çeşitli boylarda tüp tutucu (Spor)

Plastik puarlı pipet

Cam pipet

Permenant kalem

Tek kullanımlık pudrasız eldiven

Şale

Sperm boyama kiti

Distile su

Deterjan (7X)

Alkol

Kokusuz sıvı sabun

Bilgisayar

Hasta kayıt defteri

Göz yıkama veya durulama çözeltisi

Hassas terazi

Çöp kapları

- Tehlikeli atıklar için

- Keskin ve sivri cisimler için

Casa makinesi (isteğe bağlı)

Kriyoprezervasyon donanımı

pH kağıdı

Pipetler ve pipet uçları

Sperm analiz sonuçları kayıt formları

Laboratuvarlarda çalışma yüzeyi olarak adlandırılan tezgahlar kimyasallara, asitlere, bazlara ve tüm dış etkenlere en fazla maruz kalan sistem elemanlarıdır. Bu nedenle, tezgahlar için seçilecek malzeme kimyasallara dayanıklı olmalıdır.

İnkübatörler

ICSI işleminde kullanılmak üzere işlemlerden geçirilmiş spermin kültür ortamının ısı, nem, CO₂ gibi parametrelerini sabit tutarak uygun koşullarda saklanmasını sağlar. İn vitro Fertilizasyon (IVF) laboratuvarı bünyesinde bulunan androloji laboratuvarlarında hasta sirkülasyonunun yoğunluğuna göre bir ya da iki inkübatör bulundurulması zorunludur. İnkübatörlere gaz sağlayan sistemler CO₂ tüpleriyle değil laboratuvar dışından merkezi sistemle borularla gelmesi tercih edilmelidir.

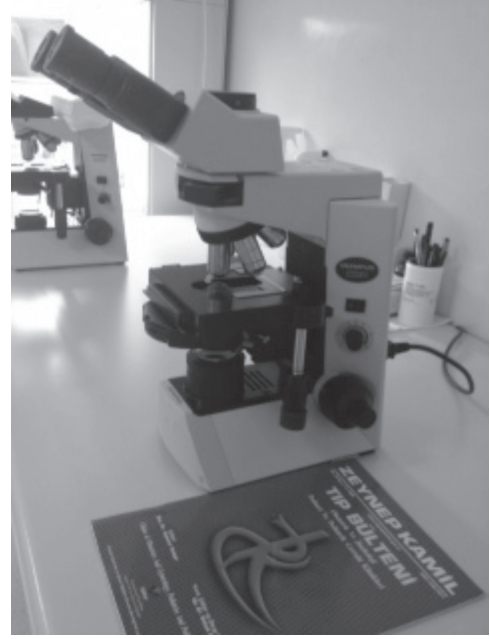
İnkübatörler, yalnızca kapaklarının üzerlerinde bulunan dijital göstergelerle değil kalibre edilmiş termometreler ve bağımsız gaz analizleri yöntemleri kullanılarak her sabah işlemler öncesinde denetlenmelidir (Resim 2).

Mikroskoplar

Semen değerlendirilmesi için faz kontrast mikroskop tercih edilmektedir. Faz kondansörlü, binoküler (İki okülerli), en az 50 watt ışık kaynağına sahip olmalıdır. Sperm ve sperm dışı hücrelerin sayımı, motilite, ve genel değerlendirme için x10, x20, X40 faz objektifleri, morfoloji ve vitalite değerlendirmeleri için x100 aydınlık alan objektifi olan bir mikros-



Resim 2. İnkübatör



Resim 3. İnkübatör

kobun kullanılması önerilmektedir (Resim 3). Vitalite ölçümleri ve bazı CASA donanımı için negatif faz lensi, floresan mikroskopu için bir floresan lens gerekli olabilir. Objektif lenslerinde pahalı lenslerin görüntü kalitesi çok iyi olsa da daha ucuz lenslerle de yeterli görüntü alınabilmektedir.

Doku Kültür Kabini (Laminer Air Flow)

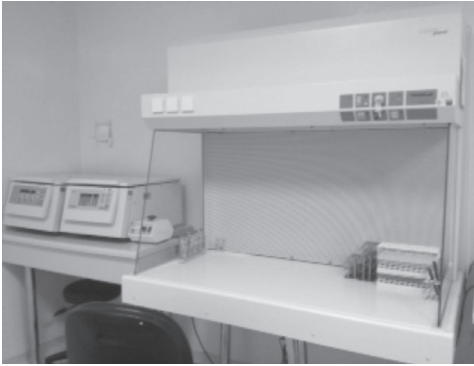
Çalışma alanının sterilizasyonunu sağladığı için mediumların hazırlanması ve filtrasyonu sperm hazırlanması sperm dondurulması gibi işlemler mutlaka doku kültür kabini içinde yapılmalıdır. Kabin olası serum semen ve medium buluşundan temizlemek için 7x gibi toksik olmayan bir deterjanla temizlenmeli tablasının üzerinde fazla malzeme bulunmamalı ve belirli aralıklarla mikrobiyolojik kontrolleri yapılmalıdır (Resim 4-5).

Santrifüj

Laboratuar kapasitesine göre rotor hızı belirlenmelidir. Soğutma sistemli santrifüjlere androloji laboratuvarları gereksinim duymaz. Yine laboratuvarın kapasitesine göre santrifüj sayısı belirlenmelidir (Resim 6).

Sperm Sayacı

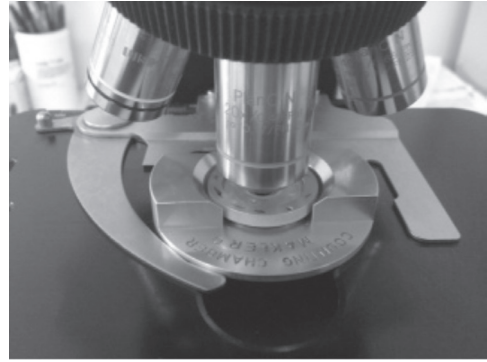
Gerek mikroskopla gerekse otomatik analizörle semen analizi yapılacağı zaman semen bir sayaç üzerine yayılarak incelenir. Spermeler direkt olarak lam lamel arasında incelenebileceği gibi "Makler Neubauer microcell" gibi sperm sayaçları ile de incelenebilir (Resim 7). Bu noktada spermin tek bir tabaka olarak yayılarak incelenmesi önemlidir. Pek çok merkez Makler kamarayı derinliği ve üzerinde işaretlenmiş alanda dilüe edilmeden sayım yapılmasını sağlaması avantajları nedeniyle tercih etmektedir.



Resim 4-5. *Laminer Air Flow*



Resim 6. *Santrifüj*



Resim 7. *Makler kamara*

Vorteks

Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) uygulanan laboratuvarlarda sperm hücrelerinin seminifer tübüllerden çıkarak medium içerisine karışmasını sağlamak amacıyla kullanılır (Resim 8).



Resim 8. *Vorteks*

Tam Otomatik Sperm Analizörleri

Semen analizi her zaman doğru ve infertiliteyi açıklayıcı bilgi vermeyebilir. Son derece deneyimli kişilerin gözlemleri bile sperm motilitesinin değerlendirilmesinde subjektif sonuçlar vermektedir. Bu nedenle Bilgisayar Yardımlı Sperm Analizi (CASA) sistemleri özellikle sperm motilitesinin yönü ve hızı konusunda ayrıntılı bilgi vermesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu sistemlerin azoospermik olgularda 1-3 milyon/ml sperm sayısı verdiği sperm sayısını 30-60 milyon/ml olduğunda da sonuçları %30 farklı verebildiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle, CASA sistemlerinin standardize edilmesi sonuçların güvenilir ve doğru olması açısından son derece önemlidir. CASA sistemleri özellikle hücre hareketlerinin değerlendirilmesi için programlanmış sistemlerdir. Ekrandaki hücre hareketleri aydınlatma flaşı aracılığı ile o anda dondurularak görüntülenmektedir. Hareketin farklı durumlardaki resimleri alınarak anında ve doğru bir şekilde değerlendirilir. Bu sistemlerin sperm morfolojisi analizi yapanları semenin bulunduğu sayacı vücut ısısına kadar ısıtarak sperm motilitesini olumlu yönde etkileyenleri geliştirilmiştir. Bu sistemler teknolojinin yeniliklerini sonuna kadar kullanıyor olsalarda yine de deneyimli bir laboratuvar personelinin eşliğinde kullanılması yararlıdır.

Laboratuvar Personeli

Laboratuarda çalışan tüm personelin, yetki ve sorumluluklarına göre görev tanımlamalarının ve gerçekleştirilen işlemlerdeki sorumluluk zincirlerinin açıkça belirtildiği yazılı kayıtları içeren bir dosyası bulunmalıdır. Tanı ya da tedavi amacıyla yapılan tüm işlemler

ve protokoller ulusal ve/veya uluslararası belirtilen kurallar uygun olarak standardize edilmelidir. Bu dosya ayrıca dönemsel olarak katılımı planlanmış eğitim, kurs ve konferanslar; laboratuvar da gerçekleştirilen tüm işlem ve testlerin çalışan personel tarafından uygulanabilirliğini gösterir belgeleri ve mevcut personele ait performans değerlendirmelerini içermelidir. Ekibin hizmet içi eğitimi ve gelişimi için dönemsel/yıllık olarak bir program hazırlanması, en öncelikli standartlardan birisidir. Bu program kurs, kongre ve sempozyum katılımları, bilimsel gelişmelerin internet ya da yazılı dergi aracılığıyla takip edilebilmesi için veritabanı ya da dergilere üyelik gibi konuları kapsamalıdır. Eğitimler iyi bilinen ve onaylanmış bir merkez tarafından sertifikalanmalıdır (2).

Laboratuvarın etkinliğini ve kalitesini donanım ve kullanılan prosedürlerin yeterliliği kadar personelin bilgi, beceri ve eğitimi ve deneyimi de etkiler. Personel sayısını, aylık yürütülen işlem sayısı ve üretilen işlemlerin çeşitliliği belirler. Günlük yapılacak işlem sayısını merkezde uygulanan kalite kontrol programının işlem basamakları da dahil edilerek, hesaplanmalı ve personel sayısı ile arasındaki oran personel lehinde olmalıdır. Personel arasındaki görev dağılımının kaliteyi en yüksek seviyede tutacak ve sürdüreceği şekilde yapılmış olması gerekir. Görev dağılımı ve çalışma programı, gün ve saatleri ile birlikte net bir şekilde belirlenmelidir. Ayrıca personelin sağlık kontrolleri önceden planlanmalıdır.

Androloji laboratuvarında aseptik çalışma ortamının oluşturulması ve korunması için tüm personelin uyması gereken kurallar belirlenmeli ve yazılı olarak belgelendirilmelidir (5). Laboratuvara görevli personel dışında giriş çıkışlar olmamalı-

dır. Personelin dinlenmesi için ayrılmış bölümler dışında laboratuvar forması, bone ve maske giyilmesi zorunludur. Laboratuvar içerisine yiyecek, içecek ve özel eşya sokulmaması gerekir. Laboratuvarda iş akışını sağlamak ve çalışan personeli rahatsız etmemek için azami dikkat gösterilmelidir. Personelin dikkatinin dağılması yapılan işlemlerin verimliliğini ve sonuçları olumsuz yönde etkileyecektir.

Androloji Laboratuvarı Personelinin Görevleri

Sperm analizlerini yapmak

IVF için sperm numunelerini almak

İnseminasyon için sperm hazırlamak

Laboratuvar genel işleyiş düzenini sağlamak

Laboratuvarında bulunan donanımların kalibrasyonlarını takip etmek

Laboratuvar personeli dikkatli, titiz, disiplinli ve temiz olmalıdır. Kaliteli bir laboratuvarın sonuçları işini iyi yapmayan personelden olumsuz etkilenecektir.

Semen gibi insan vücut sıvıları enfeksiyon potansiyeli taşıdıklarından laboratuvar personeli özellikle hepatit B'ye karşı aşılanmış olmalıdır.

Androloji Laboratuvarında Kalite Kontrolü

Her gün çok sayıda işlemin sonuçlandırıldığı laboratuvar ortamının verileri de güvenilir olmalıdır. Bu nedenle, yapılan analizlerin sonuçları izlenmeli ve kontrol limitlerinin dışında sonuçlar alındığında analiz hatası olabileceği düşünülmelidir. Kalite kontrol; laboratuvarın doğru işlediğinden emin olmak için ürünün, yöntemin, ekipmanın ve çevrenin doğruluğunu kontrol etmek için yapılan ölçüm ve aktivitelerdir. Bir laboratuvarın verilerinin güvenilirliği-

nin sürekliliği o laboratuvarın başarısıyla doğru orantılıdır. Süreklilik için her gün yapılan işlemlerin kayıtları düzenli olarak tutulmalı ve belli aralıklarla sonuçlar denetlenmelidir. Her laboratuvar kendi uyguladığı proses sayısı, istenilen test miktarı, çalışan personel sayısına göre farklı şekilde kalite programı uygular. Yalnızca spermiogram ve inseminasyon yapılan temel bir androloji laboratuvarı ile daha kapsamlı ve çok sayıda testin (sperm penetrasyon testi, antisperm antikoları gibi) yapıldığı büyük bir laboratuvarın uygulayacağı kalite kontrol programı farklı olmalıdır. Geniş seriler ile toplanan verilerle androloji laboratuvarının çeşitli parametreleri için standartlar saptanabilir.

Laboratuvarın İç Kalite Kontrolü

İç kalite kontrol; ekipmanın, kullanılan sarf malzemesinin, personelin, çevrenin ve protokollerin uygulama alanında yani laboratuvarında test edilmesidir. Böylelikle analiz sonuçlarını; bu sonuçlara katkısı bulunan her bir parametre bazında izler. İç kalite kontrol testleri laboratuvarın rutin işlerinin bir parçası haline getirilerek sonuçların takibi kolaylaştırılabilir. Hata olasılığı yüksek işlemleri daha sık kontrol etmek gerekirken daha az hata olasılığı bulunan işlemler daha az sıklıkla denetlenilmeye ihtiyaç duyarlar. Laboratuvarın rutin işleyişi içerisine kalite kontrol materyalleri dahil edilerek ve malzemelerin kalite kontrol çizelgeleri kullanılarak sonuçlar takip edilebilir. Böylece, kalite kontrol testleri rutinin bir parçası olarak değerlendirileceğinden diğer testlerden farklı bir uygulamaya tabi olmayacak böylece sonuçlar daha tarafsız olacaktır. Laboratuvar çalışanlarının bireysel ve birbirleri arasındaki farklılığı ölçmek iç kalite denetiminin

bir parçasıdır ve bunun için yapılması gereken testler laboratuarda üretilebilir ya da dışarıdan satın alınabilir. Örneğin semen analizindeki değişkenlik onaylanmış bir kaynaktan gelen numunelerle ilişkili değişkenlikle karşılaştırılabilmektedir. Bu numunelerle laboratuvarın kesinlik derecesini değerlendirmek için, kendi kontrol çizelgesini geliştirmesi, doğruluk derecesini değerlendirmek için ise üreticinin önerdiği değer aralığını kullanması gerekir. Satın alınacak hazır testlere ulaşılma sorunu bu testlerin kullanımını sınırlamaktadır. Laboratuvarında hazırlanan iç kalite kontrol testleri daha kolay ulaşım ve kullanım olanağı nedeniyle tercih edilmektedirler. Laboratuvarın spesifik gereksinimine göre hazırlanabilirler. Dezavantajları hedef değer bilinmemesidir, bunun için kontrol numunelerinin mevcut olması önerilir.

Sperm konsantrasyonu, motilitesi, morfolojisi ve vitalitesini değerlendirmek için iç kalite kontrol programlarında stoklanmış örnekler kullanılabilir. Bu örneklerde hedef değer bilinmektedir. Bu değer ya önceden bir çok değerlendirme sonucu hesaplanmıştır ya da dış kalite kontrol yöntemleri ile temin edilmiştir. Böylece, yineleyen ölçümler sonucu sistematik hatalar saptanabilir. Personele özgü farklılıkları takip etmek için kullanılan iç kalite kontrol malzemesi satın alınabilir ya da laboratuvarında hazırlanabilir. Her ikisinde kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır.

CASA sistemleri kullanılan merkezlerde ise sistem üreticisinin önerileri doğrultusunda kalite kontrol analizleri yapılmalıdır.

Laboratuvar personelinden biri ya da birkaçının bir semen numunesinden alınan farklı eş örneklerle ikiye kez ölçüm

yapmasıyla iç kalite kontrolü laboratuvarlarımızda basitçe yapılmaktadır. Bu ölçümlerde sperm konsantrasyonu, motilitesi, morfolojisi ve vitalitesi değerlendirilebilir.

Laboratuvarın Dış Kalite Kontrolü

Kurumlar arası standartların sağlanması amacıyla çeşitli test bölgeleri arasındaki farklılıklarla ilgilenir. Verilerin toplanması ve bildirimine ilişkin laboratuvar prosedürlerinin tümünü denetleyerek laboratuvar yöntemlerinin kontrol altında olmasını sağlar. Böylece dış kalite kontrol bir laboratuvarın yöntemlerinin doğrulukla ve kararlı bir şekilde izlenmesine olanak tanır. Ayrıca dış kalite kontrol bir laboratuvarın sonuçlarının bir başkası ile karşılaştırılmasını sağlar. Kontrol örnekleri doğru seçildiği takdirde dış kalite kontrol iç kalite kontrolle belirgin olmayan sorunları doğrulukla ortaya çıkarabilmektedir. Özdeş örnekler analiz için katılımcı laboratuvarların tümüne gönderilir ve gelen sonuçlar aykırı değerler açısından incelenir, ortalamalar ve standart sapmalar belirlenerek katılımcı laboratuvarların performansları ortaya çıkarılır.

Dış kalite kontrol çizelgeleri laboratuvarlara hem kendi hem de diğer laboratuvarların sonuçları hakkında bilgi verir. Dış kalite kontrol programlarından elde edilen asıl bilgiler laboratuvar ve laboratuvar yöntemlerinin yanlılık ve doğruluk dereceleriyle doğrudan ilişkilidir. Sonuçları, belirlenen kabul görmüş değerlerden veya dış kalite kontrollerinin ortalamasından sürekli daha yüksek ya da daha düşük olan laboratuvarların yöntemlerini yeniden değerlendirmeleri gerekir. Bu farklılıklar genellikle iç kalite kontrollerinde de değişkenliklerle ilişkilidir ve numuneden numuneye prosedürlerin değerlendirilmesindeki tutarsızlıklara işaret etmekte-

dir. Böyle bir durumda dış kalite kontrol sonuçları iyi bir laboratuardan gelecek bir danışman, yöntemlerin nerede değiştirilmesi gerektiği konusunda fikir verecektir.

Kalite kontrol programlarının tüm yeni parametrelerin testlerinde kullanılması, laboratuarda uygulanan tüm işlemlerin standartlara uygun olduğunu daha işin başında garantiler. Dış ve iç kalite kontrol birbirini tamamlayıcı süreçlerdir. Kalite kontrol programları hem kurulum aşamasındaki laboratuvarların hem de işleyişini sürdürmekte olan laboratuvarların uygulamalarına ışık tutmaktadır.

Kaynaklar

1. Delilbaşı L. A'dan Z'ye Tüp Bebek Laboratuvar 2008. Veri Medikal Yayıncılık.
2. Matson PL. Internal quality control and external quality control assurance in the IVF laboratory. Hum Reprod. 1998;13:156-65.
3. Gianoroli L, Plachot M, Van Kooji R. ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. 2000;10:2241-6.
4. WHO Laboratuvar El Kitabı; insan Semeninin incelenmesi ve işlemlerden geçirilmesi. 5. Basım, 2011.
5. Wikland M, Sjoblom C. The application of quality systems in ART programs. Mol and Cell Endocrinol 2000;166:3-7.

BÖLÜM

4

ERKEK ÜREME SİSTEMİ HASTALIKLARI VE TEDAVİSİ

- Sperm Sayısı Azalıyor mu?, 439
- Semen Fiziksel Özellik Bozukluklarının Tanı ve Tedavisi, 451
- Sperm Motilite Bozuklukları, 483
- Sperm Morfoloji Bozuklukları ve Tedavisi, 497
- Erkek İnfertilitesinde Proksimal Obstrüksiyonların Değerlendirilmesi ve Tedavisi, 513
- Kistik Fibrozis ve Erkek İnfertilitesi, 523
- Ejakülatör Kanal Obstrüksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Tedavisi, 529
- Erkek İnfertilitesinde Ampirik Medikal Tedavi, 539
- Ejakülasyon Bozuklukları Tanı ve Tedavisi, 557
- Spinal Kordon Yaralanmalı İnfertil Olgularda Tanı ve Tedavi, 569
- Varikozel Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi, 581
- Varikozelde Tanı, 595
- Varikozelin Tedavi Endikasyonları, Tedavi Yöntemleri, Prognostik Faktörler ve Komplikasyonları, 601
- Azoospermik Olgularda Varikozektomi, 615
- Çocuk ve Adölesan Varikozelinde Tanı, Tedavi ve İzlem Algoritmi, 625
- Genital Sistem İnfeksiyonlarının ve Erkek Fertilitesi Üzerine Etkileri, 633
- Oksidatif Stres, Sperm Kromatin Hasarı, Sperm İşlevleri ve Tedavisi, 653
- Hipogonadotropik Hipogonadizm, 667

- Konjenital Adrenal Hiperplazi ve Erkek İnfertilitesi, 673
- Tiroid Hastalıkları ve Fertilite, 681
- Hiperprolaktinemi ve Erkek İnfertilitesi, 693
- Klinefelter Sendromu, 699
- Erkek İnfertilitesine Yol Açan Diğer Kromozomal Hastalıklar, 713
- Fertiliteyi Etkileyen Genital Yaralanmalar, 733
- İnmemiş Testis ve Fertilite, 741
- Kronik Hastalıklar ve Fertilite, 747
- Yaşam Biçimi ve İnfertilite, 761
- İlaçlar ve İnfertilite (Kemoterapötikler) ve Diğer İlaçların Erkek Üreme Sistemine Etkisi-Tedavi Olanakları, 779
- Radyasyon ve İnfertilite, 805
- Kanseri ve Erkek İnfertilitesi, 817
- Yaşlanma, Spermatogenez ve Erkek İnfertilitesi, 831
- Üremeye Yardımcı Tedavi İçin Sperm Elde Etme Yöntemleri, 841
- Robotik Cerrahinin Erkek İnfertilite Tedavisindeki Yeri, 855

Sperm Sayısı Azalıyor mu?

Dr. Mehmet Gülüm, Dr. Ercan Yeni

Etrafımızı saran çevrenin, üreme sağlığı da dahil olmak üzere insan sağlığı üzerine olan etkilerine son yıllarda gittikçe artan bir ilgi vardır. Özellikle son 50 yılda testiküler kanser, kriptorşidizm, hipospadias ve erkek infertilitesinin insidansında artış olduğunu bildiren çalışmalardan sonra (1-5) çevrenin fiziksel ve kimyasal ajanlarla erkek üreme sistemi üzerine olası etkilerini inceleyen yayınlara süre-

li yenileri ilave olmaktadır. Semen kalitesinin erkek üreme fonksiyonları için bir belirteç olarak kabulünden hareketle, araştırmacılar dünya üzerinde yaşayan birçok toplum için zaman içerisinde sperm sayı değişiklikleri ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Bu yayınlar ile ortaya çıkan en önemli bulgu hemen her toplumda yıllar içerisinde insan semen kalitesinde tedrici bir azalmanın olduğudur (1-5). Normal sperm sayısı 1940'lı yıllarda 60×10^6 /ml iken (3) günümüzde bu değer 15×10^6 /ml'dir (6). Erkek fertilitisini etkileyecek boyutlara ulaşan semen kalitesinde bu düşüşün hiç şüphesiz sebep veya sebepleri olmalıdır. Dünya sağlık örgütü (WHO) 2010 verilerine göre günümüzde sağlıklı bir erkek için normal semen değerleri Tablo 1'de gösterilmektedir (6).

Literatürde yıllar içerisinde semen kalitesinde görülen tedirgin edici azalma devam ettiği takdirde bugünün "normal" değerlerine muhtemelen gelecekte daha az erkek sahip olacaktır. Bu konuyla ilgili çalışmalar incelendiğinde azalanın sadece sperm sayısı olmadığı, aynı zamanda ortalama semen volümü ve motilitenin de azaldığı görülmektedir (1).

Semen kalitesinde önemli bir düşüşün var olduğu ile ilgili ilk uyarılardan

Tablo 1. WHO 2010 verilerine göre normal semen analizi değerleri

Semen volümü (ml)	1.5
Total sperm sayısı (10^6)	39
Sperm konsantrasyonu (10^6 /ml)	15
Total motilite (PR+NP, %)	40
Progressive motilite (PR, %)	32
Vitalite (canlı sperm, %)	58
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (106 per ml)	<1.0
MAR testi (%)	<50
Immunobead testi (%)	<50
Seminal çinko (μ mol/ejakülat)	>2.4
Seminal fruktoz (μ mol/ejakülat)	>13
Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakülat)	>20

biri kabul edilen çalışma Danimarka'dan Carlsen ve arkadaşları tarafından 1992 yılında yayınlandı. Bu çalışmada son elli yılda erkek sperm sayısında %50 oranında bir düşüş olduğu rapor edildi. Araştırmacılar 1938-1992 yılları arasında 14 947 erkeği kapsayan 61 uluslararası çalışmayı inceleyerek, ortalama sperm sayısını 1940'da 113 milyon/ml ve 1990'da ise 66 milyon/ml olarak buldular. Ayrıca normal sperm sayısını da aynı yıllar için 60 milyon/ml ve 20 milyon/ml olarak bildirmişlerdir (2). Daha sonradan yapılan çalışmalar Carlsen ve arkadaşlarının bulgularını doğrulayan ve güçlendiren vasıftaydı. Dindayl, çalışmasında gelişmiş batı toplumlarındaki erkeklerde 20 yılı aşkın bir sürede sperm sayısında %25'lik bir azalma olduğunu bildirmiştir (1). Helsinki Üniversitesi'nden Pajarinen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 1981 ve 1991 yılları arasında ölen 528 orta yaş erkeğin testiküler dokuları incelenmiştir. Normal sağlıklı sperm üretimi 1981 yılında ölen erkeklerde %56.4 iken bu oran 1991 yılında ölen erkeklerde %26.9 olarak belirlenmiştir. Bu on yıllık süre içerisinde incelenen erkeklerde ortalama fonksiyonel testiküler dokunun azaldığı, fibrotik testis dokusunun ise arttığı tespit edilmiştir (5). Atina'dan Adamopoulos ve arkadaşlarının 1977-1993 arası 17 yılı kapsayan çalışmalarında ise 23 850 erkek incelenmiş ve Pajarinen'in sonuçları ile benzer bulgular elde edilmiştir (4). Fransa'dan 1350 sperm donörü üzerinde yapılan ve 23 yılı kapsayan bir çalışmada Sharpe ve arkadaşları sperm sayısında her yıl %2'lik bir azalma rapor etmişlerdir (7). Sanayileşmiş batı ülkeleri dışında Asya ve Afrika ülkelerinden bu konuyla ilgili çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Tunus'tan 1996-2007 yılları

arasında 2940 erkeği kapsayan bir çalışmada sperm sayısında azalma, semen lökosit yoğunluğunda ise artma tespit edilmiş ve yazarlar sperm sayısında bu azalmayı, cinsel yolla geçen hastalıkların sıklığının artmasına paralel olarak artan lökosit konsantrasyonuna bağlamışlardır (8). Fisch ve arkadaşları bu sonuçlara karşı, Carlsen ve arkadaşları'nın incelediği 61 yayını sperm sayısına coğrafik etkinin düzeyini saptamak için tekrar değerlendirmiştir (9). Çalışmada 100 veya daha fazla erkeğin kullanıldığı 20 yayın üzerinde durulmuştur. Bu yayınlardaki erkek sayısı tüm erkek sayısının %91'ini içeriyordu. Fisch ve arkadaşları 1970 öncesi yapılan çalışmaların tümünün ABD'den ve bunların %80'inin New York orijinli olduğunu ve bu bölgenin en yüksek sperm sayılarına sahip olduğunu, 1970 sonrası yapılan yayınların %80'inin daha önce kullanılmış lokalizasyonlardan olmadığını, hatta bunlardan beşinin sperm sayısı düşük az gelişmiş ülkelerden olduğunu tespit etmiştir. Bu sonuçlarla sperm sayısının tüm dünyada düşmediğini, değerlendirmede kullanılan yayınlardaki bölgesel farklılıkların düşüyormuş gibi gösterdiğini belirtmiştir. Fisch'inde yer aldığı, Saidi ve arkadaşları'nın ABD'de sperm değişikliklerinin coğrafik dağılımıyla ilgili olarak yaptıkları çalışmada 9612 fertil erkeği kapsayan 29 yayın analiz edilmiştir (10). Yayında New York şehri diğer Amerika Birleşik Devletleri şehirleriyle sperm konsantrasyonu açısından karşılaştırılmıştır. New York şehrindeki erkeklerin ortalama sperm konsantrasyonu diğer şehirlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Sırasıyla 98.6×10^6 /ml sperm'e karşı 71.6×10^6 /ml sperm, $p=0.006$). Bunun yanında 1938-1996 yılları arasında her iki bölge ayrı

ayrı değerlendirildiğinde sperm konsantrasyonunda bir düşüş gözlenmemiştir ($p=0.62$). Buna karşın bölgesel ayırım olmadan yapılan karşılaştırmada düşüş gözlenmiştir ($p=0.047$). Sperm kalitesinde coğrafik farklılıkların olduğunu gösteren diğer yayınlarla birlikte değerlendirildiğinde, coğrafik farklılıkları göz önüne almadan sperm konsantrasyonlarında düşme olduğunu söylemenin uygun bir tespit olmayacağı söylenebilir. Amerika Birleşik Devletleri odaklı çalışmalar dışında Avrupa ülkelerinde de sperm sayısında düşme olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (1-5,11-13). Az sayıda aksi görüş olmasına rağmen dünyada sperm sayısının giderek azaldığı yaygın kabul görmektedir.

Bu sonuçlardan yola çıkarak semen kalitesinin yıllar içerisinde azalmasına yol açan sebep veya sebepleri araştırmamız, öncelikli olarak ta yaşadığımız çevre ve/veya yaşam biçimimizdeki değişikliklere dikkatimizi çevirmemiz gerekmektedir. Küresel ısınma, gelişen teknolojiyle birlikte daha yoğun bir şekilde elektromanyetik alanların içinde bulunmak, endüstriyel gelişmelerle birlikte artan doğal ortam toksik maddeleri, yediğimiz hazır gıdalar, kutu içecekler ve sigara içimi gibi nedenler sağlıklı ilgili diğer sorunların yanı sıra insanın üreme yeteneğini de bozacaktır. İnsanda sperm üretimi ve bu üretimi olumsuz etkileyen faktörler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Testiste sperm üretiminde etkili onlarca faktör tanımlanmıştır. Bununla birlikte erişkinlerde sperm üretimi temelde iki faktör tarafından belirlenir. Bunlar spermatogenez sürecinin verimliliği ve Sertoli hücre sayısıdır. Sertoli hücreleri spermatogenez sürecini alır ve kontrol eder. Fakat her bir Sertoli hücresinin belirli bir kapasitesi

vardır ve bundan dolayı da sadece sınırlı sayıda germ hücresinin spermatozoa haline dönmesinde destek görevi yapabilir (14). Birçok memeli canlıda Sertoli hücre sayısı büyüme ve gelişmenin belirli bir dönemden sonra sabit kalır, herhangi bir artış söz konusu olmaz. Ratlarda Sertoli hücreleri gestasyonun 19-20. günlerinde artmaya başlar ve postnatal 15. gün civarında bu artış durur. Postnatal 15. günden önce ratlardaki bu büyüme manüple edildiği takdirde Sertoli hücre sayısı değişebilir. Yapılan çalışmalarda postnatal 15. günden önce Folikül Uyarıcı Hormon'un (FSH) kan seviyeleri baskılanırsa Sertoli hücre çoğalmasının inhibe olduğu saptanmıştır (14). Eğer Sertoli hücre çoğalması baskılanırsa bunun sonucunda da canlının erişkin yaşamında testiküler ağırlık ve sperm üretimi bu baskılanma oranına paralel etkilenecektir. Bu durumlarda üretilen sperm sayısı etkilenmesine rağmen spermatogenez süreci normal kalır. Bu sürecin normal kalmasının sebebi seminifer tübüllerin, Sertoli hücreler kadar etkilenmemesidir. Etkilenen tübüllerin de sadece boyları kısalır, genişlikleri değişmez. Buradan yola çıkarak Sertoli hücre çoğalmasının regüle edilmesinde FSH'in en önemli faktör olduğunu söylemek mümkündür. Regülasyonda rol oynayan bir diğer faktör Müllerian İnhibe Edici Faktör (MIF)'dir. MIF, fetal hayatta Müllerian kanalları regrese ederek germ hücrelerinin çoğalmasını engeller.

Gebe farelerin östrojenlere maruziyeti sonucu Sertoli hücrelerin gelişimini baskılandığı gibi Leydig hücrelerin gelişimi de baskılanır. Östrojenler, Leydig hücre gelişimini, Leydig prekürsör hücre replikasyonunu inhibe ederek negatif yönde etkilerler. Böylece de testosteron üretiminde, maskülinizasyon-

da ve sperm üretiminde azalma ortaya çıkacaktır (15). Fetal yaşam süreci ve/veya yeni doğan döneminde organizmanın hızlı büyüme ve gelişme özelliklerinden dolayı su ve yiyeceklerle alınan kimyasallara nispeten daha hassas durumda olacağı açıktır. Buradan yola çıkarak Sharpe ve arkadaşları, insanlarda sperm sayısının azalması hususunda olası mekanizmayla ilgili olarak ortaya bir hipotez sürdüler. Bu hipoteze göre büyüyen fetusun östrojenlere artmış maruziyetleri sonucu ortaya çıkan testis kanseri gibi erkek üreme sistemi bozukluklarının sıklığının artmasına paralel olarak sperm sayıları da düşmektedir (15). Östrojenin testis üzerine etkileri ve bu konunun önemi burada açıkça görülebilir. Bu konu üzerinde birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Bunlardan Cook ve arkadaşları'nın (16) yaptığı çalışma ile bu alanda çalışma yapan diğer araştırmacıların çoğunun şahit olduğu gibi, fetal hayatta sürekli östrojenlere maruz kalmak, doza bağımlı şekilde sperm üretimini ve Sertoli hücre sayısını azaltmaktadır. Yukardaki bulgulara ilaveten testiküler ve epididimal ağırlık, intertisyel hücre atrofisi ve seminifer tübül dejenerasyonu meydana gelmektedir. Günlük yaşamımız boyunca endojen östrojenlerin etkilerine benzer etkiler gösteren bir tür "kimyasal kokteyle" sürekli maruz kalmaktayız. Yapılan araştırmalarda insan yapımı bazı kimyasalların zayıf östrojenler (Xeno-östrojen) olarak doğal hormon sistemlerimize direkt veya indirekt etkileri olduğu gösterilmiştir (7,17,18). Östrojenik etkileri gösterilen bu kimyasallar, yiyecek kutularının plastik astarlarında, tarım ilaçlarında, plastiklerde ve boyalarda mevcuttur.

Östrojenik hormonlar esas olarak intrasellüler östrojen reseptörlerine bağ-

lanarak etkilerini gösterirler. Östrojen reseptörleri, yüzlerce farklı kimyasalın da kendi reseptörlerine bağlanmasına izin verir. Bazı kimyasallar oldukça zayıf östrojenik etkilere sahiptirler ancak yeterince yüksek miktarlarda verilseler aynı endojen östrojenler gibi etki gösterirler (17,18). Birçok östrojenik yapının ortak özelliği fenolik hidroksil grup içermesidir (13). Örneğin bir organoklorin bazlı insektisit olan DDT (Dikloro-Difenil-Trikloroetan)'in hidroksilasyona uğraması ile onun östrojenik etkisinde artma ortaya çıkar. DDT'nin metaboliti olan DDE'inde östrojenik aktivitesi gösterilmiştir.

Son yıllara kadar bir tek östrojen reseptörü olduğuna inanılırdı. Ancak orijinal östrojen reseptörü (ER α) ile karşılaştırıldığında belirli çevresel ve doğal östrojenlerin tercihen daha fazla bağlanma potansiyeli gösterdikleri ikinci bir östrojen reseptörü (ER β) tespit edildi. Bu yeni reseptör, prostat ve beyin gibi vücudun değişik bölümlerinde yüksek miktarlarda lokalize idi (1,17). İkinci reseptörün bulunması, birden fazla östrojen reseptörler tipinin olduğu ve farklı dokularda farklı östrojen reseptörlerinin bulunabileceği bilgisi araştırmacıları vücudun belirli bir kısmının diğer kısımlarına göre doğal veya çevresel östrojenlerden daha fazla etkileneceği düşüncesine götürmüştür; örneğin testis gibi. Bu "yalancı" östrojenlerin etki mekanizması ile ilgili farklı hipotezler vardır. Bir hipoteze göre vücutta doğal olarak oluşan hormonların etkilerini bloke ederler veya bir başka görüşe göre de biyokimyasal yolları kapatıp açarak bu doğal östrojenlerin etkilerini taklit ederler (1). Etki mekanizması ne olursa olsun, bu kimyasalların aktiviteleri her iki cinste östrojene hassas dokularda özellikle de

gelişmekte olan fetusta potansiyel yıkıcı etkilere sahiptir. Sonuç olarak, fetal gelişimin kritik dönemlerinde normal seviyelerin üstünde bir östrojene maruziyet, özellikle sperm sayısında azalmaya neden olabilecek, yanı sıra değişik anomalilerin oluşmasına yol açabilecektir. Semen kalitesini yıllar içinde etkileyen faktörleri endokrin temelli olanlar ve olmayanlar diye iki grupta inceleyebiliriz.

SEMEN KALİTESİNE ETKİ EDEN ENDOKRİN TEMELLİ FAKTÖRLER

Çevresel Östrojenler

Değişik araştırmacılar 1940'lı yıllardan beri artmış östrojen maruziyetine neden olan bir çok faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir (1,2,7,17). Bu faktörler; yüksek miktarlarda hormonal içerik ihtiva eden yiyecek tüketiminde artış, sentetik östrojen içeren doğum kontrol hapları gibi ilaçların kullanılması ve östrojenik aktiviteye sahip oldukça geniş bir spektruma sahip kimyasalların varlığı olarak sıralanabilir. Ayrıca bu araştırmacılar, DDT'yi, elektronik devre kartlarının yapımında kullanılan PCB'yi (Polychlorinated biphenyl) ve egzoz gazlarını da çevresel kirleticiler kategorisine dâhil ettiler (1). Öyle görünüyorki kırklı yıllardan beri çevreye salınan, sayıları zaman içerisinde gittikçe artan, bir kısmı da yiyeceklerimizin ve vücudumuzun kimyasal zincirleri içerisine kalıcı bir şekilde yerleşen, zayıf östrojenik etkili kimyasallara maruz kalınmıştır (10). İnsanoğlunun nasıl bir yapay östrojen denizinde yaşadığına, elektronik yapımında kullanılan PCB aslında iyi bir örnektir (15).

Seksenli yılların sonunda östrojen benzeri kimyasallarla kirlenen Florida'da bulunan Büyük gölde inceleme yapan bilim adamları, bu gölün

balıkları ile beslenen 16 canlı türü (özellikle timsahlar ve kuşlar) buldular. Bu canlıların ergenliğe varamadığını ve steril olduğunu tespit ettiler (18). Dr. Jean Ginsburg yaptığı başka bir çalışmada Thames nehrinden su içen erkeklerin bu nehirden su içmeyen erkeklere göre daha düşük kalitede sperme ve fertiliteye sahip olduklarını iddia ettiler (19).

Plastikler

Boockfor ve arkadaşları ratlara, benzer halkası taşıyan octylphenol enjekte ettiler. Enjeksiyon sonrası FSH sekresyonunda düşme, peşi sıra Sertoli hücre sayısında azalma ve böylelikle de spermatozoa sayısında azalma gözlemlenildi (20,21). Octylphenol, plastik, kauçuk, tekstil, deterjan ve boya imalatı sırasında ortaya çıkan bir artık üründür. Ratlara 80 mg veya 20 mg haftada 2 kez verildiği takdirde dokularda depolanmakta ve kimyasallarla kirlenmiş nehirlerdeki balıklarda görülen tabloya benzer bir durum ortaya çıkmaktadır.

Octylphenol kan seviyesinin en düşük olduğu enjeksiyondan bir ay sonra bile sperm sayımı düşüktü ve anormal sperm sayısı kırk kat daha azdı (20). Ancak octylphenol'ün insan üzerindeki etkileri ile bilgiler hala net değildir.

Amerika'dan Profesör Soto kendi laboratuvarında plastik tabaklarda sanki ortamda östrojen varmış gibi meme kanser hücrelerinin çoğaldığını gözlemledi. Araştırmacı bu gözlem sonrası plastik tabakların östrojenik etkileri olduğunu iddia etti (22).

Teneke kutuların astarlarında veya özellikle sebzelerin ve yağlı yiyeceklerin ambalajlanmasında plastik maddeler kullanılmaktadır (7). Plastik maddelerin daha esnek olması için de phthalate'ler kullanılmaktadır. Phthalate, birçok koz-

metik ürününde de var olan ve kokuların daha kalıcı olmasını sağlayan zararlı bir kimyasaldır. Gebe kadınların farkında olmadan kullanmış oldukları deodorant, parfüm, kozmetik ürünleri, oda spreyleri, temizlik malzemeleri ve kişisel bakım ürünlerinde bulunan phthalate hamilelikte ve doğum sonrasında gelişmekte olan erkek çocuklarına zarar verir. Birçok çalışma phthalate'lerin gelişmekte olan fetüs ve çocuklarda akciğer, böbrek ve karaciğerin yanı sıra erkek üreme sistemi üzerine de zararlı etkilerinin olduğunu göstermiştir (23-29). Benzer şekilde uzun yıllar diş hekimleri diş dolgularında bu tür maddeleri kullandılar. Bu hastaların tükürüklerinde östrojenik aktivite gösteren maddeler sürekli yüksek konsantrasyonlarda tespit edildi (1). Ne yazık ki bizler, belki de hala, bilmeden östrojen içeren maddelere maruz kalmaktayız.

Terapötik İlaçlar

Zararlı terapötik ilaçlarla ilgili oldukça fazla delil vardır. Bunlarda en ünlüsü hayvancılık endüstrisinde de 20-30 yıl yaygın bir şekilde kullanılan ve bir sentetik östrojen olan DES (diethylstilbestrol) tir. Üstelik DES'in kullanımının ilk 20 yılında insanlara zararlı olduğu ile ilgili hiçbir bilgi de yoktu. Hepsinden daha önemlisi, 1945-1971 arasında dünya üzerinde düşük tehdi bulunan birkaç milyon gebe kadına yüksek terapötik dozlarda DES reçete edildi (15,17,18,30). Bin dokuz yüz yetmiş yılında, bu ilacı kullanan kadınların çocuklarında genital anomali oranının yüksek bulunması ilaç üzerine odaklanmayı sağlamıştır. Bu ilacı kullanan annelerin erkek çocuklarında azalmış semen volümü ve sperm sayısını içeren anomaliler olmakla beraber semifer tübüllerde, intertisyumda veya damarlanmasında herhangi bir anomali

saptanmadı. Bu gözlemler sonrasında, North Carolina'dan Dr McLachlan, gebe farelere DES vererek hem dişi hem de erkek özellikler taşıyan steril hermafrodit yavrular elde ettiler (1). Benzer şekilde kısa bir süre oral kontraseptif hap kullanan annelerin çocuklarında kriptorşidizm insidansında artma ve sperm üretiminde azalma rapor edilmiştir (7,14). Bu gözlemlerden dolayı 1981'de oral olarak alınan anabolik östrojenler Avrupa'da yasaklandı (15). Doğum kontrolünde oral kontraseptiflerin (örneğin ethinyl oestradiol) popülaritesinin artmasına bağlı olarak sentetik östrojenlerin kullanımları son 40-50 yılda artmıştır. Bir araştırmada su kaynaklarında etinil östradiol saptanmıştır. Ancak içme suyu kaynaklarında etinil östradiol varlığı ile ilgili oldukça az çalışma vardır. Birçok östrojen kanda seks hormon bağlayıcı globüline bağlandığı halde, DES gibi etinil östradiol de bu globüline bağlanmaz. Bunun anlamı şudur; eğer bu östrojenler oral alınırsa oldukça yüksek etkiye sahiptirler (15,18).

Besin Kaynakları

Bazı bitkiler ve mantarlar zayıf östrojen kaynaklarıdır (fito-östrojenler) (15,18,30). En potent grup isoflavonlardır. Bu grubun önemli üyeleri; soya, kızıl yonca, nohut ve fasulyedir. Bu tür besinleri tüketen hayvanların ciddi bir şekilde üreme fonksiyonlarının zarar gördüğü eskiden beri bilinmektedir (31). Bunlara, belirli yoncaları yiyen koyunların infertil olması örnek gösterilebilir. Soya ürünleri zengin fito-östrojen olup son 30-40 yıldır da yaygın bir şekilde tüketilmektedir (15). Temelde östrojen sülfat içeren bir östrojen kaynağı da inek sütüdür. Gebe süt ineğinin sütü yüksek östrojen seviyesine sahiptir ve insanların aksine gebelik boyunca laktat

salgılamaya da devam eder (15). Bunların sütleri genellikle de gebe olmayan ineklerin sütleri ile birlikte işlenir. Son elli yılda çiftçilik pratiğinin değişimine bağlı olarak inek sütündeki östrojen sülfat seviyelerinde değişiklik olup olmadığını bilmiyoruz, ancak gelişmiş toplumlarda 1940'lerden buyana hazır mamalar ile beslenmenin anne sütüne göre arttığını biliyoruz. Hazır mamalar östrojen sülfat içeren inek sütü ihtiva eder. Hâlbuki anne sütündeki östrojen ihmal edilecek düzeydedir. Batı tipi yeme alışkanlığında yüksek yağ ve düşük lif oranından dolayı endojen östrojenlerin maruziyetini artırmaktadır (15,18,30).

Pestisitler

Pestisitler; böcekler, ot, mantar ve kemirgenleri öldürmek için kullanılan ve bu zararlılardan kaynaklanacak hastalıkların azaltılmasında etkili, farklı kimyasallarından oluşmuş oldukça geniş bir ailedir.

Tarım ilaçları Sertoli ve Leydig hücre fonksiyonlarını bozarak, herhangi bir seviyede hormon regülasyonunu değiştirerek doğrudan spermatozoaya zarar verebilir (32). Erkek üreme sağlığı üzerine zararlı etkileri açıkça gösterilen pestisitlerin bazıları dibromochloropropane (2), ethylene dibromide (33), organophosphorus (34,35), alochlor, metochlor, 2,4-D, atrazine (36), fenvalerate (37), carbaryl ve chlorpyrifos (38)'dir. Danimarka, Çin ve Meksika'da yapılan çalışmalarda pestisitlerin spesifik sperm morfoloji bozukluklarına neden olduğu, sayı ve canlılığı azalttığı gösterildi. Ancak seksüel hormonlar üzerine herhangi bir etki tespit edilmedi.

Danimarka'da sera çalışanları arasında yapılan bir çalışmada işçiler yüksek veya düşük oranda temas durumlarına göre iki gruba ayrılmış ve ortalama sperm değerleri ve normal spermatozoa oranları kontrol grubuna göre sırasıyla %60 ve %14 daha

düşük bulunmuştur. On yıllık çalışanların sperm sayıları 5 yıllık işçilere göre %40 daha düşük bulunmuştur (39). Çin'de bir insektisid olan fenvalerate ile temas eden işçilerin sperm sayıları temas etmeyen işçilere göre daha düşük bulunmuştur (37). Bazı çalışmalarda erkek üreme hormonlarının düzeyleri değerlendirildi. Arjantin'de pestisidlere maruz kalan çiftçilerin kontrol grubuna göre serum östradiol düzeyleri yüksek ve lüteinize hormonları (LH) düşük bulundu (40). Çin ve Meksika'da etil parathion, methamidophos veya endosulfan gibi organofosfat peptisidlere maruz kalan çiftçiler arasında sperm anöploidi prevalansı ile ilgili bir çalışmada anöploidi riski yüksek bulunmuştur (34,35). Yazarlar organofosfatlara maruziyetin sperm kromozom ayrılmalarına neden olarak Turner sendromu riskini artırdıklarını ifade etmişlerdir. Bir başka çalışmada yüksek organofosfat düzeylerine maruziyet ile total sperm sayısında düşme olduğu gösterildi (41). Peru'dan Yucra ve arkadaşları idrarda organofosfat metaboliti olan çiftçilerde anlamlı derecede azalmış semen volümü ve artmış semen pH'ı rapor ettiler. Aynı araştırmacılar idrar metabolitlerin konsantrasyonu artıkça semen kalitesinde azalma tespit ettiler (42). Vinclozolin birçok meyve ve sebze kullanılan bir fungisiddir. Bu fungusidin potent bir anti-androjen olduğu ve seks hormonlarının etkilerin bloke ettiği gösterilmiştir (30).

Semen Kalitesine Etki Eden Endokrin Temelli Olmayan Faktörler

Cep Telefonları

Cep telefonu kullanımında son 10-15 yılda global büyük bir artış olmuş ve bu artışla birlikte cihazlar tarafından yayılan yüksek frekanslı elektromanyetik

alan dalgalarının insan sağlığı üzerine olası zararlı etkileri hakkında endişeler de artmıştır. Cep telefonları ile ilgili son yıllarda epeyce çalışmalar olmakla beraber, insan sağlığı üzerine etkileri ile ilgili bilgilerimiz hala net değildir. Semen analizi normal olan sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 5 gün boyunca günde 6 saat cep telefon kullanımının hızlı hareket eden sperm oranını azalttığı rapor edildi (43). Avustralya'da yapılan pilot bir çalışmadan ilginç sonuçlar alındı. Bu çalışmada bel seviyesinde cep telefonlarını taşıyan erkeklerin sperm motilitesi, cep telefonunu vücudunun daha yüksek bir seviyesinde taşıyanlara göre daha düşük bulundu (44). Sperm hareketlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikleri vurgulayan ilk çalışma ülkemizde yapılmıştır (45). Eroğul ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hızlı, yavaş ve hareketsiz sperm kategorilerinde anlamlı değişiklikler rapor edilirken, sperm sayısı ile ilgili bir değişiklik gösterilememiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada sperm motilitesinde ve antioksidant kapasitede azalma, oksidatif kapasitede ise artma tespit edildi. Ancak DNA hasarı açısından anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir (46). Uzun süreli cep telefonu kullanan 361 erkeğin sperm parametrelerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ortalama sperm sayısı, motilitesi, canlılığı ve morfolojisinde azalma olduğu gösterildi (47). Macaristan'da 371 erkek üzerinde yapılan çalışmada telefon kullanma süresi ile ileri hareketli sperm oranı arasında negatif, yavaş hareketli sperm oranı ile ise pozitif korelasyon rapor edildi (48). Polonya'da yapılan bir çalışmada, bir infertilite kliniğine başvuran 304 hasta 3 gruba ayrılarak inceleniyor. Birinci grup

hiç cep telefon kullanmamış 99 kişi, 2. grup 1-2 yıldır ara sıra kullanan 157 kişi ve 3. grup 2 yıldan daha fazla ve düzenli kullanan 48 kişiden oluşuyordu. Semen üzerinde cep telefonunun etkileri incelendiğinde cep telefon kullanım süresi ile anormal morfolojili sperm oranı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (49). Her ne kadar mevcut çalışmalar cep telefonlarının erkek üreme fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğunu ifade etse de, daha kesin bir yargıya varabilmek için geniş popülasyonlarla yapılmış uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hava Kirliliği

Avrupa ve kuzey Amerika'da hava kirliliğine yol açan ana faktörler; sülfür dioksit (SO_2), nitrojen oksit (NO_x), partiküler maddeler (PM) ve ozon (O_3) dur. Hava kirliliğine neden olan maddeler katı, sıvı veya gaz formlarında olabilirler. Birçok çalışma kirliliği ortamlarıyla sperm kalitesi arasındaki bağlantıya dikkat çekmişlerdir. Çek Cumhuriyeti'nin yüksek oranda hava kirliliği sorununa sahip Teplice bölgesinde yaşayan 272 genç erkekte daha az hava kirliliği olan Prachaticte bölgesinde yaşayan erkeklere göre daha fazla anormal sperm morfolojisi ve sperm kromatin yapı bozukluğu tespit edildi (50-52). Amerika Birleşik Devletleri Los Angeles eyaletinde yapılan bir başka çalışmada sperm donörlerinden alınan tekrarlı sperm analizleri ile 2 yıllık bir periyotta hava kirletici madde düzeyleri ile semen kalitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kırk sekiz semen donöründen elde edilen semen analiz sonuçları ile hava kirletici madde düzeyleri (SO_2 , NO_x , PM, O_3) arasında korelasyon incelendiğinde; donörün yaşı ve mevsimsel ısı farklarından bağımsız olarak O_3 ile sperm konsantrasyonu arasında anlamlı

negatif ilişki rapor edilmiştir (53).

Sonuç olarak; sanayileşmiş batı toplumlarında semen kalitesinin yıllar içerisinde bozulduğu görüşü yaygın olarak kabul görmektedir. Sanayileşmeyle birlikte hayatımıza giren elektronik araçlar, cep telefonları, tarımsal ürün verimliliğini artırma ve maliyetlerini düşürme gayretleri kısacası daha rahat yaşama adına ortaya çıkan/çıkarılan modern hayatın gereçleri, bazı alanlarda sağlığımızı tehdit sınırlarına ulaşmıştır. Özellikle büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu intrauterin ve erken çocukluk dönemlerinde, zararları bilinen veya olası olan maddelere karşı koruyucu gayretler artırılmalıdır. Böylece belirli kanserler ve konjenital anomaliler azalacak ve fertilitate potansiyeli artacaktır.

Kaynaklar

1. Dindyal S. 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. 2004;2-1.
2. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305:609-13.
3. MacLeod J, Heim LM. Characteristics and variations in semen specimens in 100 normal young men. *J Urol.* 1945;54:474-82.
4. Adamopoulos DA, Pappa A, Nicopoulon S, Andreon E, Karamertsanis M. Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the greater Athens area during the period 1977-1993. *Hum Reprod.* 1996;11:1936-41.
5. Pajarinen J, Laippala P, Penttila A, Karhunen PJ. Incidence of disorders of spermatogenesis in middle aged finnish men, 1981-91: two necropsy series. *BMJ.* 1997;314:13-8.
6. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th edn. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf
7. Sharpe RM, Fisher JS, Millar MM, Jobling S, Sumpter JP. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production, Environmental health perspectives. 103;12:1136-43.
8. Feki NC, Abid N, Rebai A, Sellami A, Ayed BB, Guermazi M. Semen quality decline among men in infertile relationships: experience over 12 years in the South of Tunisia. *J Androl.* 2009;30:541-7.
9. Fisch H, Goluboff ET. Geographic variations in sperm counts: A potential cause of bias in studies of semen quality. *Fertil Steril.* 1996;65:1044-6.
10. Saidi JA, Chang DT, Goluboff ET, Bagiella E, Olsen G, Fisch H. Declining sperm counts in the United States ? A critical review. *J Urol.* 1999;161:460-2.
11. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in Semen Quality Among Fertile Men in Paris During the Past 20 years,; *N Engl J Med.* 1995;332:281-5.
12. Irvine DS. Falling sperm quality. *BMJ.* 1994;13;309:476.
13. Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ.* 1996;24;312:467-71.
14. Sharpe RM. Declining sperm counts in men: is there an endocrine cause ? *Journal of Endocrinology.* 1993;136:357-60.
15. Sharpe RM, Skakkeback NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract ? *Lancet.* 1993;341:1392-95.
16. Cook JC, Johnson L, O'Conner JC, Biegel LB, Krams CH. Effects of dietary 17 beta- estradiol exposure on semen hormone concentrations and testicular parameters in male CRL: CDBR rats, *Toxicol- Sci.* 1998;44:155-68.
17. Brooks N and Bicknell J. Neuroendocrinology briefing 1: Environmental oestrogens: a hazard to human reproductive health ? *Neuroendocrine group.* 1998.
18. Andreas MFM, Makropoulos V, Bolt HM. Toxicological aspects of oestrogen-mimetic Xenobiotics present in the environment. *Toxicology and Ecotoxicology News* 1995;2:68-73.

19. Martin B, Day M. Fresh alarm over threatened sperm. *New Scientist*. 1997;153:5.
20. Boockfor FR, Blake CA. Chronic administration of 4-tert-octylphenol to adult male rats causes shrinkage of the testes and male accessory sex organs, disrupts spermatogenesis, and increases the incidence of sperm deformities. *Biol Reprod*. 1997;57:267-77.
21. Blake CA, Boockfor FR. Chronic administration of the environmental pollutant 4-tert-octylphenol to adult male rats interferes with the secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and testosterone. *Biol Reprod*. 1997;57:255-66.
22. Assault on the male, written and produced by Deborah Cadbury, BBC Horizon videos.
23. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z. Phthalate Exposure and Human Semen Parameters. *Epidemiol*. 2003;14:269-77.
24. Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L, Hauser R. Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum Reprod*. 2005;20:604-10.
25. Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites. *Epidemiol*. 2006;17:682-91.
26. Jönsson BAG, Richthoff J, Rylander L, Givercman A, Lars H. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiol*. 2005;6:487-93.
27. Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, Puscheck E, Daly DC, Paneth N. A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. *Sys Biol Reprod Med*. 2008;54:143-54.
28. Pant N, Shukla M, Patel KD, Shukla Y, Mathur N, Gupta YK, et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. *Toxicol Appl Pharmacology*. 2008;231:112-6.
29. Zhang Y, Zheng L, Chen B. Phthalate exposure and human semen quality in Changhai: a cross-sectional study. *Biomed Environ Sci*. 2006;19:205-9.
30. Birnbaum LS. Endocrine effects of prenatal exposure to PCBs, Dioxins, and other Xenobiotics: implications for policy and future research, *Environmental health prospectus*. 1994;676-9.
31. Adams NR. A changed responsiveness to oestrogen in ewes with clover disease. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1981:223-230.
32. Bretveld R, Brouwers M, Ebisch I, Roeleveld N. Influence of pesticides on male fertility. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33:13-28.
33. Ratcliffe JM, Schrader SM, Steenland K, Clapp DE, Turner T, Hornung RW. Semen quality in papaya workers with long term exposure to ethylene dibromide. *Br J Ind. Med*. 1987;44:317-26.
34. Recio R, Robbins WA, Ocampo-Gómez G, Borja-Aburto V, Morán-Martínez J, Froines JR. Organophosphorous pesticide exposure increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ Health Persp*. 2001;109:1237-40.
35. Padungtod C, Hassold TJ, Millie E, Ryan LM, Savitz DA, Christiani DC, et al. Sperm aneuploidy among Chinese pesticide workers: scoring by the FISH method. An abstract. *Am J Ind Med* 1999;36:230-8.
36. Swan S, Kruse R, Liu F, Barr DB, Drobnis E, Redmon J, Wang C, Brazil C, Overstreet J. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 2003;111:1478-84.
37. Lifeng T, Wang S, Ji J, Sun X, Li Y, Wang Q, Chen L. Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception*. 2006;73:92-6.
38. Meeker JD, Ryan L, Barr DB, Herrick RF, Bennett DH, Bravo R. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/ naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ Health Persp*. 2004;112:1665-70.
39. Abell A, Ernst E, Bonde JPE. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26:492-500.
40. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to risk of male infertility. *Hum Reprod*. 2001;16:1768-76.
41. Recio-Vega R, Ocampo-Gómez G, Borja-Aburto VH, Moran-Martínez J, Cebrian-García ME. Organophosphorus pesticide expo-

- sure decreases sperm quality: association between sperm parameters and urinary pesticide levels. *J Appl Toxicol.* 2008;28:674–80.
42. Yucra S, Gasco M, Rubio J, Gonzales GF. Semen quality in Peruvian pesticide applicators: association between urinary organophosphate metabolites and semen parameters. *Environ Health.* 2008;7:1–10.
 43. Davoudi M, Brossner C, Kuber W. The influence of electromagnetic waves on sperm motility. *Urol Urogynaecol.* 2002;19:18–22.
 44. Kilgallon JS, Simmons LW. Image content influences men's semen quality. *Biol Lett.* 2005;1:253–5.
 45. Erogul O, Oztas E, Yildirim I, Kir T, Aydur E, Komesli G, et al. Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: an in vitro study. *Arch Med Res.* 2006;37:840–3.
 46. Agarwal A, Desai NR, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sabanegh E. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril.* 2009;92:1318–25.
 47. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinics: an observational study. *Fertil Steril.* 2008;89:124–8.
 48. Fejes I, Závaczki Z, Szöllosi JS, Daru J, Kovács L, Pál A. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Arch Androl.* 2005;51:385–93.
 49. Wdowiak A, Wdowiak L, Wiktor H. Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility. *Ann Agric Environ Med.* 2007;14:169–72.
 50. Selevan SG, Borkovec L, Slott VL, Zudova Z, Rubes J, Everson DP. Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environ Health Perspect.* 2000;108:887–94.
 51. Rubes J, Zudova Z, Vozdova M, Hajnova R, Urbanova J, Borkovec L. Air pollution and sperm quality. *Cas Lek Cesk.* 2000;139:174–6.
 52. Rubes J, Selevan SG, Everson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod.* 2005;20:2776–83.
 53. Sokol R, Kraft P, Fowler IM, Mamet R, Kim E, Berhane KT. Exposure to Environmental Ozone Alters Semen Quality. *Environ Health Perspect.* 2006;114:360–5.

Semenin Fiziksel Özellikleri Bozukluklarının Tanı ve Tedavisi

Dr. Sefa Resim, Dr. Burak Beşir Bulut

Erkek faktörüne bağlı infertilite olgularının çoğunda tanı, sperm parametrelerindeki anormallikler zemininde yapılmaktadır. Normal sperm parametrelerine sahip infertil erkeklerde genellikle spermin fertilizasyon potansiyeli üzerine seminal plazmanın etkisi tam olarak araştırılmamıştır. Ejakülattaki sperm; testis, epididim, seminal vezikül, prostat ve bulbouretral bezlerin sekresyonlarından oluşan seminal plazmada beklemektedir. Protein ve protein yapısında olmayan bileşimlerin oluşturduğu bir karışım olan seminal plazma, semenin en büyük kısmını oluşturmaktadır. Bugün için, seminal plazmanın birçok bileşeninin sperm motilitesinde rol oynadığı ve fertilizasyona izin veren bazı sperm işlevlerine katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur (1,2). Fertilizasyon üzerine seminal plazmanın pozitif etkilerinden bazıları şunlardır (3-6):

- Servikal mukusa spermatozoanın girmesini kolaylaştırma (Motilitesi üzerine etki),
- Matürasyon süreci esnasında sperm membranının düzenlenmesi,
- Peroksidasyon reaksiyonundan koruma ve sperm kromatin bütünlüğünü sürdürme.

Semen analizi, erkek infertilitesinin temel değerlendirmesidir ve bu analizin

bir parçası, ejakülatın fiziksel özellikleri ile prostat ve seminal vezikül gibi aksesuar bezlerin biyokimyasal belirteçlerinin ölçümüdür. Semen analizi, seminal vezikül ve prostatın fizyolojisi ve fizyopatolojisini değerlendirmede önemli katkılar sağlamaktadır. Vazektomi öncesi ve sonrasında semen hacimlerinin ölçüldüğü bir çalışmada, aksesuar seks bezleri sekresyonlarının semen hacminin yaklaşık olarak %90'ını oluşturduğu saptanmıştır (7,8). Seminal vezikül sekresyonları ejakülat hacminin %60'ını, prostat sekresyonları ise %30-35'ini oluşturduğundan (9), bu bezlerin herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen işlev bozukluğunda sekretuar özellikleri de değiştiğinden ejakülatın fiziksel özellikleri ve biyokimyasal belirteçleri de değişmektedir (10-12). Pratik uygulamada, seminal sıvıda fruktoz ve inorganik fosforun ölçümü veziküla seminalis işlevini; çinko, asit fosfataz ve prostat spesifik antijen (PSA) gibi belirteçlerin ölçümü ise prostat işlevini araştırmada kullanılmaktadır (13). Ejakülatın koagülasyon (Pıhtılaşma, katılaşma), likefaksiyon (Sıvılaşma, erime), hacim, viskozite ve pH gibi fiziksel özellikleri, semen analizlerinin rutin uygulamalarında ölçülmesine rağmen, bu parametrelerdeki herhangi

bir bozukluk klinik olarak daha az ilgi çekmekte ve tedavisi genelde göz ardı edilmektedir. Bu bölümde semenin fiziksel özellikleri; önemi, tanısı ve tedavisi gibi alt başlıklar altında irdelenecektir.

Ejakülatın Görünümü

Normalde, likefaksiyonu gerçekleşmiş bir semen; homojen ve kirli gri renkte bir görünüme veya opak, gri-beyaz görünüme sahiptir. Semen rengi, sperm konsantrasyonuna ve bazı patolojik durumlara bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Sperm konsantrasyonu düşüklüğünde ve uzun süreli antibiyotik kullanımı sonrasında semen rengi daha açık, opak gri renkte olmaktadır. Eritrosit varlığında ise açık kırmızı-kahverengi görünümündedir. Semen sarı renkli olması; uzun süreli cinsel perhiz, hastanın vitamin ilaçlarını kullanımı, idrar kontaminasyonu veya sarılık hastalığının bulunması olasılıklarını akla getirmelidir.

Koagülasyon ve Likefaksiyon Bozuklukları

Koagülasyon ve likefaksiyon, ejakülatın birbirini takip eden iç içe geçmiş iki basamağıdır. Her ikisinin de dikkatli bir gözlem ve tecrübe gerektirmesi nedeniyle, semen analizinin makroskopik faktörleri arasında yer alan koagülasyon ve likefaksiyon genelde araştırmacılar tarafından gözden kaçırılmaktadır. Bu durum esas olarak, inceleme bölgesinde semenin elde edilmesinin uygunsuzluğu nedeniyle meydana gelmektedir. Günümüz bilgileri ışığında, insan semeninin koagülasyon ve likefaksiyon mekanizması oldukça iyi anlaşılmıştır. Semen, aslında erkek genital sistemine ait aksesuar bezlerin sekresyonlarının bir ürünüdür (14). Bu sekresyonlar,

spermin üreme ile ilgili işlevi için gerekli olan maddeleri içermektedir. Bu nedenle, semenin aksesuar bezlerinden gelen kısmının yapısındaki hafif değişiklikler, spermin fertilizasyon potansiyeli üzerine büyük bir etkiye sahiptir (15). Semen koagülasyonu ve likefaksiyonunda rolü olan anahtar enzimatik bileşenleri içermesi bakımından prostat bezinin sekresyonlarının biyokimyasal olarak daha aktif olduğuna inanılmaktadır (16).

Normal fizyolojik koşullarda, ejakülat posterior uretraya dökülmektedir. Epididim sıvısının da bulunduğu ejakülatın ilk kısmı, spermden zengin bir içeriğe sahiptir (14). Ejakülatın ilk kısmının atılmasından hemen sonra, prostat sekresyonları ve daha sonra seminal vezikül sekresyonları atılmaktadır. Böylece, ejakülatı oluşturan bileşenler sadece "emisyon" olarak adlandırılan süreç esnasında penil uretraya doğru ilerledikten sonra birbirleriyle temas etmektedir (14). Normalde, insan semeni arka vajinal kavitede spermatozoanın depolanması için emisyonu takiben kendiliğinden koagüle olmaktadır (17-19). Daha sonra, 5 ila 20 dakika içinde koagülumun likefiye olması ile ejakülat tamamen karışmakta ve motil spermatozoanın progresif olarak serbestleşmesine izin vermektedir (14,20,21). Normal şartlarda semen, kendiliğinden koagüle olmakta ve (19) sonrasında da proteolitik enzimlerin etkisiyle likefiye olmaktadır (22). Koagülasyon, vajenden dışarıya potansiyel sperm kaybını önlemektedir. Koitus esnasında vajende yapıştırıcı yarı sert bir jel tarzında depolanmasıyla, sonradan likefaksiyon olduğunda spermatozoa tedricen serbestleşmektedir. Bu durum, sperm kapasitesinin başlanmasının bir işaretidir. Böylece spermin işlevi artmakta ve kadın genital siste-

minin yukarılarına doğru bir seyahate çıkmaya başlamaktadır. Bu yarı katı haldeki koagülüm spermi tamamen kaplayarak sperm kuyruğunun hareketini kısıtlar ve geçici bir hareketsizlik sağlamaktadır. Hareketin gerekmediği bu dönem boyunca, spermatozoanın enerjisini korumasına olanak vermektedir. Isı değişiminin olduğu bir ortamda, spermatozoa etkilenemediğinden, semenin ilk 5 dakika içinde sabit ısıda bir inkübatöre yerleştirilmesi (20-37 C°) gerekmektedir. Semen, oda sıcaklığında birkaç dakika içinde likefiye olmaya başladığından, laboratuara geç getirilen veya kondom ile toplanıp getirilen semen numuneleri genelde likefiye olmuş haldedir ve bu numunelerde koagülasyonu ve likefaksiyon süresini doğru değerlendirmek mümkün değildir. Semen koagülasyonu ve likefaksiyon bozukluklarında birden fazla faktörün rol aldığı gösterilmiştir.

Koagülasyon Bozukluğu

Fizyolojik olarak, semen ejakülasyon sonrası koagüle olmaktadır. Semen, ejakülasyon sonrası toplama kabında yarı katı koagülüm şeklindedir. Bu durumu, seminal veziküllerden salgılanan proteinler sağlamaktadır (23). Güncel çalışmalarda, koagülümde seminal vezikül kaynaklı yüksek molekül ağırlıklı proteinler tespit edilmiş ve bu proteinlerin de büyük kısmını semenogelin isimli protein oluşturmaktadır (24). Seminal koagülümün yapısal proteinleri olan semenogelin I ve II'nin tespiti, koagülümün fizyopatolojisini daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur. Seminal koagülüm, seminal vezikül sekresyonlarında etkili protein olan semenogelin ve ejakülasyon sonrası hızlıca parçalanarak daha düşük molekül ağırlıklı subünitlerine ve

serbest aminoasitlere parçalanan daha az yoğunlukta bulunan diğer proteinler tarafından oluşturulmaktadır (25-27). Koagülüm proteinlerinin parçalanma ürünleri sperm motilitesinin geçici zayıflığında fizyolojik bir role sahiptir (28). Anterior prostattan salgılanan transglutaminaz enzimlerinin, seminal vezikül proteinleri arasında bağlar yaparak ejakülatın jel matriks yapısına gelmesini ve koagülasyonu sağladığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, insan semeninde anlamlı transglutaminaz aktiviteleri tespit edilmiştir (29). Yine, epididimal bir proteaz olan inhibin (Eppin), semenogelini bağlayarak semenin koagüle hale gelmesini sağlamaktadır (30). Ejakülatın farklı bileşenlerinin yer almasıyla indüklenen bir olay olan koagülasyon, esas olarak spermi hareketsiz bir hale getirme ve sabitlemede mekanik bir araç olarak görev yapmaktadır (31). Koagülasyonun bozulması ile karakterize olan likefaksiyon süreci ise sonraki aşamadır ve sadece prostat bezinden salgılanan proteazlar tarafından düzenlenmektedir (17,32). Amelar ve Mendeluk, koagüle olan semenin fiziksel özelliklerinin viskozite artışından farklı olduğunu ortaya koymuştur (19,33). Koagülasyon bozukluğu sık karşılaşılmayan bir problemdir ve prevalansı %0.6 olarak bildirilmiştir. (13). Koagüle olan semenin likefaksiyonunun EDTA'nın varlığında başladığı ve şelatlanmamış çinko tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir (34). Seminal sıvıda gözlenen değişikliklerin, prostat veya seminal vezikülün anormal sekretuar aktivitesinden kaynaklandığına dair güçlü göstergeler vardır. Bez işlevleri normal olduğunda semenin iyi bir şekilde koagüle olduğu saptanmıştır (23). Diğer taraftan, koagülasyonun kötü olması veya koagülasyonun olma-

ması durumunda, prostatik biyokimyasal belirteçlerin yüksek düzeylerinin ve inorganik fosfor ile fruktozun anlamlı olarak düşük düzeylerinin birlikte görülmesinin seminal veziküllerin sekretuar aktivitesindeki eksikliği gösterdiği ileri sürülmüştür (13). Koagülasyon yetersizliği, ayrıca vaz deferens ve seminal veziküllerin konjenital yokluğunun bir göstergesi de olabilmektedir (35). Ejakülatta protein eksikliğinin olması, seminal vezikül işlev bozukluğunda semende oluşan duruma benzer bir koagülasyon bozukluğuna yol açabilmektedir (23). Koagülasyon bozukluğu, ejakülatuar kanal obstrüksiyonlarında iyi bilinen bir durum olmasına rağmen, semen koagülasyon bozukluklarının klinik uygulamadaki önemi tam olarak açıklanamamaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında, koagülasyon bozukluğu olan numunelerin öncelikle uygun şekilde toplanıp toplanmadığı sorgulanmalıdır.

Koagülasyon Bozukluğunda Tedavi

Uygun şekilde toplanan numunelerde, semenin koagüle halde bulunmaması durumunda seminal veziküllerin konjenital yokluğu ve hipoplazisi gibi patolojileri ve ejakülatuar kanal obstrüksiyonu akla getirilmelidir. Bu patolojilerin tanısı ve tedavileri 'semen hacim bozuklukları' bölümünde anlatılacaktır.

Likefaksiyon Bozukluğu

Koagülum halindeki numunenin, spermatozoayı etkileyebilecek ortam ısısındaki büyük değişikliklerden sakınmak için genelde 37 C⁰lik sabit bir ısıda (20-37 C⁰) muhafaza edilerek likefaksiyon gerçekleşene kadar bekletilmesi gerekmektedir. Bu arada, geçen süre kaydedilir. Normal şartlarda, kişi ejakülatı ver-

dikten sonra numunenin tamamı oda sıcaklığında genellikle 15 dakika içerisinde likefiye olsa da nadir durumlarda 60 dakika veya daha uzun sürmektedir. Semen likefaksiyon mekanizmasını anlama konusundaki ilerlemelere rağmen infertil erkeklerde anormal likefaksiyona yol açan etiyolojik faktörler hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Bununla beraber, semen likefaksiyon sürecinde prostatik enzimlerin işlevinin bilinmesi, anormal likefaksiyonun prostat işlev bozukluğu ile sıkça ilişkili olduğunu düşündürmektedir (19,36). Koagüle semende tespit edilen yüksek molekül ağırlıklı seminal vezikül proteinlerinin semen likefiye olduktan sonra yıkılmış olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Likefaksiyon sürecinde birbirine girmiş iki basamak vardır: Koagülumun makroskobik olarak çözünürleşmeye başlaması ile ilk basamağı oluşurken ikinci basamak koagülumun daha ileri çözünürlüğü ile oluşmaktadır (19,33). Likefaksiyon, seminal vezikül proteinleri olan semenogelin I ve II'nin proteolize uğraması ve daha ileri peptidik parçalanma basamaklarını içermektedir. Bu peptidler, en sonunda yapısal aminoasitlerine parçalanmaktadır (25,37). Son basamakta, prostattan salınan serin bir proteaz olan PSA, seminal sıvının iki major proteini olan semenogelin I ve II tarafından oluşturulan koagülumun proteolitik parçalanmasına neden olmaktadır (38). Bu yıkım, semenogelin, epididimal bir proteaz olan Eppin ile bağlı iken gerçekleşmektedir (24). Prostatik enzimlerin işlevsel önemi göz önüne alındığında, üreme ile ilgili bir yetersizlikte prostat bezindeki bir patolojiye bağlı olarak bu enzimlerin yetersiz üretimlerinin veya salınımlarının söz konusu olabileceği düşünülmelidir. Son

yıllarda yapılan bazı çalışmalar, proteolitik kaskadın düzenlenmesi işlevini gören kallikreine benzer peptidaz (KLK) ailesinden birkaç peptidazın semenin likefaksiyon sürecine katıldığını göstermiştir (39,40). KLK'lar, tripsin benzeri serin proteazların S1 Ailesi içinde sekrete edilen serin proteazların bir alt grubuna aittir (41). Shaw ve arkadaşları, KLK'ların çoğunun (KLK1-3, 5-8, 10, 11, 13, 14) prostat bezinden salındığını ve değişik miktarlarda seminal plazma içine sekrete edildiğini göstermişlerdir (42). Semenogelin I ve II'nin parçalanması esas olarak KLK3'ün aktivasyonu aracılığıyla olmaktadır (43). Kimotripsin benzeri bir proteaz olan PSA, KLK3 olarak da bilinmektedir. PSA, kallikreinlere yapısal olarak aşırı bir benzerliğe sahipken, kimotripsine ise enzim aktivitesi açısından benzemektedir. Seminal plazmada, PSA'nın proteolitik etkisinin kontrolünde çinko önemli bir faktör olarak gözükmektedir. Seminal sıvıda, bu maddenin konsantrasyonunun PSA'nın aktivitesini inhibe edecek kadar eşit düzeyde olduğu bulunmuştur (33). İn-vitro çalışmalar, diğer prostatik proteazların, özellikle KLK ailesinin diğer üyelerinin de (KLK2, 5, 14) semenogelinin parçalanması sürecinde doğrudan veya dolaylı olarak ilgisi olduğunu göstermiştir (43). Bunlardan KLK14, PSA ve diğer proteazlar için potansiyel aktivatör görevi görmektedir ve klinik olarak uzamış likefaksiyon zamanına sahip hastalarda, normal kişilere göre salınımı anlamlı olarak daha düşüktür (24). Proteaz ailesinden olan insan kallikreinine benzer peptidazlar, çoğunlukla semende bulunmakta ve semenin likefaksiyonunda görev almaktadır (44). Emami ve arkadaşları; semenin likefaksiyonu, viskozitesi ve bazı seminal plazma kal-

likreine benzer peptidazlar (KLKs) arasında bağlantı olduğunu ve ayırıcı tanıda faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (45). Likefaksiyonun olmaması veya yetersizliği, motil spermatozoanın serbestleşmesini önlemek suretiyle sperm motilitesini ciddi bir şekilde olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Semen in likefaksiyonunda, seminal sıvıda bulunan bazı KLK'ların rolü olduğunu destekleyecek bulgulara rağmen, KLK'ların likefaksiyon bozukluklarında patolojik rol oynadığına dair yeteri kadar klinik bilgi bulunmamaktadır.

Semenin likefaksiyon bozukluğu ile ilgili bir başka husus ise semen fruktoz konsantrasyonlarındaki anlamlı değişikliklerin likefaksiyon bozukluğu ile paralel olduğunun saptanmasıdır. Fruktoz, fizyolojik koşullarda, koagülüm proteinleriyle kompleksler oluşturmakta ve ejakülasyon sonrası prostatik sıvı bileşiklerinin etkisiyle glukoza dönüşmektedir (Fruktolizis) (46,47). Bu dönüşüm, sperm enerjisi kaynağıdır. Ejakülasyondan sonra fruktoz hızlıca serbestleşmekte ve seminal plazmadaki konsantrasyonu da artmaktadır. Bununla ilişkili olarak Dandekar ve arkadaşları, koagülüm proteinlerinin düşük konsantrasyonlarının, fruktoz-protein komplekslerinin oluşumunda anormalliklere yol açtığını ve likefaksiyon süresi ≤ 20 dakika olan örneklerde saptanan yüksek fruktoz düzeyleri ile yakın ilişkili olduğunu bildirmişler (47). Bundan dolayı, özellikle koagülasyon bozukluğu olan semelerde likefaksiyon süresinin ≤ 20 dakika olmasının seminal vezikül işlev bozukluğunu işaret ettiğine inanılmaktadır (48). Diğer taraftan, likefaksiyon süresi ≥ 120 dakika olan semelerde, fruktoz düzeyinin anlamlı oranda düşük konsantrasyonlarda saptanması, anormal

likefaksiyon durumunda fruktozun serbestleşmemesinden dolayı seminal plazmadaki konsantrasyonunun azaldığı ileri sürülmüştür (48). Günümüzde ise, anormal likefaksiyonun genellikle seminal plazmadaki PSA düzeyine bağlı olarak gerçekleştiğinin ileri sürülmesinden bu yana, seminal veziküllerin işlev bozukluğunun likefaksiyon bozukluğu için gerekli olmayacağını vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (49). Ayrıca, likefaksiyon süresi ≥ 120 dakika olan semenlerde, inorganik fosfor konsantrasyonu düşüklüğünün de saptanmasının, koagülumdaki retansiyon nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir. Gecikmiş likefaksiyon olgularında, ileri hareketli motil sperm sayısında ve hızında anlamlı azalmalar olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni, belki de semen koagülumunun neden olduğu mekanik bir kısıtlamadan kaynaklanabilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, semen koagülumunun mekanik etkisine ilaveten, sperm yüzeyine bağlanma ve semenogelin proteinlerinin çinko aracılığıyla birikimi mekanizmalarıyla da sperm hareketini fizyolojik olarak engellediği ileri sürülmüş (50). Andrade-Rocha ve arkadaşları ise gecikmiş likefaksiyon olgularında motilite yüzdesinde ve motil sperm konsantrasyonunda anlamlı değişiklik gözlemediklerini, bunda olasılıkla bu olgularda total sperm sayısının normal olgulara nazaran daha düşük olması ile açıklanabileceğini bildirmişler (13).

Likefaksiyon bozukluğu, genelde prostat işlevlerindeki anormalliğe işaret etmektedir ve sıklıkla da prostatitlere bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu hastalar, genelde ağrılı ejakülasyon, alt üriner sistem semptomları, azalmış libido, erektil işlev bozukluğu ve pelvik bölgede ağrı

gibi semptomlara sahiptir. Tanı konulurken benzer semptomlara neden olan hastalıkların ayırıcı tanıları yapılmalıdır. İdrarın dört kap testi, ayırıcı tanıya yardımcı olabilmekte ve aynı zamanda da prostatitlerin NIH'a göre sınıflandırılmasını sağlamaktadır. Prostatite eşlik edebilecek ejakülatuar kanal obstrüksiyonlarının ve diğer nedenlerin gözden kaçırılmaması amacıyla şüphelenilen hastalarda transrektal ultrasonografi yapılması da yararlı olmaktadır. Prostatitlerde, artmış PSA seviyesinin likefaksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ancak neden-sonuç ilişkisini kesin olarak gösteren yeterli bilimsel kanıt tam olarak ortaya konulamamıştır (24).

Likefaksiyonun düzenlenmesinde seminal trombin tarafından aktive edilebilir fibrinolizis inhibitörünün (TAFI) rolü de araştırılmış (51). TAFI, karaciğerden başka trombositler tarafından da sekrete edilmektedir. Trombin ve plazmin gibi hemostaz faktörleri tarafından aktive edilmektedir (52). TAFI, fibrinolizisi down regüle etmekte ve plazminojenin aktivasyonunu da inhibe ederek plazmin oluşumu oranlarını azaltmaktadır. Böylece, fibrinolitik aktivite azalmaktadır. Son yıllarda, kanda bulunan birkaç koagülasyon ve fibrinolitik faktör insan semeninde de gösterilmiştir (53). Bu faktörlerin koagülum oluşumunda ve sonradan erimesinde rollerinin olduğu tahmin edilmektedir. Kanda bu süreç, genelde patobiyolojik yollar tarafından veya zararlı elementler tarafından harekete geçirilirken semende bu süreç fizyolojik olarak meydana gelmektedir. Semende, bu faktörlerden bazıları (Doku plazminojen aktivatörü, üriner plazminojen aktivatörü, plazmin ve seminin) fibrinolitik olarak tespit edilmiş ve koagülumun çözülmesini başlatma ve sürdürmeden

sorumlu olabilecekleri vurgulanmıştır (54). TAFI'nun semende plazmin temelindeki fibrinolitik yolağın inaktivasyonu aracılığıyla vaktinden önce erimesinden korumak suretiyle koagülumun yapısal bütünlüğünü sürdürmede bir rolü olabileceği iddia edilmektedir (51). TAFI'nun semen volümü ve likefaksiyon zamanı ile negatif bağlantısı bulunmuştur. Plazminin semenin likefaksiyon sürecinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (55). TAFI'nun ejakülataın zamanında likefaksiyonunun sigortası olduğu ileri sürülmektedir (51). Semende TAFI'nun gerçek kaynağı bilinmemekle beraber, vazektomi yapılan kişilerde seminal TAFI'nun yüksek düzeylerinin saptanması, TAFI'nun post-testiküler üretimini olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, likefaksiyon süresi ≤ 20 dakika olan bir semende seminal veziküllerin; veya ≥ 120 dakika olması durumunda ise prostatın sekretuar aktivitesinin bozukluğuna işaret ettiğine inanılmaktadır (13). Prostatın salgı kapasitesinin ölçülmesinde, semendeki çinko, sitrik asit veya asit fosfataz miktarının ölçülmesi de kullanılabilen diğer parametrelerdir.

Likefaksiyon Bozukluğunda Tedavi

Tedavi, altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Bakteriyel prostatitlerde uygun antibiyotik ve anti-inflamatuar tedavi verilmelidir. Kinolon grubu antibiyotiklerin prostata geçişinin yeterli düzeyde olması ve bakteriyel spektrumunun geniş olmasından dolayı bakteriyel prostatitlerde kullanılacak ilk tercih kinolon grubu antibiyotiklerdir. Tip 3 kronik prostatit (Kronik Pelvik Ağrı Sendromu, NIH 3) olan hastalarda ise tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu grup hastalarda semptomatik tedavi ve alfa-

bloker ile 5-alfa redüktaz inhibitörü ilaçlar kullanılabilir. Hastaların büyük çoğunluğu tedaviye yanıt vermektedir. Bu tedavilere rağmen, koagülasyon ve likefaksiyon bozukluğuna bağlı infertilitesi olduğundan şüphelenilen seçilmiş hastalarda intrauterin inseminasyon (IUI) ve invitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme teknikleri ile tedaviler de kullanılmaktadır. Likefiye olmayan numunelerde mekanik olarak semenin karıştırılması suretiyle fiziksel yöntemlerde kullanılabilir. Semeni mekanik karıştırma veya enzimatik parçalama gibi işlemlere tabi tutmak gerekebilmektedir (56). Bir pipet ile veya 18-19 G, ucu küt bir enjektörle nazik bir şekilde 6-10 defa aspire edip tekrar bırakmak suretiyle mekanik karıştırma yapılabilir. Faydası olmazsa, örneği veren kişinin tükürüğü ile semeni karıştırarak tükürükte bulunan tükürük amilazı gibi proteolitik enzimlerden yararlanmak suretiyle de semenin erimesi sağlanabilir (56,57). Dulbecco'nun fosfatla tamponlanmış salin solüsyonu gibi fizyolojik vasatların eşit oranda ilave edilmesinin ardından semenin bir pipetle karıştırılması suretiyle likefaksiyon indüklenebilir. Romelin, plazmin veya bromelain gibi kimyasalların semene eklenmesi suretiyle enzimatik sindirim tedavileriyle semenin sıvı hale getirilmesi de bir başka tedavi yöntemidir (8). Oldukça geniş bir özgünlüğü olan Bromelain ile semenin enzimatik sindirimi, likefaksiyonu teşvik etmeye faydası olabilir (8). Semen örneğine bu tür tedaviler aracılığıyla ilavelerin yapılmasının seminal plazmanın biyokimyasını, sperm motilitesini, konsantrasyonunu ve morfolojisini etkileyebileceği akıld tutulmalı ve hesaplamalar buna göre yapılmalıdır. Ayrıca bu tedaviler semen analiz raporunda belirtilmelidir.

Semen pH Bozuklukları

Ejakülat pH'ının ölçümü, semen analizinin temel kısımlarındandır. Semen pH'ı, farklı yardımcı bez sekresyonlarının pH değerleri arasındaki dengeyi göstermektedir. Ejakülat hacminin yaklaşık olarak %50 ila 80'i seminal veziküllerden gelmekte iken, prostat sekresyonlarının katkısı %13 ila %30 civarındadır. Cowper ve Litree bezleri ise küçük yüzdelerle katkı sağlamaktadır. Seminal plazmada, inorganik fosfat ve protein içeriğinin yüksek olması, tamponlayıcı kapasite açısından önemli katkı sağlamaktadır (57). Ejakülatın pH'ı, bazik olan seminal vezikül sekresyonları ve daha asidik olan prostat sekresyonları arasındaki dinamik ilişki tarafından belirlenmektedir. Bu denge, her iki bezin işlevlerindeki bozukluk ile zayıflayabilmektedir. pH değeri ≤ 7.1 olan olgularda, inorganik fosfor ve fruktoz konsantrasyonlarındaki düşüklük ile kalsiyum, çinko ve asit fosfatın artmış düzeyleri ejakülatta prostat sıvısının hakimiyetini işaret etmektedir (13). Diğer taraftan, bu çalışmada, pH değeri ≥ 8.0 olan örneklerde, seminal vezikül ve prostatın biyokimyasal belirteçlerinin anlamlı olarak düşük bulunmasının her iki bezin işlevinin de etkilendiğini işaret ettiği belirtilmiştir. Semen pH'ının prostat ve seminal vezikül işlev bozukluğunun en büyük öngörücüsü olduğu dile getirilmektedir. Ejakülat, spermden zengin epididim sıvısı ile erkek üreme sisteminin çeşitli aksesuar bezlerin sıvısının karışımından oluşmaktadır. İlerlemiş yaş, prostat ve seminal veziküllerin bazı inflamasyonları ile vaz deferens ve seminal veziküllerin agenezi gibi durumların, semen pH değerlerinin normal aralığın dışına çıkmasına yol açabileceği belirtilmiştir (58). Prostat ve seminal veziküllerin inflamasyonunun semen

pH'ını değiştirebileceği düşüncesi ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1993 yılındaki semen analizi el kitabında, eğer semen pH'ı >7.8 ise infeksiyondan şüphelenilmesi gerektiği şeklindeki önerisi geçmişte infeksiyon ve diğer inflamatuvar olayların gereksiz bir şekilde aşırı tanısına yol açmıştır (59). Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992 yılındaki laboratuvar el kitabına göre, likefiye semende pH'ın normal değerleri 7.2-8.0 olarak belirtilmişti. Oysa, WHO'nun 1993 yılındaki klinik el kitabında pH'ın normal değeri 7.2-7.8 idi. Semen analizi ile ilgili diğer laboratuvar el kitaplarında ise bu değerler 7.9-8.1 (60) veya 7.2-8.2 olarak belirtilmiştir (61). Semen normal pH değerinin kaç olması hakkındaki tartışmaların nedeni, insan semeninin pH'ı ile ilgili çalışmaların sonuçlarında uyumsuzlukların olmasıdır. Bazı çalışmalarda ise infertilite kliniklerine başvuran erkeklerin semen analiz sonuçlarının, fertil erkeklerinkine benzer bir şekilde, WHO'nun işaret ettiği normal aralıklardaki pH değerlerini gösterdiği bildirilmiştir (62-64). Genç sağlıklı erkeklerin semen analizlerinden yapılan çalışmalarda, ortalama pH değerleri ≥ 8.0 olarak bulunmuştur (65,66). Harraway ve arkadaşlarının normal veya anormal sperm değerlerine sahip hastalardaki çalışmalarında, ortalama pH değeri 8.2 iken, numunelerin sadece %32'sinde pH değerleri WHO'nun kabul ettiği normal aralık değerlerine sahip bulunmuştur (59). Haugen ve arkadaşlarının çalışmalarında ise ortalama pH değerleri, WHO-1993'ün normal kabul ettiği değerlerin üzerinde bulunmuştur (57). Bu nedenle, WHO-2010 semen analiz laboratuvar el kitabında semen pH'sının normal değerleri olarak ≥ 7.2 kabul edilmiştir (8).

Spermatozoanın servikal mukustaki pH değişikliklerine hassas olduğunun

bilinmesi semen pH'ının klinik öneminin bir göstergesidir. Serviksin asidik mukus içeriği, spermatozoayı immobilize ederken, alkali mukus ise motiliteyi arttırabilmektedir. Servikal mukusun aşırı alkali olması da (pH >8.5) spermatozoanın canlılığını olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Servikal mukusta sperm migrasyonu ve canlılığı için optimum pH değerinin 7.0-8.5 arasında olduğu bilinmektedir (8). Karbondioksitin açığa çıkması ile pH'ın etkilenebileceği olasılığına karşın semen pH'ının ölçüm zamanının, likefaksiyon sonrası hep aynı zamanda (Tercihen 30 dk sonra) olmasına dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. WHO tarafından, semen pH'ına bakmak için önerilen zaman, ilk 60 dk içerisinde likefiye örneğin pH'ının ölçülmesidir (8). Ejakülasyon sonrası geçen zamanın uzamasıyla, spermatozoanın metabolik aktivitesi nedeniyle pH'da değişikliğe yol açabileceği ileri sürülmektedir. Semen pH'ının ölçüldüğü zaman ile ortalama pH değerleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, ölçüm zamanı ilerledikçe pH değerlerinin hafif artış gösterdiği gözlenmiş (57). Zaman geçtikçe, doğal tamponlayıcıların azalması ile semen pH'sında artış olabilmekte fakat yüksek pH değerlerinin klinik olarak kullanılabilirliği bugün için fazla katkı sağlamamaktadır (8). Semen likefiye olana kadar beklenen inkübasyon zamanı esnasında karbondioksitin açığa çıkmasının semen pH'ında bir azalmaya sebep olabileceği de vurgulanmıştır. Buna karşın, genelde seminal plazmanın yüksek tamponlayıcı kapasitesi nedeniyle semen pH'ında sadece küçük değişiklikler gözlenmektedir. Birkaç saat semen inkübasyonunun yapıldığı durumlarda, semenin konulduğu kabın da pH üzerine etkili olabileceği de bildiril-

miştir (67). Yapılan bir çalışmada, semen konulmasında yaygın olarak kullanılan polistiren maddesinden yapılan numunenin konulduğu kap, poliprolen yapısındaki diğer bir semen toplama kabı ile karşılaştırılmış ve semen pH'sında anlamlı farklılıklar oluşmadığı gözlenmiş (57). WHO'nun önerdiği koşullarda semen analizlerinin yapılmasına rağmen, WHO'nun belirttiği normal değerlerin üzerindeki semen pH değerlerinin sebebi, Bhushan ve arkadaşlarının Hintli öğrencilerde yaptıkları çalışmada da vurgulandığı gibi irksal veya iklimsel şartlara bağlı olabilmektedir (57,68). Haugen ve arkadaşlarının bir çalışmasında, normal sperm sayısı ve motilitesine sahip olanların %39'unda semen pH değerleri yüksek bulunmuştur (57). İnfertilite için başvuran hastaların temel değerlendirmesi olan semen analizlerinde, semen pH'ı rutin olarak ölçülmesine rağmen, semen pH değerinin klinik olarak önemi hala kesin olarak belli değildir. Semen pH'sının ≥ 8.0 olmasının veya asit pH'ın sperm motilitesini etkilemek suretiyle erkek fertilitasını bozduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen, birçok çalışma bu ilişkiyi desteklememiştir (69,70). Semen pH'ı ve semen değişkenleri arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalara rağmen (57,62), semen pH'ının, iyon bileşimi ve ısı gibi sperm motilitesini düzenleyen faktörlerden birisi olduğuna inanılmaktadır. Harraway ve Haugen'in çalışmalarında, normal sperm parametreleri olanlardaki ortalama semen pH'ı ile anormal sperm parametreleri olanlarda ölçülen semen pH'ı arasında fark olmadığı saptanmıştır (57,59). Bu araştırmacılar, semen pH yüksekliğinin sperm işlevlerini engellemediğini vurgulamıştır. Wichmann ve arkadaşları ise, bu görüşlerin aksine,

semen pH'ı ve fertilité arasında zayıf bir ilişki olduğunu ve semen pH'ı >8.0 olduğunda, gebelik oranlarında azalma olduğunu bildirmişlerdir (69). Semen pH ölçümü ile ilgili bir başka husus ise, pH ölçümünün hangi yöntemle yapılması gerektiğidir. Normal örnekler için 6.0-10.0 aralığında ölçüm yapan pH kağıdı, viskoz örnekler için ise viskoz solüsyonların ölçümü için tasarlanmış pH metre kullanılmalıdır (8). Haugen ve arkadaşları, pH kağıdı ile ölçülen semen pH değerlerinin, pH metre ile ölçülenlere nazaran biraz daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (57). Tüm bu tartışmalar sonucunda, WHO, 2010 laboratuvar el kitabında semen pH'ının normal referans değerlerinde değişiklik giderek, likefiye semende pH'ın normal değerlerini ≥ 7.2 olarak belirtmiştir. WHO el kitabında (WHO, 1992), semen pH ölçüm yöntemlerinden birisi olarak pH kağıdı ile ölçümün tarif edilmesinden sonra pH referans oranlarının üst sınırı biraz daha yukarıya çekilmiş, hatta üst sınırı sınırlanmamış gözükmektedir (8). Sperm miktarı ve hacmi düşük olan bir semen örneğinde, semen pH'ı <7.0 ise ejakülatör kanal obstrüksiyonu veya konjenital bilateral vaz deferens yokluğu olabileceği veya seminal veziküllerin kötü gelişmiş olabileceği akla getirilmelidir (71,72). Yine, normal pH'a sahip düşük ejakülat hacmi, genelde semenin inkomplet toplanmasını veya retrograd ejakülasyonu işaret edebilmektedir. Düşük pH düzeyi (Asidik pH) ve düşük ejakülat hacmi ise ejakülatuar kanal patolojilerini veya seminal veziküllerin yokluğunu göstermektedir (73). Semen pH'ının 8'in üzerinde olduğu durumlara örnek olarak; aksesuar seks bezlerinin akut enfeksiyonları (Prostat, veziküla seminalis, epididim kaynaklı enfeksi-

yonlar), tam olmayan ejakülasyon veya ölçümün geç yapılması gösterilebilir. İdrar tahlili, semen kültürü ile enfeksiyon tanısı konulabilmektedir. Retrograd ejakülasyonun olup olmaması, semen örneğinin verdikten sonra alınan idrarın analizi ile ortaya konulabilir. Tam olmayan ejakülasyonun bir başka nedeni olan ejakülasyonun hepsinin örnek kabına toplanıp toplanmadığı da hasta ile konuşularak ortaya konulabilir. Semen pH değeri ≤ 7 ise, hacim düşüklüğü, sperm sayısı düşüklüğü veya azoospermik olan olgularda parsiyel veya komplet ejakülatuar kanal obstrüksiyonu, aksesuar seks bezlerinin yokluğu ve seminal bezin kronik enfeksiyonları düşünülmeli ve transrektal ultrasonografi ve pelvik manyetik rezonans inceleme (MRI) ile tanı doğrulanmalıdır.

Semen pH Bozukluğunun Tedavisi

Ejakülatuar kanalın parsiyel veya komplet obstrüksiyonunda, transuretral yolla ejakülatuar kanal obstrüksiyonu giderilmelidir (TUR-ED). Aksesuar bezlerin akut enfeksiyonlarında, bir penisilin grubu ilaçla (Örneğin ampisilin) florokinolon grubu antibiyotiklerden birisi veya ikinci-üçüncü kuşak bir sefalosporin kombine edilmelidir. Akut enfeksiyonun tedavisinden sonra, kronik bakteriyel prostatitin tedavisinde kullanılan bir ilaçla tedaviye devam edilir.

Semen Viskozite Bozukluğu

Viskozite, kelime anlamı olarak "bir sıvının akışkanlığı" olarak bilinmektedir. Yani, bir sıvının yoğunluğunun ve kıvamının ölçülmesidir. Semen viskozitesinden bahsedildiğinde ise semenin likefaksiyon sonrası geniş ağızlı (1.5 mm çaplı) bir pipete rahat-

lıkla çekilip yerçekiminin etkisiyle damla damla, kolay bir şekilde akabilme ya da damlayabilme özelliğinin olup olmaması durumudur (55,56). Viskozite bozukluğundan kastedilen, genelde viskozitenin artması durumudur (Hiperviskozite). Viskozitesi artmış bir semen, rahat bir şekilde akamaz ve yarı katı büyük bir damla halinde bulunur. Viskozitesi normal bir semen kolaylıkla pipetlenebilmesine rağmen viskozitesi artmış semenin pipete çekilmesi ve akıtılması zor olabilmektedir. Semen, damla damla akamadığında pipet ve semen damlası arasında herhangi boyutta ince bir iplik tarzında uzamaktadır. Semen damlası >2 cm uzunlukta ise artmış viskoziteden bahsedilir (8). Normal viskozitenin seminal veziküller, prostat ve muhtemelen de epididimin işlevleri arasındaki etkileşime bağlı olduğu ileri sürülmektedir (74). Seminal viskozite bozukluğu, seyrek görülmeyen bir durum olmasına ve erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu bilinmesine rağmen nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ejakülatın artmış viskozitesi, infertil erkeklerde fertil erkeklere nazaran daha sık gözlenen bir durumdur (75). Semen viskozite artışı, seminal sıvının fiziksel ve kimyasal özelliklerini ciddi şekilde bozarak sperm işlevleri üzerine olumsuz etkileri olabilen bir durumdur (Sperm motilitesini azaltma gibi) (76). Bu etkinin, kadın genital sisteminde spermin normal bir şekilde ileriye doğru hareketini engelleyen "trapping etkisi" nedeniyle olduğu düşünülmektedir (74). Seminal veziküller ve prostat bezi, ejakülat hacminin çoğunluğunu oluşturduğundan bu bezlerin sekretuar özellikleri aynı zamanda bu bezlerin işlevlerini de yansıtmaktadır (Ejakülasyon sonrasında spermatozoaya ortam desteği sağlamak gibi). Bu nedenle, bu bezlerin sekretuar aktivitelerindeki bozuklukların viskozite gibi semenin fiziksel özelliklerini de etkileyeceği bi-

linmektedir (15). Seminal sıvının yüksek veya anormal viskozitesinin semen kalitesinin kötü olma olasılığı hakkında klinisyenler dikkatli olmalıdır. Bu durumun yine seminal veziküllerin işlev bozukluğu, antisperm antikorlar, infeksiyonların varlığı ve DNA bütünlüğünün denetlenmesi için de bir gösterge olabileceği vurgulanmıştır (77). Viskozitesi artmış semen örneklerinde, antisperm antikorlarının varlığı gösterilmiştir (78). Ejakülatın fiziksel bir özelliği olan seminal viskozite artışı, %12 ila %29 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (15,76,79). Semen viskozitesindeki bir başka bozukluk olan viskozite azalması (Hipoviskozite) ise bir çalışmada %3.6 oranında saptanmıştır. Viskozitede azalmanın, prostatın biyokimyasal belirteçlerinin yüksek değerleri ve seminal vezikül belirteçlerinin düşük konsantrasyonları ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Viskozite azalmasının seminal veziküllerin sekretuar aktivitesinin bozulmasının sonucu olduğu belirtilmiştir (15). Buna göre Andrade-Rocha ve arkadaşları, viskozite artışı olanlarda semen fruktoz seviyelerinde azalma saptamışlar ve seminal veziküllerin yetersiz işlevi nedeniyle olabileceğini ileri sürmüşlerdir (13). Aynı çalışmada, viskozite artışı, örneklerin %28.9'unda saptanmış ve hem seminal vezikül hem de prostatın sekretuar işlevinin bozulması ile ilgili olduğu vurgulanmış. Semen viskozite bozukluğunun, immüno-lojik sebeplerin araştırılması amacıyla belli bir merkeze gönderilen infertil erkeklerde %32 gibi yüksek düzeylere çıkabildiği saptanmıştır (79,80). Sperm antikorlarının varlığı ile viskozite bozukluğunun ilişkisi, Gonzales ve arkadaşlarının çalışmasındaki bu yüksek oranları açıklamaktadır (79). Bazı çalışmalara göre ise hiperviskozitenin, seminal veziküllerin hipo veya hiper işlevi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (74,80). Tüm bu çelişkili sonuçlara rağmen ortak

olan görüş, semen viskozite artışının semen kalitesini etkileyebileceği yönündedir. Bu oranlardaki farklılıklar, muhtemelen hasta popülasyonlarındaki ve viskozitenin değerlendirilmesindeki standardizasyon farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Semen viskozite bozukluğunun sperm fertilizasyonu üzerine olumsuz etkisinin mekanizması hala tam olarak anlaşılmasına rağmen, viskozite artışının IUI ve kontrollü over stimülasyonu üzerine olumsuz etkileri de gösterilmiştir (80). Viskozite artışı da in-vivo olarak gebeliğe engel olabilmektedir ve spermatozoa motilitesinin doğrusal hızı ile ilişkili olabilmektedir (74). Viskozite artışı olan bir semenin fertilizasyon kapasitesindeki azalmada, başlıca faktörün sperm viskoz semenden ayrılışındaki yetersizlik olması ve kimyasal bileşimindeki değişiklikler olduğu ileri sürülmüştür (52,81,82). Viskozite artışının IVF ve intrasi-toplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılan hastalarda başarılı gebelik için bir prognostik faktör olup olmadığı araştırıldığı başka bir çalışmada, IVF yapılanlarda daha düşük gebelik oranı, ICSI yapılanlarda ise gebelik oranının azaldığı gözlenmiştir (2). Viskozite artışı olanlarda sperm sayısında azalmanın yanı sıra ileri hareketli motil spermatozoa yüzdelerinde de düşüklük olmaktadır. Görünüş olarak normal motil sperm varlığına rağmen, viskozite artışının sperm DNA'sını etkileyerek ejakülata biyofiziksel veya kimyasal değişiklikleri sonucunda IVF/ICSI sonuçlarını olumsuz olarak etkilediğine inanılmaktadır. Viskozite arttığında, spermatozoa semende fibröz veya mukusa benzer bir kitle ile karışık halde bulunmaktadır ve fertilizasyon bölgesine seminal plazmadan servikse doğru sıvı bir şekilde uygun bir tarzda sperm yer değiştirmesi engellenmektedir. Viskozite artışı; sperm motilitesinin, sperm konsantrasyonunun, antikora kaplı spermato-

zoanın ve diğer parametrelerin ölçümünü de engelleyebilmektedir. Gonzales ve arkadaşlarının çalışmasında, anormal viskozitenin kromatin bütünlüğünü ve sperm sayısı, motilite ve morfoloji gibi diğer semen parametrelerini değiştirip değiştirmediği araştırılmıştır. Viskozite artışının, azalmış sperm sayısı ve motilitesi ile ilişkili olduğu bulunmuş. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gösterilmiştir (83,84). Gopalkrishnan ve arkadaşları ise semen bakteri kültürleri pozitif gelen örneklerde viskozite artışı olduğunu gözlemlemişlerdir (77). Bu çalışmada, semende bakteri üremesi sonucunda metabolik olarak oluşan ürünlerin viskozite artışına yol açabileceği ve sperm motilitesi üzerine mekanik bir etki neticesinde bu bozukluğun erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Prostat işlevleri ve sperm motilitesinin viskozite artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (77). Ejakülasyon sonrası pıhtılaşan (Koagüle olan) semenin baskın proteinleri olan ve primer kaynağı veziküla seminalisler olan semenogelin I (SgI) ve semenogelin II'yi (SgII) indirgeyen, parçalayan enzimin PSA olduğu kabul edilmektedir (Seminal plazmanın ana proteolitik enzimi olarak) (85-87). Hiperviskoz semen örneklerinde PSA konsantrasyonunun azaldığının tespiti, semen viskozitesini ve prostata ait enzimler arasında bir ilişki olduğunu ileri sürülmesine neden olmuştur. Bu nedenle, Cohen ve arkadaşları, subfertil erkeklerde viskozitesini artmış semenin viskozitesini azaltmak için proteolitik enzimlerin ejakülata ilave edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (88). PSA'nın ejakülattaki düzeyinin azalmasının prostatın sekretuar aktivitesinde azalmanın veya salgı yollarındaki herhangi bir obstrüksiyonunun sonucu olabileceğine dikkat çekilmiş. Diğer bir nedenin ise, SgI ve SgII'nin seminal veziküllerden fazla salınımı dolayısıyla toplam miktarının artması veya seminal hacmin

artmış olabileceği vurgulanmış (30). Tüm bu görüşlerin aksine, prostattan yetersiz PSA salınımının anormal viskoziteye yol açmadığı da bazı çalışmalarla gösterilmiştir (89,90). Semen viskozitesi sürecinde etkili olabileceği vurgulanan diğer bir faktörde prostattan salınan çinko'dur. Çinko, SgI ve SgII'nin üç boyutlu yapısının oluşumu için oldukça önemlidir. Özellikle PSA ve diğer proteazlar tarafından Sg I ve Sg II'nin yıkılmaya daha duyarlı hale gelmesinde önemi bulunmaktadır (91). Elzanaty ve arkadaşları, viskozitesi artmış semen örneklerinde düşük konsantrasyonda çinko içeriği bulunmuş ve bunun semenin viskozitesinde doğrudan rolü olabileceği veya salgılanan PSA'nın miktarı ile güçlü bir ilişkisi olabileceği sonucuna varılmış (74). Çinko, PSA tarafından koagülüm proteinlerinin proteolitik parçalanmasının kontrolü için önemli bir faktör olarak gözükmektedir (43). Bazı araştırmacılar ise, viskozitesi normal semen örnekleri ile viskozitesi artmış semenleri karşılaştırdıklarında çinko düzeylerinde anlamlı fark bulmadıklarını bildirmişlerdir (92,93). Viskozitesi artmış semende, kromatin bütünlüğündeki defekt insidansının da arttığı gösterilmiş. Viskozite artışı olanlarda, sperm kromatin bütünlüğünün kaybı, viskozite bozukluğunun erkek infertilitesinin bir sebebi olabileceği yorumlarına yol açmıştır. Normalde, ejakülatın ilk atılan kısmında, sitrat ve çinkodan zengin olan asidik prostatik sıvı ile birlikte spermlerin çoğu bulunmaktadır. Ejakülatın son kısmında ise daha az sperm bulunmakta ve fruktoz ile yüksek moleküllü çinko bağlarından zengin alkali olan seminal vezikül sıvısının hakimiyeti vardır. Seminal vezikül işlev azlığı olan hastalardaki viskozite artışı, iki değerli katyon olan çinkoyu içeren prostat sıvısının oranında artışa neden olmaktadır. Seminal vezikül kaynaklı çinko bağlayıcıların yokluğunda, semende sperm

kromatinin için kullanılan çinko düzeyinin artması sonucunda spermin nükleer stabilitesinin arttığı gözlenmiş. Yüksek çinko içeriğinin sperm kromatinini dekondeasyona uğramaktan koruduğu ve sperm kromatin instabilitesi ve DNA'nın kromozom biçiminde paketlenmesindeki defektlerin insidansında artışa neden olduğu, dolayısıyla erkek infertilitesine yol açabilen diğer bir faktör olduğu ileri sürülmektedir (77,94-96). Sperm kromatin anormalliklerinin, gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkisinin olduğu ve hasarlı DNA oranı yüksek olanlarda klinik olarak devam eden gebeliklerin olmaması ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (97). Ovum içerisine spermin penetrasyonu sonrası kromatinin dekondeasyonu meydana gelmelidir. Sperm kromatin bütünlüğü değişmezse bunun dekondeasyonu etkileyebileceği ve IVF'in yetersizliği ile kromatin dekondeasyon defekti arasında anlamlı pozitif bağlantı olduğu bildirilmiştir (98-100). Bununla beraber, bazı araştırmacılar bu varsayımları doğrulamamıştır (92). Semen viskozite artışı, numunenin incelenmesinde de teknik olarak güçlükler yol açabilmektedir. Örneğin, IVF için semenin hazırlanması amacıyla Percoll gradyenleri kullanılacağı zaman, viskozite artışı bulunan semenlerde ayrışım kolay olmamaktadır. Dolayısıyla, viskozitesi yüksek semen örneği ile IUI ve IVF başarı oranları düşmektedir. Glass ve Gersh isimli araştırmacılar, viskozite artışının spermatozoanın servikal mukusa kötü invazyonu ile ilişkili olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir (101,102). Tüm bu çalışmalarda olduğu gibi, seminal viskozite bozukluğunun erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen viskozite artışının patogenezi ve erkek fertilitatesini hangi mekanizmalar aracılığıyla etkilediği tam olarak anlaşılmış değildir. Semen visko-

zitesinde aksesuar seks bezleri ile epididimin rolü ve sperm motilitesi ile viskozite arasındaki ilişki bazı çalışmalarla araştırılmış. Epididim işlevlerini gösteren nötral alfa glukozidaz (NAG) aktivitesi, prostata ait bir belirteç olan PSA ve çinko düzeyleri kadar, normal viskoziteye sahip semenlerle karşılaştırıldığında, viskozitesi artmış semen örneklerinde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (74,103). Bu çalışmalarda, post-testiküler üreme organlarının işlevlerinin semen viskozitesi üzerine etkili oldukları gösterilmiş. Elzanaty ve arkadaşları, seminal vezikül işlevlerindeki artışın, epididimal veya prostatik sekresyonların azalmış aktivitesinin ejakülata viskozitesinde bir artışa yol açtığını saptamışlardır. WHO 2010, seminal veziküllerin sekretuar işlevini yansıması açısından fruktoz ölçümünü, prostat için çinko, sitrik asit veya asit fosfataz miktarının ölçümünü, epididimin sekretuar kapasitesi için NAG'ın ölçümünü önermektedir. Epididimal NAG ve semen arasında herhangi bir bağlantı saptamayan çalışmalarda vardır (92). Elzanaty ve arkadaşları, semen viskozitesi ve NAG aktivitesi arasında anlamlı ilişki olduğunu ama epididim sekresyonlarının semenin viskozitesinde biyolojik olarak bir rolü olduğunu kanıtlamadığını bildirmişler. Buna rağmen, epididim ve prostat belirteçlerinin konsantrasyonları arasında rölaf olarak yüksek düzeyde bağlantı olabileceğine de dikkat çekmişlerdir (74). Mendeluk ve arkadaşları ise, semende oligosakkarid-peptid çekirdekli son derece organize bir ağın varlığını iddia etmişlerdir (33). Bugünkü bilgiler ışığında, NAG'ın oligosakkaridlere hidrolize olduğu bilinmektedir (104). Semen viskozite artışının motil sperm sayısında azalma ve bilgisayar yardımı sperm analiz (CASA) yöntemine göre motilite karakterlerinde değişikliklerle ilişkili olduğu da gösterilmiş [Eğrisel hızda (VCL), ortalama

ma yol uzunluğu (VAP) ve lateral baş yer değiştirme genliği (ALH)] (74). Viskozite artışının, sperm motilitesinin kalitatif ve kantitatif bozukluğu ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hiperviskoz semenli erkeklerde kistik fibrozis geninde (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator [CFTR]) değişikliklerin izlenmesi sonucu genetik faktörlerin de viskozite artışı ile ilişkili olabileceği vurgulanmış (105). Bu nedenle, viskozite tedavisinde antiinflamatuvar tedavinin başarısız olduğu olgularda viskozitenin genetik orijinli olabileceği akla getirilmelidir. Böyle olgularda, CFTR geninde mutasyonların araştırılması önerilmektedir. Semen viskozitesi ile ilişkili olduğu düşünülen bir başka bozukluk ise oksidatif hasar konusudur. Oksidatif stresin birçok bozukluğun etiolojisinde altta yatan neden olabileceği ileri sürülmektedir. Oksidatif stres, bozulmuş antioksidan savunma mekanizmaları veya reaktif oksijen radikallerinin (ROS) aşırı üretiminin bir sonucunda oluşmaktadır. Kanın viskozitesinde, artmış oksidatif hasarın önemli bir rol oynadığının vurgulanmasıyla (106), semende oksidatif hasar ürünlerinin düzeyindeki değişiklikler ve semen viskozitesi arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır (107). Oksidatif stres, spermde normal bir embriyolojik gelişimdir ve normal fertilizasyonda in-vitro erken embriyo gelişimi ile DNA denatürasyonuna duyarlılık arasında bir ilişki yoktur. Fakat, sperm DNA fragmentasyonunun implantasyon sonrası embriyo gelişimini etkilediği ve gebelik kaybı ile sonuçlanabilen embriyo canlılığı ile alakalı olabileceği ileri sürülmektedir (2). Endojen ve ekzojen kaynaklardan oksidatif strese maruz kalındığında, vücutta hücre ve doku hasarı oluşmaktadır (108). Süperoksit anyon (SOD) ve hidroksil radikalleri gibi ROS, insan spermatozoası tarafından üretilebilmektedir

(109). Alkan ve arkadaşları, infertil erkeklerin seminal plazmalarında ve spermatozolarında fertil erkeklere nazaran daha yüksek ROS düzeyleri saptamışlar (110). Sciliano ve arkadaşları ise hiperviskoz semende seminal antioksidan kapasitede bozulma, düşük ve yüksek molekül ağırlıklı antioksidatif sistemlerde ciddi bozulmalar olduğunu göstermişlerdir (82). Serbest oksijen radikalleri lipidlerle etkileşmelerine ilaveten proteinlerle de etkileşebilmektedirler (107,111). Aydemir ve arkadaşları, infertil erkeklerin seminal plazma örneklerinde malondialdehit (MDA) ve protein karbonil (PC) düzeylerinde artış saptamışlar (Protein karbonil oluşumu protein oksidasyonunun bir belirteçidir). WHO standartları kullanılarak semen viskozitesi ölçüldüğünde tüm örneklerde normal viskozite saptamışlar. Bununla beraber, viskozite değerlerinin analizi "Newton tipi olmayan akışkanların" analizi için önerilen kapiller bir viskometre ile yapıldığında (Makromoleküller içeren örneklerin iyi bir göstergesi olarak kabul edilen), kontrol grubuna nazaran infertil erkeklerin seminal plazma örneklerinde viskozite açısından anlamlı fark bulmuşlar. Araştırmacılar, cam pipetle bakmanın kalitatif bir değerlendirme olduğunu, yani semen viskozite farklılıklarını hesaplamada yetersiz kalabileceğini iddia etmişler (107). Lin ve arkadaşları da rotasyonel viskometer yöntemi ile semen viskozitesini değerlendirdiklerinde infertil erkeklerde artmış viskozite saptamışlar (112). İnfertil erkeklerin sperm ve seminal plazmalarında oksidatif stresin doymamış karbonil ürünlerinden birisi olan MDA düzeyleri ve semen viskozitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (107). Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın, plazma proteinlerinde sekonder oksidatif hasarı indüklediği bilinmektedir (113). MDA'nın protein çözünür-

lüğünde bir azalmaya yol açarak viskozitede değişikliğe yol açtığı belirtilmektedir (114). Ayrıca, semen viskozitesi ile sperm ve seminal plazma PC düzeyleri arasında pozitif bir bağlantı olduğu da gösterilmiştir. Sonuç olarak, semen viskozite artışına protein oksidasyonu ve MDA gibi oksidatif hasar ürünlerinin katkıda bulunduğu ileri sürülmüş. Semen reolojik biyokimyasal analizinde (Reoloji: maddenin sıvı halindeki özelliklerini inceleyen bilim dalı) gözlenen viskozitenin, başlıca oligosakkarid zincirleri ve disülfid bağları ile kompleks oluşturmuş olan organize peptid nüveleri nedeniyle olduğu gösterilmiştir (33). Tripsin ve alfa amilaz gibi mukolitik enzimlerle hiperviskoz semenin tedavisinin viskoziteyi azalttığı bildirilmiştir (33). Bu sonuçlar, protein ağınnın sürekliliği ve sindirimindeki eksiklik nedeniyle hiperviskoz örneklerin daha fazla kıvamda olduklarını göstermektedir. Günümüzde bu olaya fizyolojik olarak katılan enzimlerin neler oldukları hala bilinmemektedir. Lizozim enziminin azalmış düzeylerinin kronik enfeksiyon olgularında olası bir rol oynadıkları gösterilmesine rağmen, bu enzimin düzeylerinde enfeksiyonun olmadığı normal ve hiperviskoz semende kayda değer bir fark gözlenmemiştir (115). Seminal viskozite artışının genelde genitouriner enfeksiyonu gösterdiğine inanıldığından, genital sistem enfeksiyonu veya inflamasyonu ile viskozite artışı arasında olası bir bağlantı da çalışmalarda araştırılmış. Bununla ilişkili olarak Munuce ve arkadaşları semen kültür pozitifliği, lökospermi veya sperm antikorlarının varlığı ve hiperviskozite arasında bir ilişki saptamamışlardır (116). Wang ve arkadaşları ise infertil erkeklerde sıkça bulunan üreoplazma ürealitikum enfeksiyonları ile viskozite artışı ve pH düşüklüğü arasında ilişki olduğunu, bunun da sebebinin enfeksiyon sonucu seminal vezikülle-

rin tıkanıklığı veya kronik prostatitin meydana gelmesine bağlanmışlardır (117). Makroskopik olarak bakıldığında, viskozitesi artmış bir semen, anormal likefaksiyona sahip bir semene benzemektedir. Her iki semen örneği de sindirimi sağlayan enzimlerin ilavesi ile kimyasal olarak düzeltilebilmektedir. Bu durum, bu iki anormalliğin olası sebepleri arasında bir örtüşmenin olabileceği ihtimalini akla getirmektedir. Likefaksiyonun geciktiği olgulardaki gibi, semenin viskozite artışının da erkek aksesuar bezlerinin işlev bozukluğu ile alakalı olabileceğine dikkat çekilmiş (15). Semen viskozite artışı olan olgular dış ortama ejakülatın uygunluğu düzeyinde bakılmak suretiyle gecikmiş likefaksiyondan gözle görülür biçimde ayırt edilebilir. Bununla beraber, benzer fiziksel görünüşü ve eş zamanlı doğası nedeniyle daha kesin tanısal ölçümlere gereksinim vardır. Andrade-Rocha ve arkadaşları, KLK 2,3,13 ve 14'ün gecikmiş likefaksiyon olgularında ayırt edici olduklarını, KLK 1,2,5,6,7,8,10,13 ve 14'ün kombine edilmesiyle de hiperviskoz olguların tanısında kullanılabileceğini göstermişlerdir (13). Aslında, semen viskozitesinin WHO'nun standart yöntemlerle değerlendirilmesi semen koagülumunun gerçek bileşimini tarif etmekten uzaktır. Seminal sıvının biyokimyasal özelliklerinin bilinmesi, semen viskozite bozukluğunun mikst olgularındaki bu sürecin mekanizmasını anlamaya yardımcı olacaktır. Semen viskozite bozukluğunun miks bir patogeneze bağlı olarak heterojen bir durum olduğu varsayılmaktadır. Semen viskozitesinde post-testiküler bezlerin gerçek rolü tam olarak anlaşılmasına rağmen, bu bezlerin de bir rolü olduğu ileri sürülmektedir. Günümüzde, semenin artmış viskozitesinin biyofiziksel değişimi ve biyokimyasal etiyo-lojisi ile erkek infertilitesine olan etkisi tam olarak anlaşılammıştır. Bu nedenle, likefi-

ye olmuş bir semenin viskozite artışının basit mekanik bir etki sonucu olmadığını bilmekteyiz. Sonuç olarak viskozite artışı;

1. Subfertil erkeklerde sıkça gözlenmektedir.
2. Seminal kinetik parametreleri olumsuz olarak etkilemektedir.
3. Spesifik antibiyotik ve antiinflamatuar tedavi hafif viskozite artışında başarılı olabilmektedir.
4. Hiperviskozite tek bir patojenik faktör nedeniyle oluşmamaktadır.
5. Biyokimyasal, enzimatik ve genetik faktörler gibi birkaç faktörün sinerjik etki göstermesi nedeniyle oluşmaktadır.

Viskozite Bozukluğunda Tedavi

Viskozite artışının tedavisinde fiziksel ve kimyasal yöntemler önerilmiştir (85, 102,118-121).

Fiziksel yöntem olarak:

- Hipodermik bir iğne ile veya enjektör ile numunenin bir kap içerisine birkaç defa çekilip atılması
- İşlem öncesi kültür ortamı ile semenin seyredilmesi
- Hastanın aşırı hidrasyonu
- Prostat masajı
- IUI denenecekse ejakülatın ilk kısmının kullanılması
- Kimyasal tedavi olarak:
- Alfa- kimotripsin ve sputolizin gibi mukolitik ajanların kullanımı
- Parenteral hyalüronidaz verilmesi denenmiştir.

Geçmişte kullanılan fiziksel yöntemlerin başarısı düşüktür. Bugün için mukolitik ajanlar in-vitro tedaviler için önerilmektedir. Honea ve arkadaşları, alfa-kimotripsin kullanımını sperm penetrasyon assay sonuçlarını düzeltmek amacıyla sadece IVF ve IUI yapılacak hastalarda bu işlemler öncesi kullan-

makla sınırlamışlardır (120). Benzer şekilde, Zavos ve arkadaşları da alfa kimotripsin kullanımını sadece yardımcı üreme tekniklerinde kullanılmak üzere yüksek kaliteli sperm sayısını arttırmak amacıyla sınırlamışlardır (119). Bu işlemlerin sperm yapısına zarar verebilme olasılıkları da göz önünde tutulmalıdır. Bu nedenle, viskozite bozukluğunun fizyopatolojisine yönelik tedaviler daha uygundur ama bu bozukluğun nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Elia ve arkadaşları, semen kültürü pozitif olanlarda antibiyotik tedavisi ile birlikte mukolitik ajanların kullanılmasının olguların yaklaşık yarısında başarılı olduğunu bildirmişlerdir (76). Hafif viskozite artışı ve semen kültürü pozitif olanlarda enfeksiyon ve enflamasyonun tedavisiyle yanıtın alınabildiği, fakat ciddi hiperviskoziteye sahip olgularda bunun başarılı olmadığını vurgulanmıştır. Mendeluk ve arkadaşları, viskozite artışı olan astenozoospermili olgularda, spermatozoanın swim-up tekniğine normal viskoziteye sahip olanlara nazaran daha iyi yanıt verdiğini gözlemlemişler (33).

Oksidatif stres hasarının önüne geçilmesi, dolayısıyla semende ROS aktivitesinin azaltılması amacıyla temizleyici (Scavenging) ajanların kullanılması önerilmektedir. Bu ilaçlara örnek olarak, E vitamini ve N-aasetilsistein (NAC) içeren ajanlar verilebilmektedir.

Sperm motilitesi bozukluğunun sebebinin spermatozoanın bir işlevsel bozukluğundan ziyade hipervisköz bir ortamdan kaynaklandığını ileri sürenler ise IUI için semeni daha uygun hale getirmek ve sperm motilitesini arttırmak amacıyla proteolitik enzimlerle tedavileri gündeme getirmişler. Ejakülatta semenogelin I ve II düzeylerinin ölçülmesi ve semende proteolitik aktivitenin de-

ğerlendirilmesi hususundaki gelişmeler ve çalışmaların semen viskozitesinin fizyopatolojisini daha iyi anlamaya yararlı olacağı aşikardır. Bugün için IVF ve ICSI, viskozite artışı olgularında önem kazanan tedavi yöntemleridir.

Semen Hacim Bozuklukları

Sperm, testiste üretilip ejakülasyonla atılana kadar, büyük bir kısmı seminal veziküller ve prostattan, az bir miktarı ise epididim ve periuretral bezlerden salgılanan sıvılarında eklenmesiyle semen oluşmaktadır (122). Semen hacim ölçümünün yapıldığı bir çalışmada, aksesuar seks bezleri de denilen prostat ve seminal vezikül gibi bezlerin sekresyonlarının semen hacminin yaklaşık olarak %90'ını oluşturduğu, az bir oranda da bulbouretral bezlerin ve epididimin katkıda bulunduğu saptanmıştır (7). Seminal vezikül sekresyonları ejakülata hacminin %60'ını, prostat sekresyonları ise %30-35'ini oluşturduğundan (9), bu bezlerin herhangi bir nedene bağlı olarak sekresyonlarının semene karışmadığı durumlarda hacim bozuklukları meydana gelecektir. Cinsel perhiz süresi de semen hacmine etki eden bir diğer faktördür. Ejakülasyonu takip eden 4 gün içerisinde semen miktarının günlük %11.9 arttığı gösterilmiştir (123). Bu nedenle, semen analizleri en az iki, en çok yedi günlük cinsel perhizden sonra yapılmalıdır (8). Normal bir ejakülasyon, çeşitli basamaklardan meydana gelmektedir. Epididim, seminal vezikül, prostat ve periuretral bezlerin salgıları ile testiste üretilen spermelerin, bu organlardaki düz kasların kasılması ile prostatik uretrada birikmesine "emisyon fazı" denilmektedir. Cinsel bir uyarı sonucunda, erkeğin membranöz uretra düzeyinde bulunan eksternal sfinkter

tonusunda artış meydana gelmektedir (124). Daha sonra, eksternal sfinkter tonusu azalırken internal sfinkter tonusu artmakta ve bunlarla eş zamanlı olarak seminal emisyon meydana gelmektedir. Her iki sfinkterin aynı anda kasılması ile seminal sıvı, prostatik uretrada birikmekte ve buradaki basınç artmaktadır (125). En son aşamada, internal sfinkterin kapanması ve periuretral kaslarda istemsiz ritmik kasılmaların oluşması ile eksternal sfinkter açılmakta ve prostatik uretrada biriken seminal sıvı uretradan fışkırmaktadır (Ejakülasyon) (126). Total sperm konsantrasyonunun ve sperm dışı hücrelerin (Örneğin lökosit) ölçümü gibi semen analizinin diğer bazı parametrelerinin hesaplanmasını da etkilediği için, semen hacminin doğru bir şekilde ölçülebilmesi son derece önemlidir. Semen hacmi, numune verildikten sonraki 30-60 dakika arasında, likefaksiyon oluştuktan sonra ölçülmelidir (8). Semen hacminin en doğru ölçümü, semen numunesinin, içinde toplandığı kapla birlikte tartılmasıyla yapılır (8). Kabin ağırlığı, toplam ağırlıktan çıkarılır. Semen dansitesi 1 gr/ml kabul edilerek numunenin ağırlığından volüm hesaplanır (8). WHO, semen hacmi için normalin alt sınırını 1.5 ml olarak kabul etmektedir (8). Toplama kabını, içerisindeki tüm örnek alınamadığı için, pipet veya şırınga içerisine semenin toplama kabından aspirasyonu ile hacim ölçümü yapılmamalıdır. Bu şekilde ölçümlerde 0.3-0.9 cc arasında hacim kaybının olabileceği vurgulanmaktadır (8,127,128).

Düşük semen hacmi tespit edildiğinde, öncelikle toplama yönteminin uygunluğu ve semenin tamamının toplanıp toplanmadığı sorgulanmalıdır. Mastürbasyon ile numune veremeyen veya semenin tamamını toplayamayan

hastalar için silastik semen toplama kondomları kullanılabilir. Spermin, ejakülasyonla atılana kadar semene katkıda bulunan bezlerin ve bu bezlerin sekresyonlarının katettiği yolların herhangi birindeki bozukluk, anormal ejakülasyon veya hacim bozuklukları ile sonuçlanmaktadır. Semen hacim düşüklükleri genelde ejakülatuar kanal obstrüksiyonu veya seminal vezikül gelişiminin yetersiz olduğu konjenital bilateral vaz deferens agenezisinin karakteristik bulgularındandır. Semen hacim bozuklukları, spermin geçtiği yollardaki bozukluğun düzeyine bağlı olarak şu başlıklar altında irdelenecektir:

1. Hipogonadizm
2. Emisyon bozuklukları
3. Retrograd Ejakülasyon
4. Ejakülatuar kanal obstrüksiyonları

1. Hipogonadizm

Düşük hacimli ve azospermik bir örnekte sebep, hipogonadizm olabilir. Wolf kanalı yapılarının (Epididim, vaz deferens, seminal vezikül, ejakülatuar kanallar) ve prostatın gelişmesi ve işlev kazanması testosteron ve dihidrotestosterona bağlıdır. Düşük testosteron seviyesine neden olan durumlar (Primer veya sekonder hipogonadizm) bu organların salgılarını azaltmaktadır. Sonuç olarak, böyle kişilerin semen analizlerinde hacim düşüklüğü saptanmaktadır. Bu durumun testosteron düşüklüğüne bağlı olup olmadığı hormon tetkikleri ile ortaya konulmalıdır.

2. Emisyon Bozukluğu

Emisyon ve ejakülasyon sırasında mesane boynunun kapanmasını sağlayan sempatik sinirler, medulla spinalisin T10-L2 arasından köken almaktadır. Penisin duyuusal sinirleri ve pelvik kasları innerve eden

puğental sinir ise medulla spinalisin S2-4 aralığından çıkmaktadır. Ejakülasyonda birçok nörotransmitter görev alsada asıl rolü olan nörotransmitter serotoninidir. Serotonin reseptörlerinden olan 5-HT1A, ejakülasyonu uyarıcı olarak görev alırken, 5-HT1B ve 5-HT1C ise ejakülasyonu inhibe edici etki göstermektedir (129). Emisyon bozuklukları, genellikle medulla spinalis yaralanması, nörojenik demiyelinizan hastalıklar (Örneğin multiple skleroz, Guillain-Barre Sendromu) ve tümörler gibi medulla spinalisin postganglionik sempatik liflerindeki nörolojik bir hasara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Anorgazmi gibi psikolojik nedenler de düşük semen hacmine sebep olabilmektedir (130). Dikkatli bir tıbbi öykü ile kolayca tanı konulabilmektedir. Antihipertansiflerin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve antidepresanların anorgazmiyi tetikledikleri bilindiğinden, hastanın kullandığı ilaçlar da sorgulanmalıdır (131). Hasta, anorgazmiye yol açabilecek bu tür ilaçları kullanıyorsa bunların kesilmesi gerekebilir.

3. Retrograd Ejakülasyon

Semenin bir kısmının veya tamamının mesaneye boşalmasıdır. Tanısı, ejakülasyon sonrası ilk idrar analizi ile konulmaktadır. İşlevsel veya yapısal nedenlere bağlı olarak ejakülasyon basamaklarının aksamasıyla meydana gelmektedir. Yapısal değişiklikler, genellikle geçirilmiş mesane boynu cerrahilerine veya travmaya bağlıdır. Bu sebeplerden dolayı, internal sfinkter zedelendiği için mesane boynu emisyon ve ejakülasyon sırasında kapanamaz ve retrograd ejakülasyon meydana gelmektedir (132). İşlevsel değişiklikler ise mesane boynunun kapanmasını sağlayan sinirler ve nöroreseptörler üzerine etki göstermek suretiyle etkili olmaktadır.

Geçirilmiş pelvik veya spinal cerrahi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu veya travmalar bu sinirlere zarar vererek retrograd ejakülasyona neden olabilmektedir (133). Diyabetes mellitus da periferel nöropatiye sebep olarak sinirler üzerinde aynı etkiyi göstermektedir. Diyabetli hastalarda daha sık olarak retrograd ejakülasyon, anejakülasyon ve emisyon bozuklukları görülmektedir (134). Retrograd ejakülasyonu olan hastalar kullandııkları ilaçlar yönünden de dikkatlice sorgulanmalıdır. Özellikle, alfa-bloker ilaçlar, mesane boynunu gevşeterek retrograd ejakülasyona neden olmaktadır. Benign prostatik hiperplazi (BPH) tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan bu ilaçlardan silodosin ve tamsulosin'de bu durum daha sık gözlenmektedir. Bu ilaçların kullanımlarının kesilmesi ile bu etki geriye dönmektedir (135). Retrograd ejakülasyona sahip olan hastalar tipik olarak, ejakülasyon sonrası idrarlarının bulanık olduğunu belirtmektedir. Retrograd ejakülasyondan şüphelenilen hastalarda ejakülasyon sonrası idrar analizi ile bu durum ortaya konulmaktadır. Hastalardan ejakülasyon öncesi idrar yaparak mesanesini boşaltması istenir. Ejakülasyondan sonra alınan idrar örneği santrifüj edilerek 1 mililitresindeki sperm sayısı hesaplanır. Ancak, bu sonuçlar hakkında tartışmalı veriler bulunmaktadır. İdrarda bulunan spermelerin retrograd ejakülasyon nedeniyle mi yoksa uretrada kalan spermelerin atılmasıyla mı görüldüğü tam olarak bilinmemektedir (136). Ayrıca, ejakülasyon sonrası idrar analizi tespit edilen sperm sayısının retrograd ejakülasyon tanısı konulmasında kesin bir eşik değeri bulunmamaktadır (137).

4. Ejakülatuar Kanal Obstrüksiyonları

Erkek infertilitesinin yaklaşık olarak %1 ila %5'inde etiyolojik faktör olarak

karşımıza çıkan ejakülatuar kanal darlıkları da düşük semen hacmine neden olabilmektedir. Konjenital veya kazanılmış nedenler sonucu ejakülatuar kanal darlıkları gelişebilmektedir. Konjenital nedenler arasında, ejakülatuar kanalların konjenital agenezisi veya stenozu, utrikül kisti, Müller kanalı kisti ve Wolf kanalı kisti yer almaktadır. Kazanılmış nedenler ise travma veya inflamasyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilecekleri gibi iyatrojenik de olabilmektedir. Aksesuar bezlerin akut enflamasyonunda oluşan aktif eksüdanın bir yansıması olarak semen volüm artışının gözlenebildiği de bilinmektedir.

Enfeksiyona bağlı olarak kalkül (Taş) oluşumunun tıkanıklığa neden olabileceği gösterilmiştir (138,139). İki taraflı olan tam tıkanıklıkta, düşük semen hacmi ile birlikte azospermi de görülmektedir. Tek taraflı tam tıkanıklık, iki taraflı tam olmayan tıkanıklık ve işlevsel tıkanıklık durumlarında düşük semen hacmi görülürken, semende genellikle sperm bulunmaktadır. Birçok çalışmada, konjenital veya enfeksiyona bağlı olmayan tıkanıklıkların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir (140-142). Ancak, bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (143,144). Kadıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, tam olmayan ejakülatuar kanal tıkanıklığı bulunan hastaların sperm parametrelerinin tam tıkanıklığı olanlara göre tedavi sonucunda daha fazla iyileşmeler olduğunu saptamıştır (141). Ejakülatuar kanal darlığı olan hastaların hiçbir şikayeti olmayabileceği gibi infertilite, ejakülasyon sırasında veya sonrasında ağrı, azalmış ejakülasyon gücü, düşük semen hacmi ve hematospermi gibi semptomlara sahip olabilmektedirler. Semptomatik ejakülatuar kanal tıkanık-

lığı olan hastaların %100'ünde azalmış semen, %93'ünde projektıl olmayan ejakülasyon ve %33'ünde de ağrılı orgazm tespit edilmiştir (144). Kısmi darlık olan hastalar daha az semptomlara sahip olmalarına rağmen, mevcut olan kısmi darlıklar zaman içerisinde tam darlıklara dönüşebilmektedir (145). Ejakülatuar kanal darlığı olan hastaların fizik muayeneleri ve semen analizleri geniş bir yelpazeye sahiptir. Fizik muayene, normal olabileceği gibi parmakla rektal muayenede genişlemiş seminal veziküller palpe edilebilir. Epididimal hassasiyet ve eşlik eden hastalıklara bağlı olan muayene bulgularına dikkat edilmelidir. Hastaların semen analizleri de farklılıklar göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, semptomatik ejakülatuar kanal darlığı olan hastaların geriye dönük incelemelerinde ortalama semen hacmi 1.1 cc olarak bulunmuştur (146). Pryor ve Hendry, rektal tuşede palpe edilebilen ejakülatuar kanalları olan hastalarda fruktoz içermeyen düşük hacimli asidik semen olmasının, ejakülatuar kanal tıkanıklığı için patognomonik olduğunu bildirmişlerdir (138). Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemlerinden olan vazografi; invaziv olması, hastanın radyasyona maruz kalması ve anestezi gerektirmesinden dolayı, yerini günümüzde transrektal ultrasonografiye (TRUS) bırakmıştır. TRUS, daha az invaziv bir yöntemdir ve prostat ve seminal veziküller ile ejakülatuar kanallar arasındaki anatomik ilişkiyi ayrıntılı bir şekilde gösterebilmektedir (138,146,147). Ayrıca, lokal anestezi altında TRUS eşliğinde yapılan transrektal seminal vezikülografi yöntemiyle de, kontrast madde verilerek görüntüleme sağlanmaktadır (148). Orhan ve arkadaşları, hem ejakülatuar kanal tıkanıklığının tanısında hem de yar-

dımcı üreme teknikleri için sperm elde etmede, TRUS kılavuzluğunda seminal vezikül aspirasyonu sonucu, seminal veziküllerden anlamlı sayıda motil sperm aspirasyonunun distal ejakülatuar kanal obstrüksiyonunun varlığını gösterebileceğini ve böyle infertil çiftlerin yardımcı üreme teknikleri ile tedaviye aday olabileceklerini vurgulamışlardır (149). Ejakülatuar kanal tıkanıklığından şüphelenilen hastalardaki TRUS bulguları; orta hat kistleri, genişlemiş seminal veziküller veya ejakülatuar kanallar ve kalsifikasyonu düşündüren hiperekoik alanlardır (142,146,150). Seminal vezikül genişlemesi sıklıkla ejakülatuar kanal tıkanıklığı ile ilişkili olsa da her zaman tespit edilememektedir. Diğer taraftan, normal fertil erkekler de genişlemiş seminal veziküle sahip olabilmektedir (151). Jarow ve arkadaşları, fertil ve infertil erkeklerin seminal veziküllerinin genişlik, uzunluk ve alan açısından farklı olmadığını, anormal düşük semen hacmi ile birlikte olan seminal veziküllerdeki kistik genişlemenin ancak ejakülatuar kanal tıkanıklığı için patognomonik olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca, infertil erkeklerde orta hat Müller-yen kanal kistlerinin fertil erkeklere göre anlamlı olarak daha sık bulunduğu da belirtilmiştir (147). Seminal veziküllerin transvers çapının 15 mm'den geniş olması, ejakülatuar kanal tıkanıklığını destekleyen bir bulgudur (147,152). Yapılan bir çalışmada, parsiyel veya komplet ejakülatuar kanal obstrüksiyonunun tanısında TRUS'un sadece statik anatomik görüntü sağladığı, mekanik obstrüksiyon ile fizyolojik obstrüksiyon ayırımını yapamadığı belirtilerek bu ayırımı yapmada teknesyum 99 ile seminal vezikül sintigrafisinin ejakülasyonun fizyolojik durumunu ortaya koyabilen ve fonksi-

yonel ejakülatuar darlıklarının tanısında iyi bir tanısal yöntem olabileceği vurgulanmıştır (153). Orta hat kistleri, genel olarak sperm içeren ve içermeyen olarak iki gruba ayrılmaktadır (154, 155). Sperm içermeyen kistler, genel olarak utrikulus veya Müller kanalı kisti olarak adlandırılırlar. Aralarındaki fark, embriyolojik kökenlerinden ve yerleşim yerlerinden kaynaklanmaktadır. Utrikulus kistleri, endodermal kaynaklı ve orta hatta verumontanuma yakın yerleşimli iken, Mülleryen kanal kistleri mezodermal kaynaklıdır ve prostat tabanına yakın yerleşimlidirler. Bu yerleşimden dolayı Mülleryen kanal kistlerinin transuretral ejakülatuar kist rezeksiyonu (TUR-ED) yöntemi ile tedavisi diğerlerine göre daha zordur (147). Sperm içeren kistler ise Wolf kanalı kisti veya ejakülatuar kanal kisti/divertikülü'dür ve sperm içermeyen kistlere göre daha az sıklıkta görülmektedir (147,154,155). Müller veya Wolf kanalı kistlerine bağlı ejakülatuar kanal tıkanıklığı, uzun dönemde epididimal tıkanıklığa neden olabileceğinden, Wolf kanalı kistinin içerisinde de sperm bulunmayacaktır. Orta hat kistleri, ejakülatuar kanalları laterale iterek veya dışarıdan bası ile tıkanıklığa neden olmaktadır (142).

Ejakülatuar kanal trasesinde bulunan kalsifikasyonlar da doğrudan tıkanıklığa neden olabilmektedir. Kalsifikasyonların büyük çoğunluğu geçirilmiş prostatitler nedeniyle ortaya çıkan inflamasyona bağlı olarak oluşmaktadır. Prostat inflamasyonunun tıkanıklığı nasıl oluşturduğu tam olarak açık olmasına rağmen, çeşitli teoriler ileri sürülmüştür: inflamasyonun ejakülatuar kanallara ilerleyerek darlık yaptığı, kanalların genişleyebilirliğini etkileyerek mekanik tıkanıklık yaptığı veya komşu

prostat dokusuna baskı oluşturarak işlevsel darlık oluşturduğu öne sürülmüştür (138,139,147). Çoğu kez, seminal veziküllerin aplazi veya hipoplazisi ile birlikte olabilen konjenital vaz deferens yokluğu da semen hacminde düşüklüğe yol açmaktadır. Konjenital olarak vaz deferenslerin olmaması iki taraflı olabileceği gibi tek taraflı da olabilmektedir. Bu olgularda, semen analizinde düşük hacimli asidik semen gözlenmektedir.

Özet olarak, düşük hacimli azospermik bir semen hipogonadizm (Testosteron düzeyinin düşüklüğü nedeniyle), ejakülatuar kanal tıkanıklığı, seminal veziküllerin hipofonksiyonu veya yokluğuna bağlı olarak meydana gelebilir. Vaz deferenslerin konjenital olarak iki taraflı olmaması ve iki taraflı ejakülatuar kanal tıkanıklığında düşük hacimli, asidik pH'lı ve azospermik bir semen gözlenmektedir.

Semen Hacim Bozukluklarında Tedavi

Hipogonadizm

Testosteron düşüklüğüne bağlı olarak gözlenen semen hacim bozukluğunda hormonal replasman tedavisi yapılmaktadır. Düşük testosteron seviyeleri ve buna bağlı olarak epididim, vaz deferens, seminal vezikül ve prostat salgılarının azaldığı, düşük semen hacminin tespit edildiği durumlarda, klomifen sitrat tedavisi ve testosteron replasmanı yapılabilir. Hormon replasman tedavisinin ilkeleri bu kitabın tedavi ile ilgili kısmında detaylı bir şekilde anlatılacağından burada bahsedilmeyecektir.

Emisyon Bozukluğu

Anejakülasyona yol açan medulla spinalis yaralanması olan hastalarda sperm elde etmek için vibrostimülasyon ve elektroejakülasyon yöntemleri kullanılmaktadır.

Vibrostimülasyon yönteminin kullanılabilmesi için sakral afferent ve efferentler, torakolomber sempatik çıkış, sakral ve torakolomber segmentler arasındaki iletişimin sağlam olması gerekmektedir. Bu nedenle, emisyon bozukluklarında ve alt motor nöron hasarlarında bu yöntemin kullanılması uygun değildir. Elektroejakülasyon, transrektal prob kullanılarak periprostatik sinirler uyarılarak gerçekleştirilir. Rektal yaralanma, bu yöntemin ciddi bir komplikasyonudur. Bu yöntemler ile sperm elde edilememesi durumunda, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve mikroepididimal sperm aspirasyonu (MESA) gibi yöntemlere başvurulabilir. Elektroejakülasyon ile elde edilen spermelerin IUI yönteminde kullanılması ile cerrahi olarak elde edilen spermeler ile IVF yapılmasının maliyet-etkinliği karşılaştırıldığında, elektroejakülasyon için anestezinin kullanılmadığı durumlarda elektroejakülasyon + IUI daha üstün iken anestezi kullanılarak elektroejakülasyon yapıldığında IVF kolu daha üstün bulunmuştur (156).

Retrograd Ejakülasyon

İşlevsel nedenlere bağlı olarak meydana gelen retrograd ejakülasyon, ilaç tedavisine daha iyi yanıt vermektedir. Tedavide, psödoefedrin, bromfeniramin maleat, fenilpropanolamin ve imipramin gibi sempatomimetik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, mesane boynunun kasılmasını arttırdıkları gibi emisyonu da uyarılmaktadır. Retrograd ejakülasyon nedeni göz önüne alınmaksızın yapılan tedavide, başarı oranları, psödoefedrin için %47.8 iken imipramin için bu oran %38.5 olarak tespit edilmiştir (157). İlaç tedavisinin başarısız olduğu veya yan etkilerinden dolayı kullanılmadığı du-

rumlar ile medulla spinalis yaralanması olan ve retrograd ejakülasyona neden olan ilacın kesilemediği hastalarda yardımcı üreme tekniklerinde kullanmak için ejakülasyon sonrası idrardan sperm toplanması gerekmektedir. Bu durumda, idrarın asidik olması sperme zarar vereceğinden işlem öncesi idrarın alkalizasyonu için hastaya sodyum bikarbonat kullanması önerilmektedir. Ejakülasyondan sonra alınan idrar, santrifüj edilerek sperm elde edilebileceği gibi ejakülasyon öncesi mesane kateterizasyonu ile tamponlanmış solüsyonlar mesaneye verilerek ejakülasyon sonrası tekrar kateterizasyon ile sperm elde edilebilir (158).

Ejakülatuar Kanal Obstrüksiyonları

Günümüzde TUR-ED, standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Farley ve Barnes'ın, 1973'te bu yöntemi tarif etmelerinden itibaren bu yöntemin etkinliği hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bu yöntemde, işleme sistoüretroskopi ile başlanmalıdır. Uretra darlığı, verumontanum ve ejakülatuar kanal anatomisi, görülebilen kistler ile ilgili bilgi edindikten sonra rezektoskop ile proksimal verumontanum orta hattan rezek edilir. Darlığa neden olabileceği için rezeksiyon sonrasında koagülasyon için koter kullanımı önerilmemektedir. Rezeksiyon yapıldıktan sonra rektal yolla seminal veziküllere nazikçe baskı yapılarak semenin akışı gözlemlenir. Mesanenin irrigasyon sıvısı ile doldurulması, seminal veziküllere baskı yapmayı kolaylaştıracaktır. Sıvı akışı olmaması durumunda, verumontanumdan küçük bir parça daha alınır ve baskı tekrarlanır. Tecrübeli cerrahlar tarafından dikkatli bir şekilde yapılan TUR-ED'nin komplikasyonları son derece nadirdir. Rezeksiyon,

verumontanumun çok proksimalinden yapılırsa mesane boynu zarar görebilir ve postoperatif dönemde retrograd ejakülasyon oluşabilir. Verumontanumun çok distalinden yapılır ise, eksternal sfinkter zarar görebileceği için üriner inkontinans riski oluşabilir. Rezeksiyondan sonra ortaya çıkan aşırı fibrozis durumu tıkanıklığın tekrarlamasına neden olacaktır ve yeniden TUR-ED yapılmasını gerektirir. TUR-ED yapılan hastaların takibinde reflüye bağlı olarak seminal veziküllerin idrar ile kontamine olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda, idrar yaptıktan sonra damlama şikayeti görülebilir. Hastalara işlemden sonra 7-10 gün cinsel aktivitede bulunmaması önerilmelidir. Ejakülasyon sonrasında hematospermi görülebileceği ve kendiliğinden bu durumun düzeleceği konusunda hastalar önceden uyarılmalıdır. Rezeksiyondan bir ay sonra semen analizi yapılarak tedavinin etkinliği kontrol edilir (140,144). Ejakülatuar kanal tıkanıklığına bağlı olarak TUR-ED yapılan hastalardaki semen parametrelerindeki iyileşme ve gebelik oranları farklılıklar göstermektedir. Johnson ve arkadaşları, TUR-ED yapılan semptomatik ejakülatuar kanal tıkanıklığı olan hastaların, işlem öncesi 1.1 cc olan ortalama semen hacminin TUR-ED yapıldıktan sonra 2.3 cc'ye çıktığını bildirmişler (144). Netto ve arkadaşları ise, başarının tıkanıklığın nedenine bağlı olduğunu ve konjenital nedenlerle ortaya çıkan tıkanıklıklarda, semen parametrelerindeki düzelmenin ve gebelik oranlarının edinsel nedenlere bağlı olan tıkanıklık grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Her iki grupta da aynı komplikasyon oranları bildirilmişken, konjenital tıkanıklık olan grupta daha minör komplikasyonlar gerçekleşmiştir

(159). Kadioğlu ve arkadaşları, TUR-ED cevabının tıkanıklığın derecesine bağlı olduğunu ve semen parametrelerindeki düzelmenin, kısmi tıkanıklığı olan hastalarda (%94) tam tıkanıklığı olanlara (%59) göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (141). Konjenital, iki taraflı vaz deferens yokluğunda, perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) sonrası elde edilen spermler ile IVF veya ICSI uygundur.

Sonuç olarak semenin fiziksel özelliklerindeki değişikliklerin spermin bir mikroortamdan kadın üreme organlarına geçişinde ve ilerleyişinde etkisinin olduğu görülmektedir. Ejakülata görünüm, hacim, koagülasyon, likefaksiyon ve pH gibi fiziksel özelliklerinin analizi, seminal vezikül ve prostat gibi aksesuar seks bezlerinin sekretuar aktivitelerini araştırmada kullanılacak parametrelerdir. Koagülasyonun olmaması, likefaksiyonun erken olması, düşük veya aşırı hacim, viskozite azlığı veya fazlalığı ve pH değerinin <7.2 olması, seminal vezikül işlev bozukluğunu; gecikmiş likefaksiyon, aşırı hacim, viskozite artışı ve pH değerinin >8.0 olması ise prostat işlev bozukluğunu gösterebilmektedir. Semen pH'ı prostat ve seminal vezikül işlev bozukluğunun güçlü bir öngörücüsüdür. Klinik kullanımda, semenin fiziksel özellikleri aksesuar bezlerin işlev bozukluklarını araştırmada kullanışlı olabilir. Bu bulgular, prostat işlev bozukluğundan ziyade seminal veziküllerin işlev bozukluğunu daha fazla işaret etmesine rağmen bu durum tam olarak aydınlığa kavuşturulmamıştır.

Kaynaklar

1. Lay MF, Richardson ME, Boone WR, Bodine AB, Thurston RJ. Seminal plasma and IVF potential. *Biochemical of seminal plasma of males from in vitro fertilization couples*. *J Assist Reprod Genet*. 2001;18:144-50.
2. Esfandiari N, Burjaq H, Gotlieb L, Casper RF. Seminal hyperviscosity is associated with poor outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a prospective study. *Fertil Steril*. 2008;90:1739-43.
3. Overstreet JW, Coats C, Katz DF, Hanson FW. The importance of seminal plasma for sperm penetration of human cervical mucus. *Fertil Steril*. 1980;34:569-72.
4. Clavert A, Montagnon D, Cranz C, Rumpler Y. Soluble seminal fluid proteins from various animal species. *Arch Androl*. 1985;14:177-9.
5. Jones R, Mann T, Sherins R. Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa, spermicidal properties of fatty acid peroxides, and protective action of seminal plasma. *Fertil Steril*. 1979;31:531-7.
6. Huret JL. Nuclear chromatin decondensation of human sperm: a review. *Arch Androl*. 1986;16:97-109.
7. Weiske WH. Minimal invasive Vasektomie mittels Fulgurations technik. Erfahrungen bei 1000 Patienten in 12 Jahren. *Urologe*. 1994;34:448-52.
8. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
9. Coffey D. What is the prostate and what is its function? In: Robaire B, Pryor JL, Trasler JM, editors. *Handbook of andrology*. Lawrence, KS: Allen Press, 1995:21-4.
10. Comhaire FH, Mahmoud AM, Depuydt CE, Zalata AA, Christophe AB. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update*. 1999;5:393-8.
11. Gonzales GF. Function of seminal vesicles and their role on male fertility. *Asian J Androl*. 2001;3:251-8.
12. Carpino A, Sisci D, Aquila S, Salerno M, Siciliano L, Sessa M, et al. Adnexal gland secretion markers in unexplained asthenozoospermia. *Arch Androl*. 1994;32:37-43.
13. Andrade-Rocha FT. Physical analysis of ejaculate to evaluate the secretory activity

- of the seminal vesicles and prostate. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43:1203-10.
14. Jequier AM. The Anatomy and physiology of the male genital tract. *Male Infertility: A Guide for the Clinician*, Malden, MA, USA: Blackwell Science, Inc. 2000;8-26.
 15. Ahlgren G, Rannevik G, Lilja H. Impaired secretory function of the prostate in men with oligo-asthenozoospermia. *J Androl.* 1995;16:491-8.
 16. Van Dreden P, Carlo A, Rousseau A. Human seminal plasma fibrinolytic activity. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:21-8.
 17. Lwaleed BA, Greenfield R, Stewart A, Birch B, Cooper AJ. Seminal clotting and fibrinolytic balance: a possible physiological role in the male reproductive system. *Thromb Haemost.* 2004;92:752-66.
 18. Tauber PF, Zaneveld LJ. Coagulation and liquefaction of human semen. In: *Biochemical Andrology*. ESE Hafez, ed., St. Louis: Mosby, 1981:153-66.
 19. Amelar RD. Coagulation, liquefaction and viscosity of human semen. *J Urol.* 1962;87:187-90.
 20. Daunter B, Hill R, Hennessey J, Mackay EV. Seminal plasma biochemistry. I. Preliminary report: a possible mechanism for the liquefaction of human seminal plasma and its relationship to spermatozoal motility. *Andrologia.* 1981;13:131-41.
 21. Lwaleed BA, Goyal A, Delves GH, Cooper AJ. Seminal hemostatic factors: then and now. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:3-12.
 22. Tauber PF, Propping D, Schumacher DFB, Zaneveld LJ. Biochemical aspects of the coagulation and liquefaction of human semen. *J. Androl.* 1980;1:280-8.
 23. Mandal A, Bhattacharyya AK. Studies on the coagulational characteristics of human ejaculates. *Andrologia.* 1985;17:80-6.
 24. Wang ZJ. Molecular mechanism of epididymal protease inhibitor modulating the liquefaction of human semen. *Asian J Androl.* 2008;10:770-5.
 25. Lilja H, Abrahamsson PA, Lundwall A. Semenogelin, the predominant protein in human semen. Primary structure and identification of closely related proteins in the male accessory sex glands and in the spermatozoa. *J Biol Chem.* 1989;264:1894-900.
 26. Mandal A, Bhattacharyya AK. Isolation of the predominant coagulum protein of human semen before liquefaction. *Hum Reprod.* 1994;9:320-4.
 27. Robert M, Gagnon C. Semenogelin I: a coagulum forming, multifunctional seminal vesicle protein. *Cell Mol Life Sci.* 1999;55:944-60.
 28. Robert M, Gagnon C. Sperm motility inhibitor from human seminal plasma: association with semen coagulum. *Hum Reprod.* 1995;10:2192-7.
 29. Tauber PF, Zaneveld LJD, Propping D, Schumacher GFB. Components of human split ejaculates. 11. Enzymes and proteinase inhibitors. *J. Reprod. Fertii.* 1976;46:165.
 30. Richardson RT, Sivashanmugam P, Hall SH, Hamil KG, Moore PA, Ruben SM, et al. Cloning and sequencing of human Eppin: a novel family of protease inhibitors expressed in the epididymis and testis. *Gene.* 2001;270:93-102.
 31. Fernandez JA, Heeb MJ. Role of protein C inhibitor and tissue factor in fertilization. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:13-20.
 32. Lundwall A, Brattsand M. Kallikrein-related peptidases. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65:2019-38.
 33. Mendeluk G, González Flecha FL, Castello PR, Bregni C. Factors involved in the biochemical etiology of human seminal plasma hyperviscosity. *J Androl.* 2000;21:262-7.
 34. Lilja H, Laurell B. Liquefaction of coagulated human semen. *Scand J Clin Lab Invest.* 1984;44:447-52.
 35. Mandal A, Batabyal SK, Bhattacharyya AK. Prolactin and α -1,4-glucosidase activity in normal and poorly coagulated human semen. *Int J Androl.* 1991;14:159-66.
 36. Menkveld R. The basic semen analysis. In: *Male Infertility: Diagnosis and Treatment*, S.C. Oehninger, Abingdon, UK: Informa Ltd. 2007;141-71.
 37. Lukac J, Koren E. Mechanism of liquefaction of the human ejaculate. II. Role of collagenase-like peptidase and seminal proteinase. *J Reprod Fertii.* 1979;56:501-6.

38. Bjartell A, Malm J, Moller C, Gunnarsson M, Lundwell A, Lilja H. Distribution and tissue expression of semenogelin I and II in man as demonstrated by in situ hybridization and immunocytochemistry. *J Androl.* 1996;17:17-26.
39. Pampalakis G, Sotiropoulou G. Tissue kallikrein proteolytic cascade pathways in normal physiology and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2007;1776:22-31.
40. Emami N, Diamandis EP. New insights into the functional mechanisms and clinical applications of the kallikrein-related peptidase family. *Mol Oncol* 2007;1:269-87.
41. Borgono CA, Michael IP, Diamandis EP. Human tissue kallikreins: physiologic roles and applications in cancer. *Mol Cancer Res.* 2004;2:257-80.
42. Shaw JL, Diamandis EP. Distribution of 15 human kallikreins in tissues and biological fluids. *Clin Chem.* 2007;53:142332.
43. Robert M, Gibbs BF, Jacobson E, Gagnon C. Characterization of prostate-specific antigen proteolytic activity on its major physiological substrate, the sperm motility inhibitor precursor/semenogelin I. *Biochemistry.* 1997;36:3811-19.
44. Emami N, Diamandis EP. Human kallikrein-related peptidase 14 (KLK14) is a new activator component of the KLK proteolytic cascade. Possible function in seminal plasma and skin. *J Biol Chem.* 2007;8:283:3031-41.
45. Emami N, Scorilas A, Soosaipillai A, Earle T, Mullen B, Diamandis EP. Association between kallikrein-related peptidases (KLKs) and macroscopic indicators of semen analysis: their relation to sperm motility. *Biol Chem.* 2009;390:921-9.
46. Montagnon D, Valtat B, Vignon F, Kollback MH. Secretory proteins of human seminal vesicles and their relationship to lipids and sugars. *Andrologia.* 1990;22:193-205.
47. Dandekar SP, Harikumar P. Seminal profiles of lysosomal enzymes in normal and infertile men. *J Postgrad Med.* 1997;43:33-7.
48. Montagnon D, Clavert A, Cranz C. Fructose, proteins and coagulation in human seminal plasma. *Andrologia.* 1982;14:434-9.
49. Yang GZ, Zhu PY, Hu YA, Ge YF. Examination and significance of seminal prostate specific antigen in infertile patients. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2003;9:596-8.
50. Yoshida K, Kawano N, Yoshiike M, Yoshida M, Iwamoto T, Morisawa M. Physiological roles of semenogelin I and zinc in sperm motility and semen coagulation on ejaculation in humans. *Mol Hum Reprod.* 2008;14:151-6.
51. Lwaleed BA, Goyal A, Greenfield RS, Cooper AJ. Seminal thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor: a regulator of liquefaction. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007;18:449-54.
52. Mao SS, Cooper CM, Wood T, Shafer JA, Gardell SJ. Characterization of plasmin-mediated activation of plasma procarboxypeptidase B. Modulation by glycosaminoglycans. *J Biol Chem.* 1999;274:35046-52.
53. Lwaleed BA, Greenfield R, Royle E, Birch B, Cooper AJ. Seminal factor VIII and von Willebrand factor: a possible role of the conventional clotting system in human semen? *Int J Androl.* 2005;28:31-38.
54. Van Dreden P, Gonzales J, Poirot C. Human seminal fibrinolytic activity: specific determinations of tissue plasminogen activator and urokinase. *Andrologia.* 1991;23:29-33.
55. Matsuda Y, Oshio S, Yazaki T, Umeda T, Akihama S. The effect of some proteinase inhibitors on liquefaction of human semen. *Hum Reprod.* 1994;9:664-8.
56. Taşçı Aİ, Samastı M. Semen Analizi. *İnfertilitede laboratuvar ve uygulamalar. Gümmüş Ofset; İstanbul; 1997:1-33.*
57. Haugen TB, Grotmol T. pH of human semen. *Int J Androl.* 1998;21:105-8.
58. Meares EM Jr. Prostatitis syndromes: new perspectives about old woes. *J Urol.* 1980;123:141-7.
59. Harraway C, Berger NG, Dubin NH. Semen pH in patients with normal versus abnormal sperm characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1045-7.
60. Jequier AM, Crich JP. Semen Analysis, a Practical Guide. Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK, 1986.

61. Mortimer D. *Practical Laboratory Andrology*. Oxford University Press, Oxford, UK, 1994.
62. Chaudhari AR, Singh R, Bhat KS, Ingley KN. pH of semen in normal and abnormal ejaculates. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1990;34:285-6.
63. Cooper TG, Jockenhövel F, Nieschlag E. Variations in semen parameters from fathers. *Hum Reprod*. 1991;6:859-66.
64. Sofikitis NV, Miyagawa I. Endocrinological, biophysical, and biochemical parameters of semen collected via masturbation versus sexual intercourse. *J Androl*. 1993;14:366-73.
65. Blackwell JM, Zaneveld LJD. Effect of abstinence on sperm acrosin, hypoosmotic swelling, and other semen variables. *Fertil and Steril*. 1992;58:798-802.
66. Barak M, Calderon I, Abramovici H, Gruener N, Yavez H, Paz G, Homonnai ZT. The use of a seminal vesicle specific protein (MHS-5 antigen) for diagnosis of agenesis of vas deferens and seminal vesicles in azoospermic men. *J Androl*. 1994;15:603-7.
67. Balerna M, Nutini L, Eppenberger U, Campana A. Technology and instrumentation for semen analyses and AIH/AID. Effect of plastic and glass on sperm motility, pH, and oxidation. *Archives of Andrology*. 1985;15:225-30.
68. Bhushan S, Pandey RC, Singh SP, Pandey DN, Seth P. Some observations on human semen analysis. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1978;22:393-6.
69. Wichmann L, Isola J, Tuohimaa P. Prognostic variables in predicting pregnancy. A prospective follow up study of 907 couples with an infertility problem. *Hum Reprod*. 1994;9:1102-8.
70. Arienti G, Carlini E, Nicolucci A, Cosmi EV, Santi F, Palmerini CA. The motility of human spermatozoa as influenced by prostasomes at various pH levels. *Biol Cell*. 1999;91:51-4.
71. Weiske WH, Sälzler N, Schroeder-Printzen I, Weidner W. Clinical findings in congenital absence of the vasa deferentia. *Andrologia*. 2000;32:13-8.
72. Daudin M, Bieth E, Bujan L, Massat G, Pontonnier F, Mieusset R. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril*. 2000;74:1164-74.
73. Jarow JP. Male Infertility. In: Walsh PC, editor. *Volume 2: Campbell's urology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007;1390.
74. Elzanaty S, Malm J, Giwercman A. Viscosity of seminal fluid in relation to the epididymal and accessory sex gland function and its impact on sperm motility. *Int J Androl* 2004;27:94-100.
75. Moon KH, Bunge RG. Observations on the biochemistry of human semen. *Fertil Steril*. 1968;19:977-81.
76. Elia J, Delfino M, Imbrogno N, Capogreco F, Lucarelli M, Rossi T, Mazzilli F. Human semen hyperviscosity: prevalence, pathogenesis and therapeutic aspects. *Asian J Androl*. 2009;11:609-15.
77. Gopalkrishnan K, Padwal V, Balaiah D. Does seminal fluid viscosity influence sperm chromatin integrity? *Arch Androl*. 2000;45:99-103.
78. Moulik S, Gopalkrishnan K, Hinduja IN, Shahani K. Presence of sperm antibodies and association with viscosity of semen. *Hum Reprod* 1989;4:290-1.
79. Gonzales GF, Kortebani G, Mazzolli AB. Hyperviscosity and hypofunction of the seminal vesicles. *Arch Androl*. 1993;30:63-8.
80. Esfandiari N, Gotlieb L, Casper RF. Seminal hyperviscosity is associated with poor outcome of controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: a prospective study. *Int J Fertil Womens Med*. 2006;51:21-7.
81. Curi SM, Ariagno JI, Chenlo PH, Mendeluk GR, Pugliese MN, Sardi Segovia LM, Repetto HE, Blanco AM. Asthenozoospermia: analysis of a large population. *Arch Androl*. 2003;4:343-9.
82. Siciliano L, Tarantino P, Longobardi F, Rago V, De Stefano C, Carpino A. Impaired seminal antioxidant capacity in human semen with hyperviscosity or oligoasthenozoospermia. *J Androl*. 2001;22:798-803.

83. Mortimer D, Templeton A, Lenton FA, Coleman RA. Semen analysis parameters and their interrelationship is suspected in infertile men. *Arch Androl.* 1982;8:165-71.
84. Teague NS, Boyasky S, Glinu JF. Interference of human spermatozoa motility by *Escherichia coli*. *Fertil Steril.* 1971;22:281-5.
85. Upadhyaya M, Hibbard BM, Walkey SM. Use of sputolysin for liquefaction of viscid human semen. *Fertil Steril.* 1981;35:657-61.
86. Lundwall A, Bjartell A, Olsson AY, Malm J. Semenogelin I and II, the predominant human seminal plasma proteins, are also expressed in non-genital tissues. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:805-10.
87. Robert M, Gagnon C. Purification and characterization of the active precursor of a human sperm motility inhibitor secreted by the seminal vesicles: identity with semenogelin. *Biol Reprod.* 1996;55:813-21.
88. Cohen J, Aafjes JH. Proteolytic enzymes stimulate human spermatozoal motility and in vitro hamster egg penetration. *Life Sciences.* 1982;30:899-904.
89. Aafjes JH, Blijenberg BG, Wolffensperg-Van Oort HJ, Schenck PE. Enzyme activity of human ejaculates, relation with abnormal liquefaction. *Andrologia.* 1985;17:87-91.
90. Dube JY, Gaudreault D, Tremblay RR. The concentration of immunoreactive prostate specific antigen is not decreased in viscous semen samples. *Andrologia.* 1989;21:136-9.
91. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest.* 1985;76:1899-903.
92. Carpino A, Siciliano L. Unaltered protein pattern/genital tract secretion marker levels in seminal plasma of highly viscous human ejaculates. *Arch Androl.* 1998;41:31-5.
93. Frenette G, Tremblay RR, Dube JY. Zinc binding to major human seminal coagulum proteins. *Arch Androl.* 1989;23:155-63.
94. Bjorndahl L, Kvist V. Influence of seminal vesicular fluid on zinc content in humans sperm chromatin. *Int J Androl.* 1990;13:232-7.
95. Gorczyca W, Traganos F, Jesionowska H, Darzynkiewicz Z. Presence of DNA strand breaks and increased sensitivity of DNA in situ to denaturation in abnormal human sperm cells: analogy to apoptosis of somatic cells. *Exp Cell Res.* 1993;207:202-5.
96. Manicardi GC, Bianchi PG, Pantano S, Azzone P, Bizzaro D, Bianchi U. Presence of endogenous nicks in DNA of ejaculated human spermatozoa and its relationship to chromomycin A3 accessibility. *Biol Reprod.* 1995;52:864-7.
97. Larson KL, DeJonge CJ, Barnes AM, Jost LK, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2000;15:1717-22.
98. Chitale AS, Rathaur R. Nuclear decondensation of sperm level and failure at in vitro fertilization: an ultrastructural study. *Hum Reprod.* 1995;10:594-8.
99. Gopalkrishnan K, Hinduja IN, Anand Kumar TC. In-vitro decondensation of nuclear chromatin of human spermatozoa: assessing fertilizing potential. *Arch Androl.* 1991;27:43-50.
100. Ron-El R, Nachum H, Herman A. Delayed fertilization and pre embryonic development associated with impaired semen quality. *Fertil Steril.* 1991;55:338-44.
101. Glass RH, Mrouch A. The post-coital test and semen analysis. *Fertil Steril.* 1967;18:314-7.
102. Gersh I. Pancreatic dornase for liquefaction of viscid human semen. *Fertil Steril.* 1970;21:147-50.
103. Kret B, Milad M, Jeyendran RS. New discriminatory level for glucosidase activity to diagnose epididymal obstruction or dysfunction. *Arch Androl.* 1995;35:29-33.
104. Chapdelaine P, Tremblay RR, Dube JY. Purification and properties of neutral α -1,4-glucosidase from human seminal plasma. *Archives of Andrology.* 1989;3:153-61.
105. Rossi T, Grandoni F, Mazzilli F, Quattrucci S, Antonelli M, et al. High frequency of (TG)mTn variant tracts in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

- gene in men with high semen viscosity. *Fertil Steril*. 2004;82:1316-22.
106. Liu X, Qin W, Yin D. Biochemical relevance between oxidative/ carbonyl stress and elevated viscosity of erythrocyte suspensions. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31:14956.
 107. Aydemir B, Onaran I, Kiziler AR, Alici B, Akyolcu MC. The influence of oxidative damage on viscosity of seminal fluid in infertile men. *J Androl*. 2008;29:41-6.
 108. Fraczek M, Kurpisz M. Inflammatory mediators exert human spermatozoa. *J Androl*. 2007;28:325-33.
 109. Aitken RJ, Buckingham D, Harkiss D. Use of a xanthine oxidase free radical generating system to investigate the cytotoxic effects of reactive oxygen species on human spermatozoa. *J Reprod Fertil*. 1993;97:441-50.
 110. Alkan I, Simsek F, Haklar G, Kervancıoğlu E, Özveri H, Yalcin S, Akdas A. Reactive oxygen species production by the spermatozoa of patients with idiopathic infertility: relationship to seminal plasma antioxidants. *J Urol*. 1997;157:140-43.
 111. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*. 1994;233:357-63.
 112. Lin MC, Tsai TC, Yang YS. Measurement of viscosity of human semen with a rotational viscometer. *J Formos Med Assoc*. 1992;91:419-23.
 113. Traverso N, Menini S, Maineri EP, Patriarca S, Odetti P, Cottalasso D, Marinari UM, Pronzato MA. Malondialdehyde, a lipoperoxidation-derived aldehyde, can bring about secondary oxidative damage to proteins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:890-5.
 114. Ingemansson T, Kaufmann P, Ekstrand B. Multivariate evaluation of lipid hydrolysis and oxidation data from light and dark muscle of frozen stored rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Agric Food Chem*. 1995;43:2046-52.
 115. Mendeluk GR, Blanco AM, Bregni C. Viscosity of human seminal fluid: role of lysozyme. *Arch Androl*. 1997;38:7-11.
 116. Munuce MJ, Bregni C, Carizza C, Mendeluk G. Semen culture, leukocytospermia, and the presence of sperm antibodies in seminal hyperviscosity. *Arch Androl*. 1999;42:21-8.
 117. Wang Y, Liang CL, Wu JQ, Xu C, Qin SX, et al. Do Ureaplasma urealyticum infections in the genital tract affect semen quality? *Asian J Androl*. 2006;8:562-8.
 118. Amelar RD, Dubin L. Special problems in management In *Male Infertility*: Editor: Amelar RD. Philadelphia: WB Saunders Company; 1977;191-214.
 119. Zavos PM, Zarmakoupis- Zavos PN, Correa JR. Effect of treatment of seminal viscosity difficulties with α -chymotrypsin on the recovery of spermatozoa for assisted reproductive technologies: comparison between the Sperm Prep filtration and Percoll gradient centrifugation methods. *Middle East Fertil Soc J*. 1997;2:223-9.
 120. Honea KL, Houserman VL, Merryman DC, Free DA, Stringfellow SE. Effect of limited proteolysis with α -chymotrypsin on semen with an abnormal sperm penetration assay and possible application for in vitro fertilization or intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet*. 1993;10:255-60.
 121. Mortimer D. Sperm recovery techniques to maximize fertilizing capacity. *Reprod Fertil Dev*. 1994;6:25-31.
 122. Sigman M, Jarow JP. *Male Infertility*. In: A. Wein, ed. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: Saunders; chap. 2006;19.
 123. Carlsen E, Petersen JH, Andersson AM, et al. Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. *Fertil Steril*. 2004;82:358-66.
 124. Sonksen J, Ohl DA, Wedemeyer G. Sphincteric events during penile vibratory ejaculation and electro-ejaculation in men with spinal cord injuries. *J Urol*. 2001;165:426-9.
 125. Bruschini H, Schmidt RA, Tanagho EA. Studies on the neurophysiology of the vas deferens. *Invest Urol*. 1977;15:112-6.
 126. Böhlen D, Hugonnet CL, Mills RD, et al. Five meters of H(2)O: the pressure at the urinary bladder neck during human ejaculation. *Prostate*. 2000;44:339-41.

127. Cooper TG, Brazil C, Swan SH, Overstreet JW. Ejaculate volume is seriously underestimated when semen is pipetted or decanted into cylinders from the collection vessel. *Journal of Andrology*. 2007;28:1-4.
128. Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M, Hoshino T, Baba K, Matsushita T, Tanaka SN, Naka M, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Hum Reprod*. 2006;21:760-5.
129. Thomas AJ Jr, Ejaculatory dysfunction. *Fertil Steril*. 1983;39:445-54.
130. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*. 2004;1:58-65.
131. Stadler T, Bader M, Uckert S, et al. Adverse effects of drug therapies on male and female sexual function. *World J Urol*. 2006;24:623-9.
132. Miner M, Rosenberg MT, Perelman MA. Treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and its impact on sexual function. *Clin Ther*. 2006;28:13-25.
133. Terrone C, Castelli E, Aveta P, et al. Iatrogenic ejaculation disorders and their prevention. *Minerva Urol Nefrol*. 2001;53:19-28.
134. Sexton WJ, Jarow JP. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. *Urology*. 1997;49:508-13.
135. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int*. 2006;97:34-45.
136. Ariagno JI, Mendeluk GR, Pugliese MN, et al. The only presence of sperm in urine does not imply retrograde ejaculation. *Arch Androl*. 2005;51:431-6.
137. Sigman M, Boyle K, Jarow JP. Prevalence of sperm in the post-ejaculatory urine of fertile and subfertile men. *Urology*. 2008;71:110-2.
138. Pryor JP, Hendry WF. Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients. *Fertil Steril*. 1991;56:725-30.
139. Goldwasser BZ, Weinerth JL, Carson CC. Ejaculatory duct obstruction: the case for aggressive diagnosis and treatment. *J Urol*. 1985;134:964-66.
140. Paick JS. Transurethral resection of the ejaculatory duct. *Int J Urol*. 2000;7:42-7.
141. Kadioglu A, Cayan S, Tefekli A, Orhan I, Engin G, Turek PJ. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? *Fertil Steril*. 2001;76:138-42.
142. Fisch H. Transurethral resection of the ejaculatory ducts. *Curr Surg Techn Urol*. 1992;5:2-7.
143. Silber SJ. Ejaculatory duct obstruction. *J Urol*. 1980;124:294-7.
144. Johnson CW, Bingham JB, Golubov ET, Fisch H. Transurethral resection of the ejaculatory ducts for treating ejaculatory symptoms. *BJU Int*. 2005;95:117-9.
145. Johnson CW, Bingham JB, Golubov ET, Fisch H. Transurethral resection of the ejaculatory ducts for treating ejaculatory symptoms. *BJU Int*. 2005;95:117-9.
146. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril*. 1993;59:393-7.
147. Jarow JP. Transrectal ultrasonography of infertile men. *Fertil Steril*. 1993;60:1035-9.
148. Lawler LP, Cosin O, Jarow JP, Kim HS. Transrectal US-guided seminal vesiculography and ejaculatory duct recanalization and balloon dilation for treatment of chronic pelvic pain. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:169-73.
149. Orhan I, Onur R, Cayan S, Koksall IT, Kadioglu A. Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. *BJU Int*. 1999;84:1050-3.
150. Weintraub MP, De Mouy E, Hellstrom WJ. Newer modalities in the diagnosis and treatment of ejaculatory duct obstruction. *J Urol*. 1993;150:1150-54.
151. McMahon S. An anatomical study by injection technique of the ejaculatory ducts and their relations. *J Urol*. 1938;39:422-43.
152. Carter SS, Shinohara K, Lipshultz LI. Transrectal ultrasonography in disorders of the seminal vesicles and ejaculatory ducts. *Urol Clin North Am*. 1989;16:773-90.
153. Orhan I, Duksal I, Onur R, Balci TA, Poyraz K, Firdolas F, Kadioglu A. Technetium Tc 99m sulphur colloid seminal vesicle scintigraphy: a novel approach for the di-

- agnosis of the ejaculatory duct obstruction. *Urology*. 2008;71:672-6.
154. Kirkali Z, Yigitbasi O, Diren B, Hekimoglu B, Ersoy H. Cysts of the prostate, seminal vesicles and diverticulum of the ejaculatory ducts. *Eur Urol*. 1991;20:77-80.
 155. Ohl DA, Wolf LJ, Menge AC, et al. Electroejaculation and assisted reproductive technologies in the treatment of anejaculatory infertility. *Fertil Steril*. 2001;76:1249-55.
 156. Arafa M, El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med*. 2008;5:194-8.
 157. Suominen JJ, Kilkku PP, Taina EJ, et al. Successful treatment of infertility due to retrograde ejaculation by instillation of serum-containing medium into the bladder. A case report. *Int J Androl*. 1991;14:87-90.
 158. Hotchkiss RS, Pinto AB, Kleegman S. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil Steril*. 1954;6:37-42.
 159. Netto NR, Esteves SC, Neves PA. Transurethral resection of partially obstructed ejaculatory ducts: Seminal parameters and pregnancy outcomes according to the etiology of obstruction. *J Urol*. 1998;159:2048-53.

Sperm Motilite Bozuklukları

Dr. Tahsin Turunç, Dr. Sezgin Güvel

Normal sağlıklı bir erkekte fertilitenin sorunsuz sağlanabilmesi için spermatozoanın yeterli sayıda ve normal bir morfolojide olması kadar normal bir harekette sahip olması da büyük bir önem taşır. Sperm hareket bozukluğu (astenozoospermi) izole olarak ortaya çıkabileceği gibi daha çok sperm şekil bozukluğu ve sayı azlığı ile beraber (oligoastenoteratozoospermi) görülmektedir. İzole sperm hareket bozukluğu daha çok spermin flajellumundaki problemlere bağlı görülürken kombine bozuklukların görülme nedeni multifaktöriyeldir.

Normal sperm motilitesinin gerçekleşmesi için birtakım fizyolojik olayların düzenli bir şekilde işlemesi gerekir. Spermde flajellum'un hareketini sağlayan yapı aksonemdir. Aksonem, dışta 9 adet tubulin dimerlerden oluşur ve bu dimerlerin her biri radyal uzantı vererek santral mikrotübüllere bağlanır. Mikrotübül ikililerden çıkan iç ve dış güç kolları aksonemin bükülmesinden sorumludur. Flajellum hareketine neden olan enzimatik olaylar iç ve dış güç kollarında gerçekleşir. Bu enzimatik olaylar magnezyum bağımlı olan adenozin trifosfataza (ATPaz) bağılı olarak ortaya çıkar. İnsan sperminin güç kollarında

yüksek moleküler ağırlıklı ATP üniteleri bulunur. ATPaz ile ATP'nin hidrolize uğraması sonrasında açığa çıkan kimyasal enerji kinetik enerjiye dönüşerek flajellum hareketi oluşmaktadır (1).

İnsanlarda sperm motilitesinin regülasyonu birkaç faktöre bağılı olarak gerçekleşir. Memelilerde sperm motilitesinin aktive edilmesi için siklik adenozin monofosfat (cAMP) bağımlı fosforilasyonun olması gerekir. Normalde spermier ortamda ATP bulunması ve ATPaz ile hidroliz oluşması sonrasında düşük bir motilite kazanırlar. Spermierin reaktivasyon çözeltilerine cAMP'nin eklenmesinin motiliteyi belirgin derecede arttırdığı gösterilmiştir (2). Ortama kalsiyum eklenmesinin ise motiliteyi indüklediği ve doza bağımlı olarak spermdeki cAMP miktarını arttırdığı saptanmıştır. Sperm motilitesinin başlatılması ve sürdürülmesinde ATP, ATPaz yoğunluğu, cAMP ve kalsiyum ile birlikte ortamdaki pH, adenilat siklaz ve serin proteaz enzimlerinin de önemli bir yeri vardır (3). Seminal plazma içerisinde ise sperm motilitesini olumlu yönde etkilediği bilinen çinko, fruktoz, laktat ürünleri ve prostaglandinlerin bulunduğu bilinmektedir.

Spermatozoanın hareket kazanması için gerekli olan en önemli basamak olan aksonem gelişimi testiste gerçekleşmesine rağmen sperm aktif hareketli hale gelmesi için epididimin varlığı şarttır. Epididim içerisindeki sperm hareketi epididimdeki kontraksiyonlara ve hidrostatik basınç artışına bağlı görülür. Sperm epididimden geçerken motiliteyi indükleyen şu basamaklar gerçekleşir;

- Sperm kuyruğu ile çekirdek arasında disülfid bağları oluşur
- Sperm membranındaki sülfhidril grupları okside olur
- Glikoliz kapasitesi artar
- Adenilat siklaz aktivitesi artar
- Membran fosfolipid içeriği değişir (4).

Sperm Analizi

Sperm motilitesinin sağlıklı değerlendirilebilmesi için WHO 2010 semen analizinde belirtildiği gibi semen örneği mümkünse laboratuvar içinde özel bir odada 2-7 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yolu ile geniş ağızlı bir kap içerisinde toplanmalıdır. Eğer örnek laboratuvar şartlarında verilemiyorsa bir saat içerisinde ve 20-37°C'lik ısı aralığında getirilmesi şartı ile ev ortamında da verilebilir. Semen örneği verildikten sonra mikrobiyolojik incelemeye başlanmasına kadar geçen süre ise 3 saati geçmemelidir.

WHO 2010 ölçütlerine göre hareket ile ilgili parametreler değerlendirilirken sperm aglütinasyonu da dikkatle incelenmelidir. Aglütinasyon; hareketli spermelerin birbirlerine yapışması anlamına gelmektedir, spermelerin yapışmaları kuyruk-kuyruk, orta bölüm-orta bölüm, baş-baş şeklinde olabileceği gibi baş-gövde ve baş-kuyruk gibi karışık olabilir. Normalde hareketli spermelerin birbirlerine yapışmaları beklenmez.

Eğer hareketli olmayan spermeler mukus iplikçiklerine, debris, nonsperm hücrelere ya da diğer spermelere yapışıyorlarsa buna "nonspesifik agregasyon" denir ve bu durum sperm analizinde belirtilmelidir. Aglütinasyon tanısının konulabilmesi için randomize bakılan 10 mikroskopik alanın en az %5'inde yapışıklıkların olması gerekir. Spermelerde aglütinasyon, antisperm antikor varlığı ve immünolojik nedenli infertilitede görülebilmektedir.

Sperm motilitesi, sperm likeifiye olduktan hemen sonra (Tercihen ilk yarım saat içinde) değerlendirilmelidir. Sperm motilitesi değerlendirilirken sperm şu aşamalardan geçmesi gerekir; semen örneği iyice karıştırılır, karıştırılan semenden bir örnek alınır ve sperm bu örnek içinde olmasına dikkat edilir, semen yeniden karıştırılır, yaklaşık 20 µm yoğunlukta ıslak örnek hazırlanır. Hazırlanan örnekler ×200 ya da ×400 büyütmede faz-kontrast optik ile değerlendirilirler. En az 5 alanda en az 200 spermatozoanın sperm motilite bozukluğu açısından değerlendirilmesi gerekir.

Semen analizi tetkikinde daha önce (WHO 1999) hızlı ileri (A), yavaş ileri (B), ileri hareketli olmayan (C) ve hareketsiz (D) olmak üzere 4 ayrı kategoride incelenen sperm hareketleri WHO 2010 sınıflamasında ileri hareketli (progressive motility: PR), ileri hareketli olmayan (non-progressive motility: NP) ve hareketsiz (immotility: IM) olmak üzere 3 kategoride incelenmiştir. İleri hareketli spermelerin aktif harekete sahip olan, lineer bir şekilde ya da hızdan bağımsız olarak geniş bir çember etrafında hareketli olan spermeler oldukları belirtilmiştir. İleri hareketli olmayan spermeler ise ileri hareket dışında tüm hareketleri yapan spermeler olarak tanımlanmış-

lardır ve küçük bir çember etrafında yüzen, flajellar gücü ve baş hareketleri azalmış, ya da sadece flajellum hareketi olan spermiler olarak gösterilmişlerdir. İmmotil spermelerde ise hiç hareket bulunmaz. WHO 2010'da hızlı ve yavaş ileri hareketli spermatozoa (A+B) artık tek başlık altında ileri hareketli spermiler olarak toplanmış ve alt limit %50'den %32'ye düşürülmüştür. Böylece WHO, 1999'a göre verilen ve değerlendirilmelerinde güçlüklerle karşılaşılan hızlı ileri-yavaş ileri sperm sınıflaması ortadan kaldırılmıştır (5). WHO 2010 sınıflamasında ileri hareketli olmayanlar da dahil edildiğinde tüm hareketli spermilerin görülme yüzdesi alt limiti %40 olarak verilmiştir. Sperm motilitesi değerlendirilirken bizim için pratik öneme sahip olan sperm yüzdelerinin ileri hareketli (PR) ve total hareketli (PR+NP) spermilerin oranları olduğu bilinmelidir.

Kompüterize Sperm Analizi (CASA)

Kompüterize sperm analizi, özellikle sperm hareketini ölçmek amacıyla geliştirilmiş olan bir yöntemdir. Günümüze gelinceye kadar spermatozoa ile debris arasındaki ayrımı yapmaktaki güçlüklerinden dolayı semen analizi tetkiki için kompüterize sperm analizi kullanımı çok uygulanabilir değildi. Fakat, daha sonra özellikle floresan DNA boyaması ile ileri motil spermilerin gösterilmesi sonrasında bu yöntem yeniden uygulanmaya başlamıştır (6,7). Yeni geliştirilen tekniklerle birlikte CASA'da sperm motilitesi ile beraber sperm konsantrasyonu ve sperm sayısı da değerlendirilebilmektedir. Bu yöntemin manuel metoda iki üstünlüğü vardır; yöntemin hassasiyeti daha üstündür ve spermatozoanın kinetik parametrelerini (ileri hız ve hiperaktive motilite, hücrelerin diğer karakteristikleri) kanti-

tatif olarak daha iyi verir. CASA, motil sperm kinetiğini en iyi gösteren test araçtır. CASA ile sperm hareketinin değerlendirilmesi için ortamda en az 200 motil sperm bulunması gerekir. Mümkünse inceleme yapılırken sperm konsantrasyonu 2 milyon ile 50 milyon/ml arasında olmalıdır (7). İnceleme oda ısısında yapılmalıdır. İnceleme için minimum 1 saniye yeterli olabilmektedir (8). Bu yöntemde kısa aralıklarla bir sperm hücresinin kattığı yol ve sperm hareketleri otomatik olarak hesaplanır. Normalde bir sperm doğrusal hızı 25 $\mu\text{m}/\text{sn}$ olmalı ve en az spermelerin yarısının bu hızı geçmeleri gerekmektedir. CASA sisteminin spermelerden kaynaklanan elektrik sinyallerinin yazdırılması ve video görüntülerinin incelenmesi esasına dayalı bir prensibi vardır. Sperm pozisyonları ile ilgili yörlümler çizilerek hareket karakteristikleri hesaplanır. Yöntemin pahalı oluşu ve farklı CASA cihazlarının sperm hareket özelliklerini farklı matematik algoritmelerle belirlemeleri ve bu yöntemlerin tam olarak standardize edilememiş olması CASA'yı kısıtlayıcı özelliklerdendir.

Sperm Motilite Bozuklukları

İnfertil bir erkekte sperm motilite bozukluğu olduğunun söylenmesi için en az 2 sperm analizi tetkikinde ileri hareketli spermilerin, tüm spermilerin %32'sinden az olması ya da hareketli olan spermilerin ise tüm spermilerin %40'ından az olması gerekir. Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta, sperm uygun şartlarda alınıp alınmadığıdır. Ejakülat örneği hastane dışında ev ortamında verilmişse oda ısısında alınmış olması ve hastane laboratuvarından temin edilen kap içinde örneğin verilmiş olması gerekir. Transfer süresinin 1 saatten fazla olması sperm motilitesini yanlışlıkla

azalmış olarak gösterebilir. Eğer hasta mastürbasyon sırasında tükürük ya da sabun kullanmış ise bu maddelerin kontaminasyonu sperm motilitesini olumsuz etkiler. Laboratuvar ortamında sperm likeifiye olduktan hemen sonra sperm motilitesi değerlendirilmelidir.

Normal fertilitate potansiyeline sahip olan kişilerde spermlerin dişi üreme sistemine ulaşmaları için koit esnasında servikal mukusu rahat olarak geçmeleri gerekir. Servikal mukus içerisindeki spermilerin hareket kabiliyetlerinin değerlendirilmesi bize sperm motilite bozuklukları açısından faydalı bilgiler verebilir. Bu yüzden servikal mukus içerisindeki spermilerin değerlendirilmesi için çok sayıda test geliştirilmiştir. Eğer semen incelemesinde sperm hareketi yeterli değil ise servikal mukus içinde de aynı sorunlarla karşılaşmaktadır. Sperm motilite bozuklukları değerlendirilirken önemli bir sorun ortaya çıkmaktadır; sperm analizi tetkikinde sperm hareketi olmadığı belirtilmesine karşın hareketli olan sperm canlı olup olmadığı anlaşılabilir. Klasik sperm canlılık testlerinde sperm, ölü sperm içine girebilen ama hücre membranı sağlam canlı sperm tarafından tutulmayan boyalarla muamele edilirler. En yaygın eozin Y ve triptan boyaları kullanılır. Test sonucunda ölü sperm boyanır ama canlı sperm boyanmaz kalır. Astenoospermili hastalarda sperm canlılığını test eden hiposmolar şişme testi (HOST) ise basit, güvenilir ve pratik bir testtir. Bu testte fizyolojik maddeler kullanıldığı için testin spermatozoa için toksisitesi yoktur. Plazma membranı fonksiyonel olarak intakt olan spermatozoanın hasar verilmenden seçilmesini sağlar ve hipoozmotik bir ortama bırakılan canlı sperm sızı olarak kuyrukla-

rının şişmesi ile ölü spermlerden ayrılır (9). ICSI'de ejakülat spermi kullanımına karar vermek için en önemli parametre ejakülatta spermilerin canlılık oranıdır. Ejakülattaki spermelerde viabilite oranı düşük ve yumurta toplama işleminde elde edilen oosit sayısı az ise fertilizasyon başarısızlığını ve siklus iptalini önlemek için testiküler sperm tercih edilebilir. Ancak her iki durumda da ICSI için kullanılacak olan spermilerin HOST ile seçilmesi yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları sağlayacaktır.

Sperm motilite bozukluğu olan hastalarda öyküde doğuştan herhangi bir enzim eksikliğinin olup olmadığı bilinmesi, sinopulmoner bir hastalığın olup olmadığı sorgulanması, ürogenital sistem enfeksiyonu geçirip geçirmediğinin bilinmesi, antisperm antikoru pozitifliğine yol açabilecek tüm etyolojik faktörlerin araştırılması gerekir. Fizik muayenede ayrıntılı bir genital inceleme yapılmalıdır. Muayenede, uretral akıntı olup olmadığı değerlendirilmeli ve varsa gerekirse prostat masajı ile alınan prostat sekresyonu incelenmelidir. Sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi, varikozel varlığı, epididimlerin ve vazın palpe edilmesi, testislerin kıvamı ve büyüklüğünün incelenmesi önemlidir.

Sperm motilitesi bir çok faktöre bağlı olarak olumsuz etkilenir. Bazı hastalıklar izole olarak sperm motilitesini bozabilecekleri gibi daha sıklıkla görülen şekliyle sperm motilitesi ile beraber sperm sayısında azalma ve sperm morfolojisinde de bozulmaya yol açarlar. Özellikle sperm hareketi kötü olan spermier incelendikleri zaman bu spermier morfolojilerinin de bozulmuş olduğu görülmektedir (10). Sperm motilitesi yeterli miktarda ATP, aksonemal ATPaz, adenilat siklaz, kalsiyum, çinko, fruktoz gibi bazı ajanlar ve

hücre içi faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Hareketliliğin başlatılması ve sürdürülmesinde bu faktörler temel gereksinimdir. Bu temel gereksinimi etkileyebilecek herhangi bir dış faktör hareketliliği bozmaktadır. Hareketli sperm oranı arttıkça hamileliğin paralel olarak arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bir çalışmada intrauterin inseminasyon (IUI) sonucunda hamileliğin en önemli göstergesinin hareketli sperm sayısı olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmaya göre hareketli sperm sayısının $<1 \times 10^6$ olması durumunda hamilelik oranı %2, $5-8 \times 10^6$ olması durumunda ise %19 olarak rapor edilmiştir (11). Toplam 353 infertil çiftte 1038 siklus IUI uygulandığı bir çalışmada ise hamilelik oranı toplam hareketli sperm sayısının $>5 \times 10^6$ olması durumunda %44, $<5 \times 10^6$ ise %28 olarak belirtilmiştir (12). Sperm motilitesi ile ilgili yapılan bir başka çalışmada ise 283 çiftte uygulanan 1177 IUI siklus sonrası toplam hareketli sperm sayısının $>10 \times 10^6$ /ml olmasının hamilelik oranını belirgin olarak artırdığı ifade edilmiştir (13).

Sperm motilitesini bozan hastalıkları birkaç başlık altında inceleyebiliriz;

- Antisperm antikorları (ASA)
- Enfeksiyonlar
- Varikosel
- İmmotil silya sendromu
- Fibröz kılıfın displazisi (DFS)
- Epididimin fonksiyonel bozuklukları
- Protein karboksilaz metilaz eksikliği
- Fonksiyonel sperm kuyruk defektleri

Antisperm Antikorları (ASA)

Testisler, vücutta çok iyi korunmuş organlardır ve spermatozoal antijenlerin dışarı çıkmasına ya da dolaşımdaki immünoglobülinlerin veya immünolojik aktif hücrelerin içeri girmelerini engelleyecek bir yapıya sahiptirler. Bu yapı,

testiste bazal membrana oturmuş olan Sertoli hücrelerinin hem kendi aralarında hem de komşu germ hücreleriyle yapmış oldukları kan-testis bariyeridir. (14). Kan-testis bariyerinin bozulmasına neden olan olaylarda antisperm antikorlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir (15). İdiyopatik infertilitesi olan ya da astenozoospermisi olan hastaların bir kısmının kan ve semen örnekleri ile over, folikül, vajinal ve servikal sıvılarda antisperm antikorları saptanmıştır. ASA'ya sahip infertilite olguları "immünolojik infertilite" olguları olarak sınıflandırılır. ASA erkek ile kadında kan ve lenfatik dolaşım sisteminde ya da seminal veya servikovajinal sıvı gibi lokal vücut salgılarında bulunabilir.

Aşağıda ASA oluşumuna neden olabilen bazı rahatsızlıklar verilmiştir;

- Vazektomi, vazektominin düzeltilmesi
- Varikosel
- Testis torsiyonu
- Testis biyopsisi
- Kriptorşidizm
- Testis tümörü
- Testis travması
- Konjenital vaz deferens eksikliği
- Enfeksiyon (orşit, prostatit ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar)
- Genital sistemdeki obstrüktif patolojiler

Semen analizi tetkikinde spermatozoalar arasında aglütinasyon varsa (spermatozoaların birbirlerine baş-baş, boyun-boyun, kuyruk-kuyruk ya da karışık şekilde yapışmaları) kişide antisperm antikorları olabileceği akla gelmelidir. Fakat, ASA pozitifliğinin spermelerde aglütinasyon olmasa bile gelişebileceği bilinmelidir. Antisperm antikorları sıklıkla sperm motilitesini azaltır, akrozom reaksiyonunu ve spermin zonaya bağlanmasını engeller. Spermier antikorların lokalize olduğu

bölgeye bağlı olarak farklı şekilde etkilenebilmektedirler. Kuyrukta bulunan antikorlar spermilerin hareketsizleşerek kümeleşmelerine neden olurken, baş kısmında bulunanlar sperm yumurta ile uygun şekilde birleşmesini ve fertilizasyonu önlerler. Antisperm antikorları sperm servikal mukustan geçerken sperm motilitesini azaltırlar. Eğer sperm yüzeyine antikorlar bağlanmışlarsa sperm servikal mukusu penetre edemezler ve postkoital test yapılırsa spermilerin yerinde titreme hareketi (shaking) yaptığı görülür. Antisperm antikorları sıklıkla iki immüno-globülin ile değerlendirilirler: IgA ve IgG. IgM'nin ise molekül ağırlığı daha büyüktür ve sadece semende tespit edilir. IgA, IgG'ye göre klinik olarak daha önemlidir (16). ASA, direkt olarak spermatozoada ya da indirekt olarak vücut sıvılarında tespit edilebilir. Spermatozoada bakılan iki direkt test tanımlanmıştır; mixt anti-globülin reaksiyon (MAR) testi (17) ve immüno-bead (IB) test (18,19). MAR testi taze semen örneğinde bakılırken IB testi yıkanmış spermatozoa'da bakılır. İmmüno-bead testinin kullanımı daha yaygındır. Her iki yöntemde de plastik boncuk veya eritrositlere bağlanmış antikorlar sperm yüzeyinde bulunan antikorlara bağlanır. Sonuç olarak antikorlar tarafından bağlanan sperm yüzdesi rapor edilir. WHO kriterlerine göre %50 üzerinde IgG veya IgA bağlanmasında ASA "anlamli düzeyde" kabul edilmektedir. Bununla ilişkili olarak %20'den azının bağlanması "negatif" ve %20-49 arası bağlanma ise "pozitif" olarak kabul edilmektedir. (20). Antisperm antikorları indirekt olarak seminal plazmada, serumda ve servikal mukusta bakılabilir. Eğer spermelerde yeterli derecede motilite yoksa spermelerde ASA incelemesi yerine indirekt olarak seminal plazmada ya da serumda değerlendirme yapılabilir.

Enfeksiyonlar

Enfeksiyon, bakteri ve bakteri ürünleri, sitokinler, anormal spermatozoa gibi faktörler sperm hareketliliğini olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Semende lökosit artışı olan lökospermi durumlarında da sperm fonksiyonları ve motilitesi etkilenebilmektedir. Direkt mikroskopik bakıda yuvarlak hücre olarak gözlenen hücreler, immatür germ hücreleri veya lökosit olarak değerlendirilir. Bu iki hücre tipinin ayırımında sitolojik boyamalar ve immunohistokimyasal yöntemler kullanılır. Lökospermili (1 milyon/mL'den fazla lökosit varlığı) hastalar ayrıca genital enfeksiyon veya inflamasyon açısından da değerlendirilir (21). Genital enfeksiyon tanısı genellikle ürogenital enfeksiyon hikayesi bulunan kişilerde anormal rektal tuşe bulguları ile beraber masaj sonrası alınan prostat sıvısı örneğinde veya idrar örneğinde lökosit ya da bakteri bulunması, semende 1 milyonun üzerinde lökosit bulunması ile karakterizedir. Lökospermi ile ilgili önemli sorun, hastada hiçbir alt üriner sistem semptomu olmamasına rağmen görülen lökospermidir ve asemptomatik lökosperminin tedavisi tartışmalıdır. Çünkü lökositler hem normal hem de infertil erkeklerin semenlerinde bulunabilir. Lökositlerin %60-70'ini polimorf nükleuslu nötrofiller oluşturur. Mikroorganizmalara karşı mücadele verirken ortama süperoksit anyonu (O_2O^-) salarlar ki buda diğer ROS ve iyonlarla reaksiyona girerek ya da dismutasyon ile hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (-OH) ve/veya hipoklorid gibi diğer toksik maddelerin oluşmasına neden olur (22). İlk kez MacLeod, yüksek oksijen altında spermatozoanın hızla motilitesini kaybettiğini göstermiştir (23). Yani ortamda yüksek konsantrasyonlarda ROS bulunması sperm motilitesini azaltmaktadır. Fakat ortamda düşük oranda ROS

var iken sperm hiperaktivasyonu, kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonu gibi biyolojik olaylar sorunsuz devam edebilmektedir.

E. Coli'nin sperm motilitesi üzerine direkt inhibitör etkisi, ortamdaki mikroorganizmanın konsantrasyonuna bağlıdır. Sperm/bakteri oranının 1 olması, motil sperm yüzdesi ve ileri hareketliliğini anlamlı derecede bozmaktadır. İnhibitör etkinin mikroorganizmanın salgıladığı ürünlerinden çok kendisinin direkt sperm motilitesine yaptığı zararlı etkilere bağlı olduğu ileri sürülmektedir. *E. Coli*'nin sperme bağlanması mannoz bağlayıcı reseptörler ile gerçekleşmekte olup, buda neticede membran hasarı doğurabilecek bir mekanizmayı başlatmaktadır (24). Bazı çalışmalarda semedeki lökosit varlığının serbest oksijen radikallerinin üretimine yol açtığı, serbest oksijen radikallerinin ise sperm motilitesini olumsuz etkileyebileceği, ancak bu birlikteliğe rağmen semenin fertilizasyon potansiyeli ile lökositler arasındaki ilişkinin henüz açıklığa kavuşmadığı belirtilmektedir (25). Lökospermi ile astenozoospermi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada ise lökospermi ile astenozoospermi arasında direkt bir ilişki saptanmamıştır (26).

Varikosel

En sık görülen infertilite nedenlerinden biri olan varikoselde sperm motilitesi, diğer parametreler ile birlikte bozulur. Varikosel gelişimi sonrası ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin yaptıkları lipid peroksidasyonuna bağlı astenozoospermi görülür (27).

İmmotil Silya Sendromu

İmmotil silya sendromu otozomal resesif geçişli bir hastalık olup yaklaşık 20.000

doğumda bir görülür. Silial ultrastrüktürde bozukluk ile karakterize olan bu hastalıkta mikrotübülleri birbirine bağlayan dynein kollarında kısalık veya yokluk, sperm immobilitesi ve silier epitelyal disfonksiyon mevcuttur (28). Klinik olarak karşılaşılan sonuç erkeklerde total astenoospermiye bağlı infertilite ve tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Böyle hastalarda bronşektazi ile birlikte kronik solunum yolu enfeksiyonları sıktır. Bronşektazi ile birlikte situs inversus da eşlik ettiğinde Kartagener sendromu olarak adlandırılır ve olguların %50'sinde rastlanılır.

İmmotil silyalı kişilerde sperm in vitro kapasitasyon ve akrozom reaksiyonu normaldir, ancak sperm motilitesinde bozulma olduğu için in vivo fertilizasyon sağlanamaz. Normalde spermelerin kuyruğunda dynein kolları mevcuttur ve bu yapılar aksonem yapısındaki mikrotübül çiftlerini birbirine bağlar. İmmotil silya sendromunda erkek infertilitesine neden olan faktör sperm kuyruğunda mevcut olan dynein kollarındaki defekt sonucu oluşan immotilitedir. Silier ve kuyruk hareketi için gerekli olan ATP aktivitesini dynein proteini gösterir ve komşu mikrotübül çiftlerinin kaymasını indükler (29). Buradaki eksiklik çeşitli yetersiz silier hareket paternlerinin gelişmesine yol açar. Sonuç olarak sperm hareketi ya zayıflar ya da hiç görülmez. Az sayıda spontan fertilite vakaları bildirilmiş olsa da immotil silya sendromu olan hastalar total astenoospermiye bağlı olarak infertil olarak kabul edilirler. Bu hastalık için en geçerli ve başarılı olan tedavi intrastoplazmik sperm injeksiyonudur.

Fibröz Kılıfın Displazisi

İmmotil silya sendromunun bir varyantıdır. Respiratuvar silyalarda ve sperm

flajellumunda dynein protein eksikliği ile beraber fibröz kılıf organizasyonunda bozukluklar vardır. Fibröz kılıf bozukluklarına bağlı olarak sperm kuyruğu kısa, kalın ve irregüler olabilir. Bazı fibröz kılıf displazilerinde 9+2 mikrotübül düzenindeki aksonemal yapı tam olarak bozulmuş olabilir ve motilite bozukluğu kaçınılmazdır (30).

Epididimin Fonksiyonel Bozuklukları

Epididim, sperm motilite kazandığı organdır. Bu organdaki her türlü fonksiyon bozukluğu ve epididim matürasyonundaki defekt sperm motilitesini olumsuz yönde etkiler. Epididimdeki oksidatif stresin spermde aksonemal yapıyı hızlı ileri sperm hareketlerini azaltarak olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (31).

Protein Karboksilaz Metilaz Eksikliği

Sperm kuyruğunda bulunan bir enzimdir ve kalmodulin'in metilasyonunda görev alır. Sperm motilitesini regüle eden enzimler arasında olabileceği ve eksikliğinde motilitenin bozulduğunu öne süren çalışmalar vardır (32).

Sperm Kuyruk Defektleri

Aksonemal yapıya bağlı sperm kuyruk yapısında ortaya çıkan anatomik ya da enzimatik bozuklukların sperm motilitesini azalttığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra sperm kuyruğundaki fonksiyonel problemler de motilite sorunlarına yol açabilir. Fonksiyonel problemlerin ATP ve ATPaz enzimidaki defektlere, kalsiyum ve kalmudilin eksikliğine, adenilat siklaz enzimidaki eksikliğe, sperm membranındaki fonksiyonel defektlere ve genetik problemlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi

İnfertilite nedeniyle Üroloji kliniğine başvuran erkek hastalarında en sık görülen patolojinin OAT olduğu bilinmektedir. Astenozoospermi ise genellikle izole olarak değil, morfoloji bozukluğu ile birlikte astenoteratoospermi şeklinde görülür. Astenozoospermisi olan hastaların medikal tedavisinin oligospermisi olan hastalara kıyasla daha zor olduğu söylenebilir. Günümüzde sperm hareket bozukluğu tedavisi ile ilgili çok çeşitli ajanlar kullanılmıştır, bunlar arasında klinik olarak önemli kabul edilebilecek ajanlar L-karnitin, pentoksifilin, immünojenik infertilite tedavisi, akupunktur, antioksidan tedavi, koenzim-Q ve kalikrein olarak verilebilir.

L-karnitin

L-karnitin, hücresel enerji mekanizmalarında merkezi bir rol oynar, aktive edilmiş uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınmalarında önemli bir görev üstlenir (33,34). L-karnitin sperm hücre metabolizmasında aldığı önemli görevin epididimal sıvıda yüksek oranlarda bulunması ve epididimin aktif sekretuar mekanizmalarında rol alması ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (35), sperm motilitesinin başlaması ile epididimal lümen de L-karnitin ve sperm hücrelerinde L-asetil karnitin artışı arasında ilişki olduğu kanıtlanmıştır (36-38). L-karnitin, OAT hastalarının tedavisinde enerji metabolizmasındaki rolünden dolayı daha önceki çalışmalarda kullanılmıştır (39-41). L-karnitin antioksidan olarak sekonder rolünün olduğunun öne sürülmesine rağmen serbest oksijen radikalleri aracılığıyla gerçekleştirilen oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir (42). Yapılan plasebo kontrollü ve çift kör bir

çalışmada L-karnitin ve L-asetil karnitin kombinasyonun astenozoospermik hastalarda sperm hareketini belirgin derecede arttırdığı saptanmıştır (43).

Pentoksifilin

Pentoksifilin, metilksantin grubundan 3'5'-nükleotidaz fosfodiesteraz inhibitörüdür ve sperm motilitesini intrasellüler cAMP konsantrasyonunu arttırarak sperm motilitesini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İntrasellüler cAMP konsantrasyonunun sperm motilitesinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (44). Pentoksifilin, fosfodiesteraz inhibisyonu yaparak hücre içinde cAMP konsantrasyonunu arttırır, buna bağlı olarak glikoliz ve ATP yapımı artar. Ayrıca pentoksifilinin testis ve epididimiste mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde de görev aldığı bilinmektedir. Pentoksifilin kullanımı ile sperm motilitesinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (45-48).

İmmünolojik İnfertilite

Eğer astenozoospermi olan hastalarda ASA pozitifliği saptanırsa, tedavide kortikosteroid tedavisi denenebilir. Bu tedavi ya yüksek dozda ve kısa süreli tedavi şeklinde (sadece ovulasyon zamanında) ya da düşük dozda ve uzun süreli olarak (daha çok otoimmün hastalıklarda) verilebilir. Kortikosteroid tedavisi günümüzde yan etkilerinden dolayı sıkça uygulanan bir tedavi protokolü değildir. Kortikosteroidlere alternatif bir uygulama olan siklosporin-A tedavisi de çok kabul görmemiştir. Günümüzde immünolojik infertilite saptandığı zaman motil sperm sayısı yeterli ise (5 milyon/ml üstü) intrauterin inseminasyon (IUI), motil sperm sayısı yetersiz ise invitro

fertilizasyon/intrastoplazmik sperm injeksiyonu (IVF/ICSI) uygulanır.

Akupunktur

Akupunktur, çok uzun yıllardan bu yana kullanılan bir tedavi yöntemidir. Akupunktur tedavisinin vücudu yeniden restore ettiğine inanılır, santral ve periferik sinir sistemi aktive edilir ve nörotransmitter akışı hızlanır, ayrıca metabolizma hızlanır, endokrin sistem aktive edilir (49). Erkek infertilitesinde akupunktur tedavisi kullanılmasına rağmen akupunkturun fertilitiyi nasıl indüklediği henüz ortaya konamamıştır. Oligoastenoteratospermisi (OAT) olan 28 infertil hastada yapılan prospektif randomize tek kör plasebo kontrollü bir çalışmada geleneksel Çin tıp tedavisi prensiplerine uygun olarak yapılan akupunktur tedavisinde sperm motilitesinin anlamlı derecede arttığı bulunmuştur (50). Bir başka çalışmada da bu çalışmayı destekler nitelikte akupunktur tedavisinden sonra sperm motilitesinde düzelme saptanmıştır (51).

Antioksidan Tedavi

İnfertil erkeklerin %40'a varan bir bölümünde üriner sistemde reaktif oksijen radikallerinin varlığı gösterilmiştir. Oksijen radikalleri (O_2^- , $-OH$, H_2O_2) lipid peroksidasyonu yaparak sperm membranlarına zarar verirler (22). Ayrıca yüksek oksijen konsantrasyonunda sperm motilitesinin azaldığı bilinmektedir (23). Serbest oksijen radikallerinin ortadan kaldırılması spermi oksidatif hasardan korumaktadır. Antioksidan tedavi OAT ile beraber izole astenozoospermide de uygulanan bir tedavi yöntemidir (52). Bununla beraber antioksidan tedavinin sperm motilitesine hiçbir katkı sağlama-

diğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (53,54)

Koenzim Q

Mitokondrial biyoenerjiyi modüle eden ajanlardan biri olduğu öne sürülen ve aynı zamanda antioksidan bir ajan olan koenzim Q (10) ile ilgili yapılan bir çalışmada infertil olan 60 hastaya 200 mg/gün dozunda 6 ay boyunca verilmiş ve 3 ay sonra yapılan semen analizi tetkikinde sperm motilitesinde belirgin düzelme olduğu görülmüştür (55). Bununla beraber koenzim Q'nun sperm parametrelerinde düzelme yapmadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır (56).

Kallikrein

Kallikrein-kinin sistemi komponentleri erkeklerde genital sekresyonlarında bulunur. Kininler düzenli olarak seminal plazmadan kininojenler salgırlar. Kininlerin kallikrein-kinin siteminde terminal efektör ajanlar oldukları ve nanomolar konsantrasyonlarda sperm metabolizmalarını düzenledikleri ve sperm motilitesini arttırdıkları, ayrıca testislerde de vaskülarizasyonu arttırdıkları öne sürülmüştür. Bu etkiye bradikinin reseptörleri de katkı yapmaktadır (57). Buna rağmen, yapılan çift kör bir çalışmada kallikrein kullanımının sperm motilitesi üzerine hiçbir etkisi olmadığı saptanmıştır (58). Günümüzde kallikreinin sperm motilite bozukluğunda kullanımı popülaritesini kaybetmiştir.

Yardımcı Üreme Yöntemleri

Astenozoospermisi olan ve medikal tedavi görmeyen olgularda yardımcı üreme yöntemlerinin kullanılması kaçınılmazdır. Bu yöntemlerden biri olan IUI tedavisinin yapılabilmesi için sperm

yıkandıktan sonra hareketli sperm sayısının 5 milyon/ml ve üzeri olması gerekmektedir. Motil sperm sayısının bu sayının altında ise öncelikle sperm morfolojisine bakılır. Kruger'e göre morfolojinin %4'ün üstünde olması durumunda standart IVF tedavisi; sperm sayısının 1.5 milyon/ml altında ve morfolojinin %4 altında olması durumunda ise daha çok ICSI tedavisi tercih edilmelidir (59).

Özellikle total astenoospermisi olan vakalarda ICSI tedavisinin de yetersiz kaldığı bilinmektedir. Astenozoospermisi hastaları arasında %100 immotil spermatozoanın olduğu absöüt astenozoospermisi vakalarında ICSI tedavisi de yetersiz kalmaktadır (60). Böyle bir durumla karşılaşıldığı zaman spermle- rin canlı olup olmadığının anlaşılması için sperm viabilite testleri yapılmalıdır (Eosin-Y, tryptan). Hipoozmotik şişme testi, pentoksifilin ile motilitenin stimüle edilmesi ve nonkontrast diod lazer yöntemleri de sperm immotilitesi ile nekrozoospermisi ayırımının yapılması için kullanılmışlardır (61-63). Ayrıca ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmalı, genital muayene ile beraber seksüel yolla bulaşan hastalıklar ile birlikte prostatit öyküsü sorgulanmalı, ASA pozitifliği olup olmadığı incelenmeli, hormonal değerlendirme ve genetik analiz istenmelidir (64). Sperm tamamen ölü olarak saptanırsa ejakülat- tan alınacak olan spermle yapılacak olan ICSI tedavisi başarısızlık ile sonuçlanacaktır. Dolayısıyla böyle bir durumla karşılaşıldığı zaman yapılacak olan tek tedavi yönteminin TESE operasyonu olduğu bilinmelidir. Fakat, TESE yapılmasına rağmen ICSI için motil ve canlı sperm bulunma garantisinin de olmadığı hastalara anlatılmalıdır (65).

Astenozoospermisi ile beraber teratozoospermisi sıkça görülür. Teratoospermisi has-

alarında sıkça sperm baş ve boyun anomalileri görülür. Bunun nedeni olarak sperm kromatin kondensasyonundaki defekt ve akrozomal hipoplazinin olduğu bilinmektedir (66). Fakat, mevcut olan bu patolojileri düzeltecek olan herhangi bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Yardımcı üreme yöntemleri öncesinde alınan semen örneği sıklığı ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada OAT nedeniyle başvuran ve ardışık 2 semen örneği veren (1-3 saat arası) bir hastada ikinci semen örneğinde sperm motilitesinin ve DNA integritesinin birinci semen örneğine oranla anlamlı derecede daha iyi olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla çalışmacılar, idiyopatik astenozoospermisi olan ve yardımcı üreme yöntemleri uygulanacak olan hastalarda, uygulama öncesinde hastaların ardışık semen örneği vermelerinin başarıyı arttıracak olduğunu öngörmüşlerdir (67). Yazarlar, bu uygulamanın izole oligospermisi olan hastalarda yapılmaması gerektiğini, çünkü ikinci ejakülatta sperm sayısının sperm hareketinden farklı olarak daha düşük olabileceğini vurgulamışlardır. İkinci ejakülattaki sperm hareketindeki artışın epididimdeki zararlı çevresel faktörlere daha az maruziyet ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir.

Kaynaklar

1. Mortimer ST. A critical review of the physiological importance and analysis of sperm movement in mammals. *Hum Reprod.* 1997;3:403-39.
2. Tash C, Kakar S, Means A. Flagellar motility requires the cAMP dependent phosphorylation of a heat stable NP-40 soluble 56 kd protein, axonin. *Cell.* 1984;38:551-9.
3. Hong CY, Chiang BN, Turner P. Calcium ion is the key regulator of sperm function. *Lancet.* 1984;22;2(8417-8418):1449-51.
4. Elzanaty S, Richthoff J, Malm J, Giwerczman: The impact of epididymal and accessory sex gland function on sperm motility. *Hum Reprod.* 2002;11:2904-11.
5. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth Edition, Ch 2, Standard procedures, 21-22.
6. Zinaman MJ, Uhler ML, Vertuno E, Fisher SG, Clegg ED. Evaluation of computer-assisted semen analysis (CASA) with IDENT stain to determine sperm concentration. *J Androl.* 1996;17:288-92.
7. Garrett C, Liu DY, Clarke GN, Rushford DD, Baker HW. Automated semen analysis: "zona pellucida preferred" sperm morphometry and straight-line velocity are related to pregnancy rate in subfertile couples. *Hum Reprod.* 2003;18:1643-9.
8. Mortimer D. Laboratory standards in routine clinical andrology. *Reprod Med Rev.* 1994;3:97-111.
9. Jeyendran RS, Van der Ven HH, Zaneveld LJ. The hypoosmotic swelling test: an update. *Arch Androl.* 1992;29:105-16.
10. Overstreet JW, Price MJ, Blazak WF, Lewis EL, Katz DF. Simultaneous assessment of human sperm motility and morphology by videomicrography. *J Urol.* 1981;126:357-60.
11. Wainer R, Merlet F, Bailly M, Lombroso R, Camus E, Bisson JP. Prognostic sperm factors in intra-uterine insemination with partner's sperm. *Contracept Fertil Sex.* 1996;24:897-903.
12. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: An analysis of 1038 cycles a review of the literature. *Fertil Steril.* 2010;93:79-88.
13. Dorjpurev U, Kuwahara A, Yano Y, Taniguchi T, Yamamoto Y, Suto A, Tanaka Y, Matsuzaki T, Yasui T, Irahara M. Effect of semen characteristics on pregnancy rate following intrauterine insemination. *J Med Invest.* 2011;58:127-33.
14. Jones WR. Immunologic infertility, fact or fiction. *Fertil Steril.* 1980;33:577-86.
15. Hass GG. Antibody mediated causes of male infertility. *Urol Clin North Am.* 1987;14:539-50.
16. Kremer J, Jager S. Characteristics of anti-spermatozoal antibodies responsible for the

- shaking phenomenon, with special regard to immunoglobulin class and antigenreactive sites. *Int J Androl*. 1980;3:143-52.
17. Bronson RA, Cooper G, Rosenfeld D. Sperm antibodies: their role in infertility. *Fertil Steril*. 1984;42:171-83.
 18. Clarke GN, Stojanoff A, Cauchi MN, McBanin JC, Speirs AL, Johnston WI. Detection of antispermatozoal antibodies of IgA class in cervical mucus. *Am J Reprod Immunol*. 1984;5:61-5.
 19. Clarke GN, Elliott PJ, Smaila C. Detection of sperm antibodies in semen using the Immunobead test: a survey of 813 consecutive patients. *Am J Reprod Immunol Microbiol*. 1985;7:118-23.
 20. Barratt CLR, Dunphy BC, McLeod I, Cooke ID. The poor prognostic value of low to moderate levels of sperm surface-bound antibodies. *Hum Reprod*. 1992;7:95-8.
 21. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl*. 2008;16:1-13.
 22. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med*. 1989;82:747-52.
 23. MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Am J Physiol*. 1943;138:512-8.
 24. Diemer T, Weidner W, Michelmann HW, Schiefer HG, Rován E, Mayer F. Influence of *Escherichia coli* on motility parameters of human spermatozoa in vitro. *Int J Androl*. 1996;19:271-7.
 25. Frazcek M, Sanocka D, Kurpisz M. Interaction between leucocytes and human spermatozoa influencing reactive oxygen intermediate release. *Int J Androl*. 2004;27:94-100.
 26. Curi SM, Ariagno JI, Chenlo PH, Mendeluk GR, Pugliese MN, Sardi Segovia LM et al. Asthenozoospermia: analysis of a large population. *Arch Androl*. 2003;49:343-52.
 27. Kibar Y, Seckin B, Erduran D. The effects of subinguinal varicocele on Kruger morphology and semen parameters. *J Urol*. 2002;168:1071-4.
 28. Palmblad J, Mossberg B, Afzelius BA. Ultrastructural, cellular, and clinical features of the immotile-cilia syndrome. *Annu Rev Med*. 1984;35:481-92.
 29. Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile cilia syndrome: A congenital ciliary abnormality as an etiological factor in chronic airways infection and male sterility. *N Engl J Med*. 1977;297:1-6.
 30. Escalier D, David G. Pathology of the cytoskeleton of the human sperm flagellum: axonemal and periaxonemal anomalies. *Biol Cell*. 1984;50:37-52.
 31. El-Taieb MA, Herwig R, Nada EA, Greilberger J, Marberger M. Oxidative stress and epididymal sperm transport, motility and morphological defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144:199-203.
 32. Gagnon C, de Lamirande E, Sherins RJ. Positive correlation between the level of protein-carboxyl methylase in spermatozoa and sperm motility. *Fertil Steril*. 1986;45:847-53.
 33. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev*. 1983;63:1420-80.
 34. Jeulin C, Dacheux JL, Soufir JC. Uptake and release of free L-carnitine by boar epididymal spermatozoa in vitro and subsequent acetylation rate. *J Reprod Fertil*. 1994;100:263-71.
 35. Enomoto A, Wempe MF, Tsuchida H, Shin HJ, Cha SH, Anzai N, et al. Molecular identification of a novel carnitine transporter specific to human testis. Insights into the mechanism of carnitine recognition. *J Biol Chem*. 2002;277:36262-71.
 36. Bohmer T, Johansen L. Carnitine-binding related suppressed oxygen uptake by spermatozoa. *Arch Androl*. 1978;1:321-4.
 37. Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update*. 1996;2:87-102.
 38. Radigue C, Es-Slami S, Soufir JC. Relationship of carnitine transport across the epididymis to blood carnitine and androgens in rats. *Arch Androl*. 1996;37:27-31.
 39. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Iddio S, Lenzi A. L-Carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Andrologia*. 1994;26:155-9.
 40. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male

- factor infertility: a double blind cross-over trial. *Fertil Steril*. 2003;79:292-300.
41. Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. Placebo controlled double blind randomized trial on the use of L-carnitine and L-acetyl-carnitine combined treatment in asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2004;81:1578-84.
 42. Kobayashi A, Fujisawa S. Effect of L-carnitine on mitochondrial acylcarnitine, acyl-coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 1994;26:499-508.
 43. Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2005;84:662-71.
 44. Tash JS, Means AR. Cyclic adenosine 3',5' monophosphate, calcium and protein phosphorylation in flagellar motility. *Biol Reprod*. 1983;28:75-104.
 45. Fountain S, Rizk B, Avery S, Palmer C, Blayne M, Macnamee M, Mills C, Brinsden P. An evaluation of the effect of pentoxifylline on sperm function and treatment outcome of male-factor infertility: a preliminary study. *J Assist Reprod Genet*. 1995;12:704-9.
 46. Rizk B, Fountain S, Avery S, Palmer C, Blayne M, Macnamee M, Mills C, Brinsden P. Successful use of pentoxifylline in male-factor infertility and previous failure of in vitro fertilization: a prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet*. 1995;12:710-4.
 47. Tarlatzis BC, Kolibianakis EM, Bontis J, Tosiou M, Lagos S, Mantalenakis S. Effect of pentoxifylline on human sperm motility and fertilizing capacity. *Arch Androl*. 1995;34:33-42.
 48. Negri P, Grechi E, Tomasi A, Fabbri E, Capuzzo A. Effectiveness of pentoxifylline in semen preparation for intrauterine insemination. *Hum Reprod*. 1996;11:1236-9.
 49. Huang DM, Huang GY, Lu FE, Stefan D, Andreas N, Robert G. Acupuncture for infertility: is it an effective therapy? *Chin J Integr Med*. 2011;17:386-95.
 50. Dieterle S, Li C, Greb R, Bartsch F, Hatzmann W, Huang D. A prospective randomized placebo-controlled study of the effect of acupuncture in infertile patients with severe oligoasthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2009;92:1340-3.
 51. Siterman S, Eltes F, Wolfson V, Zabludovsky N, Bartoov B. Effect of acupuncture on sperm parameters of males suffering from subfertility related to low sperm quality. *Arch Androl*. 1997;39:155-61.
 52. Baker HW, Brindle J, Irvine DS, Aitken RJ. Protective effect of antioxidants on the impairment of sperm motility by activated polymorphonuclear leukocytes. *Fertil Steril*. 1996;65:411-9.
 53. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Glutathione and hypotaurine in vitro: effects on human sperm motility, DNA integrity and production of reactive oxygen species. *Mutagenesis*. 2000;15:61-8.
 54. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Antioxidant supplementation in vitro does not improve human sperm motility. *Fertil Steril*. 1999;72:484-95.
 55. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, Ricciardo-Lamonica G, Boscaro M, Lenzi A, Littarru G. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril*. 2009;91:1785-92.
 56. Nadjarzadeh A, Sadeghi MR, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, Akhondi MA, Yavari P, Shidfar F. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:224-8.
 57. Schill WB, Miska W. Possible effects of the kallikrein-kinin system on male reproductive functions. *Andrologia*. 1992;24:69-75.
 58. Glezerman M, Lunenfeld E, Potashnik G, Huleihel M, Soffer Y, Segal S. Efficacy of kallikrein in the treatment of oligozoospermia and asthenozoospermia: a double-blind trial. *Fertil Steril*. 1993;60:1052-6.
 59. Aydos K. Temel Üroloji, Üçüncü Baskı. Editörler: Kadri Anafarta, Yaşar Bedük, Nihat

- Arıkan, Güneş Tıp Kitabevi, 2007, Erkek infertilitesi, Sayfa: 1003.
60. Vandervorst M, Tournaye H, Camus M, Nagy ZP, Van Steirteghem A, Devroey P. Patients with absolutely immotile spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997;12:2429-33.
 61. Sallam HN, Farrag A, Agameya AF, El-Garem Y, Ezzeldin F. The use of the modified hypo-osmotic swelling test for the selection of immotile testicular spermatozoa in patients treated with ICSI: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2005;20:3435-40.
 62. Mangoli V, Mangoli R, Dandekar S, Suri K, Desai S. Selection of viable spermatozoa from testicular biopsies: a comparative study between pentoxifylline and hypoosmotic swelling test. *Fertil Steril* 2011;95:631-4.
 63. Gerber PA, Kruse R, Hirchenhain J, Krusel JS, Neumann NJ. Pregnancy after laser assisted selection of viable spermatozoa before intracytoplasmic sperm injection in a couple with male primary cilia dyskinesia. *Fertil Steril* 2008; 89: 1826.9-12.
 64. Absolute asthenozoospermia and ICSI: what are the options? Ortega C, Verheyen G, Raick D, Camus M, Devroey P, Tournaye H. *Hum Reprod Update*. 2011;17:684-92.
 65. Tournaye H, Liu J, Nagy Z, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. The use of testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in patients with necrozoospermia. *Fertil Steril* 1996;66:331-4.
 66. Chemes HE, Alvarez Sedo C. Tales of the tail and sperm head aches: changing concepts on the prognostic significance of sperm pathologies affecting the head, neck and tail. *Asian J Androl*. 2012;14:14-23.
 67. Hussein TM, Elariny AF, Elabd MM, Elgarem YF, Elsayy MM. Effect of repeated sequential ejaculation on sperm DNA integrity in subfertile males with asthenozoospermia. *Andrologia*. 2008;40:312-7.

Sperm Morfoloji Bozuklukları ve Tedavisi

Dr. Tunç Ozan, Dr. Fatih Fırdolaş, Dr. İrfan Orhan

İnfertilite, üreme fonksiyonunun yerine getirilememesi olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak gebelikle ilgili herhangi bir korunma önlemi olmaksızın bir yıl düzenli ilişkiye rağmen çocukları olmayan çiftler için infertilite söz konusudur. İstatistiksel olarak evli çiftlerin %15'inde infertilite problemi bulunmaktadır. Çalışmalarda, infertil çiftlerde sebebini; %30 kadar olguda sadece erkeğe, %20 olguda da hem erkek hem kadına ait olduğu anlaşılmıştır. İnfertilite vakalarının yaklaşık %50'sinin sebebi olarak gösterilebilen erkek infertilitesinin tanısında ilk basamak semen analizidir. Bu tetkik içerisinde olup sperm hücrelerini yapı ve şekil açısından tanımlayan sperm morfolojisi, kısırlık tedavisinde dölleme ve gebelik oranlarını belirlemede en önemli sperm parametrelerinden birisidir (1). Bu bölümde, sperm hücresinin incelenme kriterleri, normal yapısı ve morfoloji bozuklukları ile bu bozuklukların sebepleri, fertilité üzerine etkileri ve tedavileri incelenecektir.

Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi ve Sınıflandırılması

Spermin morfolojik incelemesi anormal formun normal formdan kalitatif

ve kantitatif olarak farklılıklarını belirli kriterler üzerinden ortaya koymak şeklinde olacaktır. Bu kriterleri standardize etmeye yönelik birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (2-5). Bu çalışmalar, ilk olarak 1960'lı yıllarda başlamış ve bu dönemlerde ejakülattaki farklı spermatozoa formları tarif edilmiştir. Daha sonra, 1970'lerde Mac Leod, Hotchkiss, Gold, Hafez ve Kremer gibi androloglar anormal formların artışı ile gebelik gerçekleşme sıklığı arasındaki ters orantı üzerinde çalışmışlardır (6). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sperm morfolojisi ile ilgili olarak son 30 yılda birçok tanımlamada bulunmuştur. Ayrıca Kruger ve Menkveld gibi bilim insanları Tygerberg Kriterleri'ni tanımlamışlardır (7-9).

A. WHO Sınıflaması

Temeli, 1970'de Mac Leod'un attığı sınıflama üzerinden geliştirilmiş ve 1980, 1987, 1992 ve 2010 yıllarında revize edilmiş bir sınıflamadır. Bu sınıflama, başlangıçta %60 normal spermatozoa oranını sınır değer olarak kabul ederken sonraları bu oran %50'ye ve günümüzde de %30'a kadar düşürülmüştür. Ayrıca, 1987'de Eliasson'un anormallik kriteri olarak baş defektlerinin dışındaki yapı

Tablo 1. Tygerberg kriterlerine göre normal sperm morfolojik değerleri (11).

Sperm Bölümleri	Genişlik	Uzunluk	Şekil	Konum
Baş	2.5-3.5 mikron Genişlik uzunluğun 2/3'ü ile 3/5'i arasında olmalıdır.	5-6 mikron	Oval	Aksiyal
Akrozom	Başın %40-70'ini oluşturmalı	-	Oval	Aksiyal
Orta Parça	En fazla 1 mikron	1.5 x Baş Uzunluğu	Silindir	Aksiyal
Kuyruk	Orta parçadan daha ince		45 mikron Kıvrılmamış Kırık içermeyen	Uniform Aksiyal ve uca doğru açılı
Sitoplazmik Damlacık	Baş alanının %30-70'inden az	-	Amorf	Sadece orta parçada lokalize

bozukluklarının da sınıflama kriterlerine dahil edilmesi önerisi ile Jouannet'in çoklu anomali indeksini tanımlaması ve WHO'nun bundan esinlenerek teratozoospermi indeksini (TZI) oluşturarak her anormal spermatozoa başına düşen ortalama kusur sayısının tanımlanması üzerinde çalışılmıştır. Tüm bu çalışmalar sonucunda WHO kriterleri, günümüzde daha basit ve katı kriterlere doğru yönelen bir eğilimi takip etmiştir (6,10).

B. Tygerberg Sınıflaması

Tygeberg Sınıflamasında normal sperm şeklinin tanımlanması postkoital servikal mukustan ya da zona pellusida yüzeyinden alınan spermilerin incelenmesi ile yapılmıştır (11). Bu inceleme sonucuna göre, normal sperm tanımı yapılabilmektedir. Bu tanıma göre ortalama 60 μ m uzunluğunda olan sperm hücresi baş, boyun, orta parça ve kuyruk olmak üzere 4 kısımdan oluşmaktadır. Baş bölümünün büyük kısmını, içerisinde paternal DNA'nın olduğu yoğun ve kompakt yapıdaki çekirdek kap-

lamaktadır. Bu yapıları saran bir akrozom bulunmaktadır. Akrozom, baş ve ekvatoral bölge olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Boyama yoğunluğuna bağlı olarak akrozom sperm başının (Nükleusun) %40-70'ini kaplayan oval yapıda görülmektedir (11). Akrozomal bölgede, vakuoller de bulunmaktadır. Sperm hareketini sağlayan kuyruk kısmı 45 μ m uzunluğunda ve 0.4-0.5 μ m çapındadır. Sperm kuyruk kısmı orta parçadan ince ve tek parça halinde olmalıdır (12) (Tablo 1). Sperm kuyruğunda hareketin oluşumunu sağlayan temel yapı aksonem olarak tanımlanır ve mikrotübüller ikililerden oluşmaktadır. Mikrotübüller, "dinein" olarak bilinen yapısal bir proteinden oluşmaktadır. Aksonem, kendilerine karşılık gelen periferel çiftlere eşlik eden 9 adet ince silindirik yapıdan oluşan yoğun dış fiberler ve fibröz kılıf ile çevrenmektedir. Yoğun dış fibriller, sperm kuyruğunun %60'ını oluşturur. Bir çeşit kuyruk formulu dış iskelet olarak kabul edilen fibröz kılıf, flagellar hareketin planı ve şeklini etkiler ve kıvrılma hareketinde yer alır (11).



Akrozom Postakrozom Orta Ana Uç
Boyun Bölüm Kuyruk Kuyruk

Şekil 1. Normal spermatozoanın şematik gösterilişi (12).

Tygerberg kriterlerine göre, morfolojik değerlendirmenin sonuçları; normal morfolojiye sahip grup (%14'ten fazla normal form mevcut), iyi prognozlu grup (%4 -14 arası normal form mevcut) ve kötü prognozlu grup (%4'ten az normal form mevcut) olmak üzere 3 kısma ayrılmaktadır (11). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı kitapçığında da %4 oranının kriter olarak alındığı görülmektedir.

Normal Sperm Tanımlanması

Normal sperm hücresinin tanımlanması postkoital servikal mukustan ya da zona pellusida yüzeyinden alınan spermelerin incelenmesi ile yapılmıştır ve bu incelemedeki spermelerin normal olduğu kabul edilmektedir (13). Ortalama 60 μm uzunluğunda olan sperm hücresi baş, boyun, orta bölüm ve kuyruk olmak üzere 4 ana kısımdan oluşurken baş bölümü akrozom ve postakrozomal bölge ve kuyruk kısmı ise ana ve uç kuyruk olmak üzere ikişer bölümden oluşmaktadır.

A. Baş ve Boyun Bölümü

Önemli bir kısmı, içerisinde paternal DNA'nın bulunduğu yoğun ve kompakt yapıdaki çekirdek tarafından oluşmaktadır. Bu yapıları akrozom çevrelemektedir. Akrozom, baş ve ekvatoryal bölge olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır ve sperm başının %40-70'ini kaplayan oval bir yapıda olup vakuoller içerir. Akrozom, fertilizasyon için gerekli hyaluronidaz ve proakrozozin gibi hidrolitik enzimleri de içe-

risinde bulundurmakta ve fertilizasyonda gerçekleşen akrozom reaksiyonunda bu enzimler açığa çıkmaktadır (11).

B. Orta Bölüm ve Kuyruk Bölümü

Sperm hareketini sağlayan kuyruk kısmı 45 μm uzunluğunda ve 0.4-0.5 μm çapındadır. Sperm kuyruk kısmı, orta parçadan ince ve tek parça halinde olmalıdır (11). Sperm kuyruğunda, hareketi sağlayan temel yapı aksonemdir ve mikrotübüller ikililerden oluşmaktadır. Mikrotübüller, dinein olarak bilinen yapısal bir proteinden oluşmaktadır. Aksonem, kendilerine karşılık gelen periferik çiftlere eşlik eden 9 adet ince silindirik yapıdan oluşan yoğun dış fiberler ve fibröz kılıf ile çevrelenmektedir. Yoğun dış fibriller sperm kuyruğunun %60'ını oluşturur. Bir çeşit kuyruk şekilli dış iskelet olarak kabul edilen fibröz kılıf, flagellar hareketin planı ve şeklini etkiler ve kıvrılma hareketinde yer alır (12).

Sperm Morfoloji Bozuklukları

I. Etyoloji

A. Morfoloji Bozukluğuna Sebep Olan Mekanizmalar

1. Hücresel Değişiklikler

Morfolojik deformiteler, yapısal kromatin ve DNA anomalileri ve sperm hücreindeki sitogenetik defektlerin bir göstergesidir. Morfolojik anomalileri olan sperm hücreleri incelendiğinde, kromatin yoğunluğu ve stabilitesi, DNA fragmentasyonu ve anöploidi oranlarının bu hücrelerde yüksek olduğu gösterilmiştir (14).

a. Nükleer Kromatin

Sperm kromatini, spermiogenez süresince kondanse olmaktadır. Bu işlem sırasında, histonların yerini protaminler almaktadır. Kromatinin kondenzasyonu sürecinde

histonların yerini protaminlerin alması, mekanizmasının defektif gelişmesi yani anormal kromatin kondansasyonu bir matürasyon defekti göstergesidir ve morfolojik defekt ile sonuçlanacaktır. Yapılan çalışmalarda da morfolojik anomalili sperm hücrelerinin büyük çoğunluğunda histon oranının azaldığı ve protaminlerin çoğaldığı gözlenmektedir. Bu durum da morfoloji bozukluğunda anormal kromatin kondenzasyonuna işaret etmektedir (14).

b. DNA Fragmantasyonu

TUNEL, COMET ve SUTI gibi yöntemler ile DNA fragmantasyon defektleri günümüzde kolayca tespit edilebilmektedir. Yapılan birçok çalışmada, fertil kontrollere oranlandığında anormal morfolojili sperm hücrelerinde DNA fragmantasyonu'nun belirgin derecede arttığı gösterilmiştir (14).

c. Sitogenetik Faktörler

Yapılan birçok çalışma, FISH Yöntemi ile gerçekleştirilen sitogenetik incelemeler sonucunda, özellikle 13, 16, 21, X ve Y kromozomlarında anöploidi oranının morfolojik olarak defektli sperm hücrelerinde normal hücrelere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Literatürde sayısı daha az da olsa morfoloji defektlerinde anöploidi açısından anlamlı farklılıklar bulunmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (14).

B. Morfoloji Bozukluğuna Neden Olan Patolojiler ve Tedaviler

1. **Varikosel:** Sperm morfoloji bozukluğuna yol açan bir patolojidir. Bozukluk etyolojisindeki rolü ve tedavisi cerrahi tedavi bölümünde anlatılmıştır.
2. **Testis Tümörü:** Testiste kitle nedeniyle radikal orşiektomi yapılan olguların çıkarılan testisleri incelenmiş ve germ hücreli kansere komşu bölgelerdeki spermatogenezin, tümöre uzak bölge-

lerdeki spermatogenez oranla daha düşük olduğu, benign testiküler kitlelerde ise böyle bir durumla karşılaşmadığı rapor edilmiştir. Bu durumdan, hızla büyüyen malign kitlelerin salgıladığı hormon ve sitokinler sorumlu tutulmuştur (15). Survivin, son zamanlarda üstünde en çok durulan apoptozis inhibitörüdür. Germ hücrelerdeki apoptozisin kontrolden çıkmasının kanser ve infertilitenin başlıca nedeni olduğu ortaya atılmıştır. Bu protein, birçok malign tümörde de normallere göre fazla salgılanmakta ve apoptozisi önleyerek kansere neden olmaktadır (16). Ayrıca, bu durumun infertil hastalarda spermatogenezdeki bozulmayla ilgili olduğu da gösterilmiştir (17-18). Bunun dışında, testis kanseri sonucu kan testis bariyerinin bozulmasının hastaların kendi spermlerine karşı otoimmün antikor oluşmasına neden olduğu da belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda, antisperm antikorlar testis kanserli olguların yüzde yetmiş üçünde pozitif olarak saptanırken normal olgularda bu oran %8 olarak bulunmuştur (19). Buna göre, sperm morfoloji bozukluğunun nedenlerinin bir tanesinin antisperm antikorları olabileceği rapor edilmekle beraber, anti-sperm antikorlarının fertilizasyon açısından klinik olarak anlamlı olup olmadığı tartışmalıdır (20).

3. **Radyoterapi:** Radyoterapi testis kanseri tedavisinde özellikle evre I seminomlar da başarısı %100'lere varan bir tedavi alternatifi olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, testis tümürlü hasta sayısının 1973-1998 tarihleri arasında %44 arttığı ve bunların içinde en fazla artan histolojik grubun %64 ile seminomlar olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle,

testis tümörü, hastalarında radyoterapi uygulamalarının daha da artacağı öngörülmüştür (22). Yapılan çalışmalarda, Leydig hücrelerinin germ hücrelerine oranla radyoterapiden daha az oranda etkilendiği gösterilmiş olmakla beraber, normal testis dokusunun da tümör dokusu kadar radyosensitif olduğu bilinmelidir (23). Rowley'in çalışmasında, testise tek doz radyoterapi alınması sonrasında germ hücre düzeyinde ortaya çıkan değişiklikler oldukça açıktır. Bu çalışmaya göre en immatür hücreler olan spermatogonyalar 0.1 Gy dozdan dahi etkilenirken, spermatozot ve spermatozoalar daha yüksek dozlardan etkilenmektedirler (24). Yine bu çalışmada, 1 Gy'den az doz alındığında radyoterapi öncesi semen analizi değerlerine 9-18 ayda ulaşılırken, 2-3 Gy radyoterapi alındığında bu süre 30 ayı, 4-6 Gy arasındaki dozlarda ise bu süre 6 yılı bulabilmektedir. 6 Gy'in üstündeki radyoterapi dozlarında ise azoospermi kalıcı olmaktadır (24). Diğer çalışmaların da gösterdiği üzere radyoterapi sonrası semen analizindeki düzelme oranı alınan doz ve süreyle ters orantılıdır (25-27).

4. **Kemoterapi:** Testis kanseri tedavisinde sisplatin sayesinde, ileri evre testis tümürlü hastalarda dahi yüksek başarı oranlarına ulaşıldığı bilinmektedir. Son dönemlerde, sisplatin'in testis tümürlü hastalarda gonadal fonksiyonlar üzerine etkileri sıkça araştırılmaya başlanmıştır. Sisplatin, hücrelerin DNA'sında zincirler arası ve zincir içi çapraz bağlar oluşturarak etki göstermektedir. Yapılan çalışmalara rağmen sisplatin'in testis üzerindeki yan etki mekanizması tam olarak açığa kavuşturulamamıştır (28). Daha önce yapılan çalışmalarda, akut sisplatin alımının germ hücre apopitozunu hızlandırdığı ve uzun

dönemde seminifer epiteli etkilediği rapor edilmiştir (29-31). Fareler üstünde yapılan bir çalışmada ise sisplatin'e bağlı germ hücre hasarı yanında Sertoli hücrelerinin de zarar gördüğü, Sertoli hücrelerindeki zararın dolaylı olarak germ hücrelerini etkilediği, buna karşın kök hücrelerini ise pek etkilemediği anlaşılmıştır (32). Sisplatin sonrası olan spermatogenez hasarı doz bağımlıdır ve uzun süreler etkili olabilmektedir. Bu çalışmalarda, düşük doz sisplatinin sadece spermatogoniumları, yüksek doz sisplatinin ise spermatogenezin tüm basamaklarını etkilediği gösterilmiştir (33). Farelere 7-9 mg/kg intravenöz sisplatin verilmesi sonrası 1. haftada testosteron seviyesinin düştüğü ancak luteinize edici hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) düzeylerinin bundan etkilenmediği gösterilmiştir (34). Bunun yanında, sisplatin yüksek doz verildiğinde kan testis bariyerinin bozulmasına neden olabilmektedir. Sonuç olarak, sisplatin uzun süreli azoospermi ve testiste atrofi yapabilmektedir. Testis üzerindeki etkisini germ, Sertoli ve Leydig hücrelerinin her ucu üzerinden de yapabilmektedir (34). Farklı kemoterapi ajanlarının kullanıldığı kombinasyon tedavilerinin fertiliteye etkisi de araştırılmıştır. Brennemann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 283 testis tümürlü hasta, en az 2 kür sisplatin içeren farklı kemoterapi protokolleri aldıktan sonra gonadotoksik etkiler açısından değerlendirilmiştir ve PVB (Sisplatin, Vinblastin, Bleomisin), (Sisplatin, Vinblastin, Bleomisin ve İfosfamid), PEB (Sisplatin, Etopozid, Bleomisin ve (Sisplatin, Vinblastin, İfosfamid, Etopozid, Bleomisin) kemoterapi protokolleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır (35). PEB kemoterapisinin en az 4 kür verildiği 54 hasta incelenmiş ve

2 ay sonrasında %60 hastada Oligoastenoteratozoospermi saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, semen analizindeki bozulmanın kemoterapi dozu ve kür sayısı ile ilişkili olduğu, sperm sayısının normale dönmesinin 12–36 ay sürdüğü gösterilmiştir (35).

5. **Enfeksiyonlar:** Geçirilmiş ürogenital enfeksiyonların da sperm morfolojisi üzerine negatif etkileri bulunmaktadır. Bu etki, hem enfeksiyon varlığında gelişen lökositospermi ve enfeksiyona karşı savunma sırasında gelişen radi-

kal oksijen türlerinin hem de enfekte olunan etkenin yarattığı hasar olarak kabul edilmektedir (36). Esfandiari ve arkadaşları seminal lökosit konsantrasyonlarının normal sperm morfolojisi ile negatif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (37). Bunun dışında, yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar aerop koşullarda *Ureaplasma Urealyticum*'un direkt olarak sperm hücresine, özellikle de spermin baş bölgesindeki postakrozomal bölgeye yapıştığını ve sitoplazmayı hasara uğrattığını göstermiştir (Tablo 2) (36,38).

C. Sperm Morfoloji Bozukluğunda Rol Oynayan Etyolojik Faktörler

Tablo 2. Sperm morfoloji bozukluğunda rol oynayan etyolojik faktörler (15).

Etken	Olası Etyoloji	Bilinen moleküler mekanizma	Sonuç
Sigara	Oksidatif Stres	DNA Fragmentasyonu	Yuvarlak başlı sperm hücreleri
Kokain	Hormonal	-	Anormal Morfoloji
Kafein	-	DNA Fragmentasyonu	Anormal Morfoloji
Anabolik			
Steroidler	Hormonal	-	Anormal Morfoloji
Alkol	Leydig Hücre Hasarı, Hormonal	-	Anormal Morfoloji
Adipoz doku artışı	Hormonal	DNA Fragmentasyonu	Anormal Morfoloji
Hava, Toprak ve su kirliliği	-	DNA Fragmentasyonu	Anormal Morfoloji
Pestisit	-	DNA Fragmentasyonu	Anormal Morfoloji
Kadmiyum	Sertoli Hücre Hasarı	DNA Fragmentasyonu	Anormal Morfoloji
Cep telefonu	Oksidatif Stres	DNA Fragmentasyonu	Anormal Morfoloji
Bilgisayar	Isı Artışı	DNA Fragmentasyonu	Anormal Morfoloji
Kilo kaybı (%25 üzerinde)	Hormonal	-	Anormal Morfoloji
Kurşun	-	DNA Fragmentasyonu	Geniş ve yuvarlak sperm hücreleri
Civa	-	-	Anormal Morfoloji
Giyinme alışkanlıkları	Isı Artışı	-	Anormal Morfoloji
Egzersiz	Oksidatif Stres	DNA Fragmentasyonu	Anormal Morfoloji
Dioksinler ve organoklar	-	-	Anormal Morfoloji
Musluk suyu tüketimi (Soğuk)	-	-	Anormal Morfoloji
Yaşlanma	-	DNA Fragmentasyonu, Nükleer kromatin değişiklikleri	Anormal Morfoloji

Sperm Morfoloji Bozukluklarının Tanısı

Günümüzde bilim ve teknolojinin gelişmesi elbette erkek infertilitesinde de yerini almış ve infertilitenin gerçek nedeninin bulunması için semen analizi, sperm şekil ve boyutunu göz önünde bulduran bir değerlendirme olan sperm morfolojisini de içine alacak şekilde daha ayrıntılı olarak incelenmeye başlanmıştır. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi rutin uygulamada, ışık mikroskobu ile farklı boyama teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Rutin olmayan ayrıntılı incelemelerde elektron mikroskopuna da başvurulmaktadır. İnsan sperm baş bölgesinin küçük olması nedeniyle inceleme için en uygun yöntem havada kurutulmuş yayma preparatın boyanması şeklindedir (6). Boyama tekniği olarak Hematoksilen, Giemsa, Bryan Leishman, Toluidin Blue-pironin, Schorr ve Nigrosin-Eosin gibi boyama teknikleri sayılabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılındaki en son kitapçığında Papanicolaou boyamasının sperm morfolojisi için ideal yöntem olduğu belirtilmekte ve hazırlanmış preparatların 100 büyütmede yağ-immersiyonu ile aydınlık sahada incelenmesi ve her örnekte en az 200 tercihen 2x200 sperm hücresinin rastgele seçilmiş bir bölgeden alınması önerilmektedir (10). Papanicolaou tekniğinin diğer boyamalara göre üstünlükleri artefakt kalmaması, sperm hücresinde akrozomal ve postakrozomal alan, rezidüel sitoplazma, orta parça ve kuyruk bölümlerinin gösterilebilmesi ve depolama stabilitesinin bulunması olarak sıralanabilmektedir. Ancak söz konusu bu yöntemle, sperm incelenmesi oldukça uzun zaman aldığından günümüzde sıklıkla daha kısa sürede yapılan ve sperm morfolojisi hakkında ayrıntılı

bilgiler veren Spermac ve Diff-Quik gibi yöntemler kullanılmaktadır. Spermin görünüşünde, fiksasyona ve boyanmaya bağlı olarak hafif büzüşme olabilmektedir (11).

Sperm Morfoloji Bozukluklarının Sınıflandırılması

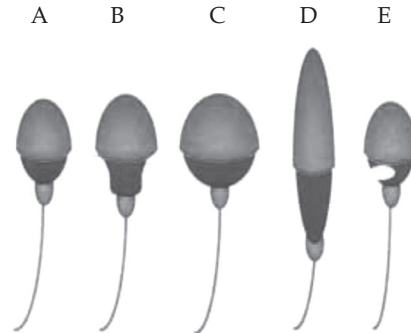
A. Baş Defektleri

Büyük ya da küçük, konik, piriform, yuvarlak vakuollü (>2'den fazla vakuol, vakuoler alan boyanması %20'den fazla), çift başlı veya bunların kombinasyonu şeklindedir (Şekil 1). Kromatin kondanzasyon değişiklikleri teratoospermide en sık rastlanan nükleer patolojidir ve birçok baş defekti ile yakından ilişkilidir (11).

1. Globozoospermi

Patogenez

Globozoospermide bir veya birden fazla sperm remodelling mekanizmasının bozukluğu üzerinde durulmaktadır. Özellikle, akrozom formasyonu ve nükleus elongasyonu ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Akrozom bulunmaması



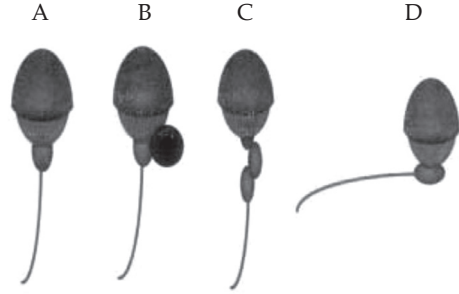
Şekil 1. Baş defektlerinin şematik olarak gösterilmesi (10). A-Normal B-Piriform C-Yuvarlak D-Elonge E-Diadem defekti

durumu 4 olası mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlardan birincisi akrozomun nükleustan ayrı olarak gelişmesi ve Sertoli hücresi içinde kaybolmasıdır. İlk olarak Schirren ve arkadaşları 1971 yılında elektronmikroskopu ile yaptıkları çalışmada, erken spermatid döneminde akrozomun nükleustan bağımsız olarak sitoplazmada görülebildiğini bildirmişlerdir. Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda da bu bulgular onaylanmış ve akrozomun Sertoli hücresi içinde kalıp daha sonra da dejenere olduğu bildirilmiştir. 1978 yılında Castellani ve arkadaşları Sertoli hücrelerinin sitoplazmalarında anormal akrozomal vezikül yapılarını tarif ederek bu görüşü desteklemişlerdir (16). İkinci olarak, akrozomal veziküllerin füzyone olamaması ve nükleer membrandan ayrıştığı düşünülmüştür. Florke-Gerloff ve arkadaşları 1985'de globozoospermik erken spermatid döneminde akrozomal belirteçler olan akrozim, intra-akrozim inhibitörü ve pürifiye dış akrozomal membranını immünohistokimyasal yöntemlerle göstermişlerdir. Üçüncü olarak, akrozomal granüllerin mevcut olabileceği fakat daha sonra dejenere olduğu görüşü üzerinde durulmuştur. Bu görüşü 1977 yılında öne süren Bacetti ve arkadaşları akrozomik veziküllerin önce nükleer membrana yapışık olduğunu, fakat sonra geç spermatid döneminde membran kalıntıları ve nükleus üzerinde ufak veziküller bırakarak dejenere olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, bu spermatidlerde, Golgi Aygıtı'nın hipoplazik olması da bu akrozomal malformasyonla ilişkili bulunmuştur. Dördüncü teori de kaudal manşet bulunmaması veya fonksiyon bozukluğu yönünde oluşmuştur. Sperm nükleusunun posterior kısmına ait olan "kalisin" isimli proteinin yokluğu da

kaudal manşet bulunmaması ya da mal-fonksiyonuna işaret eder ve globozoospermik hastalarda sık gözlenmektedir (16). Elbette, tüm bu hücre çatısı defektleri ve onlara yönelik mekanizmaların etyolojide tek başına rol oynaması gibi bunların kombinasyonlarının da etyolojiye katkısı olmuş olma ihtimali de mevcuttur.

B. Boyun ve Orta Kısım Defektleri

Başın asimetrik olarak orta parçaya girmesi, kalın ya da düzensiz olması, ince olması veya bunların kombinasyonu şeklinde görülmektedir (11) (Şekil 2).

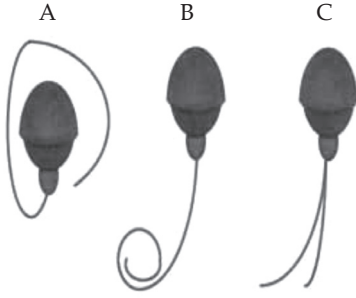


Şekil 2. Boyun ve Orta Kısım Defektlerinin Şematik Olarak Gösterilmesi (10). A-Normal, B-Sitoplazmik Droplet, C-Kıvrılmış Orta Bölüm, D- Katlanmış Orta Bölüm

C. Kuyruk Defektleri

Defektler, sperm kuyruk bölümünün kısa olması, birden çok kuyruk bulunması, kuyruğun kırık, keskin açılı, koil şekilli, düzensiz olması ve bunların kombinasyonları şeklindedir (Şekil 3).

Fazla Sitoplazma Kalıntısı: Spermatogenez sürecinde üretilen anormal spermatozoa ile ilgilidir. Büyük miktarda düzensiz sitoplazma içerir ve orta kısım defektleri ile ilgilidir. Bu anormal aşırı artmış sitoplazma sitoplazmik droplet değildir (11).



Şekil 3. Sperm Kuyruk Defektlerinin Şematik Olarak Gösterilmesi (10). A- Dag Defekti, B- Koil Şekilli Kuyruk, C- Duplikasyon

Tedavi

Sperm morfoloji bozukluğuna yönelik spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavi seçenekleri, morfoloji bozukluğu yapabilecek ajanlardan uzak durulması konusunda hastayı aydınlatmak, altta yatan ürogenital patolojinin cerrahi tedavisi, medikal tedavi ve morfoloji bozukluğunda düzelme sağlanamaması durumunda da, yardımcı üreme teknikleri şeklindedir.

A. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi morfoloji bozukluğunun altında yatan bir patoloji olan varikoselin tedavisine yöneliktir. Erkek infertilitesinin en sık sebepleri arasında yer alan varikosel, aynı zamanda infertilitenin en sık önlenilebilir nedenidir. Varikosel, internal spermatic venlerde ve pampiniform pleksusta kapak yetersizliğine bağlı olarak oluşan dilatasyon ve kan akımının testise doğru reflüsü olarak tanımlanır (17).

Sperm Morfoloji Bozukluğu ve Varikosel İlişkisi

Varikoselin fertilitiyi bozucu mekanizması birçok araştırmancının konusu olmuştur. Varikoselin neden olduğu artmış

testiküler sıcaklığın fertilité üzerine olan zararlı etkisi gösterilmiştir. Bunun dışında, renal, adrenal metabolitlerin reflüsü, nütrisyon değişimi ve interstisyel sıvı formasyonunda değişiklikler ile sonuçlanan vasküler değişiklikler, apoptozis ve DNA-Fragmantasyon artışı suçlanmıştır. Ancak, varikoselin etkisi sadece ipsilateral testiste değil, her iki testiste de ortaya çıkabilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir araştırmada, varikosele bağlı testiküler lamina propria kalınlık artışının olduğu, myofibroblastların fibroblastlara dönüşümünün bozulduğu ve spermatic venöz kanda nitrik oksit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (17). Varikoselin açık cerrahi (Yüksek retroperitoneal, inguinal, subinguinal ve skrotal), laparoskopik ve radyolojik (Skleroterapi veya embolizasyon) yöntemleriyle tedavisi bulunmakla beraber, tedavide altın standart açık cerrahidir (18,19). Varikoselektomide amaç, tüm internal spermatic ven dalları ve eksternal spermatic ven dallarını bağlamak; vaz deferens ve damarlarını koruyarak bu yolla testiküler venöz drenajı sağlamak ve spermatic kordona ait lenf damarlarını ve arteri korumaktır. Varikosel tedavisinde uygulanan en iyi yöntemde; varikosel nüksü, arter yaralanması ve ameliyat sonrası hidrosel oluşumu gibi komplikasyon oranları en düşük ve ameliyat sonrası sperm parametrelerinde iyileşme ve gebelik oranları diğer yöntemlerden daha yüksek olmalıdır (20).

Laparoskopik yaklaşım, varikosel tedavisinde uygulanan bir yöntem olmasına rağmen, özellikle eksternal spermatic venin görüntülenememesi ve bunun sonucu bağlanamaması, intestinal ve majör damar yaralanmaları gibi intraabdominal komplikasyon risklerini taşımaktadır (6). Bu komplikasyonlar, nadir de olsa

cididi olabilmekte ve hatta laparotomi gerekliliği dahi ortaya çıkabilmektedir. Maliyet yüksekliği de varikoselin laparoskopik yöntemle tedavisinin diğer bir dezavantajdır. İnternal spermatik venin radyolojik olarak oklüzyon embolizasyonu (Balon veya koil ile) veya skleroterapi, varikoselin tedavisinde bir diğer alternatiftir (6).

B. Medikal Tedavi

Sperm morfoloji bozukluğunun medikal tedavisi antioksidan ajanların kullanımı temeline dayanmaktadır. Son yıllarda, fertilitate potansiyeli ile ilgili olarak oksijen toksisitesi ve serbest radikal reaksiyonların etkisi üzerine ilgi artmıştır. Burada, söz konusu olan olay süperoksit radikaller, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalın sperm hücre lipid membranında peroksidatif hasara yol açmasıdır (21). Lipid peroksidasyonuna en hassas olan hücreler poliansatüre yağ asitleridir. Bu muhtemelen komşu hidrojen atomundaki karbon-hidrojen bağını zayıflatan karbon-karbon çift bağının varlığına bağlıdır. Lipid peroksidasyonu, membran bütünlüğünün yok olmasına, hücrenin elektrolitlere permeabilitesinin artmasına neden olur. Serbest radikaller ayrıca, DNA'ya yapısal hasar ile hücre ölümüne neden olabilecek enzim inaktivasyonuna neden olabilmektedirler (21). İnsanda, spermatozoanın membran fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asitleri, peroksidasyona çok yatkın olduğu için, spermatoza tarafından oluşturulan serbest oksijen radikalleri (ROS) sitotoksik son ürünlerini oluşturarak spermidal etkide bulunabilmektedir (21). Anormal ROS'ların oluşumunun erkek infertilitesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Lipid peroksidasyonu ile spermatozoa fonksiyonları bozulur, membran fonksiyonu

kaybolur ve sperm metabolizması bozularak morfoloji, motilite ve nihayetinde infertilite ortaya çıkmaktadır (22). Subfertilite erkeklerin spermelerindeki ROS kaynağı, spermatozoalar ya da infiltre lökositlerden olabilmektedir. Sperm disfonksiyonu; spermın Sertoli hücresinden salınımı sırasında veya kusurlu spermiyasyondan kaynaklanabilmektedir (22). Spermatozoanın fizyolojik olarak, fazla sitoplazmasını atması zorunludur. Atılmamış sitoplazmik damlacıkların (drop-letler) varlığı daha öncede söz edildiği gibi bir morfoloji bozukluğudur ve azalmış fertilitate ile ilişkilidir. ROS oluşumu ile spermatozodaki rezidüel sitoplazma arasında, sitoplazmik glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) üreten nikotinamid adenin dinüklid fosfat (NADPH) üzerinden bir bağlantı bulunduğu düşünülmektedir (22).

Kreatin kinaz konsantrasyonu, spermatojenin son fazı sırasındaki fazla sitoplazmanın atılması derecesini gösterir ve sperm kreatin kinaz aktivitesi oranlarının semendeki lipid peroksidasyonu ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (23). Anormal spermatozoanın yanı sıra, lökositler de semendeki ROS için potansiyel birer kaynaktır ve fagositozu takiben nötrofiller, monositler ve makrofajlar bir oksijen tüketimi patlaması oluştururlar. Bu sırada, pentoz fosfat yolunun aktivasyonu glukoz katabolizmasını artırır. Bu olay "Respiratuar Burst" olarak adlandırılmaktadır ve ROS'un üretim ve salınımıyla ilişkilendirilmektedir (24). Semende spermatozoanın yanı sıra lökositler, özellikle de nötrofiller bulunabilmektedir. Oksidatif hasarlardan bu infiltre lökositlerin sorumlu olması durumunda, antibiyotik tedavisi anlamlı olacaktır. Anormal spermatozoaların da ROS salınımı yapabileme özellikleri nede-

niyle, ek olarak antioksidan tedavi de etkili olmaktadır (21). Lipid peroksidasyon potansiyeli ile spermatozoa'nın morfolojik anomalileri arasında, özellikle de kuyruk kusurları açısından ilişki olduğu gösterilmiştir (21).

Medikal Tedavide Kullanılan Ajanlar

1. **Tokoferol (E Vitamini):** Kullanımı pratik olarak önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda, tokoferolün sperm hareketini ve sperm zona bağlanma kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir (25).
2. **Glutasyon:** Sistemik uygulama sonrasında, seminal plazmaya geçmekte ve belli bir konsantrasyona ulaşabilmektedir. Birçok çalışmada, glutasyon uygulaması sonrasında sperm motilite ve morfolojisinde istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif etki gözlemlenmiştir (26,27).
3. **Askorbik Asit:** Bir antioksidan olarak askorbik asit kullanımının özellikle de sigara içen erkeklerde sperm kalitesini arttırdığı gösterilmiş ve düşük askorbat seviyeleri ve sperm hasarının ilişkili olduğunu bildirilmiştir (28).
4. **Likopen:** Serbest radikallere karşı savaşan bir antioksidandır. Testis ve seminal plazmada yüksek oranda bulunmaktadır. İnfertilite şikayeti ile başvuran erkeklerde bu seviyenin azalmış olduğu gözlenmektedir ve yapılan bir çalışmada, likopen tedavisi ile morfoloji bozukluğu olan infertil hastalarda %46 düzelme olduğu bildirilmiştir (29).
5. **Piknogenol:** Fransa'da yetişen bir çam türünün özütünden elde edilen ve birçok fenolik komponent içeren piknogenol'ün yüksek antioksidan ve e-NOS aktivitesini artırıcı

etkisi mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, L-Arginin aspartat ile kombinasyonunun sperm motilite ve morfolojisinde artış sağladığı gösterilmiştir (30).

6. **N-Asetilsistein:** Plazma ROS aktivitesini ciddi oranda azaltan bir antioksidan ajandır. Direkt olarak morfoloji üzerine etkisini tanımlayabilen bir çalışmaya literatürde rastlanmasa da hücre içi glutasyon üretimini artırması ile dolaylı yoldan katkıda bulunmaktadır (31).
7. **L-Karnitin:** Antioksidan etkisi ile literatürde daha çok motilite artışı sağladığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Morfolojide de düzelme sağladığına yönelik birkaç çalışma olması ile birlikte özellikle yardımcı üreme tekniği uygulaması öncesi kullanımı önerilmektedir (30).
8. **Yeşil Brezilya Poleni (Green Brazilian Propolis):** Zengin fenol içeriği ile antioksidan etki sağlamaktadır ve morfolojiyi düzelttiğine yönelik bulgular mevcuttur (32).

C. Yardımcı Üreme Teknikleri

1. Sperm Morfolojisi ve İntrauterin İnseminasyon (IUI)

Pek çok çalışmada IUI sonuçlarının tahmini yönünde, sperm morfolojisinin önemi vurgulanmaktadır (33-35). Ombelet ve arkadaşları da 1100 IUI siklusun sonuçlarını değerlendirdiklerinde, Tygerberg kriterlerine göre kötü prognozlu grup ile iyi prognozlu grup arasında, siklus başına gerçekleşen fekdasyon oranları açısından anlamlı farklılıklar olduğunu tespit etmişlerdir (36). Bir başka çalışmada ise IUI yapılan 209 çiftin 75'inde teratozoospermi, 134'ünde ise açıklanamayan infertilite olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada,

siklus başına gebelik oranlarının Kruger kriterlerine göre, sperm morfolojik değerleri $<4\%$, $4-9\%$ ve $>9\%$ olanlarda sırası ile 3.8% , 18.5% ve 29.9% olarak gözlenmesi morfolojinin IUI başarısında belirgin bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir (37).

2. Sperm Morfolojisi ve İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI)

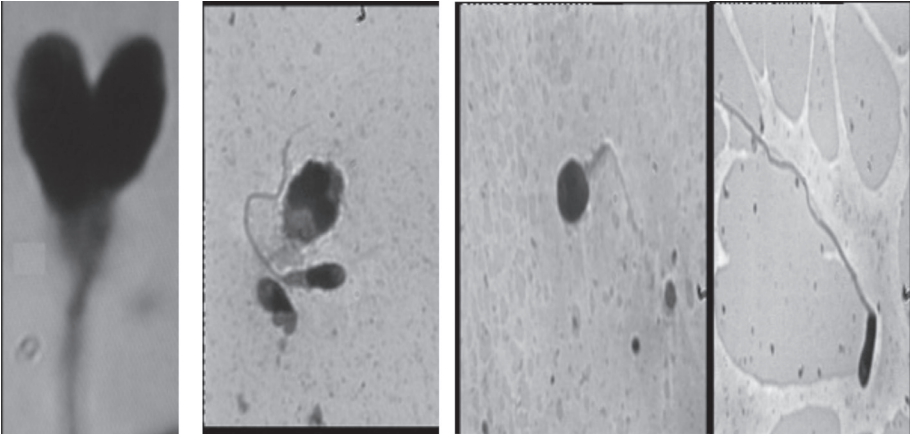
Bazı çalışmalarda anormal morfolojinin ICSI sonuçlarını etkilemediği iddia edilmiştir (38-41). Örneğin, Mc Kenzie ve arkadaşları IVF/ICSI geçiren 45 olguyu Kruger kriterlerine göre incelemişler ve ağır teratozoospermisi olan olgulardaki gebelik oranlarının kabul edilebilir sınırdan olduğunu belirtmişlerdir (42). Güven ve arkadaşları ise gebelik sağlamada total motil sperm sayısına ilave olarak sperm morfolojisinin önemli olduğunu, morfolojinin Kruger kriterlerine göre $>4\%$ olması ile 22.2% gebelik sağlandığını ancak bu oranın $<4\%$ olması ile gebelik oranının 6.7% 'ye düştüğünü belirtmektedirler (43). Genel olarak, globozoospermi, kısa

kuyruk, küçük başlı ya da geniş başlı spermatozoa patolojisine sahip olgularda başarılı ICSI sonuçları bildirilmekle beraber bu olgularda yukarıda sayılan morfolojik bozuklukların bulunmadığı infertil popülasyonla kıyaslandığında ICSI'nin daha az başarılı olduğu söylenebilmektedir (44,45). Yakın zamanda yayınlanan Alman ICSI izlem çalışma grubunun raporu ise ICSI sonrası gebelik devamı ve sağlıklı çocuk doğumunda sperm parametrelerine bağlı etki saptanmadığı yönünde genel literatüre karşı çıksa da (46), şu an için literatürde bozuk morfolojinin olumsuz etki oluşturduğunu gösteren daha çok literatür bilgisi mevcuttur ve bu yönde geniş serili çalışmalar yapılması gerekmektedir.

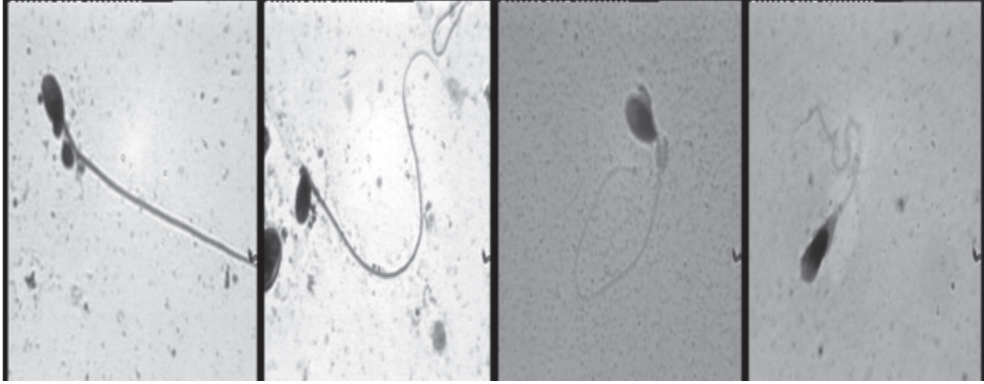
Sonuç olarak, son WHO kitapçığında da belirtildiği üzere sperm normal morfolojisinde de Kruger Katı Kriterleri'nde olduğu gibi 4% sınırının alınmasının önemli olduğu, sperm morfolojisinin gerek spontan gebelik gerekse de yardımcı üreme yöntemleri ile gebelik sağlamayı öngörmeye son derece önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Morfolojik Bozukluklarının Semen Analizindeki Görüntüleri (47)

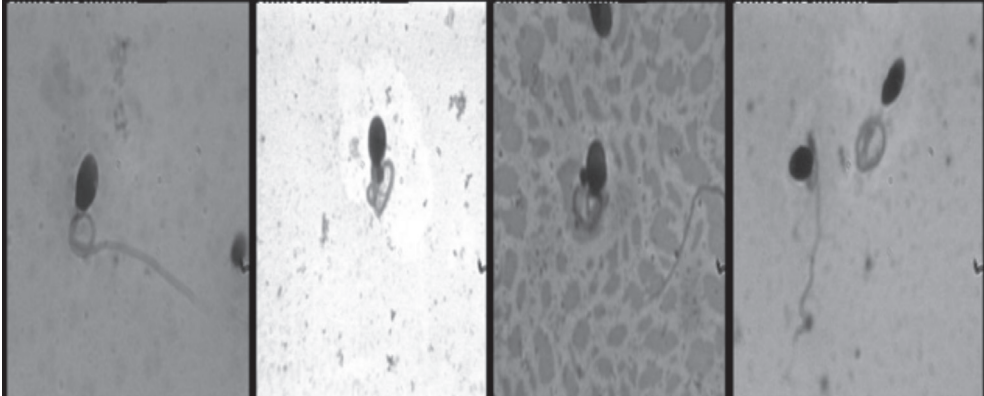
A. Baş Defektleri



B. Boyun ve Gövde Defektleri



C. Kuyruk Defektleri



Kaynaklar

1. Dohle GR, Jungwirth A, Kopa Z, Giwercman A. Guidelines on male infertility. *Eur Urol.* 2012;61:159-63.
2. Eliasson R. Standards for investigation of human semen. *Andrologia.* 1971;3:49.
3. Williams WW. Sterility; the diagnostic survey of the infertile couple. Springfield, MA, WW Williams, 1964.
4. Freund M. Standards for the rating of human sperm morphology. A co-operative study. *Int J Fertil.* 1996;11:97.
5. David G, Feneux D, Serres C, Escalier D, Jouannet P. Anomalies morphologiques du spermatozoïde humain. Propositions pour un système de classification. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1975;4:17.
6. Sigg C. Was sie schon immer über Spermien wissen wollten. Eine Einführung in die Andrologie. Zürich, Andrologie Zentrum Zürich Publications mit Unterstützung von Merck Serono. 2008;18-28.
7. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA. Sperm morphological features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1986;46:1118-23.
8. Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod.* 1990;4:586-92.
9. Menkveld R, Lacquet FA, Kruger TF, Lombard CJ, Sanchez Sarmiento CA, de Villiers

- A. Effects of different staining and washing procedures on the results of human sperm morphology evaluation by manual and computerised methods. *Andrologia*. 1997;29:1-7.
10. Ford WC. World Health Organization (WHO) laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. Geneva, Nonserial Publications. 2010;56-63.
 11. Erdemir F, Fırat F, Gençten Y. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi ve klinik önemi. *Türk Urol Sem*. 2011;2:11-7.
 12. Enginsu E, Günalp S, Orhon E. Sperm Morfoloji Atlası. Türkiye İnfertilite Vakfı. Yayınları No:4. Ankara, Yılmaz Ofset, 1995;17-29.
 13. Mortimer D, Templeton AA, Lenton EA, Coleman RA. Influence of abstinence and ejaculation-to-analysis delay on semen analysis parameters of suspected infertile men. *Arch Androl*. 1982;8:251-6.
 14. Dam A.H.D.M, Feenstra I, Westphal JR, Ramos L, Van Golde RJT, Kremer JAM. Globozoospermia revisited. *Human Reproduction Update*. 2007;13:63-75.
 15. Ho GT, Gardner H, DeWolf WC. Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J Urol*. 1992;148:821-5.
 16. Weikert S, Schrader M, Christoph F. Quantification of survivin mRNA in testes of infertile patients and in testicular germ cell tumours: high levels of expression associated with normal spermatogenesis. *Int J Androl*. 2005;28:224-9.
 17. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M. Semen quality and reproductive hormones before and after orchietomy in men with testicular cancer. *J Urol*. 1999;161:822-6.
 18. Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS. et al. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. *Urology*. 1999;54:894-999.
 19. Hobarth K, Klingler HC, Maier U, et al. Incidence of antisperm antibodies in patients with carcinoma of the testis and in subfertile men with normogonadotropic oligoasthenoteratozoospermia. *Urol Int*. 1994;52:162-5.
 20. Agarwal A, Allamaneni SS. Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;9:12.
 21. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, et al. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Cancer*. 2003;97:63-70.
 22. Jacobsen KD, Olsen DR, Fossa K, et al. External beam abdominal radiotherapy in patients with seminoma stage I: field type, testicular dose, and spermatogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:95-102.
 23. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res*. 1974;59:665-78.
 24. Centola GM, Keller JW, Henzler M. et al. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J Androl*. 1994;15:608-13.
 25. Mirimanoff RO. Radiotherapy of testicular seminoma: changes over the past 10 years. *Cancer Radiother*. 2003;7 Suppl 1:70-7.
 26. Hahn EW, Feingold SM, Nisce L. Aspermia and recovery of spermatogenesis in cancer patients following incidental gonadal irradiation during treatment: a progress report. *Radiology*. 1976;119:2235.
 27. Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1989;7:718-24.
 27. Petersen PM, Hansen SW, Giwercman A, et al. Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatinbased chemotherapy for germ cell cancer. *Ann Oncol*. 1994;5:355-8.
 28. Barry MA, Behnke CA, Eastman A. Activation of programmed cell death (apoptosis) by cisplatin, other anticancer drugs, toxins and hyperthermia. *Biochem Pharmacol*. 1990;40:2353-62.
 29. Burger H, Nooter K, Boersma AW, et al. Lack of correlation between cisplatin-induced apoptosis, p53 status and expression of Bcl-2 family proteins in testicular germ cell tumour cell lines. *Int J Cancer*. 1997;73:592-9.
 30. Huddart RA, Titley J, Robertson D, et al. Programmed cell death in response to chemotherapeutic agents in human germ cell tumour lines. *Eur J Cancer*. 1995;31:739-46.
 31. Meistrich ML, Finch M, da Cunha MF, et al. Damaging effects of fourteen chemothera-

- peutic drugs on mouse testis cells. *Cancer Res.* 1982;42:122-31.
32. Boekelheide K. Mechanisms of toxic damage to spermatogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;6-8.
 33. Maines MD, Sluss PM, Iscan M. cis-platinum mediated decrease in serum testosterone is associated with depression of luteinizing hormone receptors and cytochrome P- 450 scc in rat testis. *Endocrinology.* 1990;126:2398-406.
 34. Brenneman W, Stoffel-Wagner B, Helmers A, et al. Gonadal function of patients treated with cisplatin based chemotherapy for germ cell cancer. *J Urol.* 1997;158:844-50.
 35. Reichart M, Kahane I, Bartoov B: In vivo and in vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted *Ureaplasma urealyticum* infection. *Biol Reprod.* 2000;63:1041-8.
 36. Esfandiari N, Saleh RA, Abdoos M, et al: Positive bacterial culture of semen from infertile men with asymptomatic leukocytospermia. *Int J Fertil Womens Med.* 2002;47:265-70.
 37. Núñez-Calonge R, Caballero P, Redondo C, et al. *Ureaplasma urealyticum* reduces motility and induces membrane alterations in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 1998;13:2756-61.
 38. Çayan S, Ayyıldız A (eds). *Çevrenin erkek cinsel sağlığı ve üreme sağlığına etkisi ve korunma yolları.* Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2010;1-11.
 39. Dam AH, Feenstra I, Westphal JR, Ramos L, van Golde RJ, Kremer JA. Globozoospermia revisited. *Hum Reprod Update.* 2007;13:63-75.
 40. Kass EJ, Stork BR, Steinert BW. Varicocele in adolescence induces left and right testicular volume loss. *BJU Int.* 2001;87:499-501.
 41. Kadioğlu A, Çayan S, Aydos K, Aşçı R, Alıcı B. *Türk Androloji Derneği Varikosel kılavuzu.*
 42. Oktar T, Ahmedov İ, Kadioğlu A. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi, varikosel tedavisi. Editörler: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B ve ark. İstanbul, Türk Androloji Derneği yayını. 2004;463-72.
 43. Çayan S, Kadioğlu A. Varikoselin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Türk Üroloji Dergisi.* 2005;31:57-63.
 44. Long-term effects of delayed parenthood. Tarin JJ, Brines J, Cano A. *Hum Reprod.* 1998;13:2371-6.
 45. DNA organization in human spermatozoa. Barone JG, De Lara J, Cummings KB, Ward WS. *J Androl.* 1994;15:139-44.
 46. Lalwani S, Sayme N, Vigue L, Corrales M, Huszar G. Biochemical markers of early and late spermatogenesis: relationship between the lactate dehydrogenase-X and creatine kinase-M isoform concentrations in human spermatozoa. *Mol Reprod Dev.* 1996;43:495-502.
 47. Babior BM, Curnutte JT, McMurrich BJ. The particulate superoxide-forming system from human neutrophils. Properties of the system and further evidence supporting its participation in the respiratory burst. *J Clin Invest.* 1976;58:989-96.
 48. Geva E, Bartoov B, Zabludovsky N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Amit A. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 1996;66:430-4.
 49. Lenzi A, Gandini L, Lombardo F, Picardo M, et al. Polyunsaturated fatty acids of germ cell membranes, glutathione and glutathione dependent enzyme PHGPx: from basic to clinic. *Contraception.* 2002;65:301-4.
 50. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod.* 1993;8:1657-62.
 51. Apostoli P, Porru S, Morandi C, Menditto A. Multiple determination of elements in human seminal plasma and spermatozoa. *J Trace Elem Med Biol.* 1997;11:182-4.
 52. Gupta NP, Kumar R. Lycopene therapy in idiopathic male infertility-a preliminary report. *Int Urol Nephrol.* 2002;34:369-72.
 53. Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Improvement of seminal parameters with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Phytother Res.* 2009;23:297-302.
 54. Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology.* 2009;74:73-6.

55. Capucho C, Sette R, de Souza Predes F, de Castro Monteiro J, Pigoso AA, Barbieri R, Dolder MA, Severi-Aguiar GD. Green brazilian propolis effects on sperm count and epididymis morphology and oxidative stress. *Food Chem Toxicol.* 2012;50:956-62.
56. Comhaire F, Depypere H, Millingos S. Statement on intrauterine insemination. *Int J Androl.* 1995;18:76-7.
57. Toner JP, Mossad H, Grow DR, Morsheidi M, Swanson RJ, Oehninger S. Value of sperm morphology assessed by strict criteria for prediction of the outcome of artificial (intrauterine) insemination. *Andrologia.* 1995;27:143-8.
58. Burr RW, Sieberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Matthews CD. The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 1996;65:127-32.
59. Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod.* 1995;10:90-102.
60. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC et al. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl.* 2002;25:277-80.
61. K pker W, al-Hasani S, Schulze W, K hnel W, Schill T, Felberbaum R et al. Morphology in intracytoplasmic sperm injection: preliminary results. *J Assist Reprod Genet.* 1995;12:620-6.
62. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Amin YM, Ramzi AM. The effect of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1995;64:982-6.
63. Nagy ZP, Liu J, Joris H, Bocken G, Desmet B, Van Ranst H et al. The influence of the site of sperm deposition and mode of oolemma breakage at intracytoplasmic sperm injection on fertilization and embryo development rates. *Hum Reprod.* 1995;10:3171-7.
64. Svalander P, Jakobsson AH, Forsberg AS, Bengtsson AC, Wikland M. The outcome of intracytoplasmic sperm injection is unrelated to 'strict criteria' sperm morphology. *Hum Reprod.* 1996;11:1019-22.
65. McKenzie LJ, Kovanci E, Amato P, Cisneros P, Lamb D, Carson SA. Pregnancy outcome of in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection with profound teratospermia. *Fertil Steril.* 2004;82:847-9.
66. Guven S, Gunalp GS, Tekin Y. Factors influencing pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *J Reprod Med.* 2008;53:257-65.
67. Rybouchkin A, Van Der Elst J, De Sutter P, Dhont M. "Globeheaded spermatozoa" and ICSI. *Fertil Steril.* 1998;69:361-2.
68. Battaglia DE, Koehler JK, Klein NA, Tucker MJ. Failure of oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection using round-headed sperm. *Fertil Steril.* 1997;68:118-22.
69. Ludwig M, Katalinic A. German ICSI Follow-Up Study Group: Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility. *Hum Reprod.* 2003;18:351-7.
70. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Androloji Bilim Dalı Laboratuvarı Semen analizi Resim Arşivi.

Erkek İnfertilitesinde Proksimal Obstrüksiyonların Değerlendirilmesi ve Tedavisi

Dr. Abdullah Demirtaş, Dr. Oğuz Ekmekçiöğlü

İnfertilite, çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemekte ve gelecek 20 yılda daha da artış göstereceği beklenmektedir (1,2). İnfertilite etyolojisindekide, nedenlerin yaklaşık yarısı erkekle ilgilidir. Erkek üreme tıbbı, son yıllarda belirgin şekilde değişmiş, üremede yardımcı tekniklerin (ÜYT) gelişmesiyle erkek faktörlü infertiliteye yaklaşım ve tedavide ürologların yapabileceği şeyler artmıştır (3). Mikrocerrahi rekonstrüksiyon tekniklerindeki gelişmeler, sperm elde etme yöntemleriyle birlikte invitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) kullanımını obstrüktif azospermi tedavisinde belirgin aşama kaydedilmesini sağlamıştır. Obstrüktif azospermi varlığında, çiftlerin en uygun tedaviyi seçmeleri zor olabilir. Sperm elde etme ve IVF/ICSI, bu olgularda daha erken ve nispeten yüksek oranda canlı bebek elde edilmesini sağlasa da kadın partneri bir IVF siklusunun komplikasyon ve maliyetiyle ya da bebekte olası sağlık problemleri riskiyle yüz yüze getirmektedir. Aksine, cerrahi müdahale kadının tedavisini gerektirmez ve gebelik genellikle cinsel ilişki sonrası doğal yolla olur. Düzeltme cerrahisi, her zaman başarılı olmayabilir. Bununla ilişkili olarak özel-

likle uzun süredir obstrüksiyonu olan hastalarda gebelik elde etme uzun sürer.

Obstrüktif azospermi seminal kanalların iki taraflı tıkanıklığına bağlı olarak spermelerin ve spermatogenetik hücrelerin semen ve ejakülasyon sonrası idrarda bulunmamasıdır (4). Bu durum non-obstrüktif azospermiden daha seyrek ve azospermik olguların %15-20'sini oluşturmaktadır. Obstrüksiyon nedenleri konjenital ya da akkiz olabilir. Folikül uyarıcı hormon (FSH) değerleri ve testis boyutları normaldir ve epididim büyük olabilir. Sıklıkla epididimal, daha az sıklıkla da duktus deferens ve ejakülatuar kanal seviyesindedir. İntratestiküler obstrüksiyon, olguların %15'ini oluşturur. Epididimal obstrüksiyonun konjenital formları genellikle iki taraflı duktus deferens agenezisi (BDDA) ile birlikte. Young sendromunda da, debris ile tıkanmaya bağlı olarak obstrüksiyon görülebilir. Gonokokal ve klamidyal enfeksiyonlara sekonder olanlar en sık rastlanan epididimal obstrüksiyonlardır. Travma, epididimal cerrahi (Kist çıkartılması gibi) ve uzun süren distal obstrüksiyonlarda da epididimde tıkanıklık olabilir. Duktus deferens obstrüksiyonu kontrasepsiyon için yapılan

vaz deferens ligasyonu sonrası görülebi-
leceği gibi vazal agenezi ile meşli ya da
meşsiz herni onarımları sonrasında da
görülebilir. Ejakülatuar kanal tıkanıklığı
(Obstrüktif azoospemide %1-3) kistlere
ya da enflamatuar durumlara bağlı ola-
rak ortaya çıkabilir. Fonksiyonel distal
kanal obstrüksiyonu lokal nöropatiye
bağlı olabilir.

Hasta Değerlendirmesi

Tıbbi öyküde, hematospermi, ejakülas-
yon sonrası ağrı, geçirilmiş ya da varo-
lan üretrit veya prostatit, depolama ya
da boşaltım yakınmalarının olduğu işe-
me öyküsü, daha önceden skrotal büyü-
me, ağrı ya da skrotal cerrahi operasyon
geçirme, önceki inguinal herni onarımı
ya da genital travmalar ve kronik sino-
pulmoner enfeksiyonlar sorgulanma-
lıdır (5,6). En önemli prognostik faktör
obstrüksiyonun süresidir. Ayrıntılı öykü
alınması, vazektomi sonrası oluşabilen
enfeksiyon ya da hematoma varlığına
ikincil olarak ortaya çıkabilecek perites-
tiküler enflamatuar değişiklikler nede-
niyle cerrahın daha zor diseksiyon ve
anastomaza kendisini hazırlamasını sağ-
layacaktır. Daha önceki inguinal cerrahi,
özellikle vazektomi sonrası meşle herni
onarımı da zor cerrahinin göstergesidir.
Önceki kanıtli erkek fertilitesi, genel tıbbi
durumu da dikkate alınır. Fizik mu-
ayenede, iyi prognostik faktörler olan
sperm granülomu varlığı (7) ve testikül-
ler vazal segmentin uzunluğuna bakılır
(8). Bu yapılar epididimi dekomprese
ederek eş zamanlı epididimal obstrük-
siyonu önleyebilir. Vazal segmentlerin
uzun kayıpları, vaz deferens veya epi-
didimin endurasyonu değerlendirilme-
lidir.

Muayenede en az bir testisin 15 ml
ve üzerinde olması, genişlemiş ya da

sertleşmiş epididim, epididimler ya da
vaz deferenste nodüller, vazın kısmi
ya da tam yokluğu, üretrit bulguları ve
prostatik anomaliler dikkat edilmesi ge-
reken durumlardır. Ejakülat hacminin
1.5 ml'nin altında olması, asidik pH ve
düşük fruktoz seviyesi distal obstrüksiyon
ya da vazal ageneziiyi düşündürme-
lidir. Ejakülat hacmi azlığında, retrograt
ejakülasyon açısından masturbasyon
sonrası idrar, sperm varlığı açısından in-
celenmelidir. Bu değerlendirme sonrası
sperm saptanmamış ise komplet prok-
simal ya da distal seminal kanal obs-
trüksiyonunu düşünülmelidir. Folikül
uyarıcı hormon (FSH) değerleri normal
olsa da bu durum testiküler yetmezlik
olup olmadığını göstermez. Buna göre,
primer spermatogenetik yetmezlikli ol-
guların %40'ında FSH normaldir. Tes-
tiküler hasardan şüphelenilmedikçe ya
da testisler küçük olmadıkça FSH'nin bir
çok rekonstrüksiyon öncesi bakılma-
sı gereksizdir. Vazektomi dönüşümü
yapılan olgularda ameliyat öncesi FSH
düzeyleri ameliyat sonrası üremeye yar-
dımıcı tedavi yöntemlerine gereksinim
duyma durumunu gösterebilmektedir
(9). Olgularda ameliyat sonrası sperm
parametrelerinde farklılık gözlenmemiş
ancak, ÜYT uygulanmasına gereksinim
FSH düzeyi 10 U/l'nin altında olanlarda
(Ortalama 5.1 U/l, n=155) %54.8 iken,
üzerinde olanlarda (ortalama 16.2 U/l,
n=50) %78.4 olarak olmuştur.

Skrotal ultrasonografi (USG) rete
testis dilatasyonu, genişlemiş epididim,
kistler ve vaz deferens yokluğu gibi obs-
trüksiyon bulgularını ortaya koyması
açısından değerlidir (10). Proksimal ge-
nital yolun değerlendirilmesi ve testis
hacimlerinin ölçümü obstrüktif azoos-
permiyi obstrüktif olmayandan ayır-
detmede yardımcıdır. Testis hacimleri,

obstrüktif azospermide daha fazladır. Ultrasonografi ile görülen epididimal anomaliler obstrüksiyonla yakından ilişkilidir. Obstrüktif azospermiiyi obstrüktif olmayan azospermiden ayırtmada skrotal USG'nin hassasiyetinin %82.1, özgünlüğünün %100 ve doğruluğunun ise %87.5 civarında olduğu bildirilmiştir. Testiküler disgenezi de USG ile değerlendirilebilir. Distal obstrüksiyon düşünülen düşük ejakülat hacimli olgularda transrektal USG (TRUS) gereklidir. Buna göre TRUS, orta hat kistleri ve seminal vezikül anomalilerini göstermesinin yanı sıra seminal vezikülden sıvı aspire etmek için de kullanılabilir.

Seçilmiş olgularda skrotal eksplozasyon ile testis biyopsisi alınarak tanı konabilir. Biyopsi sırasında rekonstrüktif cerrahi yapılacak şekilde hazır olunmalıdır. Eş zamanlı sperm elde edilerek gerekirse sonradan kullanmak için dondurulması uygundur.

Risk, fayda ve alternatifler tartışmalıdır, preoperatif nomogramlar ve cerrahın kendi verileri faydalı olabilir (6,11). Kadının partnerin durumu özellikle 35 yaş üzeri ve hiç gebe kalmamışsa oldukça önemlidir. Jinekoloğun değerlendirmesiyle kadının fertilitate potansiyeli hakkında daha sağlıklı öngörü elde edilebilir.

İşlem sırasında vazal uç, epididim veya testisten sperm elde edip dondurulabilir (12). Preoperatif parametreler EV düşündürüyorsa, hasta tekrar girişimler istemiyorsa eş zamanlı IVF yapılabilir.

Cerrahi Tedavi

İntratestiküler obstrüksiyonda cerrahi tedavi imkansız olduğundan testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile sperm elde edilmesi gerekmektedir (13). Epididimal obstrüksiyon vaz deferens agenezisine bağlı ise mikro epididimal

sperm aspirasyonu (MESA) yapılması uygundur. Testiküler sperm aspirasyonu (TESA) ya da perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) ile de sperm elde edilebilir. Doğumsal olmayan epididimal obstrüksiyonda, uç uca veya uç yan mikrocerrahi epididimovazostomi yapılabilir. Önerilen teknik intussepsiyon epididimovazostomidir (12). Bu girişim sonrası sperm geçiş oranları %60-87 arasında ve gebelik oranları da %10-43 arasında bildirilmiştir. Proksimal vaz deferens obstrüksiyonunda, mikrocerrahi vazovazostomi yapılabilir. Epididimal düzeyde obstrüksiyon olup olmadığı da değerlendirilmelidir. Distal vaz deferens obstrüksiyonunda cerrahi düzeltme genelde zordur. Üremede yardımcı teknikler için sperm eldesi daha uygun bir yaklaşımdır. Enflamasyona ya da kiste bağlı ejakülatör kanal obstrüksiyonunda ise transuretral rezeksiyonla obstrüksiyon giderilebilir (14).

Günümüzde üremede yardımcı tekniklerin yaygınlaşmasıyla düzeltici cerrahi yapıp yapılmaması tartışmalıdır. Kadının genç olması ve teknik olarak ameliyatın yapılabilmesi durumunda doğal yoldan gebelik şansı fiyat etkinliğine bakılmaksızın denenebilir.

Cerrahi Düzeltme Teknikleri

Ameliyata Hazırlık

Gereken mikrocerrahi aletler cerrahın eline ve tecrübesine göre seçilir. Bozulma ve kontaminasyon olasılığına karşı yedeklerinin olması önemlidir. Vazovazostomi ve epididimovazostomi lümenlerini birleştirmek için 10/0 çift iğneli naylon sütürlerin, vaz deferensin seromusküler tabakası ve epididim tunikası kenarını vaz seromuskülerine yaklaştırmak için ise 9/0 naylon sütürlerin kul-

lanılması önerilmektedir. Hasta sırt üstü yatırılır ve ameliyat mikroskobu hazırlanır. Tercihan faz kontrast mikroskop bulundurulur ameliyat sırasında epididimal ya da vazal sıvı incelenir. Hastaya ya da hekime bağlı olarak, lokal anestezi ile birlikte sedasyon yapılabilir. Gergin hastada, cerrah tercihi olarak, ameliyat üç saatten uzun sürebilecekse, vaz deferens ya da epididimin fazlaca mobilize edilme olasılığı varsa genel ya da epidural anestezi belirgin şekilde avantajlıdır (12). Anestezi indüksiyonu sırasında tek doz antibiyotik yeterlidir. Standart cerrahiye uygun olarak hasta traş edilir ve hazırlanır. Örtüm sırasında gerekirse kasık bölgeleri de ameliyat sahasına dahil edilir. Ameliyat mikroskobu hastanın soluna baş tarafından gelecek şekilde yerleştirilir. Cerrah baskın eline göre hastanın ayak tarafına doğru yana geçer.

Vazovazostomi

Vazektomi sonrası vazovazostomi, obstrüktif azoospermide birinci basamak tedavidir. Mikrocerrahi teknik kullanılarak yapılan düzeltme makrocerrahi teknikten daha üstündür.

Vazovazostomi Başarısı

Vazektomi yaptırmış olguların %3-6'sının vazektomi dönüşümünü istedikleri bilinmektedir. Geçişin sağlanmasında en önemli parametreler;

- Cerrahın yaptığı yıllık ameliyat sayısı (Yılda en az 10 ameliyat yapanlarda sonuçlar daha iyidir).
- Mikrocerrahi teknik uzun süreli ve kalıcı sonuçlar nedeniyle tercih edilmektedir.
- Vazal geçiş açısından tek tabaka ve iki tabaka tekniklerin sonuçları benzer görünmektedir.

- Kıvrımlı ve düz vaz deferensde yapılan vazovazostomi sonuçları benzerdir.
- En az bir vaz deferensinde berrak sıvı gelen olgularda gebelik oranı daha yüksektir.
- Vazal geçiş, uzun süreli obstrüksiyonu olanlarda da yüksektir.

Ameliyat sonrası semen kalitesi ve kadının yaşı bu çiftlerdeki doğal gebelik şansının belirlenmesinde oldukça önemli parametrelerdir (15,16).

Vazovazostomi Tekniği

Yukarıda belirtilen ameliyat hazırlıkları sonrası vertikal paramedyan insizyonlarla testisler tunika vajinalisler açılmadan dışarı çıkartılır. Vazektomi bölgesinde, testiküler tarafa doğru vaz deferens, adventisyasına hasar vermeden serbestleştirilir. Bol damar kalmasına özellikle dikkat edilir. Tahmini kesilecek bölgenin 1-2 cm uzağına, adventisyardan geçen 5/0 kromik askı sütürü konulur ve koter kullanılmadan kaçınılır. Gerekirse, mikrouçlu bipolar koter düşük enerji seviyesinde kullanılır. Seçilen kesme yerine 2-3 mm yarıklı sinir tutucu konularak sabitliği oluşturmak için Adson veya dişli forsepsle vazektomi bölgesi tutulur. Yarıktan Dennis bıçağı hızla geçirilirken mukozanın kaçmaması için vaz deferens gergin olmamalıdır. Abdominal vaz deferensde aynı şekilde bulunur ve kesilir. Arada kalan vazal segment, 4/0 kromikle bağlanır ya da kesilip çıkartılır. Bipolar forsepsle vaz deferense dokunmayı en aza indirmeye dikkat ederek kanama kontrolü yapılır. Bu aşamada, anjiokateterle abdominal vaz deferense serum fizyolojik ya da metilen mavisi verilerek kontrol yapılabilir. Basınç ya da uretral kateterden gelen idrarda mavi boyanma olmaması

distal obstrüksiyonu düşündürür. Tıbbi öyküye göre distal obstrüksiyon düşünülüyorsa bu işlem yapılmayabilir. Daha sonra, vaz deferensten gelen sıvıya bakılır. Bı sırada sıvı gelmiyor ise epididime hafif baskı uygulanır. 25F anjiokate-tetere bağlı küçük bir enjektöre önce 0.1 ml insan tübüler sıvısı veya serum fizyolojik çekilir. Bu enjektör içine vaz deferensten gelen sıvı aspire edilir. Sıvıda sperm varsa, dondurma işlemi için kullanılabilir. Aspirasyonu kolaylaştırmak için ince kuyumcu forsepsi ile lümen nazıkçe genişletilebilir. Aspire edilen sıvının bir damlası 400x büyütme ile mikroskop altında incelenir. Bütün sperm ve sperm hareketliliği, sperm parçaları ve dejenere hücre tipi defekti görülebilir. Bu aşamada, gelen sıvının makro ve mikroskobik kalitesine göre vazovazostomi veya epididimovazostomi yapılıp yapılmayacağına karar verilir. Testiküller vaz deferensten gelen sıvı uygunsa iki vazal uç birleştirilir. Bunun için bir çok yöntem kullanılmaktadır. Bununla ilişkili olarak bazı cerrahlar vaz deferens yaklaşımcı klemp kullanırken bazıları da adventisyal tutucu dikiş kullanır. Burada önemli olan nokta vaz deferens uçlarının rahatça birbirlerinin üstüne gelebilmesi ve anastomozun gergin olmasıdır. Yaklaşımcı sütürler her bir vaz deferensin gevşek adventisyasından 5/0 PDS ile konulurken simetriye de dikkat edilmelidir. Bu sütür, asimetrik ise vaz deferensin kesik uçları anastomoz için ideal pozisyonda olmayacaktır. Bu aşamada, Scott elastik retraktör çengelleri ile yaklaştırılmış vaz deferens uçlarının açığa çıkması ve skrotum dokusu veya spermatik kord yağının ortama girmesi en aza indirilmiş olur.

Daha sonra, iki tabaka vazovazostomiye geçilir. Her iki vaz deferens ucun-

da, saat altı hizası mikro uçlu kalemle işaretlenir. Keskin uçlu, yarım daire 9/0 naylon sütürlerle saat 5, 6 ve 7 hizasından tek tek vazal kas ve adventisyadan geçilerek anastomoza başlanır. Keskin uçlu bikonkav iğneli 10/0 naylon sütür az miktarda kas tabakasından geçildiğinden emin olunarak saat 6 hizasındaki mukozal tabakadan geçirilir. Vaz deferensin kesik yüzüne bir damla metilen mavisi damlatılması mukozal yüzeyin görüntülenmesini kolaylaştırır. Her iki yandan, ilave mukozal dikişler konulur ve bağlanır. Daha sonra, birbirinden eşit uzaklıkta üç ila beş mukozal dikiş konulur ve hepsi konulmadan bağlanmaz. Bütün sütürler konulduktan sonra sırasıyla bağlanır. Saat 12 hizasından seromusküler 9/0 naylon sütür konulur. Seromusküler konulan tek tek 9/0 naylon sütürlerle dairesel olarak anastomoz tamamlanır (12).

Modifiye tek tabaka vazovazostomi tekniğide tanımlanmıştır. Bu tekniği tarifleyenler daha basit olduğunu ve ameliyat mikroskobuna gerek olmayabileceğini bildirmişlerdir. Küçük serilerde uygulanan bu teknik, iki tabaka anastomoz tekniği ile geçiş ve gebelik açısından benzer bulunmuştur (17). Ancak, gerçek randomize karşılaştırmalı bir çalışma yoktur.

İntususepsiyon Epididimovazostomi Tekniği

Gerekli endikasyon olduğunda epididimovazostomi yapılabilir. Buna göre, tunika vajinalis açılır, testisler ve epididim ortaya çıkartılır. Epididim baş ve işaret parmağı arasında tutulur. Büyütme ile bakıldığında epididimde demarkasyon bölgesi görülebilir. Obstrüksiyonun proksimalinde dilate tübüller bulunmaktadır. Vazektomi sonrası geriye doğru ba-

sınç artışına bağlı yırtılmış bir tübül epididimal obstrüksiyonun nedeni olabilir. Epididimovazostomi yeri, epididimde mümkün olan en distal bölgeden yapılmalıdır. Ne kadar uzun epididim kısmı kalırsa sperm epididimde kalma süresi uzayacak ve olgunlaşma ile hareket yeteneği kazanma şansı artacaktır. Epididim tunikası kuyruğa doğru açılır ve epididimal sıvıda sperm görülene kadar baş kısmına doğru gidilir. Epididim tunikasında, 0.5 cm'lik bir açıklık oluşturulur. Dilate bir tübül bulunup çevre dokudan diseke edilerek ayrılır. Metilen mavisi veya indigo karmen ile irrigasyon yapılması doku planlarının ve tübüllerin daha iyi görülmesini sağlar. Uygun bir tübül görerek seçildiğinde ilk sütürler yerleştirilir. Tübül duvarında, saat 2 hizasından çift iğneli 10/0 sütürün iğnesi geçirilir. Daha sonra, saat 10 hizasından bir iğne daha geçirilir. Bu iğneler duvardan çıkarılmaz ve laterale doğru çevrilir. İğneler arasından tübüle insizyon yapılması sağlanmış olur. Bir 20 G V-Ince bıçağı ile iki iğne arasından 0.5 mm'lik delik açılır. Daha sonra, 10/0 sütürler tübül duvarından geçirilir. İntusepsiyon öncesi bu sütürlerin zorlanmamasına dikkat edilmelidir. Ucuna 22 G anjiokater takılmış bir enjektörle, sıvı dikkatli şekilde aspire edilir ve faz kontrast mikroskop ile ameliyat odasında sperm varlığı açısından incelenir. Hastanın spermini saklaması isteği varsa epididimal sıvıdan elde edilen sperm dondurma işlemi için toplanabilir. Bütün sperm var fakat hareketsizse, sperm dondurma için işlemin bitiminde TESE ile sperm elde edilebilir. Sperm var ise epididimovazostomiye devam edilir. Eğer sperm bulunamaz ise daha proksimalden tunika açılır ve işlem tekrarlanır. Abdominal vaz deferens yeterli uzunlukta serbestleştirilir. Testisin tunika va-

jinalisinden delik açılıp epididime yaklaştırılır. Yeterli uzunlukta vaz deferens olmalıdır. Bunun için, orjinal insizyonun büyütülmesi gerekebilir. Anastomoza yeterli kan sağlanabilmesi için vaz deferensin adventisyası mümkün olduğunca fazla korunmalıdır. Mobilize edilmiş abdominal vaz deferensin adventisyal tabanına 5/0 PDS yerleştirilir. Küçük "mosquito klemp" ile tunika vajinalise delik açılarak buradan 5/0 PDS ve vaz deferens çekilir. Bu sütür, epididimal tunikaya vaz deferensi tutturmak için kullanılabilir. Burada, vaz deferensin ucunun açık epididimal tübüle rahatça yaklaştığından emin olunmalıdır. Ardından, 7/0 emilmeyen bir sütür açık tübülle PDS arasındaki bölgeden epididimin tunikasıdan geçirilip bağlanabilir. Bu sütür, daha iyi bir destek ve yaklaştırma sağlar. Yine, 9/0 naylon sütürler epididimal tunikanın kenarına ve vazın seromusküler tabakasına konulur. Çift iğneli 10/0 sütürler ise anastomoz yapmak için kullanılır. İğneler vazal lümenin içinden dışına doğru çıkarılır. Lümenal açıklığın aynı tarafındaki sütürler saat 4 ve 8 hizasından geçirilir. Açıklığın diğer tarafındaki iğneler ise saat 10 ve 2 hizalarından geçirilir. Uygun şekilde yapıldığında 10/0 sütürlerle oluşturulan halkalar, sütürleri bağlamadan önce görülebilir. Her sütür, gevşekçe düğümленir. Asistan kuyumcu forsepsi ile vaz deferensini birinci ve ikinci sütürler bağlanırken tübüle doğru yanaştırır. İlave 9/0 sütürlerle epididimal tunikadan seromusküler vaz deferense dikişler geçirilerek dış tabaka tamamlanır. Tunika vajinalis testis ve epididim üzerine kapatılır. Testis skrotum içine konularak dartos tabakası ve skrotum cildi kapatılır. Ameliyat sonrası bakım vazovazostomi gibi olsa da bazı cerrahlar daha uzun süreli cinsel perhiz önermektedir (12).

Üç Tabaka ile Vazovazostomi veya Epididimovazostomi Tekniği (18)

Bu ameliyat genellikle, günübürlük ve genel anestezi altında gerçekleştirilmektedir. Tek doz siprofloksasin 500 mg veya sefuroksim 500 mg'ın profilaksi amacıyla perioperatif olarak uygulanmasını takiben iki adet lateral skrotal insizyon yapılır. Tunika vajinalis tabakası epididimovazostomi yapılmayacaksa açılmaz. Vaz deferensin epididimal kısmından temiz sıvı gelmez ise uç-yan epididimovazostomi yapılır. Vaz deferensin bağlanmış uçları bulunup kesilir. Epididimal taraftan gelen sıvı, viskozite ve sperm varlığı açısından mikroskopla incelenir. Bu inceleme sırasında sperm görülürse vazovazostomi yapılır. Araştırmacının kendisinin ve başka araştırmacıların tecrübesine göre motilite ve morfoloji durumu önemsizdir (19). Sperm varlığının yanısıra semenin düşük viskoziteli olması da olumlu prognostik faktördür. Sıvı, dışımacunu kıvamında ise epididimovazostomi yapılmalıdır. Gelen sıvıda sperm saptanmamasına rağmen su gibi berraksa vazovazostomi endikasyonu var. Proksimal ucu değerlendirmek için 3 ml serum fizyolojik verilerek test edilir. Anastomoz uç uca gerçekleştirilir. Başarılı bir anastomoz için her iki ucun gergin olmaması gerekir. Böylece, uçlar bir yaklaşıtııcı içine sabitlenebilir. Öncelikle, mukozal tabaka 10-12 adet emilmeyen 10/0 tek ve yuvarlak iğneli sütürlerle yaklaşıtırılır. Her iki ucun farklı çaptaki lümenlerini karşı karşıya getirebilmek, anastomoz yerinde konik bir lümen oluşturmak lümen içini basamak gibi yapmamak ve mukozal tabakayı kaydırmamak için çok sütür gereklidir. Farklı lümenlerin bu şekilde uyumlu hale getirilmesi anastomozun açık kalması için şarttır. İç tabaka, su

geçirmez şekilde ve gerginlik olmaksızın anastomoz edilir. Düz vaz deferens kısmından vazektomi yapılmışsa ikinci tabakada, her iki vaz deferens ucundaki kas dokusu dikilir, burada dış çaplar eşittir. Vazektomi epididime çok yakın olarak kıvrımlı vaz deferens bölgesinden yapıldığında, epididime ne kadar yakınsa o kadar inceler. Yaklaşık 10 adet 9/0 tek tek sütür konulur. Kompakt kas tabakasından geçmek için keskin spatül iğne gereklidir. Epididime yaklaştıkça kas incelendiğinden sütürler derin olmalıdır. Kas dikişi gevrek iç tabakanın gerginliğini azaltmayı sağlar. Üçüncü tabaka, kanalı çevreleyen adventisyal bağ dokusudur. Yaklaşık 10 adet 8/0 dikiş konularak iç mukozal tabakaya herhangi bir germe kuvveti uygulanması önlenmiş olur. Epididimal ucun hazırlanması sırasında bağ dokusu tabakasının sıyrılmaması önemlidir. Bu dokunun fazlaca soyulması sekonder hipotrofiye yol açabilir (18). Yukarıdaki teknikle ameliyatları gerçekleştiren araştırmacı 1303 vakanın 958'inde iki taraflı vazovazostomi, diğerlerinde ise en azından tek taraflı epididimovazostomi uygulamıştır. Bütün vakalar ele alındığında takibi olan 924 olgunun %89'unda sperm çıkışı, %59'unda ise gebelik elde edilmiştir.

Robot Yardımlı Anastomoz Teknikleri (20)

Son yıllarda erkek infertilitesinin cerrahi tedavisinde robot yardımcı teknikle yaklaşımlar başlamıştır. Robot yardımcı cerrahi yaklaşımın avantajları aşağıda belirtilmiştir.

- Ameliyat etkinliğinin artması, titremenin giderilmesi, hareketin ayarlanması ve görüntünün daha iyi olmasıdır.

- b. Yeni revize edilmiş mikro-Doppler akım probu (Vascular Technology Inc) robotik platformda kullanılmak üzere düzenlenmiştir. Dördüncü kolla manipülasyonu kolaydır ve asistana ya da enstrüman değiştirmeye ihtiyaç yoktur.
- c. Üç boyutlu görüntüleme ile ameliyat yapılabilir.
- d. İçinden sıvı akabilen yeni biyosentetik damar ve vaz deferens parçalarının halihazırda bulunabilmesi mikrocerrahların becerilerini artırabilecektir.

Robot yardımcı vavovazostomi (RYVV) ve robot yardımcı epididimovazostomi (RYEV) ilk önce hayvan ve vücut dışı insan modellerinde kullanılmıştır (21-25). İlk RYVV ve RYEV insan çalışmaları, önceki daVinci robotik sistemiyle yapılmış ve (26) daha sonraki çalışmalarda daVinci sistemi kullanılmıştır (27,28). Bu çalışmalara dayanarak, robot yardımcı ameliyatın mikrocerrahiye göre daha kolay ve daha fazla geçiş oranları olduğu söylenebilir (23,24). Yakın zamanda yapılan prospektif, kontrollü bir çalışmada, robot yardımcı (78 olgu) mikrocerrahi vazektomi dönüşüm ameliyatı sonuçları bildirilmiştir. Çalışmanın ağustos 2007 ile nisan 2011 tarihleri arasında yapıldığı ve birincil çalışma sonuç noktasının ameliyat süresi olduğu ikincil sonuç noktasının ise postoperatif 2, 5, 9 ve 12. aylardaki total motil sperm sayısı olduğu görülmektedir. Olguların 48'inde, RYVV, 30'unda en az bir tarafa RYEV, 28'inde MVV ve 17'sinde en az bir tarafa MEV uygulanmıştır (28). Her iki teknikte de aynı dikiş materyalleri ve yöntemleri kullanılmıştır. Vazovasostomi için iki tabaka 10/0 ve 9/0 naylon, epididimovazostomi için ise 10/0 çift iğneli naylonla intususepsiyon tekniği kullanılmıştır. Takip süresi ortalama 14 (2-37) ay olarak belirtilmiştir. Geçiş, büyük büyütmede saha

başına bir milyondan fazla sperm olarak tanımlandığında, oranlar RYVV'de %96 ve MVV'de ise %80 olmuştur. Medyan ameliyat süresi RYVV'de 90 dakika iken MVV'de 120 dakika olarak bildirilmiştir ($p=0.0001$). Robot yardımcı epididimovazostomide ise medyan süre 120 dakika iken MEV'de 150 dakika olarak saptanmıştır ($p=0.001$). Robot ya da mikroskobu hazırlama süreleri ameliyat süresine katılmamıştır ve medyan 25 dakikadır. Zamanla robotu hazırlama süresi azalmıştır.

Ameliyat Sonrası Bakım

Ameliyat bitince nazik baskılı bir sargı ve skrotal destek konur. İlk 24 saatte, aralıklı olarak buz uygulaması yapılabilir. İlk iki hafta boyunca skrotal destekleyiciler önerilirken operasyon sonrası ilk üç haftada hafif fiziksel aktivite yapmaları, iki hafta boyunca da cinsel ilişki kurmamaları önerilir. Ağrı kontrolü için ağızdan ağrı kesiciler yeterlidir. Altı hafta sonra ve ilk bir yıl içinde her üç ayda bir semen analizi istenir.

Vazektomi sonrası komplikasyonlar çok sık değildir. Skrotal hematoma, en ciddi komplikasyondur ve titiz bir hemostazla önlenir. Hematom oluşursa enflamatuvar olayları azaltmak için boşaltılmalıdır. Yara enfeksiyonları nadir olup uygun şekilde tedavi edilmelidir. Testisin arteriyel damarlanması ameliyat sırasında rahatça korunabilmektedir. Arteriyel akımın durumu komplike rekonstrüksiyonlarda operasyon sırasında yapılabilen doppler ultrasonografi ile değerlendirilebilir.

Kaynaklar

1. Stephen E, Chandra A. Updated projection of infertility in the United States: 1995–2025. *Fertil Steril*. 1998;70:30–4.
2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in

- a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod.* 1991;6:811–6.
3. Lee R, Li PS, Schlegel PN, Goldstein M. Re-assessing reconstruction in the management of obstructive azoospermia: reconstruction or sperm acquisition? *Urol Clin North Am.* 2008;35:289–301.
 4. The management of obstructive azoospermia: AUA Best Practice Statement. AUA Guidelines. 2010.
 5. Potts JM, Pasqualotto FF, Nelson D, et al. Patient characteristics associated with vasectomy reversal. *J Urol.* 1999;161:1835–9.
 6. Belker AM. Microsurgical vasectomy reversal. In: Lytton B, Catalona WJ, Lipshultz LI, editors. *Advances in urology.* Chicago: Year Book Medical. 1988;193–230.
 7. Boorjian S, Lipkin M, Goldstein M. The impact of obstructive interval and granuloma on outcome of vasectomy reversal. *J Urol.* 2004;171:304–6.
 8. Witt M, Heron S, Lipshultz LI. The post-vasectomy length of the testicular vasal remnant: a predictor of surgical outcome in microscopic vasectomy reversal. *J Urol.* 1994;151:892–4.
 9. Hsiao W, Sultan R, Lee R, Goldstein M. Increased follicle-stimulating hormone is associated with higher assisted reproduction use after vasectomy reversal. *J Urol.* 2011;185:2266–71.
 10. Donkol RH. Imaging in male-factor obstructive infertility. *World J Radiol.* 2010; 2: 172–9.
 11. Fenig DM, Kattan MW. Presented at Annual meeting, AUA. 2008.
 12. Lipshultz LI, Rumohr JA, Bennett RC. Techniques for vasectomy reversal. *Urol Clin North Am.* 2009;36:375–82.
 13. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H. Guidelines on Male Infertility European association of Urology Guidelines. 2012.
 14. El-Assmy A, El-Tholoth H, Abouelkheir RT, Abou-El-Ghar ME. Transurethral resection of ejaculatory duct in infertile men: outcome and predictors of success. *Int Urol Nephrol.* 2012;26.
 15. Elzanaty S, Dohle GR. Vasovasostomy and predictors of vasal patency: a systematic review. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46:241–6.
 16. Nagler HM, Jung H. Factors predicting successful microsurgical vasectomy reversal. *Urol Clin North Am.* 2009;36:383–90.
 17. Fischer MA, Grantmyre JE. Comparison of modified one- and two-layer microsurgical vasovasostomy. *BJU Int.* 2000;85:1085–8.
 18. Schwarzer JU. Vasectomy reversal using a microsurgical three-layer technique: one surgeon's experience over 18 years with 1300 patients. *Int J Androl.* 2012;35:706–13.
 19. Belker AM, Thomas AJ, Fuchs EF, Konnak JW & Sharlip IR. Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the vasovasostomy group. *J Urol.* 1991;145:505–22.
 20. Parekattila SJ, Brahmhatt JV. Robotic approaches for male infertility and chronic orchialgia microsurgery. *Current Opinion in Urology.* 2011;21:493–9.
 21. Kuang W, Shin PR, Matin S, Thomas AJ. Initial evaluation of robotic technology for microsurgical vasovasostomy. *J Urol.* 2004;171:300–3.
 22. Kuang W, Shin PR, Oder M, Thomas AJ. Robotic-assisted vasovasostomy: a two-layer technique in an animal model. *Urology.* 2005;65:811–4.
 23. Schiff J, Li PS, Goldstein M. Robotic microsurgical vasovasostomy and vasoepididymostomy: a prospective randomized study in a rat model. *J Urol.* 2004;171:1720–5.
 24. Schiff J, Li PS, Goldstein M. Robotic microsurgical vasovasostomy and vasoepididymostomy in rats. *Int J Med Robot.* 2005;1:122–6.
 25. Schoor RA, Ross L, Niederberger C. Robotic assisted microsurgical vasal reconstruction in a model system. *World J Urol.* 2003;21:48–9.
 26. Fleming C. Robot-assisted vasovasostomy. *Urol Clin North Am.* 2004;31:769–72.
 27. Parekattil SJ, Moran ME. Robotic instrumentation: evolution and microsurgical applications. *Indian J Urol.* 2010;26:395–403.
 28. Parekattil S, Cohen M, Vieweg J. Human robotic assisted bilateral vasoepididymostomy and vasovasostomy procedures: initial safety and efficacy trial. *Proc SPIE.* 2009; 7161:71611.

Kistik Fibrozis ve Erkek İnfertilitesi

Dr. Hakan Kılıçarslan

Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkta daha sık rastlanan, otozomal resesif geçiş gösteren, genetik bir hastalık olup sıklığının 2.500 canlı doğumda bir olduğu bilinmektedir (1). Taşıyıcılık oranı 1/25 olan KF Asya popülasyonunda ve siyah ırkta oldukça nadir görülmektedir. Ülkemizde ise yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda insidansın 1/3000 olduğu belirtilmesine karşın, akraba evliliğinin çok sık olduğu göz önüne alınınca bu oranın daha yüksek olduğu sanılmaktadır (2).

Kistik fibrozis hastalığında önde gelen klinik belirtiler kronik obstrüktif akciğer hastalığına ait bulgular (Bütün vakalarda değişik derecelerde bulunur) ve pankreatik yetersizliktir (Hastaların %80-90'ında mevcuttur) (3). Bu hastalığa bağlı ölümün en yaygın sebebi tekrarlayan pulmoner infeksiyonlardır. Hastaların balgamında izole edilen ve kistik fibrozis için klinik önem taşıyan mikroorganizmaların bulunması (*Pseudomonas aeruginosa* gibi) ya da obstrüktif pulmoner hastalık varlığı ile birlikte infertil erkek, erişkin dönemde öncelikle tanısı konulmamış kistik fibrozisi düşündürmelidir (4). Kistik fibrozis hastaları için ortalama yaşam süresi 30-33 yıldır (ABD'de 31.3 yıl, Kanada'da 31

yıl ve İngiltere'de 31 yıl). Buna karşın bazı hastalar nadiren de olsa 40-50 yıl yaşarlar (5). Ancak az sayıda veya hafif hastalıklı bazı hastalar 50 yaşından fazla yaşamakla birlikte tedavideki yeni yaklaşımlarla yaşam süresinin daha da uzadığı görülmektedir.

Kistik fibrozis, kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) genindeki mutasyonlara bağlı gelişmektedir (6). CFTR geni 7q31.2 kromozom lokusunda bulunan 230 kb uzunluğunda ve 27 eksondan oluşan bir genidir. CFTR geni, iyon kanalı olarak fonksiyon gören bir membran proteinini kodlar. Bu gendeki mutasyonlara bağlı olarak CFTR proteini hatalı sentezlenir ve klor iyonlarının epitelyum hücrelerinden yanlış taşınmasına sebep olur. Bunun sonucunda da viskoz vücut sıvıları gözlenir ve salgı bezleri ile kanallarında tıkanıklık oluşur. Dolayısıyla ejakülatuar kanal, seminal vezikül, vaz deferens ve epididimin distal 2/3'ünün gelişimi de etkilenir. Bu nedenle CFTR genindeki mutasyon vaz deferens agenezisi ile sonuçlanmaktadır.

Vaz deferenslerin çift taraflı yokluğu izole bir anomali olarak görülebileceği gibi, sistemik kistik fibrozis hastalığının bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Kis-

tik fibrozisin genital formu olarak adlandırılan konjenital bilateral vaz deferens agenezisi (CBAVD)'nde kistik fibrozise neden olan CFTR gen mutasyonları görülmüştür. Moleküler çalışmalar izole CBAVD olgularının büyük kısmının kistik fibrozisin minör varyantı olduğunu göstermiştir (7). Konjenital vaz deferens agenezili hastaların %85'inde kistik fibrozis gen mutasyonu tanımlanmıştır (8). Şimdiye kadar, 1000'in üzerinde farklı mutasyon ve sayısız polimorfizm kistik fibrozisli veya CBAVD'li hastalarda belirlenmiştir. F508 en sıklıkla belirlenen mutasyondur ve kistik fibrozisli hastaların en az %50'sinde bulunmaktadır (9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda F508 mutasyon sıklığının %25 dolayında olduğu gösterilmiştir.

Bazı CFTR mutasyonları da konjenital tek taraflı vaz deferens yokluğu ile ilgilidir (10). Çoğu tek taraflı vaz deferens agenezi olgusu fertil olup, klinik bir sorun oluşturmamaktadır. Ancak, vazektomi sırasında tesadüfen bulunabilir. Nadiren de olsa azoospermi ya da oligozoospermi olgularında da görülebilir. Aslında bu olguların başlangıçta "tek taraflı intraskrotal vaz deferens aplazisi" olarak tanımlanması uygun olur. Çünkü vaz deferens distal kısmı klinik muayenede anlaşılabilir. Tek taraflı vaz deferens agenezi olgularının büyük kısmında karşı taraf seminal kanalın distalinde obstrüksiyon söz konusudur ve bazı çalışmalarda, bu hastaların CFTR mutasyonları taşıdığı tespit edilmiştir. Literatürde aynı durumda karşı taraf vaz deferensin sağlam olduğu erkeklerde CFTR mutasyonunun son derece nadir rastlandığı belirtilmektedir. CBAVD'de olduğu gibi bunlarda da başta tek taraflı böbrek agenezi olmak üzere üriner sistem anomalileri tabloya eşlik edebilir (11).

Vaz deferensin konjenital bilateral yokluğu obstrüktif azoospermimin sık rastlanılan bir nedenidir ve erkek fertilitesi ile ilgili olguların %1-2'sinden sorumludur (12). Kistik fibrozis hastalarının sadece %2-3'ü fertildir. Konjenital vaz deferens agenezisi olan hastalar fiziksel olarak normaldirler. Sekonder cinsiyet karakterleri normal gelişir. Testisler anatomik, androjenik ve spermatojenik açıdan normaldir. Epididimler hipoplazik ve normalden serttir. Seminal veziküller çoğu zaman anatomik ve fizyolojik olarak anormaldirler. Semen, düşük volümlü, asidik pH'da, fruktozdan yoksun ve azoospermik veya şiddetli oligospermiktir.

Yayınlanmış 449 CBAVD hastasına ait bir seride 244 erkekte Delta F508, 54 erkekte R117H mutasyonu ve 37 erkekte de W1282X mutasyonu tespit edilmiştir. Diğer 63 mutasyon ise 1-9 erkek arasında dağılım göstermektedir. Ancak yapılan çalışmalardaki hasta serilerinde tüm mutasyonlar test edilmemiştir (13). Daha fazla mutasyon tanımlandıkça ve tarandıkça hemen hemen CBAVD hastalarının %100'ünde mutasyonlar tespit edilecek gibi görünmektedir. Bugün belirli bir popülasyonda, çok düşük prevalans nedeni ile, bilinen tüm mutasyonların taranması pratik değildir. Test işlemi belirli bir popülasyonda en sık rastlanan 20-30 mutasyonun taranması ile sınırlandırılmıştır.

Mutasyonların farklı şekillerdeki kombinasyonları farklı fenotiplere neden olmaktadır. Örnek olarak 3849+10KbC >T mutasyon taşıyıcısı kistik fibrozisli hastalar fertildir ve vaz deferens agenezisi yoktur (14-18). R117H mutasyonu ise kistik fibrozis'de daha seyrek, CBAVD'de ise daha sıktır (19-21). F508 veya başka iki ağır mutasyon homozigot olarak CBAVD'de bulunmamaktadır.

CBAVD'in 1 allelde 1 ağır, 1 allelde 1 hafif mutasyon bulunan "compound heterozigot" sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir. Çoğu CBAVD hastasında tek CFTR mutasyonu tespit edilmektedir

Dayangaç ve arkadaşlarının 51 CBAVD olgusunda yaptığı bir çalışmada IVS8-5T aleli %19.6 oranla en sık mutasyon olarak gözlenmiş ikinci sıklıkta %14.7 ile D1152H mutasyonu belirlenmiş, her iki mutasyonun çalışma kapsamına alınan olguların alellerinin 1/3'ünde gözlendiği bildirilmiştir (22).

CBAVD'de görülen tek taraflı renal malformasyonlar kistik fibrozis fenotipinde görülmemektedir. Kistik fibrozis hastaları genellikle normal böbrek ve ureterlere sahiptir (23). Öte yandan CBAVD hastalarında CFTR gen mutasyonları olmadan da sıklıkla renal agenezisi gözlenir (24,25). Olasılıkla non-kistik fibrozis ilişkili Wolffian ve mezonefrik kanal gelişim anomalisi vardır. Erkek üreme sisteminin mezonefrik yapısının, seminal vezikül ve epididimi de içine alacak şekilde yokluğu söz konusudur. Vaz deferens mezonefrik kanalın santral kısmından gelişmektedir. Bu kısım üst ve ortak mezonefrik kanal ortasında yer alarak vaz deferense ve seminal veziküllere farklılaşmaktadır. Mezonefrik sistemdeki gelişimsel defektler renal ve reproduktif sistemi de içine aldığından CBAVD hastalarında üriner sistem anomali riski artmış olup, renal ultrasonografi rutin olarak yapılmalıdır.

Genetik ve yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler bu hastaların tedavisinde devrim yaratmıştır. Bu hastalardan cerrahi yöntemlerle (TESE veya TESA) elde edilen spermeler yardımcı üreme teknikleri sayesinde çocuk elde edilmesini olanaklı kılmıştır. CBAVD bulunan hastaların gebelik istemi halin-

de uygun genetik danışmanlık mutlaka önerilmelidir (26). Hastaya kendisinde en sık rastlanan mutasyonlar açısından %75 taşıyıcı olduğu belirtilmelidir (27). Kendisi ile birlikte eşine de taşıyıcılık açısından tarama önerilmelidir. Eşinde sık mutasyonlar açısından pozitif bir bulgu elde edildiğinde, hastada herhangi bir mutasyon saptanmamış olsa bile, çocukta kistik fibrozis olasılığı yine de yüksektir. Çünkü analizde incelenen mutasyonlar dışında erkeğin farklı bir mutasyon taşıyıcısı olma olasılığı vardır. Eğer eşinde mutasyon tespit edilmezse çocukta kistik fibrozis olasılığı düşmektedir (1/960). Her iki eşte de mutasyon tespit edildiği takdirde kistik fibrozisli çocukları olma olasılığı 1/4 gibi oldukça yüksek bir orandır. Bu çiftlere ideal olarak preimplantasyon genetik tanı ile embriyoların taranması önerilmelidir. Doğan çocuklarında izlenmesi önerilir.

Kaynaklar

1. Mennicke K, Klingenberg RD, Bals-Pratsch M, Diedrich K, Schwinger E. Rational approach to genetic testing of cystic fibrosis (CF) in infertile men. *Andrologia*. 2005;37:1-9.
2. Uzun S. Konjenital bilateral vas deferens aplazili hastalarda kistik fibröz genindeki nokta mutasyonların araştırılması: Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul. 2000.
3. Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP. In: Bralow L. *Diseases of the airways. Diagnosis of Diseases of the Chest*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1990:1208-19.
4. Colten RH. Cystic Fibrosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG. ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2. Hamburg: McGraw-Hill Book Company. 1987;1085-87.
5. Wilcken B, Travert G. Neonatal screening for cystic fibrosis: present and future. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88:33-5.
6. Hargreave T. Genetic basis of male infertility. *B Med Bul*. 2000;3:650-7.

7. Sertic J, Cvitkovic P, Myers A. Genetic markers of male infertility: Y chromosome microdeletions and cystic fibrosis transmembrane conductance gene mutations. *Croat Med J.* 2001;42:416-20.
8. Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:684-9.
9. Mc callum T, Milunsky J, Munariz R, Carson R, Sadeghi-Nejad H, Oates R. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations. *Hum Reprod.* 2001;16:282-6.
10. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med.* 1995;332:1475-8.
11. Layman LC. Genetic causes of human infertility. *Endocrinol Metab ClinNorth Am.* 2003;32:549-72.
12. Dumur V, Gervais R, Rigot JM, Delomel-Vinner E, Decaestecker B, Lafitte JJ, Rousset P. Congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD) and cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR): correlation between genotype and phenotype. *Hum Genet.* 1996;97:7-10.
13. De Braekeleer M, Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod.* 1996;2:669-77.
14. Majka L, Pogorzelski A, Mlynarczyk W, Zembrak J, Rutkiewicz E, Nowicka A, Witt M. Effect of genotype on selected clinical features of Polish cystic fibrosis adults. *J Appl Genet.* 2001;42:367-77.
15. Feldmann D, Couderc R, Audrezet MP, Ferec C, Bienvenu T, Desgeorges M, Claustres M, Mittre H, Blayau M, Bozon D, Malinge MC, Monnier N, Bonnefont JP. CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels. *Hum Mutat.* 2003;22:340.
16. Padoan R, Genoni S, Moretti E, Seia M, Giunta A, Corbetta C. Genetic and clinical features of false-negative infants in a neonatal screening programme for cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2002;91:82-7.
17. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Hum Mutat.* 1997;10:135-54.
18. Gilbert F, Li Z, Arzimanoglou I, Bialer M, Denning C, Gervoy J, Honorof J, Ores C, Quittell L, Arzimanoglou I. Clinical spectrum in homozygotes and compound heterozygotes inheriting cystic fibrosis mutation 3849 + 10kbC > T: significance for geneticists. *Am J Med Genet.* 199;58:356-9.
19. Tuerlings JH, Mol B, Kremer JA, Looman M, Meuleman EJ, te Meerman GJ, Buys CH, Merkus HM, Scheffer H. Mutation frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator is not increased in oligozoospermic male candidates for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1998;69:899-903.
20. Jezequel P, Dorval I, Fergelot P, Chauvel B, Le Treut A, Le Gall JY, Le Lannou D, Blayau M. Structural analysis of CFTR gene in congenital bilateral absence of vas deferens. *Clin Chem.* 1995;41:833-5.
21. Casals T, Bassas L, Ruiz-Romero J, Chillon M, Gimenez J, Ramos MD, Tapia G, Narvaez H, Nunes V, Estivill X. Extensive analysis of 40 infertile patients with congenital absence of the vas deferens: in 50% of cases only one CFTR allele could be detected. *Hum Genet.* 1995;95:205-11.
22. Dayangaç D, Erdem H, Yılmaz E, Şahin A, Sohn C, Özgüç M, Dörk T. Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod.* 2004;19:1094-100.
23. Blau H, Freud E, Mussaffi H, Werner M, Konen O, Rathaus V. Urogenital abnormalities in male children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2002;87:135-8.
24. Schwarzer JU, Schwarz M. Significance of CFTR gene mutations in patients with congenital aplasia of vas deferens with special regard to renal aplasia. *Andrologia.* 2012;44:305-7.
25. Josserand RN, Bey-Omar F, Rollet J, Lejeune H, Boggio D, Durand DV, Durieu I. Cystic fibrosis phenotype evaluation and paternity outcome in 50 males with congenital bilateral absence of vas deferens. *Hum Reprod.* 2001;16:2093-7.

26. Attardo T, Vicari E, Mollica F, Grazioso C, Burrello N, Garofalo MR, Lizzio MN, Garigali G, Cannizzaro M, Ruvolo G, D'Agata R, Calogero AE. Genetic, andrological and clinical characteristics of patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Int J Androl.* 2001;24:73-9.
27. Ravnik-Glavac M, Svetina N, Zorn B, Peterlin B, Glavac D. Involvement of CFTR gene alterations in obstructive and nonobstructive infertility in men. *Genet Test.* 2001;5:243-7.
28. Daudin M, Bieth E, Bujan L, Massat G, Pontonnier F, Miesusset R. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril.* 2000;74:1164-74.

Ejekülatör Kanal Obstrüksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Tedavisi

Dr. İrfan Orhan, Dr. Fatih Fırdolaş, Dr. Tunç Ozan

Giriş

Azoospermik infertil erkeklerin yaklaşık %40'ında belirlenen obstrüktif infertilitate, erkek reproduktif traktın herhangi bir yerindeki tıkanıklık sonucu ortaya çıkmaktadır (1). Reproduktif traktın proksimal kısmında belirlenecek obstrüksiyonların tanısı ve mikrocerrahi tekniklerle tedavisi, erkek infertilitesinin iyi tanımlanmış patolojileri arasındadır. Ancak, distal reproduktif traktın, obstrüktif patolojilerinin tanı ve tedavisi yeni araştırma konularıdır.

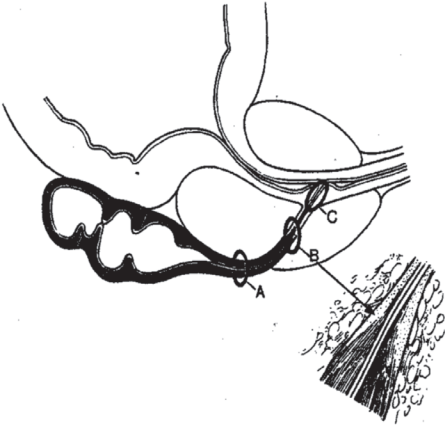
Komplet ejakülatör kanal obstrüksiyonları, erkek infertilitesinde %1'den daha az oranlarda saptanmaktadır. Buna karşın, transrektal ultrasonografi (TRUS), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sintigrafi gibi güncel, minimal invaziv tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla, parsiyel ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının infertil erkeklerin yaklaşık %5'inde belirleneceği bildirilmektedir (2-4). Erkek infertilitesinde, beklenenden daha sık saptanan bu patolojilerin halen altın standart tanı yöntemi tam olarak belirlenmemiştir. Ayrıca, güncel olarak transuretral ejakülatör

kanal rezeksiyonu (TUR-ED) ile tedavi edilen bu mekanik obstrüktif patolojilerin yanında, olası fonksiyonel obstrüksiyonların tedavi modelleri de deneysel olarak değerlendirilen konulardır.

Sonuçta, distal obstrüktif patolojilerin yeni tanı yöntemleri ve daha az invaziv tedavi modellerinin geliştirilmesiyle, idiyopatik olarak tanımlanan büyük bir infertil hasta grubunda, fertilitate sağlanmış olacaktır.

Anatomi

Ejakülatör kanallar, veziküla seminalislerin medialde vaz deferens ampullası ile dik açılı bir şekilde birleşmesiyle oluşurlar. Vaz deferensin, ampullası ile birleşim yerindeki ejakülatör kanal çapı yaklaşık 0.1-1 mm'dir. Ejakülatör kanallar, prostat posterior yüzünde 10-15 mm kadar yüzeysel seyrettikten sonra, öne doğru 75 derecelik açıyla ilerleyip prostata girerler. Daha sonra, prostat santral bölgesinde 5-8 mm'lik oblik bir açıyla ilerledikten sonra, her iki yanda verumontanum'un lateralinde, idrar akım yönünde uretraya açılırlar (5,6).



Şekil 1. Ejakülatör kanallarının anatomik yapısı (7).

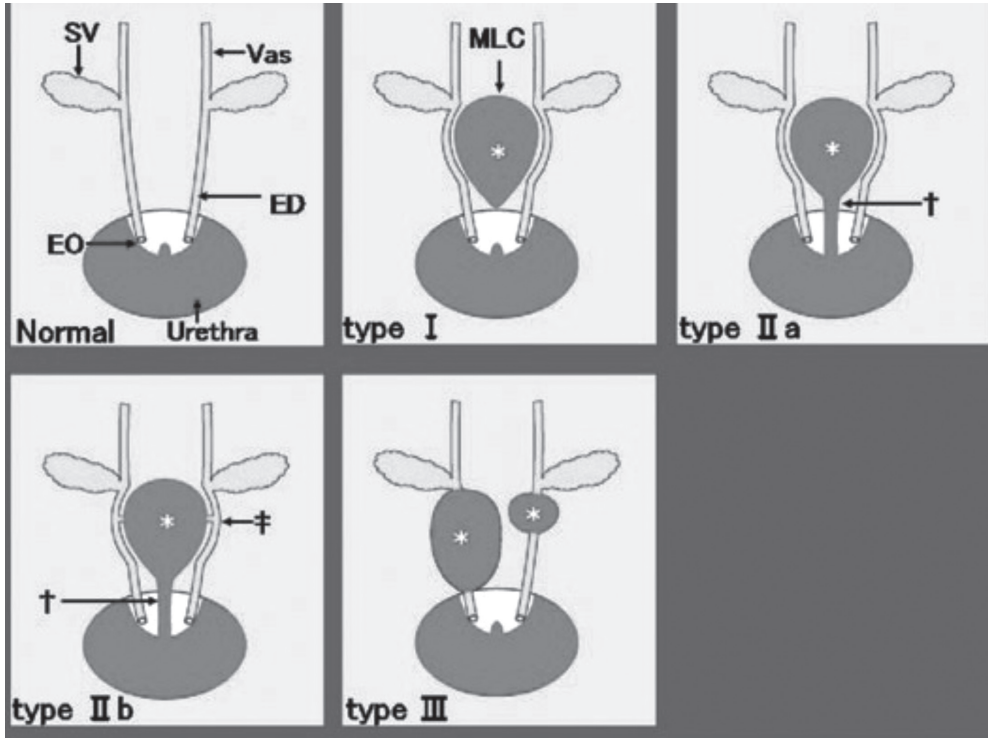
Veziküla seminalislerin duvar yapısının %80'i dışta longitudinal, içte ise sirküler kas tabakasından oluşmaktadır. Ejakülatör kanallar, histolojik olarak veziküla seminalislerin devamı gibi olsalar da proksimalden distale doğru gittikçe lümen çapları daralmakta ve yapısal özellikleri değişmektedir. Veziküla seminalislerden uzanım gösteren longitudinal kas tabakası, ejakülatör kanal proksimalinde yoğun olarak bulunmasına rağmen, distalde bu kas tabakasının yerini kollajen bir yapı almaktadır. Sonuç olarak, ejakülatör kanallar en içte bazal hücre üzerine oturmuş psödost-ratifiye kolumnar epitelyum ile kanal distalinde daha yoğun bulunan kollajen doku ve en dışta ise sadece kanal proksimalinde bulunan longitudinal kas tabakası olmak üzere başlıca üç histolojik tabaka içermektedirler (Şekil 1) (6,7).

Ejakülatör Kanal Patolojileri

İnfertiliteye sebep olacak distal obstrüktif patolojiler, doğumsal ve edinsel patolojiler olmak üzere iki grupta değerlendirilebilmektedir (2,7). Buna göre

doğumsal patolojiler, orta hat ve lateral yerleşimli kistler ile ejakülatör kanal atrezisi ve stenoz olarak bilinirken bu patolojiler içerisinde klinik önemi en fazla olan ve sık saptananların kistik yapılar olduğu görülmektedir. Tarihsel olarak, retrovezikal kistik kitlelerin klinik sınıflaması Mayersak tarafından 1989 yılında yapılmıştır (8). Bu kistik yapılar, içeriklerinde sperm olup olmamasına ve yerleşimlerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Ancak, TRUS ve MRG gibi yeni görüntüleme yöntemlerinin rutin olarak kullanılmasıyla bu kistik yapıların hem sınıflandırılmaları hem de klinik özellikleri yeniden tanımlanmıştır.

Otopsilerde %1 oranında saptandığı bildirilen orta hat kistlerinin yeni tanı yöntemleri ile %5-8 gibi yüksek oranlarda belirleneceği bildirilmektedir (9-11). Furuya ve arkadaşları, orta hat kistlerini prostatik utrikülün konumuna göre üç şekilde sınıflamışlardır (Şekil 2) (12). Bu sınıflamaya göre, özellikle Tip1 kategorisindeki kistler, Müller kanal kisti ve utrikül kisti olarak sınıflandırılmaktadır. Tip 2 kistler seminal traktla bağlantısı olup olmamasına göre iki alt grupta değerlendirilmiştir. Buna göre, Tip 2a'da kistik yapının reproduktif traktla bağlantısı olmamasına rağmen, Tip 2b'de, kist ile seminal trakt arasında bir bağlantı bulunmadığından Tip2b yapısındaki kistler, ejakülatör kanal kisti olmalarına rağmen sperm içermektedir. Bu sınıflamada, ejakülatör kanal kistleri de Tip 3 kategorisinde sınıflandırılmaktadır. Bu kistlerin klinik sınıflandırılması, uygulanacak tedavi şeklinde bir değişikliğe sebep olmamakla birlikte, bu sınıflandırmanın tedavi prognozunu öngörmeye etkin olabileceği bildirilmektedir. Özellikle orta hat kistleri sonucu ortaya çıkan infertilitede, TUR-ED tedavisinin daha etkin olduğu bildirilmektedir (12).



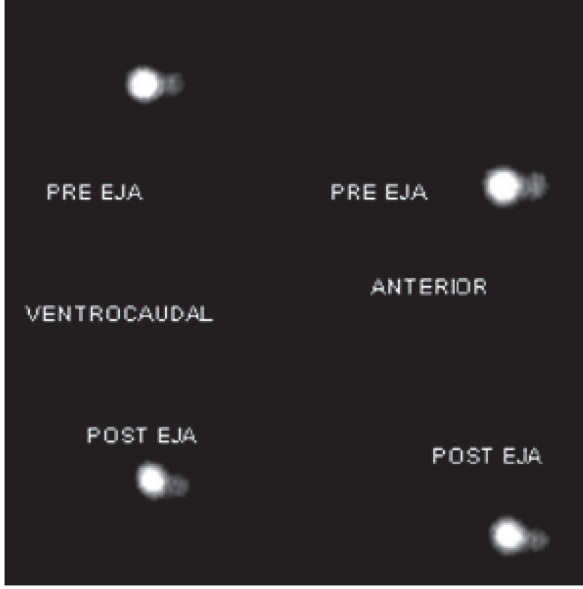
Şekil 2. Orta hat kistlerinin sınıflandırılması (12).

Ejakülör kanalın edinsel patolojileri, enfeksiyon sonrası taş veya kalsifikasyonların oluşumu, cerrahi ve uretral girişimler gibi iyatrojenik işlemlere bağlı olarak sekonder gelişen ejakülör kanal obstrüksiyonlarıdır (13). Prostat içerisinde, ejakülör kanal ve verumontanum seviyesindeki kalsifikasyonların obstrüksiyon sebebi olup olmayacağı konusunda halen tartışmalar olmasına rağmen ejakülör kanal obstrüksiyonunu düşündürecek semen parametrelerine sahip olan olgularda, bu patolojilerin, obstrüktif patolojiler olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (14,15).

Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Ejakülör kanal obstrüksiyonlarının patognomonik bir semptomatik bulgusu

olmamakla birlikte, klinikte infertilite, hematospermi, perineal ve testiküler ağrı, sırt ağrısı, dizüri, üriner obstrüksiyon, düşük volümlü ejakülat ve ağırlı ejakülasyon gibi semptomlar sözkonusu olabilmektedir. Bununla bağlantılı olarak, Dik ve arkadaşları, ejakülör kanal obstrüksiyonlarının klinik olarak %77 oranında prostatit benzeri semptomlarla, %11 oranında ise da infertilite ile ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir (16). Bir başka çalışmada ise Johnson ve arkadaşları, ejakülör kanal obstrüksiyonlarının daha ziyade düşük volümlü ejakülasyon, projeksiyonu azalmış ve ağırlı ejakülasyon gibi direkt ejakülatla ilgili semptomlarla belirlenebileceğini bildirmişlerdir (17). Ejakülör kanal obstrüksiyonlarında, patognomonik bir fizik



Şekil 3. Ejakülasyon öncesi ve sonrası veziküla seminalis radyonüklid görüntüleri (26).

muayene bulgusu da bulunmamaktadır. Ancak, nadir de olsa bazı olgularda seminal vezikül dilatasyonu, prostat ve epididimal hassasiyet ile rektal kitle gibi bulgular belirlenebilmektedir.

Ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının tanısında, en değerli parametre semen analizidir. Özellikle komplet obstrüksiyonlarda, düşük volümlü ve asidik azospermi kuraldır (5,15). Ancak, parsiyel veya fonksiyonel ejakülatör kanal obstrüksiyonu olan olguların semen parametreleri, azospermiden normospermiye kadar çok geniş bir yelpazede saptanabilmektedir. Ayrıca, bu infertil hastalarda hormon profili de (Serum gonadotropin ve testosteron düzeyleri) normal sınırlarda belirlenmektedir. Ejakülatör kanal obstrüksiyonu tanısında asıl amaç, obstrüksiyona sebep olan patolojinin görüntülenmesidir. Tarihsel olarak vazografi, ejakülatör kanal obstrüksiyonu

tanısında altın standart olarak kullanılan tek yöntem olmuştur. Ancak günümüzde TRUS, kolay uygulanması nedeniyle tanıda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir (18). Transrektal ultrasonografi, ilk olarak 1985 yılında, Colpi tarafından subfertil erkeklerin değerlendirilmesinde kullanılmış ve teknik ilerlemeler sonucu distal obstrüktif patolojilerin tanısında, ucuz ve invaziv olmayan bir yöntem olarak rutin klinik kullanıma girmiştir (13,19). TRUS'ta orta hat kisti, dilate seminal veziküller (Transvers çap >15 mm), dilate ejakülatör kanallar (Çap >2.3 mm), ejakülatör kanal taş ve kalsifikasyonları saptanabilecek başlıca patolojilerdir (20,21). Ancak, kolay uygulanabilirliği ve invaziv olmamasına rağmen, TRUS distal obstrüktif patolojilerin tanısında %52 oranında belirleyici değildir (22). Ayrıca, parsiyel ve fonksiyonel obstrüksiyonların belirlenmesinde TRUS'un duyarlılığı

oldukça düşüktür. Bu nedenle, TRUS'un ejakülator kanal obstrüksiyonlarının tanısındaki belirleyiciliğini arttırmak için, ek bazı yöntemler geliştirilmiştir. Buna göre, TRUS eşliğinde seminal vezikül aspirasyonu, ilk geliştirilen yöntemdir. Normalde, ejakülasyondan iki saat sonra vezikula seminalislerde hareketli sperm bulunmaması gerekmektedir (22). Ejakülasyondan iki saat sonra, TRUS eşliğinde 25 cm uzunluğunda 20G Chiba iğne ile vezikula seminalislerden aspirasyon yapılması ve elde edilecek pelletin muayenesinde, her büyük büyütme alanında üçten fazla hareketli sperm saptanmasının, ejakülator kanal obstrüksiyon tanısında kullanılabilmesi bildirilmiştir (22). Engin ve arkadaşları, TRUS'un belirleyici olmadığı hastaların %15'inde vezikula seminalis aspirasyonu ile obstrüksiyon tanısı konulabileceğini belirlemişlerdir (23). Vezikula seminalis aspirasyonu ile elde edilecek canlı spermlerin yardımcı üreme tekniklerinde kullanılma imkanı, bu yöntemin tanı yanında tedavi sürecinde de kullanılabilmesini gündeme getirmiştir (24).

Diğer bir tanı yöntemi ise TRUS eşliğinde vezikula seminalislere opak madde verilerek, distal reproduktif traktın görüntülenmesidir. Bu yöntemle dinamik olarak vezikula seminalis ve ejakülator kanalların değerlendirilebileceği bildirilmektedir (25). Kromotubasyon, özellikle dinamik değerlendirme için geliştirilen diğer bir tanıl yöntemidir (22). Bu yöntem, TRUS eşliğinde opak madde yerine metilen mavisi veya indigokarmin gibi boyalı maddelerin verilerek, sistoskop ile ejakülator kanal orifislerinden bu boyalı maddelerin gelişinin değerlendirilmesi şeklinde uygulanmaktadır.

Purohit ve arkadaşları, TRUS ve TRUS eşliğinde vezikula seminalis as-

pirasyonu, vezikülografi ve kromotubasyon yöntemlerinin tanıl etkinliğini karşılaştırmalı olarak değerlendirip, bu teknikleri dinamik ve statik yöntemler olarak iki grupta incelemişlerdir (22). Buna göre, TRUS ve vezikula seminalis aspirasyonu anatomik bütünlüğü tanımlayan statik yöntemler, vezikülografi ve kromotubasyon ise fonksiyonel değerlendirme yapan dinamik yöntemler olarak tanımlanmıştır. TRUS'un tek başına ejakülator kanal patolojilerini ortaya koymada %48 oranında belirleyici olduğu, ancak vezikülografi ve kromotubasyon gibi dinamik yöntemlerle tanıl etkinliğin %83 oranına kadar yükseltilebileceği bildirilmektedir (22). Yine de, bu yöntemlerin hiçbirisi altın standart tanı yöntemi olarak kabul görmemiştir. Çünkü, hem kromotubasyon hem de vezikülografi yöntemlerinde kullanılan boyalı veya kontrast maddelerin partikül çapları sperm boyutundan küçük olup bu maddelerin geçtiği ve obstrüksiyon belirlenmeyen olgularda, boyutu daha büyük olan spermlerin geçemeyeceği ve obstrüksiyon olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca ejakülator kanal obstrüksiyonlarının tedavisi sonucu %30-35 hastada semen parametrelerinde düzelme saptanmaması ve parsiyel/fonksiyonel obstrüksiyonların tanısında TRUS'un tam belirleyici olmaması, yeni dinamik tanı yöntemlerinin araştırılmasına ve geliştirilmesine neden olmuştur. Bu amaçla Orhan ve arkadaşları, TRUS eşliğinde vezikula seminalis sintigrafisini yeni bir tanı yöntemi olarak tanımlamışlardır (Şekil 3) (26). Bu teknikte, çapı sperm çapına yakın büyüklükte olan Teknesyum (Tc) 99m sülfür kolloid, TRUS eşliğinde, vezikula seminalislere Chiba iğne ile enjekte edilmiştir. Ardından, ejakülasyondan önce ve ejakülasyondan iki saat son-

ra, gamma kamerada vezikula seminalis radyonüklid oranları karşılaştırılmıştır. Sonuçta, TRUS'un belirleyici olmadığı %30 olguda Tc 99m sülfür kolloid sintigrafisinin tanısal olduğu belirlenmiş ve bu yöntem özellikle parsiyel ve fonksiyonel obstrüksiyon düşünülen hastalarda ek bir tanı yöntemi olarak önerilmiştir.

Diğer bir güncel tanı yöntemi de, vezikula seminalis manometresidir (27). Fizyolojik olarak ejakülasyon, duvar yapısı yoğun kastan oluşan vezikula seminalislerin aktif kasılması sonucu, ejakülataın posterior uretraya drenajı ile başlamaktadır. Dolayısıyla, ejakülasyonun emisyon safhası mesane kontraksiyonu sonucu ortaya çıkan, miksiyon benzeri dinamik bir süreçtir. Bu fizyolojik süreci değerlendirmede, ürodinami gibi dinamik yöntemlerin kullanılması düşüncesiyle, vezikula seminalis manometresi yeni geliştirilen bir tanı yöntemidir (27). Eisenberg ve arkadaşları, ejakülator kanal obstrüksiyonu tanısında ejakülator kanal manometresinin teknik olarak uygulanmasını tanımlamışlardır (27). Bu teknikte, TRUS eşliğinde vezikula seminalisler kanüle edilerek ejakülator kanal açılma basınçları kontrol grubunda 33.2 cmH₂O, obstrüksiyon grubunda ise 116 cmH₂O olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla, yüksek açılma basıncının belirlenmesi, hastalara uygulanacak TUR-ED tedavisinin başarılı olup olmayacağı konusunda bir parametredir (27).

Ejakülator kanal patolojilerinin belirlenmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ek bir statik tanı yöntemi olarak önerilmekle birlikte, pahalı olması ve kolay uygulanamaması dezavantajlı yönlerini oluşturmaktadır. Buna karşın, MRG ile prostattaki kistik lezyonlar, T2 ağırlıklı incelemelerde parlak bir görüntü vermekte ve kistin prostat, ve-

zikula seminalis ve ejakülator kanallar gibi yapılarla olan ilişkisi daha iyi belirlenmektedir. Bundan başka, MRG yöntemi ile vezikula seminalis dilatasyonu (Transvers çap > 15 mm), vezikula seminalis hipoplazisi (Transvers çap <7 mm), vazal agenezi, seminal vezikül kisti (<5 mm) ve ejakülator kanal dilatasyonu (>2 mm) gibi patolojiler görüntülenebilmektedir. Sonuçta MRG'nin, komplike olgular ile TRUS'un belirleyici olmadığı olgularda, önerilen bir tanı yöntemi olduğu bildirilmektedir (28).

Yine ejakülator kanalları görüntülemek için retrograd olarak ejakülator kanallar kateterize edilip, kontrast madde verilerek retrograd görüntüleme yöntemleri denenmiş ancak işlemin invaziv bir yöntem oluşu ve ayrıca uretral manüplasyonun teknik olarak güç olması bu yöntemin geçerliliğini azaltmıştır.

Tedavi

Ejakülator kanal obstrüktif patolojilerinde standart tedavi TUR-ED'dir (29,30). İlk kez 1973 yılında, Farley ve Barnes tarafından tanımlanan TUR-ED, transuretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) benzeri bir girişimdir (13,29). İşlem başlangıcında, anterior, bulber ve posterior uretrayı değerlendirmek için sistoüretroskopi yapılmalıdır. Sistoskopide, bozulmuş verumontanum anatomisi, inflamatuvar kalsifikasyonlar, ejakülator kanal ve orta hat kistleri gibi yapılar dikkat edilmesi gereken patolojilerdir. Sistoüretroskopiden sonra, işleme rezektoskop ile devam edilir ve orta hatta proksimal verumontanum rezeksiyonu uygulanır. Rezeksiyon sonrasında, iyatrojenik obstrüksiyonu önlemek için koagülasyon yapılmaması, mutlaka gerekiyorsa dikkatli yapılması önerilmektedir (15,30). İşlem tamamlandıktan sonra,

mesane irrigasyon sıvısıyla doldurularak, veziküla seminalislere rektal yolla masaj yapılır. Ejakülatör kanallardan efflüks (Semen gelmesi) görülmesi, işlemin yeterliliğinin bir göstergesidir. Eğer bu masaj sırasında, orifislerden efflüks görülüyorsa, verumontanum zemini yeniden az miktarda rezeke edilerek işlem tekrarlanabilir. Daha sonra, hastaya uretral kateter takılıp işlem sonlandırılır. Uretranın prostattaki seyri sırasında yaptığı açıdan dolayı kateterizasyon tercihen "Tiemann" sonda ile yapılmalıdır. Uretral kateter, rezeksiyondan 24 saat sonra alınır. Hastaların, işlemden 7-10 gün sonra normal cinsel aktivitelerine dönmeleri ve ilk sperm analizinin de işlemden bir ay sonra yapılması önerilmektedir (18).

Çeşitli serilerde, ejakülatör kanallarının obstrüktif patolojilerinin TUR-ED ile tedavisiyle, sperm parametrelerinde %60-70 oranında düzelme ve %20-30 oranında da spontan gebelik olduğu bildirilmiştir (30-32). TUR-ED'nin prognozunu belirlemede, preoperatif semen parametrelerinin ve etiyolojik patolojilerin etkin olabileceği bildirilmiştir. Özellikle, parsiyel obstrüksiyonlar ile kistik yapıların tedaviye daha iyi cevap verdiği, Kadioğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada belirlenmiştir (30).

Düzeltilbilir infertilite patolojileri olmalarına rağmen, ejakülatör kanal patolojilerinin TUR-ED ile tedavisinde %20 oranında komplikasyonların görülebileceği bildirilmiştir (30). Bu komplikasyonlar, sekonder ve iyatrojenik ejakülatör kanal obstrüksiyonu, retrograd ejakülasyon, inkontinans, tekrarlayan epididimit ve rektal yaralanma gibi komplikasyonlardır (15,30). Bu komplikasyonlardan sekonder veya iyatrojenik ejakülatör kanal obstrüksiyonu, işlem

sırasında koter kullanılması nedeniyle ortaya çıktığından işlem sırasında koter kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca, rezeksiyonun proksimal ve distal sınırlarının iyi belirlenmesi ve derinliğinin uygun yapılması, olası retrograd ejakülasyon, inkontinans ve rektum perforasyonu gibi komplikasyonlarını önleyebilecektir (5,15,31).

Ejakülatör kanal obstrüksiyonlarının tedavisinde, transuretral olarak parsiyel verumontanum rezeksiyonu önerilen diğer bir tedavi yöntemidir. Bu teknikte, verumontanuma parsiyel rezeksiyon yapıldıktan sonra, 4 mm genişliğinde ve 2 cm uzunluğunda, ucunda teflon/silikon bulunan balonla dilatasyon yapılması etkin bir tedavi olarak önerilse de klinik uygulamada yaygınlık kazanamamıştır.

TUR-ED'nin olası komplikasyonlarını azaltmak için çeşitli modifiye teknikler geliştirilmiştir. Bununla ilişkili olarak, Manohar ve arkadaşları TRUS ve floroskopi eşliğinde ejakülatör kanalın transuretral insizyonu (TUIED) tekniğini tanımlamışlardır (32). Bu teknikte, TRUS eşliğinde, nefroskopi girilip (24F/20F), ejakülatör kanallar hook elektrot ve endoskopik bıçaklarla kaviteye kadar insize edilmektedir. Uygulanan bu teknikle, semptomatik ejakülatör kanal obstrüksiyonu olan hastalarda %96 oranında düzelme olduğu bildirilmektedir (32).

Seminal trakt obstrüksiyonlarının tanı ve tedavisinde, çeşitli retrograd yöntemler tanımlanmıştır (33). Özellikle 8F üretroskop ile yapılacak retrograd değerlendirmeler bildirilmişse de, bu teknikte, enstrümantasyon ve manüplasyon zorlukları bulunmaktadır (33).

Erkek boşaltım kanallarında, peristaltizmi bozan, hipotoni/atoni nedeniyle özellikle parsiyel ejakülatör kanal obstrüksiyonuna yol açabilecek nörom-

yojenik (Fonksiyonel) patolojiler halen araştırılması gereken konulardır. Bu patolojileri değerlendirecek dinamik tetkikler ve tedavide nöromodülasyon yöntemleri yeni tedavi ve deneysel modeller olarak araştırılmaktadır.

Kaynaklar

- Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol.* 1989;142:162-5.
- Pryor JP, Hendry WF. Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients. *Fertil Steril.* 1991;56:725-30.
- Carter SS, Shinohara K, Liphultz LI. Transrectal ultrasonography in disorders of the seminal vesicles and ejaculatory ducts. *Urol Clin North Am.* 1989;16:773-90.
- Hellerstein DK, Meacham RB, Liphultz LI. Transrectal ultrasound and partial ejaculatory duct obstruction in male infertility. *Urology.* 1992;39:449-52.
- Fisch H. Transurethral resection of the ejaculatory ducts. *Curr Surg Techn Urol.* 1992;5:2-7.
- McCarthy JF, Ritter S, Klemperer P. Anatomical and histological study of the verumontanum with especial reference to the ejaculatory ducts. *J Urol.* 1924;17:1-16.
- Nguyen HT, Ezzell J, Turek PJ. Normal human ejaculatory duct anatomy: A study of cadaveric and surgical specimens. *J Urol.* 1996;155:1639-42.
- Mayersak JS. Urogenital sinus-ejaculatory duct cyst: A case report with proposed clinical classification and review of the literature. *J Urol.* 1989;142:1330-2.
- Moore RA. Pathology of the prostatic utricle. *Arch Pathol.* 1937;23:517-24.
- Hamper UM, Epstein JI, Sheth S, Walsh PC, Sanders RC. Cystic lesions of the prostate gland: a sonographic-pathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 1990;9:395-402.
- Higashi TS, Takizawa K, Suzuki S. Müllerian duct cyst: ultrasonographic and computed tomographic spectrum. *Urol Radiol.* 1990;12:39-44.
- Furuya R, Furuya S, Kato H, Saitoh N, Takahashi S, Tsukamoto T. New classification of midline cysts of prostate in adults via a transrectal ultrasonography-guided opacification and dye-injection study. *BJU Int.* 2008;102:475-8.
- Fisch H, Kang YM, Johnson CW, Goluboff ET. Ejaculatory duct obstruction. *Curr Opin Urol.* 2002;12:509-15.
- Schlegel PN. Management of ejaculatory duct obstruction. *Infertility in Male*, 3rd ed. Editör Lipshultz LI, and Howards SS. St Louis, Mosby-Year Book; 1997;385-94.
- Turek PJ, Magana JO, Lipshultz LI. Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory duct obstruction. *J Urol.* 1996;155:1291-6.
- Dik P, Lock TM, Schrier BP, Zeijlemaker BY, Boon TA. Transurethral marsupialization of a medial prostatic cyst with prostatitis-like symptoms. *J Urol.* 1996;155:1301-04.
- Johnson CW, Bingham JB, Goluboff ET, Fisch H. Transurethral resection of the ejaculatory ducts for treating ejaculatory symptoms. *BJU Int.* 2005; 95:117-9.
- Fisch H, Lambert SM, Goluboff ET. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis and treatment. *World J Urol.* 2006;24:604-10.
- Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: Role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology.* 1992;185:353-7.
- Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril.* 1993;59:393-7.
- Weintraub MP, De Mouy E, Hellstrom WJ. Newer modalities in the diagnosis and treatment of ejaculatory duct obstruction. *J Urol.* 1993;150:1150-54.
- Purohit RS, Wu DS, Shinohara K, Turek PJ. A prospective comparison of 3 diagnostic methods to evaluate ejaculatory duct obstruction. *J Urol.* 2004;171:232-5.
- Engin G, Celtik M, Sanli O, Aytac O, Muradov Z, Kadioglu A. Comparison of transrectal ultrasonography and transrectal ultrasonography-guided seminal vesicle aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. *Fertil Steril.* 2009;92:964-70.
- Orhan I, Onur R, Cayan S, Koksall I, Kadioglu A. Seminal vesicle sperm aspiration in

- the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. *BJU*. 1999;84:1050-3.
25. Katz D, Mieza M, Nagler HM. Ultrasound guided transrectal seminal vesiculography: A new approach to the diagnosis of male reproductive tract abnormalities. *J Urol*. 1994;151:310-6.
 26. Orhan I, Duksal I, Onur R, Balci TA, Poyraz K, Firdolas F et al. Technetium (Tc) 99m Sulphur Colloid Seminal Vesicle Scintigraphy: A Novel Approach for the diagnosis of the ejaculatory duct obstruction. *Urology*. 2008;71:672-6.
 27. Eisenberg ML, Walsh TJ, Garcia MM, Shinohara K, Turek PJ. Ejaculatory duct manometry in normal men and in patients with ejaculatory duct obstruction. *J Urol*. 2008;180:255-60.
 28. Engin G, Kadioglu A, Orhan I, Akdol S, Rozanes I. Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system: A comparative study. *Acta Radiol*. 2000;41:288-95.
 29. Goluboff ET, Stifelman MD, Fisch H. Ejaculatory duct obstruction in the infertile man. *Urology*. 1995;45:925-9.
 30. Kadioglu A, Cayan S, Tefekli A, Orhan I, Engin G, Turek PJ. Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology. *Fertil Steril*. 2001;76:138-47.
 31. Kadioglu A, Orhan İ, Ergin G, Tellaloğlu S. Distal ejakülör kanal obstrüksiyonunun tanı ve tedavisi. *Türk Ürol Dergisi*. 1998;24:1-6.
 32. Manohar T, Ganpule A, Desai M. Transrectal ultrasound- and fluoroscopic-assisted transurethral incision of ejaculatory ducts: a problem-solving approach to nonmalignant hematospermia due to ejaculatory duct obstruction. *J Endourol*. 2008;22:1531-5.
 33. Li L, Jiang C, Song C, Zhou Z, Song B, Li W. Transurethral endoscopy technique with a ureteroscope for diagnosis and management of seminal tracts disorders: a new approach. *J Endourol*. 2008;22:719-24.

Erkek İnfertilitesinde Ampirik Medikal Tedavi

Dr. Erdal Alkan, Dr. M. Murad Başar

Çiftlerin herhangi bir korunma yöntemi uygulamaksızın bir yıllık düzenli cinsel ilişki sonucu çocuk sahibi olamamaları durumu olarak tanımlanan infertilite evli çiftlerin %15-20'sinde izlenen bir sorundur ve olgularının %50'sinde erkek faktör sorumlu tutulmaktadır (1). Son 20 yıl içerisinde Yardımcı Üreme Tekniklerindeki (YÜT) gelişmeler infertilite tedavisinde önemli katkılar sağlamıştır. Bu yöntemlerin yaygın olarak uygulanmaya başlanması ve azospermik erkeklerde testisten sperm elde etme tekniklerinin tanımlanması infertil çiftlere çocuk sahibi olabilmeleri konusunda büyük avantaj getirmiştir. Bununla birlikte, pek çok çift öncelikli olarak doğal yoldan çocuk sahibi olabilmeyi tercih ederek çeşitli ilaç tedavileri arayışına girerken, bazı çiftlere ise YÜT'den elde edilecek başarıyı artırabilmek için çeşitli medikal tedaviler uygulanabilmektedir.

İnfertilite tedavisinde esas yaklaşım alta yatan tedavi edilebilir sorunun düzeltilmesidir. YÜT, uygulanan bu tedavilere yanıt vermeyen ve/veya kadın faktörüne bağlı olarak YÜT uygulanması gerekli olan çiftlerde öncelikli olarak tercih edilmelidir. Bu noktadan ele alındığında erkek infertilitesi tedavisinde

alta yatan hastalığa yönelik düzeltici tedaviler (Spesifik tedaviler) ve özellikle idiyopatik olgularda sperm parametrelerini iyileştirmeye yönelik olarak sperm gelişimde etkili çeşitli faktörlerin kullanıldığı tedaviler (Spesifik olmayan tedaviler) olmak üzere iki temel yaklaşım bulunmaktadır. Spesifik tedavi protokolleri endikasyonları daha kesin olarak belirlenmiş ve sonuçları daha net olarak ortaya konulmuş olmasına rağmen, spesifik olmayan tedaviler için halen daha bir fikir birliği yoktur ve elde edilen tedavi başarıları da farklıdır (1,2). Özellikle idiyopatik oligoastenoteratozoospermi (iOAT) olgularında ampirik tedavi olarak da adlandırılan spesifik olmayan tedaviler hakkında ürologlar arasında yapılan bir ankette hastalara aromatoz inhibitörleri (AI), östrojen agonistleri, gonadotropinler, vitamin preparatları ve antioksidanlar gibi çok farklı ajanların kullanıldığı belirlenmiştir (3).

Ejakülatta spermin izlenmediği azospermi sperm iletim kanallarındaki tıkanıklık (Obstrüktif azospermi=OA) veya testiküler yetersizlik (Obstrüktif olmayan azospermi=NOA) nedeni ile olabilir. OA olgularında spesifik tedavi olarak kanallardaki tıkanıklığı ortadan

kaldırmaya ve iletim kanallarının bütünlüğünü sağlamaya yönelik cerrahi tedaviler uygulanmakla birlikte, bu olgularda testisten sperm aspirasyonu (TESA) veya epididimden mikrocerrahi yöntemler ile sperm eldesi (MESA) yapılabildiği için YÜT yaygın olarak uygulanmaktadır (4). Ancak, bu olgularda dahi elde edilen sperm kalitesini artırmak amacı ile işlem öncesi çeşitli tedaviler önerilmektedir. Diğer taraftan, NOA olgularında da esas amaç testiküller yetmezliğe neden olan düzeltilebilir bir sorun varsa bu durumun tedavisidir. Bu konuda en yaygın uygulama hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalarda yapılan medikal tedavilerdir. Ekzojen gonadotropin uygulamaları ile bu hastalarda spermatogenez başlatılabilmekte ve gerek ejakülat spermleri ile gerekse testisten elde edilen spermler ile YÜT başarı ile uygulanabilmektedir. Mikroskop altında testisten sperm eldesi (Mikro TESE) planlanan NOA olgularında ise işlem öncesi farklı tedavi algoritmaları tanımlanmıştır (1,2,5).

Bu bölümde idiyopatik oligo/normozoospermik olgular ile NOA olgularındaki ampirik tedavi yaklaşımlarından bahsedilecektir.

Spermatogenez Fizyolojisi

Erkek reproduktif aksının gelişimi yaklaşık 12 yaş civarında hipotalamustan gonadotropin düzenleyici hormon (GnRH) ve buna yanıt olarak anterior hipofizden luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) sekresyonu ile başlar. Prepubertal dönemde testiste sadece dinlenim halindeki spermatogonyalar ve Sertoli hücreleri bulunmaktadır. Artan LH erken dönemde testiste Leydig hücrelerinden testosteron sentezini sağlar ve intratestiküler testosteron kon-

santrasyonunu artırır. Artan intratestiküler testosteron FSH ile birlikte seminifer tübüllerde spermatogenezisi başlatır. Buradan da anlaşılacağı üzere FSH tek başına spermatogenezini başlatmaya yeterli değildir; ancak, FSH yokluğunda da spermatogenez ilerlememektedir. FSH seminifer tübüller içinde Ap spermatogonyanın Tip B spermatogonyaya dönüşümü üzerine etki yapmaktadır. Diğer taraftan, FSH Sertoli hücrelerinde aromataz enzimi aktivasyonunu sağlar ve böylece Leydig hücrelerinde üretilen testosteronun östradiole (E_2) dönüşümüne etki eder. Diğer taraftan testosteron duyarlılığını ve sonuç olarak testostona verilen yanıtı da artırır. Sinerjik olarak etki eden FSH ve testosteron birlikte androjen bağlayıcı protein (ABP) sentezini sağlayarak testosteron, E_2 ve dihidrotestosteronun (DHT) Leydig Hücresi ve interstisiyel mesafeden seminifer tübül lümenine taşınmasına yardımcı olur. FSH etkisi ile Sertoli hücrelerinden çok sayıda protein de sentezlenmektedir. Bu maddelerin bir kısmı seminifer tübül lümenine yönelir ve spermatozoanın olgunlaşması (Spermiasyon) sürecine katkıda bulunurlar (6-8). LH ise başlangıçta Leydig hücrelerini uyarak testosteron sentezini sağlama ve intratestiküler testosteron konsantrasyonunu artırmanın yanı sıra ilerleyen dönemlerde spermatidlerin Sertoli hücrelerinden erkenden ayrılmasını önleyerek spermiasyona da katkıda bulunmaktadır (6,8). Bu hormonların yanı sıra prolaktin testiste LH reseptör sayısını artırarak LH'ya olan duyarlılığı düzenlemekte; büyüme hormonu (Growth Hormon=GH) ise parakrin mediatörü olan İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (*Insulike Growth Factor 1=IGF1*) aracılığı ile benzer etkiyi sağlamaktadır (6,7).

İnsanda spermatogonyadan spermatozoaya kadar olan tüm gelişme dizisi 45-72 günlük bir süre içinde gerçekleşir. Spermiyasyondan sonra spermatozoanın epididime ulaşması ise 2-4 haftalık bir süreyi almaktadır. Bu dönem içinde spermatozoa daha ileri olgunlaşma aşamasına geçer. Buna göre sitoplazmasının tamamını kaybeder ve hareketlilik özelliği kazanır. Spermatozoa epididime peritübüler myoid hücreler ve testis kapsülünün kasılması ile sağlanan seminal sıvı akıntısı ile ulaşır. Seminifer tübüller tarafından sağlanan bu sıvı içerisinde Sertoli hücrelerinde sentezlenen protein yapıda çeşitli moleküller bulunmaktadır. Gerek bu maddeler gerekse epididimden salgılanan maddeler spermatozoanın dış yüzeyine bağlanarak hareketlilik ve dölleme yeteneklerinin gelişmesine katkıda bulunur. Daha sonraki aşamalarda prostat ve veziküloseminalis salgıları da seminal plazmaya katılırlar. Prostattan gelen sekresyon içinde yer alan sitrat, kalsiyum (Ca^{+}), çinko (Zn) ve asit fosfataz semenin vajenin asit salgılarına ve dış ortamdaki mikroorganizmalara karşı korunmasına yardım eder. Ayrıca, Ca^{+} aracılığı ile sperm motilitesi ve oosit penetrasyon yeteneğinde de artış sağlanır. Veziküloseminalisten gelen sekresyon içerisinde ise oksidasyon ve enerji kaynağı olarak kullanılan fruktoz ile uterus kasılmasını uyararak spermin oosite doğru ilerlemesini sağlayan prostaglandin bulunmaktadır (6-8).

Spermatogenez ve dolayısı ile fertilitenin bozulmasında yukarıda tanımlanan hormonal mekanizmadaki aksaklıkların yanı sıra çeşitli moleküller faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Oksidatif stres bu faktörlerden birisidir. Sperm mitokondrisi tarafından üretilen fizyolojik seviyelerdeki serbest oksijen

radikalleri (SOR) normal spermatozoa fonksiyonları için gereklidir. Üretilen SOR sperm kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonunu etkilemenin yanı sıra genetik materyalin kondanzasyonu ve vasküler tonusun regülasyonunda da görev yaparlar. Bununla beraber, yüksek SOR konsantrasyonu spermatogenetik aktivite üzerinde negatif etki göstermektedir (9,10). Seminal plazmada SOR üretiminin ana kaynağı lökositler ve immatür spermatozoalardır. Spermatid ve olgun spermatozoalar zar yapılarındaki yüksek poliansatüre lipit konsantrasyonu nedeniyle SOR'ne karşı oldukça duyarlıdır (9). Spermatozoada görülen oksidatif hasar üreme sisteminin herhangi bir kısmında (Testis, epididim, seminal plazma) meydana gelebilir. Yüksek konsantrasyonlardaki SOR sperm motilitesini ve morfolojisini bozarak sperm hücrelerinin ölümüne neden olabilir (11). Diğer taraftan seminal plazmada süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx); α -tokoferol, β -karoten, askorbat ve urat gibi düşük molekül ağırlıklı maddeler ile transferrin, laktoferrin ve seruloplazmin gibi metal şelatörlerden oluşan antioksidan sistemler de bulunmakta ve gametleri SOR'nin zararlı etkilerinden korumaktadırlar. Seminal plazmadaki antioksidanların düzeyindeki azalma spermatogenez ve spermiyasyon üzerine olumsuz etki göstermektedir (12).

Özetle; artmış SOR üretimi spermatogenezini bozarken, bozulmuş spermatogenez anormal/immatür spermatozoa artışına neden olmakta ve SOR konsantrasyonunu daha da yükseltmektedir. Artan SOR konsantrasyonu antioksidan savunma mekanizmaları ile dengelenmeye çalışılmaktadır. Bu dengenin bozulması spermatogenez ve spermiyas-

yonda etkili moleküler mekanizmaların işleyişini bozarak spermatozoa disfonksiyonuna neden olabilmekte ve erkek infertilitesinde rol oynamaktadır.

Spermatogenez ve spermiyogenezde rol oynayan bu karmaşık etkenler nedeni ile erkek infertilitesinde medikal tedavi çok yönlü olarak ele alınmalıdır. Günümüzde hipogonadotropik hipogonadizimli hastalar erkek infertilitesinde medikal tedavinin en gerçekçi olarak uygulandığı hasta grubunu oluşturmaktadır. Ancak, bu grup tüm hastaların sadece %3-5'lik kesimini oluşturmaktadır. İdiyopatik olgularda ise ampirik tedavi endikasyonları konusunda tam bir fikir birliği olmamasına rağmen yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hormonal Ajanlar

Antiöstrojenler

Uzun yıllar idiyopatik erkek infertilitesinde ana tedavi yaklaşımı olarak östrojen agonistleri kullanılmıştır (13). Bu ajanlar hipotalamusa etki ederek östrojenin bloke edici etkisini ortadan kaldırmakta ve böylelikle gonadotropinlerin salınımını stimüle etmektedirler. Bu etki sonucunda testiküler testosteron üretimi artar ve spermatogenez uyarılır. Klomifen sitrat ve tamoksifen kolay kullanımı ve düşük maliyetleri nedeni ile oldukça popüler olan antiöstrojenler olarak bilinmektedirler. Yaygın olarak kullanılmalarına rağmen infertilite tedavisindeki etkinlikler tartışmalıdır. Willis ve arkadaşları plasebo kontrollü çalışmalarında 6 ay süreyle 10 mg/gün tamoksifen kullanan hastalarda hormonal parametrelerde anlamlı değişiklik izlenmesine rağmen benzer etkiyi seminal parametreler için gösterememişlerdir (14). Diğer taraftan, tamoksifen kullanımının gebelik oranlarını üzerine

de anlamlı etkileri tanımlanmamış; plasebo kullanan kontrol grubunda %12.5 olan spontan gebelik oranı ilaç kullanan olgularda %15.4 olarak belirtilmiştir (15). Tek başına tedavide elde edilen bu düşük başarı oranları sonrası kombine uygulamaların etkinliği değerlendirilmiştir. Ancak, iOAT olgularında 20 mg/gün tamoksifen ve 120 mg/gün testosteron undekonat kombine kullanımını ile de seminal parametreler ve gebelik oranlarında anlamlı değişim ortaya konulamamıştır (16).

Klomifen sitrat ile ilgili yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde klomifen tedavisi ile seminal parametrelerde anlamlı değişiklik izlendiğini gösteren çalışmaların yanı sıra, aksini belirten çalışmalar da vardır (15,17-19). Yapılan bir metaanalizde ise klomifen sitrat tedavisi ile gebelik oranlarında anlamlı artış olmadığı belirtilmektedir (15). Klomifen sitrat ve pentoksifilinin kombine kullanıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada sperm konsantrasyonu, ileri progresif hareketli sperm oranı ve gebelik oranlarında anlamlı artış izlenmiştir (20). Tüm bu farklı sonuçların neticesinde, Cochrane metaanaliz değerlendirmesinde antiöstrojenlerin gebelik oranlarını artırmada yetersiz olduğu ifade edilmektedir (21).

Bu ajanlar iOAT olguları yanı sıra NOA olgularında da sıklıkla kullanılmakta ve mikro TESE öncesi spermatogenez uyarımı amacı ile de kullanılabilir. Çok merkezli bir çalışmada, toplam 42 hastaya serum testosteron düzeyi 600-800 ng/dL arası olacak şekilde 3-9 ay süre ile klomifen sitrat 50 mg/gün uygulanmıştır. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede 27 hastada (%64.3) ejakülatta sperm elde edilirken, geri kalan 15 olgunun (%35.7) hepsinde TESE ile sperm eldesi mümkün olmuştur (22).

Ancak, bu çalışmada dikkat edilmesi gereken nokta dahil edilen tüm hastaların önceki testis biyopsilerinde matürasyon arresti veya hipospermatogenez saptanmış olması ve Sertoli Cell Only Sendromu olan olgularının çalışmada yer almasıdır.

Tedavi uygulanan olgularda elde edilen sonuçlar farklılık göstermekle birlikte önerilen tedavi dozu tamoksifen için günde iki defa 10-15 mg, klomifen sitrat için ise günde bir defa 25-50 mg'dır. Tedavi 3-6 ay süreyle devam etmeli ve hastalarda karaciğer fonksiyon testleri aralıkla kontrol edilmelidir.

Aromataz İnhibitörleri (AI)

Aromataz testosteronun östradiole (E_2) dönüşümünü bloke eden bir sitokrom P450 enzimidir. Kadın üreme sisteminde bulunmasının yanı sıra yağ doku başta olmak üzere karaciğer, beyin ve testiste de bulunmaktadır. Aromataz enzimi testiste esas olarak Leydig ve Sertoli hücreleri ile germ hücrelerinde bulunur (23). Aromataz inhibitörleri ile enzim bloke edildiğinde serum testosteron düzeyinin artışı sağlanmaktadır. Ayrıca, azalan E_2 konsantrasyonu nedeniyle hipotalamik ve hipofizer inhibisyonun azalması sonucu daha fazla gonadotropin salınımı elde edilmektedir.

Pavlovich ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada infertil olguların yüksek E_2 ve düşük total testosteron (TT) düzeyine sahip olduklarını ve bunun sonucu olarak T/ E_2 oranının fertil bireylerden daha düşük olduğunu ifade etmişlerdir. Fertil olgularda 14.5 olarak belirtilen TT/ E_2 oranı infertil olgularda 6.9 olarak belirtilmiştir (24). Aynı çalışmada araştırmacılar 45 hastaya 5 ay süre AI olarak testolakton 50-100 mg uygulamış ve tedaviden önce 5.0 olan TT/ E_2 oranının

tedavi ile 12.7'ye yükseldiğini saptamışlardır. Seminal parametreler incelendiğinde NOA'lı olgularda herhangi bir değişim izlenmezken, OAT olgularında sperm konsantrasyonu ve motilitesinde artış olduğunu belirtmişlerdir.

Steroid AI olan testolakton adrenal kaynaklı testosteron aromatisasyonunu da bloke etmesine karşın, steroid olmayan AI olan anastrozol sadece testiküler testosteron üzerine etki göstermektedir. Raman ve arkadaşları NOA'lı olgularda her iki ajanı karşılaştırdıkları çalışmalarında TT/ E_2 oranındaki artışı benzer bulmuşlar; ancak Klinefelter Sendromu olan olguların steroid AI'ne daha iyi yanıt elde edildiğini belirtmişlerdir (25). TT/ E_2 oranı 0.10'ın altında olan infertil olgularda AI kullanımı ile sperm konsantrasyonu ve sperm motiltesinde artış elde edildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş; ancak, gebelik oranlarında değişim tam olarak ortaya konulamamıştır (26,27). Bununla ilişkili olarak Clark ve arkadaşları NOA'lı olgularda AI ile gerek serum hormon düzeylerinde gerekse de seminal parametrelerde değişim olmadığını ifade etmiştir (28). Önerilen dozlar anastrozol için 1 mg/gün, testolakton içinse 100-200 mg/gün şeklindedir ve tedavinin 4-6 ay sürmesi planlanmalıdır. Bu tedavinin uygulandığı olgularda da karaciğer enzimlerinin yakından kontrolü önerilmektedir.

GnRH Analogları

iOAT olgularında GnRH analogları ile yapılan kontrollü çalışmalarda sperm parametreleri ve gebelik oranlarında anlamlı bir artış ortaya konulamamıştır (29,30). Matsumiya ve arkadaşları iOAT olgularında hormon düzeylerinde hafif bir artış belirtmişlerdir (31). Ancak, bu çalışmada gebelik oranları üzerine olan etki değer-

lendirilmemiştir. Elde edilen tartışmalı sonuçlar nedeni ile günümüzde GnRH analoglarının ampirik tedavi de kullanımı önerilmemektedir.

Gonadotropin Analogları (GnTH)

Hipogonadotropik hipogonadizm olan olgularda GnTH analoglarının kullanımı esas tedavi yaklaşımıdır. Ampirik tedavide ise GnTH'ler ile yapılmış çok fazla çalışma vardır. Ancak, bunların büyük bölümü kontrollü ve randomize çalışmalar değildir. Cochrane metaanaliz değerlendirmesinde 278 hastayı içeren 4 randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır (32). Bu çalışmalarda seminal parametrelerdeki değişimden ziyade gebelik oranları üzerinde durulmuş ve 3 aylık GnTH tedavisi sonrası gebelik oranını tedavi edilen olgularda %13.4 plasebo grubunda ise %4.4 olarak belirtilmiştir. Üç çalışmada ise spontan gebelik oranları GnTH kullananlarda %9.3 ve plasebo grubunda ise %1.7 olarak belirtilmiştir (33,34). YÜT uygulanan olgularda GnTH kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada, GnTH uygulaması sonrası ICSI ile gebelik oranı %33 olarak izlenirken kontrol grubunda %20 olarak saptanmıştır (35). Ashkenazi ve arkadaşları ise plasebo kontrollü çalışmalarında GnTH tedavisi sonrası ICSI uygulamalarında fertilizasyon (%68'e karşılık %59) ve gebelik (%36'ya karşılık %18) oranlarında fark olmasa bile implantasyon oranında anlamlı artış sağlandığını gözlemlemişlerdir (%15.5'e karşılık %6) (36).

Endojen GnTH düzeyi yüksek olan olgularda GnTH tedavisi uygulaması tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar yüksek GnTH düzeyi olduğu için ekzojen verilen GnTH'lerin herhangi bir etki sağlamayacağını ifade etmektedirler. Bununla birlikte, yüksek FSH ve LH düzeyinin

Sertoli ve Leydig hücrelerinde FSH ve LH reseptör down regülasyonuna neden olduğu; ekzojen GnTH uyarımı ile bu durumun düzeltilebildiği ileri sürülmektedir. Foresta ve arkadaşları yüksek serum FSH düzeyinin olan olgularda ekzojen GnRH analog uygulaması ile serum FSH düzeyini düşürülmesi sonrası Sertoli hücre fonksiyonunun düzeldiğini göstermişlerdir (34). Daha önce mikro TESE uygulanan ve sperm elde edilemeyen 48 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada ise 28 hastaya ikinci mikro-TESE uygulaması öncesi 4-5 ay süreyle hCG stimülasyonu yapılmış ve endojen GnTH düzeyi düşen olgulara 2 ay süre ile rekombinan FSH (re-FSH) ilave edilmiştir. Geri kalan 20 olgu ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası yapılan ikinci mikro-TESE uygulamasında daha önceki uygulaması negatif olan ve tedavi alan 28 hastanın 6'sında (%21) sperm elde edilebilmiştir. Kontrol grubunda yer alan 20 hastanın ise hiçbirinde sperm saptanmamıştır. Tedavinin daha önceki biyopsisi hipospermatogenez olan olgularda daha iyi yanıt verdiği ifade edilmektedir (37).

Rekombinan FSH tedavisinin farklı infertil olgularda değerlendirildiği bir çalışmada tedavi öncesi azospermik olan 21 olgunun 6'sında (%28.6) ejakülatta sperm izlenirken, geri kalan 15 olgu (%71.4) ise azospermik olarak kalmıştır. Azospermik olan olguların ise iki tanesinde (%18) TESE ile sperm elde edilmiştir. Aynı çalışmada OAT olgularında seminal parametrelerde anlamlı olmamakla birlikte artış saptanırken hormonal düzeylerdeki değişim daha belirgin olmuştur (38). Kombine reFSH+hCG tedavisinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise tedavi sonrası 49 azospermik olgunun 11'inde

(%22.4) sperm elde edilebildiği belirtilmiştir (39). Ampirik GnTH tedavisinde tedaviye öncelikle hCG uyarımı ile başlanması 4-6 haftalık tedavi sonrası FSH, LH ve testosteron düzeylerine göre hMG ilave edilerek 4-6 aylık bir tedavi süresi sonunda değerlendirme yapılması önerilmektedir. Önerilen doz hCG için 1500-5000 IU/hafta ve reFSH için 150-450 IU/hafta'dır.

Androjenler

Preoperatif testosteron düzeyi ile mikro-TESE'de sperm tespit etme oranı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda elde edilen sonuçlar farklıdır. Bazı araştırmacılar preoperatif testosteron düzeyinin mikro-TESE için belirleyici anlam taşımadığını ifade etmektedirler (40-42). Bununla beraber Klinefelter Sendrom'lu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, mikro-TESE öncesi medikal tedavi uygulanan ve tedavi ile serum testosteron düzeyinde artış izlenen ve 250 ng/dl üzerinde olan olgularda sperm bulunma oranının tedaviye yanıt vermeyen olgulara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (43). Benzer şekilde, Madgar ve arkadaşları da hipergonadotropik düzeyde olsa bile mikro-TESE öncesi yapılan hCG uyarımının sperm elde etme oranı üzerinde etkili olduğunu ifade etmektedirler (44).

Ekzojen testosteron uygulaması hipotalamo-hipofizer aks üzerine inhibitör etki ile testosteron üretimini engellemekte, intratestiküler testosteron düzeyi ve spermatogenezi baskılamaktadır. İlacın kesilmesini takiben ortaya çıkan rebound etki ile testosteron düzeyinin arttığı ve böylece spermatogenezin uyarıldığı düşünülmektedir. Androjenler geçmişte bu etkiden faydalanılarak tedavide kullanılmışsa da iOAT olgularında herhangi bir fayda ortaya konulmamıştır

(45,46). Günümüzde ekzojen androjen tedavisi infertil olgularda önerilen bir yaklaşım değildir. NOA olgularında ise testosteron düzeyinin artırılması amacı ile yukarıda da belirtildiği üzere GnTH analogları veya AI kullanılmaktadır.

Oksitosin

Posterior hipofizden salınan oksitosinin ürinsiyon ve laktasyon üzerine olan etkisi oldukça iyi bilinmektedir. Oksitosin aynı zamanda reproduktif sistemde de sentezlenmekte ve epididimde reseptörleri bulunmaktadır. Oksitosin sperm progresyonunu sağlamanın yanı sıra testosteronun DHT'a dönüşümü de artırır (47,48). Literatürde oksitosinle yapılmış deneysel çalışmalarda, seminifer tübül, epididim ve prostat kontraksiyonlarının arttığı gösterilmiştir (49). Ancak, insanlarda yapılan klinik çalışmalarda bu etki ortaya konulamamıştır. İlk klinik çalışma, Walch ve arkadaşları tarafından yapılmış ve 49 sağlıklı gönüllüye mastürbasyondan önce 16 IU nazal oksitosin uygulanmıştır. Ancak, bu tedavi sonrası seminal parametrelerde değişim izlenmemiştir (50). Yapılan bir başka çalışmada ise ciddi OAT'si olan infertil bireylere mastürbasyondan 5 dakika önce IV olarak 0.75 IU oksitosin uygulanmış ve sonrasında sperm parametrelerinde değişim ortaya konulamamıştır (51). Elde edilen bu olumsuz sonuçlara rağmen oksitosin ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Antioksidan Ajanlar

İnfertil erkeklerde seminal plazmada yüksek konsantrasyonda SOR saptaması ve artan SOR'nin sperm disfonksiyonu ve DNA hasarı ile erkek infertilitesinde rol oynadığının ortaya konulması sonu-

cunda antioksidanların medikal tedavide kullanımı gündeme gelmiştir. Bununla birlikte, bu ajanların gerçek etki mekanizmaları halen net değildir. Deneysel çalışmalarda spermatozoaları ekzojen oksidan ajanların etkilerinden koruduğu gösterilmiş olmasına rağmen endojen SOR üzerine etkileri tartışmalıdır. Randomize plasebo kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda ise spontan gebelik oranlarını artırdığına ait ayrıntılı sonuçlar ortaya konulamamıştır (9,52). Tüm bu verilere karşın, Cochrane metaanaliz değerlendirmelerinde antioksidan kullanan subfertil erkeklerde YÜT ile elde edilen gebelik oranları 4-5 kat artmış olarak ifade edilmektedir (53). Bu değerlendirmelerde tek bir ajana ait veri bulunmamakta ve L-karnitin, vitamin E ve C ile folik asit gibi pek çok antioksidan ajana ait bilgiler belirtilmektedir. On yedi randomize çalışmanın değerlendirildiği sistematik bir metaanalizde 14 çalışmada (%82) antioksidan tedavi ile sperm kalitesi ve gebelik oranlarında artış sağlandığı; sadece gebelik oranlarının değerlendirildiği 10 çalışmanın ise 6'sında artış elde edildiği ifade edilmiştir (54).

Karnitin

D ve L izoformları bulunan karnitin lizin ve metiyoninden sentezlenen suda eriyen bir antioksidandır. L-karnitin aktif formunu oluşturur. Etkisini post-testiküler olarak gösterir ve epididimdeki yüksek konsantrasyonu sayesinde spermatozoanın hareketli hale gelmesini sağlar (55). Karnitinler epididimde hem serbest hem de asetillenmiş formda bulunurlar ve spermlerin mitokondrileri tarafından kullanılırlar. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri tarafından enerji üretiminde kullanılmasını sağlar ve böylece sperma-

tozoanın olgunlaşması ve hareketliliği için gerekli enerjinin elde edilmesinde katkıda bulunurlar. Aynı zamanda spermatozoa DNA'sını ve hücre membranını SOR'nin neden olduğu hasardan ve apoptozisten de korurlar (55-57). Klinik çalışmalarda üç ay süreyle günde 2-3 gr oral karnitin kullanımının iOAT'li erkeklerde hareketli spermatozoa oranını anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (58-60). Lenzi ve arkadaşları karnitin tedavisinin sperm morfolojisine etkili olmadığını belirtmelerine rağmen Cavallini ve arkadaşları 3-6 aylık tedavi sonrası morfolojik düzelmenin sağlanabildiğini ifade etmişlerdir (60,61). Yapılan çalışmalar, L-karnitin sperm parametrelerine olan etkisinin 3-6 ay ile sınırlı olduğunu ve tedaviyi daha fazla uzatmanın sperm motilitesini daha fazla artırmadığını göstermektedir.

Arginin

Nitrik oksit (NO) fertil ve infertil bireylerde sperm canlılığı ve hareketi için temel maddelerden biridir (62). NO öncüsü olan L-arginin sperm motilitesini artırmaktadır. Astenozoospermik erkeklerde in-vitro olarak sperm motilitesine etki ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (63,64).

Vitamin E

Yağda eriyen en önemli antioksidan moleküllerden biri olup hücre zarının temel yapı taşlarından. Lipit peroksidasyonunu içeren zincir reaksiyonları durdurduğu ve moleküler oksijenin redüksiyonu ve oksidatif enzim faaliyeti sırasında üretilen SOR için antioksidan aktivite geliştirdiği düşünülmektedir. Oral yoldan uygulanan vitamin E spermatozoada malondialdehid (MDA) konsantrasyonunu azaltarak motiliteyi artırmaktadır

(66-67). Yapılan in-vitro çalışmalarda vitamin E'nin spermatozoayı oksidatif hasardan koruduğu, motilite kayıplarını önlediği ve spermatozoanın penetrasyon gücünü artırdığı gösterilmiştir (68). Başlangıçta yapılan klinik çalışmalarda vitamin E'nin etkisinin yetersiz olduğu belirtilmesine rağmen son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda oksidatif strese karşı koruyucu rol oynadığı ortaya konulmuştur (68,69).

Vitamin C

Suda eriyen esansiyel bir vitamindir. Organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici rol oynar ve böylece güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir. Seminal plazma konsantrasyonu serum konsantrasyonunun 10 katıdır (70, 71). SOR'ne karşı afinitesi yüksek olan vitamin C spermatozoayı endojen oksidatif DNA hasarından korumaktadır (72). Yapılan çalışmalarda, seminal plazma vitamin C düzeyi düşük olan infertil olgularda DNA fragmentasyon indeksinin arttığı gösterilmiştir (73). Ancak, klinik çalışmalarda beklenen etkiler ortaya konulamamıştır. Tek başına veya kombine vitamin C ve E tedavilerinin iOAT olgularında sperm parametreleri ve gebelik oranlarını artırmadığı belirtilmektedir (74). Bununla birlikte, sperm DNA hasarı gösterilmiş seçilmiş hasta gruplarında antioksidan ajan olarak vitamin C ve E'nin kullanıldığı prospektif randomize çalışmalar devam etmektedir.

Folik Asit

Suda eriyen B grubu vitaminlerdendir ve nükleik asitlerin yapımı ile bazı aminoasitlerin birbirine dönüşümünü katalize eder. Ayrıca, folik asit SOR'ni bağlayarak inaktif hale getirir. Lipit pe-

roksidasyonunu inhibe ederek hücre zarı ve DNA'yı SOR'nin olumsuz etkisinden korur (75). Folik asit eksikliğinde metiyonin metabolizması bozulur ve hücre içi homosistein düzeyi artar. Bu durum oksidasyonda artışa ve DNA fragmentasyonuna neden olur (76). Bununla birlikte, Landau ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hastalara 30 gün boyunca 10 mg folik asit uygulamış ve sonuçta hem normozoospermik hem de oligozoospermik bireylerde seminal plazma folik asit konsantrasyonunun artmasına rağmen sperm konsantrasyonunda değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (77).

Çinko (Zn)

DNA yapımı ve protein sentezinde rol alan pek çok enzimin katalitik faktörü olarak rol oynar. İnsan vücudunda bütün dokularda bulunan Zn, genital sistemde en çok prostatta yer almaktadır. Antioksidan etkisini SOR'den koruyucu metaloyonitlerin sentezini sağlayarak ve spermatozoal SOD gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak gösterir (78). Çinko aynı zamanda antibakteriyel etki de sağlar ve seminal plazmada lökositlerden açığa çıkan SOR'ni ortadan kaldırır (79). Fertil ve infertil erkeklerin seminal plazmalarında Zn konsantrasyonlarının farklı olduğu gösterilmiştir (80). Subfertil hastalara uygulanan Zn tedavisi sonrasında iOAT olgularında sperm konsantrasyonu, progresif motilite, sperm bütünlüğü ve gebelik oranlarında artış olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (79,81). Çinko folik asit metabolizmasında da kofaktör olarak rol oynadığı için bu iki ajanın kombine kullanımı önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada günde 5 mg folik asit ve 66 mg Zn kombine kullanımının sperm

konsantrasyonunu %74 arttırdığı gösterilmiştir (82).

Selenyum (Se): Hücre zarını oksidatif hasardan koruyan GPx gibi enzimlerin yapısında bulunur. GPx spermatozoanın mitokondriden zengin orta bölümünün hücre zarının büyük kısmında bulunur ve hidroksil radikallerini inaktive ederek antioksidan etki gösterir (83,84). Selenyum yetmezliğinde spermatozoada motilite kaybı ve teratozoospermi izlenmektedir. Baş anomalileri en sık gözlenen karakteristik bozukluklardandır (85). Yapılan çalışmalar seminal plazma Se seviyeleriyle morfolojik olarak normal sperm oranları arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir (86). Bununla birlikte Se düzeyi ile sperm konsantrasyonu ve hareketi arasında ilişki ortaya konulamamıştır (87). iOAT olgularında ise Se ve vitamin E kombinasyonunun spermatozoa motilitesini arttırdığı belirtilmekle birlikte gebelik oranlarına katkı sağlamadığı ifade edilmiştir (88).

Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAİD)

iOAT'li hastaların seminal plazmasında prostoglandin seviyelerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (88,89). Yapılan deneysel çalışmalarda düşük doz NSAİD tedavisi ile sperm parametreleri ve gebelik oranlarında artış izlenmiştir (91). Diğer taraftan antioksidan etkili olan L-karnitin seminal plazma prostoglandin E₂ seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle L-karnitinle birlikte NSAİD kombine uygulandığı durumlarda sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiş, yapılan bir çalışmada, günde 30 mg Cinnoksikam ve L-Karnitin kombine kullanımının tek başına L-karnitin

ile yapılan tedaviden daha etkin olduğu gösterilmiştir (61,92). Uzun süre düşük doz NSAİD kullanımı ile sperm parametrelerinde düzelme ve gebelik oranlarında artış elde edildiği belirtilmektedir. Bununla beraber bu tedavinin supozituar olarak uygulanması rektal-prostatik lenfatikler aracılığı ile seminal plazmaya direkt etkisinden dolayı tedavi başarısını artırmaktadır.

N-Asetil Sistein (NAC)

Antioksidan özellikleri olan bir amino asit derivativesidir. İn-vitro olarak insan seminifer tübüllerinde germ hücrelerinin yaşamında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (93). Oeda ve arkadaşları yaptıkları deneysel bir çalışmada 20 dk süre ile NAC ile inkübe edilen semen örneklerinde SOR konsantrasyonunda azalma ve sperm motilitesindeki artış olduğu belirtmişlerdir (94). Comhaire ve arkadaşları ise SOR ve DNA oksidasyonunu azaltarak sperm konsantrasyonu ve akrozom reaksiyonunu artırdığı; ancak motilite ve morfoloji üzerine etkili olmadığını ifade etmişlerdir (95). Diğer taraftan, NAC'ın Se ile birlikte uygulamasında motilite ve konsantrasyon üzerine daha belirgin etki gösterdiğini belirten çalışmalar da vardır (96).

Mast Hücre Stabilizatörleri

Mast hücre proliferasyonu ve testis disfonksiyonu arasındaki ilişki ilk defa Maseki ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (97). İdiyopatik infertil erkeklerden alınan testis biyopsilerinde mast hücre yoğunluğu normozoospermik erkeklere oranla daha fazladır ve bu artış sadece interstisyumda değil seminifer tübüller içinde de izlenmektedir (98-100). Mast hücre bloke edici ajanlar infla-

matuar hücreler ve makrofajlardan histamin, lipit mediatörleri ve sitokinlerin salınmasını önler. Böylece prostaglandin ve interlökin sentezini önleyerek oksidatif stresi ortadan kaldırırlar. Bu ajanların infertil erkeklerde kullanılması durumunda seminal parametrelerde iyileşme sağladığı belirtilmektedir (101). Plasebo kontrollü bir çalışmada 3 ay süre ile 200 mg Tranilast kullanan iOAT'li olgularda gebelik oranı %26.8 olarak kaydedilmiştir (102). Sperm sayısı, sperm motilitesi ve total motil sperm sayısındaki artışa karşın ejakülat volumü ve sperm morfolojisinde değişiklik izlenmemiştir. Benzer sonuçlar daha sonra yapılan çalışmalar ile de ortaya konulmuş; ancak, etkinin tedavi kesildikten sonra devam etmediği belirtilmiştir (103).

Pentoksifilin

Selektif olmayan fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin hücre içi cAMP düzeyini artırır; inflamatuvar TNF- α ve lökotrien sentezini ise azaltır (104,105). Yapılan in-vitro çalışmalarda pentoksifilin SOR üretimini azalttığı ve sperm parametrelerini düzelttiği rapor edilmiştir (106-108). İn-vitro ve in-vivo etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, in-vitro etkileri net olarak ortaya konulmasına rağmen; düşük doz oral uygulamada etkisinin olmadığı yüksek dozlarda ise sperm motilitesini artırdığı ve fertilité üzerine olumlu etki yaptığı belirtilmiştir (109).

Koenzim Q10 (Co-Q10)

Yağda çözünen ve yapısal olarak E ve K vitaminlere benzeyen bir moleküldür. Spermatozoa içinde mitokondride bulunur ve solunum zincirinin hız kısıtlayıcı basamağında yer alır. Diğer taraftan,

hücre zarı yağlarını zincirleme yıkım reaksiyonlarından korur ve SOR'nin yapısını bozarak zincir kırıcı özellik gösterir. Seminal plazma Co-Q10 düzeyinin sperm parametreleri ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. iOAT nedeni ile takip edilen 22 hastaya 6 ay boyunca günde 200 mg Co-Q10 uygulanmış ve progresif motil spermatozoa oranının %9.13'den %16.34'ye yükseldiği, spermatozoa konsantrasyonu ve morfolojisinde ise değişiklik olmadığı saptanmıştır (110). Diğer taraftan, Co-Q10 tedavisinin spermatozoa motilitesi yanı sıra sayısı ile de ilişkili olduğu ve seminal plazma Co-Q10 düzeyindeki artışın spermatozoa konsantrasyonundaki artışla paralellik gösterdiğini belirten çalışmalar da vardır (92,110).

Likopen

Likopen meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan bir karotenoiddir ve SOR'ne karşı vücudun en önemli savunma mekanizmalarından biridir. Seminal plazma ve testiste yüksek konsantrasyonlarda bulunur. İnfertil erkeklerde seminal plazma konsantrasyonu daha düşük olarak ölçülmüştür. OAT'li hastalara 3 hafta süre ile günde 200 mg likopen tedavisi sonrası sperm konsantrasyonunda %66, sperm motilitesinde ise %55 oranında artış izlenmiştir. Bununla beraber bazal spermatozoa sayısı 5 milyon/ml'den düşük olanlarda tedaviye yanıt anlamlı bulunmamıştır. Yüksek sperm sayısı olan olgularda ise %22.3 oranında gebelik elde edilmiştir (111).

Adrenerjik Antagonistler

Klinik etkinlik için sınırlı sayıda çalışma vardır. Sperm konsantrasyonunu arttırmasına rağmen ejakülat volumü, sperm

motilitesi, morfoloji ve gebelik oranlarına etkisi gösterilememiştir (112,113).

Sonuç olarak, iOAT tedavisinde henüz güncel olarak tanımlanmış ortak bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Spesifik anomalisi olan azospermik erkek olgular için hormonal tedavinin rolü çok iyi bilinmesine rağmen, idiyopatik olgulardaki ampirik medikal tedavi sonuçları arasında farklılıklar izlenmektedir. Diğer taraftan, bu konuda geniş randomize çalışmalar da yetersizdir. Bu sınırlı bilgilere rağmen ampirik medikal tedaviler ürologlar arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu tedavide dikkat edilmesi gereken nokta olası yan etkilerden korunmak için tedavi süresinin normal bir spermatogenetik siklus dönemini içine alacak şekilde 3-6 ay ile sınırlandırılmasıdır. Öte yandan, ampirik tedavi tekrarlayan başarısız YÜT uygulaması olan olgularda, YÜT önerilmesine rağmen henüz bu tedaviye başlamamış çiftlerde YÜT'lerine ilave olarak önerilmelidir. Bu konuda geniş hasta sayısına sahip plasebo kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Sabanegh E, Agarwal A. Male infertility. Campbell-Walsh Urology; 10th Edition, Editors: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, Wein AJ, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012;616-47.
2. Kim HD, Schlegel PN. Endocrine manipulation in male infertility. Urol Clin North Am. 2008;35:303-18.
3. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. J Urol. 2012;187:973-8.
4. Goldstein M. Surgical management of male infertility. Campbell-Walsh Urology; 10th Edition, Editors: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, Wein AJ, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012;648-87.
5. Ramasamy R, Stahl PJ, Schlegel PN. Medical therapy for spermatogenic failure. Asian J Androl. 2012;14:57-60.
6. Turek PJ. Male reproductive physiology. Campbell-Walsh Urology; 10th Edition, Editors: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, Wein AJ, Philadelphia, Elsevier Saunders. 2012;591-615.
7. Ganong WF. The gonads: Development and function of the reproductive system. In review of medical physiology. 12th ed, San Francisco, McGraw-Hill, 2001;398-434.
8. Guyton AC, Hall JE. Reproductive and hormonal functions of male and the function of pineal gland. In Text Book of Medical Physiology. 11th Ed, Philadelphia, Saunders- Elsevier, 2006;996-1010.
9. Saleh RA, Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research to clinical practice. J Androl. 2002;23:737-62.
10. Agarwal A, Sekhon LH. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratospermia: Is it justified ? Indian J Urol. 2011;27:74-85.
11. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. Am J Reprod Immunol. 2008;59:2-11.
12. Mahfouz R, Sharma R, Sharma D, Sabanegh E, Agarwal A. Diagnostic value of the total antioxidant capacity (TAC) in human seminal plasma. Fertil Steril. 2009;91:805-11.
13. Vermeulen A, Comhaire F. Hormonal effects of an antiestrogen, tamoxifen, in normal and oligospermic men. Fertil Steril. 1978;29:320-7.
14. Willis KJ, London DR, Bevis MA, Butt WR, Lynch SS, Holder G. Hormonal effects of tamoxifen in oligospermic men. J Endocrinol. 1977;73:171-8.
15. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. Hum Reprod Update. 2003;9:9-23.
16. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukkou E, Michopoulos J. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. Fertil Steril. 2003;80:914-20.

17. Rönnerberg L. The effect of clomiphene citrate on different sperm parameters and serum hormone levels in preselected infertile men: a controlled double-blind cross-over study. *Int J Androl.* 1980;3:479-86.
18. Wang C, Chan CW, Wong KK, Yeung KK. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril.* 1983;40:358-65.
19. Mičić S, Dotlić R. Evaluation of sperm parameters in clinical trial with clomiphene citrate of oligospermic men. *J Urol.* 1985;133:221-2.
20. Ghanem H, Shaeer O, El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;93:2232-5.
21. Vandekerckove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD000151.
22. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomifen administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl.* 2005;26:787-91.
23. Inkster S, Yue W, Brodie A. Human testicular aromatase: immunocytochemical and biochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1941-7.
24. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol.* 2001;165:837-41.
25. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol.* 2002;167:624-9.
26. Başar MM, Murad, Tuğlu D. Aromatase inhibitors in infertile patients: Effects on seminal parameters and serum and seminal plasma testosterone and oestradiol levels in short-term follow-up. *Turkish J Med Sci.* 2009;39:519-24.
27. Saylam B, Efesoy O, Çayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril.* 2011;95:809-11.
28. Clark RV, Sherins RJ. Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone. Results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl.* 1989;10:240-7.
29. Badenoch DF, Waxman J, Boorman L, Sidhu B, Moore HD, Holt WV, Blandy JP. Administration of a gonadotropin releasing hormone analogue in oligozoospermic infertile males. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;117:265-7.
30. Crottaz B, Senn A, Reymond MJ, Rey F, Germond M, Gomez F. Follicle-stimulating hormone bioactivity in idiopathic normogonadotropic oligoasthenozoospermia: double-blind trial with gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril.* 1992;57:1034-43.
31. Matsumiya K, Kitamura M, Kishikawa H, Kondoh N, Fujiwara Y, Namiki M, Okuyama A. A prospective comparative trial of a gonadotropin-releasing hormone analogue with clomiphene citrate for the treatment of oligoasthenozoospermia. *Int J Urol.* 1998;5:361-3.
32. Attia AM, Al-Inany HG, Farquhar C, Proctor M. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;17:CD005071.
33. Kamischke A, Behre HM, Bergmann M, Simoni M, Schäfer T, Nieschlag E. Recombinant human follicle stimulating hormone for treatment of male idiopathic infertility: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Hum Reprod.* 1998;13:596-603.
34. Foresta C, Bettella A, Spolaore D, Merico M, Rossato M, Ferlin A. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod.* 2004;19:1431-7.
35. Baccetti B, Piomboni P, Bruni E, Capitani S, Gambera L, Moretti E, Sterzik K, Strehler E. Effect of follicle-stimulating hormone on sperm quality and pregnancy rate. *Asian J Androl.* 2004;6:133-7.
36. Ashkenazi J, Bar-Hava I, Farhi J, Levy T, Feldberg D, Orvieto R, Ben-Rafael Z. The role of purified follicle stimulating hormone therapy in the male partner before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1999;72:670-73.

37. Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotropin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2012;27:331-9.
38. Efesoy O, Cayan S, Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital. *J Androl.* 2009;30:679-84.
39. Selman HA, Cipollone G, Stuppia L, De Santo M, Sterzik K, El-Danasouri I. Gonadotropin treatment of an azoospermic patient with a Y-chromosome microdeletion. *Fertil Steril.* 2004;82:218-9.
40. Ezeh UI, Taub NA, Moore HD, Cooke ID. Establishment of predictive variables associated with testicular sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1999;14:1005-12.
41. Ma Y, Chen B, Wang H, Hu K, Huang Y. Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: leptin is a good assistant diagnostic marker. *Hum Reprod.* 2011;26:294-8.
42. Reifsnnyder JE, Ramasamy R, Hussein J, Schlegel PN. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2012;188:532-7.
43. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol.* 200;182:1108-13.
44. Madgar I, Dor J, Weissenberg R, Raviv G, Menashe Y, Levron J. Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy. *Fertil Steril.* 2002;77:1167-9.
45. Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod.* 1999;14:1-23.
46. O'Donovan PA, Vandekerckhove P, Lilford RJ, Hughes E. Treatment of male infertility: is it effective? Review and meta-analyses of published randomized controlled trials. *Hum Reprod.* 1993;8:1209-22.
47. Nicholson HD, Guldenaar SE, Boer GJ, Pickering BT. Testicular oxytocin: effects of intratesticular oxytocin in the rat. *J Endocrinol.* 1991;130:231-8.
48. Filippi S, Vannelli GB, Granchi S, Luconi M, Crescioli C, Mancina R, Natali A, Brocchi S, Vignozzi L, Bencini E, Noci I, Ledda F, Forti G, Maggi M. Identification, localization and functional activity of oxytocin receptors in epididymis. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;193:89-100.
49. Thackare H, Nicholson HD, Whittington K. Oxytocin-its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. *Hum Reprod Update.* 2006;12:437-48.
50. Walch K, Eder R, Schindler A, Feichtinger W. The effect of single-dose oxytocin application on time to ejaculation and seminal parameters in men. *J Assist Reprod Genet.* 2001;18:655-9.
51. Byrne MM, Rolf C, Depenbusch M, Cooper TG, Nieschlag E. Lack of effect of a single i.v. dose of oxytocin on sperm output in severely oligozoospermic men. *Hum Reprod.* 2003;18:2098-102.
52. Zini A, Phillips S, Courchesne A, Boman JM, Baazeem A, Bissonnette F, Kadach IJ, San Gabriel M. Sperm head morphology is related to high deoxyribonucleic acid stainability assessed by sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril.* 2009;91:2495-500.
53. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;19:CD007411.
54. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2010;20:711-23.
55. Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online.* 2004; 8: 376-84.
56. Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update.* 1996;2:87-102.
57. Ng CM, Blackman MR, Wang C, Swerdloff RS. The role of carnitine in the male reproductive system. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1033:177-88.
58. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Iddio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthe-

- nozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia*. 1994;26:155-9.
59. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res*. 1995;21:157-9.
 60. Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, Santulli M, Agarwal A, Gandini L. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril*. 2004;81:1578-84.
 61. Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnoxicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia. *J Androl*. 2004;25:761-72.
 62. Zhang H, Zheng RL. Possible role of nitric oxide on fertile and asthenozoospermic infertile human sperm functions. *Free Radic Res*. 1996;25:347-54.
 63. Srivastava S, Agarwal A. Effect of anion channel blockers on L-arginine action in spermatozoa from asthenospermic men. *Andrologia*. 2010;42:76-82.
 64. Aydin S, Inci O, Alagöl B. The role of arginine, indomethacin and kallikrein in the treatment of oligoasthenospermia. *Int Urol Nephrol*. 1995;27:199-202.
 65. Palamanda JR, Kehrer JP. Involvement of vitamin E and protein thiols in the inhibition of microsomal lipid peroxidation by glutathione. *Lipids*. 1993;28:427-31.
 66. Almbro M, Dowling DK, Simmons LW. Effects of vitamin E and beta-carotene on sperm competitiveness. *Ecol Lett*. 2011;14:891-5.
 67. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl*. 1996;17:530-7.
 68. De Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. II. Depletion of adenosine triphosphate plays an important role in the inhibition of sperm motility. *J Androl*. 1992;13:379-86.
 69. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, Barratt CL. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril*. 1995;64:825-31.
 70. Dawson EB, Harris WA, Rankin WE, Charpentier LA, McGanity WJ. Effect of ascorbic acid on male fertility. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;498:312-23.
 71. Jacob RA, Pianalto FS, Agee RE. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *J Nutr*. 1992;122:1111-8.
 72. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:11003-6.
 73. Song GJ, Norkus EP, Lewis V. Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. *Int J Androl*. 2006;29:569-75.
 74. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod*. 1999;14:1028-33.
 75. Ebisch IMW, Thomas CMG, Peters WHM, Braat DM, Steegers-Theunissen RPM. The importance of folate, zinc and antioxidant in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update*. 2007;13:163-74.
 76. Chern CL, Huang RF, Chen YH, Cheng JT, Liu TZ. Folate deficiency-induced oxidative stress and apoptosis are mediated via homocysteine-dependent overproduction of hydrogen peroxide and enhanced activation of NP-Kappa B in human Hep G2 cells. *Biomed Pharmacother*. 2001;55:434-42.
 77. Landau B, Singer R, Klein T, Segenreich E. Folic acid levels in blood and seminal plasma of normo- and oligospermic patients prior and following folic acid treatment. *Experientia*. 1978;34:1301-2.
 78. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA. A mechanism involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract* 2008;17:108-116.
 79. Rydengård V, Andersson Nordahl E, Schmidtchen A. Zinc potentiates the an-

- tibacterial effects of histidine-rich peptides against *Enterococcus faecalis*. *FEBS J*. 2006;273:2399-406.
80. Chia SE, Ong CN, Chua LH, Ho LM, Tay SK. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl*. 2000;21:53-7.
 81. Hartoma TR, Nahoul K, Netter A. Zinc, plasma androgens and male sterility [letter] *Lancet*. 1977;2:1125-6.
 82. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulphate on male factor subfertility: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2002;77:491-8.
 83. Wallace E, Calvin HI, Ploetz K, Cooper GW. Functional and developmental studies on the role of selenium in spermatogenesis. In: Combs GF Jr, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE, editors. *Selenium in Biology and Medicine, part A*. Vol. 112. AVI Publishing Co, New York, 1987;181-969.
 84. Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, Flohé L. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science*. 1999;285:1393-6.
 85. Watanabe T, Endo A. Effects of selenium deficiency on sperm morphology and spermatocyte chromosomes in mice. *Mutation Res*. 1991;262:93-9.
 86. Noack-Filler G, De Beer C, Sweibert H. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. *Andrologia*. 1993;25:7-12.
 87. Saaranen M, Suistomaa U, Kantola M, Saarikoski S, Vanha-Perttula T. Lead magnesium, selenium and zinc in human seminal fluid: comparison with semen parameters and fertility. *Hum Reprod*. 1987;2:475-9.
 88. Vezina D, Mauffette F, Roberts KD, Bleau G. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men. *Biol Trace Elem Res*. 1996;53:65-83.
 89. Fuse H, Minagawa H, Ito H, Shimazaki J. The effects of prostaglandin synthetase inhibitor on male infertility. *Hinyokika Kyo*. 1984;30:1439-45.
 90. Bendvold E, Gottlieb C, Svanborg K, Bygdeman M, Eneroth P. Concentration of prostaglandins in seminal fluid of fertile men. *Int J Androl*. 1987;10:463-9.
 91. Loescher W, Littengau H, Schlegel W. Pharmacokinetics of non steroidal anti-inflammatory drugs in male rabbits after acute and chronic administration and effect of chronic treatment on seminal plasma. *J Reprod Fertil*. 1988;82:353-64.
 92. Mangano NG, Sabella P, Mangano A. In vitro effects of L-carnitine on the inhibition of sperm motility induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Ther*. 2000;151:353-64.
 93. Erkkilä K, Hirvonen V, Wuokko E, Parvinen M, Dunkel L. In vitro N-acetyl-L cysteine inhibits apoptosis in human male germ cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2523-31.
 94. Oeda T, Henkel R, Ohmori H, Schill WB. Scavenging effect of N-acetyl-L cysteine against reactive oxygen species in human semen: a possible therapeutic modality for male factor infertility? *Andrologia*. 1997;29:125-31.
 95. Comhaire FH, Christophe AB, Zalata AA, Dhooge WS, Mahmoud AM, Depuydt CE. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63:159-65.
 96. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2009;181:741-51.
 97. Maseki Y, Miyake K, Mitsuya H, Kitamura H, Yamada K. Mastocytosis occurring in the testes from patients with idiopathic male infertility. *Fertil Steril* 1981;36:814-7.
 98. Apa DD, Cayan S, Polat A, Akbay E. Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Arch Androl*. 2002;48:3373-44.
 99. Nagai T, Takaba H, Miyake K, Hirabayashi Y, Yamada K. Testicular mast cell heterogeneity in idiopathic male infertility. *Fertil Steril*. 1992;57:1331-6.
 100. Hashimoto J, Nagai T, Takaba H, Yamamoto M, Miyake K. Increased mast cells in the limiting membrane of seminiferous tubules in testes of patients with idiopathic infertility. *Urol Int*. 1988;43:129-32.

101. Schill WB, Schneider J, Ring J. The use of ketotifen, a mast cell blocker, for treatment of oligo- and asthenozoospermia. *Andrologia*. 1986;18:570-3.
102. Hibi H, Kato K, Mitsui K, Taki T, Yamada Y, Honda N, Fukatsu H, Yamamoto M. Treatment of oligoasthenozoospermia with tranilast, a mast cell blocker, after long-term administration. *Arch Androl*. 2002;48:451-9.
103. Yamamoto M, Hibi H, Miyake K. New treatment of idiopathic severe oligozoospermia with mast cell blocker: results of a single-blind study. *Fertil Steril* 1995;64:1221-3.
104. Gavella M, Lipovac V, Marotti T. Effect of pentoxifylline on superoxide anion production by human sperm. *Int J Androl*. 1991;14:320-7.
105. Gavella M, Lipovac V. Pentoxifylline-mediated reduction of superoxide anion production by human spermatozoa. *Andrologia*. 1991;24:37-9.
106. Pang SC, Chan PJ, Lu A. Effect of pentoxifylline on sperm motility and hyperactivation in normozoospermic and normokinetic semen. *Fertil Steril*. 1993;60:336-43.
107. Marrama P, Baraghini GF, Carani C, Celani MF, Giovenco P, Grandi F, Montanini V. Further studies on the effect of pentoxifylline on sperm count and sperm motility in patients with idiopathic oligo-asthenozoospermia. *Andrologia*. 1985;17:612-6.
108. Yovich JM, Edirisinghe WR, Cummins JM, Yovich JL. Influence of pentoxifylline in severe male factor infertility. *Fertil Steril*. 1990;53:715-22.
109. Okada H, Tatsumi N, Kanzaki M, Fujisawa M, Arakawa S, Kamidono S. Formation of reactive oxygen species by spermatozoa from asthenospermic patients: response to treatment with pentoxifylline. *J Urol*. 1997;157:2140-6.
110. Balercia G, Mosca F, Mantero F, Boscaro M, Mancini A, Ricciardo-Lamonica G, Littarru G. Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril*. 2004;81:93-8.
111. Gupta NP, Kumar R. Lycopene therapy in idiopathic male infertility- a preliminary report. *Int Urol Nephrol*. 2002;34:369-72.
112. Yamamoto M, Hibi H, Miyake K. Comparison of the effectiveness of placebo and alpha-blocker therapy for the treatment of idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril*. 1995;63:396-400.
113. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Gargaropoulos A, Konidaris S, Gianopoulos V, Chryssicopoulos A. Treatment of idiopathic oligozoospermia with an alpha-blocker: a placebo-controlled double-blind trial. *Int J Fertil Womens Med*. 1997;42:301-5.

Ejakülasyon Bozuklukları Tanı ve Tedavisi

Dr. Bilal Gümüş, Dr. Mehmet Fatih Zeren

Erkek infertilitesinin etiyolojik faktörlerinden birisini de seksüel ve ejakülatuar bozukluklar teşkil eder. Normal yollardan fertilitenin olabilmesi için testiste meydana gelen spermatazoanın, normal anatomik koşullarda vajen içine kadar sorunsuz olarak taşınabilmesi gerekmektedir. Posterior üretradaki semenin periüretral ve pelvik taban kaslarının ritmik kasılmaları ile üretra measından dışarı atılması olayına ejakülasyon adı verilir. Ejakülasyon süreci emisyon ve ekspulsiyon fazlarından oluşmaktadır.

- 1. Emisyon:** Ejakülat, veziküla seminalis, duktus deferens ve prostat sıvılarını içerir ve bu organların kasılmasıyla arka üretrada birikir. Bu esnada koordineli olarak mesane boynu kapanır. Emisyon T10-L3 den köken alan sempatik nöronlar tarafından koordine edilir (1,2).
- 2. Ekspulsiyon veya Gerçek Ejakülasyon:** Emisyonu takiben oluşan işlemdir. Ejakülat, ekspulsiyon esnasında ritmik olarak pelvik taban kasları ve bulbospongios kasın kasılması ile üretra boyunca ilerler ve eksternal meatus-tan dışarı atılır. Ejakülasyon için S2-4 ten kaynaklanan somatik motor innervasyona gerek vardır (1,2).

Ejakülasyon sürecinde merkezi sinir sistemi ya da periferel sinir isteminde yer alan çeşitli nörotransmitterler yer almaktadır. Bu nörotransmitterler, en önemlileri serotonin ve dopamin olmak üzere asetilkolin, nöropeptidler, adrenalin, oksitosin gamaaminobutirik asit ve nitrik oksit olarak sıralanabilir. Yukarıda da belirtildiği üzere serotonerjik yapılar ejakülasyonda oldukça önemlidir. Serotoninle ilişkili olmak üzere hayvan çalışmalarında ejakülatuar süreçle ilgili olarak 5 hidroksitriptamin 1A, 2C ve 1B reseptörlerinin aktivasyonu net olarak göstermiştir. Erkeklerde de sistem hemen hemen benzerdir. Ejakülasyon için ereksiyonun olmasının şart olmadığı ereksiyon herhangi bir şekilde hasarlan-sa bile ejakülasyon işlevinin korunabileceği belirtilmektedir (3,4). Ejakülasyon sorunlarının infertilite ile ilişkili olabileceği belirtilse de diğer etiyolojik faktörler ile kıyaslandığında infertilitedeki rolü oldukça düşüktür. İnfertilite nedeniyle başvuran olgularda ejakülasyon faktörlerinin oranı %4 veya altındadır (5). Bir çalışmada 2587 infertil olgu içinde ejakülasyon bozukluğu oranı %3.2 olarak belirtilmiştir. Ancak, aynı çalışmada hipospermili 207 olgu içinde 84 ol-

guda retrograd ejakülasyon olduğu bildirilmiştir (6). Bu bölümde ejakülasyon bozukluklarının tipleri, tanı ve tedavi yollarıyla ilgili güncel olan bilgiler literatür ışığında verilmeye çalışılacaktır.

Ejakülasyon bozuklukları olan olgularda tanıyı koyabilmek ve tedaviyi yönlendirebilmek için ilk basamakta yapılması gereken işler doğru bir tıbbi öykü ile hastaların patofizyolojik durumlarının ortaya konulması gerekliliğidir. Bu grup hastalar için ayrıntılı tıbbi öykü tedavinin başarıya ulaşması için esastır. Alınan tıbbi öyküde ejakülatuar bozukluğun ve varsa erektil disfonksiyonun tipi ve etiyolojik faktörleri belirlenmeye çalışılır. Ejakülasyon bozukluğunun doğuştan beri mi yoksa sonradan kazanıldığına belirlenmesi gerekir. Sistemik hastalıkların varlığı ve süresi, geçirilen travmalar ve cerrahi işlemler mutlaka belirlenmelidir. Fizik muayene de, skrotal içeriğin incelenmesi ile birlikte rektal muayene yapılmalı ve patolojik bozukluklar tespit edilmelidir. Vaz deferenslerin varlığı, epididimal hacim ve hassasiyet, testis hacmi, prostat tuşe bulguları ve değerlendirilebiliyorsa veziküla seminalisler kontrol edilmelidir. Laboratuvar değerlendirmesinde hastanın sekonder seks karakterleri de dikkate alınarak hormonal profili (Folikül uyarıcı hormon, luteinize edici hormon, testosteron, Prolaktin) belirlenmelidir. Antegrad ejakülasyonu olan hastalarda semen analizim yaptırılmalı ve parametreler değerlendirilmelidir. Fizik muayenede vaz deferenslerle ilgili patoloji tespit edilirse genetik incelemeler yapılmalıdır. Hastanın geçirilmiş mesane boynu operasyonları veya prostat cerrahisi varsa retrograd ejakülasyonu ortaya koymak için postkoital idrar analizinde sperm aranmalıdır.

Ejakülasyon Bozukluklarının Tipleri

Ejakülasyon bozuklukları prematür ejakülasyon, retrograd ejakülasyon, anejakülasyon, ağrılı ejakülasyon ve ejakülatör kanal tıkanıklıkları şeklinde olabilir (7,8). Bir dakika içinde ejakülasyonun oluşması, kişinin ve partnerinin cinsel ilişkiden hoşnutsuz olması olarak tanımlanan ve erkek cinsel fonksiyon bozuklukları içinde en sık görüleni olarak bilinen prematür ejakülasyonun tedavisinde yüzeysel lokal anestetik ajanlar kullanılabilir. Lokal anestetik ajanlar olarak sıklıkla lidokain ve prilokain içeren ilaçlar bulunmaktadır. Lokal anestetiklerin kullanımında %60'lara varan başarı oranları bildirilmektedir (8,9). Yüzeysel anestetiklerin kullanımındaki dayanak; prematür ejakülasyon bozukluğu olan erkeklerde otonom refleks anormalliğinin bulunduğu verisidir. Bu hastalarda penil vibrasyon eşiği düşüklüğü, bulbokavernöz latensi zamanında azalma ile bulbokavernöz uyarım potansiyelinde artma ve dorsal sinir ve glans penis somato-sensoryel uyarılmış potansiyellerin amplitüdünde artış gibi patolojiler saptanmıştır (8,10). Yüzeysel anestetiklerin kullanımı ile penil uyarım zamanının uzatılması ya da uyarım eşiğinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır. Antidepressanlar prematür ejakülasyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (11). Bu etki genel olarak antidepressanların klinik kullanımları sırasında görülen yan etkilerden ortaya çıkarılmıştır. Bu ilaçlar içerisinde özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar (Paroksetin, fluoksetin, sertraline) prematür ejakülasyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Yine bu ilaçlar içinde paroksetin ve fluoksetin depresyon nedeni ile reçete edilen ilaçların %90-95'ini oluştururlar. Yapılan çalışmalarda, 5-HT_{2c} reseptör

uyarımının ejakülasyon zamanını uzattığı, 5-HT1a reseptörlerinin ise tersi bir etki gösterdikleri ortaya konulmuştur. Bilindiği üzere ejakülasyon ve emisyon alfa 1A adrenerjik stimülasyon altında gerçekleşir ve temel nörotransmitter noradrenalindir. Antidepresan ilaçların etki mekanizması, sinaptaki nörotransmitterlerin (noradrenalin, serotonin ve dopamin) geri alınımı engelleyerek etkilerini fonksiyonel olarak değiştirmek şeklindedir. Sonuç olarak bu ilaçların etki mekanizması ejakülasyonun refleks mekanizmasını inhibe etmek şeklindedir. Bu ilaçlarla ilgili başarı oranları literatürde %26 ile %79 arasında değişmektedir (12). Son dönemlerde bir SSRI grubu ilaç olan dapoksetin'in prematür ejakülasyon tedavisinde başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir (13). Dapoksetin, cinsel ilişki öncesi 1. ile 3. saatte alınmasını takiben diğer SSRI grubu ilaçlara göre daha çabuk absorbe edilmekte ve ilk dozu daha etkili olmaktadır. Yine diğer SSRI grubu ilaçlara göre daha hızlı vücutta elimine edilmektedir (13). Çift kör kontrollü, çok merkezli, plasebo çalışmalarda 12 hafta süre ile 30 mg dapoksetin verilmesi ile intravajinal ejakülasyon latans zamanında plasebo ile %2.5 olan düzelmenin %51.8'e çıktığı, 60 mg verilmesi ile de bu oranın %3.3'ten %58.4'e çıktığı bildirilmiştir (14). Yine dapoksetin kullanımı ile cinsel tatmin oranının plaseboya göre 30 mg ve 60 mg ile sırasıyla %20.2'den %38.7'ye ve %22.3'ten %46.5'e çıktığı ortaya konulmuştur (14). Hellstrom ve arkadaşları prematür ejakülasyonu olan ve yaşları 23-64 yıl arasında değişen 130 erkek hastaya 2 hafta boyunca 60 mg ve 100 mg dapoksetin vererek intravajinal ejakülasyon zamanında plaseboya göre anlamlı düzelmeler elde ettiklerini bildirmişlerdir (15). Bütün bu verilere karşılık

prematür ejakülasyon infertilite etiyolojik faktörleri içerisinde çoğu zaman yer almamaktadır (16). Gecikmiş ejakülasyon, prematür ejakülasyondan daha az sıklıkta görülen klinik bir durumdur. Altmışbeş yaş altı erkeklerde %3-4 arasında gözlenir (17). Gecikmiş veya inhibe edilmiş ejakülasyonlu erkeklerde nörojenik bir bozukluk gösterilememektedir. Bu hastalar orgazma ulaşamamaktadırlar. Hayat boyu veya sonradan kazanılmış bir bozukluk olabilir. Hayat boyu anorgazmik olan hastaların çoğu psikojenik içeriklidir. Bu hastalar karakteristik olarak seksüel ilişki esnasında ejakülasyona sahip olamamaktadırlar. Bazı hastalar daimi eşlerinde orgazma ve ejakülasyona ulaşamazken farklı eşlerde veya geceleri doğal ejakülasyona ulaşabilmektedirler. Sebebi bilinmeyen gecikmiş veya anejakülasyonda davranışsal tedaviler yapılmaktadır. Başarı düşük ve uzun süreli değildir (8,16).

İnfertilite ile ilişkili olabilecek bir diğer patoloji ejakülatuar kanal tıkanıklıkları olup bu patoloji parsiyel veya tam olabilir. Parsiyel tıkanıklıklarda fizyopatoloji tartışmalıdır. Bundan dolayı tedavi edici yaklaşım ve girişimler bazen tabloyu daha da kötüleştirebilir. Ejakülatuar kanalın tıkanıklıkları kistler, taş ve üretral yapışıklıklar gibi nedenlere bağlı olarak gelişmiş olabilir. Doğumsal ejakülatuar kanal tıkanıklığı olan hastalarda kanal atrezisi ya da utriküler orijinli orta hat kistleri vardır. Bu durum 1 ml altında semen miktarıyla kendini gösterir ve semen içinde sperm hücresi de yoktur. Semen pH'ı da asidik özellik gösterir. Kanal tıkanıklığı olan kişiler seksüel stimülasyon sonucunda testiküler ağrıdan yakınabilirler. Bu olguların tedavisinde transuretral rezeksiyon yapılarak kanallar ve kistler açılabilir. Bu işlem sonrası

%30'a yakın başarı elde edilebilirken tekrar tıkanıklık, sık tekrarlayan epididimit atakları, inkontinans ve retrograd ejakülasyon gibi komplikasyonlar görülebilir (8). Bu işlemde de başarılı olunamazsa veziküla seminalislerden sperm aspirasyonu ya da testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) işlemi yapılabilir.

Yukarıda da belirtildiği üzere üretral yoldan olan ve antegrad ejakülasyon olarak bilinen normal ejakülasyon için kapalı bir mesane boynu ve proksimal üretraya ihtiyaç vardır. Retrograd ejakülasyon, ejakülasyon sırasında mesane boynunun kapanmayıp ejakülatın mesaneye kaçması olarak tarif edilir. Hastalarda düşük volümlü ejakülat veya ejakülat yokluğu sözkonusu olmaktadır. Gerçek insidansını saptamak zor olmakla birlikte aspermi ile başvuran hastaların yaklaşık %14-18'inde görülmektedir (4). Retrograd ejakülasyon farmakolojik, anatomik ya da nörojenik faktörlere bağlı olarak oluşabilir. Literatürü incelediğimizde antidepressan ilaçların ejakülasyonda en çok bu yönde bir bozukluğa yol açtıklarını görmekteyiz. Bunların haricinde finasterid, karbamezepin, risperidon, alfa -1 bloker, naproksen ve metadon gibi ilaç gruplarının retrograd ejakülasyona yol açtığı bildirilmiştir (11,12,17). Bu ilaçlar alfa bloker, 5HT2 azalması ve prostaglandin E inhibisyonu ile bu etkilere neden olmaktadır. Anatomik nedenlerin bir kısmı doğumsal (üretral valvler, mesane ekstrofisi, hemitrigon) bir kısmı ise kazanılmış patolojilerden meydana gelir. Buna göre retrograd ejakülasyon sıklıkla retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, diabetes mellitus (DM), mesane boynu cerrahisi, transüretral prostat rezeksiyonu, üretral darlık, spinal kord hasarı, mesane boynu yetersizliği, miyelodisplazi, retroperitoneal diğer cer-

rahiler, multipl skleroz, iskemik beyin hasarları, epispadias, genital ameliyatlar ve seminal vezikül kisti gibi nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Bunlar içerisinde örneğin anterior lomber spinal cerrahi sonrası retrograd ejakülasyon oranları %7.4-56.8 arasında değişebilmektedir (18). Spinal kord yaralanmaları özellikle üreme çağındaki genç erkeklerde görülen klinik bir patoloji olup nörojenik kökenli ejakülasyon bozukluğunun en sık nedenlerinden biridir. Lezyonun seviyesi hastanın ejakülasyon fonksiyonunun koruyabilmesi açısından önemlidir (8). Abdominal veya pelvik cerrahi sırasında ise sempatik ve parasempatik sinirlerin hasara uğraması ereksiyon, ejakülasyon ve işeme fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Lomber sempatik ganglionların veya süperior hipogastrik pleksusun hasarlanması emisyon kaybı ve mesane boynunun kapanmasında bozukluğa yol açabilir (8). Benzer şekilde, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu sırasında paravertebral sempatik ganglionların özellikle T2-L3 seviyelerinde hasarlanması seminal emisyonun olmamasıyla sonuçlanır. Sinir koruyucu retroperitoneal lenf nodu diseksiyonlarında ejakülasyon %95 oranında korunabilmektedir. Yukarıdaki nedenlerden dolayı bu ameliyatlar öncesi spermeler dondurularak saklanabilir. Sinir sisteminin demiyelinizan bir hastalığı olarak bilinen multipl skleroz çoğunlukla medulla spinalis daha az sıklıkla da beyin tutulumu gösterir ve bu hastalarda ejakülatuar bozukluk %50 oranlarında görülür (8). Genitoüriner sistem otonomik nöropatisi en iyi olarak diabetik hastalıkta tanımlanmıştır. Ejakülatuar disfonksiyon bu hastalarda progresif şekilde gelişir ve ilk başlangıcı ejakülat miktarındaki azalmadır. Emisyon fonksiyonu bozuk olmasına karşılık hastalar orgazma ulaşabilir-

Tablo 1. Retrograd ejakülasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Doz
Efedrin sülfat	10-15 mg Günde 4 kez
Midodrin	5 mg Günde 3 kez
Brompheniramin maleat	8 mg Günde 2 kez
İmipramin	25-75 mg Günde 3 kez
Desipramin	50 mg İki günde bir

ler. Diabetes mellituslu olgularda yapılan bir çalışmada 26 DM olgu 18 kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 26 olgunun 9'unda retrograd ejakülasyon saptanırken diğer grupta retrograd ejakülasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada retrograd ejakülasyon olan olgularda DM süresinin olmayanlara kıyasla 20 ve 13 yıl olduğu görülmüştür (19).

Retrograd ejakülasyonun başarılı tedavisi etiyolojik faktöre bağlıdır. Farmakolojik nedenlere bağlı olarak gelişenlerde ilaçların kesilmesiyle tablo düzelir. Tedavide genellikle mesane boynunun tonüsünü ya da vaz deferenslerdeki sempatik tonüsü arttıracak semptomimetik etkili ajanlar kullanılmaktadır (Tablo 1). Bununla ilişkili olarak bir çalışmada DM'lu hastalar içerisinde 23'ü komplet ve 10 parsiyel olan toplam 33 retrograd ejakülasyonlu olguya imipramin 25 mg haftada iki kez, psödoefedrin 120 mg haftada 2 kez ya da kombine tedavi verilmesi sonrası imipramin verilenlerin %38.5 (n=10)'inde psödoefedrin verilenlerin ise %47.8 (n=11)'inde ve kombine tedavi verilenlerin ise %61.5 (n=16)'inde antegrad ejakülasyon sağlanmıştır. Parsiyel olanlarda daha iyi sonuçların alındığı belirtilmektedir. Araştırmacılar çalışmanın sonunda medikal tedavinin ilk sırada ilaç olması gerektiğini belirtmektedirler (20). Bir başka çalışmada ise toplam 7 retrograd ejakülasyonu olan olguda medikal tedavi ile 3 olguda antegrad ejakülasyon elde edilmiştir. Toplam 3

olguda ise mesaneden örnekler alınmıştır. Bir olguda ise prostatik masaj sonrası sperm elde edilmiştir (21).

Bu tedavilerin başarı oranı %20-67 dolaylarındadır (22). Retrograd ejakülasyonda kullanılan efedrin ve psödoefedrin için kardiyolojik yan etkilerinden dolayı dikkatli olmak gerekir. Kan basıncı yükselmesi ve çarpıntı hissine karşı gerekli önlemlerin alınması ayrıca tedaviye bağlı bu yan etkiler için hastaların bilgilendirilmesi gerekir. Retrograd ejakülasyonun farmakolojik tedavisi sadece mesane boynunda cerrahi değişikliklerin olmadığı veya emisyon yetmezlikli hastalarda düşünülmelidir. Semptomimetik ilaç tedavisine dirençli olan retrograd ejakülasyonlu hastalarda idrarın alkalize edilerek sağlıklı spermatozoa elde edilmesi gerekir. Bunun içinde hastaya ejakülat toplanmasının 12 saat ve 2 saat öncesi 500 mg sodyum bikarbonat verilir. Mastürbasyon öncesi mesane boşaltılarak spermlerin en az hasar göreceği şekilde idrarla teması azaltılır ve yeterli ejakülat toplanarak intrauterin inseminasyon veya yardımcı üreme teknikleri için hazırlık yapılarak kullanımı sağlanır (16). Bununla ilişkili olarak retrograd ejakülasyonu olup idrardan sperm sağlanan olgularda intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ile %51.2 oranında gebelik elde edildiği bildirilmektedir. Bu olguların 7'sinde canlı doğum gerçekleştirilmiştir (23).

Bir diğer bozukluk emisyonun olmadığı anejakülasyondur. Bu bozuklukta da medikal yaklaşımların olduğu bildirilmiştir. Bununla ilişkili olarak Saferinejed ve arkadaşlarının spinal kord hasarı hariç organik anejakülasyon nedeniyle alfa agonist midodrin verdiği 128 olgu tedavi ve kontrol grubuna randomize ettikleri bir çalışmada plasebo grubunda antegrad ya da retrograd ejakülasyon elde edilememiştir. Midodrin grubunda ise 18 (%29.5) olguda antegrad ejakülasyon, 8 (%13.1) olguda retrograd ejakülasyon ve 9 (%14.8) olguda da antegrad ve retrograd ejakülasyon elde edildiği belirtilmektedir. Bu çalışmada en iyi sonuçların multipl sklerozlu, en kötü sonuçların ise iki taraflı sempatektomili olgulardan elde edildiği anlaşılmaktadır. Yine bu çalışmada toplam 4 (%6.3) olgunun yan etkiler nedeniyle tedaviyi yarım bıraktığı bildirilmektedir. Böylece çalışma sonunda spinal kord hasarı dışındaki organik anejakülasyon durumlarında ortalama %50 oranında sperm elde edildiği anlaşılmaktadır (24). Midodrin ile ilgili bir başka çalışma 2007 yılında Soler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Buna göre spinal kord hasarı olup penil vibratuar stimülasyona cevap vermeyen 185 olguya ortalama dozu 18.7 mg olan midodrin verilmiştir. Çalışmanın sonunda 102 olguda (%64.6) antegrad ya da retrograd ejakülasyon elde edilmiştir. En iyi cevabın komplet lezyonlu ya da torakal 10 ve üzerindeki olgularda elde edildiği anlaşılmaktadır (25). Genel olarak nöropati ya da lenfadenopatiye ikincil anejakülasyon varsa ilaç tedavisinin etkin olmadığı belirtilebilir. Bu olgular ile spinal kord hasarı olanlarda penil vibrostimülasyon ilk tedavi yaklaşımı olarak düşünülebilir. İşlemin başarılı olabilmesi için ejakülatuar refleks

yolunun (S2-4) sağlam olması gerekir. Bu tedavi seçeneği için en uygun adaylar torakal 10 vertebra üzerinde komplet motor nöron lezyonu olan hastalardır. Bu hasta grupları penil vibratör uyarıya daha zayıf yanıt verirler. Torakal 6 düzeyinde ve üzerinde lezyonlu hastalarda otonomik disrefleksi gelişebileceğinden bu tedavi riskli olabilir. Bu hastalara nifedipin oral olarak başlanır ve işleme devam edilir. Penil vibratuar uyarı penis frenulumu üzerine yerleştirilir ve ejakülasyon oluncaya kadar işleme devam edilir (Resim 1). Bu işlemde, 2.5 mm ve üzeri vibrasyon uyarısı ejakülasyon için uygundur. Ejakülasyon öncesi hastanın bacaklarında ve karın kaslarında tonik kasılmalar görülebilir. Stimülasyon birer dakika dinlenme periodlarıyla 3'er dakika süreyle verilir. Toplam 3 ile 6 siklus stimülasyona rağmen ejakülasyon oluşmuyorsa penil vibratuar uyarının başarısız olduğu düşünülür. Ejakülasyonun başarılı olduğu durumlarda toplanan ejakülat hasta eşinin ovulasyon günleri dikkate alınarak intrauterin inseminasyon (IUI) veya yardımcı üreme teknikleri ile değerlendirilir (11,16). Spinal kord hasarı olan olgularda penil vibratuar stimülasyonla yaklaşık %70'e varan oranlarda ejakülasyon sağlanabilmektedir. Bir çalışmada 20 yıllık sürede penil vibratuar stimülasyon yapılan 140 spinal kord hasarlı olgu incelenmiştir. Median sperm sayısının 29 milyon (1-92 milyon) olduğu çalışmada 140 çiftin 60'ında (%43) toplam 82 gebelik elde edildiği belirtilmektedir. Bunlardan 72 gebelik canlı doğumla sonuçlanmıştır. Ortalama gebelik zamanı 22.8 ay olarak bildirilmiştir. Çalışmada herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir (26). Toplam 21 DM'lu olgunun incelendiği bir başka çalışmada ise medikal tedaviye



Resim 1. Penil vibratuar stimülasyonun uygulanışı (30)

yanıt vermeyen anejakülasyonlu olgular incelenmiştir. Bu olgulara PVS yapılması ile 10 olguda retrograd ejakülasyon sağlanmıştır. Burada, 8 olguda ise prostat masajı ile sperm elde edilmiştir. Bu çalışmada ilk grupta 5 ve ikinci grupta ise 3 olguda yardımcı üreme yöntemleri ile gebelik sağlandığı anlaşılmaktadır. Burada embriyo ya da fertilizasyon oranlarında farklılık olmadığı belirtilmektedir (27). Spinal kord hasarı olan toplam 428 olgunun incelendiği bir derlemede ise penil vibratuar stimülasyon ile %60 oranında ejakülasyon sağlandığı ve yan etkilerin %6 oranında olduğu anlaşılmaktadır (28). 1991-2009 yılları arasında paralitık olguların incelendiği 500 serilik bir çalışmada da penil vibratuar stimülasyon uygulanmasının T10 ve üzerinde lezyonu olan hastaların %86'sında başarılı olduğu kalan hastaların ise büyük bir kısmında elektroejakülasyonla sperm elde edildiği ve çalışma sonunda toplam sperm elde etme başarısının %97 oldu-

ğu ve bunlar içerisinde %63 oranında da sperm sayısının 5 milyon ve üzerinde olduğu anlaşılmaktadır (29).

Vibrostimülasyon yetersizse elektroejakülasyon düşünülebilir. Bu tedavi periprostatik sinirlerin rektal alanda uyarısını içermektedir. Bu durum refleks ark bütünlüğünden bağımsız görünmektedir. Eğer hastalar inkomplet spinal kord yaralanmasına sahip ve az da olsa alt ekstremitelerde his duyusu varsa elektroejakülasyon uygulama anesteziye ihtiyaç duyabilir. Burada da torakal 6 ve üzeri lezyonlarda nifedipin tedavisi uygulanarak işlem gerçekleştirilmelidir. Elektroejakülasyon hastaya lateral dekubit pozisyonda yapılır (Resim 2). Prob rektuma yerleştirilir. Prostat ve vezikula seminalisleri görecekte şekilde pozisyona getirilir. Elektriksel aktivite dalgalı şekilde ejakülasyon oluşuncaya kadar verilir. Uyarı esnasında, antegrad ejakülasyon olabileceği gibi retrograd ejakülasyon da oluşabilir. Bundan do-

layı mesane kateterize edilerek ejakülat örneği toplanmaya çalışılır. Elektroejakülasyon 1980'lerden itibaren insanlarda uygulanmaya başlanmıştır ve penil vibratuar stimülasyona göre spinal kord yaralanmalı hastalarda daha başarılı olarak ejakülasyonu sağlamaktadır (11,16). Olguların yaklaşık üçte birinde başarı sağlanmaktadır. Bu olgularda semen kalitesi bozuk olduğu için yardımcı üreme yöntemlerine ihtiyaç bulunmaktadır. Nörostimülasyon uygulamaları çoğunlukla nörojenik kökenli ejakülatuar disfonksiyonlu hastalarda kullanılır.

İrlanda'da 1998 ile 2004 tarihleri arasında spinal kord hasarı nedeni ile elektroejakülasyon yapılan toplam 25 olgu incelenmiş olup 9 (%36) olguda canlı doğum elde edilmiştir. Toplam 3 olguya testis biyopsisi yapılmış ve sperm saptanmıştır. Bu çalışmada düşük spinal kord hasarı (T10 ve altı) olan olgularda gebelik oranlarının daha kötü olduğu belirtilerek bir olguda otonomik disrefleksi olduğu ifade edilmektedir (31). İsrail'den toplam 84 olgunun incelendiği bir çalışmada elektroejakülasyon sonrası ortalama yaşları 31.3 olan ve yaklaşık 10 yıldır lezyonu olan olgularda ejakülasyonun %88.1 oranında sağlandığı minör yan etkilerin %19.1 oranında görüldüğü ve IUI ya da invitro fertilizasyon (IVF) gibi yöntemlerle %70 oranında gebelik sağlandığı bildirilmektedir (32). Yine anejakülasyonu olup elektroejakülasyon yapılan 121 olgunun incelendiği bir çalışmada IUI ve IVF yapılması ile 52 (%43) olguda gebelik elde edildiği anlaşılmaktadır. Bu çalışmada IVF'teki sonuçların daha iyi olduğu da belirtilmektedir (33). Psikojenik nedenlere bağlı olarak anejakülasyon göülebilir. Bununla ilişkili olarak Gat ve arkadaşlarının psikojenik anejakülasyonu olan

toplam 15 olguyu inceledikleri bir çalışmada olgulara toplam 40 siklus elektroejakülasyon ve ICSI uygulaması yapılmış olup elde edilen semende Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre ortalama motilite %10.7±%12.3, ortalama volüm 2.2±1.9 mL ve ortalama sayı da 25.1±29.9×10⁶ / mL olarak saptanmıştır. Buradan elde edilen sonuçlar spinal kord hasarı olan ve elektroejakülasyon/ICSI yapılan 22 olgu ile karşılaştırılmıştır. Semen parametreleri iki grupta da anlamlı farklı olmayan bu çalışmada fertilizasyon oranları psikojenik grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%47.0 ve %57.0). Gebelik oranları da iki grupta anlamlı farklılık olmayacak şekilde sırası ile %20 ve %22.7 olarak saptanmıştır (34). Psikojenik anejakülasyonu olan 25 olguya elektroejakülasyonun yapıldığı bir çalışmada elde edilen spermelerin taze kullanılması ya da dondurularak kullanılmasının ICSI'de gebelik oranlarını anlamlı olarak etkilemediği belirtilmektedir (35). Psikojenik anejakülasyonu olan olgulardan prostatik masaj ile sperm elde edilebileceği de bildirilmiştir (36). ABD'den Schatte ve arkadaşlarının 34 spinal kord hasarı, retroperitonel lenf nodu diseksiyonu ve idiyopatik nedenlerle anejakülasyonu olan olgulara elektroejakülasyon ve ICSI yaptıkları bir çalışmada bu olgular ejakülat spermi olan ve ICSI yapılan 620 olgu ile karşılaştırılmıştır. Elektroejakülasyon sonrası 11 olguda oligozoospermi ve 6 olguda ise normal sperm dansitesi saptanmıştır. Bu çalışmada, gebelik oranları anejakülasyon grubunda ICSI ile %15 kontrol grubunda ise %39 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda gebelik anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (37). 1998 ve 2005 yılları arasında paraplejik olan toplam 44 olgunun 8'ine elektroejakülasyon



Resim 2. Elektroejakülasyonun uygulaması (44)

yon, 26'sına TESE ve 10'una da prostatik masaj yapılmış olup elektroejakülasyon grubunda 2, TESE yapılan grupta 4 ve prostat masajı yapılan grupta da 2 gebelik elde edildiği belirtilmektedir. Gebelik oranlarının farklı yaklaşımlarla elde edilen spermelerde benzer olduğu bilinmektedir (38). Spinal kord hasarı nedeniyle anejakülasyonu olan bireylerde yapılan elektroejakülasyon ya da vibroejakülasyonla elde edilen spermelerin yardımcı üreme yöntemlerinde kullanılmak üzere dondurularak saklandığı bilinmektedir. Bu spermelerin normal popülasyon ile kıyaslandığında daha düşük ejakülat volümü, motilitesi ve yüksek DNA fragmentasyon oranlarına sahip olduğu görülmüştür (39,40). Prostatik masaj, penil vibratuar stimülasyon ya da elektroejakülasyon ile yapılan tedaviler başarısız olursa vas deferenste sperm aspire edilerek alınabilir. Bir çalışmada anejakülasyonu olan toplam 26 olguya perkütan

vazal sperm aspirasyonu yapılmıştır. Bu çalışmada, bu yöntemle %73.1 oranında gebelik elde edildiği anlaşılmaktadır (41). Anejakülasyonlu olgularda vazal sperm aspirasyonunun yapılması ile %74.6 oranında fertilizasyon sağlandığı da bildirilmektedir (42). Anejakülasyonu olan olgularda perkütan epididimal sperm aspirasyonu yapıldığı da bildirilmektedir (43). Bu aşamada da başarı yoksa TESE uygulanabilir. Öte yandan RPLND gibi cerrahilerde tek taraflı lenfadenektomi ya da sinir korumanın ejakülasyonu önleyeceği de bilinmelidir.

Cerrahi yollardan sperm elde etme teknikleri de günümüzde sık olarak her çeşit erkek infertilitesi hastasında uygulanmasına karşılık, ejakülasyon bozuklukları olan hastalarda invaziv olmayan tedavi yöntemlerinden öncelikli medikal tedavi ve hastanın ejakülasyon bozukluğu tipine göre olmak üzere penil vibratör uyarı veya elektroejakülasyon

yöntemleri semen-spermatozoa elde etmede oldukça başarılıdır. Elde edilen spermiler ile yardımcı üreme tekniklerinin uygun olan herhangi biri uygulanarak infertil çiftlerin çocuk sahibi olmaları sağlanabilir.

Kaynaklar

- Levin RJ. The mechanisms of human ejaculation-a critical analysis. *Sex Rel Threp.* 2005;20:123.
- Brugh MV, Lynch FD. Urological interventions for the treatment of male infertility. Edit:Oehringer SC, Kruger TF. *Male Infertility*, Informa UK Ltd. 2007,324.
- Erdemir F. Ejakülasyona etki eden ilaçlar. *Androloji Bülteni.* 2005;1-9.
- Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM, et al. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci.* 2003;23:9185.
- Lee HD, Lee HS, Park SH, Jo DG, Choe JH, Lee JS, Seo JT. Causes and classification of male infertility in Korea. *Clin Exp Reprod Med.* 2012 Dec;39(4):172-5.
- Juárez-Bengoa A, Bagnarello-González F, Rodríguez-Perdomo DF, Rodríguez-Yee E. Prevalence of retrograde ejaculation in infertility associated to hypospermia]. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79:61-6.
- Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, Dohle G; EAU Working Party on Male Infertility. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol.* 2004;46:555-8.
- Brackett NL, Ohl AD, Sonksen J, Lynne CM. Abnormalities of ejaculation, Edit: Lipshultz L, Howards S, 4th Edition, Infertility in the male, Cambridge Univ Press. 2009;454.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26:1553.
- Seidman S. Ejaculatory dysfunction and depression: pharmacological and psychological interaction. *Int J Impot Res.* 2006;18:33.
- Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: definition, serotonergic neurotransmission and drug treatment. *World J Urol.* 2005;23:102-10.
- Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Kılıç N, Tezcan E. Antidepressan ilaçların cinsel iflev üzerine etkileri. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2000;10:97-102.
- Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for 'on-demand' treatment of premature ejaculation. *BJU Int.* 2006;97:311-5.
- Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Kell S. Efficacy and tolerability of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. *J Urol.* 2005;173 (supply):201.
- Hellstrom W, Gittelman M, Althof S, Ho KF, Kell S. Dapoxetine HCl for the treatment of premature ejaculation: A phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2004:59.
- Ohl D, Quallich S, Sonksen J, Brackett N, Lynne C. Ejaculatory dysfunction. *Current clinical urology: Male Infertility: Problems and solutions.* Edit: E.S. Sabanegh Springer Science+Business Media. 2011;31-8.
- Mc Mahon C, Waldinger M, Rowland D, et al. Ejaculatory disorders. Edit: Porst H, Buvat J. *Sexual Medicine Blackwell Publishing.* 2006;188-9.
- Lindley EM, McBeth ZL, Henry SE, Cooley R, Burger EL, Cain CM, Patel VV. Retrograde ejaculation after anterior lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37:1785-9.
- Fedder J, Kaspersen MD, Brandslund I, Højgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Andrology.* 2013 Apr 18. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00083.x.
- Arafa M, El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med.* 2008;5:194-8.
- Okada H, Fujioka H, Tatsumi N, Kanzaki M, Inaba Y, Fujisawa M, Gohji K, Arakawa S, Kamidono S. Treatment of patients with retrograde ejaculation in the era of modern assisted reproduction technology. *J Urol.* 1998;159:848-50.
- Mc Mahon C, Waldinger M, Rowland D, et al. Ejaculatory disorders. Edit: Porst H,

- Buvat J. *Sexual Medicine* Blackwell Publishing, 2006;188-9.
23. Nikolettos N, Al-Hasani S, Baukloh V, Schöpfer B, Demirel LC, Baban N, Sturm R, Rudolf K, Tomalak K, Tinneberg HR, Diedrich K. The outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with retrograde ejaculation. *Hum Reprod.* 1999;14:2293-6.
 24. Safarinejad MR. Midodrine for the treatment of organic anejaculation but not spinal cord injury: a prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical study. *Int J Impot Res.* 2009;21:213-20.
 25. Soler JM, Previnaire JG, Plante P, Denys P, Chartier-Kastler E. Midodrine improves ejaculation in spinal cord injured men. *J Urol.* 2007;178:2082-6.
 26. Sønksen J, Fode M, Löchner-Ernst D, Ohl DA. Vibratory ejaculation in 140 spinal cord injured men and home insemination of their partners. *Spinal Cord.* 2012;50:63-6.
 27. Lu S, Cui Y, Li X, Zhang H, Hu J, Liu J, Chen ZJ. Sperm retrieval in anejaculatory diabetic men who failed in drug treatment and penile vibratory stimulation during blood sugar under control. *Andrologia.* 2013 Mar 13. doi: 10.1111/and.12087.
 28. Beckerman H, Becher J, Lankhorst GJ. The effectiveness of vibratory stimulation in anejaculatory men with spinal cord injury. Review article. *Paraplegia.* 1993;31:689-99.
 29. Brackett NL, Ibrahim E, Iremashvili V, Aballa TC, Lynne CM. Treatment for ejaculatory dysfunction in men with spinal cord injury: an 18-year single center experience. *J Urol.* 2010;183:2304-8.
 30. Sabanegh, Jr, Edmund S. (Ed.): *Male infertility Problems and Solutions.* 1st edition; 2011;34.
 31. McGuire C, Manecksha RP, Sheils P, McDermott TE, Grainger R, Flynn R. Electroejaculatory stimulation for male infertility secondary to spinal cord injury: the Irish experience in National Rehabilitation Hospital. *Urology.* 2011;77:83-7.
 32. Heruti RJ, Katz H, Menashe Y, Weissenberg R, Raviv G, Madjar I, Ohry A. Treatment of male infertility due to spinal cord injury using rectal probe electroejaculation: the Israeli experience. *Spinal Cord.* 2001;39:168-75.
 33. Ohl DA, Wolf LJ, Menge AC, Christman GM, Hurd WW, Ansbacher R, Smith YR, Randolph JF. Electroejaculation and assisted reproductive technologies in the treatment of anejaculatory infertility. *Fertil Steril.* 2001;76:1249-55.
 34. Gat I, Maman E, Yerushalmi G, Baum M, Dor J, Raviv G, Madjar I, Hourvitz A. Electroejaculation combined with intracytoplasmic sperm injection in patients with psychogenic anejaculation yields comparable results to patients with spinal cord injuries. *Fertil Steril.* 2012;97:1056-60.
 35. Hovav Y, Yaffe H, Zentner B, Dan-Goor M, Almagor M. The use of ICSI with fresh and cryopreserved electroejaculates from psychogenic anejaculatory men. *Hum Reprod.* 2002;17:390-2.
 36. Hovav Y, Kafka I, Horenstein E, Yaffe H. Prostatic massage as a method for obtaining spermatozoa in men with psychogenic anejaculation. *Fertil Steril.* 2000;74:184-5.
 37. Schatte EC, Orejuela FJ, Lipshultz LI, Kim ED, Lamb DJ. Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. *J Urol.* 2000;163:1717-20.
 38. Engin-Uml Stün Y, Korkmaz C, Duru NK, Başer I. Comparison of three sperm retrieval techniques in spinal cord-injured men: pregnancy outcome. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22:252-5.
 39. da Silva BF, Borrelli M Jr, Fariello RM, Restelli AE, Del Giudice PT, Spaine DM, Bertolla RP, Cedenho AP. Is sperm cryopreservation an option for fertility preservation in patients with spinal cord injury-induced anejaculation? *Fertil Steril.* 2010;94:564-73.
 40. Chen SU, Shieh JY, Wang YH, Lu T, Ho HN, Yang YS. Successful pregnancy achieved by intracytoplasmic sperm injection using cryopreserved electroejaculate sperm in a couple both with spinal cord injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:1884-6.
 41. Qiu Y, Wang SM, Yang DT, Wang LG. Percutaneous vasal sperm aspiration and intrauterine insemination for infertile males with anejaculation. *Fertil Steril.* 2003;79:618-20.
 42. Chiang H, Liu C, Tzeng C, Wei H. No-scalpel vasal sperm aspiration and in vitro

- fertilization for the treatment of anejaculation. *Urology*. 2000;55:918-21.
43. Lin YH, Hwang JL, Tsai YL. Percutaneous epididymal sperm aspiration in psychogenic anejaculation during IVF. A report of two cases. *J Reprod Med*. 1999;44:894-6.
44. Larry I. Lipshultz, Stuart S. Howards: *Infertility in male*. 4th edition. 2009;463.

Spinal Kordon Yaralanmalı İnfertil Olgularda Tanı ve Tedavi

Dr. Şeref Başal, Dr. Zafer Demirer

Giriş

Ülkemizin ve Dünyamızın son yıllarda karşı karşıya kaldığı şiddet olayları ve özellikle ülkemizin önemli bir sorunu olmaya devam eden trafik kazaları sırasında spinal kord yaralanmaları (SKY) fazla sayıda karşımıza çıkmaktadır. SKY yüzyıllardır hastayı kısa sürede ölüme götüren; beraberinde getirdiği fiziksel, psikososyal ve ekonomik problemlerle hem bireysel hem de toplumsal boyutları olan önemli bir hastalık olarak bilinmektedir. Fakat son yıllardaki tıp ve rehabilitasyon alanındaki gelişmeler sayesinde hastaların yaşam süreleri uzamış, üretken ve toplumsal bir yaşam sürmeleri sağlanmıştır (1).

SKY çoğunlukla insan üreme sağlığının en aktif olduğu genç yaş grubunda gözlenmektedir. Vakaların %80'ini yaş aralığı 16-45 yıl arasında değişen ve yaş ortalaması 32.6 yıl olan genç popülasyon oluşturmaktadır (2). SKY'nin %52.2'si 16-30 yaş arasında ve %8.6'sı da 60 yaş üstünde olup en sık yaralanma 19 yaş grubunda gözlenmektedir (3). ABD'de insidansı 40/1.000.000 olup, bunların %80.9'unu erkekler oluşturmaktadır (3). Yine ABD'de 300.000'den fazla SKY'li hasta mevcuttur ve her yıl bu sayıya

11.000 yeni yaralanma vakası eklenmektedir (2). Ülkemizde trafik kazaları (%48.8), yüksekten düşmeler (%36.5), bıçaklanmalar (%3.3), ateşli silah yaralanmaları (%1.9) ve su vurgunları (%1.2) SKY'nin ana nedenleri olarak bildirilmiştir (4).

Cinsellik ve fertilitate problemleri SKY'ye sekonder gelişen komplikasyonlardandır (5,6). Cinsellik ve fertilitate insan kimliğimizin ayrılmaz parçalarındandır. Cinsellik bir bireyin kendisinin dişilik veya erkeklik şeklinde gösteren kişiliğinin fiziksel, emosyonel, entellektüel ve sosyal yanlarının bütünleşmesidir. İnsanlarla karşılıklı etkileşimler, kişisel hijyen, duygu, konuşma, heyecanlanma ve giyim ifadeleri cinselliğin parçalarıdır. SKY'li hastalarda yaralanma sonrası cinselliğin parçaları olarak ifade ettiğimiz faktörler olumsuz olarak etkilenmektedir. SKY sonrası çoğu erkekte erektil disfonksiyon (ED), ejakülatuar disfonksiyon ve semen anormallikleriyle karakterize ciddi fertilitate problemi gözlenmektedir (7). SKY'li hastalar tıbbi yardım almazlarsa cinsel problemleri sonucunda infertilite kaçınılmaz hale gelecektir ve bu hastalardan sadece %10'u tıbbi yardım olmaksızın çocuk

sahibi olabilmektedir (8). Yardımcı Üreme Teknikleri'nde (YÜT) teknolojinin üst düzeyde kullanımı ve elde edilen gelişmelerin infertilite tedavisinde açtığı ufuklar sayesinde; SKY'li hastalarda cinsellik ve fertilitate konusundaki isteklerinin karşılanması önceki yıllara göre daha kolay hale gelmiştir.

Spinal Kord Yaralanması ve Erektile Disfonksiyon

SKY sonrası 2 yılda erkeklerin %85'inde erektil fonksiyonlar geriye dönmektedir. Ancak bu ereksiyonlar daima arzu edilen düzeyde olmayabilir ve süreklilik göstermeyebilir. Bu hastalarda başarılı ilişki oranları %5-75 aralığında değişmektedir (9). Ereksiyonlar klinik olarak; refleksojenik, psikojenik ve noktürn timer ereksiyonlar olmak üzere üçe ayrılırlar. Refleksojenik ereksiyonlar genital organların dokunularak uyarılmasıyla oluşurken psikojenik ereksiyonlar ise görsel-işitsel uyarı ya da fanteziler ile oluşurlar. Beyinden gelen uyarılar spinal korddaki ereksiyon merkezini (T11-L2 ve S2-S4) etkileyerek erektil süreci başlatır (10,11). Spinal kordun S2-S4 düzeyindeki refleks aktivasyon merkezi (Parasempatik merkez) ereksiyonun asıl düzenleyicisidir. Taktile stimülasyonla iletilen impulslar spinal korddaki ereksiyon merkezine geldiğinde bir kısmı duysal algılamaya için üst sistemlere ulaşırken bir kısmı da otonomik çekirdeği uyararak kavernoza sinirler yoluyla peniste ereksiyon meydana getirir. Bu tip ereksiyonlar üst SKY'de korunmuştur. Taktile stimülasyonda süreklilik olmadan refleksojenik ereksiyonların devamlılığını sağlamak zordur (10,11). Sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilen psikojenik ereksiyonlar; hipotalamus ve limbik sistem tarafından iletilen serebral impulslardan orjin alırlar. Duysal-görsel

ve fanteziler sonucunda oluşan santral impulslar korteksten başlayıp torakolomber sempatik sistem, sakral parasempatik sistem ve buradan da penise taşınarak ereksiyona neden olurlar. Komplet sakral spinal kord lezyonu olanların pek azında bu tip ereksiyonlar korunmuştur (10,11). Noktürn timer ereksiyonlar genellikle uykunun rapid-eye-movement (REM) fazında oluşurlar. Mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Normal erkeklerde gece boyunca sıklık bir ritimle oluşurlar. Organik ve psikojenik kaynaklı ED ayırımında kullanılabilir. Ereksiyon kalitesindeki değişiklikler lezyonun düzeyi ve hasarın genişliğiyle doğrudan ilişkilidir (10). Cinsel fonksiyondan sorumlu spinal merkezler yerleşimine göre T10 ve üzeri, T11-L2 arası (Sempatik merkez) ve sakral (Parasempatik merkez) olmak üzere 3 grup altında incelenir.

T10 ve Üzeri: Komplet lezyonlarda genital organların lokal stimülasyonuna cevap alınabilirken psikojenik refleks cevabı alınamaz. İnkomples lezyonlarda refleks ereksiyonun sağlam kalması beklenirken; psikojenik ereksiyonun nörolojik hasarın seviyesi ve spinal kordun lateral kolunun bütünlüğü ile ilişkili olarak mümkün olabileceği beklenir (10-12).

T11-12 Arası: Hem genital hem de psikojenik stimülasyonlar ile ereksiyon beklenir. Erkeklerin tamamında ereksiyonlar gözlenebilir (10-12).

Sakral Lezyonlar: Alt motor nöronları etkileyen komplet sakral lezyonlu hastalarda psikojenik ereksiyonun başlama kabiliyeti; sempatik genital veri girişi ve torakolomber spinal kordun bütünlüğüne bağlı olarak korunacaktır. Bors ve Comarr sakral segmentleri etkilenen alt motor nöron hasarlı hastaların %26'sında psikojenik ereksiyonun gerçekleşebildiği

ni fakat hiçbirinde refleks ereksiyon gözlenmediğini bildirmişlerdir (13). İnkomp-let sakral lezyonlu hastalarda psikojenik ereksiyonlar torakolomber kordun bütünlüğüne bağlıyken refleks ereksiyon değişik derecelerde azalmış olacaktır. Bu hastaların %67 ile %95'inde bir tip ereksiyonun var olacağı bildirilmektedir (14). Lezyon seviyesi yükseldikçe ereksiyon gerçekleştirme ve sürdürme şansı artmaktadır. S2-S4 komplet lezyonlarda ereksiyon genellikle kaybolur. Ancak sempatik yol sağlam kalmışsa psikojenik ereksiyon görülebilir (15).

Spinal Kord Yaralanmasında Eretil Disfonksiyon Tedavisi

Fosfodiesteraz Tip-5 İnhibitörleri (PDE5İ)

1998'de Derry ve arkadaşları SKY'li hastalardaki oral sildenafil sitratın etkinlik ve güvenilirlik çalışmasında 12 hastanın 9'unda ED'de düzelme olduğunu ve hiçbir hastada tedaviyi bırakacak derecede ciddi bir yan etkinin olmadığını rapor etmişlerdir (16). Vardenafil ve tadalafille yapılan çalışmalarda, SKY'li hastalarda sağlıklı popülasyonda kullanılan aynı dozlarda, sildenafille benzer şekilde ED'de anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir (17,18). Deneysel bir hayvan çalışmasında SKY'li tavşanlarda yeni nesil PDE5İ olan mirodenafilin sodyum nitropurusitin indüklediği penil ereksiyonları artırdığı bildirilmiştir (19). T6 ve üzeri SKY'li erkeklerde PDE5İ'nin otonomik disrefleksi yapabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Otonomik disrefleksi gelişimini önlemek için tedavi öncesinde mutlaka mesanenin boşaltılması sağlanmalıdır (20).

İntrakavernozal Enjeksiyon (İKE)

Papaverinin İKE'si 1982'de tanımlanmıştır ve bu süre zarfında birçok ajandan söz

edilmiş olup prostaglandin E1 (PGE1-alprostadil) bu konuda en güncel ve FDA onayı almış tek ajandır (21). SKY'li hastalarda İKE başarı oranları %80'lerin üzerinde olup, yan etki olarak %2'ye varan oranlarda priapizm vakaları bildirilmiştir (22). Priapizm riski nedeniyle tedaviye öncelikle düşük dozlarda başlanmalıdır (Papaverin 7.5 mg ya da PGE1 2 µg). Papaverin ve fentolaminden oluşan ikili karışım veya papaverin, fentolamin ve PGE1'den oluşan üçlü karışım düşük dozlarda kullanılarak sinerjik etkiyle, priapizm ve fibrozis insidansı belirgin bir düzeye çıkmadan, tek ajan tedavisine göre tatminkar ereksiyonlar sağlamaktadır (21,22).

İntrauretral Uygulamalar

İntrauretral PGE1 (Alprostadil) kullanılmaktadır. İKE ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; hastalarda daha az ereksiyon sağladığı bildirilmiştir (23). Olası yan etkiler uretrada yanma hissi, peniste ağrı ve uretral kanama şeklindedir.

Vakum Konstrüksiyon Cihazları (VKC)

Vakumla negatif basınç etkisiyle penis içine kan çekilerek ereksiyon oluşturulur ve ereksiyon devamlılığını sağlamak için penis tabanına maksimum 30 dk kalması gereken sıkıştırıcı bir halka yerleştirilir. Penis cildinde nekroz gelişmesi ile kavernoza cisimlerde harabiyet oluşturması ve sonuçta da kalıcı penil deformite geliştirme potansiyeli vardır. Ayrıca sıkıştırıcı halka semenin uretrada ilerlemesini engelleyebilir. VKC ile oluşan ereksiyonda penis nispeten siyanotik olup, partner tarafından soğuk hissedilebilir (24). SKY'li hastalarda yapılan 6 ay süreli bir çalışmada VKC kullanımından 3 ay sonra hastaların %94'ünde, 6 ay sonra ise %71'inde yeterli ereksiyon gerçekleştiği bildirilmiştir (25).

İKE ve VKC kullanımı el fonksiyonu yetersiz olan bazı hastalar için sorun teşkil etmekte ve bu hastalar partnerinin yardımına ihtiyaç duyabilmektedirler.

Penil Protez İmplantasyonu (PPI)

Diğer yöntemler başarısız olduğunda tedavide son seçenek PPI'dir. SKY'li hastalarda PPI kondom kateterin stabilizasyonu ile üriner inkontinansın yönetimine de yardımcı olur. PPI; ED'li olguların %60-80'inde olumlu sonuçlar bildirilmiştir (26). Fakat enfeksiyon, doku bütünlüğünün bozulması ve protezin dışa migrasyonu gibi protez komplikasyonları, SKY'li hastalarda normal popülasyona göre daha sık gözlenmektedir.

Diğer Tedaviler

Eş zamanlı PDE5İ kullanımından kaçınmak şartıyla transdermal nitrogliserin SKY'li bazı hastalarda iyi bir seçenek olabilir (27). Arteriyel düz kaslarda direkt gevşetici etkisi olan bir alfa adrenerjik antagonist minoksidil'in glans penisine uygulanan sprey formunun SKY'li hastalarda etkisi minimal saptanmıştır (28). Papaverin ve prostaglandin E'nin penis, skrotum ve perineye uygulanan topikal formlarının kısmen de olsa faydalı etkilerinden bahsedilmektedir (29,30). Dopaminerjik bir agonist olan apomorfine ile ilgili yapılmış bir çalışmada; dilaltı apomorfinin SKY'li 22 hastanın sadece 2'sinde tatminkar bir ereksiyon sağlanabilmiştir (31).

Spinal Kord Yaralanması ve Ejakülatuar Disfonksiyon

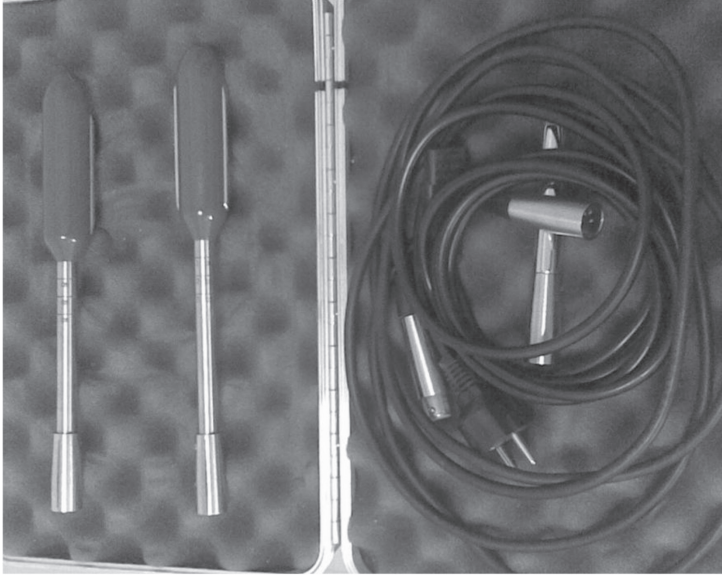
SKY'li erkeklerin büyük bir kısmı infertilitenin de ana etiyolojik faktörlerinden biri olan ejakülatuar disfonksiyondan yakınmaktadır (13,32). Ejakülasyon; seminal emisyon, perineal kas kontrak-

siyonu ve mesane boynunun kapanması gibi ardışık olayları içermektedir. T12-L2 arasındaki sempatik spinal ganglionlardan çıkan ve inferior mezenterik gangliondan geçerek hipogastrik siniri oluşturan sempatik sistem, prostat, seminal vezikül ve vaz deferensin kasılmasından ve dolayısıyla bulbar uretraya olan seminal emisyonun sorumludur. Ayrıca antegrad ejakülasyon için gerekli mesane boynunun kapanması da sempatik stimülasyonla sağlanır. Semenin uretradan dışarı atılması somatik innervasyonun etkisiyle iskiokavernöz ve bulbokavernöz kas kontraksiyonu ve pelvik taban kas aktivitesiyle oluşur (13,32). SKY'li erkeklerdeki ejakülatuar disfonksiyon bu ardışık olaylar arasındaki kopukluğun bir sonucudur.

SKY'li hastalarda ejakülasyon ereksiyonla karşılaştırılamayacak derecede bozulmuştur. Ejakülasyonun olabilmesi için T11-L2 ile S2-4 arası spinal kordun sağlam olması gerekmektedir. Komplet üst motor nöron (ÜMN) lezyonlu hastaların sadece %1'inde ejakülasyon oluşmaktadır. Komplet alt motor nöron (AMN) lezyonlu hastaların %18'inde, inkomplet ÜMN lezyonlu hastaların %32'sinde, inkomplet AMN lezyonlu hastaların ise %70'inde ejakülasyon olduğu rapor edilmektedir (13,32). L2 segmentin altında lezyonu olan hastalarda zaman zaman ereksiyon olmadan da ejakülasyon görülebilir. SKY'li hastalarda infertilitenin en önemli sebebi antegrad ejakülasyonu başarmadaki yetersizliktir (33). Ejakülatuar disfonksiyonun tedavisinde çeşitli alternatifler mevcuttur.

Kolinesteraz İnhibitörleri (Fizostigmin)

1946'da Guttmann tarafından kolinesteraz inhibitörlerinin intratekal kullanımı tanımlanmış ancak terleme, paroksizmal



Resim 1. "Seager 14" elektro ejakülasyon cihazı

kan basıncı değişiklikleri, flushing ve hasta malign hipertansiyon ve beyin kanamasına bağlı ölüm gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı terk edilmiştir (34). Lomber ponksiyonla verilen ilaca ejakülasyon cevabı %58.2 olup negatif cevaplar T10-L4 arası SKY'li hastalarda görülmektedir (12). Subkutan uygulamada ise intratekal yol ile ilacın verilmesi sonucu oluşan yan etkiler daha az gözlenir. Fakat yine de tedavide pek tercih edilmez.

Elektroejakülasyon (EEJ)

Tarihte 1931 yılında Learmont tarafından insanlarda kullanılabileceğinin bildirilmesini takiben SKY'li hastalarda EEJ ilk olarak 1948'de Horne ve arkadaşları tarafından başarılı bir şekilde uygulanmıştır (Resim 1) (35). Lateral dekübit pozisyonunda rektuma prostat ve seminal vezikül komşuluğuna yerleştirilen proba 2-5 V'lik artışlarla verilen elektriksel stimülasyon sayesinde ejakülasyonun sağlanması amaçlanır. Ejakülasyon elde etmek ve se-

menin tam olarak boşaltılabilmesi için 15-35 stimülasyon gerektiği, optimum voltaj ve akım değerlerinin sırasıyla 5-25V ve 100-600 mA arasında olduğu çalışmalarda ortaya konulmuştur (36,37). İşlem öncesi mesanenin retrograd ejakülasyona uygun olarak hazırlanmasını sağlamak için mesanenin boşaltılması, alkalinizasyonu ve serumla irrigasyonu sağlanmalıdır (38). İşlem sonrası mesane, retrograd ejakülasyonun temini için tekrar kateterize edilir. EEJ hastane şartları ve duyu kaybının tam olmadığı hastalarda spinal ya da genel anestezi gerektiren bir yöntemdir. Rektal hasarı değerlendirmek için işlem öncesi ve sonrası rektoskopi önerilmektedir. Ayrıca SKY'si T6 ve üzeri olan hastalarda otonomik disrefleksinin tetiklenebileceği daima göz önünde bulundurulmalıdır. İşlemin başarı oranı %95 düzeyindedir (39).

Penil Vibratuar Stimülasyon (PVS)

1965'te Sobrero tarafından tanımlanan PVS Brindley tarafından 1984'de SKY'li



Resim 2. *Ferticare vibroejekülatör*

hastalarda kullanılmış ve 81 hastanın 48'inde ejakülasyon rapor edilmiştir (Resim 2) (40,41). Penil shafta veya freniluma vibratuar stimülasyon verilerek ejakülatuar refleksin aktivasyonu amaçlanır. Vibratör 2-3 dakika veya antegrad ejakülasyon oluşana kadar uygulanır. Cevap alınmazsa uygulamaya 1-2 dakika ara verilerek tekrar uygulanır. Hastaların yaklaşık %90'ında iki dakika içerisinde cevap alınır (42). Cevap alınmayan hastalarda iki vibratörün kullanımı, PVS'ye ilave olarak abdominal elektriksel stimülasyonun kullanımı, PVS öncesinde PDE5 inhibitörleri ya da midodrinin oral kullanımı uygulanabilir (43). Çalışmalarda %96 olan en yüksek ejakülasyon cevabı, vibratörün amplitüdü 2.5 mm ve frekansı 100 Hz olduğunda gözlenmiştir (42,43). Otonomik disrefleksi için işlem öncesi dilati 20 mg nifedipin veya 25 mg kaptopril ile önlem alınabilir (44).

Ejakülatuar disfonksiyonlu infertil olan SKY'li hastalarda; PVS ve EEJ ile %100'e

yakın yanıt alınır. Önerilen ilk tedavi PVS olup başarısız ise EEJ denenmeli, eğer bu iki yöntemde başarılı değilse cerrahi yöntemlere geçilmelidir (9). PVS'de sağlanan spermelerin EEJ'den sağlanana göre daha iyi motilite ve canlılığa sahip olduğu, T10 ve üzeri yaralanması olanlarda PVS'nin daha başarılı olduğu çalışmalarda belirtilmektedir (39).

Prostat Masajı

SKY'li hastalarda sperm temininde başarılı bir yöntem olmasına rağmen PVS ya da EEJ göre daha az miktarda sperm elde edilmesi dezavantajdır. PVS ya da EEJ başarısız olduğunda denenebilir (45).

Cerrahi Yöntemler

Ejakülasyona yardımcı yöntemler başarısız olduğunda ya da yeterli miktar ve kalitede sperm elde edilemediğinde; testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE), testiküler sperm aspirasyonu (TESA), mikrocerrahi epididimal

sperm aspirasyonu (MESA), perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) ve vaz deferensten sperm aspirasyonu gibi cerrahi yöntemler gündeme gelmeli bu yöntemler öncesinde obstrüktif, non-obstrüktif durumlar değerlendirilmelidir (9).

Semen Özellikleri ve Fertilitedeki Diğer Etkenler

SKY'li hastalarda infertilitenin diğer bir önemli sebebi bozulmuş semen kalitesidir. SKY'li hastalarda genelde sperm sayısı normal fakat motilite ve canlılık azalmıştır (7). Artmış sperm fragilitesi ve nekrospermi gözlenebilen diğer semen anormalliklerdir (46). Semen parametrelerindeki değişikliklerin sebepleri arasında; uzun süre tekerlekli sandalyede oturma sonucunda artmış skrotal ısının getirdiği testislerde termoregülasyon bozukluğu, ejakülasyon sıklığının azalması, semenin idrarla temasına sebep olan mesane boşaltılması ile ilgili problemler, hormonal değişiklikler, lökospermi, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu ve sürekli ilaç kullanımı, antisperm otoantikolar, anormal testiküler histoloji ve sperm motilitesini düzenleyen seminal plazmadaki faktörlerdeki anormallikler gibi birçok sebep sayılmaktadır (3,33,38,46). SKY'li erkeklerin testis biyosilerinde seminifer tübüler atrofi, interstisyel dokuda fibrozis ve spermatogenetik arrest saptanmakla birlikte hormonal değişiklikler, yaralanma süresi ve yaralanma seviyesiyle testis biyopsileri arasında korelasyon saptanmamıştır (47,48).

FSH, LH, prolaktin ve testosteron değerlerinin SKY'li hastalarda normal değerlerde olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Buna karşın Brackett; FSH ve LH değerlerinin düşük, prolaktin ve testosteronun normal olduğunu bildirmiştir (49). Hormonal değerlerin normal

veya anormal olduğunu gösteren benzer sayılarda çalışmalar mevcuttur. Burada şunu ifade etmekte fayda vardır; SKY'ye sistemik endokrin değişiklikler eşlik edebilir fakat bu durum anormal semen kalitesini açıklamaz. Normal erkeklerle karşılaştırıldığında tekerlekli sandalyedeki SKY'li erkeklerin skrotal ısıları daha yüksek bulunmuştur. Skrotal hipertermi oturma pozisyonu ile alakalı olup ısı ölçümü gece yatakta yapıldığında skrotal ısı normal olarak saptanır. Foldesly isimli araştırmacı artmış skrotal ısının sperm hareketini azalttığını ve skrotuma buz uygulamakla hareketliğin arttığını göstermişken, Brackett skrotal ısı ile semen parametreleri arasında bir ilişki olmadığını belirtmiştir (50,51).

Uzmuş ejakülasyon süresinin kötü semen kalitesi ile ilişkisi hala tartışılmıyken; temiz aralıklı kateterizasyon yapan hastalardan elde edilen spermin kalitesi kalıcı sonda uygulayan olgulara göre daha iyi saptanmıştır (3,33,46). SKY'li erkeklerde uzun süreli anejakülasyon seminal sıvıda birikmeye neden olarak sperm hareketliliğini azaltır. Sağlıklı erkeklerin spermi SKY'li erkeklerin seminal plazması ile temas ettiğinde 5 dk. içerisinde hareketliliği inhibe olmaktadır bunun tersine sağlıklı insan seminal plazmasının SKY'li erkek sperm hareketliliğini artırdığı görülmüştür (52). Ejakülattaki spermlerin %50'sini epididim kaudasındaki ve vaz deferensteki spermler oluşturur. Vaz deferensten elde edilen spermin motilitesinin ejakülattan elde edilenden daha iyi olması SKY'li erkeklerde seminal sıvı anormalliği olduğunu desteklemektedir (3). SKY'li erkeklerde %60-70 oranında tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu oluşmaktadır. Bu durumun kötü sperm kalitesiyle ilişkisi henüz tam olarak or-

taya konulamamıştır. Bununla birlikte lökosperrinin varlığı total sperm sayısı ve hareketliliğinde belirgin azalmaya neden olmaktadır (3). Ejakülasyon yokluğunun ya da süresinin uzamasının antispermi antikorları uyardığı bir olasılık olup bu antikorların kötü sperm kalitesiyle ilişkisi henüz bilinmemektedir.

Semende serbest oksijen radikalleri (SOR) düzeyi SKY'li erkeklerde normal infertil erkeklere göre daha yüksektir. Artmış oksidatif stres, lökosperrini ve bozulmuş metabolik durumlarda semende SOR düzeyinde artış olmaktadır (53). SOR düzeyi yüksek olan hastalarda SOR düzeyi düşük hastalara göre fertilitate sağlama imkanı 7 kat daha düşüktür ve bu hastalarda tıbbi destek olmadan gebelik elde edilememektedir (3,53). Bundan başka SKY'li hastalarda seminal sıvıda fruktoz, albümin ve metabolik enzimlerin (Glutamik oksaloasetik transaminaz ve alkalin fosfataz) düzeyleri düşük, klor düzeyi ise yüksektir. Enerji substratları ve enzimleri arasındaki dengesizlik kötü sperm kalitesiyle sonuçlanabilir (48). Trombosit aktive edici faktör (PAF) sperm hareketi, kapasitasyon ve fertilizasyon üzerine etkilidir. PAF asetil hidrolaz enzim aktivitesi bu faktörün etkinliğini azaltmaktadır ve SKY'li hastalarda seminal plazmada bu enzimin yüksek konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiştir (54).

Semen kalitesini artırmak için günümüze kadar çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Hamid ve arkadaşları 12 hafta boyunca tekrarlanan EEJ ve vibroejakülasyonun sperm morfoloji ve ileri hareketinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağladığını göstermişlerdir (55). Ayrıca çinko ve yüksek doz antioksidan tedavisinin sperm kalitesine olumlu etkileri mevcuttur. Tüm bunların ışığında; SKY'li hastaların sadece %10'u tıbbi yardım

olmaksızın çocuk sahibi olabilirken tıbbi yardımla %51 gebelik ve %40 canlı doğum elde edildiği bildirilmektedir (56). Gebelik; normal popülasyonda olduğu gibi, elde edilen spermelerin intravajinal inseminasyonu ya da intrauterin inseminasyon (IUI) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilir.

Sonuç olarak, SKY'li erkeklerdeki en önemli cinsel işlev bozukluğu ve fertilitate sebebi ED'dir. ED'li erkekte tedavi seçeneği hastanın seksüel ilişki sıklığına ve hasta ile eşinin isteği doğrultusunda belirlenmelidir. Örneğin destekleyici bir eşle olan uzun süreli bir ilişkide vakum ereksiyon cihazı çok uygun olabilir. Aksine kalıcı bir eş olmayan bir hastada ilişkinin erken döneminde vakum ereksiyon aleti kullanmak yanlış olabilir.

SKY'li erkeklerin büyük bir kısmı ejakülatuar disfonksiyon ve yetersiz spermatogenezis ile kötü semen kalitesi gibi nedenlerden dolayı infertilidirler. Ejakülatuar disfonksiyonu tedavi etmek için EEJ, PVS ve cerrahi yöntemler mevcuttur. EAU infertilite kılavuzunda hem EEJ hem de PVS'nin SKY'li erkeklerde sperm elde etmede oldukça etkili olduğu belirtilmektedir. Çok sayıdaki teknolojik gelişmeye rağmen SKY'li erkeklerde sperm kalitesi fertilitate için hala yetersizdir. Bu parametreler düzelene kadar SKY'li erkekler hem subfertil kalmaya devam edecekler hem de pahalı ve efor gerektiren in-vitro fertilizasyon (IVF) ve ICSI gibi yöntemlere zorlanacaklardır.

SKY'li erkeklerdeki fertilitatenin fizyopatolojisi ile ilgili çalışmalarda önemli gelişmeler sağlansa da azalmış sperm kalitesinin hücresel ve moleküler mekanizmasını aydınlatmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalardan elde edilecek sonuçlar gebelik oranlarını

artırmak için adjuvan tedaviler geliştirilmesinde kullanılabilirler. Yeni araştırmalar spermatogenezdeki hasardan sorumlu faktörleri ortaya koymaya ve sperm kalitesini etkileyen seminal biyokimyasal parametreleri ortaya çıkarmaya kanalize edilmelidir.

Kaynaklar

1. Guzel R, Uysal FG, Spinal Kord Yaralanmaları. (ed) Oğuz H, Dursun E, Dursun N. Tıbbi Rehabilitasyon. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2004:627-47.
2. National Spinal Cord Injury Statistical Center, Birmingham Alabama. Spinal Cord Injury: Facts and Figures at a Glance. J Spinal Cord Med. 2007;30:301-2.
3. Brackett NL, Lynne CM, Ibrahim E, Ohl DA, Sønksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. Nat Rev Urol. 2010;7:162-72.
4. Karacan D, Koyuncu H, Pekel O, Sumbuloğlu G, Kimap M, Dursun H, Kalkan A, Ceniz A, Yalcıncılık A, Unalan HI. 1. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: A nationwide epidemiological study. Spinal Cord. 2000;38:697-701.
5. White MJ, Rintala DH, Hart KA, Young ME, Fuhrer MJ. Sexual activities concerns and interests of men with spinal cord injury. Am J Phys Med Rehabil. 1992;71:225-31.
6. Comfort A, Mooney TO, Cole TM, Chilgren RA. Sexual options for paraplegics and tetraplegics. Little Brown Company, Boston USA. 1975.
7. Patki P, Woodhouse J, Hamid R, Craggs M, Shah J. Effects of spinal cord injury on semen parameters. J Spinal Cord Med. 2008;31:27-32.
8. Elliott S. Sexual dysfunction and infertility in men with spinal cord disorders. In: Lin V, editor. Spinal cord medicine: principles and practice. New York: Demos Medical Publishing; 2003;349-65.
9. Biering-Sorensen F, Sønksen J. Sexual function in spinal cord lesioned men. Spinal Cord. 2001;39:455-70.
10. Linsenmeyer TA. Sexual function and infertility following spinal cord injury. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2000;1:141-56.
11. Gunduz S, Yazıcıoğlu K. Seksüel disfonksiyonun tedavisi. Nororehabilitasyon Nobel Tıp kitabevleri Bursa. 2000:309-30.
12. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev. 1995;75:191-236.
13. Bors E, Comarr AE. Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. Urol Surv. 1960;110:191-221.
14. Geiger RC. Neurophysiology of sexual response in spinal cord injury. Am J. 1980;5:16-9.
15. Ducharme S, Gill KM, Biener-Bergmen S, Fertitta LC. Sexual functioning: Medical and psychological aspect in rehabilitation (In De Lisa JA). Philadelphia, JB Lippincott. 1993;763-81.
16. Derry FA, Dinsmore WW, Fraser M, Gardner BP, Glass CA, Maytom MC, Smith MD. Efficacy and safety of oral sildenafil (Viagra) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. Neurology. 1998;51:1629-33.
17. Giuliano F, Sanchez-Ramos A, Löchner-Ernst D, Del Popolo G, Cruz N, Leriche A, Lombardi G, Reichert S, Dahl P, Elion-Mboussa A, Casariego J. Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction following spinal cord injury. Arch Neurol. 2007;64:1584-92.
18. Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, Montorsi F, Kim ED, Finkbeiner AE, Pommerville PJ, Colopy MW, Wilkins HJ, Wachs BH. Efficacy and safety of vardenafil in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. Neurology. 2006;66:210-6.
19. Akkoç A, Metin A. Erektıl disfonksiyon tedavisinde yeni nesil fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri. Androloji Bülteni. 2011;44:4-7.
20. Green BG, Martin S. Clinical assessment of sildenafil in the treatment of neurogenic male sexual dysfunction: After the hype. NeuroRehabilitation. 2000;15:101-5.
21. Lebib Ben Achour S, Laffont I, Boyer F, Bouteau F, Dizen O. Intracavernous injections in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injured patients: experience with 36 patients. Ann Readapt Med Phys. 2001;44:35-40.

22. Conejero Sugrañes J, Muñoz Villellas A, Sarrias Lorenz F, Ramírez Garceran L. Prostaglandin treatment in neurological patients with erectile dysfunction. *Arch Esp Urol*. 2002;55:63-8.
23. Bodner DR, Haas CA, Krueger B, Seftel AD. Intraurethral alprostadil for treatment of erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *Urology*. 1999;53:199-202.
24. Witherington R. Vacuum constriction device for management of erectile impotence. *J Urol*. 1989;141:320-2.
25. Denil J, Ohl DA, Smythe C. Vacuum erection device in spinal cord injured men: patient and partner satisfaction. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:750-3.
26. Kimoto Y, Iwatsubo E. Penile prostheses for the management of the neuropathic bladder and sexual dysfunction in spinal cord injury patients: long term follow up. *Paraplegia*. 1994;32:336-9.
27. Sonksen J, Biering-Sorensen F. Transcutaneous nitroglycerin in the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injured. *Paraplegia*. 1992;30:554-7.
28. Chancellor MB, Rivas DA, Panzer DE, Freedman MK, Staas WE Jr. Prospective comparison of topical minoxidil to vacuum constriction device and intracorporeal papaverine injection in treatment of erectile dysfunction due to spinal cord injury. *Urology*. 1994;43:365-9.
29. Kim ED, el-Rashidy R, McVary KT. Papaverine topical gel for treatment of erectile dysfunction. *J Urol*. 1995;153:361-5.
30. Kim ED, McVary KT. Topical prostaglandin-E1 for the treatment of erectile dysfunction. *J Urol*. 1995;153:1828-30.
31. Strebel RT, Reitz A, Tenti G, Curt A, Hauri D, Schurch B. Apomorphin sublingual as primary or secondary treatment for erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. *BJU Int*. 2004;93:100-4.
32. Sipski ML, Alexander CL. Sexual function and dysfunction after spinal cord injury. *Phys Med Rehab Clin N Am*. 1992;3:811-28.
33. Linsenmeyer TA, Perkash I. Infertility in men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1991;72:747-54.
34. Guttmann L, Walsh JJ. Prostagmin assessment test of fertility in spinal man. *Paraplegia*. 1971;9:39-51.
35. Horne HW, Paull DP, Munro D. Fertility studies in the human male with traumatic injuries of the spinal cord and cauda equina. *N Engl J Med*. 1948;239:959-61.
36. Ohl DA, Bennett CJ, McCabe M, Menge AC, McGuire EJ. Predictors of success in electroejaculation of spinal cord injured men. *J Urol*. 1989;142:1483-6.
37. Halstead LS, VerVoort S, Seager SW. Rectal probe electrostimulation in the treatment of anejaculatory spinal cord injured men. *Paraplegia*. 1987;25:120-9.
38. Ohl DA, Sonksen J, Menge AC, McCabe M, Keller LM. Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: sperm quality and patient preference. *J Urol*. 1997;157:2147-9.
39. Kafetsoulis A, Brackett NL, Ibrahim E, Attia GR, Lynne CM. Current trends in the treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Fertil Steril*. 2006;86:781-9.
40. Sobrero AJ, Stearns HE, Blair JH. Technic for the induction of ejaculation in humans. *Fertil Steril*. 1965;16:765-7.
41. Brindley GS. The fertility of men with spinal injuries. *Paraplegia*. 1984;22:337-48.
42. Brackett NL, Ferrell SM, Aballa TC, Amador MJ, Padron OF, Sonksen J, Lynne CM. An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. *J Urol*. 1998;159:1931-4.
43. Lombardi G, Macchiarella A, Cecconi F, Del Popolo G. Ten-year followup of sildenafil use in spinal cord-injured patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6:3449-57.
44. Esmail Z, Shalansky KF, Sunderji R, Anton H, Chambers K, Fish W. Evaluation of captopril for the management of hypertension in autonomic dysreflexia: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83:604-8.
45. Ohl DA, Wolf LJ, Menge AC, Christman GM, Hurd WW, Ansbacher R, Smith YR, Randolph JF Jr. Electroejaculation and assisted reproductive technologies in the treatment of anejaculatory infertility. *Fertil Steril*. 2001;76:1249-55.
46. Utida C, Truzzi JC, Bruschini H, Simonetti R, Cedenho AP, Srougi M, Ortiz V. Male infertility in spinal cord trauma. *Int Braz J Urol*. 2005;31:375-83.

47. Bors E, Engle ET, Rosenquist RC, Holliger VH. Fertility in paraplegic males; a preliminary report of endocrine studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1950;10:381-98.
48. Hirsch IH, McCue P, Allen J, Lee J, Staas WE. Quantitative testicular biopsy in spinal cord injured men: comparison to fertile controls. *J Urol.* 1991;146:337-41.
49. Brackett NL, Lynne CM, Weizman MS, Bloch WE, Abae M. Endocrine profiles and semen quality of spinal cord injured men. *J Urol.* 1994;151:114-9.
50. Brackett NL, Lynne CM, Weizman MS, Bloch WE, Padron OF. Scrotal and oral temperatures are not related to semen quality of serum gonadotropin levels in spinal cord-injured men. *J Androl.* 1994;15:614-9.
51. Foldesy RG, Bedford JM. Biology of the scrotum. I. Temperature and androgen as determinants of the sperm storage capacity of the rat cauda epididymidis. *Biol Reprod.* 1982;26:673-82.
52. Brackett NL, Davi RC, Padron OF, Lynne CM. Seminal plasma of spinal cord injured men inhibits sperm motility of normal men. *J Urol.* 1996;155:1632-5.
53. Padron OF, Brackett NL, Sharma RK, Lynne CM, Thomas AJ, Jr, Agarwal A. Seminal reactive oxygen species and sperm motility and morphology in men with spinal cord injury. *Fertil Steril.* 1997;67:1115-20.
54. Zhu J, Brackett NL, Aballa TC. High seminal plateletactivating factor acetylhydrolase activity in men with spinal cord injury. *J Androl.* 2006;27:429-33.
55. Hamid R, Patki P, Bywater H, Shah PJ, Craggs MD. Effects of repeated ejaculations on semen characteristics following spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2006;44: 369-73.
56. DeForge D, Blackmer J, Garritty C. Fertility following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord.* 2005;43:693-703.

Varikosel Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi

Dr. Mesut Tek, Dr. Selahittin Çayan

Epidemiyoloji

Varikosel değişik etiyolojik nedenler sonucunda pleksus pampiniformiste meydana gelen anormal venöz dilatasyon ve tortüözitedir. Varikosel sözcüğü ilk olarak 1843 yılında Curling tarafından "pampiniform pleksus içerisindeki testiküler venlerin anormal dilatasyonu" tanımına karşılık kullanılmaya başlanmıştır (1). Varikosel erkek infertilitesinin en sık rastlanılan düzeltilebilir patolojisidir.

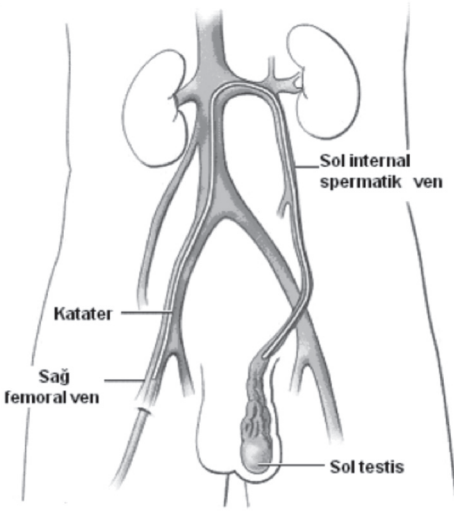
Epidemiyolojik çalışmalar genel popülasyonda erkeklerin %15'inde, infertilite kliniklerinde değerlendirilenlerin ise %19-41'inde varikosel bulunduğunu göstermektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) organize ettiği çalışmada 9034 infertil erkekte anormal semen parametresine sahip olanların %25'inde varikosel saptanırken, normal semen parametreleri olan grupta ise %12 oranında varikosel bulunmuştur. Varikosel erken adölesan dönemde oluşmakta, 10 yaşın altında ise nadiren görülmektedir. Akbay ve arkadaşlarının 2-19 yaş arası 4052 çocukta yaptıkları prevalans çalışması hastalığın daha erken yaşlarda da başlayabileceğini göstermektedir (2). Bu çalışmaya göre 2-10 yaş arasında prevalans %0.92 iken,

11-19 yaş aralığında prevalans %11 seviyelerine ulaşmaktadır. Yaşlılarda nadiren bildirildiğinden varikoselli genç erkek popülasyonun muhtemelen varikoselli erişkin popülasyonu temsil ettiği söylenebilir.

Varikosel sol tarafta sağa oranla daha sık görülmektedir. İzole sol varikosel görülme sıklığı %90'larda iken, izole sağ varikosel görülme oranı %2'dir. Varikoselin iki taraflı görülme oranları sağlıklı genç bireylerde %0-1 iken, infertilite şikayeti ile başvuranlarda bu %20'nin üzerindedir. Varikosel primer ya da sekonder olabilir. Sekonder varikosel pelvik bir kitle nedeni ile internal spermatik vende kompresyon sonucu ya da böbrek tümörünün renal vene inavzyonu ile spermatik vende obstrüksiyon gelişmesi sonucu oluşabilir. Özellikle izole sağ varikosel varlığında pelvik ya da renal kitle mutlaka akılda tutulmalıdır.

Varikosel Etiyolojisi

Varikoselin etiyolojisinde; anatomik değişiklikler, doğumsal ve/veya edinilmiş valv disfonksiyonuna ikincil gelişen venöz reflü ve venöz obstrüksiyon gibi değişik teoriler ileri sürülmektedir.



Şekil 1. Internal Spermatik Ven Anatomisi (Rosenfeld Media UX Person: John Yesko, 2001)

Varikosel oluşumunda genel olarak kabul edilen 3 teori bulunmaktadır (3).

1. **Sağ ve Sol Testiküler Venler Arasında Anatomik Farklılıklar:** Sağ testiküler ven vena kava inferiora oblik olarak açılırken, sol testiküler ven sol renal vene dik olarak açılmaktadır (Şekil 1). Sol renal venin vena kava ya bağlantısı sağ internal spermatik venden 8-10 cm daha kranial pozisyonundadır. Sonuç olarak, sol internal spermatik vende 8-10 cm H_2O daha fazla basınç ve rölatif olarak daha yavaş kan akımı vardır. Sol taraftaki bu hidrostatik basınç artışı, pampiniform pleksusa iletilen basıncın venlerde dilatasyon ve tortüöziteye yol açması ile sonuçlanmaktadır.
2. **Venöz Kanın Reflüsü:** Varikosel etiolojisinde yer alan bir diğer teori pleksus pampiniformise olan reflüdür. Reflüye yol açan iki mekanizma vardır. Bunlardan birincisi vena spermatica internadaki valvlerin yokluğu ya da yetersizliğidir. Bir di-

ğer mekanizma ise venöz kollateral-lerin varlığı nedeniyle kan akımının normal gonadal venöz sisteme olan reflüsüdür. Varikoselli erkeklerde sol renal ven ve internal spermatik ven birleşim düzeyinde valv bulunmadığı gösterilmiştir (4). Ek olarak, retrograd venografik çalışmalarla da valvlerin bulunmadığı veya yetersiz olduğu saptanmıştır (5). Bir başka çalışmada, varikoselli olan 659 erkeğin venografik paternleri incelendiğinde %73'ünde venöz valvlerin bulunmadığı ortaya konulmuştur (6). Yapılan çalışmalarda, valvlerin yokluğu ya da yetersizliğinin sol tarafta sağa göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, yeterli valv sistemine sahip hastalarda da %26.2 oranında varikosel saptanabilmektedir. Bunlara ek olarak varikoselli hastalara yapılan venografilerde %14-18 oranında soldan sağa şant olduğu gösterilmiştir.

3. **Testiküler Venin Parsiyel Obstrüksiyonu (Nutcracker fenomeni):** Burada, sol renal ven aorta ve superior mezenterik arter arasında kompresyona uğrar ve bunun sonucunda testisin venöz drenajı bozulmaktadır. Yapılan venografik incelemelerde varikosel patogenezi katkısında bulunan 2 tip "nutcracker fenomeni" tariflenmektedir:
 - a. **Proksimal (Klasik):** Aorta anterioru ve superior mezenterik arter posteriorunda uzanan sol renal venin iki arter arasındaki açığı nedeniyle kompresyona uğraması (İnsidans: %0.7).
 - b. **Distal:** Bu tipte, sol common iliak arterin kompresyonuna bağlı olarak sol common iliak venin kompresyona uğraması söz konusudur (İnsidans: %0.5) (6).

Varikosel gelişiminde ileri sürülen bir başka neden embriyolojik faktörlerdir (*ontojenik temel*) (1). Bu teoriye göre, gelişim sırasında sol taraftaki vasküler yapılar daha plastik özelliğe sahiptir. Sağ ve solun drenajında farklılığa yol açan bu durum, sol tarafın daha zayıf drenajına ve dolayısıyla embriyogenez sırasında kollateral damarların açık kalmasını neden olarak yüksek oranda venöz anomaliye yol açmaktadır. Ontojeni konusunda önemli bir bulgu da primer sağ varikosel saptanan olgulardır. Situs inversuslu olgularda varikoselin yalnızca sağ tarafta görülmesi bu embriyolojik temel ile açıklanabilir (7).

Varikoselin Fizyopatolojisi

Varikosel genellikle adölesan çağında fark edilmekle birlikte varis formasyonunun patofizyolojisi tartışmalıdır. Adölesan varikoselin patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Özellikle puberte sırasında normal fizyolojik değişiklikler ve testis kan akımındaki artış, alta yatan venöz anomalileri artan venöz perfüzyona maruz bırakmak suretiyle klinik olarak belirgin duruma getirebilir. Yapılan birçok çalışmada, varikoselin hem hayvan modellerinde (8) hem de insanlarda (9) zamanla artan testis hasarına yol açan bir süreç olduğu gösterilmiştir. Varikoselin fertilité üzerine etkilerini araştıran WHO, varikoselin semen anomalileri (Sayı ve motilitede bozulma), testiküler volümde azalma ve Leydig hücre fonksiyonunda azalmayla ilişkisi olduğunu açıkça vurgulamaktadır (10). Ayrıca bu çalışmada, varikosel boyutu ile sperm sayısında azalma oranı arasında direkt bir ilişki olduğu bildirilmektedir.

Varikoselin patofizyolojisini ortaya koyabilmek için varikosel gelişimine yol açan nedenlerin, varikoselde testis fonk-

siyonunda bozulmanın hangi mekanizmalarla olduğunun, varikoselin fertilité üzerine etkilerinin neler olduğunun aydınlatılması gerekmektedir. Bunun yanında "Tek tarafta varikosel varlığında her iki testisin fonksiyonu hangi yollarla bozulmaktadır? Varikosel neden bazı hastalarda testiküler fonksiyonu bozarken, bazı hastalarda testis fonksiyonu etkilenmemektedir? Varikoselektomi sonrasında neden bazı hastalar tedaviden yarar görmemektedir?" gibi soruların da cevabının ortaya konulması gerekmektedir (1). Günümüzde varikosel fizyopatolojisini ortaya koymada olası hipotezleri 10 başlık altında incelemek yerinde olacaktır.

Testiküler Kan Akımı

Testise gelen ve testisten çıkan normal arteriyel ve venöz akımın yönü şöyledir: Tunika albugineadan çıkan venler interkominikan ağa (Pampiniform pleksusa) yayılmakta, bu ağ, arterleri çevreleyerek inguinal kanaldan skrotuma doğru geçerek testislerin beslenmesini sağlamaktadır. Varikoselin vasküler bir olay olması, patofizyolojisinin aydınlatılmasında damara yönelik pek çok çalışmanın yapılmasına yol açmıştır. Deneysel hayvan çalışmalarında, varikosel ve testiküler kan akımı değişiklikleri konusunda birbirleri ile çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Turner ve arkadaşları tek taraflı varikosel varlığında her iki testiste de kan akımı artışını gösterirken (11), erişkin ratlarda aynı bulguları saptayan ve varikoselektomiye izleyen kısa ve uzun dönemlerde kan akımının normale döndüğünü bildiren çalışmalar da vardır (12). Artan intratestiküler mikrovasküler kan akımının varikosel indüksiyonu ile oluştuğu, bununla birlikte histolojik değişiklikler meydana

geldiği gösterilmiştir. Tek taraflı patolojinin, neden iki taraflı etki yaptığı henüz tam olarak bilinmemesine karşın, nöral veya hormonal faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Ancak, Hurt ve arkadaşları sol varikosel varlığında sol testisin çıkarılmasına rağmen sağdaki kan akımının halen yüksek olmasının, hormonal sinyallerle açıklanamayacağını bildirmektedir. Bütün bu bulguların aksine, Li ve arkadaşları, sol renal venin parsiyel ligasyonu ile oluşturdukları deneysel varikosel modelinde kan akımının azaldığını göstermişlerdir (13). Bu farklı sonuçların, oluşturulan modelin süresi veya ölçüm yöntemindeki farklılıklara bağlı olabileceği bildirilmektedir. İnsanlarda yapılan çalışma sonuçları daha net gibi gözükmektedir. Renkli Doppler ultrasonografi çalışmalarında varikoseli olmayan kontrollere göre varikoseli olanlarda kan akımında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir (14).

Testis-İnterstisyel Sıvı İlişkisi

Testiküler interstisyel sıvı; testiküler hücreler ve dolaşım arasında endokrin etkileşimi ve hücreler arasındaki parakrin mekanizmaları düzenler. Varikosele bağlı internal spermatik venede gelişen hidrostatik basınç artışı, testiküler kapiller ve vasküler geçirgenlikte artışa ve dolayısıyla testiküler interstisyel sıvı oluşumunda değişikliğe yol açar (1). Yapılan çalışmalarda, deneysel varikosel oluşumundan sonra 30 gün içinde interstisyel sıvı oluşumunda artış olduğu gösterilmiştir (15). Testiküler interstisyel sıvı oluşumunu kontrol eden faktörler ve bu faktörlerdeki değişiklikler, testis işlevinde önemli rol oynamaktadır. Bu görüşü destekleyen bir bulgu, varikosel oluşturulan ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda fazla polimorfo-

nükleer hücre birikiminin olmasıdır. Ayrıca bu birikim, sol tarafta sağa göre daha fazla gerçekleşmektedir. Kan damarlarında polimorfonükleer hücre birikiminin, venöz hidrostatik basınç artışı ile gelişen vasküler geçirgenliğe ikincil ödeme bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hipertermi

Varikosele bağlı olarak gelişen testiküler işlev değişikliği için en yaygın kabul gören teoridir. Çeşitli mekanizmalarla oluşan venöz staz sonucu testiküler ısıda artış spermatogenezde inhibisyona yol açmaktadır. Skrotal ısıyı 2 termoregülatör sistem düzenlemektedir:

- a. **Skrotumun Kendisi:** Bu bölgedeki ince ciltte subkütan yağ doku bulunmaz ve dartos kası tarafından kontrol edilen yüzey alanı değişken olarak kalır.
- b. **'Countercurrent' Isı Sistemi:** Tunika albuginea'dan çıkan venler interkominikan ağa yayılmakta, bu ağ arterleri çevreleyerek inguinal kanaldan skrotuma doğru geçerek testislerin beslenmesini sağlamaktadır. Bu normal anatomik yerleşimin karşılıklı etkisi ısı-değişim mekanizmasını (countercurrent) oluşturarak arteriyel akımın yüksek ısı abdominal bölgeden daha düşük ısı skrotuma geçmesini sağlamaktadır (16). Arteriyel kan testise girerken soğutulmakta ve testisin düşük ısını sağlamaktadır. Bu ısı değişim sistemi, yalnızca venöz kan ısının testise giren arteriyel kandan daha az olduğunda çalışabilmektedir. Yani, testise girecek olan spermatik arter kanının ısı testisten çıkan ve pleksus pampiniformisi oluşturan venöz kan tarafından soğutulmaktadır. Varikoselin bu normal mekanizmayı bozduğuna inanılmaktadır.

Çeşitli mekanizmalarla oluşan ve nöz staz sonucunda testiküler ısıda artış spermatogenezde inhibisyona yol açmaktadır. Normalde skrotal ısı vücut sıcaklığından daha düşüktür. Vücut ısı ile skrotal ısı arasındaki bu fark varikozeli olan kişilerde daha düşüktür. Varikozel ve intratestiküler ısı artışı arasındaki ilişki ilk kez 1971'de gösterilmiş ve tek taraflı lezyonun iki taraflı etki oluşturduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise, yüzey probu kullanılarak, anestezi altındaki varikozelli infertil erkeklerin skrotum yüzey ısıları değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre skrotal ısının varikozeli olanlarda daha yüksek çıktığı (Ortalama 33 °C'ye karşın 35-36°C) öne sürülmüştür (17). Ancak, bu bulguların aksine, varikozeli olan ve olmayan infertil erkeklerde skrotal ısı arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (18).

Adölesanlarda ise durum daha net gibi gözükmemektedir. Nitekim, grade 2-3 varikozeli olan adölesanlarda hem yatar durumda hem de ayakta ölçülen skrotal ısı düzeyleri, varikozeli olmayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bir başka çalışmada, varikozeli bağlı sol tarafta skrotal ısı artışı olan adölesanlarda, ısı artışı ile sol testis volümünün ters korelasyon gösterdiği bulunmuş ve başarılı varikozelektomi sonrasında ısı azalırken testis volümünün arttığı ileri sürülmüştür (19). Varikozel onarımı öncesinde iki taraflı intraskrotal ısı artışının, tek taraflı veya iki taraflı varikozelektomi sonrasında kontrol grubu düzeylerine indiği ileri sürülmekle birlikte (19), aksi görüşler de bulunmaktadır (20).

Skrotal ısının değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılması belki de ölçüm yöntemindeki farklılıklara

bağlıdır. Ölçümün daha objektif olarak yapıldığı bir çalışmada, tek taraflı varikozelin intraskrotal ısıda iki taraflı olarak kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması, testis içine saplanan iğne şeklinde ince bir ısı ölçer kullanılmasına bağlı olabilir (17). Ayrıca bu çalışmada, intraskrotal ve intratestiküler ısı ayrı ayrı ölçülmüş ve her ikisinin de korelasyon gösterdiği belirtilmiştir.

Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan varikozel modellerinde de, skrotal ısı araştırılmıştır. Tek taraflı oluşturulan iyatrojenik varikozelin (Renal venin kısmi ligasyonu veya testiküler vende cerrahi olarak valv destrüksiyonu ile) köpek ve ratlarda iki taraflı intraskrotal ısı artışına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, artmış intraskrotal ısının testiküler histolojide de anormalliklere neden olduğu ve ejakülattaki sperm kalitesini düşürdüğü bildirilmiştir (21). Artmış intratestiküler ısının hangi mekanizma ile spermatogenez bozduğu tam olarak bilinmemektedir. Mikrovasküler kan akımı ve intratestiküler ısı yüksekliğinin fosforilaz aktivitesi ve metabolizmasında artışa yol açtığı ve bu aktivitenin hücre içi glikojen depolarını tüketerek sonuçta testiküler parankimal hasara yol açtığı kabul görmektedir. Bunun yanında germ hücre enzimlerinin DNA rekombinasyonu ve polimeraz aktivitesini en uygun 33-34 °C arasında oluşturdukları ve daha yüksek ısıda inhibe oldukları bilinmektedir. Varikozeli olmayan kontrol grubuna göre tek taraflı varikozeli olan infertil hastaların her iki testislerinde DNA polimerazların (α , β , γ) aktivitesinde %50 oranında azalma olduğu ileri sürülmektedir (22).

Seminifer tübül ve/veya Leydig hücre düzeyinde nükleer DNA ve RNA bağlayıcı proteinlerde direkt termal ha-

sar sonucu spermatogenezin etkilen-
diğinden kuşkulaniılmaktadır. Ancak,
kısa dönemde Sertoli ve Leydig hücre
fonksiyonunun bozulmadığı düşünül-
mektedir. Varikosel ve skrotal hiper-
termi arasındaki direkt ilişki tartışmalı
gibi gözükse de, gerek hayvan modelleri
gerekse insanlarda varikosel varlığında,
intratestiküler ısının arttığı, çalışmalarda
açıkça gösterilmiştir (23). Bu gözlemi
destekleyen en önemli bulgu da, vari-
kosel onarımı sonrasında intratestiküler
ısının normale dönmesidir.

Venöz Basınç

Varikosele bağlı gelişen venöz basınçta
artış testis kan akımını olumsuz etkile-
mektedir (24). Sweeney ve arkadaşları
hamster modelinde varikoselin venöz
basınç artışı ile testis mikrovasküleritesi-
ni arteriyel akım down-regülasyonu ile
bozabileceğini ileri sürmüşlerdir. Venöz
akımın kollaterallerinin ligasyonu ve
pampiniform pleksus distalindeki ana
venöz akımın kısmi oklüzyonuna bağlı
olarak, venöz basınçta %90'ın üzerinde-
ki artış postkapiller venüllere iletilmek-
tedir. Artmış venöz basınç, intratestiküler
onkotik ve hidrostatik basınçlarda
değişikliğe neden olabilir; önemli hor-
monlar için parakrin ve taşınma orta-
mını değiştirebilir; mikrovasküler sıvı
değişimini bozabilir. Ayrıca, kronik pre-
kapiller vazokonstriksiyon testisin bes-
lenme kaynağına olumsuz bir etkide bu-
lunabilir ve dolayısıyla spermatogenezi
bozabilir (1). Ratlarda yapılan çalışmalar
da varikosel oluşturulmuş testiste, enerji
metabolizması ve mitokondriyal oksidatif
fosforilasyonda defekt olduğunu
göstermektedir (Kontrol grubuna göre
adenin nükleotid konsantrasyonunun
azalması ve NAD-sitokrom-c redüktaz
aktivitesinin düşmesi) (25).

İnsanlarda, skrotumun anterolateral
yüzünden pampiniform pleksusa manometre
iliştirilmiş iğne ile girilerek, spermatik
kordon venlerindeki normal istirahat
venöz basınçları ölçülmüş ve buna göre,
varikoseli olanlarda olmayanlara göre
pampiniform pleksus venöz basıncı
istirahatte ortalama 19.7 mmHg, valsava
ile ortalama 22 mmHg daha yüksek
bulunmuştur. Ancak, bu çalışmada va-
rikoselli 32 olgunun 18'inde semen pa-
rametreleri normal bulunmuştur. Aynı
çalışmada, varikoseli olan 60 olguya va-
rikoselektomi uyguladıklarında, olguların
%88'inde cerrahi sonrasında venöz
basınç değerlerinde azalma saptanmıştır
(26). Varikosel onarımı sonrası venöz ba-
sınçta azalma sağlanan olgularda, sağ-
lanmayanlara göre sperm motilitesinde
düzelleme daha anlamlı bulunmuştur.

Renal-Adrenal Reflü

Varikosel patofizyolojisinde sorumlu
tutulan bir başka neden pleksus pampiniformise
olan reflüdür. Reflüye neden olan iki mekanizma
bulunmaktadır. Bunlardan birincisi vena spermatika
internadaki valvlerin yokluğu ya da yeter-
sizliğidir. Bir diğer mekanizma ise venöz
kollaterallerin varlığı halinde kan akımının
normal gonadal venöz sisteme olan reflüsüdür.
Erkeklerin yaklaşık %50'sinde sol spermatik
vende retrograd akımın olduğu bildirilmektedir
(27). Varikoseli olan hastalarda böbrek ve
adrenalden katekolaminler, prostoglandin E ve F
gibi metabolitlerin yüksek konsantrasyonda
reflüsü olabilmektedir. Kronik testiküler
vazokonstriksiyon, zaman ilerledikçe testiküler
fonksiyonda etkilenebilir. Bununla birlikte,
hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar yukarıdaki
varsayımı henüz doğrulayamamıştır.

DeneySEL varikosel modeli oluşturulan hayvanlarda sol renal vene verilen işaretlenmiş mikrosferler, ne sol ne de sağ testiste gösterilememiştir (28). Varikosel cerrahisi sırasında, testiküler geri akımın olduğu venlerden alınan kandaki katekolamin düzeyi, periferik venlerden alınanlara oranla 3 kat daha fazla iken, kontrol grubunda 1.5 kat fazla bulunmuştur. Venlerdeki bu artmış katekolamin, 'countercurrent' değişim sistemi yoluyla plexus pampiniformis düzeyinde testiküler arterlere geçerek, arterlerdeki noradrenalin düzeyini arttırmakta ve arteriyollerde buna bağlı oluşan vazokonstriksiyon, testiküler hipoksiye katkıda bulunmaktadır. Varikoseli olan infertil hastalarda katekolaminler dışındaki metabolitlerin (kortizol, DHEA gibi) spermatik venlerdeki konsantrasyonu, periferik venlerden farklılık göstermemektedir.

Hormonal Disfonksiyon

Varikoselin toksik etkileri; testiküler büyüme geriliği, Leydig hücre disfonksiyonu, tübülüs çapında incelmeye, interstisyel fibrozis ve azalmış spermatogenez gibi histolojik değişiklikleri içeren geniş bir yelpazede bulunabilir. Leydig hücre fonksiyonunun bozulmasının testosteron üretiminde azalmaya yol açabileceği düşünülmüştür. Yapılan hayvan çalışmalarında, spermatogenezin sürdürülebilmesi için en az 20 ng/ml intratestiküler testosteron konsantrasyonu gerektiği, ancak varikosel modelinde serum testosteron konsantrasyonunda etkilenme olmaksızın intratestiküler testosteronunda belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (29). Bir başka rat modelinde ise, sol varikosel sonrasında iki taraflı intratestiküler testosteron konsantrasyonunun azaldığı belirlenmiştir. Yine ben-

zer bir çalışmada ise testosteronunda ipsilateral azalma gözlenmiştir (30). Ayrıca, tek taraflı varikoselin, intratestiküler testosteron konsantrasyonunda iki taraflı ve eşit düzeyde düşmeye yol açtığı ve testosteron biyosentezinden sorumlu 17,20-dezmozolaz ve 17 α -hidroksilaz enzimlerinin düzeyinde azalma olduğu da gözlenmiştir (29).

Bu çalışmalar ışığında, varikosel oluşturulmuş hayvanlarda testosterondaki azalmanın sentezde bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Varikosel modelindeki intratestiküler testosteronunda azalma, insan koryonik gonadotropin (hCG) uyarımına zayıf serum testosteron yanıtı ile kısmen açıklanabilir. Kazama ve arkadaşlarının, varikosel oluşturulan rat testisinde, hCG'nin Leydig hücrelerine bağlanmasında azalma olduğunu belirledikleri çalışmada da aynı görüş desteklenmektedir (31). Çayan ve arkadaşlarının, mikrocerrahi varikoselektominin hormonal parametrelere etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, varikosel onarımının Sertoli ve Leydig hücre fonksiyonunu artırdığı ve serum serbest testosteron düzeyindeki anlamlı artışın sperm sayı ve motilitede iyileşme ile paralellik gösterdiği bildirilmektedir (32).

Bir başka çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, varikoseli olanlarda, dolaşan serum serbest testosteron düzeyinin daha düşük, östradiol ve steroid bağlayıcı globulin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (31). hCG'ye testosteron yanıtının değerlendirildiği çalışmanın verilerine göre varikosel, hCG'ye testosteronun erken yanıtını (1-4 saat) azaltabilmektedir (32). Bu durum, olasılıkla 17,20 liyaz düzeyinde blok nedeniyle testosteron sentezindeki bozulmaya bağlıdır. Bu bulgular varikoseli olan bazı hastaların testislerinde,

intrensik hafif bir defekt sonucu seks steroid konsantrasyonundaki değişikliklerin olabileceğini işaret ederken, bunların endokrinopatiye bağlı mı yoksa azalmış spermatogenezin etkisiyle mi olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca, Leydig hücre sayısı başına azalmış testosteron üretimini kompanse etmek üzere, Leydig hücrelerinde hiperplazi olduğu da ileri sürülmektedir. Tüm bu bulgulara karşın, varikoseli olan hastalardaki folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), testosteron ve östradiol gibi hormon düzeylerinin normal sınırlarda kaldığını bildiren çalışmaların sayısı da azımsanmayacak ölçüdedir.

Varikosel onarımının hormonal parametrelerin geri dönüşümüne etkisi konusunda da literatürde farklı bulgular bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda, varikosel onarımı öncesi ve sonrasında testosteron konsantrasyonunun değişmediği ileri sürülmekle birlikte (33), özellikle preoperatif düşük testosteron düzeyine sahip hastalar olmak üzere bazı hastalarda varikosel onarımının serum testosteron düzeyini arttırdığı bildirilmektedir (34).

Varikoseli olan olgularda, 4 saatlik GnRH infüzyonuna LH ve FSH yanıtının artmış olduğu gösterilmiştir (33). Ayrıca, GnRH uyarımına aşırı yanıt elde edilen olgular, oligospermi derecesine bakılmaksızın, varikosel onarımı sonrasında semen parametrelerinde iyileşme göstermektedirler. Buna ek olarak, varikosel onarımı sonrasında GnRH uyarımına LH yanıtının normalleşmesi, postoperatif fertilitte ve yüksek gebelik oranlarıyla korelasyon göstermektedir (34). Leydig hücrelerinin histolojik görünümünün değerlendirildiği varikoselli olguların testis biyopsilerinde, Leydig

hücre yapılarının etkilendiği ve bu hastaların varikoselektomiden yarar görmedikleri bildirilmektedir (35).

Tüm veriler gözden geçirildiğinde, varikoselin hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı olumsuz yönde etkilediği ve özellikle anormal Leydig hücre işlevi olan olguların varikosel onarımından yarar görmeyeceği söylenebilir.

Otoimmünite

Antisperm antikor (ASA) infertilitede suçlanan ajanlardan biri olup kan-testis bariyerinin bozulmasının ASA üretimine yol açtığına inanılır. Kan-testis bariyerini bozan etiyolojiler arasında; testis torsiyonu, duktal obstrüksiyon, epididimit, prostatit ve testis travmasının yanı sıra varikosel de bulunmaktadır (36). İnfertilite şikayeti bulunan erkeklerin yaklaşık %10'unda, varikoseli olanların ise %24-32'sinin seminal sıvılarında ASA tespit edilmiştir. Varikoseli olan sağlıklı erkeklerin testis biyopsilerinde, Sertoli hücre-Sertoli hücre bağlantılarının sağlam olduğu gösterilmiştir. Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan varikosel modelinde, sham ve opere edilmeyen ratlara göre varikosel oluşturulan ratlarda daha yüksek düzeyde ASA birikimi olduğu gösterilmiştir. Ancak, varikoselin hangi mekanizmayla kan-testis bariyerini bozmadan ASA'ları uyardığı bilinmemektedir (37). ASA, sperm motilitesine ve servikal penetrasyona olumsuz etki göstermek suretiyle fertilizasyon kapasitesini azaltmaktadır (38).

ASA değerlendirmesi genel olarak 2 yöntemle yapılmaktadır. *İmmunobead* tekniğinde direkt spermatozoaya karşı oluşan antikorlar bakılırken, *ELISA* ile seminal plazmaya karşı oluşan antikorlar ölçülmektedir. Dolayısıyla, spermatozoa ve seminal plazmadaki ASA'lar

ayrı ayrı değerlendirildiğinde, varikoseli olan ve olmayan infertil hastalarda ASA düzeylerinde farklılık çıkmazken, bu fraksiyonlardaki tüm ASA'lar kombine edildiğinde varikoseli olan infertil hastaların %91'inde antikor saptanırken, varikoseli olmayan infertil hastaların %41'inde antikor bulunmaktadır. Bu farklılığın nedeni bilinmemektedir.

Yukarıdaki bulgulara rağmen, infertil popülasyonda ASA görülme olasılığı fertil popülasyondan daha yüksek iken, varikoseli olan hastalar ile olmayanlar arasında benzer oranlarda ASA olduğu düşünülmektedir.

Akrozom Reaksiyonu

Varikoseli olan infertil erkeklerde varikoseli olmayan infertil erkeklere oranla androjen reseptör ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Androjen reseptör ekspresyonu sperm sayısı, motilitesi, morfolojisi ve akrozom reaksiyonu ile pozitif korelasyon göstermektedir. Varikoselde, sperm sayı ve morfolojisinden çok, sperm fonksiyonunda bir defekt olduğu ve bunun da daha çok zona pellusidaya bağlanma sırasındaki akrozom reaksiyonunda olduğunu öne süren araştırmacılar bulunmaktadır (39). Yapılan çalışmalarda, varikosel varlığında mannoz ligand reseptörleri fertil donörlerle eşdeğer ekspresyon göstermektedir. Ancak, mannoz tedavisine karşılık spermatozoa akrozom reaksiyonunu gerçekleştirememekte ve zona pellusidayı penetre edememektedir. Aynı çalışmada, varikosel onarımının akrozom reaksiyonunda iyileşme sağlayamadığı da ileri sürülmektedir. Ayrıca, varikoseli olan hastalarda akrozom reaksiyonunu olumsuz etkileyen önemli sperm plazma proteinlerinin ekspresyonunda, nitelik ve nicelik olarak moleküler fark-

lılıklar, fertilité üzerine değişken etki gösterebilir.

Oksidatif Stres

Günümüzde varikosele bağlı infertilite patofizyolojisinde oksidatif stres mekanizmalarının tam olarak aydınlatılmasına karşın anahatar bir role sahip olduğu düşünülmektedir (40). Aerobik ortamda inkübe edildiğinde, insan spermatozoası reaktif oksijen radikalleri (ROS) geliştirme kapasitesine sahiptir. Spermatozoanın ROS üretimi, sinyal ileti mekanizmaları, sperm hiperaktivasyonu ve kapasitasyonu, akrozom reaksiyonunu kolaylaştırma ve sperm-oosit birleşmesi için önemli bir medyatör olarak görev yapan normal fizyolojik bir işlemdir (41).

Normal sağlıklı bireylerde seminal plazma, aşırı ROS üretiminin etkisini nötralize eden doğal çöpçü veya antioksidanlar içerir. Ancak, patolojik koşullarda ROS üretimi antioksidan kapasiteyi aşan artmış oksidatif strese neden olur (42). Patolojik seviyelerde ROS üretimi, defektif sperm fonksiyonuna neden olabilir, sperm morfolojisini bozabilir, sperm motilitesinde azalmaya yol açabilir ve yetersiz sperm-oosit birleşmesine yol açabilir. Ayrıca, sperm DNA hasarına neden olabilir.

Varikoseli olan fertil veya infertil erkeklerin semen örneklerinin değerlendirilmesinde, varikoseli olanlarda olmayanlara göre daha yüksek konsantrasyonlarda ROS bulunduğu bildirilmiştir. İnfertil varikoselli olguların %80'inde artmış ROS konsantrasyonu saptanmasına karşın, bu durum varikoseli olan fertil hastaların %77'sinde, varikoseli olmayan fertil bireylerin %20'sinde bulunmaktadır. Ayrıca, normal bireylerin toplam antioksidan kapasitesi

de varikoseli olanlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (43).

Varikosellilerdeki spermatozoanın oksidatif hasara artmış duyarlılığının, bazı antioksidanların hücre içi konsantrasyonlarındaki yetersizliğe bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Ek olarak, oksidatif strese artmış duyarlılık, sperm plazma membranında bulunan yağ asitlerinin bileşimindeki farklılıklarla kısmen açıklanabilir. Bu açıklamayı destekler nitelikteki bir çalışmada, normospermik varikoselli hastalarla karşılaştırıldığında, oligoastenoospermik varikoselli hastalarda sperm plazma membranındaki poliansatüre yağ asit içeriğinde belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Yine, varikoseli olan hastaların testis biyopsileri değerlendirildiğinde, varikoseli olmayanlara göre ROS-induced lipid peroksidasyonunun indirekt bir belirteci olan malondialdehit konsantrasyonları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum, varikosel patofizyolojisi için potansiyel mekanizmada ROS'un katkısını desteklemektedir (44).

Apoptozis

Apoptozis hücrenin kendi ölümüne neden olan yıkıcı mekanizmayı aktive ettiği kendine özgü programlanmış hücre ölüdür. Doku canlılığında ve devamında, enfekte hücrelerin ortadan kaldırılmasında ve normal fizyolojik ortamın korunmasında etkin olan apoptozis, testikuler dokuda da sık saptanan bir fenomendir. Spermatogenez, spermatogonyal kök hücreden mitotik ve mayotik bölünmeler sonucu hücre farklılaşması ile olgun sperm oluşmasıdır. Normal spermatogenez esnasında, hücre gelişimi ve farklılaşmasına ilave olarak germ hücre ölümü de görülür ve bu durum sperm oluşumunda kritik rol oynamaktadır (45). Apoptozis, spermatogenezde genellikle spermatosit-

ler ve spermatogonyada programlı hücre ölümüne yol açar. Germ hücrelerindeki bu ölüm spermatozoanın normal gelişimi için mutlak gereklidir. Apoptozis terimi ilk kez Kerr ve arkadaşları tarafından 1972 yılında ortaya konulmuştur. Kerr tarafından yapılan bir çalışmada testiste devamlı olarak spontan apoptozis gerçekleştiği bildirilmiştir (46). Son zamanlarda, varikoseli olan hastalarda oligospermi gelişiminde apoptozisin önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Tek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubunda ortalama apoptotik indeks 0.206 iken bu oran deneysel olarak varikosel oluşturulmuş grupta 0.693 olarak saptandı ve varikosel grubundaki germ hücre apoptozisindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (47). Benzer durum insanlarda da ortaya konulmuştur. Bu yüzden, germ hücrelerinin apoptozundaki değişiklikler, varikoselle ilişkili insan infertilitesinde çok önemli olabilir. Spermatogonyaya, spermatosit ve spermatid olmak üzere her 3 tip germ hücresi de %75 oranında apoptozise maruz kalmaktadır (48). Erken gelişimsel evrede başlayan bu apoptotik hücre eliminasyonu, olgunlaşmakta olan germ hücreleri ile Sertoli hücreleri arasında uygun sayısal oranı sağlamaya yönelik fizyolojik bir yanıt olarak tanımlanmıştır.

Klinik çalışmalarda hipospermatogenez ve spermatid düzeyindeki matürasyon arresti olan erkeklerde artmış apoptotik germ hücreleri gösterilebilmekte ancak Sertoli cell only (SCO) olan hastalarda bu durum gözlenmemektedir (49). Ayrıca, normal hücrelerde bulunmayan endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS), apoptotik germ hücrelerinde varlığı bildirilmektedir (50). Bu gözlem, varikoseldeki germ hücre apoptozisinde nitrik oksit (NO) ve eNOS'ın rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Varikozel ve apopitozis arasındaki ilişki 3 olay nedeniyle birliktelik göstermektedir; *androjen yoksunluğu*, *“heat stress”* ve *“toksik uyarıcı”*.

Androjen eksikliğinde, azospermik ya da oligospermik hastalarda ve deneysel olarak kriptomidizm oluşturulmuş ratlarda, testiküler ısı artışının olduğu olgularda testiküler hücrelerde apopitoziste artma gözlenebilmektedir. Rat modelinde, hipofizektomiden 4 gün sonra immatür ratlarda apopitozis indüklenirken, matür ratlarda ancak GnRH antagonistleriyle apopitozis indüklenmektedir (50). Bu ratlara, rekombinant LH (rLH) ve rekombinant FSH (rFSH) verildiğinde, rLH grubunda apopitoziste %67, rFSH grubunda %79'luk azalma ortaya çıkmakta ve intratestiküler testosteron düzeyi normale inmektedir.

Varikozeldeki ısı artışı ile apopitozis arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Lue ve arkadaşlarının çalışmasında varikozelin neden olduğu ısı artışının, hücreye ve evreye özgül olarak apopitozise neden olduğu ileri sürülmektedir (51). Semifer tübül epitelinin ısı artışına ve soğutma gibi faktörlere olan duyarlılığı sonucu da germ hücrelerinde apopitoziste değişiklik gözlenebilir. Kriptorşidi modelinde de benzer durumun gözlenmesi, ısı etkili mediyatörleri gündeme getirmiştir. Bunlardan en bilineni *“heat shock protein”*ler (HSP70-2) olup, sperm hücreleri üzerinde dağılım göstermekte ve ısı ile upregüle olmaktadır (52). Ancak, varikozel patofizyolojisinde *“heat shock protein”*lerin rolü henüz bilinmemektedir.

Apopitozisle ilgili son durum ise toksik ajanlardır. Toksik bir madde olan 2-metoksi etanol, etilen glikol eter ve bunların yan ürünü 2-metoksiasetik asit gibi toksik maddelerin hayvan deneyle-

rinde apopitozise yol açarak spermatosit ölümüne neden olduğu bilinmektedir (53). Ayrıca, varikozelde toksik adrenal metabolitlerin internal spermatik vene reflüsü söz konusudur. Buna ek olarak, varikozeli olan erkeklerde oligospermi, sigara içenlerde içmeyenlere göre 10 kat daha fazla görülmektedir. Spermatogenezle ilgili bir diğer toksik ajan olarak kadmiyum suçlanmaktadır. Varikozeli olan erkeklerde, ağır sigara içicilerindekine benzer şekilde seminal plazma ve testiküler kadmiyum düzeyleri yüksek bulunmuştur (54). Kadmiyum ve apopitozis arasındaki ilişki konusunda da bazı çalışmalar bulunmaktadır. Ratlara kadmiyum klorid uygulanması DNA'da *“merdiven paterni”* şeklinde karakteristik apopitozise neden olmaktadır. Varikozeli olan erkeklerin testis biyopsilerinde de, semifer tübül başına apopitotik hücre oranıyla kadmiyum birikimi arasında korelasyon gösterilmiştir. Normal spermatogenez olan varikozelli hastalarla karşılaştırıldığında, hipospermatogenez olan varikozelli hastaların testis biyopsisinde kadmiyum düzeyleri ve apopitotik hücreler belirgin olarak daha yüksek çıkmaktadır. Bu hastalara varikozektomi uygulandığında seminal parametrelerde iyileşme ve gebelik oranlarının daha düşük çıkması, varikozel patofizyolojisi için kadmiyum toksitesini gündeme getirebilir.

Sonuçta testiküler fizyolojiyi bozan ekzojen stimulanların varlığında fizyolojik olmayan düzeyde apopitozis gerçekleşir ve klinik olarak spermatogenezde bozulma ve infertilite oluşabilir (46).

Kaynaklar

1. Kendirci M, Miroğlu C. Varikozel fizyopatolojisi. Erkek Reprodüktif Sistem Hasta-

- lıkları ve Tedavisi. Türk Androloji Derneği. 2004;427-46.
2. Akbay E, Çayan S, Doruk E, et al. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. BJU Int. 2000;86:490-3.
 3. Naughton CK, Nangia AK and Agarwal A. Varicocele and male infertility: Part II. Hum Rep Update. 2001;7:473-81.
 4. Shiraishi K, Matsuyama H, Takihara H. Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology. Int J Urol. 2012;19:538-50.
 5. Comhaire F, Kannen M, Nahourn C. Radiological anatomy of the internal spermatic vein(s) in 200 retrograde venograms. Int J Androl. 1981;4:379-87.
 6. Braedel HU, Steffens J, Ziegler M, et al. A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. J Urol. 1994;151:62-6.
 7. Grillo-Lopez AJ. Primary right varicocele. J Urol. 1971;105:540-1.
 8. Salama N, Bergh A, Damber JE. The changes in testicular vascular permeability during progression of the experimental varicocele. Eur Urol. 2003;43:84-91.
 9. Çayan S, Akbay E, Bozlu M, Doruk E, Erdem E, Acar D, Ulusoy E. The effect of varicocele repair on testicular volume in children and adolescent with varicocele. J Urol. 2002;168:731-4.
 10. WHO: The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. Fertil Steril. 1992;57:1289-93.
 11. Turner TT, Brown KJ and Spann CL. Testicular intravascular volume and microvessel mitotic activity: effect of experimental varicocele. J Androl. 1993;14:180-6.
 12. Hurt GS, Howards SS and Turner TT. Repair of experimental varicoceles in the rat. Long term effects on testicular blood flow and temperature and cauda epididymal sperm concentrations and motility. J Androl. 1986;7:271-6.
 13. Li H, Dubocq F, Jiang Y, et al. Effect of surgically induced varicocele on testicular blood flow and Sertoli cell function. Urology. 1999;53:1258-62.
 14. Grasso LF, Pepe P, Panella P, et al. Volumetric evaluation of spermatic vessels with echo color Doppler in patients with idiopathic varicocele. Minerva Urol Nefrol. 1997;49:179-82.
 15. Turner TT, Miller DW. Protein synthesis and secretion by the rat seminiferous tubule in vivo not affected by experimental varicocele. J Urol. 1996;156:1881-7.
 16. Mieusset R and Bujan L. Testicular heating and its possible contribution to male infertility: a review. Int J Androl. 1995;18:169-84.
 17. Goldstein M and Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicoceles. J Urol. 1989;142:743-5.
 18. Lund L and Nielsen KT. Varicocele, testis and testicular temperature. Br J Urol. 1996;78:113-5.
 19. Salisz JA, Kass EJ and Steinert BW. The significance of elevated scrotal temperature in an adolescent with a varicocele. Adv Exp Med Biol. 1991;286:245-51.
 20. Lerchl A, Keck C, Spiteri-Grech J, et al. Diurnal variations in scrotal temperature of normal men and patients with varicocele before and after treatment. Int J Androl. 1993;16:195-200.
 21. Sofikidis N and Miyagawa I. Left adrenalectomy in varicocele rats does not inhibit the development of varicocele-related physiologic alterations. Int J Fertil Menopausal Study. 1993;38:250-5.
 22. Fujisawa M, Yoshida S, Kojima K, et al. Biochemical changes in testicular varicocele. Arch Androl. 1989;22:149-59.
 23. Namiki M, Nakamura M, Okuyama A, et al. Influence of temperature on the function of Sertoli and Leydig cells of human testes. Fertil Steril. 1987;47:475-80.
 24. Sweeney TE, Rozum JS, Desjardins C, et al. Microvascular pressure distribution in the hamster testis. Am J Physiol. 1991;260:1581-9.
 25. Hsu HS, Chang LS, Chen MT, et al. Decreased blood flow and defective energy metabolism in the varicocele-bearing testicles of rats. Eur Urol. 1994;25:71-5.
 26. Shafik A and Bedeir GAM. Venous tension patterns in cord veins. I In normal and varicocele individuals. J Urol. 1980;123:383-5.
 27. Tefekli A, Çayan S, Uluocak N, Poyanlı A, Alp T, Kadioğlu A. Is selective internal spermatic venography necessary in detecting re-

- current varicocele after surgical repair? *Eur Urol.* 2001;40:404-8.
28. Turner TT and Lopez TJ. Effect of experimental varicocele requires neither adrenal contribution nor venous reflux. *J Urol.* 1989;142:1372-5.
29. Rajfer J, Turner TT and Rivera F. Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicocele in rats. *Biol Reprod.* 1987;36:933-7.
30. Ghosh PK and York JP. Changes in testicular testosterone and acid and alkaline phosphatase activity in testis and accessory sex organs after induction of varicocele in Noble rats. *J Surg Res.* 1994;56:271-6.
31. Kazama T. Effect of experimental varicocele on rat Leydig cell function. *Nippon Hinyok Gak Zasshi.* 1995;86:308-15.
32. Çayan S, Kadioğlu A, Orhan I, Kandıralı E, Tefekli A, Tellaloğlu S. The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int.* 1999;84:1046-9.
33. Hudson RW, Perez-Marrero RA, Crawford VA et al. Hormonal parameters of men with varicocele before and after varicocelectomy. *Fertil Steril.* 1985;43:905-9.
34. Fujisawa M, Hayash A, Imanishi O, et al. The significance of gonadotrophin-releasing hormone test for predicting fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril.* 1994;61:778-82.
35. Hadziselimovic F, Leibundgut B, Da Runga, et al. The value of testicular biopsy in patients with varicoceles. *J Urol.* 1986;135:707-10.
36. Jarrow JP and Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J Urol.* 1992;148:1805-7.
37. Turner TT, Jones CE and Roddy MS. Experimental varicocele does not affect the blood-testis barrier, epididymal electrolyte concentration or testicular blood gas concentration. *Biol Reprod.* 1987;36:926-2.
38. Lombardo F, Gandini L, Lenzi A, Dondero F. Antisperm immunity in assisted reproduction. *Journal of Reproductive Immunology.* 2004;62:101-9.
39. Virgil P, Wohler C, Bustos-Obregon E, et al. Assessment of sperm function in fertile and infertile men. *Andrologia.* 1994;26:55-60.
40. Singh R, Hamada AJ, Bukavina L, Agarwal A. Physical deformities relevant to male infertility. *Nat Rev Urol* 2012;9:156-74.
41. Aitken RJ and Fisher H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefits and risk. *Bioassays.* 1994;16:259-67.
42. Alkan İ, Şimşek F, Haklar G, et al. Reactive oxygen species production by spermatozoa of patients with idiopathic infertility. *J Urol.* 1997;157:140-3.
43. Hendin BN, Kolletts PN, Sharma RK, et al. Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J Urol.* 1999;161:1831-4.
44. Köksal IT, Tefekli A, Usta M, et al. The role of reactive oxygen species in testicular dysfunction associated with varicocele. *BJU Int.* 2000;86:549-52.
45. Sinha Hikim A P, Wang C, Lue Y, Johnson L, Wang X-H, Swerdloff RS. Spontaneous germ cell apoptosis in humans: evidence for ethnic differences in the susceptibility of germ cells to programmed cell death. *J Clin Endoc and Metab.* 1998;83:152.
46. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis. A basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;26:239-45.
47. Tek M, Çayan S, Yılmaz N, Oğuz I, Erdem E, Akbay E. The effect of vascular endothelial growth factor on spermatogenesis and apoptosis in experimentally varicocele-induced adolescent rats. *Fertil Steril.* 2009;91:2247-52.
48. Huckins C. The morphology and kinetics of spermatogonial degeneration in normal adult rats: an analysis using a simplified classification of germinal epithelium. *Anat Rec.* 1998;190:905-26.
49. Lin WW, Lamb DJ, Wheeler TM, et al. Apoptotic frequency is increased in spermatogenic maturation arrest and hypospermatogenic states. *J Urol.* 1997;158:1791-3.
50. Zini A, O'Bryan MK, Magid MS, Schlegel PN. Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human testis, epididymis, and vas deferens suggests a possible role for nitric oxide

- in spermatogenesis, sperm maturation, and programmed cell death. *Biol Reprod.* 1996;55:935-41.
51. Lue YH, Sinha-Hikim AP, Swerdloff RS, et al. Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: role of intratesticular testosterone on stage specificity. *Endocrinology.* 1999;140:1709-17.
 52. Miller D, Brough S and Al-Harbi O. Characterization and cellular distribution of human spermatozoal heat shock proteins. *Hum Rep.* 1992;7:637-45.
 53. Brinkworth MH, Weinbauer GF, Bergmann M, Nieschlag E. Apoptosis as a mechanism of germ cell loss in elderly men. *Int J Androl.* 1997;20:222-8.
 54. Benoff S, Hurley IR, Barcia M, et al. A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility. *Fertil Steril.* 1997;67:336-47.
 55. Rosenfeld Media UX Person: John Yesko, 2001.

Varikoselde Tanı

Dr. Halil Çiftçi

Varikosel testisi drene eden spermatic kord içinde plexus pampiniformis venlerinin elongate, dilate ve tortuöze hal alması sonucu, venöz dolaşımında reflü olması olarak tanımlanmaktadır (1,2). Varikosel görülme sıklığı on yaş altındaki bireylerde yaklaşık %1 iken, genel erkek popülasyonda %15-20, primer infertillerde %21-41 ve sekonder infertil olanlarda ise %75-81'dir (3,4). Varikosel ilerleyici testis hasarı ile seyreder. Testis gelişiminde gerileme, Leydig hücre fonksiyonunda azalma ve spermatogenezde bozulma ile erkek infertilitesinin saptanan en sık sebeplerinden biridir (5,6).

Varikosel tanısında fizik muayene, skrotal ultrasonografi, renkli Doppler ultrasonografi, venografi, termografi, sintigrafi ve manyetik rezonans anjiyografi gibi yöntemler kullanılmasına rağmen, varikoselin tanısı fizik muayene ile konulur ve tanı için ek görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur. Ancak fizik muayeneyi güçleştiren durumların varlığında örneğin testisleri skrotumun üst tarafında olan hastalar, küçük skrotum kesesine sahip hastalar, skrotal hassasiyet, fizik muayenede zorluk yaratan anatomik özellikler (Şişmanlık, birlikte hidrosel varlığı gibi), kremaster hiperref-

leksisi, grade'i düşük varikosel ile daha önce geçirilmiş skrotal cerrahi nedeniyle muayene zorluğu gibi durumlarda ek tanı yöntemleri gerekli olabilmektedir (5,7,8). Fizik muayenede tespit edilememiş, ancak radyolojik yöntemlerle tanı konulmuş varikosele "subklinik varikosel" denilmektedir. Sağlıklı ve fertil bireylerde %35-62 oranında bulunan subklinik varikoselin tedavi edilmesinin seminal parametreler ve gebelik oranları üzerindeki etkisi kesin olarak ispatlanmış değildir. Bugünkü veriler subklinik varikoselin tedavi edilmemesi gerektiği yönündedir (5,7,9). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre varikosel tanısı klinik muayene ile konulur ve renkli Doppler ultrasonografi ile teyit edilebilir. Eğer tedavi antegrad veya retrograd skleroterapi veya embolizasyon ile yapılacaksa tanı radyolojik tetkikle onaylanmalıdır (10).

Fizik Muayene

Fizik muayene varikosel değerlendirmesinin temel taşı oluşturup ayakta ve yatar pozisyonda sıcak bir odada yapılmalıdır. Fizik muayeneyi kolaylaştırma adına başlangıçta, dartos kası ve kremasterik kasların gevşemesi için skro-

tum bir ısıtma pedi ile ısıtılabilir. Skrotal muayene ilk hasta supin pozisyonda iken yapılmalıdır. Skrotumda asimetri, damarlarda genişleme ve kıvrımlanma olup olmadığı gözle kontrol edilir. Daha sonra spermatik kord ve testisi değerlendirmek için palpasyon yapılır. Bu noktada, valsalva manevrası öncesi ve valsalva manevrası sırasında muayene ayakta tekrarlanır. Hastada ayakta valsalva manevrası sırasında veya valsalva manevrası olmaksızın pampiniform pleksusta her hangi bir tortüozite veya genişlemenin görülmesi ya da palpe edilmesi varikozel tanısını koydurur (9). Klinik varikozelin muayene bulgularına göre derecelendirilmesinde 1970 yılında Dubin ve arkadaşları tarafından yapılan derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (11). Buna göre:

Derece (Grade) I varikozel; İstirahatte pampiniform pleksusta her hangi bir genişleme olmadan sadece valsalva manevrası sırasında pampiniform pleksusun palpe edilebilmesidir.

Derece (Grade) II varikozel; Hasta valsalva manevrası olmadan ayakta istirahat halinde iken pampiniform pleksusun palpe edilmesi, ama gözle görülmemesidir.

Derece (Grade) III varikozel; Hasta valsalva manevrası olmadan ayakta istirahat halinde iken pampiniform pleksusun palpe edilmesi ve skrotum cildinde venlerin solucan benzeri şekilde gözle görünmesidir.

Subklinik varikozel: İstirahat halinde veya valsalva manevrası ile palpe edilmeyen veya görülmeyen, sadece radyolojik yöntemlerle tespit edilen varikozeldir.

Tüm olgularda varikozel muayenesi sırasında testis muayenesi de yapılmalıdır. Etkilenen testis alışılmışın dışında yumuşak olabilir. Ancak bunun variko-

zelle ilişkisi tam olarak ortaya konulmuş değildir. İki taraflı testis hacmi analizi önemli olmakla birlikte, uygun analiz yöntemi ile ilgili fikir birliği yoktur. Testisin uzunluk, genişlik ve derinlikleri ölçülüp elips formülüne göre (Uzunluk x genişlik x derinlikler x 0.52 = volüm) volümü hesaplanabilir. Orkidometre, belirli volümlerde ahşap elipslerden oluşturulmuş bir tesbihtir. Testisin büyüklüğüne benzer elipsin volümü, testis volümü olarak kabul edilir. Testis volümü erişkinlerde 20 ml'den fazla değildir. Buna alternatif olarak ultrasonik olarak yerleştirilen üç boyutlu elektronik kaliperlerin hesaplanması ile testis volümü hesaplanabilir. Bunun için en yaygın olarak Lambert formülü (0.71 x (uzunluk x genişlik x derinlik) kullanılmaktadır (12).

Skrotal Ultrasonografi

Skrotal ultrasonografi varikozel tanısı için fizik muayenenin belirsiz olduğu, örneğin skrotumun küçük, hastanın obez ya da hastanın önceden skrotal cerrahi geçirmesi durumlarında endikedir. Bununla birlikte şüpheli varikozeli olan subfertil erkeklerde skrotal ultrasonografinin rutin kullanımı pek önerilmemektedir. Skrotal ultrasonografi öncelikle yatar pozisyonda, sonrasında ayakta ve valsalva manevrasıyla yapılır. Testis, epididim ve spermatik kordun incelenmesi ve infertilitenin araştırılmasında değerli bilgiler vermektedir. Pleksus pampiniformisi oluşturan venlerin çapının dinlenme anında ve valsalva manevrası sırasında ölçülmesi varikozel tanısı hakkında bilgi vermektedir (13). Buradaki kriter venlerin çapı olmakla beraber bu konuda henüz belirgin bir konsensüs sağlanmış değildir. Bir çalışmada supin pozisyonda pleksus pampiniformiste üç

veya daha fazla venin bulunması ve bu venlerin en az birinin 3 mm'den fazla bulunması ile subklinik varikozel tanısının konulabileceği ifade edilmiştir (14), bir başka çalışmada ise dinlenme anında ölçülen ven çapının valsalva manevrası sırasında bir mm artması durumunda subklinik varikozel tanısının konulabileceği rapor edilmiştir (15). Kısacası skrotal ultrasonografide testise bitişik ane-koik tübüler yapıların varlığı, pleksus pampiniformiste ikiden fazla venin bulunması ve bu venlerden en az birinde valsalva manevrası sonrasında ven çapının 2-3 mm'den büyük olması subklinik varikozel tanısını koydurmaktadır (13).

Renkli Doppler Ultrasonografi

Renkli Doppler ultrasonografi (RDU) ile varikozel tanısının temel mantığı venografide olduğu gibi valsalva manevrası sırasında veya sonrasında internal spermatik vende reflünün saptanmasıyla konulmasıdır (9). Bununla birlikte pampiniform pleksus ve spermatik venlerde kan akım parametrelerini ve boyutunu ölçerek varikozelin anatomik ve fizyolojik yönlerini de tanımlar (16). Bu nedenle RDU'nin varikozel tanısındaki sonuçlarının hem klinik hem de venografi bulgularıyla uyum içinde olduğu rapor edilmektedir. RDU yapılan çalışmalarda varikozel'in tanısı için reflü,

1. Kısa reflü; Valsalva manevrası sırasında internal spermatik vene bir saniyeden kısa süren reflüdür.
2. İntermitant veya orta derecede reflü; Valsalva manevrası sırasında internal spermatik vene iki saniyeden az süren reflüdür.
3. Kalıcı veya sürekli reflü: Valsalva manevrası sırasında internal spermatik vene iki saniyeden daha uzun süren reflü olarak sınıflandırılmıştır.

Kısa, intermittant veya orta derecede reflünün fizyolojik olduğu, kalıcı veya sürekli reflünün ise tanıda anlamlı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca RDU ile reflünün derecesine göre de sınıflandırma yapılabilir. Statik reflü grade I, aralıklı reflü grade II ve sürekli reflü de grade III olarak sınıflandırılabilir (13,17).

Venografi

İlk kez 1966'da Ahlberg tarafından tanımlanan venografi halen altın standart olarak kabul edilmiş olmasına rağmen, invaziv bir yöntem olup, zaman alıcıdır (18). Sağ femoral veya sağ internal juguler ven yoluyla yapılır. Venografide vena spermatika internada valsalva manevrası sırasında reflü olması tanı koydurucudur. Marsmann ve arkadaşları venografide reflünün derecesini 0-5 arası olarak sınıflandırmışlardır. Buna göre Grade 0'da reflü yok, grade 1-5 arasında ise reflü var olup sırasıyla üst lomber bölgeye, alt lomber bölgeye, üst pelvik, alt pelvik ya da spermatik venin inguinal parçasına reflü olması olarak sıralanabilir (13,19). Venografi, venöz drenajı tespit için nüks spermatik venlerin anatomik lokalizasyonunu göstermede, skleroterapi veya embolizasyon ile aynı anda varikozel tedavisi yapılacaksa önerilebilmektedir (10).

Termografi

Sağlıklı erkeklerde skrotal sıcaklık vücut sıcaklığından 3-4 °C derece daha düşüktür. Testis ısısının artışı iki nedene bağlıdır. Çevre ısısının değişimi sonucu testis ısısının da artmış olması ya da varikozel'e bağlı olarak artan intratestiküler reflüye bağlı artan testiküler ısıdır. pampiniform pleksusa reflü sonucu testis dokusunda artan hipertermi ve hipoksi

sonucu infertilite oluşabildiği rapor edilmiştir (20). Varikoselin tanılarında biri olan termografi varikoselli tarafta artan ısının tespitine dayanmaktadır. Bu ısı aratışının değerlendirilmesinde çok hassas infrared kamera kullanılarak skrotal deri yüzeyi boyunca sıcaklık farkı ölçen yöntem ya da farklı sıcaklıklara ayarlanmış termostripler kullanılarak yapılan yöntemdir. Hasta normal oda sıcaklığında 10 dakika ayakta ve skrotumu açık bir şekilde bekletilir, daha sonra stripler skrotal dokuya temas ettirilir. Her iki skrotum arasında 1 °C farklılık tanı koydurucudur. Bu tanı yöntemi düşük dereceli varikosellerin tanısında ayrıca operasyon sonrası başarıyı doğrulama adına bir takip yöntemi olarak kullanılabilir (21).

Sintigrafi

Tc99m (Teknesyum 99m) bileşenlerini kullanarak skrotumdaki venöz göllenmenin sintigrafik yöntemlerle incelenmesi 1980'lerin başında heyecanla karşılanmıştı. Fakat zamanla tekniğin zaman alıcı ve düşük hassasiyete sahip olması kullanımını sınırlandırdı. Son zamanlarda yapılan dinamik varikosel sintigrafisi ile ilgili çalışmalar, subklinik varikosellerin tanısında umut verici olmuştur (13,21).

Manyetik Rezonans Anjiyografi

Manyetik rezonans görüntüleme çok nadir olarak sağ taraftaki obstrüktif kitlerin değerlendirilmesinde, spermatik venografide kontrast maddeye karşı olan allerjik durumlarda ve tekrarlayan varikosellerde önerilebilmektedir (13).

Kaynaklar

1. Cariati M, Pieri S, Agresti P, Cariati M, Candido DF, Damiani G, Marzano D. Diagnosis

of right-sided varicocele: A retrospective comparative study between clinical examination, Doppler findings, US imaging and vascular anatomy at phlebography. *Eur J Radiol.* 2011 Jun 9.

2. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol.* 2011;60:796-808.
3. Miyaoka R, Esteves SC. A critical appraisal on the role of varicocele in male infertility. *Adv Urol.* 2012;2012:597495.
4. Esteves S. C, Miyaoka R, Agarwal A, An update on the clinical assessment of the infertile male, *Clinics.* 2011;66:691-700.
5. Çayan S, Kadioğlu A. varikoselin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Türk Üroloji Dergisi:* 2005;31:57-63.
6. Guo SJ, Sun ZJ, Li W. New insights about the early diagnosis of fertility impairment in varicoceles: the DNA repair gene example. *Med Hypotheses.* 2012;78:536-8.
7. Miyaoka R, Esteves SC. A critical appraisal on the role of varicocele in male infertility. *Adv Urol.* 2012;2012:597495.
8. Pilatz A, Altinkilic B, ohler E. K, Marconi M, Weidner W, "Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele?" *World Journal of Urology.* 2011;29:645-50.
9. Stahl P, Schlegel PN. Standardization and documentation of varicocele evaluation. *Curr Opin Urol.* 2011;21:500-5.
10. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G.R, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H. Male infertility. *EAU.* 2012:30-1.
11. Dubin and R. D. Amelar, "Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele," *Fertility and Sterility.* 1970;218:606-9.
12. Julia Spencer Barthold, MD. *Abnormalities Of The Testis And Scrotum And Their Surgical Management.* Cambell Walsh Urology, Tenth Edition. 2012;3574-6.
13. Beddy P, Geoghegan T, Browne RF, Torregiani WC. Testicular varicoceles. *Clin Radiol.* 2005;60:1248-55.

14. MacClure RD, Hricak H. Scrotal ultrasound in the infertile man: Detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles. *J Urol.* 1986;135:711-5.
15. Kondoh N, Meguro N, Matsumiya K, Namiki M, Kiyohara H, Okuyama A. Significance of subclinical varicocele detected by scrotal sonography in male infertility: a preliminary report. *J Urol.* 1993;150:1158-60.
16. Kim TB, Chang JH, Yoon SJ, Kim SW. Hydrodynamic relationship between color Doppler ultrasonography findings and the number of internal spermatic veins in varicoceles. *Yonsei Med J.* 2012;53:386-92.
17. Kocakoc E, Serhatlioglu S, Kiris A. Color Doppler sonographic evaluation of interrelations between diameter, reflux and flow volume of testicular veins in varicocele. *Eur J Radiol.* 2003;47:251-6.
18. Ahlberg NE, Bartley O, Chideke N. Phlebography in varicocele seroti. *Acta Radiol Diagn Stockl.* 1966;4:517-28.
19. Marsmann JWP. Clinical versus subclinical varicoceles: Venographic findings and improvement of fertility after embolisation. *Radiology.* 1985;155:635-42.
20. Mariotti A, Di Carlo L, Orlando G, Corradini ML, Di Donato L, Pompa P, Iezzi R, Cotroneo AR, Romani GL, Merla A. Scrotal thermoregulatory model and assessment of the impairment of scrotal temperature control in varicocele. *Ann Biomed Eng.* 2011;39:664-73.
21. Kulis T, Kolaric D, Karlovic K, Knezevic M, Antonini S, Kastelan Z. Scrotal infrared digital thermography in assessment of varicocele-pilot study to assess diagnostic criteria. *Andrologia.* 2012;44:780-5.

Varikoselin Tedavi Endikasyonları, Tedavi Yöntemleri, Prognostik Faktörler ve Komplikasyonları

Dr. Evren Süer, Dr. Önder Yaman

Pampiniform pleksusu oluşturan venlerin anormal dilatasyonu olarak bilinen varikoselin erkeklerdeki insidansı, anormal sperm parametrelerine sahip olanlarda %25.4 ve normal sperm parametrelerine sahip olanlarda ise %11.7 oranındadır (1). Varikosel, fizik muayene sırasında tesadüfen saptanabilirken, kendini infertilite ve skrotal ağrı ile de gösterebilir. Gorelick ve arkadaşları'nın 1099 olguluk serisinde primer ve sekonder infertil hastalarda palpabl varikosel oranları sırasıyla %35 ve %81 olarak bulunmuştur (2). Witt ve arkadaşları da yine benzer bulgular elde etmişlerdir. Bu araştırmacılar varikoselin progresif ve zamana bağlı olarak testis fonksiyonlarını bozduğunu belirtmişlerdir (3).

Varikosel sık olarak görülmesine rağmen erkek infertilitesi üzerindeki rolü hala tartışmalıdır. Benzer şekilde, bu hastalarda uygulanacak olan tedaviler ve bu tedaviler sonrası elde edilecek sonuçlar açısından net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Özellikle in-vitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme teknikleri-

nin (YÜT) yaygınlaşması varikosel tedavisinin daha geri plana atılmasına neden olmuştur. Bu bölümde, varikosel tedavisinin endikasyonları, tedavi yöntemleri ve tedavide başarıyı öngörmemizi sağlayacak faktörler değerlendirilecektir. Ayrıca, uygulanacak tedavilerden sonra gelişecek komplikasyonlar ve bu komplikasyonlara karşı nasıl bir yaklaşımda bulunulması gerektiği de tartışılmıştır.

Tedavi Endikasyonları

Varikosel'in en önemli tedavi endikasyonlarından biri infertilitedir. Tedavi planlamadan önce infertiliteyi açıklayacak başka bir hastalık olmadığından ve eşin normal fertilitate potansiyeline sahip olduğundan emin olunmalıdır. Amerikan Üroloji Derneği'ne (AUA) bağlı "The Male Infertility Best Practice Policy Committee" tarafından varikosel operasyonu önerilmeden aşağıdaki 4 faktörün birarada olması gerektiği belirtilmektedir (4). Bu faktörler:

1. Kadın partnerin normal fertilitate veya düzeltililebilir bir infertilite nedenine sahip olması,

2. Çiftte görülen infertilitenin belgelenmiş olması,
3. Varikoselin palpabl veya şüpheli ise ultrason ile gösterilebilir olması,
4. Hastanın sperm parametrelerinde veya sperm fonksiyon testlerinde bir ya da daha fazla anomali gözlenmesi.

Varikoseli ve anormal sperm parametreleri olup çocuk sahibi olmayı daha ileri dönemde düşünen erkekler de varikosel tedavisi için adaylar arasındadır. Bu hastalarda varikoselin progresif bir seyir izleyip sekonder infertiliteye neden olabileceği akılda tutulmalıdır (5,6). Varikoseli olup normal sperm parametreleri olanlarda tedavi endikasyonu mevcut olmayıp yıllık semen analizi önerilmelidir.

Standart ürolojik yaklaşımda ağrı ile birliktelik gösteren varikosellerde cerrahi önerilmektedir (7). Varikosele bağlı olarak görülen ağrı künt bir ağrı olup genelde hastalar tarafından çekme ya da ağırlık hissi olarak tarif edilmektedir (8,9). Bu hastalara ilk etapta konservatif olarak yaklaşılmalı (Skrotal elevasyon, anti-inflamatuar ve analjezikler) ve ağrının olası diğer nedenleri araştırılmalıdır. Varikoselektomi ile ağrının azalması veya tamamen ortadan kalkması birçok seride yüksek başarı oranları ile bildirilmiştir (9-11). Burada, operasyonun plasebo etkisi ve hastaların cerrahlara operasyon sonrası daha iyi sonuç bildirmeye meyilli olması diğer sebeplerdendir.

Düşük testosteron seviyesi varikoselektomi için standart bir endikasyon olmasa da birçok klinisyen tarafından rölatif bir endikasyon olarak görülmektedir. Varikoselin Leydig hücre fonksiyonları üzerine olumsuz etki gösterdiği ve varikoselektomi ile bu olumsuz etkinin ortadan kaldırılabilmesi gösterilmiştir (12,13). Operasyon öncesi ve sonrası serum testosteron değerlerinde belirgin ar-

tış gösterilmiştir (13,14). Özellikle palpabl varikoseli olan hastalarda varikoselektomi ile gelecekte oluşabilecek androjen yetersizliğine karşı önlem alınabileceği ve testosteron replasman ihtiyacının azaltılabileceği düşünülmüştür.

Adölesanlarda varikosel hastasına yaklaşım belirgin değişim göstermektedir. Varikosel bu dönemde ağrıya çok fazla neden olmamakta, daha çok kontroller sırasında tanı almaktadır. Adölesanlarda erken dönemde varikoselektomi yapılmasının gelecekte fertilité üzerine olumlu etki yapip yapmayacağı net bir sonuca bağlanmış değildir. Temel tedavi endikasyonu testis boyutunun karşı testise göre %10-20 arasında (veya 2 ml) daha küçük hacimde olmasıdır. İki taraflı palpabl varikosel, fertilitéyi gelecekte etkileyebilecek ek bir patolojinin varlığı, geç dönem adölesanlarda bozuk semen parametreleri ve nadiren semptomatik varikosel tedavi endikasyonu olarak kabul görebilir. Belirgin varikoseli olması ve özellikle çocuklarının gelecekteki fertilitési yönünden kaygı taşıyan ebeveynlerle operasyonun fayda ve zararları tartışılmalıdır.

Prognostik Faktörler

Varikosel patogenezini kesin olarak anlamadan bu konuda spesifik algoritmeler geliştirmek çok kolay gözükmemektedir. Buna benzer olarak, varikoseli olup infertilite riski taşıyan çiftleri belirlemede zor olacaktır. Birçok çalışma klinisyenlere varikoseli olan hastaları değerlendirirken dikkat edilmesi gereken noktaları belirlemiştir.

Dubin ve Amelar (15) isimli araştırmacılar 1970 yılında, varikosel boyutunun varikoselektomi sonrası elde edilen sonuçlar üzerinde etkisinin olmadığını bildirmelerine rağmen son yıllarda gün-

cel olarak sunulan veriler boyutun, en azından varikoselektomi sonuçları gözönüne alındığında önemli olduğunu bildirmektedir. Steckel ve arkadaşları 1993 yılında 83 infertil erkek hastanın değerlendirildiği bir çalışma gerçekleştirmiştir (16). Bu çalışmada, üç aşamalı varikoselektomi dereceleme sistemi kullanılmış ve cerrahi öncesi ve sonrası sperm parametreleri değerlendirilmiştir. Grade III varikoseli olanlarda fertilité indeksindeki artış %128 iken, bu değer Grade I için %27 ve Grade II için ise %21 olarak belirlenmiştir. Gebelik oranlarında ise herhangi bir fark elde edilememiştir. Bu çalışma sonucuna göre büyük dereceli varikoseli olan hastalarda sperm sayısı ve motilité gibi preoperatif semen parametreleri daha düşük olup postoperatif dönemde daha belirgin fayda görmektedir. Diğer araştırmacılarda yaptıkları çalışmalarla bu sonuçları doğrulamışlardır (17-20).

İki taraflı varikosel diğer bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Scherr ve Goldstein, 1999 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada prospektif olarak solda Grade II ve III varikoseli olan ve sağda palpabl grade I varikoseli olan 91 hastada tek taraflı ve iki taraflı mikroskobik varikoselektomiye karşılaştırmışlardır (21). Motil sperm sayısı iki taraflı cerrahi yapılan grupta %96 oranında artmış tek taraflı cerrahi yapılan grupta ise %43 oranında artış göstermiştir ($p<0.05$). Bu çalışmanın sonucuna göre grade I varikoseli olanlar da dahil olmak üzere varikoselin sperm parametreleri üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği belirtilmiştir. Pasqualotto ve arkadaşları da 2005 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada bu sonuçları doğrulamıştır (22).

Subklinik varikosel değerlendirilecek diğer bir konu başlığı olarak önümüzde

durmaktadır. Bu konuda net bir cevap verebilmek için Jarow ve arkadaşları 36 subklinik varikosel ve 39 klinik varikoseli olan hastayı karşılaştırmışlardır (19). Postoperatif dönemde semen analizinde belirgin düzelme subklinik grupta %41 ve klinik grupta ise %67 olarak tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu çalışmaya göre subklinik varikosel tedavisinin sonuçlarının sorgulanması gerektiği bildirilmiştir. Subklinik varikoseli olan hastalarda venöz çap eşik değeri 2.7 mm yerine 3 mm olarak alındığında varikoselektomi ile belirgin düzelme olabileceğini göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, Yamamoto ve arkadaşları 85 subklinik varikosel hastasını internal spermatik venin yüksek ligasyonu ile herhangi bir tedavi uygulanmayan hastalarla karşılaştırarak değerlendirmiştir (23). Tedavi grubunda ilk yıl içinde sperm konsantrasyonu ve total motil sperm sayısı daha fazla olsa da gebelik oranlarında herhangi bir fark elde edilememiştir.

Tedavi Yöntemleri

Erkek infertilitesi için en sık olarak uygulanan cerrahi tedavi yöntemi varikoselektomidir. Uygulanacak olan tedavi yöntemi ile gelecekte gelişebilecek fertilité tablosunun önlenmesi ve/veya giderilmesi amaçlanmaktadır. Bu tedavi yöntemlerini değerlendirirken başarı oranları ve komplikasyonların değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Tarih boyunca varikosel için birçok tedavi yöntemi denenmiştir. İlk olarak 1900'lü yılların başında açık skrotal girişimler denenmiştir. Bu tedavi yönteminde variköz venler topluca bağlanıp çıkarılmıştır. Bu tedavi yönteminde testiküler arter tam olarak belirlenemeyeceği için testis atrofisi riski mevcut olup tedavi seçeneği olarak kullanılması önerilmemektedir.

Palomo isimli araştırmacı 1949 yılında, internal inguinal halka seviyesinde yapılacak olan bir insizyonu kullanarak varikoselin tedavisini önermiştir (24). Bu yöntem ile eksternal ve internal oblik kaslar ayrılarak internal spermatic ven, en az görülecek olan arter ve ven dallarının bulunduğu seviyede bağlanmaktadır. Palomo, testiküler arterin korunması ile ilgili herhangi bir tanımlama yapmasa da testiküler arteri korumak için birçok modifikasyon tanımlanmıştır. Ancak, testiküler arterin korunması, özellikle çocuklarda yüksek oranda nüks gelişimine neden olmuştur (25,26). Bunun nedeni, muhtemelen arterlerin çevresindeki komünikan venler ve inguinal, retroperitoneal ile kremasterik kollateral venlerdir (27,28). Adölesanlarda retroperitoneal yaklaşım sonrası nüks oranı %15 ile %40 arasında bildirilmektedir (29,30). Kass ve Marcol, Palomo yöntemi ile modifiye yöntemlere göre daha düşük oranda nüks olduğunu bildirmişlerdir (31). Bu yöntemle tüm vakalarda, özellikle de çocuklarda testiküler arteri korumak zor olmaktadır. Sınırlı görüş alanı ise hem kollaterallerin hem de lenfatiklerin tam olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Riccabona ve arkadaşları Palomo yöntemi ile postoperatif dönemde görülen hidrosel oranını %13 olarak bildirmişlerdir (32).

Laparoskopik varikoselektomi aslında retroperitoneal yaklaşımın diğer bir şekli olup açık cerrahi yöntemde mevcut olan avantajlar ve dezavantajları kapsamaktadır. Laparoskop ile internal spermatic damarlar ve vaz deferens internal inguinal halka boyunca izlenebilmektedir. Laparoskop ile sağlanan büyütme ile testiküler arter bu yöntem ile izlenebilmektedir. Tecrübeye göre lenfatiklerde korunabilen yapılarıdır (33). Pa-

lomo operasyonunda tanımlandığı gibi internal spermatic venler aynı seviyeden bağlanmaktadır. Vakaların birçoğunda laparoskop sayesinde testiküler arter korunabilmektedir. Nüks oranlarının açık operasyonda gözlenen orana yakın olması beklenmektedir. Güncel olarak yayınlanan araştırmalarda nüks oranı %3 ile %17 arasında değişim göstermektedir (33,34). Arter ligasyonu yapılan lenfatik koruyucu laparoskopik varikoselektomi ile çocuklarda postoperatif hidrosel gelişim oranı belirgin olarak azalmıştır (33). Ancak, bu yöntemde eksternal spermatic venlere müdahale olasılığının bulunmaması nüks yönünden (%15-20) önemli bir risk taşımaktadır. Majör organ yaralanması gibi bir komplikasyon ihtimali bu tedavi seçeneğini açık yöntemle göre daha riskli kılmaktadır. Mikrocerrahi yöntemlerin 2-3 cm'lik insizyonla birlikte tedavi olanağı sunması, laparoskopisi sırasında port girişlerinin toplam uzunluğundan daha kısa bir insizyon avantajı sağlamaktadır. Yine bu yöntemin diğer bir dezavantajı ise yüksek maliyetidir. Belki iki taraflı varikoseli olan hastalarda bu yöntem kullanılabilir bir seçenek olarak değerlendirilebilir (35,36).

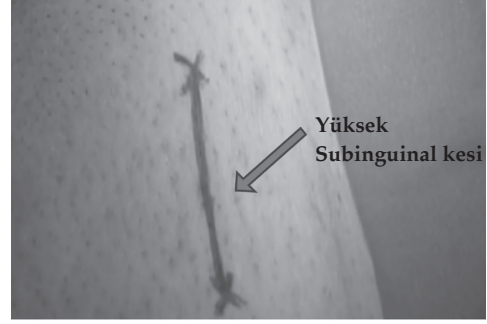
İnguinal yaklaşım ilk olarak İvanis-sevich isimli araştırmacı tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır (37). Bu yöntemle, inguinal kanal üzerinden kesi yapılmakta ve eksternal oblik fasiya açılmaktadır. Spermatic kord, internal spermatic venin kolayca bağlanması için dışarı alınmakta ve gubernaküler ve eksternal spermatic venler gibi kollateral venler araştırılmaktadır. Mikroskopik varikoselektomi için kullanılan subinguinal yaklaşım ise 1985 yılında Marmar ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (38). Bu yöntemin avantajı ise fasiyal insizyonun olmaması sonucu iyileşmenin daha çabuk olmasıdır. An-

cak, cerrah bu yöntemle, daha fazla dalanarak daha komplike bir hal almış olan vasküler yapı ile karşı karşıya kalmaktadır. Dahası, intakt eksternal oblik fasiya artere baskı yaparak pulsasyonun tespit edilmesinde önemli zorluklar yaşatabilmektedir. Her yöntemin avantajları mutlaka değerlendirilmelidir. Obez ve daha önceden inguinal cerrahi geçirmiş hastalarda subinguinal yaklaşım tercih edilen yöntem olmalıdır. İnguinal yaklaşımın avantajı ise eksternal inguinal halkanın açılarak testiküler arterin daha henüz dalanmadan bulunup daha rahat bir şekilde korunabilmesidir. Bu yaklaşım soliter testisi olan hastalarda ve daha önceden inguinal cerrahi geçirmemiş olan prepubertal adölesanlarda uygun bir seçenek olarak gözükmektedir. Bunun nedeni ise çocuklarda testiküler arter çapının küçük olması ve sistemik basıncın düşük olması nedeniyle subinguinal yaklaşımla arter korumanın daha zor olmasıdır.

İnternal spermatic venin radyolojik olarak oklüzyon-embolizasyonu (balon ve koil) veya skleroterapi varikoselin tedavisinde diğer bir alternatiftir. Bu yöntemler, lokal anestezi altında femoral ven üzerinden yapılan küçük bir insizyon ile gerçekleştirilir. Balon oklüzyon ile bildirilen nüks oranları %4 ile %11 arasında değişim göstermektedir (39,40). Nüks görülmesinin ana nedeni küçük kollateral venlerin oklüzyonunun mümkün olmasıdır. Bu nedenle, önemli sayıda hasta varikozel tedavisi için ek girişimlere ihtiyaç duyabilir. Anterior skrotal skleroterapi diğer bir oklüzyon yöntemi olup nüks oranları benzer düzeydedir (41).

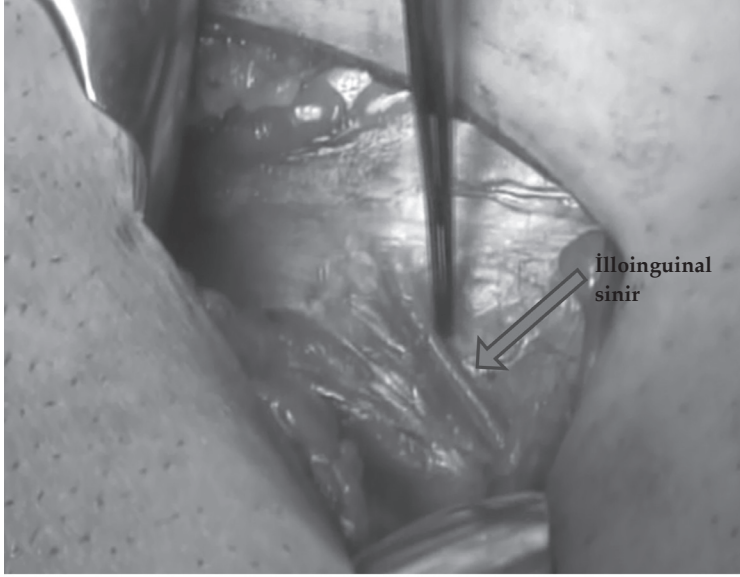
Mikroskopik Subinguinal Varikoselektomi

İlk olarak eksternal inguinal halka, skrotal cilt invajine edilerek tespit edi-

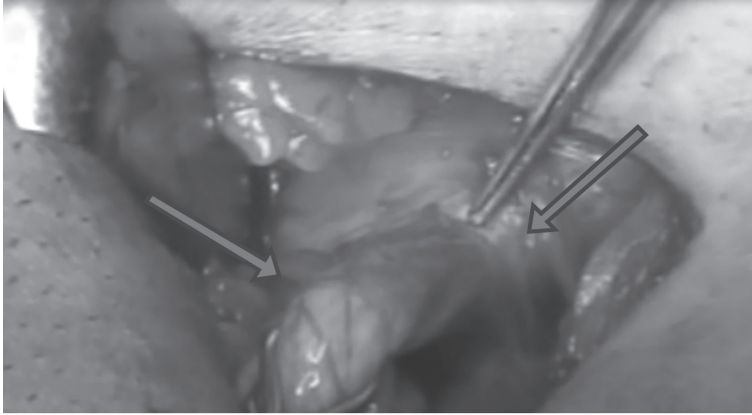


Resim 1. Mikroskopik subinguinal varikoselektomi için 2-3 cm'lik bir insizyon.

lir. Testisin boyutu yapılacak insizyon üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Bunun nedeni ise gubernaküler ven ve eksternal spermatic venlerin daha iyi araştırılabilmesi için testisin doğurtulma gereksinimidir. Genel olarak 2.5 cm'lik bir insizyon yeterli olmakta ve eksternal inguinal halka üzerinden bu insizyon gerçekleştirilmektedir (Resim 1). Camper ve scarpa fasiyası elektrokoter yardımı ile açılır. Bu aşamadan sonra yüzeysel epigastrik ven karşımıza çıkabilmekte, dikkatli olunarak gereksiz kanamalara yol açmadan bu ven kontrol altına alınmalıdır. Ardından kord görüldükten sonra "babcock" pens yardımı ile tutulup insizyona doğru çekilir. İlloinguinal sinir, eksternal inguinal halkadan çıktığı noktada ayrılmalı ve korunmalıdır (Resim 2). Spermatic kordun tabanı fındık tampon ya da parmak yardımı ile ayrılmalı ve kord askıya alınarak cilt hizasına getirilmelidir (Resim 3). Bu aşamada, mikroskop operasyon sahasına taşınır ve en az 8 tercihen 15 kez büyütme göre kalibre edilir (Resim 4). Eksternal ve internal spermatic fasiya açılır ve spermatic kord dikkatlice incelenir. Pulsasyonlara bakılarak testiküler arterin yeri tam olarak tespit edilebilir. Bir



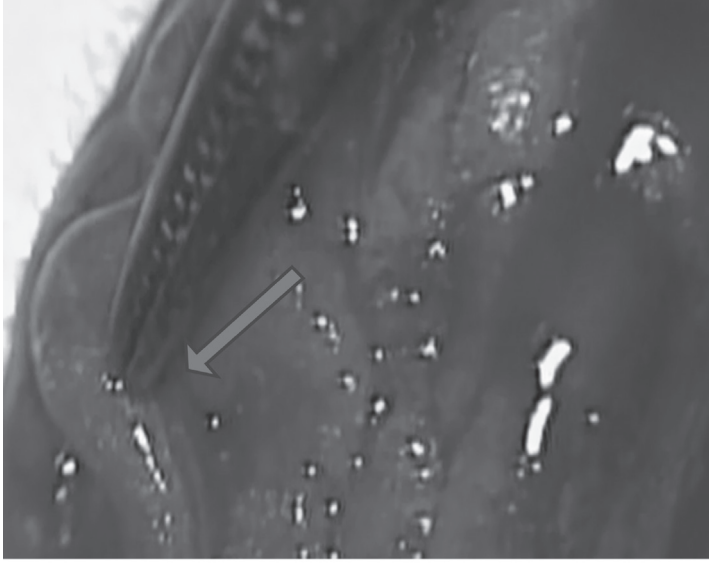
Resim 2. İlioinguinal sinir eksternal inguinal halkadan çıktığı noktada ayrılmalı ve korunmalıdır.



Resim 3. Kord eksternal inguinal halka seviyesinden askıya alınmalıdır.



Resim 4. Spermatik kord ayrılıp cilt seviyesine getirildikten sonra mikroskop operasyon sahasına getirilir.



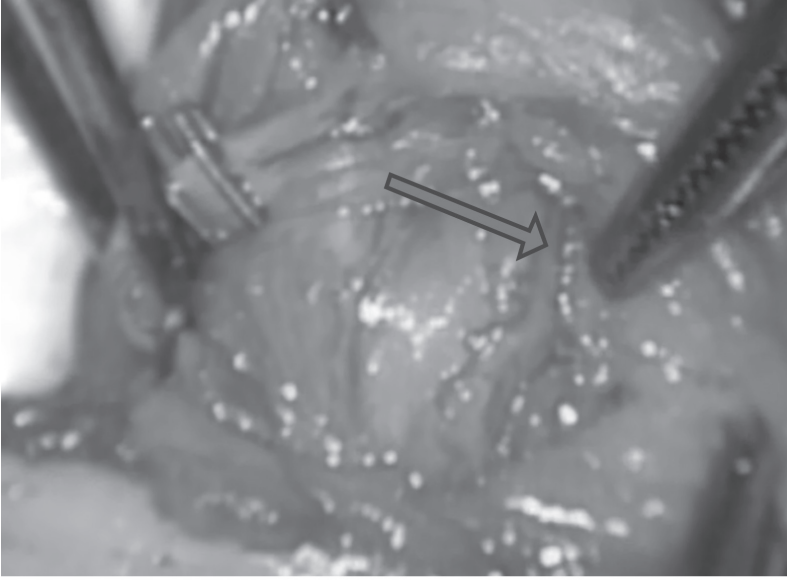
Resim 5. Testiküler arter bulunmalı ve mutlaka korunmalıdır.

mikro Doppler cihazı, testiküler arterin net olarak görülemediği durumlarda kullanılabilir (Resim 5 ve 6). Testiküler arterin küçük ya da manüplasyonlara

sekonder spazma uğraması durumunda %1'lik papaverin solüsyonu kullanılabilir. Testiküler arter mikropens ve pen-setler yardımı ile disseke edilip damar



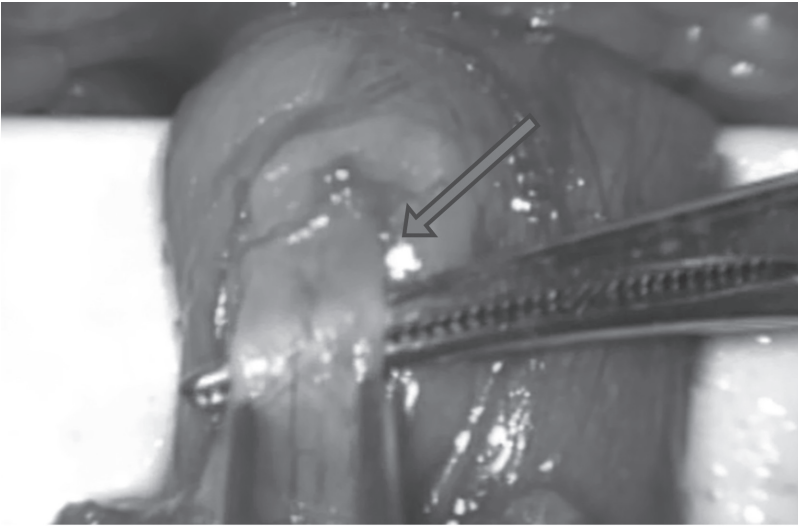
Resim 6. Testiküler arterin tespit edilmesinde Cerrahi Doppler probu oldukça faydalıdır.



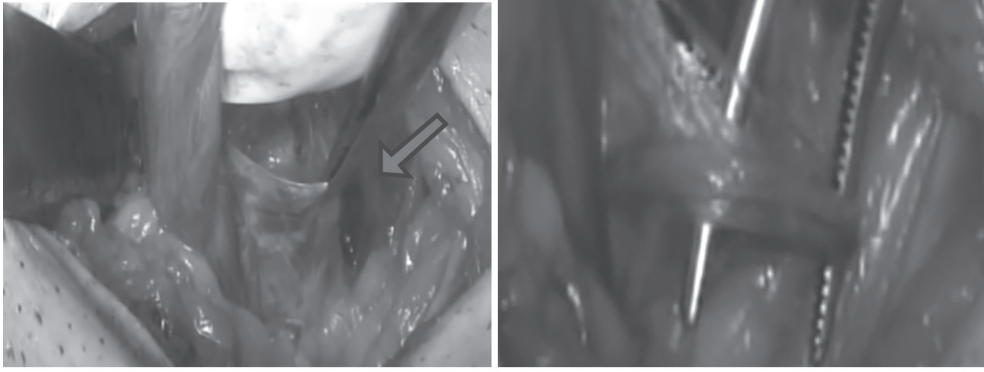
Resim 7. Lenfatik damarlar şeffaf ve ince olup korunmalıdır.

askısı ile askıya alınmalıdır. Eğer arter tüm manevraların uygulanmasına rağmen hala bulunamamışsa kord dikkatlice disseke edilip en geniş ven bulunup bağlanır. Vakaların önemli bir kısmında testiküler arter en geniş venin altında

bulunmaktadır (42). Lenfatik yapılara zarar vermektan kaçınılmalıdır (Resim 7). Vazal venler dışındaki venler iki adet 4/0 ipek sütür kullanılarak bağlanır (Resim 8). Titanyum klip uygulayıcılar da bu aşamada kullanılabilir. İnce venler



Resim 8. Tüm spermatic venler disseke edilip bağlanmalıdır.



Resim 9. Eksternal spermatic venler birçok hastada rekürrensın nedeni olup mutlaka bağlanmalıdır.

için ise bipolar elektrokoter uygun bir seçenek olarak gözükmektedir. Vazal venler venöz dönüşün sağlanması için korunmalıdır. Eğer ven 3 mm'den daha büyükse ve birden fazla sayıda ise vazal arterden dikkatlice ayrılıp bağlanmalıdır. Tek bir ven vaz deferensin venöz dönüşü için yeterlidir. Daha sonra kord tamamen araştırılıp tüm venler bağlanmalı ve kontrol edilmelidir. Testiküler arter, lenfatikler ve vaz deferens intakt olmalıdır. Nüks varikosellerin %10 kadarını oluşturan skrotal ve gubernaküler venler araştırılmalıdır (43). Tüm eksternal spermatic venler ve gubernaküler venler bulunup bağlanmalıdır (Resim 9). İşlem bittikten sonra testis anatomik lokalizasyonuna yerleştirilir. Eğer eksternal inguinal fasiya açılmışsa 2/0 vicryl sütün ile yaklaştırılmalıdır. Camper ve skarpa fasiyası ise 3-4/0 monofilaman sütürlerle yaklaştırılmalıdır. Cilt için ise subkutiküler olarak 5/0 monofilaman sütün kullanılmalıdır.

Sonuçlar

Erkeklerin %60-80 kadarında varikoselektominin semen analizinde belirgin düzelmelere yol açtığı görülmektedir. Vari-

koselektomi sonrası gebelik oranları ise %20 ile %60 arasında değişim göstermektedir (44). Goldstein ve arkadaşları'nın serisinde ise 2 yıllık takip sonunda kadın faktörü de dışlandıktan sonra %69'luk bir gebelik oranı izlendiği bildirilmiştir (7). 2004 yılında Evers ve arkadaşları'nın Cochrane analizinde varikoselektominin subfertil çiftlerde anlamlı bir etkinliğinin olmadığını bildirmiştir (45). Ficarra ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları bir meta-analizde Cochrane değerlendirmesinin heterojen ve metodolojik olarak zayıf olduğunu göstermişler, kendi meta-analizlerinde Cochrane analizinde bulunan belirgin varikoseli ve bozuk sperm parametreleri olan hastaları içeren 3 çalışmayı değerlendirmişlerdir (46). Bu çalışmada varikoselektomi grubundaki gebelik oranını %36, gözlem grubunda ise %20 olarak bulunmuş olup bu farkın anlamlı olduğu belirtilmiştir. Marmar ve arkadaşları'nın 2 randomize ve 3 gözlem çalışmasının değerlendirildiği meta-analizlerinde palpabl varikoseli olup en az bir bozuk sperm parametresi olan hastalarda varikoselektomi ile spontan gebelik ihtimali 2.8 kat daha yüksek bulunmuştur (44). Abdel-Meguid ve arkadaşları güncel çalışmalarında prospektif olarak, en az bir

sperm parametresi bozuk olan hastaları mikroskobik varikoselektomi ve gözlem olarak randomize etmişlerdir (47). Spontan gebelik oranı varikoselektomi grubunda %32 ve gözlem grubunda ise %13 olarak bulunmuştur. Semen parametreleri varikozel grubunda anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Palpabl varikozeli olup azoospermisi olanlarda ise %60'lara varan oranlarda ejakülatta sperm hücreleri görülebilmektedir (48). Buna rağmen, obstrüktif olmayan azoospermisi olan hastalarda varikozelin yeri oldukça tartışmalıdır. Yapılan güncel bir meta-analizde varikoselektomi yapılan hastaların semen analizinde canlı motil sperm bulma oranının %39, spontan gebelik oranının ise %6 olarak saptandığı bildirilmiştir (49). İnci (50) ve Haydardedeoğlu'nun (51) çalışmalarında ise ICSI hastaları üzerinde varikoselektominin olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Haydardedeoğlu ve arkadaşları daha önceden varikoselektomi yapılan hastalarda sperm bulma oranını %60, opere olmamış olanlarda ise %38 olarak tespit etmişlerdir. Gebelik oranları ise sırasıyla %74 ve %52 olarak belirlenmiştir. Bu olumlu sonuçlara rağmen obstrüktif olmayan azoospermi, varikoselektomi için şu an kesin bir endikasyon değildir.

Varikozelin boyutu da varikoselektomi sonuçlarını etkileyebilmektedir. Büyük varikozelleri düzeltmekle sperm parametrelerinde düzelmeye daha belirgin bir hal almaktadır (52). Kass ve arkadaşları genç yaşta varikoselektomi yapılmış olan hastalarda uygulanacak varikoselektomi ile varikozele bağlı olan hasarın engellenebileceğini belirtmişlerdir (53). Adölesanlarda başarı oranları birçok çalışmada bildirilmiştir. Kliniğimiz tarafından 2006 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada toplam 92 adölesan hastanın

mikroskobik subinguinal varikoselektomi sonuçları bildirilmiştir (54). Kontrolere gelen hastaların %65'inde varikoselektomi yapılan taraftaki testis karşı testisi boyut olarak yakalamış, geri kalan hastalarda ise testiküler boyutta bir küçülme olmamıştır. Toplam bir hastada nüks izlenmiş ve uzun dönemde sadece bir hastada devamlı ağrı izlenmiştir. Mirilas ve arkadaşları ise güncel olarak yayınladıkları değerlendirmelerinde, adölesanlarda mikroskobik cerrahinin kurallara uyularak yapıldığı zaman etkin sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Özellikle, minimal invazif bir yaklaşım olması nedeniyle bu yaş grubu hastalarda uygulanabilecek en uygun yöntem olduğu belirtilmiştir (55). Varikozel nüksü, testiküler arter ligasyonu ve operasyon sonrası hidrosel gelişimi, elde edilen başarısız sonuçlarla ilişkilidir. İnfertil erkeklerde mikroskobik varikoselektomi ile preoperatif olarak düşük olan serum testosteron seviyelerinde belirgin artış sağlanmıştır (13,14).

Varikozel'in cerrahi tedavisi için en iyi seçeneğin hangisi olduğunu belirleyecek randomize, prospektif bir çalışma bulunmadığından dolayı bu konuda kesin bir cevap vermek mümkün gözükmemektedir. Çayan ve arkadaşları'nın yayınladıkları güncel meta-analiz bu soruyu yanıtlamaya çalışmıştır (56). Bu meta-analizin sonucuna göre mikroskobik varikoselektominin spontan gebelik oranı konvansiyonel yöntemlere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Nüks ve hidrosel oluşumu yine mikroskobik varikoselektomi grubunda belirgin daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Komplikasyonlar

Varikoselektomi genel olarak kolay ve düşük riskli bir cerrahi olarak kabul

edilse de dikkat edilmemesi durumunda birçok komplikasyona gebe bir işlem olarak karşımıza çıkabilmektedir. Mikroskobik yaklaşım sonuçlar üzerinde etkili olduğu gibi komplikasyonlarında önemli oranda azaltmıştır. Bu başlık altında nüks, hidrosel oluşumu ve testis atrofisi değerlendirilecektir.

Nüks

Nüks oranları kullanılan cerrahi tekniğe bağlı olarak değişim göstermektedir. Bu oran yüksek ligasyonlarda %7-18 arasında olup, mikroskobik subinguinal yaklaşım ile %2'ler düzeyine inmektedir (57,58). Bu farkın birçok nedeni bulunmaktadır. Birincisi optik büyütme ile operasyon esnasında dilate olmayan damarların da görülmesidir. İkincisi yüksek ligasyon ile bu seviyenin altında internal spermatic venin birçok kollateralinin bulunabilme ihtimalidir. Eksternal spermatic ven, birçok varikosel hastasında bulunmakta ve bu nedenle varikosel patogenezindeki rolü tartışmalı olsa da nüks gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Nüks için diğer bir neden olarak deferensiyal venler gösterilmektedir. Ancak unutulmaması gereken nokta, bu venlerin nüks ile ilişkisinin net olarak gösterilememiş olmasıdır. Bu nedenle primer tedavi esnasında ligasyonu önerilmemektedir.

Hidrosel

Hidrosel gelişiminin ana nedeni varikoselektomi sırasında spermatic kanal üzerindeki intraskrotal dokuların drenajını sağlayan lenfatik kanalların zarar görmesidir. Yüksek ligasyon ve optik büyütme kullanılmadan uygulanan cerrahi yöntemlerde görülme ihtimali %7 ile %10 arasında değişim gösterebilmek-

tedir (57,59). Mikroskobik yaklaşımlar ile lenfatik damarlar operasyon sırasında tespit edilebildiği için korunmakta ve daha az oranda hidrosel gelişmektedir (60). Genellikle operasyondan sonraki aylar içinde kendini göstermektedir. Operasyondan hemen sonra olabilecek bir travmanın hidrosel gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir. Bu hastaların çoğunda konservatif yaklaşımlar ile başarı elde edilememekte, sonunda cerrahi gerekmektedir. Fertilitate üzerine etkisi olduğuna dair elde herhangi bir kanıt mevcut değildir.

Testis Atrofisi

Testis'in 3 adet arter kaynağı bulunmaktadır. Bunlar testiküler, kremasterik ve deferensiyal arterlerdir. Testiküler arterin yaralanma ihtimali mikroskobik varikoselektomi sırasında %1'ler düzeyinde bildirilmiştir. Bunun ana nedeni ise subinguinal seviyede arterin çevresinin venlerle kaplı olmasıdır. Chan ve arkadaşları arter travması olan 15 hastayı takip etmişler ve sadece bir olguda belirgin atrofi olduğunu göstermişlerdir (61). Chan ve arkadaşlarının çalışmalarında arter travması olan hastalarda dahi sperm parametrelerinde düzelme gösterilmiştir. Bu düşük atrofi oranını distalde sağlam şekilde seyreden kremasterik ve deferensiyal arterin varlığına bağlamışlardır. Sonuçlar ne olursa olsun cerrah mutlaka cerrahi sırasında arteri korumaya özen göstermeli, arterden bunun için optik büyütme veya intraoperatif doppler ultrason kullanmalıdır.

Sinir ve Vaz Deferens Hasarı

İnguinal varikosel operasyonları sonrası birçok hastada skrotum ve kasık bölgesinde uyuşukluk mevcut olabilir. Bu ço-

ğunlukla illoinguinal sinirin travmasına bağlı olup kendiliğinden iyileşmektedir. İlloinguinal sinir sıkışmasına bağlı olarak izlenen ağrı durumunda ise yeniden eksplorasyon ile nörolizis işlemi bazı olgularda önerilebilir.

Vaz deferensin yaralanması ise oldukça nadir olarak izlenmektedir. Hasar fark edilirse mutlaka vazovazostomi ile hasarın onarılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril.* 1992;57:1289-93.
2. Gorelick JJ, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril.* 1993;59:613-6.
3. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology.* 1993;42:541-3.
4. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility [abstract]. *Fertil Steril.* 2004;82:142-5.
5. Lipshultz LI, Corriere JN Jr. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol.* 1977;117:175-6.
6. Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril.* 1992;57:174-7.
7. Goldstein M. Surgical management of male infertility. In: Wein A, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters C, eds. *Campbell's urology*, Vol 1., 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, Co; 2011:648-87.
8. Yaman O, Ozdiler E, Anafarta K, Gogus O. Effect of Microsurgical Subinguinal Varicocele Ligation to Treat Pain. *Urology.* 2000;55:107-8.
9. Park HJ, Lee SS, Park NC. Predictors of pain resolution after varicocelectomy for painful varicocele. *Asian J Androl.* 2011;13:754-8.
10. Karademir K, Senkul T, Baykal K, Ates F, Iseri C, Erden D. Evaluation of the role of varicocelectomy including external spermatic vein ligation in patients with scrotal pain. *International J Urol.* 2005;12:484-8.
11. Parekattil SJ, Brahmbhatt JV. Robotic approaches for male infertility and chronic orchialgia microsurgery. *Curr Opin Urol.* 2011;21:493-9.
12. Weiss D, Rodriguez-Rigua L, Smith K, Steinberger E. Leydig cell function in oligospermic men with varicocele. *J Urol.* 1978;120:427-30.
13. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff J, Lee R, Nelson C, Mulhall J. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int.* 2011;108:1-5.
14. Cayan S, Kadioglu A, Orhan I, Kandirali E, Tefekli A, Tellaloglu S. The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int.* 1999;84:1046-9.
15. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril.* 1970;21:606-9.
16. Steckel J, Dicker AP, Goldstein M. Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. *JUrol.* 1993;149:769-71.
17. Fariss BL, Fenner DK, Plymate SR, et al. Seminal characteristics in the presence of a varicocele as compared with those of expectant fathers and prevasectomy men. *Fertil Steril.* 1981;35:325-7.
18. Tinga DJ, Jager S, Bruijnen CL, et al. Factors related to semen improvement and fertility after varicocele operation. *Fertil Steril.* 1984;41:404-10.
19. Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol.* 1996;155:1287-90.
20. Takahara M, Ichikawa T, Shiseki Y, et al. Relationship between grade of varicocele and the response to varicocelectomy. *Int J Urol.* 1996;3:282-5.
21. Scherr D, Goldstein M. Comparison of bilateral versus unilateral varicocelectomy in men with palpable bilateral varicoceles. *J Urol.* 1999;162:85-8.
22. Pasqualotto FF, Lucon AM, de Goes PM, et al. Is it worthwhile to operate on subclinical right varicocele in patients with grade II-III

- varicocele in the left testicle? *J Assist Reprod Genet.* 2005;22:227-31.
23. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, et al. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol.* 1996;155:1636-8.
 24. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique: preliminary report. *J Urol.* 1949;61:604-7.
 25. Homonnai ZT, Fainman N, Engelhard Y, et al. Varicocelectomy and male fertility: comparison of semen quality and recurrence of varicocele following varicocelectomy by two techniques. *Int J Androl.* 1980;3:447-58.
 26. Rothman CM, Newmark H III, Karson RA. The recurrent varicocele—a poorly recognized problem. *Fertil Steril.* 1981;35:552-6.
 27. Murray RR Jr, Mitchell SE, Kadir S, et al. Comparison of recurrent varicocele anatomy following surgery and percutaneous balloon occlusion. *J Urol.* 1986;135:286-9.
 28. Sayfan J, Adam YG, Soffer Y. A new entity in varicocele subfertility: the "cremasteric reflux". *Fertil Steril.* 1980;33:88-90.
 29. Lemack GE, Uzzo RG, Schlegel PN, et al. Microsurgical repair of the adolescent varicocele. *J Urol.* 1998;160:179-81.
 30. Minevich E, Wacksman J, Lewis AG, et al. Inguinal microsurgical varicocelectomy in the adolescent: technique and preliminary results. *J Urol.* 1998;159:1022-4.
 31. Kass EJ, Marcol B. Results of varicocele surgery in adolescents: a comparison of techniques. *J Urol.* 1992;148:694-6.
 32. Riccabona M, Oswald J, Koenig M, et al. Optimizing the operative treatment of boys with varicocele: sequential comparison of 4 techniques. *J Urol.* 2003;169:666-8.
 33. Glassberg KI, Poon SA, Gjertson CK, DeCastro GJ, Misseri R. Laparoscopic lymphatic sparing varicocelectomy in adolescents. *J Urol.* 2008;180:326-30.
 34. Al-Said S, Al-Naimi A, Al-Ansari A, Younis N, Shamsodini A, A-sadiq K, Shokeir AA. Varicocelectomy for male infertility: a comparative study of open, laparoscopic and microsurgical approaches. *J Urol.* 2008;180:266-70.
 35. Méndez-Gallart R, Bautista-Casasnovas A, Estevez-Martínez E, Varela-Cives R. Laparoscopic Palomo varicocele surgery: lessons learned after 10 years' follow up of 156 consecutive pediatric patients. *J Pediatr Urol.* 2009;5:126-31.
 36. Gargollo PC, Diamond DA. Current management of the adolescent varicocele. *Curr Urol Rep.* 2009;10:144-52.
 37. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg.* 1960;34:742-55.
 38. Marmar JL, DeBenedictis TJ, Praiss D. The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril.* 1985;43:583-8.
 39. Weissbach L, Thelen M, Adolphs HD. Treatment of idiopathic varicoceles by trans-femoral testicular vein occlusion. *J Urol.* 1981;126:354-6.
 40. Ferguson JM, Gillespie IN, Chalmers N, et al. Percutaneous varicocele embolization in the treatment of infertility. *Br J Radiol.* 1995;68:700-3.
 41. Tauber R, Johnsen N. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol.* 1994;151:386-90.
 42. Beck EM, Schlegel PN, Goldstein M. Intraoperative varicocele anatomy: a macroscopic and microscopic study. *J Urol.* 1992;148:1190-4.
 43. Kaufman SL, Kadir S, Barth KH, et al. Mechanisms of recurrent varicocele after balloon occlusion or surgical ligation of the internal spermatic vein. *Radiology.* 1983;147:435-44.
 44. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007;88:639-48.
 45. Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004.
 46. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane Review—a contrary opinion. *Eur Urol.* 2006;49:258-63.
 47. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol.* 2011;59:455-61.

48. Lee JS, Park HJ, Seo JT. What is the indication of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia?. *Urology*. 2007;69:352-5.
49. Weedon JW, Khera M, Lipshultz LI. Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *J Urol*. 2010;183:2309-15.
50. Haydardedeoglu B, Turunc T, Kilicdag EB, et al. The effect of prior varicocelectomy in patients with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective pilot study. *Urology*. 2010;75:83-6.
51. Inci K, Hascicek M, Kara O, et al. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele. *J Urol*. 2009;182:1500-5.
52. Ishikawa T, Kondo Y, Yamaguchi K, Sakamoto Y, Fujisawa M. Effect of varicocelectomy on patients with unobstructive azoospermia and severe oligospermia. *BJU Int*. 2008;101:216-8.
53. Kass EJ, Reitelman C. Adolescent varicocele. *Urol Clin North Am*. 1995;22:151-9.
54. Yaman O, Soygur T, Zumrutbas AE, Resorlu B. Results of microsurgical subinguinal varicocelectomy in children and adolescents. *Urology*. 2006;68:410-2.
55. Mirilas P, Mentessidou A. Microsurgical subinguinal varicocelectomy in children, adolescents, and adults: surgical anatomy and anatomically justified technique. *J Androl*. 2012;33:338-49.
56. Cayan S, Shavakhobov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl*. 2009;30:33-40.
57. Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A, Tellaloglu S. Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *S. Urology*. 2000;55:750-4.
58. Barbalias GA, Liatsikos EN, Nikiforidis G, Siablis D. Treatment of varicocele for male infertility: a comparative study evaluating currently used approaches. *Eur Urol*. 1998;34:393-8.
59. Ross LS, Ruppman N. Varicocele vein ligation in 565 patients under local anesthesia: a long-term review of technique, results and complications in light of proposed management by laparoscopy. *J Urol*. 1993;149:1361-3.
60. McManus MC, Barqawi A, Meacham RB, Furness PD, Koyle MA. Laparoscopic varicocele ligation: are there advantages compared with the microscopic subinguinal approach? *Urology*. 2004;64:357-60.
61. Chan PK, Wright J, Goldstein M. Incidence and Outcomes of accidental ligation of the testicular artery during microsurgical varicocelectomy. *J Urol*. 2005;173:482-4.

Azoospermik Olgularda Varikoselektomi

Dr. Murat Çakan

Varikosel erkek infertilitesinin en yaygın tedavi edilebilir nedenidir. Genel erkek popülasyonunda %10-20, primer infertil erkeklerde %35-40 ve sekonder infertil erkeklerde ise %80 oranlarında görülmektedir (1,2). Renkli Doppler USG'nin devreye girmesiyle birlikte subfertil erkeklerin %91'inde varikosel bulunduğu anlaşılmıştır (3). Bu olguların çoğu önceden idiyopatik infertil olarak değerlendirilen erkeklerdir (4).

Varikoselin etki mekanizmaları tam olarak açık olmasa da testis hacminde azalma, sperm kalitesinde ve Leydig hücre fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu bilinmektedir (1,5). Sonuçta, klinik varikoseli bulunan erkeklerin bir kısmında oligospermiden azoospermiye kadar değişen spektrumda bir patoloji gelişebilmektedir (6). Tüm erkeklerin %1'inde, infertil erkeklerin ise %10'unda görülen azoospermi varikoseli mevcut erkeklerin %4.3-13.3'ünde görülmektedir (7,8). Tüm azoospermik erkeklerin ise %5'inde varikosel bulunmaktadır (9).

Non-obstrüktif azoospermi (NOA) erkek infertilitesinin tedavisi en zor patolojilerinden birisidir (10,11). Bu olguların çocuk istemesi durumunda standart tedavi testiküler sperm ekstraksiyonu

(TESE) ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)'dur. Bu tedavi yöntemi ile %50-60 oranında sperm bulunmakta ve %20-40 oranında da çocuk sahibi olunabilmektedir (11-13). Ancak, bu tedavinin ovarian hiperstimülasyon, çoklu doğum, erken doğum, konjenital anomali ve anormal genlerin aktarılması gibi riskleri bulunmaktadır. Ayrıca, tedavi maliyeti yüksektir ve her yerde yapılma olanağı da bulunmamaktadır (14).

Klinik varikoseli ve oligoastenotatozoospermi'si (OAT) olan erkeklerde varikoselektomi sonrası %65 oranında semen parametresinde artış ve %24-71 oranında gebelik geliştiği bildirilmektedir (2,15). Ancak, NOA ve varikoseli mevcut olgularda varikoselektominin yeri tartışmalıdır. Bu konu ile ilgili ilk çalışmalarda varikoselektomi sonrası ejakülatta %0-57 oranında sperm saptandığı bildirilmiştir (7). Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) önemli gelişmelerin yaşandığı 1990'ların başından itibaren bu konu ile ilgili yayınların sayısında artış yaşanmıştır.

Enteresan olarak, varikoselektomi ilk defa 1952 yılında Tulloch tarafından bir NOA olgusuna yapılmış ve tedavi sonrasında gebelik gelişmiştir (16). Sonraki

yıllarda, varikoselektomi OAT'li erkeklerin tedavisi amacıyla en çok yapılan ameliyat olmuştur. Literatürde, NOA bulunan olgularda varikoselektominin sonuçlarına ait ilk çalışma 1979 yılında Czaplicki ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (7). Bu çalışmada varikoselektomi yapılan 33 NOA olgusunun 12'sinin (%34) ejakülatında sperm bulunduğu belirtilmiştir. Bu olguların 3 tanesinin eşinde toplam 4 kez gebelik gelişmiştir. Daha sonra, 1998 yılında, Matthews ve arkadaşları NOA olgusuna varikoselektomi yapmış ve 12'sinin (%55) ejakülatında sperm saptandığını bildirmişlerdir (8). Bu olguların 3'ünün (%15) eşinde spontan gebelik gelişmiştir. Çalışmada NOA'li olgularda sadece testiküler histopatolojinin sonucu öngörmeye belirleyici olduğu tespit edilerek NOA bulunan erkeklerde rutin olarak varikoselektomi yapılması önerilmiştir. Bir başka çalışmada Kim ve arkadaşları 1999 yılında 28 NOA olgusuna varikoselektomi yapmış ve ortalama 24 ay takip süresinde 12 olgunun (%43) ejakülatında sperm tespit edildiğini bildirmişlerdir (17). Ortalama sayı 1.2×10^6 , ve ortalama hareket ise %19 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hipospermatogenezli (HS) olgularda %55, geç (Spermatid evresinde) matürasyon arrestli (MA) olgularda %50 oranında ejakülatta sperm saptanırken 3 erken MA (Spermatosit evresi) ve 3 Sertoli Cell Only (SCO) olgusunun ejakülatında sperm bulunamamıştır. Ejakülatında sperm saptanan olguların hiçbirinin eşinde spontan gebelik gelişmemiş, bir olguda taze ejakülattan, bir olguda da TESE'den elde edilen sperm ile yapılan ICSI sonucunda gebelik gelişmiştir. Çalışmada, sonuç olarak, geç MA ve HS bulunan olgularda varikoselektomi yapılması gerektiği belirtilmiştir.

Kadıoğlu ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlanan bir çalışmasında 24 pellet (-) ve 14 pellet (+) olguda aynı anda testiküler biyopsi ve varikoselektomi yapılmıştır. Ortalama 13 aylık takip süresinde, komplet azoospermik 5 (%21) olgunun ejakülatında sperm saptandığı belirtilmiştir (3 geç MA, 1 SCO+fokal spermatogenez, 1 HS) (18). Pür SCO ve erken MA bulunan olguların hiçbirinin ejakülatında sperm bulunamamıştır. Ejakülatında sperm bulunan olguların hiçbirisinde spontan gebelik gelişmemiştir. Virtual azoospermi grubunda ise 12 (%85) olgunun semen parametrelerinde iyileşme olduğu, 4 (%28) olguda total motil sperm sayısının 5×10^6 'un üzerine çıktığı ve 3 (%21) olgunun da eşinde de spontan gebelik geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, testiküler histopatoloji, iki taraflı varikoselektomi ve yüksek varikozel derecesinin varikoselektominin sonucunu öngörmeye belirleyici oldukları rapor edilmiştir. Pasqualotto ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan bir çalışmasında 15 NOA olgusuna eş zamanlı olarak testis biyopsisi ve varikoselektomi yapılmış ve 7 (%47) olgunun ejakülatında sperm görülmüştür (5). Testis histopatolojisine göre değerlendirildiğinde, germ hücre aplazisi olan 5 olgunun 4'ünde ve MA olan 6 olgunun 3'ünde ejakülatta sperm bulunmuştur. Enteresan olarak, 4 HS olgusunda ejakülatta sperm görülmemiştir. Sperm görülen 7 olgunun 6'sında 6 ay içerisinde tekrar azoospermi oluşmuştur. Bir MA'li olgunun eşinde spontan gebelik gelişmiştir. Çalışmada varikozeli olan NOA'lı erkeklerde varikoselektomi sonrası semende düzelme olabileceği, eğer ejakülatta sperm görülür ise spermin dondurularak saklanması gerektiği ve oluşan nükslerin varikoselektominin dü-

zeltici etkisinin geçiciliğine bağlı olduğu ifade edilmiştir. Kliniğimizde varikoselektomi yaptığımız 13 NOA olgusuna ait veriler 2004 yılında yayınlanmıştır (19). Bu olguların tümüne önceden dış merkezlerde testis biyopsisi yapılmış idi. Varikoselektomi sonrası 3 (%23) olgunun ejakülatında sperm saptanmıştır (2 HS ve 1 geç MA). Sperm saptanan olgularda doğal yolla gebelik gelişmemiştir. Bir olguda taze sperm ile yapılan ICSI işlemi de başarısız olmuştur. Hiçbir SCO ve erken MA olgusunun ejakülatında sperm görülmemiştir. Buna göre çalışmamızda da testis histopatolojisinin varikoselektomi sonucunu öngörmeye belirleyici olduğu tespit edilmiştir. Aynı yıl yayınlanan bir diğer çalışmada Tung ve arkadaşlarının varikoselektomi yaptıkları 8 NOA (4 SCO, 3 MA ve 1 tübüler hyalinizasyon) olgusunun hiçbirinin ejakülatında sperm bulunmadığı rapor edilmiştir (20). Schlegel ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise varikoselektomi yapılan 31 NOA olgusunun 7'sinin (%22) ejakülatında sperm görüldüğü; ancak olguların sadece 3'ünde (%9.6) ICSI için yeterli sayıda canlı sperm bulunduğu rapor edilmiştir (21). Ejakülatta sperm görülen olguların eşinde spontan gebelik gelişmemiştir. Çalışmada, daha önceki bilgilerin aksine, varikoselektominin sonucunu öngörmeye testiküler histopatolojinin belirleyici olmadığı bildirilmiştir. Aynı yazıda, varikoselektomi yapılmış 68 NOA olgusu ile herhangi bir tedavi yapılmamış 70 NOA olgusunda TESE'de sperm bulma oranlarının benzer (%60) olduğu da belirtilmiştir. Ancak, bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken subklinik varikoselektomi olgularına da varikoselektomi yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Giannakis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma-

da rölâtif olarak düşük (<28 TPG U mg⁻¹ protein) doku telomeraz aktivitesi (TTA) olan NOA olgularında varikoselektominin sonuçları iyi olmadığından yapılmaması gerektiği, yüksek TTA seviyesi olan olgularda ise, testis biyopsisinde sperm hücresi bulunmasa dahi, varikoselektomi yapılmasının uygun olacağı belirtilmiştir (22). Bilindiği gibi, telomeraz aktivitesinin ana kaynağı primer spermatosit'tir. Bu enzim pre-mayotik bloğu kırarak mayozisi ve sonuçta da, spermiyogenezisi sağlamaktadır (23). North ve arkadaşlarının mikrotermik değerlendirme ve histomorfometri kullanılarak yaptıkları bir başka çalışmada ise NOA olgularında saptanan mayotik anormalliklerin varikoselektomi sonrası düzelebildiği rapor edilmiştir (24).

Esteves ve arkadaşlarının eş zamanlı testis biyopsisi ve varikoselektomi yaptıkları 17 NOA olgusunu içeren bir çalışmaları 2005 yılında yayınlanmış olup bu çalışmada, varikoselektomi sonrası olguların 8'inde (%47) ejakülatta sperm bulunurken sadece 6 olguda (%35) canlı sperm bulunduğu bildirilmiştir (9). Ejakülatta spermin HS'li 6 olgunun 5'inde ve MA'lı 5 olgunun da 3'ünde görüldüğü, SCO'lu olguların ise hiçbirinde görülmediği bildirilmiştir. Ayrıca bir HS olgusunun eşinde spontan gebelik geliştiği saptanmıştır. Varikoselektomiye cevapsız tüm HS ve MA olgularında TESE'de sperm bulunmuş iken SCO'lu 6 olgunun sadece birinde sperm bulunmuştur. Sonuç olarak, sadece testis patolojisinin tedavi sonucunu belirleyici olduğu rapor edilmiştir. Aynı yıl Gat ve arkadaşlarının varikoselektomi yaptıkları 101 NOA veya şiddetli OAT olgusuna ait sonuçları yayınlanmıştır (25). Bu çalışmada, NOA grubundaki 32 olgunun 18'inde (%56.2) ejakülatta sperm

görülmüş, ortalama sayı 3.8×10^6 ve ortalama hareketli sperm oranı da %1.2 olarak saptanmıştır. Bu olguların %22'sinde sperm sayısının 1×10^6 'un üzerine çıktığı toplam 9 (%26) olgunun eşinde gebelik geliştiği (4'ünde spontan, 5'inde ICSI ile) ve varikoselektomi sonrası yapılan 2-5 aylık takipte 18 olgunun 4'ünde tekrar azospermi geliştiği bildirilmiştir. Virtual azospermi grubunda ise %94 oranında semen analizi iyileşme ve %35 oranında da gebelik (%24 yardımsız, %11 yardımcı) bildirilmiştir. Araştırmacılar, varikoselektominin ancak uzun süreli azospermisi bulunmayan olgularda spermatogenezini sağlayabildiğini belirtmişlerdir.

Pasqualotto ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan ve 2003 yılında yaptıkları çalışmanın sonuçlarını da içeren bir makalelerinde varikoselektomi yapılan 27 azospermik olgunun 9'unda (%33.3) ejakülatta sperm görüldüğü ve sperm sayısının $1.2-8.9 \times 10^6$ ve ileri hareket oranının da %24-%75.5 olduğu rapor edilmiştir (26). Ejakülatta sperm görülen 9 hastanın 6'sında tekrar azospermi gelişmiştir. Bir MA'lı olgusunun eşinde de gebelik saptanmıştır. Aynı yıl yayınlanan Poulakis ve arkadaşlarının çalışmasında ise 14 NOA olgusuna eşzamanlı varikoselektomi ve testis biyopsisi yapılmış, 7 (%50) olgunun ejakülatta sperm görülmüştür (27). Testis histopatolojisine göre değerlendirme yapıldığında 1 SCO+fokal spermatogenez (%100) olgusunda, 4 HS olgusunun 2'sinde (%50) ve 4 geç MA olgusunun 2'sinde (%50) sperm görülürken hiçbir SCO ve erken MA olgusunda sperm görülmediği belirtilmiştir. On dört olgudan 2'sininin (%14.3) eşinde spontan hamilelik geliştiği ve sonucu öngörmede sadece testis histopatolojisinin belirleyici

olduğu rapor edilmiştir. Yukarıdaki çalışmalardan başka Lee ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanan benzer bir çalışmasında önceden testis biyopsisi yapılmış 19 NOA olgusuna varikoselektomi yapıldıktan sonra 7 (%36.4) olgunun ejakülatta sperm görüldüğü rapor edilmiştir (28). Histopatolojik gruplara göre değerlendirme yapıldığında ise HS'li 3 olgunun 2'sininin, MA'li 6 olgunun 4'ünün ve SCO'lu 10 olgunun da birinin ejakülatta sperm görülmüştür. Ejakülatta sperm görülen 7 olgunun 2'sinde tekrar azospermi gelişmiştir. Sadece bir olgunun eşinde doğal yoldan gebelik gelişmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, varikoselektomiden fayda görülebilmesi için testiste belirli bir seviyede spermatogenezin varlığının şart olduğunu belirtmişlerdir. Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada varikoselektomi yapılan 6 NOA'lı ve 54 şiddetli OAT'li olgunun sonuçları bildirilmiş olup (29) NOA'li gruptaki 6 olgunun 2'sininin (%33) ejakülatta sperm görüldüğü ve varikoselektomi sonucunu öngörmede sadece testis histopatolojisinin önemli olduğu rapor edilmiştir. Agarval tarafından yapılan bir derlemede ise varikoselektominin ancak bir grup NOA olgusunda ve genelde de geçici olan bir spermatogenezise yol açtığı, sperm görülen olgularda da mutlaka sperm dondurularak saklanması gerektiği belirtilmiştir (30).

Cocuzza ve arkadaşlarının 2009 yılında yayımlanan çalışmalarında subinguinal kesiden testis biyopsisi ve varikoselektomi yaptıkları 10 olgunun 3'ünde (%30) ejakülatta sperm görüldüğü; MA'li 4 olgunun 1'inde ve HS'li 2 olgunun 2'sinde de sperm görülür iken 4 SCO olgusunda sperm görülmediği rapor edilmiştir (31). Bu çalışmada, MA veya HS'li olgularda varikoselektomi sonrası 12-18

ay beklenilmesi gerektiği, SCO'lu olgularda ise 12 aydan fazla bekleme gerekliliği belirtilmiştir. Youssef ve arkadaşlarının varikoselektomi ve testis biyopsisi yaptıkları 83 NOA'lı (54 komplet azoospermi, 29 virtual azoospermi) olguyu içeren bir çalışmada ise 27 olgunun (%34.2) ejakülata sperm rastlandığı, ortalama sperm sayısının 3.5×10^6 olduğu, 6 (%7.7) olgunun eşinde spontan gebelik geliştiği ve varikoselektomi sonucunu öngörmede testis patolojisi dışında belirleyici bir faktör bulunmadığı rapor edilmiştir (32). Bu dönemde Schlegel ve arkadaşlarının varikoseli bulunan NOA'lı olgularda tedavi kararlarını irdeleyen bir araştırması yayınlanmıştır (33). Yazıda, varikoselektomi sonrası spontan gebelik gelişme oranının sadece %2.5 olması ve geriye kalan olguların da in-vitro fertilizasyona (IVF) yönlendirilmesi nedeniyle maliyeti yükseldiğinden mikro-TESE'nin varikoselektomiye göre daha ekonomik bulunduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, varikoselektomi sonrası gebelik oranı %40'ı geçer veya IVF sonrası hamilelik oranı <%10 olur ise bu sonucun değişeceğini belirterek varikoselektominin daha çok genç çiftlerde yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Ancak, bu makaleye sadece 3 çalışmanın referans olarak alınması eleştirilmiştir (11). Ayrıca, bazı sigorta şirketlerinin varikoselektominin parasını geri ödediği, tedavilere ait uluslararası fiyat farklılıklarının bulunduğu, YÜT'nin her yerde yapılma olanağının bulunmadığı ve komplikasyonlarının olduğu gerçekleri de unutulmamalıdır (11).

İnci ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada önceden varikoselektomi yapılmış 66 olgu ile herhangi bir müdahale yapılmamış 30 olgu karşılaştırılmış ve TESE'de hücre

bulma oranı ilk grupta daha yüksek iken (Sırasıyla %53 ve %30, $p=0.036$), fertilizasyon, yüksek kaliteli embriyo ve transfer edilen embriyo oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (34). Benzer bir çalışmada Haydardedeoğlu ve arkadaşları varikoselektomi yapılmış toplam 31 ve herhangi bir müdahale yapılmamış 65 NOA olgusunun verilerini karşılaştırmışlardır (35). Çalışmada, TESE'de hücre bulma (Sırasıyla %60.8 ve %38.4; $p=0.01$), gebelik ve canlı doğum oranlarının ilk grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, varikoselektomi ile TESE arasındaki sürenin kısa olduğu olgularda gebelik oranının daha yüksek olduğu da bildirilmiştir.

Lipshultz 2010 yılında yaptığı bir metaanaliz'de 20 yıllık dönemde yapılan 11 çalışmaya ait verileri değerlendirmiştir (11). Varikoselektomi sonrası ortalama takip süresi 13 ay olan 233 NOA olgusunda ejakülatta sperm bulma oranı %39.1, ortalama sayı $1.6 \pm 1.2 \times 10^6$ ve ortalama motilite de 20 ± 18.5 olarak bulunmuştur. Ejakülatta sperm bulunanların eşlerinde %26 oranında gebelik (%60 yardımsız, %40 IVF ile) gerçekleşmiştir. Derlemede, varikoselektominin sonuçları için tek belirleyici faktörün testiküler histopatoloji olduğu belirtilmiştir. Nitekim, ejakülatta sperm bulma oranının HS ve MA'lı olgularda SCO'lu olgulardan daha yüksek olduğu (Sırasıyla %54.5, %42.1, %11.3, her grupta $p<0.001$), geç MA'lı olgularda bu oran %45.8 iken erken MA'lı olguların hiçbirinde sperm görülmediği bildirilmiştir. Testis patolojisi SCO olan olgularda ejakülatta sperm görülmesi tek testis biyopsisinin tüm dokuyu yansıtmadığını ve fokal spermatogenez alanları bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca, başa-

Tablo 1. NOA olgularında varikosektomi sonuçları

Referans	Spermin ejakülatta görülme oranı	Gebelik oranı
Czaplicki, 1979	12/33 (%34)	3/33 (%9)
Matthews, 1998	12/22 (%55)	3/22 (%15)
Kim, 1999	12/28 (%43)	2/28 (%7)
Kadıoğlu, 2001	5/24 (%21)	0/24 (%0)
Çakan, 2004	3/13 (%23)	0/13 (%0)
Tung, 2004	0/8 (%0)	
Schlegel, 2004	7/31 (%22)	0/31(%0)
Esteves, 2005	8/17 (%47)	1/17 (%6)
Gat, 2005	18/32 (%56)	4/18 (%12)
Pasqualotto, 2006	9/27 (%33)	1/33 (%3)
Poulakisi, 2006	7/14 (%50)	2/14 (%14)
Lee, 2007	7/19 (%36)	1/19 (%5)
Ishikawa, 2007	2/6 (%33)	0/6 (%0)
Cocuzza, 2009	3/10 (%30)	
Youssef, 2009	14/51 (%28)	2/51 (%4)
Abdel-Meguid, 2011	10/31 (%32)	
TOPLAM	129/358 (%36)	19/309 (%6)

rı oranları, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yüksek dereceli varikoseleli olan olgularda daha yüksek olarak saptanmıştır. Serum folikül uyarıcı hormon (FSH) ve testosteron seviyeleri, testis hacmi ve olgu yaşının ise sonucu öngörmede belirleyici olmadıkları belirtilmiştir. Sonuç olarak, varikosektomiden önce yapılan ıslak doku mikroskopisinde canlı sperm görülen, boyanmış "touch" preparat sitolojisi veya frozen'da spermatid/canlı sperm görülen olgularda varikosektomi yapılmasının uygun olduğu bildirilmiştir. Ejakülatta sperm bulunan olgulara da spermin dondurularak saklanması gerektiği önerilmiştir.

Abdel-Meguid ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımlanan çalışmasında varikosektomi yapılan 31 NOA olgusunun 10'unda (%32.3) ejakülatta sperm görüldüğü spermin %19.4 olguda devamlı ve %6.5 olguda ise aralıklı olarak görülür iken %6.5'inde tekrar azospermi geliştiği rapor edilmiştir (36). Ejaküla-

tında sperm görülen olgularda ortalama sayı $2.3 \pm 1.7 \times 10^6$, ileri hareket $\%15.3 \pm 8.5$ ve normal morfoloji de $\%7.7 \pm 2.7$ olarak bulunmuştur. Ayrıca, HS olgularında %53.8 ve geç MA'da %50 oranında ejakülatta sperm bulunur iken erken MA'li 2 ve SCO'li 10 olguda sperm bulunmamıştır. İki taraflı varikosektomi yapılması ile sonradan azospermi gelişme ihtimali arasında, güçlü olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı seviyede olmayan, negatif bir korelasyon bulunduğu da rapor edilmiştir. Araştırmacılar, varikosektominin sonucunu öngörmede sadece testis histopatolojisi'nin önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuçlar

Klinik varikoseleli bulunan NOA olgularına varikosektomi yapıldığında her 3 olgunun birinde ejakülatta sperm görülebilmekte ve %6 oranında da doğal gebelik gelişmektedir (Tablo 1). Ejakülatta

sperm görülen olgularda ICSI için TESE yapılmasına gerek kalmamakta, bazı olguların eşinde spontan gebelikler sağlanabilmekte ve azoospermi düzelmesi bile TESE'de, muhtemelen, sperm elde etme oranı artmaktadır. Dahası, testiküler sperm yerine taze ejakülatından elde edilen hareketli sperm kullanılması YÜT ile sağlanan klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırmakta, düşük oranlarını ise azaltmaktadır (37). Non-obstrüktif azoospermi olgularında varikoselektomi sonrası ejakülatında sperm bulunmasını öngörmede tek belirleyici faktör testiküler histopatoloji olarak görülmektedir. Hipospermatogenez ve geç MA iyi, erken MA ve SCO ise kötü prognostik faktörlerdir. Bu nedenle, varikoselektomi öncesinde veya aynı anda testis biyopsisi yapılması uygun olacaktır. Özellikle SCO ve erken MA'lı olgular varikoselektominin kötü sonuçları konusunda önceden uyarılmalıdır. Diğer faktörlerin etkisi ise henüz tam olarak belli değildir. Örneğin, hiçbir yayında tek veya iki taraflı varikoselektominin sonuçları karşılaştırılmamıştır. Ne yazık ki, varikoselektomi yapılan NOA olgularının çoğunda ejakülatında sperm bulunmamakta ve bu hastalarda tek tedavi seçeneğini YÜT'i oluşturmaktadır. Burada akılda bulundurulması gereken nokta NOA olgularında varikoselektomiye karar vermeden önce bu olguların %15'inde karyotip bozukluğu, %13'ünde de Y kromozom mikrodelsiyonu olup söz konusu bu gruptaki olguların varikoselektomiden fayda görmemeleri nedeniyle mutlaka genetik değerlendirilmenin yapılması gerekliliğidir (38). Bu nedenle baştan YÜT'ne yönlendirilmelidirler. Unutulmaması gereken önemli bir diğer nokta da, varikoselektomi sonrası ejakülatında sperm görülen olguların

%4.6'sında bir yıl içerisinde tekrar azoospermi geliştiği ve hangi olgularda bu durumla karşılaşılacağı öngörülemediği için sperm dondurularak saklanması gerekliliğidir. Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) 2012 kılavuzlarında NOA hastalarına varikoselektomi yapılması ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır (39). Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzlarında ise bazı HS veya MA'lı olguların varikoselektomiden fayda görebildiği ve bu olgularda TESE gereksiniminin ortadan kalktığı belirtilerek NOA'lı olgularda testis biyopsisi ve varikoselektomi yapılabileceği belirtilmektedir (40).

Non-obstrüktif azoospermi olgularında varikoselektominin yerini irdeleyen tüm bu yayınlardaki en önemli eksiklik hepsinin retrospektif, non-randomize ve kontrol grubu olmayan çalışmalar olmasıdır. Örneğin, NOA'lı olguların %10'nunda varikoselektomi planlanan gün yapılan semen analizinde sperm görülmektedir ve bu olguların çoğu zaten varikoselektomiden en fazla yarar görecektir olan HS veya MA'lı olgulardır. Sadece bu bilgi bile, örneğin, neden kontrol grubunun bulunması gerektiğini göstermektedir. Dolayısıyla, yeterli sayıda olgu içeren prospektif, randomize ve kontrol-lü çalışmalar bu konudaki belirsizliklerin ortadan kalkmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Witt MA and Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology*. 1993;42:541-3.
2. Schlesinger MH, Wilets IF and Nagler HM. Treatment outcome after varicocelectomy. *Urol Clin North Am*. 1994;21:517-29.
3. Resim S, Cek M, Fazlioglu A, Caskurlu T, Gurbuz G and Sevin G. Echocoulour doppler ultrasonography in the diagnosis of varicocele. *Int Urol Nephrol*. 1999;31:371-82.

4. Gonzales R, Reddy P, Kaye KW and Narayan P. Comparison of Doppler examination retrograde spermatic venography in the diagnosis of varicocele. *Fertil Steril.* 1983;40:96-9.
5. Pasqualotto FF, Lucon AM, Hallak J, Góes PM, Saldanha LB, Arap S. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocele repair. *Hum Reprod.* 2003;18:108-12.
6. Sofikitis NV, Miyagawa I, Incze P and Andrighetti S. Detrimental effect of left varicocele on the reproductive capacity of the early haploid male gamete. *J Urol.* 1996;156:267-70.
7. Czaplicki M, Bablock L and Janczewski Z. Varicocelectomy in patients with azoospermia. *Arch Androl.* 1979;3:51-5.
8. Matthews GJ, Matthews ED and Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril.* 1998;70:71-5.
9. Esteves SC and Glina S. Recovery of spermatogenesis after microsurgical subinguinal varicocele repair in azoospermic men based on testicular histology. *Int Braz J Urol.* 2005;31:541-8.
10. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992;340:17-8.
11. Weedon JW, Khera M and Lipshultz LI. Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *J Urol.* 2010;183:2309-15.
12. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* 2009;92:590-3.
13. Verza S and Esteves SC. Sperm defect severity rather than sperm source is associated with lower fertilization rates after intracytoplasmic sperm injection. *Int Braz J Urol.* 2008;34:49-56.
14. Steel AJ and Sutcliffe A. Long-term health implications for children conceived by IVF/ICSI. *Hum Fertil (Camb).* 2009;12:21-7.
15. Cozzolino DJ, Lipshultz LI. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Hum Reprod Update.* 2001;7:55-8.
16. Tulloch WS. Varicocele in subfertility; results of treatment. *British Medical Journal.* 1955;2:356-68.
17. Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol.* 1999;162:737-40.
18. Kadioglu A, Tefekli A, Cayan S, Kandirali E, Erdemir F, Tellaloglu S. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology.* 2001;57:328-33.
19. Cakan M and Altug U. Induction of spermatogenesis by inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Arch Androl.* 2004;50:145-50.
20. Tung MC, Huang WJ, Chen KK. Modified subinguinal varicocelectomy for painful varicocele and varicocele-associated infertility. *J Chin Med Assoc.* 2004;67:296-300.
21. Schlegel PN and Kaufman J. Role of varicocelectomy in nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2004;81:1585-8.
22. Giannakis D, Baltogiannis D, Tsoukanelis K. Role of testicular tissue telomerase assay for the prediction of the presence of testicular spermatozoa in azoospermic men with varicoceles, pre- and post-varicocelectomy. *Andrologia.* 2004;36:111-22.
23. Yamamoto Y, Sofikitis N, Mio Y, Miyagawa I. Highly sensitive quantitative telomerase assay of diagnostic testicular biopsy material predicts the presence of haploid spermatogenic cells in therapeutic testicular biopsy in men with Sertoli cell only syndrome. *Hum Reprod.* 1999;14:3041-7.
24. North MO, Lellei I, Rives N, Erdei E, Dittmar A, Barbet JP, Tritto G. Reversible meiotic abnormalities in azoospermic men with bilateral varicocele after microsurgical correction. *Cell Mol Biol.* 2004;50:281-9.
25. Gat Y, Bachar G N, Everaert K, Levinger U, Gornish M. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after internal spermatic vein embolization for the treatment of varicocele. *Hum Reprod.* 2005;20:1013-7.
26. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Induction of sper-

- matogenesis in azoospermic men after varicocele repair: an update. *Fertil Steril.* 2006;85:635-9.
27. Poulakis V, Ferakis N, de Vries R, Witzsch U, Becht E. Induction of spermatogenesis in men with azoospermia or severe oligoteratoasthenospermia after antegrade internal spermatic vein sclerotherapy for the treatment of varicocele. *Asian J Androl.* 2006;8:613-9.
 28. Lee JS, Park HJ and Seo JT. What is the indication of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia? *Urology.* 2007;69:352-5.
 29. Ishikawa T, Kondo Y, Yamaguchi K, Sakamoto Y, Fujisawa M. Effect of varicocele repair on patients with unobstructive azoospermia and severe oligospermia. *BJU Int.* 2007;101:216-8.
 30. Cocuzza M, Cocuzza MA, Bragais FM, Agarwal A. The role of varicocele repair in the new era of assisted reproductive technology. *Clinics.* 2008;63:395-404.
 31. Cocuzza M, Pagani R, Lopes RI, Athayde KS, Lucon AM, Srougi M, Hallak J. Use of subinguinal incision for microsurgical testicular biopsy during varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2009;91:925-8.
 32. Youssef T, Abd-Elaal E, Gaballah G, Elhanbly S, Eldosoky E. Varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: is it beneficial? *Int J Surg.* 2009;7:356-60.
 33. Lee R, Li PS, Goldstein M, Schattman G, Schlegel PN. A decision analysis of treatments for nonobstructive azoospermia associated with varicocele. *Fertil Steril.* 2009;92:188-96.
 34. Inci K, Hascicek M, Kara O, Dikmen AV, Gürkan T, Ergen A. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele. *J Urol.* 2009;182:1500-5.
 35. Haydardedeoglu B, Turunc T, Kilicdag EB, Gul U, Bagis T. The effect of prior varicocele repair on intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective pilot study. *Urology.* 2010;75:83-6.
 36. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol.* 2011;59:455-61.
 37. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril.* 1997;68:108-11.
 38. Cayan S, Lee D, Black LD, Reijo Pera RA, Turek PJ. Response to varicocele repair in oligospermic men with and without defined genetic infertility. *Urology.* 2001;57:530-5.
 39. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/15-Male-infertility>.
 40. <http://www.auanet.org/content/media/varicoceleinfertility.pdf>

Çocuk ve Adölesan Varikoselinde Tanı, Tedavi ve İzlem Algoritmi

Dr. Selahittin Çayan

Çocuk ve Adölesan Prevalansı ve Lokalizasyonu

Skrotal ağrı gibi semptomların yanı sıra, testis gelişiminde gerileme, atrofi ve erişkin yaşlarda sperm parametrelerinde bozulma sonucunda subfertiliteye neden olabilen varikosel, adölesan yaş grubunda sık rastlanan bir hastalıktır. Buna göre 10 yaş altı çocukluk çağı yaş grubunda varikosel sıklığı %1 civarında saptanırken, adölesan yaş grubunda görülme sıklığı %11'dir (1). Varikosel prevalansı 13 yaşından sonra yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır (2). Varikoselin adölesan olgulardaki prevalansı 11-14 yaşlarında %7.8 ve 15-19 yaşlarında ise %14.1'dir. Daha dikkatli bir fizik muayene yapıldığında, iki taraflı varikosel saptama sıklığı sanıldığından daha fazladır. Olguların %90'ında sol varikosel görülürken yaklaşık %10 olguda ise iki taraflı varikosel saptanmaktadır. Çocukluk çağı ve adölesan yaş grubundaki varikosel olgularının çoğu asemptomatik olup genelde fizik muayene ile rastlantı sonucu saptanırlar veya aileler tarafından farkedilirler. Varikosel derecesine göre değerlendirildiğinde olguların üçte ikisinden çoğunda birinci (Hafif) derece (%44) ve ikinci (Orta) derecede

(%40) varikosel saptanırken olguların ancak %16'sında üçüncü (Ağır) derecede (Grade 3) varikosel saptanmaktadır (1). Varikoselli olgularda dikkatli bir fizik muayene yapıldığında, olguların yaklaşık %10'unda etkilenen taraftaki testiste hacim kaybı saptanır. Yaşa göre değerlendirildiğinde 11 yaş altındaki olgularda testis atrofisi görülmezken, 11-14 yaşlarındaki adölesanlarda varikosele bağlı testis atrofisi gelişme sıklığı %7.3 ve 15-19 yaşlarında ise %9.3 olarak saptanmaktadır. Bu bulgular varikoselin ilerleyici bir hastalık olduğunu ve puberteye birlikte varikosele bağlı testis atrofisi gelişme sıklığının arttığını göstermektedir (1).

Tanı Yöntemleri

Varikoselli çocukların ancak %5'inden azı skrotal rahatsızlık veya şekil bozukluğu ile başvururlar (2). Varikoselli olguların büyük çoğunluğu klinisyenler tarafından başka sorunların muayenesi sırasında rastlantısal olarak tanınırlar. Adölesan varikoselin tanısı erişkin erkeklerdeki benzer şekilde fizik muayene, skrotal renkli Doppler ultrasonografi ve venografi ile yapılabilirken günümüzde varikoselin tanısında altın

standardın fizik muayene olduğu bilinmektedir (3). Fizik muayenede, birinci derecede varikozel Valsalva manevrası ile saptanır. İkinci derecede varikozel Valsalva'sız direk olarak palpe edilebilirken üçüncü derecede varikozel muayenesiz karşıdan bakıldığında gözle görülebilir (4). Skrotal renkli Doppler ultrasonografide varikozel tanısı spontan veya derin inspiriyum sırasında en az 2 saniye süren venöz geri akım ve internal spermatik ven çapının >1.8-2 mm olarak tespit edilmesi ile konur (5,6). Tanı koyma amacıyla rutin olarak her olguda renkli Doppler ultrasonografinin yeri yoktur. Ancak ileri derecede sol varikozel saptanan olgularda ve sperm parametrelerinde bozukluk saptanan adölesanlarda, iki taraflı varikozel tedavisi gerekliliği açısından renkli Doppler ultrasonografi sınırlı da olsa gerekli olabilmektedir. Prospektif olarak yaptığımız çalışmamızda fizik muayene ile sol varikozel saptanan 46 çocuk ve adölesanda renkli Doppler ultrasonografi ile sol varikozel teyit edilmiş ve bunun yanında olguların %8.7'sinde ayrıca sağ subklinik varikozel saptanmıştır (3). Bununla birlikte günümüzdeki veriler, adölesan olgulardaki subklinik varikozelin tedavi edilmemesi yönündedir. Varikozelin diğer bir tanı yöntemi olan venografi günümüzde primer olgularda hemen hemen hiç kullanılmamaktadır. Venografi ile anatomik yapıların ve kollaterallerin varlığı ve venöz geri akımın rahatlıkla gösterilebilmesi avantajları olmakla birlikte invaziv olması gibi dezavantajları nedeniyle ancak açık cerrahi ile nüks olgularında radyolojik embolizasyon sırasında venografi uygulanabileceği akıldan tutulmalıdır (7). Çok yeni bir çalışmada, renkli Doppler ultrasonografi sırasında ölçülen "peak retrograd flow" belirteç

olarak kullanılmıştır. Testis boyutunun %20'nin üzerinde olan farklılığı ve peak retrograd akımın 38 cm/sn üzerinde olduğu durumlarda erken cerrahi düzeltme önerilmektedir (8). Ayrıca renkli Doppler ultrasonografide reflüksif damarların ortaya konmasının cerrahi nüksünü azaltacağı belirtilmektedir (9). Ancak, renkli Doppler ultrasonografinin tanı ve tedavi kararı vermede kullanılmasını öneren prospektif, randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

Testis Volümlerinin Ölçümü

Birçok çalışmada, testislerin gelişme yaşı da göz önünde bulundurularak varikozelin erken yaşta tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmakta ve adölesan varikozelli olgularda yapılan tedavinin testis boyutlarında düzelme (Catch-up) sağladığı bildirilmektedir (10,14). Varikozel tedavisi testis kıvamlarını ve semen parametrelerini düzelttiğinden varikozelektomi yapılan çocuk ve adölesanlarda testis hacimlerinin ölçümü önemli bir objektif parametre olarak değer kazanmaktadır. Testis hacimlerinin ölçülmesi, varikozel tedavisinin gerekliliği ve varikozelektomi sonrası testis boyutlarının izlenmesi açısından gereklidir. Bu amaçla varikozele bağlı testis hacmindeki farklılıklar cerrahi kararı vermede oldukça önemlidir (15). Testis volümleri, çeşitli tip orkidometrilerin (Prader, Takihara) yanı sıra ultrasonografi ile de ölçülebilmektedir (16-18). Testis volümlerinin ölçümü yönünden Prader orkidometri ve ultrasonografi karşılaştırıldığında, yaş ve testis volümlerinden etkilenmeksizin her iki yöntem arasında %99 uyum sağlanırken; olguların sadece %2'sinde %10'dan veya 2 ml'den fazla volüm farklılığı saptanmıştır (3). Bu bulgular ışığında, testis volümlerinin ölçümü için pratik kulla-

nımda Prader orkidometrinin yeterli olduğu bildirilmektedir. Ancak literatürde bazı araştırmacılar testis hacimlerinin monitorizasyonu için yılda bir kez ultrasonografik testis değerlendirmesi önermektedirler (2).

Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Yukarıda da belirtildiği üzere çocukluk çağı ve adölesan yaş grubundaki varikosel olgularının çoğu asemptomatik olup genelde fizik muayene ile tesadüfen saptanırlar veya aileler tarafından farkedilirler. Klinik bulgular ise skrotal ağrı, etkilenen testis kıvamında yumuşama, testis gelişiminde gerileme ve hacim kaybı olarak bilinmektedir (19). Varikoseli olan çocuk ve adölesan olguların serum hormon değerlerinde bozukluk saptanabilir. Serum folikül uyarıcı hormon (FSH) değeri artarken varikoselin yarattığı hasarla serum total ve serbest testosteron düzeyleri azalabilmektedir. Ancak bu olguların tedavisi sonrası serum hormon değerlerinden özellikle Leydig hücre fonksiyonlarına olan olumlu etkilerinden dolayı serum total testosteron düzeyinde anlamlı iyileşme sağlanabilmektedir (20). Yine erişkin erkeklerde olduğu gibi varikosel, adölesan olgularda da semen parametrelerinde bozulmaya (Sperm sayısında ve motilitesinde azalma ve normal morfolojide bozulma) yol açmakta ve varikoselin düzeltilmesiyle semen parametrelerinde iyileşme sağlanmaktadır (21).

Tedavi Endikasyonları

Çocukluk çağı ve adölesanlardaki varikoselin ne zaman tedavi edilmesi gerekliliği net olarak ortaya konamamıştır. Günümüzde çocuk varikoselin tedavisinde fertilitiyi garanti edecek

bir parametre bulunmamaktadır. Varikosele bağlı etkilenen testis hacminin diğer testise göre azalması en çok kabul gören tedavi endikasyonudur (15). Literatürde çeşitli çalışmalara göre testis boyut farklılığı %10, %15 ile %20 ya da testis hacminde 2-3 cc boyut farklılığı varikoselin tedavi endikasyonu olarak rapor edilmektedir. Varikosel tedavisinin testis hacmine etkisinin araştırıldığı 14 çalışmadan 1475 çocuk ve adölesan olguyu içeren yeni bir metaanalizde testis hacmindeki %10 ve %20 farklılığının varikoselektomiye yanıtı karşılaştırıldığında her iki grupta testis hacminde postoperatif anlamlı iyileşme sağlanırken gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (22). Bu metaanalizin sonuçlarına göre varikosel nedeniyle etkilenen testis hacmindeki %10 farklılık tedavi endikasyonu olarak kabul edilmelidir. Kabul gören diğer görece tedavi endikasyonları; testis kıvamında yumuşama, sperm parametrelerinde bozulma, iki taraflı palpabl varikosel varlığı, semptomatik ileri derecede varikosel ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarımına aşırı FSH-LH yanıtıdır (Tablo 1).

Varikoselin derecesi ile verdiği hasarın şiddeti çocuk ve adölesanlarda oldukça iyi bilinmemektedir. Hormonal

Tablo 1. Çocukluk çağı ve adölesan varikoselinde tedavi endikasyonları.

Kesin Endikasyon:

- Etkilenen testiste 2-3 ml veya %10-20'den fazla hacim kaybı

Görece Endikasyonlar:

- Testis kıvamında yumuşama
- Sperm parametrelerinde bozulma
- İki taraflı palpabl varikosel varlığı
- Semptomatik ileri derecede varikosel
- GnRH uyarımına aşırı FSH-LH yanıtı

Tablo 2. Çocuk ve adölesan varikozel tedavisinde kullanılan yöntemler ve komplikasyonları.

Teknik	Arter korunması	Hidrozel	Nüks-yetmezlik	Morbidite
Retroperitoneal	Hayır	%1-24	%0-17	Hayır
Makroskopik inguinal	Hayır	%3-32	%12-15	Hayır
Laparoskopik	Evet	%6-12	%1-15	Evet
Radyolojik	Evet	%0	%15-25	Evet
Mikroskopik	Evet	%0-3	%0-3	Hayır

bozukluğun göstergesi olarak GnRH uyarımına aşırı yanıt veren olgular tedavi edilebilir. Ancak varikozelli adölesanların sadece %30'unda GnRH uyarımına aşırı yanıt saptanmaktadır (23). Erişkin olgularda serum FSH değerine alternatif olarak kullanılan serum inhibin B düzeyi artışı (Tedavi endikasyonu olarak) adölesan olguların çoğunda normal düzeylerde saptandığından iyi bir belirteç değildir (24). Günümüzde etkilenen testiste diğer testise oranla 2-3 ml veya %10-20'den fazla hacim kaybı kesin tedavi endikasyonudur (15,19).

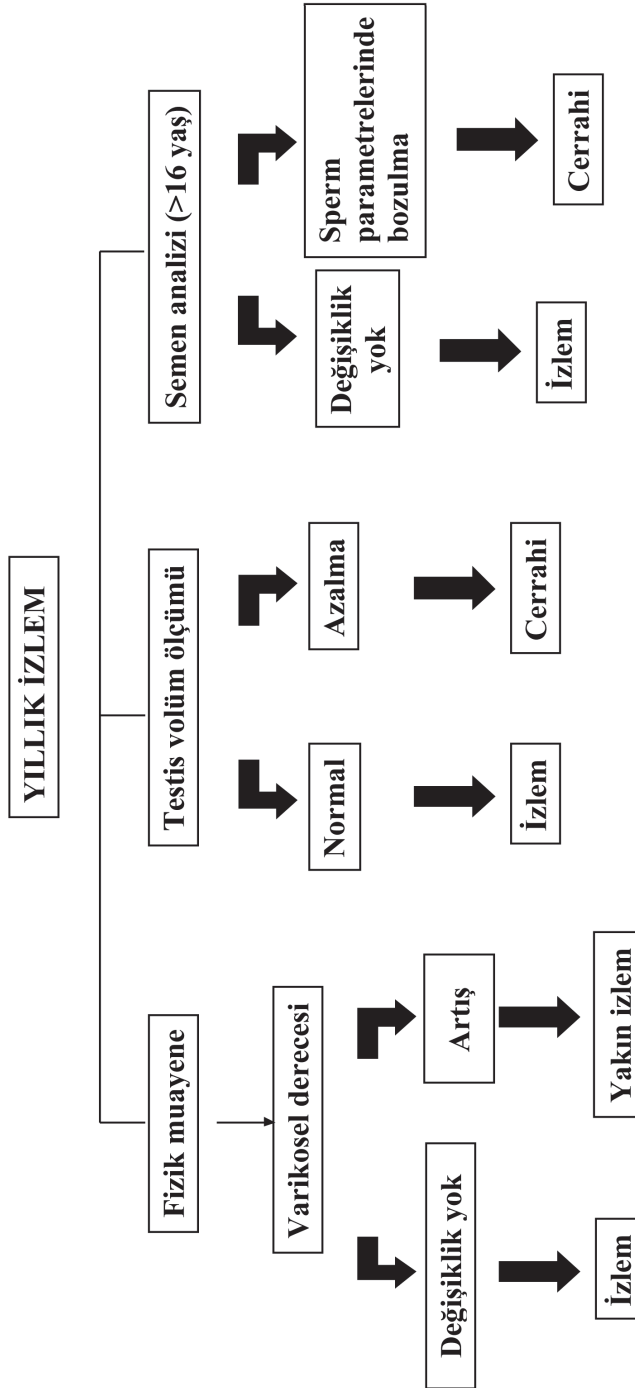
Tedavi Yöntemleri

Adölesan varikozel tedavisinin amacı fertilitiyi korumak olduğundan ideal varikozektomi yöntemi testis fonksiyonunu optimal korumalı, varikozeli tedavi etmeli ve komplikasyonları en az düzeyde olmalıdır. Varikozektomi için kullanılan tekniğe göre cerrahi sonrası nüks oranları %0-16.6 arasında değişmekle beraber (14,25,26), adölesanlarda varikozektomi sonrası görülen sık problem %1-32 oranları arasında saptanan postoperatif hidrozele (14,27,28) (Tablo 2).

Varikozelli adölesan olgularda tedavi seçenekleri erişkin erkeklerde olduğu gibi açık cerrahi (Yüksek retroperitoneal, inguinal, subinguinal), laparoskopik

cerrahi ve radyolojik (Skleroterapi veya embolizasyon) yöntemlerle tedavidir (21,26,29-31). Bununla beraber erişkin erkeklerde olduğu gibi çocuk ve adölesan varikozelin güncel tedavi yöntemleri inguinal veya subinguinal yaklaşımlardır (32). Varikozektomide amaç, tüm internal spermatik ven dalları ile eksternal spermatik ven dallarını bağlamaktır (33). Bu işlem sırasında vaz deferens, spermatik kordona ait lenf damarları ve arteri korunmalıdır. Ayrıca, vaz deferens damarları korunmalı ve bu yolla testiküler venöz drenaj sağlanmalıdır. Mikroskop veya optik büyüteç kullanılmadan yapılan konvansiyonel varikozektomide, küçük internal spermatik ven dallarının görülememesi ve bağlanamaması en sık nüks nedenidir. Ayrıca nüks varikozelde diğer önemli neden eksternal spermatik ven yoluyla şant oluşumudur. Varikozelin ekstraperitoneal, laparoskopik veya radyolojik yöntemlerle tedavisinde bu vene ulaşamayacağı için, inguinal veya subinguinal yaklaşım tercih edilmelidir. Çocuk ve adölesan varikozel cerrahisinde nüks, arter yaralanması ve postoperatif hidrozele oluşumu gibi komplikasyon oranlarını düşürmek için mutlaka bir optik büyüteç (Mikroskop veya loop) kullanılmalıdır (27,32).

Kliniğimizde mikroskop veya bir optik büyüteçle inguinal veya subinguinal varikozektomi uygulanan ço-

Tablo 3. Varikoselli çocuk ve adölesanlarda izlem algoritmi.

cuk ve adölesan olguların hiçbirisinde postoperatif hematoma, infeksiyon veya testis atrofisi gözlenmezken, olguların %2'sinde varikozel nüksü ve %5'inde ise tedavi gerektirmeyen minimal hidrosel saptanmıştır (22). Çocukluk çağı ve adölesan olguların testis hacminde operasyon öncesi değerlerine göre istatistiksel anlamlı artış sağlanmıştır. Adölesan olguların varikozelektomi sonrası sperm sayısı, total motil sperm sayısı ve serum testosteron değerinde varikozelektomi öncesi değerlerine göre anlamlı artış gözlenmiştir. Varikozelektomi öncesi testis kıvamı diğer testise göre yumuşak saptanan olguların tamamında varikozelektomi sonrası testis kıvamı normal olarak izlenmiştir. Varikozelektomi öncesi testis atrofisi saptanan olguların %53'ü varikozelektomi sonrası dönemde normal testis hacmine ulaşırken, olguların %47'sinde etkilenen taraftaki testis hacmi postoperatif normal testis hacmini yakalayamamıştır. Varikozelektomi öncesi testis atrofisi saptanan olgularda, varikozelektomi sonrası testis hacmindeki artışın yaşlara göre durumu karşılaştırıldığında; 14 yaş altı olguların çoğunluğunda atrofik testis hacminin normal testis hacmine ulaştığı, bununla birlikte 14 yaş ve üstü adölesan olguların operasyon sonrası testis hacminde operasyon öncesi değerlere göre istatistiksel anlamlı artış sağlanmadığı gözlenmiştir.

Varikozelli Olgularda İzlem

Varikozelli çocuk ve adölesanlar yılda bir kez olmak üzere fizik muayene ve testis hacimlerinin ölçümü ile izlenmelidir (Tablo 3). Ayrıca 16 yaş üstü adölesan olgularda yılda bir kez semen tahlili yapılmalıdır. Fizik muayenede saptanan varikozelin derecesinde artış yoksa yılda bir izlem ve

varikozelin derecesinde artış saptanan olgularda 6 ayda bir izlem uygulanmalıdır. Testis hacimleri normal olan olgularda testis hacim ölçümleri yılda bir kez yapılırken etkilenen testiste hacim kaybı olan olgulara varikozel cerrahisi uygulanmalıdır. Yine semen analizinde normal bulgular saptanan olgular yılda bir kez stabilize olana kadar semen analizi ile izlenebilirken semen analizinde bozukluk saptanan olgularda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Varikozel Tedavisi Sonrası Değerlendirme ve İzlem

Varikozel nedeniyle cerrahi yöntemlerle tedavi edilen adölesan olgularda varikozel nüksü, hidrosel, testis kıvamı ve testis hacimlerinin izlenmesi için yılda bir kez fizik muayene uygulanmalı ve gerekirse fizik muayene bulgularına ek olarak serum hormon (FSH ve testosteron) değerlendirmesi ve semen analizi (16 yaş üstü olgularda) uygulanmalıdır.

Sonuç ve Öneriler

Varikozel ilerleyici testis hasarı oluşturan ve yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Adölesan varikozelin tanısında altın standart fizik muayene olup rutin olarak her olguda renkli Doppler ultrasonografiye gerek bulunmamaktadır. Testis hacimlerinin ölçülmesi, varikozel tedavisinin gerekliliği ve varikozelektomi sonrası testis hacimlerinin izlenmesi açısından gereklidir. Bu amaçla yılda bir kez uygulanan ultrasonografi veya orkidometri ile testis hacimleri ölçülmelidir. Tanner 5. evresinde adölesan bir erkekte tedavi endikasyonu için semen analizi bulgularına göre karar verilebilirken Tanner 3-4 evrelerinde etkilenen testis hacminde > %20 boyut farklılığı tedavi endikasyonu olarak kullanılmalıdır. Eksternal spermatic

(Kremasterik) ven ve gubernakuler veni bağlamak için bir inguinal veya subinguinal yöntem seçilmelidir. Varikoselli çocuk ve adölesan olgularda mikroskopik veya bir optik büyüteç ile inguinal veya subinguinal varikoselektomi çok düşük nüks ve komplikasyon oranları ile güvenli bir tedavi seçeneğidir. Varikoselektomi öncesi testis kıvamında yumuşama saptanan olguların hepsinde varikoselektomi sonrası testis kıvamı normale dönmektedir. Diğer testise oranla atrofik testise sahip varikoselli çocuk olgularda testis hacmi varikoselektomi sonrası normal testis hacmine ulaşırken, 14 yaş üstü adölesan olgularda testis kıvamı iyileşmekle birlikte testis hacimlerinde anlamlı düzelme sağlanamayabilir. Bununla birlikte, testis hacminden bağımsız olarak, bu adölesan olguların postoperatif semen parametreleri ve hormon değerlerinde anlamlı iyileşme sağlanabilmektedir. Varikoselektomi uygulanacak adölesan olgular ve aileleri bu bulgular ışığında bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Akbay E, Çayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int.* 2000;86:490-93.
2. Diamond DA, Gargollo PC, Caldamone AA. Current management principles for adolescent varicocele. *Fertil Steril.* 2011;96:1294-8.
3. Çayan S, Akbay E, Bozlu M, Doruk E, Yıldız A, Acar D, Kanık A, Ulusoy E. Diagnosis of Pediatric Varicoceles by Physical Examination and Ultrasonography and Measurement of the Testicular Volume using the prader orchidometer versus ultrasonography. *Urol Int.* 2002;69:293-6.
4. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril.* 1970;21:606-19.
5. Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol.* 1996;155:1287-90.
6. Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, Drose JA. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography. *J Urol.* 1994;151:1535-8.
7. Mazzoni G, Fiocca G, Minucci S, Pieri S, Policelli D, Morucci M, Bibbolino C, De Medici L, Calisti A. Varicocele: a multidisciplinary approach in children and adolescents. *J Urol.* 1999;162:1755-7.
8. Kozakowski KA, Gjertson CK, Decastro GJ, Poon S, Gasalberti A, Glassberg KI. Peak retrograde flow: A novel predictor of persistent, progressive and new onset asymmetry in adolescent varicocele. *J. Urol.* 2009;181:2717-23.
9. Cimador M, Pensabene M, Sergio M, Caruso AM, De Grazia E. Focus on paediatric and adolescent varicocele: a single institution experience. *Int J Androl.* 2012;35:700-5.
10. Lenzi A, Gandini L, Bagolan P, et al. Sperm parameters after early left varicocele treatment. *Fertil Steril.* 1998;69:347-9.
11. Lund L, Tang YC, Roebuck D, et al. Testicular catch-up growth after varicocele correction in adolescents. *Pediatr Surg Int.* 1999;15:234-7.
12. Sayfan J, Siplovich L, Koltun L, et al. Varicocele treatment in pubertal boys prevents testicular growth arrest. *J Urol.* 1997;157:1456-7.
13. Laven JS, Haans LC, Mali WP, et al: Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril.* 1992;58:756-62.
14. Lemack GE, Uzzo RG, Schlegel PN, Goldstein M. Microsurgical repair of the adolescent varicocele. *J Urol.* 1998;160:179-81.
15. Glassberg KI, Korets R. Update on the management of adolescent varicocele. *F1000 Medicine Reports* 2010;2:25.
16. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle.* 1966;7:240-3.
17. Takihara H, Sakatoku J, Fujii M, et al. Significance of testicular size measurements in andrology: I. A new orchidometer and its clinical application. *Fertil Steril.* 1983;39:836-40.

18. Diamond DA, Paltiel HJ, Dicanzio J, et al. Comparative assessment of pediatric testicular volume: Orchidometer versus ultrasound. *J Urol.* 2000;164:1111-4.
19. Kass EJ. Adolescent varicocele. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:1559-69.
20. Çayan S, Kadioğlu A, Orhan İ, Kandıralı E, Tefekli A, Tellaloğlu S. The Effect of Microsurgical Varicocelectomy on Serum Follicle Stimulating Hormone, Testosterone and Free Testosterone Levels in Infertile Men with Varicocele. *BJU Int.* 1999;84:1046-9.
21. Li F, Chiba K, Yamaguchi K, Okada K, Matsushita K, Ando M, Yue H, Fujisawa M. Effect of varicocelectomy on testicular volume in children and adolescents: a meta-analysis. *Urology.* 2012;79:1340-5.
22. Çayan S, Akbay E, Bozlu M, Doruk E, Erdem E, Acar D, Ulusoy E. The Effect of Varicocele Repair on Testicular Volume in Children and Adolescents with Varicocele. *J Urol.* 2002;168:731-4.
23. Kass EJ, Freitas JE, Salisz JA, Steinert BW. Pituitary gonadal dysfunction in adolescents with varicocele. *Urology.* 1993;42:179-81.
24. Carrillo A, Gershbein A, Glassberg KI, Danon M. Serum inhibin B levels and the response to gonadotropin stimulation test in pubertal boys with varicocele. *J Urol.* 1999;162:875-7.
25. Kass EJ and Marcol B. Results of varicocele surgery in adolescents: a comparison of techniques. *J Urol.* 1992;148:694-6.
26. Pintus C, Rodriguez Matas MJ, Manzoni C, Nanni L, Perrelli L. Varicocele in pediatric patients: comparative assessment of different therapeutic approaches. *Urology.* 2001;57:154-7.
27. Goldstein M. Editorial: Adolescent varicocele. *J Urol.* 1995;153:484.
28. Misseri R, Gershbein AB, Horowitz M, Glassberg KI. The adolescent varicocele. II: the incidence of hydrocele and delayed recurrent varicocele after varicocelectomy in a long-term follow-up. *BJU Int.* 2001;87:494-8.
29. Mazzoni G, Spagnoli A, Lucchetti MC, Villa M, Capitanucci ML, Ferro F. Adolescent varicocele: tauber antegrade sclerotherapy versus palomo repair. *J Urol.* 2001;166:1462-4.
30. Esposito C, Monguzzi G, Gonzalez-Sabin MA, et al. Results and complications of laparoscopic surgery for pediatric varicocele. *J Pediatr Surg.* 2001;36:767-9.
31. Niedzielski J, Paduch DA. Recurrence of varicocele after high retroperitoneal repair: implications of intraoperative venography. *J Urol.* 2001;165:937-40.
32. Çayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: A meta-analysis to define the best technique. *J Androl.* 2009;30:33-40.
33. Mirilas P, Mentessidou A. Microsurgical subinguinal varicocelectomy in children, adolescents and adults: Surgical anatomy and anatomically justified technique. *J Androl.* 2012;33:338-49.

Genital Sistem İnfeksiyonlarının Erkek Fertilitesi Üzerine Etkileri

Dr. Kadir Önem, Dr. Orhan Ünal Zorba, Dr. Mehmet Çetinkaya

Giriş

Erkek infertilitesinin nedenlerinden biri olarak bilinen ürogenital enfeksiyonlar ve inflamasyonların infertil hastalardaki oranı %12'ye kadar çıkmaktadır (1-3). Buna göre üriner sistemde infertilite ile ilişkili olabilecek uretritler, prostatit sendromları, epididimit ve orşit olarak sınıflandırılabilir. Özellikle HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) olmak üzere ürogenital traktın kronik viral enfeksiyonları da infertiliteye neden olabilir (4).

Kronik Uretrit

Kronik uretrit, idrar yapma sırasında uretral kaşıntı ve yanma ile kendini gösteren, akıntının olmadığı bir klinik tablo olup cinsel yolla bulaşan Klamidya, Ureoplasma ve Gonore gibi mikroorganizmalar tipik etkenleridir (5). Herhangi bir patojene bağlı olmayan uretrit nedenleri ise travma, alerjik reaksiyonlar ve girişimler olarak sıralanabilir. Uretritin tanısı, klasik olarak uretral sürüntü ve ilk idrar analizleri ile konulmaktadır. Mikroskopik incelemede x1000 büyütmede 4'ten fazla granülositin, ilk 3 mL idrarda ise x400 büyütmede 15'ten fazla granülositin görülmesiyle tanı konulabi-

li (6). Uretritli hastada, akıntı ve hastalığın aktif olduğu durumda semen analizi yapmak uygun değildir. Henüz uretritin semen analizi üzerine net etkisi bilinmemekle birlikte tartışmalı hipotezler mevcuttur.

Uretritler uretral darlık ve darlıkla ilişkili olarak da epididimoorşit ve testiküler yetmezliğe neden olabilmektedir (7). Bundan başka, veru montanumda obstrüksiyona neden olarak düşük ejakülat volümüne yol açabilirler. Carne ve arkadaşlarının uretritli hastalardaki semen analizi değişikliklerini inceledikleri olgu-kontrol çalışması şeklindeki araştırmalarında 19 semptomatik, 27 asemptomatik, 7 semptomatik spesifik ve 64 klinik kontrol hastası ve genel pratikten seçilen 417 hasta incelenmiştir. Genel pratikten alınan 417 hasta ile klinikteki hastalar karşılaştırıldıklarında (klinik kontrol dahil) klinik hastalarında toplam sperm sayısında ($p=0.002$), semen volümünde ($p=0.001$) ve normal sperm yüzdesinde ($p<0.04$) anlamlı derecede kötüleşme olduğu saptanmıştır (8). Klinik hastaların asemptomatik spesifik olmayan uretritli hastalar ile karşılaştırılmasıyla istatistiksel olarak daha düşük sperm sayısına sahip oldukları belir-

tilmiştir. Bundan başka, asemptomatik spesifik olmayan uretritli hastaların semptomatik spesifik olmayan uretritli hastalarla karşılaştırılmasıyla daha düşük total sperm sayısına sahip oldukları gösterilmiştir ($p<0.02$). Genel pratikteki hastalarla klinik kontrol hastaları karşılaştırıldığında dahi klinik kontrol hastalarının daha düşük total sperm sayısına sahip oldukları ($p=0.009$) ve semen hacminin daha düşük olduğu ortaya konulmuştur ($p=0.001$). Genel pratikteki kontrollerin %16.3'ünde klinik hastalarının ise %23.9'unda sperm sayısının düşük olduğu (<39 milyon) saptanmış ve ikili karşılaştırmalarda daha düşük saptandığı gösterilmiştir (%50'lik çeyreklik 108 milyon, 178 milyon $p=0.002$). Bu hastalar tedavilerinden ortalama 86 gün sonra yeniden değerlendirilmiş ve 38 hastanın semen analizinde total sperm sayısının farklı olmadığı bildirilmiştir. Elbette ki hastalığın özellikle de kronik zemindeki bir ürogenital sistem enfeksiyonunun sadece uretrit ile sınırlı kalmayacağını da akıldan çıkartmamak gerekir. Bu nedenle çalışmalarda daha çok spesifik mikroorganizmaların fertiliteye etkisi veya prostatit ve epididimorşit gibi ürogenital sistem enfeksiyonlarının bir bütün olarak fertiliteye etkisi üzerinde durulmuştur.

Uretritlerin kronik zenimde darlığa neden olacağı ve bu açıdan da infertiliteye neden olabileceği genel kanıdır. Uretra darlığının fertilité üzerine olan etkisi araştıran Yeboah ve arkadaşlarının Batı Afrika'da yaptıkları bir çalışmada uretral darlığı olan hastaların %79'unda uretrit zemininin bulunduğu, darlığın tedavi edilmesiyle (40 inkomplet ve 56 komplet darlık) 39 hastanın ejakülasyonunun düzeldiği ve 22'sinin sperm sayısının 20 milyon/ml'nin üzerine çıktığı

rapor edilmiştir. Testis biyopsinin de yapıldı bu çalışmada 5 hastada duktal obstrüksiyon ve 14 hastada ise seminifer tubüllerde destrüksiyon olduğu saptanmıştır (9).

Wichmann ve arkadaşlarının toplam 907 infertil çift üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise infertiliteye neden olan prediktif faktörler araştırılmış olup tekli değişkenli (univariate) analizlerde bu faktörler arasında erkekteki uretrit hikayesinin olduğu ve çoklu değişkenli (multivariate) analizlerde de uretrit hikayesinin yanında sperm morfolojisi ve sperm hareketliliği olduğu rapor edilmiştir. Çoklu değişkenli analizde geçirilmiş uretrit hikayesinin olması muhtemel kalıcı hasara bağlı bir patogenezi ve sperm motilitesi ve morfolojisi dışında başka bir yolağı etkileyerek bu patofizyolojiye katkıda bulunduğunu akla getirmektedir (10).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kendi yayınladığı kılavuzunda Atlanta'da bulunan hastalık kontrol ve önleme merkezinin cinsel yolla bulaşan hastalıklar kılavuzundaki önerilerini göz önünde bulundurmıştır. EAU kılavuzuna göre uretritlerin çoğu ilk görüldüğünde ampirik olarak tedavi edildiği için hem gonokoksik hemde gonokoksik olmayan uretritleri kapsayacak şekilde tek doz florokinolon ve ardından iki hafta doksisiklin tedavisi önerilmektedir (6,11).

Erkek Aksesuar Gland Enfeksiyonu (EAGE)

Erkek aksesuar gland enfeksiyonu, Rowe ve arkadaşları tarafından anormal sperm parametrelerinin bulunduğu prostatovezikülit veya epididimit olarak tanımlanmaktadır (12). Gland enfeksiyonlarının tanımlanmasında aşağıdaki üç parametreden ikisinin olması yeterlidir.

A. Hikaye: Pozitif idrar kültürü hikayesi, epididimit veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar

Fizik Muayene: Kalınlaşmış ve hassas epididim, hassas vaz deferens veya anormal parmakla rektal muayene bulguları

B. Prostatik Sıvı: Anormal prostatik sekresyon veya prostat masajından sonra anormal idrar bulguları

C. Ejakülat Bulguları: 1 ml/ml'den fazla lökosit, bakteri üremesi, anormal görünüm, viskozitede artış, pH'da artış ve seminal plazmada anormal biyokimyasal bulgular

Tanımda her ne kadar semen parametrelerinde bozulma denilse de bölümün ilerleyen kısımlarında birçok araştırmada bu enfeksiyonlar ile semen analizlerinin bozulmadığına dair çalışmalar anlatılacaktır. Erkek aksesuar gland enfeksiyonları prostatit, prostat-vezikülit ve prostat-vezikül-epididimit olmak üzere üç ana başlığa ayrılmaktadır. Bu enfeksiyonlar komple olan (prostatit ve vezikülit veya her üç glandın enfeksiyonu) ve olmayan (sadece prostatit) şeklinde de sınıflandırılabilir.

İnflamatuar süreç birkaç farklı yolla semen parametrelerini etkilemektedir. Salınan yüksek miktardaki reaktif oksijen radikalleri ve sitokinler gibi inflammatuar mediatörler germ hücrelerini etkileyebilmektedir (13). Bunun yanı sıra, enfeksiyonlar, aksesuar gland fonksiyonunu bozarak, sperm transportunu engelleyerek ya da yukarıda bahsedildiği üzere spermatogeneze etki ederek infertiliteye neden olabilmektedir.

Kronik Prostatit/ Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

Prostatitler *National Institutes of Health* tarafından Akut prostatit, kronik bakte-

riyel prostatit, kronik abakteriyel prostatit ve asemptomatik kronik prostatit olmak üzere 4 kategoriye ayrılmışlardır (14). Genel olarak prostatit tanısında semende lökosit varlığı ve lökosit esteraz pozitifliği inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Fakat her zaman bakteriyel ve viral enfeksiyonlarla ilişkili olmak zorunda değildir (15,16). Seminal plazmada elastaz, polimorf nükleer lökositlerin bir belirteci olarak kullanılabilir. Prostatın inflamasyon göstergesi olarak seminal plazmadaki interlökin 6 (IL-6) kullanılmaktadır. İnterlökinlerin konsantrasyonu ile sperm fonksiyonunu karşılaştıran çalışmalarda artan interlökin seviyesi ile sperm fonksiyonları arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Bununla ilişkili olarak Dousset ve arkadaşları'nın 21 infertil erkek ve 119 gönüllü üzerinde yaptıkları bir çalışmada seminal plazma IL-beta, IL-2 ve IL-6'nın çözülebilir reseptörleri seviyesi, serum folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve testosteron seviyeleri ölçülmüştür. İnfertilite grubunda IL-beta seviyesinin arttığı fakat sperm hareketliliği, anormal morfoloji ve enfeksiyon varlığı ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte, interlökin seviyeleri ve hormon seviyeleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (17). Bir başka çalışmada da seminal IL-2 reseptör seviyesi infertil hastalarda daha yüksek olarak tespit edilmiştir (18). Seminal plazmada bakılan sitrik asit, fosfat, fruktoz, çinko ve alfa glutamil transferaz aktivitesi prostatik sekretuar aktivitenin belirteci olarak kullanılabilir (19). Azalmış fruktoz seviyesi ise vezikula seminalis patolojileri ile ilişkilidir.

Antisperm antikolarlar immünolojik infertilitede tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda, antisperm antikor ile bakteriyel

yel olmayan prostatit arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (20). Klamidya enfeksiyonları dışında, sadece vazektomi yapılması antisperm antikorları için predikte edicidir (21).

Prostatit olgularında semen parametrelerini etkileyebilecek bir diğer patofizyolojik mekanizma da oksidatif streştir. Kullisaar ve arkadaşları çalışmalarında tip IIIa, IIIb, IV ve benign prostat hiperplazisi olan hastalarda oksidatif stresin arttığını göstermişlerdir (22). Bundan başka, Hu ve arkadaşlarının çalışmalarında kronik prostatit tanılı (bakteriyel ve bakteriyel olmayan) hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması sonrası bir serin proteaz olan ve apoptozis sinyali geldiğinde mitokondriden hücre içine salgılanan Omi/HtrA2 preapoptotoik proteini seviyesinin kronik prostatitli olgularda daha fazla olduğu rapor edilmiştir (2).

Kronik Bakteriyel Prostatit

Kronik prostatit, üç aydan fazla süren ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanan veya aynı bakteri tarafından tekrar eden prostatit olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak, NIH semptom skoru, tanı sırasında hastanın kliniğinin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir ölçektir (23). Genel olarak prostatitlerde ve genital sistem enfeksiyonlarında enfeksiyonun yerini saptamak için ilk idrar, mesane idrarı, prostat masajı sonrası sekresyon ve son idrar değerlendirilir (24). Prostatik sekresyon kültüründe ilk veya orta akım idrarına göre en az 10 kat daha fazla etken bulunması tanıda yardımcıdır. En sık nedeni *E. coli* olmak üzere çoğunun nedeni gram negatif basillerdir. Bununla birlikte, *C. trachomatis*, *mycoplasma* ve *U. urealyticum* etken olarak gösterilebilir (6). Kronik prostatitler, erkeklerde bak-

teriyosperminin bir nedenidir (25). Bu bulguya rağmen semen kültürünün kronik prostatit tanısındaki önemi tartışmalıdır. Weidner ve arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada semen kültürünün kronik bakteriyel prostatiti olan hastaların sadece %50'sinde pozitif olarak saptandığı rapor edilmiştir (26). Kronik bakteriyel prostatit, semende değişikliklere özellikle lökositospermiye neden olabilmektedir. Bunun tersine diğer bir çalışmada, 31 kronik bakteriyel prostatitli hasta ile 42 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasıyla kronik bakteriyel prostatitli hastaların semen örneklerinde sağlıklı bireylerinkine benzer özellikler taşıdığı bildirilmiştir (27). Yapılan analizlerde, tip II yani bakteriyel prostatitin infertilite üzerine etkisinin net olarak ortaya konulmadığı bildirilmektedir (6).

Tip 3 Kronik Prostatit/ Kronik Pelvik Ağrı Sendromu/Kronik Bakteriyel Olmayan Prostatit (NIH III)

Kronik pelvik ağrı sendromu/kronik prostatit sendromu tanısı NIH-kronik prostatit semptom skoruna ve altta yatan başka bir hastalık olmadan etken olabilecek bakterinin gösterilememesine dayanmaktadır. NIH III kendi içinde inflamatuvar (NIH IIIA) ve noninflamatuvar (NIH IIIB) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Tip III kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu olan hastalarda sperm parametrelerinin etkilenip etkilenmediği konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Boström ve arkadaşları çalışmalarında kronik prostatitin semen kalitesi üzerine bir etkisinin olmadığı rapor etmiştir. Benzer şekilde toplam 32 kronik prostatit hastası, 102 NIH IIIA, 142 NIH IIIB hastası ve 42 sağlıklı gönüllünün alındığı geniş vaka serili bir çalışmada semen parametrelerinin prostatitten

etkilenmediği vurgulanmıştır (27). Bu bulguların tersine Christiansen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yukarıda bahsedilen bulgulara karşıt sonuçlar rapor edilmiştir. Christiansen ve arkadaşları çalışmasında NIH IIIA kronik prostatitli hastalardaki semen örneklerinde sperm konsantrasyon, hareketlilik ve morfolojinin bozulduğunu kontrol grubuyla karşılaştırılmalı olarak göstermişlerdir (28). Başka bir çalışmaya ise 24 NIH IIIA, 32 NIH IIIB kronik prostatit ve 95 kontrol grubu dahil edilmiş ve kronik prostatitli sperm morfolojisini bozup konsantrasyonunu azalttığı ancak akrozom reaksiyonunun bozulmadığı rapor edilmiştir (29). Bu çalışmalar temel alındığında genel olarak prostatitli hastalardaki inflamasyonun sperm konsantrasyonunu belirgin olarak etkilemediği, hareketlilik ve morfolojiyi ise bozduğu söylenebilir.

Asemptomatik Kronik Prostatit (NIH-IV)

Asemptomatik kronik prostatit EPS'de inflamatuvar hücrelerin görülmesi veya histopatolojik incelemede inflamasyonun görülmesi olarak tanımlanır. Sperm üzerindeki hasarın inflame prostatik sıvının sperm üzerine oksidatif hasar oluşturması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sperm sayısı morfoloji ve hareketlilik üzerine olan etkileri halen açık değildir (29-31).

Epididimit ve Epididimorşiit

Epididimit ve epididimorşiit genelde idrar yolundaki patojenin asendan yolla enfeksiyon yapması ile oluşur. Cinsel aktif gençlerde (<35 yaş) daha sıklıkla *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* neden olurken 35 yaş üzerinde daha sıklıkla enterik patojenler patoge-

nezde rol alır (32). Dietz ve arkadaşları akut tek taraflı epididimitin semen parametrelerine olan etkisini incelemiştir. Bu çalışmada, 85 hastadan, akut dönemde yalnızca bir hastanın uzun dönemde ise 11 hastanın azospermik hale geldiği rapor edilmektedir (33). Bir diğer çalışmada ise epididimit saptanan hastaların %75'inde sperm konsantrasyonunun 10 milyonun altında olduğu %28'inin de azospermik hale geldiği rapor edilmektedir (35). Ludwig ve arkadaşları tek taraflı epididimitli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada spesifik olmayan epididimit tanısı konulan 46 hastayı 1. ve 4. haftalarda daha sonra ise 3. ve 6. aylarda semen analizi ile değerlendirmiştir. İlk haftadan itibaren hastaların 2/3'ünde oligoastenoospermi saptandığı bildirilmiştir. Semen parametrelerinin ise lökositospermi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte takiplerde semen parametrelerinin düzelmekte olduğu vurgulanmış fakat çok az da olsa bazı hastalarda bu parametrelerin normale dönmediği görülmüştür. Weidner ve arkadaşları komplike olmayan tek taraflı epididimit tanılı 70 hastayı değerlendirmiştir (32). Hastalar 2x200 mg ofloksasin ile 14 gün süreyle tedavi edildikten sonra tedavi sonunda 6. ve 12. haftalarda semen parametreleri ile değerlendirilmiştir. İlk semen analizinde sayı motilite ve morfolojinin bozulduğu fakat son semen analizinde bu kötüleşen parametrelerin düzeldiği rapor edilmektedir. Bu düzelmeye rağmen hastaların %22'sinde oligozoospermi ve %8'inde ise azosperminin devam ettiği rapor edilmiştir (32). Toplam 46 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise epididimit sonrası %76 oranında olan oligozoospermili hasta sayısının 6 ayda %35'e düştüğü bu süre içerisinde semen

Tablo 1. Epididimit/Epididimoorşit sonrası semen parametreleri

Çalışma	Hasta Sayısı	Özellik	Takip (ay)	Sayı <20 ml/ml	Motilitede azalma	Azoospermi
Tozzo [128]	16	8 gonokok 8 non- spesifik	1-18	6	3/16	1
Ludwig [35]	46	Non-spesifik	6	14	-	0
Dietz [33]	82	Non-spesifik	3-8	-	-	11
Osegbe [34]	30	Gonokoksik epididimorşit	24	10	-	8
Weidner [32]	37	Non-spesifik	3	8	-	3

parametrelerinde iyileşme gözlenirken 6. aydan sonra yapılan semen analizlerinde daha fazla iyileşmenin gözlemlenmediği vurgulanmaktadır (35).

Spesifik olmayan tek taraflı epididimitin oligozoospermi hatta azoospermiye neden olabileceği birçok çalışma tarafından da desteklenmiş ve rapor edilmiştir (Tablo 1).

Epididimit genellikle tek taraflı olmakla birlikte Osegbe ve arkadaşlarının çalışmalarında her iki testisten biyopsi alınmış ve olayın her iki testisi de etkilediği rapor edilmiştir. Bir tarafta oluşan enfeksiyonun diğer testisi nasıl etkilediği halen net olarak aydınlatılamamakla birlikte T hücre aracılı otoimmün yanıtın bu patofizyolojiye neden olabileceği düşünülmektedir. Epididimit sonrası antisperm antikorları (ASA) oluşumu ve bunun erkek kısırlığı üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Akut epididimit atağı sonrası ASA'nın 26 hastadan yedisinde üç yıl zarfında arttığı rapor edilmiştir (36). Bu çalışmanın tersine Markoni ve arkadaşları epididimitinde dahil olduğu kronik erkek genital sistem enfeksiyonlarının (NIH II, IIIa, IIIb, kronik epididimit, kronik uretrit) ASA'yı yükseltmediğini ve kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında %50, %20 ve %1'den fazla sperm fiksasyonunun her bir grupta birbirin-

den farksız olduğunu vurgulamaktadır (37). Ek olarak serum folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesi 14.3 mIU/ml iken 6 ay sonra 26.3 mIU/ml'ye yükselmesi de testiküler hasarın bir göstergesi olarak belirtilmiştir (38). Patojen spesifik ve ya patojenlerin ayrı ayrı semen analizi üzerine olan etkilerini inceleyen bir çalışmanın olmadığı görülmektedir.

Özetlenecek olursa akut tek taraflı epididimit ileride geçici bir subfertilite ve dahası azoospermiye neden olabilmektedir. Bu bulgular iki taraflı olarak testislerde germ hücrelerinin azalması ile açıklanabilir.

Orşit

Epididimoorşitte assendan yolla oluşan enfeksiyonun tersine enfeksiyonun primer olarak testisi etkilediği durumlar daha çok sistemik olarak yayılan viral enfeksiyonlardır. Genelde, tek taraflı ağrılı hassas testis klinik tanıda oldukça yardımcıdır. Çok iyi bilindiği üzere skrotal Doppler inceleme ile testisin kan akımının değerlendirilmesi akut skrotal patolojiler açısından önem arz etmektedir. Akut semptomatik orşit çok az görülen bir klinik tablo olmasına karşın infertil erkeklerdeki testis biyopsilerinde asemptomatik inflamasyon daha

sık karşılaşılan bir durumdur. Birçok nedene bağlı olarak oluşan orşitlerde mikroskopik olarak peritübüler lenfosit infiltrasyonunun olduğu ve hasarlandığı saptanmaktadır. Bu bulgular, otoimmün yanıtın ve T hücre aracılı immün cevabın testiküler yapıda değişikliğe neden olmasına katkıda bulunabileceğini akıllara getirmektedir (38). Avrupa Üroloji Derneği (EUA) kılavuzuna göre akut bakteriyel orşitin ve granülomatöz orşitin standart tedavileri olduğu belirtilmektedir. Bakteriyel orşitin tedavi seçenekleri *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* için tetrasiklin, *E. coli* için florokinolonlar, kabakulak orşiti için INF- α 2b, kronik spesifik olmayan orşitler için non-steroidal antiinflatuar ajanlar ve granülomatöz enfeksiyonlar için ise orşiektomi olarak belirtilmektedir.

İnvaziv olmayan yöntemlerle testiküler inflamasyon gösterilemediğinden kronik asemptomatik orşit tanısı için testis biyopsisine ihtiyaç bulunmaktadır. Kronik orşit, erkek infertilitesinin bir nedeni veya kötüleştiren bir faktör olarak tanımlanabilir (39). Orşit sadece kendi başına değil genellikle epididimoorşit şeklinde kendini göstermektedir.

Bir Bütün Olarak Enfeksiyon

Yukarıda ürogenital enfeksiyonların organlar üzerindeki olan etkileri organ bazında ele alınarak incelenmiş olup enfeksiyonun sadece bir organda sınırlı olamayabileceği veya lokalizasyonunun tam anlaşılmadığı durumlar göz önünde bulundurulduğunda genel etkilerinin incelenmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, organ spesifik sınıflandırmadan ziyade enfeksiyon spesifik sınıflama açısından enfeksiyonlar bir bütün olarak değerlendirilmelidir.

Bakteriospermi

Ejakülatta 1000 cfu/ml'den fazla patojen üremesi bakteriospermi olarak değerlendirilir. Bu patojenler çoğunlukla *E. coli*, Enterokoklar ve üreoplazmalardır. Normalde, semen kültürleri %70 oranında anterior uretradaki flora ile kontamine çıkarlar (40). Bir çalışmada, infertilite ve lökositospermisi olan hastalardan alınan toplam 17142 örnekte peroksidaz pozitif olanların kültürleri yapılmıştır. Bu örneklerin %4.7'sinde (n=807) lökositospermi olduğu saptanmış ve bunların da %12.7'sinde (103/807 örnekte) semen kültürü pozitif olarak saptanmıştır (41). Bu kültürlerde, mikst gram pozitif floral mikroorganizma %70.9 oranında ve gram negatif mikroorganizma ise %11.6 oranında üremiştir. Toplam 116 infertil hastanın semen analizi ve kültürünün karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise semen örneklerinde bakteriospermi oranı lökositlerin varlığı ya da yokluğundan bağımsız olarak %56.9 olarak bulunmuştur. En sık izole edilen bakteriler *C. trachomatis* (%41.4), *U. urealyticum* (%15.5) ve *M. hominis* (%10.3) olarak saptanmıştır. Semendeki lökosit sayımı ile bakteriospermi arasında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Bunun nedeni, lökositlerin apoptozis ve fagositik aktivitelerinden dolayı spontan regresyonu olarak açıklanmaktadır. Dahası, semendeki lökosit sayımı, semendeki ve idrardaki bakteri sayısı ile gebelik arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (42). Bununla birlikte bu çalışmada eğer Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kabul ettiği 1×10^6 lökosit/ml değerini kesim noktası aldığımızda bakteriospermiyi göstermedeki duyarlılık ve özgüllüğü %20.3/%81.5 olarak rapor edilmiştir. Fakat, ROC curve analizinde duyarlılık ve özgüllüğün en iyi kesim noktası 0.275×10^6

lökosit/ml olarak saptanmış ve bu kesim noktası referans alınarak yapılan analizde ise bakteriospermi ve lökositospermi arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiş olup bu kesim noktasının yeni bir referans değer olması gerektiği üzerinde tartışılmıştır (42). Bakteriyel enfeksiyonun nerede olduğu ve sperm ile ne kadar süreyle etkileştiği enfeksiyonun fertilité üzerine olan etkisini belirleyecektir (43). Spermatozoa ile etkileşime giren ve genitöüriner sistem enfeksiyonuna neden olduğu iyi bilinen patojenler arasında *E. coli*, *U. urealyticum* ve *C. trochomatis* yer almaktadır. *E. coli* etkeninin in-vitro çalışmalarda spermatozoalara bağlandığı ve aglütinasyona, motilitede azalma ve morfolojide bozulmaya neden olduğu ortaya konulmuştur (31). Bu morfolojik değişiklikler hem akrozomun hem de plazma membran bütünlüğünün bozulmasıyla meydana gelmektedir. *E. coli*'nin spermlemlerle inkübasyonu mitokondriyal membranda ciddi bozulmaya ve sperm in canlılık ve hareketliliğinin azalmasına neden olmaktadır (31).

Bakterilerin semende yaptığı değişikliklere bakteriyolojik açıdan ayrı ayrı bakılabilir;

E. Coli: İn vitro çalışmalarda *E. Coli* serotip 6'nun swim-up yöntemiyle ayrıştırılan spermlemler in hareketini önemli derecede bozduğu rapor edilmiştir. Elektron mikroskopik çalışmalarda *E. Coli*'nin birçok bölgesiyle sperme yapıştığı görülmüştür (44). Ek olarak sperm apoptozisini *E. coli*'nin hızlandırdığı bildirilmiştir (45). Ayrıca, sperm mitokondriyal membran potansiyelinde değişikliğe neden olmaktadır (46). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, 56 kDa ağırlığında olup spermlemlerde aglütinasyona neden olmadan hareketlerini sınırlayan *Sperm İmmobilizasyon Faktör* ismi verilen bir molekül

tanımlanmıştır (47). Yakın zamanda yapılan çalışmalardan bir diğeri de deneysel *E. coli* orşit modelinde infertilité patogenezine ışık tutmak için yapılmıştır. *E. coli* tarafından vaz deferens yoluyla infekte edilen sıçanların yedi gün sonra testis dokuları incelendiğinde germinatif hücrelerin ve somatik hücrelerin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, kaspas-8, kaspas-3/6, kaspas 1'in DNA bazlarına rastlanmamış yani apoptotik süreçten ziyade *E. coli*'nin direkt nekroz yaparak etkisini gösterdiği bildirilmiştir (48).

N. Gonorrhoeae: *N. gonorrhoeae*'nin sperm motilitesine etki etmediği gösterilmiştir (49). Bununla birlikte, *N. gonorrhoeae*'nin uretral epitelyumda anti-apoptotik aktivitesinin olduğu ve bunu ürotelyumda daha fazla yaşayabilmek için bir mekanizma olarak kullandığı bildirilmiştir. Fakat, bu mekanizmanın germ hücreleri üzerinde aynı etkiyi sağlayıp sağlamadığı araştırma konusu olarak kalmıştır (50).

C. Trochomatis: Klamidya enfeksiyonlarında semende fragmente DNA'ya daha fazla rastlanmaktadır. Bu bulgu da apoptozisin daha fazla olduğunun bir işaretidir (51). Klamidya enfeksiyonunda, semende lökosit miktarı ve semen volümünün artmakta olduğu diğeri parametrelerde ise bir değişikliğin olmadığı da rapor edilmiştir (52). Bu bulguların tersine konsantrasyon, morfoloji ve motilitenin ciddi derecede etkilendiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda, artan DNA fragmentasyonunun antibiyoterapi sonrası azaldığı gösterilmiştir (53). Seminal plazmadaki lökositlerin içinde klamidyanın gösterilmesi bu enfeksiyonun latent ve kronik olarak devam ettiğinin de bir göstergesidir (53). Klamidya enfeksiyonu olup fertil ve infertil erkeklerin karşılaştırıldı-

ğı bir çalışmada ise infertil erkeklerdeki sperm konsantrasyonunun, motilitenin ve artmış lökosit sayısının seminal IL6 ve IL 8 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54).

Klamidyanın canlı EB serovarı ile inkübe edilmesiyle spermelerde canlılığın ve motilitenin bozulduğu görülürken ölü serovarda bu etki görülmemiştir (55). Bunu takip eden çalışmalarda lipopolisakkaritin kaspas 3 aracılığıyla apoptozisi indüklediği gösterilmiştir (56). Hakimi ve arkadaşları ise Lipid A, 3 deoksi D manno oktuloseonik asidin ve *C. trochomatis* lipopolisakkaritin toksit komponentinin spermidal etkisinin olduğunu rapor etmiştir (57).

Ureoplasma Urealyticum: Ureoplasma infertil erkeklerde en sık görülen mikroorganizmadır. Ureoplasma enfeksiyonunun sperm konsantrasyonunu önemli derecede azalttığı fakat morfoloji, volüm, hareketlilik ve canlılığa etki etmediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (58). Sonradan yapılan bir çalışmada ise Wang ve arkadaşları semen vizkozitesi, pH değeri ve konsantrasyonunun etkilendiğini bildirmişlerdir (59). Bu mikroorganizmanın etki mekanizmasını ortaya koymak için yapılan bir çalışmada da ureoplazma enfeksiyonu olan ve olmayan infertil erkekler karşılaştırıldıklarında seminal plazmadaki alfa glikozidaz seviyesinin azaldığı bu azalmanın sperm konsantrasyon, motilite ve canlılıkla ilişkili olduğu, seminal plazma asit fosfataz ve fruktozun da etkilenmediği saptanmıştır (60). Bununla birlikte akrozom reaksiyonunun etkilenmesinde ureoplazmanın önemli rol oynadığı belirtilmektedir (61). Bundan başka, *U. Urealyticum* seminal plazmadaki elementleri de değiştirmektedir. Ureoplazma enfeksiyonu saptananlarda Cu/Zn, Cd/Zn oranları ve Mg seviyesinin arttığı

ve bu artışların sperm kalitesini bozacağı öne sürülmektedir (59). Mikoplazma enfeksiyonları erken spermatogenezde glikolipid metabolizmasını bozarak spermatogenezini etkilemektedirler (62).

Konvansiyonel yöntemler dışında sperm üzerindeki hasarı anlamak için TUNEL yöntemi ile DNA fragmentasyonuna bakılmış ve DNA fragmentasyonunun Ureoplazma enfeksiyonu olan hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Antibiyotik tedavisinden sonra ise DNA fragmentasyonunun düzeldiği saptanmıştır (63). Deneysel çalışmalarda ise testis dokusunda Ureoplazmanın germ hücrelerindeki apoptozis ve TUNEL pozitif hücre sayısını artırdığı görülmektedir (64). Yukarıda değinilen tüm çalışmaların aksine Ureoplasma enfeksiyonunun sperm fonksiyonlarını, semen volümünü, konsantrasyonunu, morfoloji ve lökosit sayısını etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (65).

M. hominis ve Diğer Mikoplazmalar: Klinik çalışmalarda *M. hominis* ile infekte bireylerin sperm konsantrasyon, morfoloji ve motilitesinin bozulduğu saptanmıştır (66). Bir başka çalışmada ise semende *M. hominis* DNA varlığı ile sperm konsantrasyonunun ilişkili olduğu ek olarak *M. genitalium* ile sperm konsantrasyonunun ilişkili olduğu ve bozulduğu bildirilmiştir (65). İn-vitro çalışmalarda ise bir gece inkübe edilen *M. hominis*'in sperm motilitesini ve akrozom reaksiyonunu azalttığı gösterilmiştir (67). *M. hominis* enfeksiyonunda patojenin sperm baş kısmında ve orta sitozolik kısımda bulunduğu gösterilmiştir (68). *M. hominis*'in ise motil spermatozoaya bağlandığı görülmüş ve bu yolla ve muhtemel kadın genital yollarından uzaklaştırdığı speküle edilmiştir (69). Diğer enfeksiyon ajanlarında olduğu

gibi Mikoplazmada da çelişkili bulgular saptanmıştır. Her ne kadar mikoplazma enfeksiyonu in- vivo ve in-vitro olarak fertiliteye negatif etki ediyormuş gibi görünse de daha önceki çalışmalarda konvansiyonel analizlerle mikoplazma enfeksiyonlarının fertile üzerine etkisinin olmadığını savunan ve sistemik olarak mikoplazma enfeksiyonunun taranmasını önermeyen çalışmalar da bulunmaktadır (70,71).

Candida Albicans: *Candida albicans* ile yapılan deneysel çalışmalarda motiliteyi bozduğu ve baş-baş aglütinasyonlarına yol açtığı rapor edilmiştir. Kandida ile muamele edilen spermelerde akrozomda şişme, vezikülasyon ve parçalanma gibi bulgular gözlemlenmiştir (72,73). *C. albicans*, sperm mitokondriyal membran potansiyelini azaltmakta ve apoptozisi artırmaktadır (74). DNA bütünlüğünü araştıran çalışmalarda ise Candida ile enfekte erkeklerdeki DNA fragmentasyonunun daha fazla olduğu bulunmuştur (75).

Trichomonas Vaginalis: *T. vaginalis* flagellaya sahip, genital traktta cinsel yolla bulaş gösterebilen bir parazittir. Asemptomatik erkeklerde semen viskozitesini önemli derecede bozduğu, debrislere neden olduğu, sperm motilitesi ile normal sperm yapı ve canlılığını bozduğu görülmüştür. Metronidazol tedavisinden sonra ise bu parametrelerde düzelme olduğu bildirilmiştir (76). Formalin ile öldürülmüş trofozoidlerle yapılan bir çalışmada sperm motilitesini kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. *T. vaginalis*'in spermidal aktivite gösteren proteinimsi maddesi 12-15 kDa ağırlığında olup ısıya dayanıklı ve tripsin sensitivdir (77). Bu bulguların ve araştırmaların tersine Daly

ve arkadaşları trofozoidlerin semende 24 saat inkübasyonu sonrasında yaşamasına rağmen motiliteyi bozmadığını savunmaktadır (78). Fakat bu çalışmada, düşük trofozoid konsantrasyonu kullanılmıştır.

Lökositospermi

Uretrit ve diğer alt üriner sisten enfeksiyonlarını dışladıktan sonra Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ejakülatta 1×10^6 /ml lökosit görülmesi lökositospermi olarak tanımlanmaktadır (19). Genel olarak lökositlerin sayısı ve seminal sıvıya salgılamaları inflamasyonun bir belirtici olarak kabul görmektedir. Fakat, yukarıda da bahsettiğimiz gibi ejakülattaki lökositlerin varlığı klinik olarak önemliliği hala tartışmalı olan bir konudur ve henüz net değildir. Birçok araştırmacı lökositospermiyi bakteriyel bir enfeksiyonun indüklediği inflamasyonun bir belirtici olarak görmektedir. Fakat, lökositospermide mutlak suretle enfeksiyon olması gerekmektedir. Yine, semendeki lökosit sayısı sperm fonksiyonunu gösteremeyebilir. Semendeki lökositlerin çoğu polimorf nükleuslu granülositler ve makrofajlardır. Bu hücreler, salgıladıkları proteaz ve reaktif oksijen radikalleri (ROS) ile apoptozisi indükleyerek sperm fonksiyonlarını etkileyebilmektedirler. Lökositosperminin klinik önemi tartışmalı olmasına rağmen polimorf nükleuslu lökositler ve polimorf nüklear lökositlerin bir göstergesi olan elastaz erkek genital inflamasyonunda bir seminal belirteç olarak halen kullanılmaktadır (79). Elastaz seviyesinin inflamasyon varlığını göstermesi için kesim noktası 600 ng/mL olarak kabul edilmektedir (12).

Seminal lökositlerin %20-30'unu oluşturan makrofajlar peroksidaz boya-

ması ile tanımlanamazlar. Fakat, makro-faj aktivitesini yansıtan neoprotein konsantrasyonu ile sperm oksidatif stres, DNA fragmentasyonu ve apoptozisi arasında bir ilişki mevcuttur. Ayrıca infertil olan erkeklerde infertil olmayan erkeklerle oranla üç kat daha fazla saptanmıştır.

Viral Enfeksiyonlar ve İnfertilite

Bölümün bu kısmında, genital viral enfeksiyonlar ve ya ürogenital sistemde sekonder enfeksiyon oluşturan viral etkenlere değinilecektir. Hepatit B virüs, Hepatit A virüs ve İnsan immün yetmezlik virüs enfeksiyonlarının fertilite üzerine olan etkilerine bölümün konusu olan "Ürogenital Enfeksiyonlar" kapsamı dışına çıktığı için değinilmeyecektir.

İnsan Papilloma Virüs (HPV): Papillomavirüs'ün semen parametrelerine olan etkilerine bakıldığında literatürde çelişkili sonuçların yayımlandığı dikkati çekmektedir. HPV tip 16, tip 18'e göre iki kat daha fazla görülmektedir (80). Lai ve arkadaşları HPV'nin germ hücreleri enfekte ettiği ve transkripsiyon oluşturduğunu bildirmiştir. Dahası ekzojen DNA'yı santrifüj, sperm yıkama ile ayırmak mümkün değildir. Sperm hücresine kapsidi aracılığı ile sıkı bir şekilde bağlanan HPV hızlı bir şekilde sperm hücresi tarafında absorbe edilmektedir. Daha sıklıkla sperm baş kısmının ekvatoryal düzeyinde sperme yapışır. HPV ile enfekte hastalarda sperm motilitesi azalmaktadır (81). Ancak HPV tip 16 ile enfekte olup yardımcı üreme tekniklerinden faydalanan hasta gruplarında sperm parametrelerinin bozulmadığı ve yardımcı üreme tekniklerinin sonuçlarının değişmediği de belirtilmiştir (82). Ayrıca, tip 16 ve tip 31 HPV'nin spermdeki DNA fragmentasyonunu ar-

tırdığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise Lee ve arkadaşları p53 geninin exon 5 ve exon 3 fragmentasyonunu araştırmışlardır. Exon 5 fragmentasyonunun HPV tip 18 ve exon 8 fragmentasyonunun ise HPV tip 16 enfeksiyonundan sonra oluştuğu görülmüştür (84).

Kabakulak Orşiti: Kabakulak tek ya da iki taraflı parotis bezinin şişmesi ve ağrı ile karakterize olup genel olarak başka bir bölgeye sıçramadan gerilemektedir. Kabakulak virüsü paramyxoviridae ailesinde solunum yoluyla damlacık enfeksiyonu yapabilen kuluçka dönemi 14-21 gün arasında değişen bir RNA virüsüdür. Adölesan dönemden sonra ortaya çıkan enfeksiyonlarda hem kadında hem erkekte gonadlarda enfeksiyon yapılabilir (85). Kabakulak orşiti çocuklarda oldukça nadirdir (86). Ergen ve genç ergen gruplardaki hastalar, kabakulak aşısını olmamış veya tek doz yaptırdıklarından immünite geliştirmemiş olabilirler.

Kabakulak hastalığında parotis bezi tutulumunu takiben %20 oranında testisler tek taraflı ya da iki taraflı (%15-30) olarak etkilenebilmektedirler. Tanıda, serum IgM oldukça değerlidir. Kabakulak enfeksiyonundan sonra gelişebilecek infertilite tartışmalıdır. İntratestiküler endokrin fonksiyonların bozulduğunu öne süren araştırmalar mevcuttur. Retrospektif çalışmalarda tek taraflı orşit atağı geçiren hastaların da azospermi oluşabileceği belirtilmektedir (87). Patogeneizde ise testosteronun azalması, FSH ve LH'nin yükselmesi ile hormonal seviyelerin bozulması, perivasküler lenfositlerin artışı ve konjesyon, ödem, basınç artışı ve seminifer tübüllerinde nekrozun rol aldığı bildirilmektedir. Testiküler atrofi, etkilenen testiste %30-50 civarında görülmektedir (88). Kabakulak orşitinde meydana gelen infertilite ve subfertilite

patogenezinde otoimmün sistemin yani ASA'larının ve hümmoral immünitenin yeri tam olarak ortaya konulamamıştır. Yapılan çalışmalarda, kabakulak orşiti geçiren hastalarda ASA'larının seviyesinin artmadığı gösterilmiştir (89).

Kabakulak orşitinde tedavi genellikle semptomatiktir. Antiinflamatuvar ajanlar ve ödemi daha fazla azaltmak için steroid kullanılabilir. Fakat önemli olan bir nokta, yüksek doz steroid'in FSH ve LH üzerinden total testosteron seviyesini azaltarak testiküler atrofiyi hızlandırabilmesi olduğundan steroid oldukça dikkatli kullanılmalıdır (88). Semptomlar yaklaşık 10 gün sürebilir. Bakteriyele orşitin dışlanamadığı durumlarda genellikle geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır. İntratestiküler basıncı azaltmak için tunika albuginea'ya "H" şeklinde bir insizyon yapılabilir ve ya hidrosel varsa aspire edilebilir. Öte yandan, bu girişimler yapılsa da infertilite %13 civarında gözlenebilmektedir (90,91). Tedavide interferon Alfa2B diğer bir seçenektir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, günde tek doz 3 milyon ünite interferon 2B, 7 gün süreyle kullanılmış olup toplam 37 hastanın 9'unda atrofi ve 16 hastada ise hipotrofi görüldüğü bildirilmiştir. Hipotrofiye giden hastaların FSH seviyeleri daha yüksek olarak saptanmıştır (92). İnterferon çalışmalarında, interferon verilen hastalarda büyük oranda iyileşme sağlansa da tedavinin gerçek dönemde etki edip etmediği tartışmalıdır. Olgu sayısının oldukça az olduğu kontrol gruplu bir çalışmada interferon tedavisi ile erken dönemde semptomların gerilediği bildirilmektedir. Bu tutulum, iki taraflı dahi olsa takiplerde atrofi olmayabileceği ve interferon tedavisinin atrofiden koruduğu da tartışılmaktadır (93-97).

Oksidatif Hasar

Oksidatif stres oksijen radikallerinin artması veya radikal temizleyicilerinin işlevinin azalması sonucu oluşur. Sperm motilitesinde azalmaya neden olduğu ve motilitenin de bir oksidatif stres belirteci olan malondialdehit (MDA) düzeyi ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (98). Ülkemizden yapılan bir çalışmada, oksidatif stresin seminal plazma viskozitesini artırdığı rapor edilmektedir (99). Artan oksidatif hasar DNA kırıklarına neden olarak hem tek hem çift DNA kırıklarını artırmaktadır (100). Sperm DNA kırıklarının fertilizasyonla ilişkili olmasa da gebelikle ilişkili olduğu bildirilmektedir (101). DNA kırıklarına sahip bir spermin fertilizasyonu gerçekleştirilmesine karşı oosit genomik yapısıyla karşı karşıya geldiğinde gelişme durabilmekte ve bu DNA hasarı düşükler ve kromozomal anomalili doğum açısından risk taşıyabilmektedir (102,103). Oksidatif stres sadece DNA kırıkları değil birkaç mediatör ve yolak üzerinden etkisini gösterebilmektedir. Bunlardan biri ROS'un ksantin oksidaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz'ı aktive ederek mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olmasıdır. Bunun yanında, oksidatif stres p53, p73 ve ASK/p38 MAPK aktivasyonu ile kapsas sisteminin aktivasyonu üzerinden spermi apoptotik sürece iletir. Hormonal olarak ta hipoksi, testosteron üretimini bir koruyucu mekanizma olarak stimüle etmektedir (104).

Proinflamatuvar Sitokinler

Sitokinler inflamatuvar yanıtta lenfoid ve lenfoid olmayan hücrelerden sentezlenen mediatörlerdir.

İnterlökin 1: İnterlökin-1, infertil erkeklerde seminal plazmada daha yüksek

miktarda bulunmuş olmasına karşın motilite ve ya morfoloji ile doğrudan ilişkili değildir (17). IL-1, kalsiyum iyonofor aracılığıyla veya doğrudan spontan akrozom reaksiyonunu etkilememektedir.

İnterlökün-6: Seminal plazmada interlökün-6 seviyesi infertil erkeklerde daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Reaktif oksijen radikalleri ile IL-6 arasında korelasyon saptanmıştır (105). İn-vitro deneylerde sperm motilitesi ile fazla üretilen nitrik oksit arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (106). IL-6'nın akrozom reaksiyonunu bloke ettiği de rapor edilmiştir (106).

İnterlökün 8: IL-8'in sperm motilite ve akrozom reaksiyonunu etkilemediği bazı araştırmacılar tarafından belirtirse de tersine IL-8 seviyesi ile motil sperm sayısı ve lökosit sayısı ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar vardır (71,107).

İnterferon γ : INF- γ 'nın sperm motilitesi üzerine olan negatif etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (107). Fizyolojik düzeydeki INF- γ membran lipoperoksidasyonuna neden olmaktadır. Daha yüksek dozlarda ise oksijen radikallerinde bir artış saptanmamaktadır (108). INF- γ 'nın kalsiyum iyonofor aracılı akrozom reaksiyonuna bir etkisi olmadığı spontan akrozom reaksiyonunu ve akrozim aktivitesini baskıladığı rapor edilmiştir (107,109). INF- γ ile inkübe edilen spermelerde ise Na-K ATPaz, Ca-ATPaz ve süperoksit dismutaz aktivitesinin azaldığı nitrik oksit yapımının arttığı saptanmıştır (109).

Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF): Epididimisten salgılanan proinflamatuvar bir mediatör olan MIF Seminal plazmanın bir bileşenidir ve sperm matürasyonu için önemli bir faktördür (110).

Fizyolojik konsantrasyonlarda sperm kapasitasyonunda rol oynayan MIF'in yüksek konsantrasyonlarda sperm motilitesine negatif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Normal spermelere MIF eklendiğinde ise ileri hareketliliğin azaldığı ve DNA kırıklarının arttığı tespit edilmiştir (111,112).

Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α): Seminal plazmada normalde bulunan TNF- α lökositospermide ve bakteriyospermide seminal plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir (113,114). Diğer sitokinlerde olduğu gibi TNF- α 'nın sperm parametreleri üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Sperm motilitesinin, osit penetrasyonunun ve akrozom reaksiyonunun etkilenmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (107,115). Fertil insan spermelerinin TNF- α ile inkübasyonu sonrasında motilitelerinin değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (116). Ülkemizden yapılan bir çalışmada da semen analizi sonrası TNF- α ile morfoloji ve motilite arasında negatif bir ilişkili olduğu rapor edilmiştir (117). TNF- α 'nın nitrik oksit sentezini artırarak ve mitokondriyal membran potansiyelini düşürerek motiliteye negatif etki ettiği tartışılmaktadır (118,119). TNF- α ile sperm apoptozisinin yakın bir ilişkisi vardır. Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda, TNF- α 'nın apoptozisi ve DNA kırıklarını artırdığı ortaya konulmuştur. Bu bulgulara paralel olarak motilite ve membran bütünlüğünün de bozulduğu görülmektedir. Bu bulguların TNF- α antikorları ile inkübasyondan sonra gerilediği rapor edilmiştir (120).

Epididimal Makrofajlar ve Dendritik Hücreler: Normalde lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücrelerin testis ve epididimde bulunduğu gösterilmiştir. Makrofajlar ve dendritik hücreler antijen sunan hücrelerdir ve inflamasyonlar-

dan sonra gelişebilecek otoimmüniteden sorumludurlar (121). Testiküler makrofolajlar aynı zamanda immünsupresör özelliğe de sahiptirler ve bu özelliklerine bağlı olarak testisin immüniteden korunmasını sağlarlar (122). Testis ve epididimdeki immün sistemin görevi organları mikroorganizmalara karşı korurken testisi germ hücrelerine karşı gelişebilecek otoimmün reaksiyonlardan korumak ve kan-epididim, kan-testis bariyerleri ile iki sistemi birbirinden ayırmaktır (123). Dendritik hücreler kemik iliğindeyken yüksek fagositoz kapasitesine sahip, düşük sayıda MHC class II, CD80 ve CD86'ya sahiptir (124,125). Daha sonra sekonder lenfoid organlara göç ederler. İmmatür dendritik hücreler otoimmün sistemi pek tetiklemezken olgun dendritik hücreler ise yabancı veya kendi antijene yanıt olarak otoimmüniteyi geliştirebilirler. Yapılan çalışmalarda normal testisteki dendritik hücrelerin immatür olduğu gösterilmiştir. Dendritik hücreler, kronik bir inflamasyonda lenf nodlarına giderek ve CCR7 ekspresyonunu artırarak olgun hale gelebilir, böylece antijene özgül T hücrelerini uyarak otoimmüniteyi başlatabilirler (126). Deneysel modellerde testiküler intertestisyumdaki dendritik hücre sayısı ile otoimmünite arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (121).

Sekretuar Organların Hasarı: İnflamasyondan sonra meydana gelen lökosit göçü ile birlikte enfeksiyonun olduğu organda sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) salınımı ve ROS, sperm kalitesine negatif etki eder. Enfeksiyonlardan sonra bozulan sekretuar gland işlevleri semen parametrelerini kötüleştirir. Normal şartlar altında epididimal sekresyonlar spermelerin matürasyonu için gereklidir. L-karnitin, gliserilfosforilko-

lin ve α -glikozidaz epididim fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kronik epididimitin bu belirteçlere olan etkisi hakkında kesin bir fikir birliği yoktur. Seminal kese ise fruktoz, askorbik asit, ergotiyonin, prostoglandin ve bikarbonat sekresyonu yapar. Bu faktörler, aglutinasyonu önler. Veziküla seminalisin fonksiyonu genelde semende fruktoz seviyesi ile değerlendirilir. Yapılan çalışmalarda, seminal plazma pH'ı, sitrik asit, γ -glutamil transpeptidaz ve çinko'nun veziküla seminalisin ekzokrin fonksiyonu için bakılabilecek bir belirteç olduğu ve inflamatuvar olaylarda bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (7). Buna karşın klinik pratikteki kullanımları için çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (127).

Sonuç olarak genital sistem enfeksiyonlarının erkek üreme sistemi üzerine ciddi etkilerinin olduğu ve bu etkilerin hastalık ya da etken spesifik olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildiğinde hangi hastalığın kalıcı bir subfertilite yapıp yapmayacağını öngören bir değer olmadığı görülmektedir. Hastalık etkenlerinin bir değil birkaç yoldan sperm üzerine negatif etkilerinin bulunabildiği anlaşılmaktadır. Enfeksiyonların kalıcı etkileri olabildiği gibi çoğu geçici bir bozulmaya neden olmaktadır ve tedaviden sonra normale dönebilmektedir. İmmünolojik infertilitenin enfeksiyonlardan sonraki fertilitateye etkisi üzerinde bir fikir birliği henüz saplanmamıştır.

Kaynaklar

1. Comhaire F, De Kretser D, Farley T, Rowe P. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl.* 1987;10:1-53.
2. Hu XY, Xu YM, Qiao Y, Wu DL, Sa YL, Fu Q. Reduced semen quality in chronic pros-

- tatitits patients that induce the release of apoptotic protein Omi/HtrA2 from spermatozoa. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10:104-8.
3. Ouzounova-Raykova V, Ouzounova I, Mitov I. Chlamydia trachomatis infection as a problem among male partners of infertile couples. *Andrologia.* 2009;41:14-9.
 4. Politch JA, Mayer KH, Abbott AF, Anderson DJ. The effects of disease progression and zidovudine therapy on semen quality in human immunodeficiency virus type 1 seropositive men. *Fertil Steril.* 1994;61:922-8.
 5. Schiefer HG. Microbiology of male urethroadnexitis: diagnostic procedures and criteria for aetiologic classification. *Andrologia.* 1998;30:7-13.
 6. Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, Weidner W. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia.* 2008;40:100-4.
 7. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update.* 1999;5:421-32.
 8. Carne CA, Chilcott S, Palmer C, Green O, Bridge S, Walsh R. Low sperm counts in genitourinary medicine clinic attendees: results from a case-control study. *Sex Transm Infect.* 2012;88:422-6.
 9. Yeboah ED, Marmar JL. Urethral stricture and semen quality. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1994;39:310-5.
 10. Wichmann L, Isola J, Tuohimaa P. Prognostic variables in predicting pregnancy. A prospective follow up study of 907 couples with an infertility problem. *Hum Reprod.* 1994;9:1102-8.
 11. Krieger JN. New sexually transmitted diseases treatment guidelines. *J Urol.* 1995;154:209-13.
 12. World Health Organization Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge University Press, Cambridge., C.F. Rowe P, Hargreave TB & Mellows HJ., Editor. 1993.
 13. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril.* 2003;79:829-43.
 14. Krieger JN, Nyberg L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA.* 1999;282:236-7.
 15. Magri V, Wagenlehner F, Perletti G, Schneider S, Marras E, Naber KG, Weidner W. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations. *J Urol.* 2010;184:2339-45.
 16. Trum JW, Mol BW, Pannekoek Y, Spanjaard L, Wertheim P, Bleker OP, van der Veen F. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil Steril.* 1998;70:315-9.
 17. Dousset B, Hussenet F, Daudin M, Bujan L, Foliguet B, Nabet P. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod.* 1997;12:1476-9.
 18. Shimonovitz S, Barak V, Zacut D, Ever-Hadani P, Ben Chetrit A, Ron M. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum Reprod.* 1994;9:653-5.
 19. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Vol. 5. 2010, In 5th (ed) Geneva, Switzerland: World Health Organization DoRHaR.
 20. Jarow JP, Kirkland JA, Assimos DG. Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis. *Urology.* 1990;36:154-6.
 21. Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J Urol.* 1992;148:1805-7.
 22. Kullisaar T, Turk S, Punab M, Mandar R. Oxidative stress--cause or consequence of male genital tract disorders? *Prostate.* 2012;72:977-83.
 23. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development

- and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol.* 1999;162:369-75.
24. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection.* 1991;19 Suppl 3:119-25.
 25. Weidner W, Wagenlehner FM, Marconi M, Pilatz A, Pantke KH, Diemer T. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. *Andrologia.* 2008;40:105-12.
 26. Weidner W, Ludwig M, Braehler E, Schiefer HG. Outcome of antibiotic therapy with ciprofloxacin in chronic bacterial prostatitis. *Drugs.* 1999;58 Suppl 2:103-6.
 27. Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, Haidl G, Friedrich HJ. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl.* 1991;26:173-83.
 28. Christiansen E, Tollefsrud A, Purvis K. Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. *Urology.* 1991;38:545-9.
 29. Henkel R, Ludwig M, Schuppe HC, Diemer T, Schill WB, Weidner W. Chronic pelvic pain syndrome/chronic prostatitis affect the acrosome reaction in human spermatozoa. *World J Urol.* 2006;24:39-44.
 30. Pasqualotto FF, Sharma RK, Potts JM, Nelson DR, Thomas AJ, Agarwal A. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urology.* 2000;55:881-5.
 31. Diemer T, Huwe P, Ludwig M, Hauck EW, Weidner W. Urogenital infection and sperm motility. *Andrologia.* 2003;35:283-7.
 32. Weidner W, Garbe C, Weissbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, Friedrich HJ. Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin. II. Andrological findings. *Urologe A.* 1990;29:277-80.
 33. Dietz O. The change in the degree of fertility during the course of acute nonspecific epididymitis. Contribution to the pathogenesis of primary inhibition of spermiogenesis. *Arch Med Infant.* 1960;211:160-6.
 34. Osegbe DN. Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. *Eur Urol.* 1991;19:204-8.
 35. Ludwig G, Haselberger J. Epididymitis and fertility. Treatment results in acute unspecific epididymitis. *Fortschr Med.* 1977;95:397-9.
 36. Ingerslev HJ, Walter S, Andersen JT, Brandenhoff P, Eldrup J, Geerdson JP. A prospective study of antisperm antibody development in acute epididymitis. *J Urol.* 1986;136:162-4.
 37. Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F, Diemer T, Weidner W. Are antisperm antibodies really associated with proven chronic inflammatory and infectious diseases of the male reproductive tract? *Eur Urol.* 2009;56:708-15.
 38. Schuppe HC, Meinhardt A. Immune privilege and inflammation of the testis. *Chem Immunol Allergy.* 2005;88:1-14.
 39. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Meinhardt A, Bergmann M, Haidl G, Weidner W. Orchitis and male infertility. *Urologe A.* 49:629-35.
 40. Cottell E, Harrison RF, McCaffrey M, Walsh T, Mallon E, Barry-Kinsella C. Are seminal fluid microorganisms of significance or merely contaminants? *Fertil Steril.* 2000;74:465-70.
 41. Cumming JA, Carrell DT. Utility of reflexive semen cultures for detecting bacterial infections in patients with infertility and leukocytospermia. *Fertil Steril.* 2009;91:1486-8.
 42. Gdoura R, Kchaou W, Znazen A, Chakroun N, Fourati M, Ammar-Keskes L, Hammami A. Screening for bacterial pathogens in semen samples from infertile men with and without leukocytospermia. *Andrologia.* 2008;40:209-18.
 43. Mazzoli S, Cai T, Rupealta V, Gavazzi A, Castricchi Pagliai R, Mondaini N, Bartoletti R. Interleukin 8 and anti-chlamydia trachomatis mucosal IgA as urogenital immunologic markers in patients with C. trachomatis prostatic infection. *Eur Urol.* 2007;51:1385-93.
 44. Diemer T, Weidner W, Michelmann HW, Schiefer HG, Rován E, Mayer F. Influence

- of *Escherichia coli* on motility parameters of human spermatozoa in vitro. *Int J Androl.* 1996;19:271-7.
45. Villegas J, Schulz M, Soto L, Sanchez R. Bacteria induce expression of apoptosis in human spermatozoa. *Apoptosis.* 2005;10:105-10.
 46. Schulz M, Sanchez R, Soto L, Risopatron J, Villegas J. Effect of *Escherichia coli* and its soluble factors on mitochondrial membrane potential, phosphatidylserine translocation, viability, and motility of human spermatozoa. *Fertil Steril.* 2010;94:619-23.
 47. Prabha V, Sandhu R, Kaur S, Kaur K, Sarwal A, Mavuduru RS, Singh SK, Mechanism of sperm immobilization by *Escherichia coli*. *Adv Urol.* 2010:240-268.
 48. Lu Y, Bhushan S, Tchatalbachev S, Marconi M, Bergmann M, Weidner W. Necrosis is the dominant cell death pathway in uropathogenic *Escherichia coli* elicited epididymo-orchitis and is responsible for damage of rat testis. *PLoS One.* 2013;8:52919.
 49. Liu JH, Li HY, Cao ZG, Duan YF, Li Y, Ye ZQ. Influence of several uropathogenic microorganisms on human sperm motility parameters in vitro. *Asian J Androl.* 2002;4:179-82.
 50. Binnicker MJ, Williams RD, Apicella MA. Infection of human urethral epithelium with *Neisseria gonorrhoeae* elicits an upregulation of host anti-apoptotic factors and protects cells from staurosporine-induced apoptosis. *Cell Microbiol.* 2003;5:549-60.
 51. Wan CC, Wang H, Hao BJ, Shang XJ, Huang YF. Infection of *Chlamydia trachomatis* and apoptosis of spermatogenic cells. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2003;9:350-4.
 52. Hosseinzadeh S, Eley A, Pacey AA. Semen quality of men with asymptomatic chlamydial infection. *J Androl.* 2004;25:104-9.
 53. Gallegos-Avila G, Ortega-Martinez M, Ramos-Gonzalez B, Tijerina-Menchaca R, Ancer-Rodriguez J, Jaramillo-Rangel G. Ultrastructural findings in semen samples of infertile men infected with *Chlamydia trachomatis* and mycoplasmas. *Fertil Steril.* 2009;91:915-9.
 54. Kokab A, Akhondi MM, Sadeghi MR, Modarresi MH, Aarabi M, Jennings R. Raised inflammatory markers in semen from men with asymptomatic chlamydial infection. *J Androl.* 2010;31:114-20.
 55. Hosseinzadeh S, Brewis IA, Eley A, Pacey AA. Co-incubation of human spermatozoa with *Chlamydia trachomatis* serovar E causes premature sperm death. *Hum Reprod.* 2001;16:293-9.
 56. Eley A, Pacey AA, Galdiero M, Galdiero F. Can *Chlamydia trachomatis* directly damage your sperm? *Lancet Infect Dis.* 2005;5:53-7.
 57. Hakimi H, Geary I, Pacey A, Eley A. Spermicidal activity of bacterial lipopolysaccharide is only partly due to lipid A. *J Androl.* 2006;27:774-9.
 58. Upadhyaya M, Hibbard BM, Walker SM. The effect of *Ureaplasma urealyticum* on semen characteristics. *Fertil Steril.* 1984;41:304-8.
 59. Wang Y, Liang CL, Wu JQ, Xu C, Qin SX, Gao ES. Do *Ureaplasma urealyticum* infections in the genital tract affect semen quality? *Asian J Androl.* 2006;8:562-8.
 60. Zheng J, Yu SY, Jia DS, Yao B, Ge YF, Shang XJ, Huang YF. *Ureaplasma urealyticum* infection in the genital tract reduces seminal quality in infertile men. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2008;14:507-12.
 61. Kohn FM, Erdmann I, Oeda T, el Mulla KF, Schiefer HG, Schill WB. Influence of urogenital infections on sperm functions. *Andrologia.* 1998;30 Suppl 1:73-80.
 62. Ma J, Xu C. Relationship between mycoplasma infection and germ cell sulfogalactosylglycerolipid. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2004;10:215-7.
 63. Shang XJ, Huang YF, Xiong CL, Xu JP, Yin L, Wan CC. *Ureaplasma urealyticum* infection and apoptosis of spermatogenic cells. *Asian J Androl.* 1999;1:127-9.
 64. Xu C, Lu MG, Feng JS, Guo QS, Wang YF. Germ cell apoptosis induced by *ureaplasma urealyticum* infection. *Asian J Androl.* 20013:199-204.
 65. Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, Hammami A. *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis.* 2007;7:129.

66. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosalvez J, Fernandez JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. *Fertil Steril.* 2008;90:328-34.
67. Rose BI, Scott B. Sperm motility, morphology, hyperactivation, and ionophore-induced acrossome reactions after overnight incubation with mycoplasmas. *Fertil Steril.* 1994;61:341-8.
68. Diaz-Garcia FJ, Herrera-Mendoza AP, Giono-Cerezo S, Guerra-Infante FM. Mycoplasma hominis attaches to and locates intracellularly in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2006;21:1591-8.
69. Svenstrup HF, Fedder J, Abraham-Peskir J, Birkelund S, Christiansen G. Mycoplasma genitalium attaches to human spermatozoa. *Hum Reprod.* 2003;18:2103-9.
70. Rosemond A, Lanotte P, Watt S, Sauget AS, Guerif F, Royere D. Systematic screening tests for Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in urogenital specimens of infertile couples. *Pathol Biol (Paris):* 2006;54: 125-9.
71. Eggert-Kruse W, Boit R, Rohr G, Aufenanger J, Hund M, Strowitzki T. Relationship of seminal plasma interleukin (IL) -8 and IL-6 with semen quality. *Hum Reprod.* 2001;16:517-28.
72. Tian YH, Xiong JW, Hu L, Huang DH, Xiong CL. Candida albicans and filtrates interfere with human spermatozoal motility and alter the ultrastructure of spermatozoa: an in vitro study. *Int J Androl.* 2007;30:421-9.
73. Tuttle JP, Holbrook TW, Derrick FC. Interference of human spermatozoal motility by trichomonas vaginalis. *J Urol.* 1977;118:1024-5.
74. Burrello N, Salmeri M, Perdichizzi A, Bellanca S, Pettinato G, D'Agata R, Vicari E, Calogero AE. Candida albicans experimental infection: effects on human sperm motility, mitochondrial membrane potential and apoptosis. *Reprod Biomed Online.* 2009;18:496-501.
75. Burrello N, Calogero AE, Perdichizzi A, Salmeri M, D'Agata R, Vicari E. Inhibition of oocyte fertilization by assisted reproductive techniques and increased sperm DNA fragmentation in the presence of Candida albicans: a case report. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:569-73.
76. Gopalkrishnan K, Hinduja IN, Kumar TC. Semen characteristics of asymptomatic males affected by Trichomonas vaginalis. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1990;7:165-7.
77. Jarecki-Black JC, Lushbaugh WB, Golosov L, Glassman AB. Trichomonas vaginalis: preliminary characterization of a sperm motility inhibiting factor. *Ann Clin Lab Sci.* 1988;18:484-9.
78. Daly JJ, Sherman JK, Green L, Hostetler TL. Survival of Trichomonas vaginalis in human semen. *Genitourin Med:* 1989;65:106-8.
79. Eggert-Kruse W, Zimmermann K, Geissler W, Ehrmann A, Boit R, Strowitzki T. Clinical relevance of polymorphonuclear (PMN-) elastase determination in semen and serum during infertility investigation. *Int J Androl.* 2009;32:317-29.
80. Chan PJ, Su BC, Kalugdan T, Seraj IM, Tredway DR, King A. Human papillomavirus gene sequences in washed human sperm deoxyribonucleic acid. *Fertil Steril.* 1994;61: 982-5.
81. Lai YM, Lee JF, Huang HY, Soong YK, Yang FP, Pao CC. The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility. *Fertil Steril.* 1997;67:1152-5.
82. Tanaka H, Karube A, Kodama H, Fukuda J, Tanaka T. Mass screening for human papillomavirus type 16 infection in infertile couples. *J Reprod Med.* 2000;45:907-11.
83. Connelly DA, Chan PJ, Patton WC, King A. Human sperm deoxyribonucleic acid fragmentation by specific types of papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1068-70.
84. Lee CA, Huang CT, King A, Chan PJ. Differential effects of human papillomavirus DNA types on p53 tumor-suppressor gene apoptosis in sperm. *Gynecol Oncol.* 2002;85:511-6.
85. Shanley JD. The resurgence of mumps in young adults and adolescents. *Cleve Clin J Med.* 2007;74:42-4.

86. Bertschat FL, Alexander M. Infertility after mumps orchitis (author's transl). *MMW Munch Med Wochenschr*. 1981;123:606-8.
87. Gazibera B, Gojak R, Drnda A, Osmic A, Mostarac N, Jusufi-Huric I, Muratovic P. Spermogram part of population with the manifest orchitis during an ongoing epidemic of mumps. *Med Arh*. 66(3 Suppl 1):27-9.
88. Lane TM, Hines J. The management of mumps orchitis. *BJU Int*. 2006;97:1-2.
89. Kalaydjiev S, Dimitrova D, Tsvetkova P, Tsvetkov D. Serum sperm antibodies unrelated to mumps orchitis. *Andrologia*. 2001;33:69-70.
90. Nixon N, Lewis DB. Mumps orchitis; surgical treatment. *J Urol*. 1946;56:554-60.
91. Burhans RA. Treatment of orchitis of mumps. *J Urol*. 1945;54:547.
92. Yapanoglu T, Kocaturk H, Aksoy Y, Alper F, Ozbey I. Long-term efficacy and safety of interferon-alpha-2B in patients with mumps orchitis. *Int Urol Nephrol*. 2010;42:867-71.
93. Ruther U, Stilz S, Rohl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. Successful interferon-alpha 2a therapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol*. 1995;27:174-6.
94. Erpenbach K, Derschum W. Systemic alpha-interferon therapy: a possible method for prevention of testicular atrophy and permanent sterility in patients with bilateral mumps orchitis. *Urologe A*. 1991;30:244-8.
95. Yenyol CO, Sorguc S, Minareci S, Ayder AR. Role of interferon-alpha-2B in prevention of testicular atrophy with unilateral mumps orchitis. *Urology*. 2000;55:931-3.
96. Ku JH, Kim YH, Jeon YS, Lee NK. The preventive effect of systemic treatment with interferon-alpha2B for infertility from mumps orchitis. *BJU Int*. 1999;84:839-42.
97. Erpenbach KH. Systemic treatment with interferon-alpha 2B: an effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J Urol*. 1991;146:54-6.
98. Saraniya A, Koner BC, Doureradjou P, Selvaraj N, Shivagourou V. Altered malondialdehyde, protein carbonyl and sialic acid levels in seminal plasma of microscopically abnormal semen. *Andrologia*. 2008;40:56-7.
99. Aydemir B, Onaran I, Kiziler AR, Alici B, Akyolcu MC. The influence of oxidative damage on viscosity of seminal fluid in infertile men. *J Androl*. 2008;29:41-6.
100. Aitken RJ, Gordon E, Harkiss D, Twigg JP, Milne P, Jennings Z, Irvine DS. Relative impact of oxidative stress on the functional competence and genomic integrity of human spermatozoa. *Biol Reprod*. 1998;59:1037-46.
101. Henkel R, Kierspel E, Hajimohammad M, Stalf T, Hoogendijk C, Mehnert C. DNA fragmentation of spermatozoa and assisted reproduction technology. *Reprod Biomed Online*. 2003;7:477-84.
102. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl*. 2002;23:25-43.
103. Griveau JF, Le Lannou D. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *Int J Androl*. 1997;20:61-9.
104. Hwang GS, Chen ST, Chen TJ, Wang SW. Effects of hypoxia on testosterone release in rat Leydig cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:1039-45.
105. Camejo MI, Segnini A, Proverbio F. Interleukin-6 (IL-6) in seminal plasma of infertile men, and lipid peroxidation of their sperm. *Arch Androl*. 2001;47:97-101.
106. Lampiao F, du Plessis SS. Effects of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 on progesterone and calcium ionophore-induced acrosome reaction. *Int J Androl*. 2009;32:274-7.
107. Fedder J, Ellerman-Eriksen S. Effect of cytokines on sperm motility and ionophore-stimulated acrosome reaction. *Arch Androl*. 1995;35:173-85.
108. Martinez P, Proverbio F, Camejo MI. Sperm lipid peroxidation and pro-inflammatory cytokines. *Asian J Androl*. 2007;9:102-7.
109. Bian SL, Jin HB, Wang SZ, Zhang HF, Gu CR, Zhang W, Yu XG. Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-

- alpha on the fertilizing capacity of human sperm and their mechanisms. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2007;13:681-4.
110. Eickhoff R, Baldauf C, Koyro HW, Wenemuth G, Suga Y, Seitz J. Influence of macrophage migration inhibitory factor (MIF) on the zinc content and redox state of protein-bound sulphhydryl groups in rat sperm: indications for a new role of MIF in sperm maturation. *Mol Hum Reprod*. 2004;10:605-11.
 111. Aljabari B, Calogero AE, Perdichizzi A, Vicari E, Karaki R, Lahloub T, Zatari R, El-Abed K, Nicoletti F, Miller EJ, Pavlov VA, Al-Abed Y. Imbalance in seminal fluid MIF indicates male infertility. *Mol Med*. 2007;13:199-202.
 112. Carli C, Leclerc P, Metz CN, Akoum A. Direct effect of macrophage migration inhibitory factor on sperm function: possible involvement in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2007;88:1240-7.
 113. Omu AE, Al-Qattan F, Al-Abdul-Hadi FM, Fatinikun MT, Fernandes S. Seminal immune response in infertile men with leukocytospermia: effect on antioxidant activity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;86:195-202.
 114. Hussenet F, Dousset B, Cordonnier JL, Jacob C, Foliguet B, Grignon G, Nabet P. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 2 in normal and infected human seminal fluid. *Hum Reprod*. 1993;8:409-11.
 115. Wincek TJ, Meyer TK, Meyer MR, Kuehl TJ. Absence of a direct effect of recombinant tumor necrosis factor-alpha on human sperm function and murine preimplantation development. *Fertil Steril*. 1991;56:332-9.
 116. Haney AF, Hughes SF, Weinberg JB. The lack of effect of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-alpha, and interferon-gamma on human sperm motility in vitro. *J Androl*. 1992;13:249-53.
 117. Kocak I, Yenisey C, Dundar M, Okyay P, Serter M. Relationship between seminal plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels with semen parameters in fertile and infertile men. *Urol Res*. 2002;30:263-7.
 118. Bian J, Guo X, Xiong C, Li J, Tian Y, Ma H. Experimental study of the effect of rhTNF-alpha on human sperm mitochondrial function and motility in vitro. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004;10:415-9.
 119. Perdichizzi A, Nicoletti F, La Vignera S, Barone N, D'Agata R, Vicari E, Calogero AE. Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis. *J Clin Immunol*. 2007;27:152-62.
 120. Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril*. 2005;83:1665-73.
 121. Rival C, Guazzone VA, von Wulffen W, Hackstein H, Schneider E, Lustig L, Meinhart A, Fijak M. Expression of costimulatory molecules, chemokine receptors and proinflammatory cytokines in dendritic cells from normal and chronically inflamed rat testis. *Mol Hum Reprod*. 2007;13:853-61.
 122. Naito M, Itoh M. Patterns of infiltration of lymphocytes into the testis under normal and pathological conditions in mice. *Am J Reprod Immunol*. 2008;59:55-61.
 123. Pollanen P, Cooper TG. Immunology of the testicular excurrent ducts. *J Reprod Immunol*. 1994;26:167-216.
 124. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998;392:245-52.
 125. Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Thery C, Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:621-67.
 126. Sainio-Pollanen S, Saari T, Simell O, Pollanen P. CD28-CD80/CD86 interactions in testicular immunoregulation. *J Reprod Immunol*. 1996;31:145-63.
 127. Ludwig M, Vidal A, Diemer T, Pabst W, Failing K, Weidner W. Seminal secretory capacity of the male accessory sex glands in chronic pelvic pain syndrome (CPPS)/chronic prostatitis with special focus on the new prostatitis classification. *Eur Urol*. 2002;42:24-8.
 128. Tozzo PJ. Semen analysis in unilateral epididymitis. *N Y State J Med*. 1968;68:2769-70.

Oksidatif Stres, Sperm Kromatin Hasarı, Sperm İşlevleri ve Tedavisi

Dr. Alper Ötünçtemur, Dr. Hüseyin Beşiroğlu, Dr. Emin Özbek

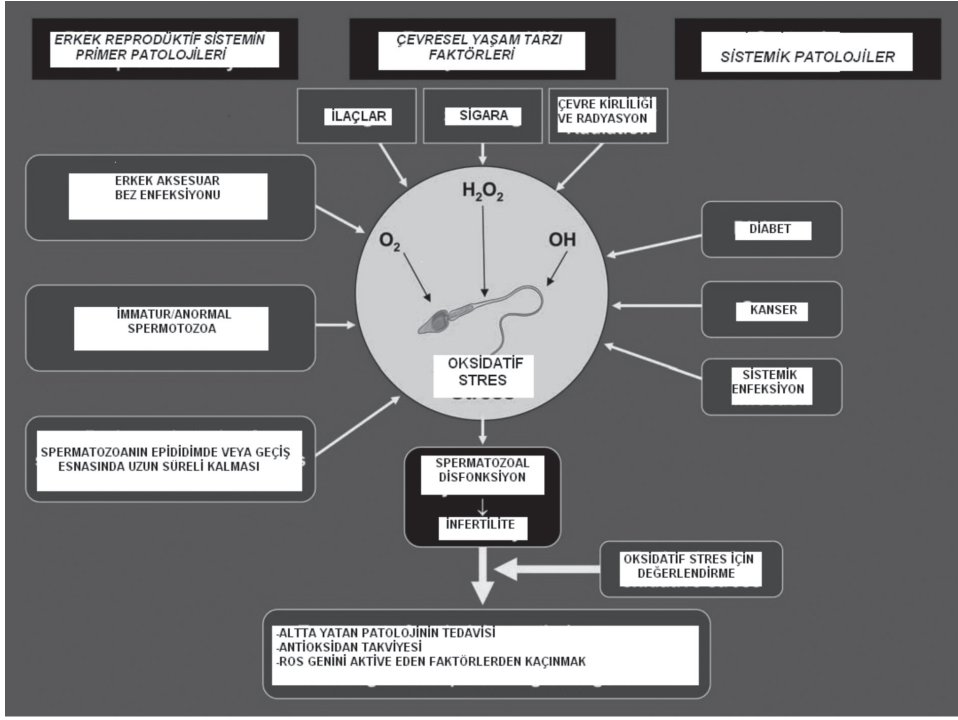
Giriş

Oksijen canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılır. Serbest oksijen radikalleri (SOR), enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir. Günümüzde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; erkek üreme sisteminin primer patolojileri (Erkek aksesuar bez enfeksiyonları, immatür/anormal spermatozoa, spermatozoanın epididim veya geçiş esnasında uzun süreli kalması), sistemik patolojiler (Diabetes Mellitus, kanser, enfeksiyon) ve çevresel yaşam tarzı faktörleri (Sigara, radyasyon, çevre kirliliği, ilaçlar) serbest oksijen radikallerinin yüksek seviyede olmasını sağlamaktadır (Şekil 1) (1). Bu durum sperm kalite ve işlevinde olumsuz etkilere neden olmaktadır (2-4).

Serbest radikaller hücrelerimizde DNA'ya, proteinlere ve lipidlere saldırarak zarar verir. Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler bunları nötralize eden antioksidanlar üretmektedir. Serbest radikallerin oluşum hızı ve bunların antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızı arasında bir denge bulunması beklenir. Böy-

lece, hücre serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korunur. Eğer bu denge serbest radikaller lehine bozulursa, yani yapımdan daha yavaş nötralize edilirse, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye "oksidatif stres" denir (5).

Sperm kendisine has yapısal bileşimi nedeni ile oksidatif hasara karşı özellikle duyarlıdır. Spermatozoanın olgunlaşması esnasında sitoplazma hücreden uzaklaştırılır. Major antioksidan ürünler sitoplazmada bulunduğu için bu süreç antioksidan mekanizmasında hasara yol açar (5). İronik olarak bu süreç engellendiği zaman, kalıntı sitoplazması spermin ortasında bir damlacık oluşturur. Kalan sitoplazma kısmı aynı zamanda bir çeşit SOR olan yüksek oranda bazı enzimleri (G6PDH, SOD) içerir. Bunun yanında, sperm hücre membranı yüksek oranda doymamış yağ asidi içerir ve bunların reaktif oksijen ürünleri ile peroksidasyona uğraması sonucu membran bütünlüğünde bozulma ortaya çıkar. İmmatür spermatozoa ve seminal lökositler reaktif oksijen ürünleri için ana kaynaklardır. İmmatür spermatozoada ROS, hücre



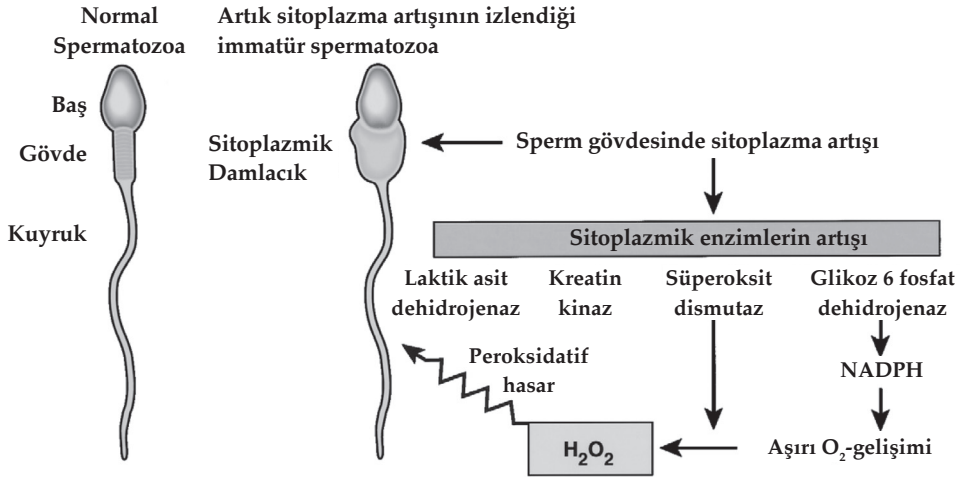
Şekil 1. Oksidatif stresin nedenleri ve tedavisi (1).

membranındaki (NADPH oksidaz sistemi) ve mitokondrideki (NADPH bağımlı oksidaz redüktaz) enzim seviyeleri oranınca üretilir (Şekil 2) (6). Seminal lökositlerde NADPH oksidaz üzerinden H₂O₂ üretilir. H₂O₂ en toksik SOR çeşidi olup hücre membranından geçebilir ve kolayca hücre organellerini etkileyebilir. Bununla birlikte süperoksit ve hidroksil radikalleri membrandan geçemez ve etkilerinin ortaya çıkması için daha uzun bir süre gerekir. NO (Nitrik Oksit) süperoksit anyonu ile reaksiyona girerek her ikisi de güçlü oksidanlar olan peroksinitrit ve peroksinitroz aside dönüşür (7).

Yapılan birçok çalışma oksidatif stresin normal sperm fonksiyonu ve bunun neticesinde de doğurganlık ve fertilitiyi etkileyen önemli bir antite olduğunu düşündürmektedir (8).

Serbest Oksijen Radikallerin, Sperm Fizyolojisi Üzerine Etkileri

SOR, spermin matürasyona ulaşması için gereklidir. Düşük düzeyde SOR normal fertilizasyon, kapasitasyon, hiperaktivasyon, motilite ve akrozomal reaksiyon için gereklidir (9,10). Spermatozoa dölleme yeteneğini kapasitasyonun uygun koşullarda oluşmasından sonra kazanır. Kapasitasyon spermin fertilizasyon amacı ile oosit ile etkileşim için hazırlanmasını sağlayan süreçtir (11). Sperm kapasitasyonu spermin in-vivo olarak fertilizasyon için uygun zamanda hazırlanmasını sağlayan karmaşık ve yoğun bir süreç olup bu süreç sonunda spermin zona pellusidaya teması sonucunda akrozom reaksiyonu başlar. Kapasitasyonun başlangıç evresinde hücre içi kalsiyum konsantrasyonu



Şekil 2. İmmatür spermatozoa tarafından SOR üretim mekanizması (6).

artmaya reaktif oksijen ürünleri oluşmaya başlar. Daha sonra cAMP konsantrasyonu artar ve hiperaktivasyon olarak bilinen sperm in ileri derecede hareketlilik kazandığı evre başlar. Spermatozoa oosite ulaştığı zaman progesteron hormonu etkisi altında ve bu hormonun indüklemesi neticesinde sperm in baş kısmındaki akrozomal bölgeye hücre dışı kalsiyumun ani geçişi gerçekleşir. Sonuç olarak spermatozoa ileri derecede sensitize olur ve akrozom reaksiyonu için hazır hale gelir (12,13). Yalnızca kapasitasyonunu tamamlamış olan sperm yüksek motiliteye ulaşabilir ve akrozomal reaksiyonu gerçekleştirip fertilite yeteneği kazanabilir. Çok sayıda hayvan ve insan modellenmiş çalışmada SOR'un sperm kapasitasyonunu desteklediğini bildirmiştir (14). Sperm kapasitasyonu redoks aracılı protein kinaz fosforilasyonunun eşlik ettiği çok sayıda biyokimyasal olayı içermektedir. SOR aynı zamanda sperm oosit etkileşimi üzerinde de etki gösterir. Düşük düzey lipit peroksidasyon plazma membranında modifikasyona yol açarak sperm in oosite adezyonunu kolaylaştırır. Ancak

serbest oksijen radikallerinin semendeki fizyolojik düzeyi fertiliteyi sağlayacak normal sperm fonksiyonları için maruziyet süresi net olarak ortaya konamamıştır. SOR'nin fizyolojik düzeyini bilmek infertilite etyolojisinde idiyopatik erkek faktörün rolünü anlamada önemli olacak gibi görünmektedir (15).

Bazı sperm fonksiyonlarının regülasyonu üzerinde bir miktar SOR rol oynayabilmektedir (16). İnsan spermatozoası üzerine SOR eklenmesinin zona pellusidaya sperm in bağlanmasını kolaylaştırdığı gözlemlenmiştir. Bu durum E vitamini eklenmesi ile tersine döner. Düşük konsantrasyonda H₂O₂ ile spermatozoanın inkübasyonunun sperm kapasitasyonu, hiperaktivasyonu ve sperm in akrozomal reaksiyonunu ve oosit füz-yonunu stimüle ettiği yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17). H₂O₂ dışında NO ve O₂ gibi reaktif oksijen mediatörlerinin de aynı zamanda sperm kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunu kolaylaştırdığı tespit edilmiştir.

Oksidatif Stresin, Sperm Kromatin Hasarı ve Sperm İşlevleri Üzerine Etkisi

Kanıtlar yüksek düzey SOR'nin testiste matür spermatozoadaki DNA'yı da içeren çok sayıda hücresel elementte hücresel hasara yol açtığını göstermektedir. DNA oksidasyonu neticesinde ortaya çıkan bir yan ürün olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozinin oksidatif DNA hasarında biyomarkır olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (18). Nükleer faktör-kappaB (NF-kappaB) ekspresyonu, indüklenmiş NO sentaz (iNOS) ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) oksidatif hasarın biyolojik göstergeleridir ve varikoselde seviyelerinde anlamlı artış görülmüştür. Bu varikoselde ortaya çıkan oksidatif stresin erkek infertilitesi ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (19). Varikosele bağlı testiküler fonksiyon bozukluğunda p38-MAPK, p65-NF-kB aktivasyonu ve iNOS ekspresyonunun önemli rolü mevcuttur. Deneysel bir çalışmada varikoseli olan sıçanların testislerinde p38-MAPK vep65-NF-kB ve iNOS ekspresyonunun belirgin olarak arttığı görülmüştür (20).

Bir çalışmada seminal plazma içindeki bir patolojik durumun, oksidatif stres proteini serbest-SH gruplarının seviyeleri ile ortaya konulabileceği göstermiştir (21). Oksidatif stres bu yapılar da anormal denatürasyon neticesinde tek ve çift sarmallı DNA kırıklarına, DNA baz çifti oksidasyonuna, kromatinde çapraz bağlanmaya ve kromozom mikrodelesyonuna neden olmaktadır (22). SOR semen kalitesinde düşmeye yol açan delesyon, nokta mutasyonu veya polimorfizmi gibi çeşitli tipte gen mutasyonlarına yol açmaktadır (23).

DNA'daki hasar düzeyi düşük olduğu zaman spermatozoa kendini tamir etme imkanı bulabilir. Oosit de aynı zamanda spermdeki DNA hasarını onarma yeteneğine sahiptir. Ancak, hasar

büyük olduğunda apoptozis ve embriyoda parçalanma meydana gelmektedir (24). Sperm örneklerinin yüksek oranda hasarlı DNA içerdiği infertilite vakalarında düşük fertilite hızı ve embriyo bölünmesinde ve kalitesinde düşüklük olduğu bildirilmiştir. Y kromozomunda delesyona yol açan DNA hasarı sonraki erkek çocuklarda kısırlığa yol açabilir. Sperm DNA'sındaki hasar infertil çiftlerin tedavisinde artarak kullanılan üreme teknolojisinde kritik bir faktördür (25,26).

Yardımcı yöntemlerle fertilitenin temel dezavantajı dışı üreme sistemince spermin oosite girmeden önce uygulanan doğal seçim bariyerinin by-pass edilmesidir. Yardımcı üreme teknikleri ile anormal genetik materyal içeren sperm gerek minimal girişim sonrası (İnvitro Fertilizasyon) gerekse de girişim gerekmesizin (İntrastoplazmik injeksiyon) oosite ulaşmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri ile hasarlı DNA içeren spermlerin uygulanması klinisyenler ve temel bilimciler arasında ciddi bir bilimsel tartışmayı tetiklemiştir (27). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda testisteki mitokondrial DNA'da ciddi hasarlanmalar olduğu bildirilmiştir. Mitokondri spermatozoanın enerji santalidir. Mitokondrideki veya onun genetik materyalindeki en ufak bir hasar sperm motilitesinde azalma ile sonuçlanır (28). Mitokondrideki oksidatif hasarı açıklayan mekanizmalar olarak Delta P sim (Mitokondriyal elektrokimyasal gradyan-bağımlı membran potansiyeli), 32-30 kDa akut steroidojenik matür regülatör protein kaybı ve kolesterol transportunun duraksaması olarak öne sürülmüştür. Bu mekanizmaların infeksiyon, varikosel, kriptorşidizm gibi testiküler hastalıklarda kanıtları elde edilen

patofizyolojik olaylara katkısı bulunmaktadır (29).

Sperm mitokondri DNA'sında PCR yöntemi ile 4977 bp delesyonu tespit edilse de bunun fertilitte kapasitesini nasıl etkilediği bilinmemektedir. ROS aynı zamanda mitokondri DNA'sını nükleer DNA'ya göre daha yüksek oranda etkileyebilir. Bu hasarın infertiliteyi de içine alan çok sayıda hastalığın nedeni olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal DNA'da nükleer DNA'ya göre daha yüksek 8-OHDg tespit edilmiştir (30,31). Mitokondride ROS üreten elektron taşıma zincirinin DNA'ya daha yakın olması, yetersiz DNA tamir mekanizmaları, histon proteinlerinin olmaması neticesinde daha az kompakt bir DNA'nın olması ve böylece serbest radikallere daha fazla maruziyet mitokondri DNA'sının daha duyarlı hale gelmesinin nedenleridir (32).

Aslında bütün ejakülat materyalleri peroksidaz pozitif lökositler ve anormal spermatozoalar gibi SOR'nin potansiyel kaynakları ile kontamine edilir. Her ejakülattaki bazı sperm hücreleri oksidatif hasara ve sonrasında fonksiyon kaybına uğramaktadır. SOR tarafından ortaya çıkan hasarın büyüklüğü sadece bu reaktif ürünlerin yapısına ve miktarına bağlı değildir. Bu ürünlere maruz kalma anı ve süresi, sıcaklık, oksijen düzeyi, hücrenin içinde bulunduğu çevre, içerdiği iyonlar, proteinler ve reaktif ürünlerin uzaklaştırılma kapasitesi de ortaya çıkan hasarın düzeyini belirlemede etkilidir.

Lipit peroksidasyonu genel tanımla çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif dejenerasyonudur (33). Lipit peroksidasyonu sonucu sperm membranında akışkanlıkta azalma ortaya çıkar ve sperm in oosite füzyon olma yeteneği azalır. Lipit peroksidasyonunun bir yan ürünü olan malondialdehit (MDA) spermato-

zoanın peroksidatif hasarının derecesini biyokimyasal testlerle tespit etmede kullanılabilir. Bu test oosit füzyonu için gerekli sperm kapasite ve motilitesinin etkilenme derecesi ile sıkı korelasyon gösterir (34). Varikoselli hastalarda oksidatif stresin göstergesi MDA ve SOD seviyesinde artış gösterilmiştir. Varikselde internal spermatik vende oksidatif stresin ve antioksidan enzim aktivitesinin arttığı görülmüştür. Antioksidan enzim aktivitesinin artması, serbest oksijen radikallerin olumsuz etkilerini dengelemeye yönelik bir cevap olabilir (35,36).

Reaktif ürünlerin artmış düzeyleri sperm motilitesinde azalma ile paralellik gösterir. Reaktif oksijen ürünleri ile azalmış motilite arasındaki ilişki aksonemal proteinlerin fosforilasyonunda azalma ile sonuçlanan bir dizi olayın sperm immobilizasyonuna neden olması şeklinde açıklanabilir (37,38). Bir diğer hipotez ise H_2O_2 'nin hücre membranından difüzyonla geçerek G6PDH gibi enzimlerin aktivitesini inhibe ettiği NADPH düzeyinde azalmaya sebep olduğu ve beraberinde okside ve redükte glutasyon birikmesine yol açtığı şeklindedir. Bu değişiklikler sperm in antioksidan defans mekanizmasında bozukluğa ve sonunda membran fosfolipit peroksidasyonuna yol açar (39).

In vitro çalışmalarda NO'in yüksek konsantrasyonlarında sperm hareketliliğini engellediği gösterilmiştir. Seminal NO düzeyinde bir artış, varikoselli infertil hastalarda sperm bozukluğunda rol oynayabilir. Cerrahi onarım sonrası serum NO seviyesinde azalma oksidatif stresin azaldığını gösterir ve sperm fonksiyonlarında düzelleme görülebilir (40,41).

Spermatozoal DNA'yı oksidatif maruziyetten sperm DNA'sının karakteristik sıkı sarmallı kompakt yapısı ile semi-

nal plazmadaki antioksidan maddeler olmak üzere iki faktör korumaktadır (42). Sperm hücrelerinin yapay olarak üretilmiş reaktif oksijen ürünlerine maruz kalması neticesinde hemen hemen tüm DNA hasar çeşitlerinin (Delesyonlar, çerçeve kayması, DNA'da çapraz bağlanmalar, kromozal yeniden düzenlenmeler) ortaya çıktığı görülmüştür (43,44). Oksidatif stres aynı zamanda yüksek sıklıkla tek ve çift zincir DNA kırıkları ile de ilişkilidir. Bu bilgi özellikle yardımcı üreme teknikleri alanında klinik olarak öneme sahiptir (45). Yardımcı üreme teknikleri için seçilen spermatozoalar genelde yüksek oksidatif stres içeren ortamdan köken almakta ve bu spermelerin büyük bir kısmında DNA hasarı bulunmaktadır. İntrauterin inseminasyon (IUI) veya İn-vitro fertilizasyon (IVF) yapıldığında bu hasar problem teşkil etmeyebilir. Bunun da nedeni sperm plazma membranında benzer zaman içinde ortaya çıkan peroksidatif hasarın, hasarlı DNA taşıyan bu sperm fertilizasyonuna imkan tanınması olarak belirtilmiştir. İntrasitoplazmik injeksiyon yapıldığında ise bu doğal seçim bariyeri by-pass edilmiş olur ve hasarlı DNA taşıyan sperm hücresi direkt olarak oosit içine enjekte edilir. İntrasitoplazmik injeksiyonda hasarlı DNA içeren sperm hücrelerinin kullanılmasının fertilizasyon ve embriyo gelişimi üzerinde ne derece etkili olduğu konusu açık değildir. Son zamanlarda yapılmış bir çalışma belirgin DNA hasarı olan spermelerin hala fertilizasyon kapasitesinin devam ettiğini ancak hasar oranı arttıkça bu spermelerin fertilizasyon oranlarının düştüğünü belirtmektedir (46,47).

Erkek kısırlığı, çok etkenli bir hastalıktır ve etyolojisinin belirlenmesi tedavi için önemlidir. İdiyopatik erkeklerin altta yatan genetik (Kromozomal ve Yq

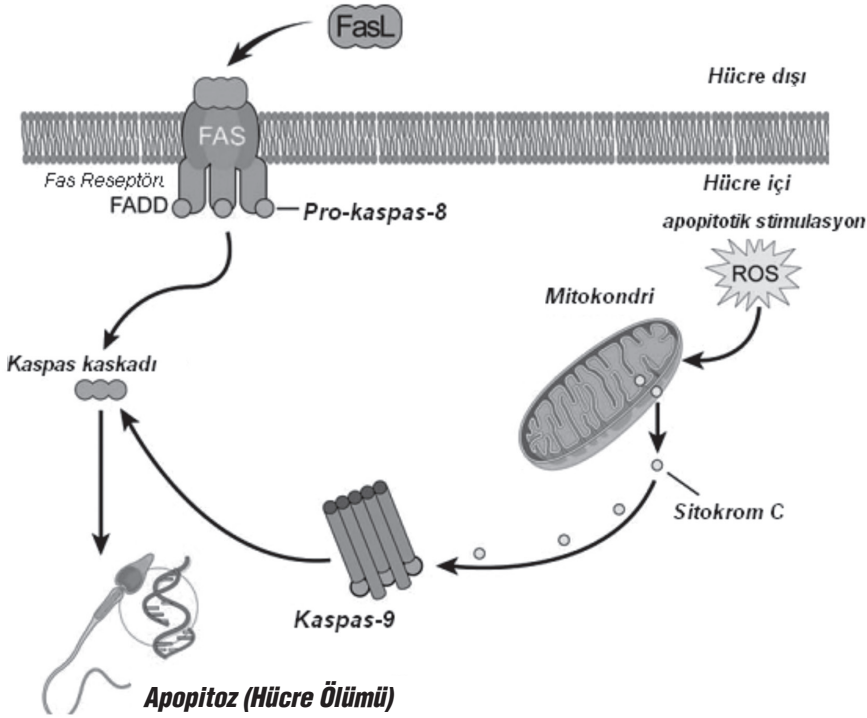
mikrodelesyon) nedenini belirtmek infertil erkeklerin tedavisi için en uygun danışmanlığı sağlar. Bu hastalarda sistematik olarak hem reaktif oksijen türleri hem de sperm DNA hasarı seviyeleri ve total antioksidan kapasite gibi faktörler idiyopatik erkeklerin sayısını azaltmak için yardımcı olabilir (48).

Yardımcı üreme tekniklerinde düşük oksijen konsantrasyonunun oksidatif stresi azaltarak başarı oranını arttırdığı görülmüştür (49). Bununla birlikte bir başka çalışmada ise spermdeki DNA hasarı ile embriyodaki erken ölüm riski arasında bağlantı olduğu ortaya konulmuştur (50).

Serbest oksijen radikallerin artması veya antioksidan aktivitenin azalması sonucu seminal oksidatif stres gelişir ve sperm fonksiyonları ile birebir ilişkilidir. Peroksiredoksinler (PRDXs) insan semende bol miktarda bulunan ROS-bağımlı sinyal modülatörü ve ROS temizleyicisi olarak hareket eden antioksidan enzimlerdir. PRDX1 ve PRDX6 düzeyleri ve onların tiol grupları üzerindeki oksidasyonu sperm hareketliliğinde ve DNA bütünlüğünde azalma ile ilişkilidir. İnfertil erkeklerde PRDX1 ve PRDX6 düzeylerinde düşüklük ve peroksiredoksinlerin yüksek tiol oksidasyonu saptanmış olup bu da sperm fonksiyonlarında azalma ve sperm DNA bütünlüğünde bozulma ile ilgilidir. Oksidatif strese karşı, insan sperminin korunmasında PRDXs önemli rol oynar (51). Kronik stres nedeniyle oluşan oksidatif stres, germ hücrelerini azaltmakta ve sperm sayısında azalmaya neden olmaktadır (52). Oysa atletik kişilerde oksidatif stres ve sperm DNA hasarında azalma olmaktadır (53).

Oksidatif Stres ve Apoptozis

Apoptozis bir seri morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerle karakterize



Şekil 3. Serbest Oksijen Radikalleri ile ilişkili apoptozis. Serbest Oksijen Radikalleri mitokondride sitokrom c salınımını uyararak kaspaz kaskadını başlatır. Apoptotoik mekanizmada Fas ve Fas ligand arasındaki ilişki de önemlidir. Sonuçta apoptozisin gerçekleşmesiyle DNA da kırılmalar gerçekleşir (1).

doku hasarına inflamatuvar olmayan bir yanıtıdır (54). Bu süreç Sertoli hücreleri tarafından erkek gamet hücrelerinin aşırı üretiminin kontrolü ve anormal spermatozoaların eliminasyonu ile sürdürülür. SOR hücreyi apoptozise sürükleyen kaspaz enzim aktivasyonu ile bir zincir reaksiyonu başlatabilir (Şekil 3). Apoptozis Fas ligand binding veya Fas'a karşı üretilen antiFas antikoruna tarafından indüklenir. Bazı Fas işaretli hücreler apoptozisten kaçarak bu spermatozoaların sağlıklı eliminasyonunu engeller. Buna başarısız apoptozis denir. Bu olay semende büyük miktarda anormal spermatozoa oluşumu ile sonuçlanır. Bcl-2, p53, annexin 5 gibi çok sayıda apoptotik belirteç insan ejakülataında tespit edilmiştir.

Özellikle oligozoospermi ve azospermi gibi anormal parametreler içeren ejakülatlarda hasarlı DNA yanında çok sayıda Fas pozitif spermatozoa bulunmaktadır. Apoptozis, sperm DNA hasarı ve infertilite arasındaki ilişki gelecekteki bilimsel araştırmalar için ilgi çekici bir alan olarak gözükmektedir (55). Tip 1 ve 2 diabetik hastalarda apoptozis sinyalinde etkili olan kaspaz 3 aktivasyonunda artış görülmüştür. Subfertil diyabetik erkeklerde hücre içi SOR seviyesinde ve sperm DNA fragmentasyonunda artışa rastlanılmıştır (56).

Apoptozis, doku hasarına karşı gelişen iltihabi olmayan bir yanıt olup anormal spermatozoaların eliminasyonunu hedefler. Yüksek SOR seviyeleri iç ve dış

mitokondri zarını parçalar ve kaspazları aktiveleyen sitokrom c proteinlerini harekete geçirip apoptozisi başlatır. Sperme apoptozis hücre yüzeyi proteini Fas ile SOR'dan bağımsız olarak da başlatılabilir. Düşük sperm konsantrasyonlu örneklerde Fas-pozitif spermatozoaların oranı daha yüksektir. İnfertil hastalarda apoptozisin göstergesi olan sitokrom c, kaspaz 3 ve 9'un yüksek seviyeleri SOR tarafından meydana getirilen sperm hasarını yansıtmaktadır (57). Erken apoptozisin göstergesi olan anneksin V'in, infertil erkeklerin matür spermatozolarında normal bireylerden daha yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir (58).

Antioksidanlar ve Tedavide Kullanımı

Antioksidanlar, çeşitli hastalıkların oluşmasında tetikleyici rol oynayan "oksidatif stres" sonucu açığa çıkan serbest radikallerin üretilmesini engellemekle görevlidirler (59). Savunma mekanizmaları genelde enzimatik olmakla birlikte kimyasal serbest oksijen radikallerini temizleyici moleküllerde savunmada rol oynamaktadırlar. Endojen antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere iki alt grup içinde ele alınır.

- **Enzimatik Antioksidanlar:** Sitokrom oksidaz sistemi, süperoksit dismutaz, glutatyon.
- **Nonenzimatik Antioksidanlar:** Tokoferol, karoten, askorbik asit, demir ve bakır bağlayan proteinler.

Seminal plazmadaki total antioksidan kapasite, oksidatif stres gelişiminde önemli bir parametredir. İnfertil erkeklerde bu kapasite fertillere göre daha düşüktür. Ancak oksidatif stres gelişmesinde antioksidan kapasitedeki düşüklükten çok, aşırı oksijen radikalleri üretiminin neden olduğu sanılmak-

tadır (60-62). Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Vücutta bulunan antioksidan savunma sistemleri, serbest radikalleri tesirsiz hale getirmeye çalışır. Ancak savunma sistemlerinin yeterli olmadığı durumlarda güncel bir yöntem olarak erkek infertilitesinde de kullanılan antioksidan terapi devreye girmektedir. Oksidatif stres kaynaklı rahatsızlığı bulunan hastalarda endojen kaynaklı antioksidanlar etkili olmadığından, oksidatif hasarı azaltabilecek diyet sadece dışarıdan alınacak antioksidanlardır (Örneğin: Vitamin E, C ve Melatonin). Böylece uygulanan antioksidan terapi spermin kalitesini de geliştirmektedir. Antioksidan terapi ile lipid peroksidasyon potansiyelinin azaltılması fertilizasyon oranlarının gelişmesiyle paralellik göstermektedir (63-65).

Yapılan çalışmalarda antioksidanların spermatozoayı SOR üreten anormal spermatozoidlerden koruduğu, lökositlerin ürettiği SOR'u temizlediği, DNA kırılmalarını önlediği, sigara içenlerde semen kalitesini arttırdığı, soğukun spermatozoaya olan etkisini azalttığı, erken sperm olgunlaşmasını engellediği ve spermatozoayı destekleyerek yarımla üreme tekniklerinin başarısını arttırdığı gösterilmiştir. Seminal plazmada süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaza ilaveten askorbat, ürat, vitamin E, piruvat, glutatyon, albumin, vitamin A, ubikinol ve hipotaurin gibi enzimatik olmayan antioksidanlar vardır. L-Karnitin mitokondrial zarlardan yağ asitlerinin geçişinde ve asetil-koA'dan türeyen asetatin hücre içi depolanmasında önemli role

sahiptir. L-Karnitin ve L-asetil karnitin sperm metabolizması ve spermatozoanın kullanacağı enerjiyi sağlamak için önemlidir. L-karnitin toksik bir ara ürün olan açıl-koA'yi ortadan kaldırarak apoptozisi önler. Oligoastenoospermik erkeklerin seminal plazmasında fertil erkeklere oranla daha az L-karnitin bulunmuştur (66).

Epididimal sıvıda da yüksek miktarda L-karnitin bulunması aktif salgı mekanizmasına bağlıdır. Ayrıca sperm hareketinin başlamasının, epididimal lümeninde L-karnitin artışına ve sperm hücrelerinde L-asetil karnitin artışına bağlı olduğuna dair kanıtlar vardır. L-karnitin ve L-asetil karnitin tedavisinden sonra astenoospermik erkeklerde spermde hareketlilik ve antioksidan kapasite artışı gözlenmiştir. Bu antioksidan özelliği ile karnitin enfekte erkeklerde artmış SOR'a karşı telafi edici bir görev üstlenebilir. İnfertil erkeklerde L-karnitin tedavisi sonrası sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinde artış gözlenmiştir. L-karnitin tedavisi sonrası sperm miktarında da artış gözlenmiştir (67).

Koenzim Q10 mitokondrial solunum zincirinin önemli bir parçasıdır ve enerji metabolizmasında esansiyel bir rolü vardır. Dahası, hücre zarları ve lipoproteinerle ilgili önemli bir yağda çözünebilen antioksidandır. Testiste belirgin şekilde koenzim Q10 üretilir ve süpürücü olarak koruyucu görev yapan indirgenmiş formu olan ubikinol semende bol miktarda bulunur. Hareket sorunu olan spermelerde, spermatozoa ve seminal plazmanın antioksidan kapasitesinde düşüğe bağlı fosfolipit havuzunda eksiklik olduğuna dair kanıtlar vardır. İnfertil erkeklerde seminal plazma ve sperm hücrelerinde düşük koenzim Q10 seviyeleri tespit edilmiştir. Koenzim

Q10 tedavisi sonrası; seminal plazma ve sperm hücrelerinde koenzim Q10 seviyesinde, fosfotidilkolin düzeyinde ve sperm hareketliliğinde artış görülmüştür. Seminal plazma ve sperm ubikinol seviyeleri de artmıştır (68).

Çinko seminal plazmada diğer dokulardan yüksek konsantrasyonda bulunur. Çinko, DNA bağlayan protein ile steroid hormon reseptörlerinin genetik ekspresyonunda yer alan yapılarda görevli kofaktörü olan bir metalloprotein'dir. Bakır, çinko-süperoksit dismutaz kompleksinde ve DNA tamirinde, transkripsiyonunda ve translasyonunda görevlidir. Seminal plazmadaki değeri sperm sayısı ile doğru orantılıdır. Seminal plazma çinko konsantrasyonu ile plazma testosteron miktarının da korele olduğu gözlenmiştir (69).

Folat; DNA sentezi, RNA transferi, sistein ve metiyonin aminoasitleri için önemlidir. DNA sentezi germ hücrelerinde önemli olduğundan folat üreme için gereklidir. Ayrıca SOR'u süpürücü özelliği vardır. Kombine folat ve çinko kullanımı sonrası, fertil ve infertil erkeklerde toplam normal sperm sayısının arttığı gösterilmiştir (70). Bunun gibi SOR etkilerini azaltan bir süpürücü ajan olan N-asetilsistein kullanımı ile infertil erkeklerin semen hacmi, hareketliliği, vizkozitesi ve antioksidan kapasitesinde artış olmuştur (71). Glutasyon peroksidaz enziminin kofaktörü olan eser element selenyumu N-asetil sistein ile kombine olarak alan infertil erkeklerde ise FSH düşmüş ve tüm sperm parametreleri ile birlikte testosteron ve inhibin B yükselmiştir (72).

Vitamin E doz bağımlı bir etkisi var gibi görünen; süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerini temizleyen sperm membran antioksidanıdır. Astenoospermik erkeklerde vitamin E

tedavisi sonrası lipit peroksidasyonu azalmakta, hareketlilik ve gebelik oranları artmaktadır. Vitamin C süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerine etki eden ve sperm aglütinasyonunu önleyen, vitamin E'yi yenileyen bir antioksidandır. Vitamin C'nin glutatyon ve vitamin E ile kombine tedavisi sonrasında, spermatozoa hidroksiguanin seviyesi düşüp, sperm sayısı artmaktadır. Vitamin E ile birlikte kullanıldığında ise, DNA kırılmalarını azaltmaktadır (73,74). İnfertil erkeklerde, fertil erkeklere göre seminal plazmada total antioksidan kapasite ve vitamin E konsantrasyonunda azalma, MDA seviyesinde artma gözlenmiştir. Bu durum olgularda sperm sayı, morfoloji ve konsantrasyonunda azalmalara neden olmaktadır. Bir çalışmada tedavide antioksidan kullanımının faydalı olabileceğini göstermiştir (75).

Kaynaklar

1. Agarwal A, Prabhakaran SA, Sikka SC. Clinical relevance of oxidative stress in patients with male factor infertility: evidence-based analysis. *AUA Update Series*. 2007;26:1-12.
2. Hampel R, Drábková P, Kandár R, Stěpán J. Impact of oxidative stress on male infertility. *Ceska Gynekol*. 2012;77:241-5.
3. Tvrdá E, Kňazická Z, Bárdos L, Massányi P, Lukáč N. Impact of oxidative stress on male fertility - a review. *Acta Vet Hung*. 2011;59:465-84.
4. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996;48:835-50.
5. Gomez E, Buckingham DW, Brindle J. Development of an image analysis system to monitor the retention of residual cytoplasm by human spermatozoa: correlation with biochemical markers of the cytoplasmic space, oxidative stress, and sperm function. *J Androl*. 1996;17:276.
6. Agarwal A, Saleh RA. *Urol Clin N Am*. 2002;29:817-27.
7. Henkel RR. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian J Androl*. 2011;13:43-52.
8. Armstrong JS, Rajasekaran M, Chamulitrat W. Characterization of reactive oxygen species induced effects on human spermatozoa movement and energy metabolism. *Free Radic Biol Med*. 1999;26:869.
9. Griveau JF and Le Lannou D: Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *Int J Androl*. 1997;20:61.
10. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online*. 2004;8:616.
11. Hunter RH and Rodriguez-Martinez H. Capacitation of mammalian spermatozoa in vivo, with a specific focus on events in the fallopian tubes. *Mol Reprod Dev*. 2004; 67:243.
12. Zini A, de Lamirande E, Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote human sperm capacitation in vitro. *J Androl*. 1996;16:424-31.
13. Visconti PE, Moore GD, Bailey JL. Capacitation of mouse spermatozoa. II. Protein tyrosine phosphorylation and capacitation are regulated by a cAMP-dependent pathway. *Development*. 1995;121:1139.
14. de Lamirande E, Leclerc P and Gagnon C. Capacitation as a regulatory event that primes spermatozoa for the acrosome reaction and fertilization. *Mol Hum Reprod* 1997;3:175-8.
15. Kodama H, Kuribayashi Y and Gagnon C. Effect of sperm lipid peroxidation on fertilization. *J Androl*. 1996;17:151.
16. Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biol Reprod*. 1989;40:183-97.
17. Aitken RJ, Paterson M, Fisher H. Redox regulation of tyrosine phosphorylation in human spermatozoa is involved in the control of human sperm function. *J Cell Sci* 1995;108:2017-25.
18. Helbock HJ, Beckman KB, Shigenaga MK. DNA oxidation matters: the HPLC-electrochemical detection assay of 8-oxo-de-

- oxyguanosine and 8-oxo-guanine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:288.
19. Tuğcu V, Gedikbaşı A, Mutlu B, Güner E, Uhri M, Andican G, Ozbek E, Taşçı AI. Increased testicular 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and inducible nitric oxide synthetase (iNOS) and nuclear factor κ B (NF- κ B) expressions in experimental rat varicocele. *Arch Ital Urol Androl*. 2010;82:148-53.
 20. Simsek A, Ozbek E, Ilbey YO, Cekmen M, Somay A, Tasci AI. Potential role of p38-mitogene-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B expression in testicular dysfunction associated with varicocele: an experimental study. *Andrologia*. 2011;15.
 21. Piomboni P, Stendardi A, Gambera L, Tatone C, Coppola L, De Leo V, Focarelli R. Protein modification as oxidative stress marker in normal and pathological human seminal plasma. *Redox Rep*. 2012;7.
 22. Agarwal A and Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003;9:331.
 23. Sharma RK, Said T and Agarwal A. Sperm DNA damage and its clinical relevance in assessing reproductive outcome. *Asian J Androl*. 2004;6:139.
 24. Sakkas D, Urner F, Bizzaro D. Sperm nuclear DNA damage and altered chromatin structure: effect on fertilization and embryo development. *Hum Reprod* 1998;13:11.
 25. Sakkas D, Seli E, Bizzaro D. Abnormal spermatozoa in the ejaculate: abortive apoptosis and faulty nuclear remodelling during spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*. 2003;7:428.
 26. Alvarez JG, Sharma RK, Ollero M. Increased DNA damage in sperm from leukocytospermic semen samples as determined by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril* 2002;78:319.
 27. Sikka SC. Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology. *J Androl*. 2004;25:5.
 28. Kao S, Chao HT and Wei YH. Mitochondrial deoxyribonucleic acid 4977-bp deletion is associated with diminished fertility and motility of human sperm. *Biol Reprod*. 1995;52:729.
 29. Diemer T, Allen JA, Hales KH et al. Reactive oxygen disrupts mitochondria in MA-10 tumor Leydig cells and inhibits steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and steroidogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2882.
 30. Bennetts LE and Aitken RJ. A comparative study of oxidative DNA damage in mammalian spermatozoa. *Mol Reprod Dev*. 2005;71:77.
 31. Agarwal A and Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int*. 2005;95:503.
 32. Yakes FM and Van Houten B. Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:514.
 33. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med*. 1984;82:747-52.
 34. Aitken RJ, Harkiss D, Buckingham D. Relationship between iron-catalyzed lipid peroxidation potential and human sperm function. *J Reprod Fertil*. 1993;98:257-65.
 35. Akyol O, Ozbek E, Uz E, Koçak I. Malondialdehyde level and total superoxide dismutase activity in seminal fluid from patients with varicocele. *Clin Exp Med*. 2001;1:67-8.
 36. Ozbek E, Cekmen M, Simsek A, Turkoz Y, Soylyu A, Ilbey YO, Balbay MD. Comparison of antioxidant enzyme activity in the internal spermatic vein and brachial veins of patients with infertile varicocele. *Int Urol Nephrol*. 2008;40:679-83.
 37. Wang X, Liu N. Sperm DNA oxidative damage in patients with idiopathic asthenozoospermia. 2012;37:100-5.
 38. Agarwal A, Ikemoto I, Loughlin KR. Relationship of sperm parameters to levels of reactive oxygen species in semen specimens. *J Urol*. 1994;152:107-10.
 39. Griveau JF, Dumont E, Renard B, et al. Reactive oxygen species, lipid peroxidation and enzymatic defense systems in human spermatozoa. *J Reprod Fertil*. 1995;103:17-26.
 40. Ozbek E, Ilbey YY, Simşek A, Cekmen M, Balbay MD. Preoperative and postoperative seminal nitric oxide levels in patients with infertile varicocele. *Arch Ital Urol Androl*. 2009;81:248-50.
 41. Ozbek E, Turkoz Y, Gokdeniz R, Davarci M, Ozugurlu F. Increased nitric oxide produc-

- tion in the spermatic vein of patients with varicocele. *Eur Urol.* 2000;37:172-5.
42. Twigg J, Irvine DS, Houston P, et al. Iatrogenic DNA damage induced in human spermatozoa during sperm preparation: protective significance of seminal plasma. *Mol Hum Reprod.* 1998;4:439-45.
 43. Miciński P, Pawlicki K, Wielgus E, Bochenek M, Gogol P, Ficek B. Total reactive antioxidant potential and DNA fragmentation index as fertility sperm parameters. *Reprod Biol.* 2011;11:135-44.
 44. Duru NK, Morshedi M, Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertil Steril.* 2000;74:1200-7.
 45. Ménéz Y, Entezami F, Lichtblau I, Belloc S, Cohen M, Dale B. Oxidative stress and fertility: incorrect assumptions and ineffective solutions? *Zygote.* 2012;12:1-11.
 46. Lopes S, Jurisicova A, Sun J. Reactive oxygen species: a potential cause for DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod.* 1998;13:896-900.
 47. Twigg J, Irvine DS, Aitken RJ. Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1998;13:1864-71.
 48. Shamsi MB, Kumar R, Malhotra N, Singh N, Mittal S, Upadhyay AD, Dada R. Chromosomal aberrations, Yq microdeletion, and sperm DNA fragmentation in infertile men opting for assisted reproduction. *Mol Reprod Dev.* 2012;9.
 49. Bontekoe S, Mantikou E, van Wely M, Seshadri S, Repping S, Mastenbroek S. Low oxygen concentrations for embryo culture in assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11;7:008950.
 50. Sakkas D, Mariethoz E, Manicardi G. Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa. *Rev Reprod.* 1999;4:31-7.
 51. Gong S, San Gabriel MC, Zini A, Chan P, O'Flaherty C. Low Amounts and High Thiol Oxidation of Peroxiredoxins in Spermatozoa from Infertile Men. *J Androl.* 2012;5.
 52. Nirupama M, Devaki M, Nirupama R, Yajurvedi HN. Chronic intermittent stress-induced alterations in the spermatogenesis and antioxidant status of the testis are irreversible in albino rat. *J Physiol Biochem.* 2012;21.
 53. Tartibian B, Maleki BH. Correlation between seminal oxidative stress biomarkers and antioxidants with sperm DNA damage in elite athletes and recreationally active men. *Clin J Sport Med.* 2012;22:132-9.
 54. Shukla KK, Mahdi AA, Rajender S. Apoptosis, spermatogenesis and male infertility. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4:746-54.
 55. Said TM, Paasch U, Glander HJ. Role of caspases in male infertility. *Hum Reprod Update.* 2004;10:39.
 56. Roessner C, Paasch U, Kratzsch J, Glander HJ, Grunewald S. Sperm apoptosis signaling in diabetic men. *Reprod Biomed Online.* 2012;19.
 57. Agarwal A. Oxidative stress is associated with increased apoptosis leading to spermatozoa DNA damage in patients with male factor infertility. *Fertil Steril.* 2003;80:531-5.
 58. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril.* 2003;79:829-43.
 59. Niederberger C. Re: The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *J Urol.* 2012;187:1377.
 60. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;19:CD007411.
 61. Shiva M, Gautam AK, Verma Y, Shivgotra V, Doshi H, Kumar S. Association between sperm quality, oxidative stress, and seminal antioxidant activity. *Clin Biochem.* 2011;44:319-24.
 62. Bansal AK, Bilaspuri GS. Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions. *Vet Med Int.* 2010;7.
 63. Juan ME, Gonzalez-Pons E, Munuera T et al. Trans-resveratrol, a natural antioxidant from grapes, increases sperm output in healthy rats. *J Nutr.* 2005;135:757-60.
 64. Fernandes GS, Fernandez CD, Campos KE, Damasceno DC, Anselmo-Franci JA, Kempinas WD. Vitamin C partially attenuates male reproductive deficits in hyperglycemic rats. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;27;9:100.

65. Gharagozloo P, Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reprod.* 2011;26:1628-40.
66. Blackman MR, Wang C, Swerdloff RS. The role of carnitine in the male reproductive system. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:177-88.
67. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso SI. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: A placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;91:1785-92.
68. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;91:1785-92.
69. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ: Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res.* 2009;29:82-8.
70. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2002;77:491-8.
71. Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology.* 2009;74:73-6.
72. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2009;181:741-51.
73. Wang N, Qian HY, Zhou XQ, Li YB, Sun ZW. Mitochondrial energy metabolism dysfunction involved in reproductive toxicity of mice caused by endosulfan and protective effects of vitamin E. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2012;82:96-103.
74. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26:349-53.
75. Benedetti S, Tagliamonte MC, Catalani S, Primiterra M, Canestrari F, Stefani SD, Palini S, Bulletti C. Differences in blood and semen oxidative status in fertile and infertile men, and their relationship with sperm quality. *Reprod Biomed Online.* 2012;30.

Hipogonadotropik Hipogonadizm

Dr. Barış Altay

İlk kez 1944 yılında üç ailede anozmi ve hipogonadizm bulguları ile Kallmann tarafından tanımlanmıştır (1). Konjenital veya idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (İHH) puberte çağında gelişim bozukluğuna yol açan bir tablodur. Hipofiz bezinden salgılanan FSH (Folikül Uyarıcı Hormon) ve LH (Luteinize Edici Hormon) hormonlarının yetersiz salgılanmasına bağlı ortaya çıkar. Hipotalamusta GnRH (Gonadotropin serbestleştirici hormon) salgılanmasındaki bozukluklar yine İHH'ye yol açabilmektedir. Nöroendokrin bozukluklar gonad aksında moleküller anomaliler ve GnRH nöronlarını etkileyen gelişim defektleri olmak üzere iki ana alt başlıkta incelenebilir. Klinik olarak izole İHH-normal koku duyusu, Kallmann sendromu ve daha komplike non-Kallmann sendromu şeklinde üç alt gruba ayılabilmektedir (2). Genel popülasyonda İHH görülme sıklığı 1/4000 ile 1/10000 arasında değişmektedir. Erkeklerde İHH görülme sıklığı kadınlara göre yaklaşık 5 kat daha fazladır (3). Yapılan 402 hastalık bir çalışmada erkeklerde görülme sıklığı %82.1, normozomik non-sendromik İHH %51.2, Kallmann sendromu %38.8 ve non-Kallmann sendromu da %10 oranında saptanmıştır (2).

İzole İHH (Normal koku alma duyusu ile) adölesan ve genç erkeklerde pubertal yetersizlik ile klinik olarak ortaya çıkmaktadır. Puberte gelişimi açısından testiküler hacimde artış (Testis hacmi < 4 ml prepubertal dönemi işaret eder) ilk bulgulardandır. Penis ve testis boyu ile birlikte, kişinin boy ve kilosu, ayrıca vücut kitle indeksi yapısal puberte gelişim bozuklukları ayırıcı tanısı açısından önemlidir (4). Sistemik hastalıklar, kronik kortizon kullanımı, tekrarlanan kan transfüzyonları sonrası hemosiderozis, uzun süreli opioid kullanımı yine ayırıcı tanı açısından araştırılması gereken nedenler arasındadır. Jinekomasti genellikle tedavi görmeyen obez olmayan İHH hastalarında gözlenir. Human korionik gonadotropin (HCG) tedavisi görenlerde veya suprafizyolojik dozlarda testosteron (T) kullananlarda testosteronun (T) aromatisasyonuna bağlı T/Estradiol oranı düşebilmektedir. Yine adrenal androjen sekresyonuna bağlı periferik aromatisasyon yoluyla jinekomasti gelişebilmektedir. Uzun kemiklere ait epifizel kapanmanın olmaması, önkoid yapı ve uzun boylu görünmelerinin başlıca nedenidir. Dış genital organlar tipik görünümündedir, seksüel farklılaşım

bozukluğu söz konusu değildir (5). Gecikmiş puberte ile İHH ayırıcı tanısı açısından spesifik bir test yoktur, 18 yaşa dek endojen puberte gelişmez ise İHH lehine düşünülebilir. HCG test ile elde edilen T seviyeleri İHH tanısı alanlarda daha düşük bulunmaktadır.

Laboratuvar tanıda, sabah 8-11 saatleri arasında alınan total T değerleri 1 ng/ml'in (3.467 nmol/L) altındadır, hatta çoğu hastada bu değer 0.5 ng/ml'nin altında bulunmaktadır. Total T değerlerindeki bu düşüşle beraber, FSH ve LH düzeyleri de düşüktür (6). Ancak bazı ender olgularda LH ve FSH spesifik β subunit genlerdeki mutasyona bağlı, mutasyona uğrayan hormon ölçülemezken, diğeri de yüksek bulunabilir (7). Benzer şekilde testiküler hormon olan inhibin B düzeyleri de ortalamanın altındadır. Prolaktin seviyesinin ölçümü, hiperprolaktinemi veya prolaktinoma, hipofiz sapına bası yapan nedenlerin ortaya konmasında önemlidir. GnRH testi İHH tanısında ekstra bir katkı sağlamaz; hipotalamik ve hipofizer nedenlerin ayırıcı tanısını net olarak ortaya koyamaz ve testiküler atrofiye bağlı GnRH testi oldukça değişkenlik gösterir. Radyolojik olarak manyetik rezonans (MR) görüntüleme tekniği ile izole normozmik konjenital HH olgularda bulgular olağan görünümde, ancak hipotalamik-hipofizer alanda infiltratif özellikteki kitlelerin ortaya konmasında yardımcı olabilir. Yine Kallmann sendromu ile birlikte MR ile olfaktor kanal ve sulkusda aplazi veya hipoplaziye ait bulgulara rastlanır (8). Üst üriner sisteme ait renal ultrason ile KAL1 gen anomalisi olan olgularda böbreğe ait anomaliler veya ageneziler saptanabilmektedir.

Testosteron düşüklüğüne bağlı İHH saptanan erkeklerde osteopeni ve osteo-

poroz riski daha fazla olmaktadır. Buna karşın genç popülasyonda buna ait klinik yansımalar sık görülmemektedir. Bu nedenle rutin kemik dansitometrisi önerilmemektedir (9).

GnRH salgılayan nöronlar embriyo döneminde "olfactory placode" (nazal plaklar) bölgesinden hipotalamustaki mediobazal bölgeye göç ederler. Bu göç sürecinde ekstrasellüler matriks proteinleri, hücre adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler rol oynamaktadırlar. İHH ve Kallmann sendromu tanısı alan olguların yaklaşık %40 kadarında bir veya daha fazla genetik mutasyon belirlenmektedir. GnRH salgılayan nöronların doğru embriyonik farklılaşması için FGFR1 (Fibroblast Büyüme Faktör Reseptör)/ FGF8 (Fibroblast Büyüme Faktörü), NELF (Nazal Embriyonik LH Salgılayan Hormon Faktörü), HS6ST1 (Heparan Sülfat 6-O-Sülfotransferaz) görev alır. GnRH nöronların embriyonik orijinden hipotalamusa doğru göçüne etki eden KAL1, ligand reseptör kompleks, PROK2/PROKR' (Prokinesitin 2 ve onun reseptörü) ve CHD7 (Chromodomain Helikaz DNA Bağlayıcı Protein) sayılabilir. GnRH sinyallerin iletilmesinin aktivasyonunda TAC3/TACR3 (Taşikinin 3 ve Taşikinin 3 reseptörü), diğer adıyla nörokinin B (NKB) ve nörokinin 3 reseptör (NK3) veya KISS1/KISS1R (Kisspeptin) sayılabilir. Bu konuda, KISS1 mutasyonunun inaktivasyonu ile komplet normozmik İHH geliştiği ve kisspeptin sinyalizasyonunun hipotalamo-hipofizer-gonad aksında önemli rol oynadığı ortaya konmuştur (10). GnRH'nin kendisi ve GnRHR reseptör düzeyinde bu salınımda görev alır (11).

İHH tanısı alan 208 olgunun yapılan incelemelerinde %31.5 anozmik, %33.6 hipozmik ve %34.9 normozmik sonuçlar bildirilmiştir (12). MR ile desteklenen

bulgular hipozmik olguların çoğunda saptanmış ve %39.5 oranında bu grupta GnRH nöronal migrasyon veya sekresyonda rol alan genlere ait mutasyonlar belirlenmiştir. Anozminin belirlendiği olgularda nöron gelişiminde rol oynayan başlıca genlerin değerlendirilmesi ön plana çıkmaktadır. Bunun yanında hipozmik veya normozmik İHH tanımlı hastalarda ise daha kapsamlı genetik taramalara ihtiyaç vardır. Genetik etiyo-loji İHH olgularının yaklaşık %60'ında aydınlatılmamıştır. Özellikle hipozmik olgularda hem nöronların gelişimi hem de nöroendokrin salınımında rol oynayan genlerde yaşanan sorunlar, fizyopatolojik olarak Kallmann sendromu ile normozmik İHH arasında bir tabloyu ortaya koymaktadır.

GnRH Nöronların Migrasyonunda Rol Oynayanlar:

KAL1
FGFR1
PROK2 ve PROKR2
CHD7

GnRH Sekresyonunun Düzenlenmesinde Rol Oynayanlar:

KISS1 ve KISS1R
LEP ve LEPR
TAC3 ve TACR3
PSK1

GnRH Aktivasyonu:

GNRHR

GnRH reseptörlerinin aktivasyonu ile kalsiyum mobilizasyonu sonrası ekstrasetül kalsiyum akışı uyarılır. Bu şekilde hücre içi kalsiyum artışı ile hipofizer LH ve FSH sekresyonu sağlanır (13).

Bu konuda özet, olarak İHH olgularının çoğunda genetik nedenler belirsiz-

dir (Tablo 1). Kallmann sendromunda GnRH ve olfaktoriyal nöronların migrasyonunda gelişimsel bozukluk söz konusudur ve İHH olgularında bir veya daha fazla gende mutasyon saptanabilir. Bu bilgiler ışığında olguları genetik açıdan değerlendirmek daha açıklayıcı olacaktır.

Tedavi

İHH tedavisinde temel prensip eksik olan hormonların yerine konulmasıdır. Sekonder seks karakterlerini ve cinsel fonksiyonları kazanma adına ekzojen testosteron tedavisi başlıca seçenektir. Ancak fertilitenin düzeltilmesi açısından testosteron yerine gonadotropinler veya pulsatil GnRH tedavisi daha uygundur. Klasik tedavi uygulamalarında uzun süreli tedavi öngörülmektedir. Ancak yaklaşık %10 İHH hastasında tedaviye bağlı testiküler gelişim ve tedavi sonrası kendiliğinden düzelmeler görülebilmektedir (14) Bu düzelmelerin anozmi veya puberte ile ilişkilendirilemediği de belirtilmektedir.

Pubertal gelişimin başlamadığı adolesanlarda 14. yaştan itibaren testosteron tedavisine başlanması gerektiği ve 6. aydan itibaren endojen testosteron üretimini değerlendirme önemlidir. Bundan sonra tedaviye gonadotropinler veya pulsatil GnRH ile devam edilerek fertilitenin korunması doğru şekillendirmeler olacaktır.

Genellikle HCG ile tedaviye 1500 IU haftada üç kez olmak üzere başlanmakta, doz titrasyonu testosteron seviyesi ve testis büyüklüğü ile değerlendirilerek 5000 IU haftada 2-3 gün olmak üzere değiştirilebilmektedir (15). Büyük testis çapına sahip olan hastalarda rezidüel FSH sekresyonuna bağlı bazen tek başına HCG tedavisi yeterli olmaktadır. Jine-

Tablo 1. İHH ve genetik özellikler

Kallmann Sendromu- (Yaklaşık %60)			Spesifik form için İHH oranı (%)	İHH olguların toplamı (%)
KAL1	Anosmin!	X'e bağlı	5-10	3-6
FGFR1	Fibroblast büyüme faktörü reseptörü	Otozomal dominant	10	6
FGF8	Fibroblast büyüme faktörü 8	Otozomal dominant	<5	<2
PROK2, PROKR2	Prokinetisin 2 ve reseptörü	Otozomal resesif	5-10	3-6
CHD7	Chromodomain helikaz DNA bağlayıcı protein 7	Rapor edilmemiş	10	6
Tanımlanamayan			60-75	
Normozomik İHH-(Yaklaşık %40)				
GNRHR	Gonadotropin salgılayan hormon reseptörü	Otozomal resesif	16-40	6.5-16
KISS, KISS1R	Kisspeptin ve KISS-1 reseptörü	Otozomal resesif	5	2
TAC3, TACR	Nörokinin B ve reseptörü	Otozomal resesif	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş
LEP, LEPR	Leptin ve reseptörü	Otozomal resesif	<5	<2
PCSK1	Nöroendokrin konvertaz 1	Otozomal resesif	<5	<2
Tanımlanamayan			50	Rapor edilmemiş

İHH: İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm

komasti gibi yan etkileri en aza indirmek adına en düşük doz HCG ile tedaviye başlamak östradiol seviyelerinin artışına engel olacaktır. Bazal inhibin, HCG'ye bağlı testosteronun yanıtını belirlemede prediktif özelliklere sahiptir (16). Serum antimüllerian hormon düzeyi de İHH tanısı alan hastalarda gonadotropin yanıtı açısından belirleyicidir. HCG'ye yanıt oluştuktan sonra ortalama 3-6 ay içinde rekombinant FSH tedavisi ile kombinasyon

yapılmalıdır. Yine başlangıç dozu 75 IU olarak planlanmalı ve semen-hormon takip analizlerine göre gün aşırı olarak 150 IU'ye dek arttırılabilmektedir. Yeline koyma tedavisi alan İHH hastalarında semen analizi değerlendirirken, ortalama 5-8 milyon/ml sperm konsantrasyonu ile gebeliklerin sağlanabildiği unutulmamalıdır. Bu konuda 75 olguluk bir seride ejakülatta sperm görülme süresinin ortalama 7.1 ay olduğu, %13 hasta-

nın spontan yolla çocuk sahibi olduğu ve ortalama 28.2 ayda gebeliğin gerçekleştiği bildirilmektedir (17). Gebelikte birlikte tedavi genellikle 2. trimestire kadar sürdürülmektedir. İkinci gebelik için uzun süreli bekleme dönemlerinde testosteron içeren ajanlar tedavide alternatif olabilir. Bunun dışında ejakülatta var olan spermın dondurularak saklanması ile yardımcı üreme teknikleri fertilizasyon için kullanılabilir. Spermatogenezisin sağlanmasında tedavi öncesi testiküler volüm belirleyici rol oynamaktadır. Bununla birlikte önceden kullanılan testosteron tedavisi de negatif belirleyici faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Pulsatil GnRH tedavisi taşınabilir subkutanöz infüzyon pompa yardımıyla 90-120 dakika aralıklarla LH salınım frekansını taklit edecek şekilde 5-25 ng/kg doz ile verilerek 3 aylık tedavi şeklinde planlanmalıdır. Doz ayarlaması gonadotropin ve testosteron seviyeleri değerlendirilerek yapılmaktadır. Tedaviyle ilk 4 ay içinde ejakülatta sperm saptanabilmektedir (16). Spermatogenezisi indüklemeye ilk 12 ay için %72 ve 24 ay için ise %82 başarı oranları bildirilmektedir (18).

Klomifen sitrat ile östrojen reseptörlerinin blokajı sonrası hipotalamustan GnRH salınımı ile hipofizden FSH ve LH salınımı sonrası uzun süreli ve maliyeti daha düşük tedaviler konusunda yapılan çalışmalarda, geç başlayan hipogonadizm tanısı alan hastalarda testosteron seviyelerinin belirgin şekilde arttığı ve hem semptomların gerilediği hem de kemik yapısında olumlu etkiler gözlemlendiği saptanmıştır (19).

Kaynaklar

1. Kallmann F, Schoenfeld W. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Mental Defic.* 1944;158:203-36.
2. Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:707-18.
3. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, Geyer A, Nachtigall LB, Boepple PA, Holmes LB, Crowley Jr WF. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4388-95.
4. Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012;366:443-53.
5. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, Brailly-Tabard S, Chanson P, Guichon-Mantel A, Young J. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism clinical presentation and genotype-phenotype relations. *Eur J Endocrinol.* 2010;161:835-51.
6. Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism. In *Endocrinology Treatise*, ed, 1ch 86, Eds P Chanson & J Young. Paris: Flammarion, 2007;627-33.
7. Lofrano-Porto A, Bara GB, Giacomini LA, Nascimento PP, Latronico AC, Casulari LA, da Rocha Neves Fde A. Luteinizing hormone β mutation and hypogonadism in men and women. *N Engl J Med.* 2007;357:897-904.
8. Quinton R, Berine P, Boulux PM, Stanhope RG & Vanderpump MP. Adult onset of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism is of limited clinical value. *Clinical Endocrinology.* 2001;54:127-9.
9. Leifke E, Körner HC, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E. Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:51-8.
10. Topaloğlu K, Tello JA, Kotan D, Özbek M, Yılmaz B, Erdoğan S, Gurbuz F, Temiz F, Millar RP, Yuksel B. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2012;366:6629-35.
11. Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, Guarducci F, Maiolo E, Pignatti E, Asci R, Persani L. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl.* 2012;14:49-56.

12. Lewkowitz-Shpuntoff H, Hughes VA, Plummer L, Au MG, Doty RL, Seminara SB, Chan YE, Pitteloud N, Crowley WF, Balasubramanian R. Olfactory phenotypic spectrum in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: Pathophysiological and genetic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:136-44.
13. Bianco S DC. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:569-76.
14. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, Cole LW, Pearce SH, Lee H, Boepple P, Crowley WF, Pitteloud N. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007;357:863-73.
15. King TFJ, Hayes FJ. Long-term outcome of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:204-10.
16. Yang L, Zhang SX, dong Q, Xiong BZ, Xi-ang L. Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:3939.
17. Liu PY, Baker G, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:801-8.
18. Sykioitis GP, Hoang XH, Avbelj M. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3019-27.
19. Moskovic DJ, Katz DJ, Akhavan A, Park K, Mulhall JP. Clomiphene citrate is safe and effective for long-term management of hypogonadism. *BJU.* 2012;28.

Konjenital Adrenal Hiperplazi ve Erkek İnfertilitesi

Dr. Önder Cangüven

Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal korteksteki kortikosteroid sentezinin oluşmasını engelleyen, bu nedenle de adrenal bezlerde hiperplaziye yol açan bir grup kalıtsal enzim eksikliğidir. Etiyolojik olarak birincil neden genetik bozukluktur. KAH yeni doğan bebeklerde yaklaşık olarak 1/10.000-16.000 arasındaki sıklıkta görülür (1). Yeni doğanda belirsiz (Ambigus) üreme organlarının (Genitallerin) en sık nedeni ise KAH'dir (2). KAH'li olguların %90'ından fazlasında eksik olan enzim 21-hidroksilaz'dır (3). KAH görülme sıklığı dünyanın çeşitli bölge ve ırklarında farklılık göstermekle birlikte, 21-hidroksilaz eksikliği en sık (282 yeni doğumda bir) güneybatı Alaska'da yaşayan Yupi eskimolarında görülmektedir (4).

Kortizol üretimi adrenal korteksin fasikülata bölgesinde 5 enzim aşamasından sonra gerçekleşir. Bu enzimlerden herhangi birinin eksikliği ile kortizol üretiminde yetersizlik ve buna bağlı olarak kortikotropin serbestleştirici hormon ve ACTH (Adreno kortikotropin hormon) üretiminde artmış üretim olur (5). Özetle, yüksek ACTH seviyeleri adrenal hiperplaziye ve aşırı androjen

üretimi (Androjen üretimi için 21-hidroksilaz enzimine gereksinim yoktur) ile sonuçlanır. Aşırı androjen üretimine bağlı bulgu ve belirtiler enzim (Örneğin; 21-hidroksilaz) eksikliğinin formlarına ve derecesine bağlı olarak değişiklikler gösterir. Bu bulgular arasında doğum sonrası virilizasyon, hızlı büyüme, pubik kılların erken görülmesi, epifizlerin erken kapanması ve kısa erişkin boyu bulunmaktadır. Ciddi 21-hidroksilaz enzim eksikliğinde aldosteron üretimi de distal renal tübülden sodyum gerilimi için yetersiz düzeyde üretilmektedir. Bu tabloda aşırı androjen ve kortizol yetersizliğine ek olarak, aldosteron eksikliği nedeni ile tuz kaybıda bulunmaktadır.

CYP21A2 geninde (Kromozom 6p21.3) kodlanmış olan 21-hidroksilaz progesteron ve 17-hidroksiprogesteron'un (17-OHP) sırası ile 11-deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol'e çevrilmesinde katalizör rolü olan enzimdir. Çalışmalarda (Temmuz 2012'ye kadar), CYP21A2'ye ait 206 değişik mutasyon bildirilmiştir (6). CYP21A2 genindeki mutasyonlara bağlı olarak, 21-hidroksilaz enziminin eksikliği steroid yolağındaki hidroksilasyonların olmasını engeller. Sonuç olarak kortizol ve aldosteron üretimi gerçekleşemez. Di-

ğer taraftan ise androjenlerin (Testosteron ve dihidrotestosteron gibi) üretiminde ise aşırı bir artış söz konusudur.

Klinik

Klinik bulgulara göre 21-hidroksilaz enzimi eksikliğinin tanımlanmış 3 değişik formu vardır (Tablo 1). Bunlardan ikisi "tuz kaybeden" ve "virilizan" olmak üzere klasik formlardır. Olgular iki veya daha fazla ağır mutasyona sahipse klasik fenotipe sahip oldukları izlenir. Üçüncü formu ise "klasik olmayan formdur" ve doğumdan sonra kız-erkek

farketmeden aşırı androjen bulguları görülmektedir (7). Klasik olmayan formda azda olsa fonksiyonel 21-hidroksilaz enzimi bulunmaktadır. Bu nedenle en hafif fenotip klasik olmayan formda görülür. Yapılan çalışmalarda, klasik olmayan KAH'de fertilitite oranı, tedavi almamış olanlarda dahi %50 olarak bildirilmektedir (8). Bununla beraber klasik olmayan tedavi almamış grupta erken puberte, ileri kemik yaşı ve hızlı büyüme hızında görülmektedir. KAH'ye yol açan ve nadir görülen diğer enzim eksiklikleri ise 17-alfa-hidroksilaz, 11-beta- hidroksilaz

Tablo 1. Konjenital adrenal hiperplazide sınıflandırma (5) (Farklı enzim eksikliklerine bağlı klinik özellikler)

21-hidroksilaz enzim eksikliği

Klasik form (Virilizan tipi)

- Orta derecede enzim eksikliği
- Klasik formun %25'ini kapsar
- Tuz tutabilir

Klasik form (Tuz kaybettiren tipi)

- Hastalığın en ciddi formu
- Ciddi derecede enzim eksikliği
- Klasik formun %75'ini kapsar
- Kızlarda belirsiz üreme organları görülebilir

Yaşamı tehdit eden adrenal krize yol açan gluk- ve mineralokortikoid eksikliği ile karakterizedir. Klinik olarak yaşamın ilk yıllarında kusma ve su kaybı ile kendini gösterebilir.

Klasik olmayan form

- Hafif, orta derecede enzim eksikliği
- Doğum sonrası hiperandrojenizm
- Kızların doğum esnasında üreme organları virilize değildir
- Erken puberte (Aksiller, pubik kıllanma)
- Yetişkinlerde oligomenore, akne, alopesi ve fertilitite sorunu

17-alfa-hidroksilaz enzim eksikliği

- Hipertansiyon ve hipokalemi
- Kızlarda gecikmiş puberte, erkeklerde tam olmayan virilizasyon
- Tuz kaybı yoktur

3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliği

- Kızlar ve erkeklerde belirsiz üreme organları bulunur
- Tuz kaybı nadirdir

11-beta-hidroksilaz enzim eksikliği

- Hipertansiyon
- Hiperandrojen bulguları
- Kızlar ve erkeklerde çocukluk döneminde virilizasyon gözlenir

Tablo 2. Konjenital adrenal hiperplazide tanısal testler

Serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP)	Yaşa göre yüksektir
Serum biyokimyası	Hiponatremi, hipokalemi, metabolik asidoz, azotemi
17-OHP'un mikrofiltre kağıt -radyoimmunoassay yöntem ile değerlendirilmesi (Yeni doğanlarda)	Yüksek
Genetik değerlendirme	Mutasyon ve otozomal resesif kalıtsal tip
Karyotip	XX veya XY

ve 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz eksiklikleridir.

Konjenital Adrenal Hiperplazili Erkeklerde İnfertilite

KAH'i bulunan yetişkin erkeklerde bozulmuş testis fonksiyonu ve infertilite bu hastalığın önemli komplikasyonlarından (9,10). Erkek infertilitesine sebep olarak artmış adrenal steroidlerin (Tablo 2) gonadotropinleri baskıladığı, bu nedenle de spermatogenezin engellendiği düşünülmektedir (11,12). Bir başka görüş ise aberan adrenal dokudan kaynaklanan testisteki adrenal kalıntı tümörlerin (TAKT) erkek infertilitesindeki ana neden olduğu (13), kitlenin seminifer tübüllere bası yaparak obstrüktif azoospermiye yol açabileceği de öne sürülmektedir (14).

KAH'li olgularda infertilite prevalansının yapılan çalışmalarda farklılık gösterdiği izlenmektedir. Örneğin, Urban ve arkadaşları KAH'i bulunan 20 olgunun 18'inde normal semen sonuçlarını bildirmişlerse de (15), Finlandiya'lı 29 KAH'li olgunun aynı yaş grubu ile karşılaştırılmalarında düşük çocuk oranına sahip oldukları bulunmuştur (9). İnfertil erkek hastaların fizik muayenelerinden basit virilizan ve klasik olmayan 21-hidroksilaz enzim eksikliğini ayırt etmek zor

olsa da, 21-hidroksilaz enzim eksikliği şüphe edilen olgulardan tanısal testlerin istenmesi uygun olacaktır. Bununla beraber semen analizleri normal olmayan 222 olguluk bir serinin, onbir olgusunda (Yaklaşık olarak olguların %5'i) 17-OHP değerleri 6 nmol/L (Bu değer klasik olmayan 21-hidroksilaz enzim eksikliği tanısı için yeterli) üzerinde gösterilmişse de, erkek infertilitesinde 17-OHP'un rutin ölçümü önerilmemektedir (7).

Testisteki Adrenal Kalıntı Tümörler (TAKT)

KAH'li olgularda görülen önemli komplikasyonlardan bir diğeri TAKT'dir. Çalışmalarda, KAH'i bulunan erkek olgularda TAKT görülme sıklığının %50-%95 arasında değiştiği bildirilmektedir (10). TAKT prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda ayrıca, TAKT ile düşük fertilitate arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu yayınlarda, Cabrera ve arkadaşları TAKT'ü bulunan 7 olgunun yedisinde düşük semen kalitesi ve TAKT'ü bulunmayan 6 olgunun ise beşinde normal semen kalitesi olduğunu bildirmişlerdir (10). Stikkelbrock ve arkadaşları ise on TAKT olgusunun yedisinde düşük semen kalitesi (3 azoospermi, 4 oligozoospermi, 3 normospermi) bulmuşlardır (16). Az sayıdaki

çalışmalarda ise TAKT'ü bulunmayan KAH'li infertil olgular bildirilmiştir (12). TAKT'ü bulunmayan infertil KAH'li olgularda deksametazon tedavisi ile fertil hale gelmişlerdir (12).

Histolojik incelemelerde TAKT'ün lenfositlerce infiltre edilmiş kalın fibröz doku ile ayrılmış polygonal hücre yapılarından oluştuğu gösterilmiştir (17). TAKT'ün yapısında Reinke kristallerine rastlanılmamaktadır. Claahsen-van der Grinten ve arkadaşları dört olgudan alınan TAKT biyopsilerinin sonuçlarına göre peritübüler fibröz ile tübül çaplarının azaldığını ve tübüler hyalinizasyon olduğunu bildirmişlerdir (17). Germinal tabakanın azalmış spermatogenez ve düşük Johnsen Skoru'na sahip olduğu da diğer bildirilen önemli bulgulardır (17).

TAKT'lerin mediastinum testiste bulunmaları, bu tümörlerin seminifer tübüllerde obstrüksiyon yapmasına da yol açabileceği hipotezine yol açan bir durumdur (7). TAKT'lerin mekanik etkiden başka, ürettikleri steroidler aracılığı ile hipofizer bezde üretilen folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH)'u engelleyebileceği ve parakrin olarak testis dokusuna toksik etkisinin olabileceği de öne sürülmektedir (18). Literatürde ilk defa Cunnah ve arkadaşları TAKT'ün deksametazon ile tedavi edilebilirliğini göstermişlerdir (19). Bu tedavideki en önemli nokta erkek infertilitesine yol açan TAKT olgularına yeterli dozda glukokortikoid verilmesidir (7). Tek başına glukokortikoid tedavisine ek olarak TAKT'ü bulunan olgularda klomifen sitrat'ında eklenmesi ile daha başarılı medikal tedaviye ulaşılabilirdiği de bildirilmektedir (20). TAKT ile ilgili çalışmalarda, yüksek doz glukokortikoid tedavisi ile ACTH üretiminin baskılandığı ve tümör boyutunun

küçüldüğü bildirilmektedir (21). TAKT tedavisi ile ilgili aksi görüşteki yayınlar da ise yüksek doz glukokortikoid tedavisinin her zaman testis fonksiyonunu düzeltmediği iddia edilmiş ve bazı ciddi yan etkileri olduğu bildirilmiştir (22).

Yeterli dozdaki glukokortikoid tedavisi ile hem kortizol eksikliği hemde aşırı adrenal androjen sentezi ortadan kaldırılrsa da uzun dönem sonuçları her zaman tatminkâr değildir. Yapılan araştırmalara göre ACTH'nun baskılanması tümör boyutunu küçültse de, semen kalitesi veya fertilitenin yeniden sağlanması halen tartışmalı bir konudur (23-26). Kabul gören gerçek, ACTH yüksekliğinin TAKT oluşumunda önemli bir etken olduğudur (7). Bunun nedeni ACTH'un deksametazon ile baskılanmasının TAKT'ün küçülmesini sağlamasıdır. Önceki yıllarda tümör küçülmesinden sonra fertilitenin yeniden kazanıldığına dair çalışmalarda bildirilmektedir (26). Hidrokortizonun yarılma zamanı 100 dakika olup, gece verilen doz özellikle gecenin ilerleyen ve sabahın erken saatlerinde 17-OHP oluşmasını engelleyemediğinden gündüz saatlerinde hidrokortizon verilmelidir. Geceleyin ise düşük doz ve yarı ömrü 190 dakika olan deksametazon verilmesi ile yetersiz tedavinin önüne geçilebilir (7). Tedaviden kısa zaman sonra, gonadotropin seviyeleri normale döner. Semen kalitesinin artmasındaki ana etmenin gonadotropin seviyelerinin düzelmesi mi, yoksa tümör boyutunun küçülmesi mi olduğunu söylemek eldeki verilere göre zordur. Her iki faktöründe etkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (7).

Steroid tedavisi sırasında olgulara göre doz ayarlanmasında gerekebilmektedir. Mouritsen ve arkadaşları başlangıçta yanıt alamadıkları olgularda doz artırımına gitmişler, böylelikle TAKT'ün

Tablo 3. Konjenital adrenal hiperplazisi olan yetişkin olgularda tedavi şeması (5)

Klasik form (virilizan tipi)	Serum androjen seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre normal, 17-OHP seviyeleri ise 6-30.3 nmol/L (veya 200-1000 ngram/dL) seviyelerinde olmalı.	<ul style="list-style-type: none"> • Deksametazon 0.25 mg/1 kez/gün (yatmadan önce) Veya <ul style="list-style-type: none"> • Prednizolon 2-5 mg/m² (2-3 eşit doz/gün)
Klasik form (tuz kaybettiren tipi)	Serum androjen seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre normal, 17-OHP seviyeleri ise 6-30.3 nmol/L (veya 200-1000 ngram/dL) seviyelerinde olmalı.	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrokortizon 10-15 mg/m² (2 eşit doz/gün) Veya <ul style="list-style-type: none"> • Hidrokortizon 10-15 mg/m²/gün (sabah) + deksametazon 10-15 mg/m²/gün (yatmadan önce)
	Mineralokortikoid tedavisi ise bu gruptaki her hastaya eklenmeli	<ul style="list-style-type: none"> • Fludrokortizon 0.1-0.3 mg/gün/oral
Klasik olmayan form	Serum androjen seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre normal, 17-OHP seviyeleri ise 6-30.3 nmol/L (veya 200-1000 ngram/dL) seviyelerinde olmalı.	<ul style="list-style-type: none"> • Deksametazon 0.25 mg/1kez/gün (yatmadan önce) Veya <ul style="list-style-type: none"> • Prednizolon 2-5 mg/m² (2-3 eşit doz/gün)

küçülmesini ve olgularda fertilitiyi sağladıklarını bildirmişlerdir (7). Değişik dozlar bildirilse de deksametazon 0.5 mg/2 kez/gün ve fludrokortizon 0.05 mg/2 kez/gün AKTH ve 17-OHP seviyelerini düşürmek için önerilmektedir (27). Tedavi sırasında TAKT'nin radyolojik olarak kaybolduğunun gösterilmesi ile gebeliğin eş zamanlı aylarda olması, mekanik obstrüksiyonun önemini de ortaya koyan önemli bir kanıttır (17).

TAKT'lerin iyi huylu karakterde olmaları nedeni ile TAKT için testis koruyucu cerrahi bir diğer tedavi yaklaşımıdır. Bu amaçla, Walker ve arkadaşları KAH'si bulunan üç olguya testis koruyucu cerrahi uygulamışlar, cerrahi sonrası testisteki kan akımının iyi ve ayrıca tümör nüksünün olmadığını da bildirmişlerdir (28). Ülkemizden yapılan bir çalışmada da, Tiryaki ve arkadaşla-

rı steroid tedavisine yanıt alınamayan TAKT'li KAH'li olgularda testis koruyucu cerrahi uygulamalarını yayınlamışlardır (29). Son iki çalışmada da ne yazık ki, cerrahi öncesi ve sonrasına ait hipofizer ve gonadal fonksiyonlara dair herhangi bir bilgi sunulmamıştır (28,29). Bu tümörlerin malign özellikleri bulunmadığından erken dönemde cerrahi yoldan çıkarılmaları gerekmemektedir yönünde görüşler olsa da, tümörün testisin ortasında (Mediastinum testiste) yerleşimli olması obstrüktif azoospermi ve geri dönüşümsüz testis hasarına yol açabilir. Yapılan çalışmalarda tübül çaplarının azaldığı ve tübüler hyalinizasyonun gösterilmesi TAKT konusunun önemini ortaya koymaktadır (17). Çünkü kollajen liflerinin yoğun birikiminin neden olduğu tübüler hyalinizasyon testis hasarının son dönem bulgusudur (30).

Konjenital Adrenal Hiperplazili Kadınlarda İnfertilite

Her iki cinstede görülen KAH, kadınlardaki fertilité oranlarını da olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda hamilelik ve doğum oranlarının 21-hidroksilaz mutasyon derecesi ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Hamilelik dönemleri normal olmakla beraber, gestasyonel diyabet insidansı oldukça fazladır (31). Doğan bebeklerin yaşamlarının ilerleyen yıllarındaki sonuçları ise kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (31).

Özet

KAH'nin patofizyolojisinde adrenal steroidlerin yapımında rol alan enzimlerin genetik kodlamalarında kalıtsal bir hata söz konusudur. KAH'nin tedavisindeki temel hedef yetersiz miktarda bulunan adrenal steroidlerin yerine konulmasıdır. Glukokortikoidler ve gerektiğinde mineralokortikoidler KAH tedavisinde kullanılan ana farmakolojik ajanlardır (Tablo 3). Bu tedaviler ile KAH'nin bir başka komplikasyonu olan TAKT`de serum androjenlerin normale dönmesi sırasında kendiliğinden kaybolmaktadır. Sonuç olarak eksik steroidlerin dışarıdan yerine konulması ile normal ve sağlıklı bir yaşam ve aynı zamanda olguların büyük çoğunluğunda fertilité potansiyelinin yeniden sağlandığı bildirilmektedir.

Kaynaklar

1. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update*. 2004;10:469-85.
2. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365:2125-36.
3. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000;21:245-91.
4. Speiser PW, New MI. Hormonal hypertension in childhood. In: Lavin N, ed. *Manual of endocrinology and metabolism*. Boston: Little Brown and Co; 1994:161-73.
5. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4133-60.
6. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=CYP21A2>.
7. Mouritsen A, Juul A, Jorgensen N. Improvement of semen quality in an infertile man with 21-hydroxylase deficiency, suppressed serum gonadotropins and testicular adrenal rest tumours. *Int J Androl*. 2010;33:518-20.
8. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:853-91.
9. Jaaskelainen J, Kiekara O, Hippelainen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2000;23:23-7.
10. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3070-8.
11. Pinkas H, Fuchs S, Klipper-Aurbach Y, Zvulunov A, Raanani H, Mimouni G. Non-classical 21-hydroxylase deficiency: prevalence in males with unexplained abnormal sperm analysis. *Fertil Steril*. 2010;93:1887-91.
12. Tiitinen A, Valimaki M. Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: successful outcome with glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2442-5.
13. Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev*. 2005;8:54-66.
14. Murphy H, George C, de Kretser D, Judd S. Successful treatment with ICSI of infertility caused by azoospermia associated with adrenal rests in the testes: case report. *Hum Reprod*. 2001;16:263-7.
15. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital vi-

- rilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 1978;299:1392-6.
16. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5721-8.
 17. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus ARMM, Sweep FCGJ, Hulsbergen-van de Kaa CA. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertility and Sterility.* 2008;89:597-601.
 18. Combes-Moukhovsky ME, Kottler ML, Valensi P, Boudou P, Sibony M, Attali JR. Gonadal and adrenal catheterization during adrenal suppression and gonadal stimulation in a patient with bilateral testicular tumors and congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1390-4.
 19. Cunnah D, Perry L, Dacie JA, Grant DB, Lowe DG, Savage MO. Bilateral testicular tumours in congenital adrenal hyperplasia: a continuing diagnostic and therapeutic dilemma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;30:141-7.
 20. Yang RM, Fefferman RA, Shapiro CE. Reversible infertility in a man with 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Fertility and Sterility.* 2005;83:223-25.
 21. Otten BJ, Stikkelbroeck MML, Hermus ARMM 2004 Hypogonadism in males with congenital adrenal hyperplasia. In: S. J. Winters, ed. *Male hypogonadism: basic, clinical and therapeutic principles.* Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 125-137.
 22. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Suliman HM, Jager GJ, Otten BJ. Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:645-53.
 23. Wischusen J, Baker HW, Hudson B. Reversible male infertility due to congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1981;14:571-7.
 24. Augarten A, Weissenberg R, Pariente C, Sack J. Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest.* 1991;14:237-40.
 25. Kalachanis I, Rousso D, Kourtis A, Goutzioulis F, Makedos G, Panidis D. Reversible infertility, pharmaceutical and spontaneous, in a male with late onset congenital adrenal hyperplasia, due to 21-hydroxylase deficiency. *Arch Androl.* 2002;48:37-41.
 26. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, Meuleman EJ, Hulsbergen-van de Kaa C, Sweep FC, et al. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:612-5.
 27. Collet TH, Pralong FP. Reversal of primary male infertility and testicular adrenal rest tumors in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2013-4.
 28. Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH, Canning DA, Tank ES. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome. *J Urol.* 1997;157:1460-3.
 29. Tiryaki T, Aycan Z, Hucumenoglu S, Atayurt H. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int.* 2005;21:853-5.
 30. Haider SG, Talati J, Servos G. Ultrastructure of peritubular tissue in association with tubular hyalinization in human testis. *Tissue Cell.* 1999;31:90-8.
 31. Hagenfeldt K, Jansson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisen L. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Human Reproduction.* 2008;23:1607-13.

Tiroid Hastalıkları ve Fertilite

Dr. Ahmet Erbağcı

Tiroid bezi fonksiyonlarının fertilitede önemi, deneysel hayvan modelleri ve klinik retrospektif çalışma verileriyle günümüzde ilgi odağı oluşturmaktadır. Klasik bilgi olarak tiroid hormonlarının çocuklarda somatik ve beyin gelişiminde, erişkinlerde ise metabolik aktivitede kritik belirleyici role sahip olduğu bilinmektedir. Buna ilave olarak literatürde tiroid hormonlarının bazı dokulardaki hücrelerin gelişim ve farklılaşmasındaki rolü vurgulanmıştır. Tüm organ sistemlerindeki hücre fonksiyonları, tiroid hormonları ile etkileşim halindedir ve serumda tiroid hormon düzeylerindeki minimal değişimlere dahi hassas olduğundan dolaşımdaki tiroid hormonlarının fizyolojik değer düzeyinin belirli bir aralıkta sabit tutulması oldukça önemlidir. Bu ise tiroid dokusundaki geniş tiroid hormon rezervleri (tiroglobulin) ile birlikte tiroid hormon biyosentezi ve sekresyonunu düzenleyici hassas bir mekanizma sayesinde sağlanır (1).

Tiroid patolojileri tirotoksikozis, hipotirodi ve ötiroid olarak klinik oluşturur. Tiroid patolojileri kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir (2). Kadın ve erkeklerde görülme oranları sırasıyla; tirotoksikoz'da

%1-3 ve %0.1 ve hipotirodi'de ise %5-10 ve %0.5-2'dir (3). Tirotoksikozis hipertirodi ile eş anlamlı bir kelime olmayıp dolaşımdaki tiroid hormon fazlalığını tanımlamaktadır. Klinik olarak Grave's hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom bu patolojiye neden olan sık etiyolojik nedenlerdir. Hipotirodizm ise dünyada en sık iyot eksikliği nedeni ile oluşmaktadır. İyot desteği normal olan bölgelerde ise Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklar ve hipertirodi tedavisi gibi iyatrojenik nedenler ön plana çıkmaktadır (3).

Tiroid Hormonları ve Üretimlerinin Kontrolü

- TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon) hormonu (tirotropin) T_3 ve T_4 'ün, hipofiz aracılı yolla tiroid bezinde sentezini ve salınımını sağlamaktadır. Dolaşımdaki T_3 ve T_4 düzeyleri TSH salınımı ile inhibe edilirken, TRH (Tiroid Serbestleştirici Hormon) ile TSH salınımı uyarılır. Bu yolak tiroid sekresyonundaki değişikliklere karşı hassas defans mekanizmasıdır (4-6).
- Ekstratiroidal T_4 'ün T_3 'e dönüştürülmesi, farklı dokularda değişkenlik arz etmektedir. Bu dönüşüm, beslen-

me ile hormonal ve hastalık durumları ile kontrol edilmektedir. Tiroid dışı hastalıklara yanıt olarak hızlı bir şekilde dokuda tiroid hormonu desteğini sağlar (7,8).

Tiroid Hormonları Sentezi ve Fizyolojisi

Önceki çalışmalarda, tiroid hormonlarının lipofilik özellikleri nedeniyle hücrelere pasif difüzyonla girdiği düşünülürken, Van der Deurre WM ve arkadaşları membran transportunda tiroid hormonlarına yüksek afinite gösteren, Monokarboksilat Transporter (MCT) 8, MCT 10 ve Organik Anyon-transporting Peptid (OATPs) yapılarının varlığını göstermişlerdir (9).

T₃ (3,5,3'-triyodotironin)

Günde 30-40 mg kullanılır ve %80'i birçok dokuda T₄'den iyot koparılmasıyla oluşmaktadır. Geri kalan %20'si ise tiroid bezinden salınmaktadır (10). Hücre içinde T₃-nükleer reseptöre (alt tipleri; alfa_{1,2,3} ve beta_{1,2}) bağlanır. Beta_{1,2} reseptörlerinin beyin ve kalpte daha yoğun olduğu gösterilmiştir (11). Karaciğer gibi bazı dokularda nükleer bağlayıcı reseptörler fazla olup bu yolla T₃ hormonunu daha fazla bağlar ve bazen metabolik gerekliliğe göre 10 kat artan enzim üretimini gerçekleştirir (12). Buna karşın dalak ve testis gibi dokularda T₃ nükleer reseptörü göreceli olarak daha azdır. Genel anlamda T₃ mRNA üretimini düzenleyerek farklı tür ve hücrelerde değişen nükleer reseptör düzeyini kontrol eder (13,14). T₃ Nükleer aktivitesi; hormon varlığı, tiroid hormon nükleer reseptörü, reseptör kofaktörleri ve DNA düzenleyici elementler gibi faktörlerle belirlenmektedir (15-17). Serum T₃ düzeyinin %65'i, T₄ hormonunun Tip I, T₄'-deiyodinaz (Selenoprotein) enzimiyle

yıkılması sonucu oluşmaktadır. Bu özelliği ile Tip I, T₄'-deiyodinaz, hipotiroidi ve hipertiroidi oluşmasında önemli bir role sahiptir (18,19).

T₄ (Tiroksin)

Tamamı tiroid bezinden olmak üzere günde 80-100 mg salınır. T₄'ün ekstratiroidal havuzu 800-1000 mg olup çoğu hücre dışıdır. T₃'ün ekstratiroidal havuzu 50 mg olup çoğu hücre içidir. Tiroksin, T₄'-deiyodinaz (tip I ve tip II) enzimi aracılığı ile günde %10 oranında yıkılmaktadır (%40 T₃'e, %40 r T₃'e %20 tetrak-tetraiyodo asetik asit), artmış biyolojik aktiviteye işaret eder, bu durum hipofiz-tiroid etkileşiminden bağımsız gerçekleşebilir (10). T₄ daha çok prohormon gibidir ve T₃'e dönüşme haricinde minimal intrinsik biyolojik aktivitesi bulunmaktadır (14,15). Tip II, T₄'-deiyodinaz beyin, hipofiz, deri ve placentada daha fazla bulunur ve propiltiourasil tarafından inhibe edilemez (7).

rT₃ (reverse T₃)

T₃'ten iç halkadan iyot eksiltilmesiyle 30 to 40 mg/gün rT₃ (reverse T₃) oluşur ve bu biyolojik olarak inaktiftir (9).

Tiroglobulin

Vücut tiroid hormon deposudur. 660 kilodalton (kd) glikoprotein olup eş iki alt ünitenin kovalent olmayan bağla bağlanmasından oluşur. Tiroid foliküllerinin lümeninde hücre apeksine yapışık haldedir. Normalde tiroglobulin her molekülünde 6 monoiyodotiroksin, 4 diiyodotiroksin, 2 T₄ ve 0.2 T₃ oranında bulunur. 100 mg/gün tiroid bezinden salgılanır (20,21).

İyot

Tiroid fonksiyonları için iyot, hayati öneme sahip olup infantların 0-6 aylıkta olanları 110 mg, infantlardan 7-12 aylıkta olanları 130 mg, çocuklardan 1-8 yaşındakiler 90 mg, çocuklardan 9-13 yaşındakiler, 120 mg, adölesan ve erişkinler 150 mg, hamile kadınlar 220 mcg ve süt veren anneler ise 290 mg günlük iyota ihtiyaç duyarlar. Vücuttan idrar yolu ile atılımı, günlük iyot alımı ile bağlantılıdır. Günlük alınan iyot miktarının %70-80'i idrar ile atılmaktadır. İdrarda 50-99 mg/L düzeyi hafif iyot yetersizliğini, 20 to 49 mg/L düzeyi orta derece iyot yetersizliğini ve <20 mg/L düzeyi ise ağır düzeyde iyot yetersizliğini gösterir (3,22). Epidemiyolojik verilere göre dünyada daha sık görülen durum ise iyot aşırı alımı olup, bu da Graves hastalığını oluşturmaktadır. İyot yetersizliğine bağlı klinik tablo Guatr olup daha ağır konjenital iyot yetersizliğinde Kretizm gibi ağır tablolar da görülebilmektedir (3).

Tiroid Hormonlarının Etki Konumu, Düzeyinin Korunması ve Kontrolü

T3-Nükleer Reseptörleri (TR)

TR, 17. ve 3. kromozomlarda yerleşik olan *C-erbAalfa* ve *C-erbAbeta* gibi iki farklı genle kodlanmıştır. Neredeyse tamamı T₃ bağlama özelliği gösterdiğinden T₄ hücre içinde prohormon gibidir. Alfa_{1,2,3} ve Beta_{1,2} tipleri bulunmaktadır (23). Beta 1 ve 2 konsantrasyonu beyin, kalp, karaciğer, böbrek, hipofiz ve hipotalamusta daha fazla yoğunluktadır. Testiste de TR beta saptanmıştır (24). Bulgular, TR reseptörlerinin Sertoli hücrelerinde bulunduğunu desteklemektedir (24,25). Hayvan çalışmaları TR'nin yaşam sürecinde değişkenlik gösterdiğini; postnatal ve

prepubertal dönemlerde Sertoli hücrelerinde maksimum yoğunlukta olduğunu ve proliferasyonu inhibe edip, farklılaşma ve matürasyonu uyardığını göstermiştir. Literatürde pubertede testis hacmi ve sperm miktarının Sertoli hücre yoğunluğu ile güçlü bir şekilde korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (26). T₃ hormonunun diğer faktörlerle birlikte erişkin Sertoli hücre yoğunluğunu belirlediği, ancak TR'in testisteki farklı hücrelerde varlığı tartışmalı olarak bildirilmiştir (27,28). T₃ Leydig hücre olgunlaşmasında önemli bir role sahiptir. Ancak bunun Sertoli üzerinden parakrin yolla olduğu savunulmuştur (29,31). Nükleer reseptörlere bağlanma ve yanıt dokularında farklılık arz etmektedir. Bununla ilişkili olarak beyinde birebir yanıt varken, karaciğerde yükseltilmiş, 10 kata varan yanıt görülebildiği belirtilmiştir. Bundan başka T₃ hormonuna oldukça iyi yanıt veren hipofiz ve karaciğer gibi dokuların daha fazla T₃-nükleer reseptörü, buna karşın daha az yanıt veren dalak ve testis gibi dokuların ise daha az T₃-nükleer reseptörü içerdiği gösterilmiştir. T₃'ün hayvan çalışmalarında bazı dokularda farklı nükleer reseptörler için mRNA'ların üretiminde rolü olduğu gösterilmiştir (13,14). T₃'ün metabolizmayı düzenlemedeki rolü PPAR alfa ve LXR nükleer reseptörleriyle birlikte olmaktadır (16). TR-alfa, tiroid hormonu aracılı androjenik aktivitede önemlidir (32,33). TR-beta mutasyonunda artmış TR-alfa uyarılması saptanmış olup bu durumda aşırı beslenme ve yağ asidi oksidasyonunda artış tespit edilmiştir (33). Deneysel hayvan çalışmalarında, açlık, diyabet, üremi ve parsiyel hepatektomi durumlarında hepatic nükleer reseptör içeriğinin azaldığı gösterilmiştir. Benzer durum insanda olduğunda tiroid dışı hastalıklarda T₃'ün

etkisinin sınırlanabileceği belirtilmiştir (34,35). Tip II diyabet ve metabolik sendromun azalmış tiroid aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (36).

Serum Tiroid Hormon Bağlama Kapasitesi

T_4 ve T_3 'ün neredeyse tamamı serumda; tiroksin bağlayıcı globulin (%75-80) (TBG), transthyretin (%5-10) (TTR; önceleri tiroksin bağlayıcı prealbumin olarak bilinen [TBPA]), albumin ve lipoproteine (Apoprotein A-1) (%12-15) bağlıdır. Serumda serbest T_4 ve T_3 hormonal aktiviteyi belirler. Bu hormonların dar bir aralıkta düzeylerinin korunması yüksek oranda serum proteinlerine bağlı olmaları ile sağlanan stok ve tampon özelliklerinden kaynaklanmaktadır. T_3 %0.5 ve T_4 ise %0.02 oranında serumda serbest halde bulunmaktadır. TBG; yüksek bağlanma oranıyla serum total T_3 ve T_4 miktarını belirleyici olsa da serbest T_3 , T_4 ve metabolizma hızında belirleyici değildir. Metabolik aktivitedeki önemli rolü, T_3 ve T_4 düzeylerinin serumda dar bir aralıkta sabit tutulmasında depo ve tampon niteliğidir. Ayrıca geniş solid organlara düzenli T_3 ve T_4 dağıtımını sağlarlar. Geniş bakış açısıyla, serum bağlı T_4 düzeyleri hipotiroidi (Serbest T_4 bir saatte tükenir), serum bağlayıcı proteinleri tiroid kökenli ya da tiroid dışı kökenli ani T_3 yükselmelerinde hipertiroidi tablosunun oluşmasını geciktirici role sahiptir (36-38).

Tirotropin (TSH)

Bu hormon 28 kd olup ön hipofizde tirotrop hücrelerince sentezlenmektedir. Alfa ve Beta alt üniteleri mevcut olup normal bireylerde 75-150 mU/gün sekrete edilmektedir. Sekresyonu pulsatil

nitelikte olup akşamın geç saatlerinde %50-100 oranında yüksek sekresyon olur (4). Serum T_3 ve T_4 düzeylerindeki küçük değişimlerde hipofiz bezini inhibe veya aktive ederler. Bu ise direkt TSH ve TRH üzerinden TSH subunitlerinin transkripsiyonunu yapan genlerin inhibisyonu ile gerçekleşir. T_3 , T_4 düzeyi ile TSH sekresyonunun inhibisyonu mevcut TSH düzeyi, verilen hormonlar ve dozu ile ilişkilidir. Ancak hücre içi T_3 düzeyi bu kontrolde önemli role sahip değildir (6). TSH, tiroid hormon sentezi ve sekresyonunun her aşamasını kontrol eder (38). TSH'ın tiroid hücresine bağlanmasıyla; cAMP ile protein kinaz yolağı aktifleşmekte iken fosfolipaz C aktivasyonu ve fosfoinositol yolu ile hücre içi kalsiyum artışı ve protein kinaz C aktifleşmektedir (40). Somatostatin, dopamin ve glukokortikoidler TSH sekresyonunda geçici inhibisyonu yaparlar. Serum T_3 ve T_4 düşmesinde TSH reaktif olarak düzelir ve normalize olur. Ayrıca İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I ve Epidermal Büyüme Faktörü'nün tiroid hücrelerinde üretimi ve reseptörü saptanmış olup tiroid bezi büyümesine neden olurlar (19,40).

Tirotropin Serbestleştirici Hormon (TRH)

Piroglutamil-histidil-prolinamid yapısında tripeptid olup hipotalamustan salınmaktadır. Bu hormon 28 kd olup plazma yarı ömrü 3 dakikadır. Fosfolipaz C-fosfoinositol yolağı ile hipofizi uyarır. Troid hormon biyosentezinde organizatör mekanizmadır (41).

Spermatogenez ve Tiroid Hormonları

Spermatogenez süreci gonodotropinlerin (FSH, LH) kontrolündedir. Bu süreçte oluşagelen her tür olumsuzluk fertilitiyi

Tablo 1. Erkek gonadal fonksiyonuna hipotiroidizm ve hipertiroidizm etkileri (44)

	Hipotiroidizm	Hipertiroidizm	Kaynak
Prepubertal testiküler hacim ve fonksiyon	↑ Spematogenezin erken başlaması	↓	48 49,50
Sperm Sayısı	Normal veya ↓	↓	51,52,53,54
Sperm Motilitesi	↓	↓	54,55,56
Sperm Fonksiyonu	Bozulmuş	Bozulmuş, Erken boşalma	1,51,56,57
Eretil Fonksiyon	↓	↓	1,57,58

etkilemektedir. Sertoli hücreleri, seminifer tübül lümeninde yerleşik, testiste ilk farklılaşan ve SRY gen ekspresyonu gösteren somatik hücreler olup primitif seminifer tübül oluşumunu organize ederler (42). Spermatogenez sürecinde destek ve glukozu laktata dönüştürerek sperm beslenmesinden sorumludurlar (43). Erişkin testiküler hacmi ve fertilite potansiyelinde belirleyicidir (44). Bu hücrelerde, tiroid hormon reseptörlerinin (TRs) saptanmasıyla, erkek fertilesinde tiroid fonksiyonlarının önemi artmıştır (1,45). Ancak Ai ve arkadaşları (46) ratlarla yaptığı deneysel çalışmada morfolometrik ve hormonal parametrelerle değerlendirildiğinde, spermatogenezin hipotiroidizmde azaldığını, hipertiroidizmde ise arttığını bildirmişlerdir. Burada etkinin hipofiz-gonad aksını kullanarak değil de, tiroid hormonlarının testise direkt etkileyiyle olduğunu ileri sürmüşlerdir. Wajner ve arkadaşları (47) yaptıkları derlemede tiroid hormonlarının Sertoli ve Leydig hücre proliferasyonu ve fonksiyonunda önemli rolü olduğunu ve spermatogenez etkilediğini belirtmişlerdir. Erişkinde ise spermatogenez ve metabolik aktivitede tiroid hormonları organizasyonu önemini vurgulamışlardır. Derlemelerden elde

ettikleri spermatogenez etkileşim sonuçlarını tablo 1'deki gibi sunmuşlardır.

Tiroid Hormonları ile Gonodotropin ve Seks Steroidlerinin Etkileşimi

Tiroid, hipotalamo-hipofiz-tiroid (HPT) kontrol yolağının bir parçasıdır. Gonodotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH), ile uyarılan anterior hipofiz, FSH ve LH salınımı ile testiste spermatogenez uyarımı ve Leydig hücrelerinden testosteron (T) salınımı oluşturmaktadır. Bu aks hipotalamo-hipofizo-gonadal (HPG) kontrol yolağı olarak bilinmektedir. Testosteron, yuvarlak başlı spermatidlerin spermatozoaya matürasyonu için gereklidir (59). FSH, spermatogoninin dönüşümü ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir (60). Ancak germ hücrelerinde FSH ve testosteron reseptörü bulunmamaktadır. HPT aksındaki değişiklikler, HPG aksını etkiler görünmektedir. Tiroid fonksiyonlarında bozulma olması durumunda bazı araştırmacılar gonodotropin bazal düzeylerinde değişim saptamadığını bildirirken bazıları gonodotropinlerde tirotoksikoz durumunda yükseliş (61) ile hipotiroidi durumunda düşme saptadıklarını bildirmişlerdir (62).

Ön hipofizden salınan prolaktinin fizyolojik seviyeler aşıldığında erkek infertilitesinde olumsuz etkiler gösterdiği ortaya konulmuştur. Literatürde, Hipotiroidi tablosunda TRH uyarısıyla hiperprolaktinemi oluşumu tanımlanmıştır (63). Tirotoksikoz durumunda ise bazı çalışmalarda normal prolaktin (64), bazılarında ise yüksek prolaktin seviyeleri saptanmıştır (65). Bu farklılığın kökeni hiperöstrojenik durumla ilişkilendirilmiştir. Persistan hiperprolaktinemi kliniğinde, hipogonadizm, libido kaybı, erektil disfonksiyon ile nadiren görülen jinekomasti ve galaktore oluşur. Bu değişimler tedavi ile ötiroidizm sağlandığında geri dönüşebilen niteliklidir (66).

Seks steroidlerinde değişim farklı çalışmalarda sunulmuştur. Normal bir erkekte testosteronun %2'si serbest testosteron, %44'ü seks hormonu bağlayan globuline bağlanmış (SHBG) ve geri kalanı ise albümin ve diğer serum proteinlerine bağlı olarak bulunmaktadır. Serbest T ve albümine bağlı T biyoaktif T'yi oluşturmaktadır (67). Hipertiroidizmde total T ve SHBG artarken (60), serbest T'da ise geçici değişim veya normal düzey bildirilmiştir (68). Androstenedion (69) ve 17-hidroksiprogesteron düzeyi yükselmiştir (70). Total T artışında T₃ hormonunun SHBG veya direkt Leydig hücre fonksiyonuna etkisiyle bunu oluşturduğu bildirilmiştir (71). Bazı çalışmalarda, tirotoksikozda östrojen üretimi ve periferde T'den dönüşümle artışı bildirilmiştir (72).

Belirtilen tirotoksikozda hormonal değişimler;

- Serbest ve biyoaktif testosteron azalması
- Rölatif östrojen yüksekliği
- Hiperprolaktinemi gelişmesi şeklinde bildirilmektedir.

Tirotoksikoz durumunda yayınlarda jinekomasti %24, libido azalması %70, erektil disfonksiyon %56, spider anjiyoma ve spermiyogenezde disfonksiyon kliniği bildirilmiştir (70,72). Hipotiroidizmde ise; total androjen düzeyi düşüklüğü, hipofiz aracılı hipogonadizm ve hiperprolaktinemi bildirilmiştir (66). Puberte sonrası hipotiroidizmde libido azalması, erektil disfonksiyon ve geç ejakülasyon bildirilmiştir (73).

Gestasyonel Tiroid Aktivitesi, Testiküler Gelişim ve Fertilite ilişkisi

Hamilelik döneminde tiroid fonksiyon bozukluğu sadece testiküler gelişimi değil, aynı zamanda erişkinde fertilite potansiyelini etkilemektedir (74). Hayvan çalışmalarında geçici gestasyonel oluşturulan hipotiroidizm modelinde epididimde posttestiküler sperm matürasyonunun etkilendiği androjen sağlanmasında minimal azalma olduğu, AR ekspresyonu ve fonksiyonel aktivitesinde azalma gibi etkilerle erkek infertilitesi olduğu bildirilmiştir (74).

Neonatal Tiroid Aktivitesi, Erkek Üreme Sistemi ve Fertilite ilişkisi

Doğum sonrası, immatür Sertoli hücreleri puberteye kadar proliferasyona devam eder, pubertede ise proliferatif olmayan erişkin formuna farklılaşma gösterir. Neonatal dönemde hayvanlarda yapılan hipotiroidizm ve hipertiroidizm çalışmasında, Sertoli hücre matürasyonunda artış veya azalma olmasına rağmen germ hücre matürasyonunun fazla değişkenlik göstermediği ve tedavi ile yanıtız olduğu gösterilmiştir (75). Erkek üreme sistemini ilgilendiren bir deneysel çalışmada, prostat bezi üzerine yapılmıştır. Hamile ve süt veren ratlarla/metamizol

aracılı hipotiroidizm oluşturması ile fetal-neonatal testiküler ve prostat gelişimi izlenmiş, neticede AR mRNA ekspresyonunun dorsolateral prostat lobunda azaldığı buna karşın ventral prostat lobunda arttığı ortaya konulmuştur. Erişkin AR düzeyinin prenatal ve postnatal optimal tiroid aktivitesiyle sağlanabileceği ileri sürülmüştür (76).

Tiroid Fonksiyonu ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri (ROS) ve vücut antioksidan defans kapasitesi arasındaki dengenin bozulması durumunda oluşur (77). Oksidatif stres, yakın zamanda yapılan yeterli çalışmalarda gösterildiği üzere fertiliteyi etkileyen önemli bir faktördür. Sperm içinde aerobik hücreler olduğu gibi oksijen-paradoks riski de sözkonusudur. Oksijen, fizyolojik ROS'un idamesini sağlayarak, vücuttaki diğer hücreler gibi sperm hücreleri için de normal hücre fonksiyonlarını sürdürmede önemlidir. Ancak bu noktada denge önemli olup, ROS'un aşırı üretilmesi, sperm DNA kalitesini olumsuz etkileyerek sperm fonksiyonunu bozmaktadır. Fizyolojik düzeydeki tiroid hormonlarının esas fonksiyonu metabolik aktiviteyi ve farklı doku hücrelerinde oksijen tüketimini artırmak ve düzenlemektir. ROS metabolizma yan ürünü olup fizyolojik antioksidanlarla dengelenir. Hipotirodi ve hipertirodi semende oksidatif stresi artırmaktadır (78). Testiste spermiogenez ve steroidogenez yüksek enerji gerektiren işlemlerdir. Ayrıca poliansatüre yağ asiti (PUFA) testiste yoğun olduğundan pro-oksidan ajanlarla peroksidasyona yatkındır. Testisin enzimatik ve enzimatik olmayan oksidatif defans sistemi sınırlı kapasitededir (79). Tirotoksikozda, farklı doku hücrelerinde, maruz kalınan travmaya

bağlı olarak değişen düzeyde oksidatif hasar oluşur. T_3 ve T_4 fazlalığında oluşan DNA hasarının katalaz ve flavonoid antioksidan olan kuersetin ve kaempferol eklenmesi ile düzeldiği bildirilmiştir (80). Hipertiroidizmde tiroksin oksidatif stresi artırır. Yine bununla bağlantılı olarak hiperöstrojenemi, nitrik oksit ve nitrik oksit sentetaz yükselmesi oluşturur. Takibinde sitokin aracılı ROS üretimi uyarılması, mitokondriyal protein dönüşümünün artması, mitoptozis ve lipoliz artışı bildirilmiştir (81). Ayrıca hipertirodizmde, dolaşımda alfa tokoferol düzeyi azalması, bir diğer çalışmada ise koenzim Q_{10} azalması saptanmıştır (82,83). Diğer yönden zıt metabolik tablo olan hipotiroidizmde, artmış seminal ROS saptanmıştır. Deneysel hipotiroidizm oluşturulan bir çalışmada, artmış pro-oksidan düzeyi ve azalmış antioksidan kapasite, mitokondrinin oksidatif hasara maruz kalması ile sonlanmıştır. Hücresel hasar, membran lipid ve proteinlerinde daha fazla bulunmuştur. Membran proteinleri karbonilasyondan etkilenirken, tiol artıkları daha çok matriks bölümünde etkin bulunmuştur. Azalmış GSH ve askorbat antioksidan kapasiteye ek yük oluşturarak testiküler fonksiyonlarda bozulma oluşturmuştur (84). Hipotiroidizmde oluşan oksidatif hasar T_3 ile düzeltilemez ve geri dönüşümsüzdür. Hipotiroid ratlarda mitokondriyal tiol redüksiyonu apoptozis, sperm fonksiyonu ve sperm kalitesi gibi parametreler üzerinden spermatogenezde oldukça önemlidir. Hipotiroidizm oluşturulan diğer bir deneysel çalışmada; süperoksid dismutaz (SOD) aktivitesinde azalma, SOD/CAD+GPX oranında azalma bildirilmiştir (77). Araştırmacılara göre GSD/GSSG oranında azalma oksidatif stresi artırmaktadır. Benzer, fakat farklı

parametrelerin kullanıldığı diğer bir çalışmada, antioksidan katalaz enzimine pozitif düzenleyici katkı saptanırken, testiküler glutatyon peroksidaza negatif etkisi saptanmıştır. Ayrıca Sertoli hücresi ve spermiyogenezde önemli antioksidan molekül olan indirgenmiş glutatyon (GSH) konsantrasyonunda azalma saptanmıştır (77). Singh ve arkadaşları (85), yaptıkları bir derleme anormal tiroid fonksiyonunun prenatal, neonatal ve puberteye kadar olan dönemlerde testis gelişimi ve spermatogenezini etkileyerek semen kalitesine muhtemel etkilerle infertiliteye yol açabileceğini bildirmişlerdir. Trokoudes ve arkadaşları ise (86), infertilite ve tiroid hastalıkları başlıklı derlemelerinde kadınlarda menstrüel siklusta bozulma, düşük, fetüste patolojiler ve erkekte spermatogenez bozukluklarını bildirmiştir. Bu araştırmacılar her ne kadar yapılan çalışmaları yetersiz bulsalar da TAI nedenli hipotiroidide tiroksin replasman tedavisiyle konsepsiyonun değişmediğini bildirmişlerdir. Yukarıda belirtilen deneysel ve/veya prospektif çalışmalardan elde edilen verilerin ışığında tiroid hastalıklarının aşağıda sunulan mekanizmalarla fertilitiyi etkilediği saptanmıştır;

- Tiroid hastalıklarında oluşan metabolik değişimin fertiliteye etkisi,
- Tiroid hastalıklarında aktif olan hormonlarla sinerji gösteren fertilitate hormonlarının fertiliteye etkisi,
- Tiroid hastalıklarında son organ düzeyinde testiküler ve sperm fonksiyonlarındaki değişimler.

Literatürden derlenen veriler ışığında, her ne kadar uzun dönemi içeren prospektif klinik insan çalışmaları yapılamasa da, deneysel hayvan modelleri ile yapılan hipotiroidi ve tirotoksikoz tabloları oluşturulmuştur. Eldeki veriler

tirotoksikoz tablosunun daha çok hormonal aks üzerinden fertilitiyi olumsuz etkileyen bir patoloji olduğu, replasman tedavisi ile oluşan tablonun düzeldiğini göstermektedir. Bu tablonun, replasman tedavisi ile düzelmesi, klinik olarak fertiliteye olumsuz etkisini maskeleymiştir. Oysa hipotiroidi tablosunda, yoksunluk süresi ve maruz kalınan erkek gelişme dönemi önemli olmakla birlikte, daha çok oksidatif stresin öne çıktığı, total antioksidan kapasitenin azaldığı ve buna bağlı olarak fertiliteye etki ettiği saptanmış ve replasman tedavisi ile bunun düzelmediği gösterilmiştir. Tirotoksikoz ve hipotiroidi tablosunun erkeklerde kadınlara oranla %10 yakın sıklıkta görülmesi, tiroid patolojilerinin erkek infertilitesindeki etiyolojik rolünü maskeleymiş ve yıllarca saklı kalmasına neden olmuştur. Literatürde konuyla ilgili taranan derlemeler ve çalışmalar sınırlı olup, direkt olarak tiroid hastalıkları ve infertilite üzerine kurgulanmış çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir. Konu ile ilişkili yayınlar, farklı çalışmalardan elde edilen verileri kullanarak, tiroid hastalıkları-fertilite ilişkisinde yapı taşlarını oluşturmuştur.

Kaynaklar

1. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J Endocrinol.* 2008;199:351-65.
2. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol. Metab Clin North Am.* 1997;26:189-217.
3. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of thyroid gland; Harrison's principles of internal medicine, 17.th edition, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalz J. New York, Mc Graw Hill. 2008;2224-47.

4. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev*. 1990;11:354.
5. Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW. Molecular biology of thyrotropin. *Endocr Rev*. 1989;10:459.
6. Sawin CT, Hershman JM, Chopra IJ. The comparative effect of T4 and T3 on the TSH response to TRH in young adult men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;44:273.
7. Moreno JC. Identification of novel genes involved in congenital hypothyroidism using serial analysis of gene expression. *Horm Res*. 2003;60:96.
8. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 1981;2:87.
9. van der Deure WM, Friesema EC, de Jong FJ, de Rijke YB, de Jong FH, Uitterlinden AG, Breteler MM, Peeters RP, Visser TJ. Organic anion transporter 1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism. *Endocrinology*. 2008;149:4695-701.
10. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev*. 1984;5:151.
11. Brent GA. Tissue-specific actions of thyroid hormone: insights from animal models. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000;1:27.
12. Lim VS, Passo C, Murata Y. Reduced triiodothyronine content in liver but not pituitary of the uremic rat model: demonstration of changes compatible with thyroid hormone deficiency in liver only. *Endocrinology*. 1984;114:280.
13. Yen, PM. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormones. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005:135.
14. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev*. 2008;29:898.
15. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23:38.
16. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:166.
17. Davis PJ, Davis FB, Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16:429.
18. Maia AL, Kim BW, Huang SA, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest*. 2005;115:2524.
19. Danforth E, Horton ES, O'Connell M, et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. *J Clin Invest*. 1979;64:1336.
20. Arvan, P, Di Jeso, B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005:77.
21. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). *N Engl J Med*. 1979;301:239.
22. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid*. 2000;10:321.
23. Yen P. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001;81:1097-142.
24. Palmero S, de Marco P, Fugassa E. Thyroid hormone receptor beta mRNA expression in sertoli cells isolated from prepubertal testis. *J Mol Endocrinol*. 1995;14:131-4.
25. Jannini EA, Crescenzi A, Rucci N, et al. Ontogenetic pattern of thyroid hormone receptor expression in the human testis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3453-7.
26. Orth JM, Gunsalus GL, Lamperti AA. Evidence from sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of sertoli cell produced during perinatal development. *Endocrinology*. 1988;122:787-94.
27. Falcone M, Miyamoto T, Fierro-Renoy F, Macchia E, DeGroot LJ. Antipeptide polyclonal antibodies specifically recognize each human thyroid hormone receptor isoform. *Endocrinology*. 1992;131:2419-29.

28. Buzzard JJ, Morrison JR, O'Bryan MK, Song Q, Wreford NG. Developmental expression of thyroid hormone receptors in the rat testis. *Biol Reprod.* 2000;62:664-69.
29. Verhoeven G, Cailleau J. A factor in spent media from Sertoli-cell-enriched cultures that stimulates steroidogenesis in Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1985;40:57-68.
30. Cheng CY, Morris I, Bardin CW. Testins are structurally related to the Mouse cysteine proteinase precursor but devoid of any protease/anti-protease activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;191:224-31.
31. Papadopoulos V. Identification and purification of a human sertoli cell-secreted protein (HSCSP-80) stimulating leydig cell steroid biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:1332-9.
32. Liu YY, Schultz JJ, Brent GA. A thyroid hormone receptor alpha gene mutation (P398H) is associated with visceral adiposity and impaired catecholamine-stimulated lipolysis in mice. *J Biol Chem.* 2003;278:38913.
33. Mitchell CS, Savage DB, Dufour S, et al. Resistance to thyroid hormone is associated with raised energy expenditure, muscle mitochondrial uncoupling, and hyperphagia. *J Clin Invest.* 2010;120:1345.
34. Chidakel A, Mentuccia D, Celi FS. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. *Thyroid.* 2005;15:899.
35. Crunkhorn S, Patti ME. Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk? *Thyroid.* 2008;18:227.
36. Benvenega S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005:97.
37. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev.* 1990;11:47.
38. Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. *Endocrinology.* 1987;120:1742.
39. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005:52.
40. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev* 1992; 13:596.
41. Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 1982;306:145.
42. Mackay S. Gonadal development in mammals at the cellular and molecular levels. *Int Rev Cytol.* 2000;200:47-99.
43. Jutte NH, Grootegoed JA, Rommerts FF, van der Molen HJ. Exogenous lactate is essential for metabolic activities in isolated rat spermatocytes and spermatids. *J Reprod Fertil.* 1981;62:399-405.
44. de Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N: Spermatogenesis. *Hum Reprod.* 1998;13:1-8.
45. Cooke PS. Thyroid hormones and testis development: a model system for increasing testis growth and sperm production. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;637:122-32.
46. Ai J, Zarifkar A, Takhshid MA, Alavi J, Moradzadeh M. The effect of thyroid activity on adult rat spermatogenesis. *Iranian J Vet Res.* 2007;8:155-60.
47. Wajner SM, Wagner MS, Maia AL. Clinical implication of altered thyroid status in male testicular function. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:976-82.
48. Jannini EA, Ullisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Rev.* 1995;16:443-59.
49. Mendis-Handagama SM, Siril Ariyaratne HB. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Ind J Experim Biol.* 2005;43:939-62.
50. Manna PR, Tena-Sempere M, Huhtaniemi IT. Molecular mechanisms of thyroid hormone-stimulated steroidogenesis in mouse leydig tumor cells. Involvement of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein. *J Biol Chem.* 1999;274:5909-18.
51. Kocova M, Netkov S, Sukarova-Angelovska E. Pituitary pseudotumor with unusual presentation reversed shortly after the introduction of thyroxine replacement therapy. *J Ped Endocrinol Metab.* 2001;14:1665-9.
52. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztein C. Hypothala-

- mic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid*. 1999;9:857-63.
53. De La Balze FA, Arrillaga F, Mancini RE, Janches M, Davidson OW, Gurtman AI. Male hypogonadism in hypothyroidism: a study of six cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1962;22:212-22.
 54. Corrales Hernandez JJ, Miralles Garcia JM, Garcia Diez LC. Primary hypothyroidism and human spermatogenesis. *Arch Androl*. 1990;25:21-7.
 55. Hanna CE, LaFranchi SH. Adolescent thyroid disorders. *Adol Med*. 2002;13:13-35.
 56. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Maniewski U, Haentjens P, Velkeniers B. Is systematic screening for thyroid disorders indicated in subfertile men? *Eur J Endocrinol*. 2006;154:363-6.
 57. Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl*. 2007;28:397-406.
 58. Clyde HR, Walsh PC, English RW. Elevated plasma testosterone and gonadotropin levels in infertile males with hyperthyroidism. *Fert Steril*. 1976;27:662-6.
 59. Sun YT, Wreford NG, Robertson DM, de Kretser DM. Quantitative cytological studies of spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats: identification of androgen-dependent stages. *Endocrinology*. 1990;127:1215-23.
 60. Ji ZS, Abé S. Mammalian follicle-stimulating hormone stimulates DNA synthesis in secondary spermatogonia and Sertoli cells in organ culture of testes fragments from the newt, *Cynops pyrrhogaster*. *Zygote*. 1994;2:53-61.
 61. Rojdmarm S, Berg A, Kallner G. Hypothalamic-pituitary-testicular axis in patients with hyperthyroidism. *Horm Res*. 1988;29:185-90.
 62. Jaya Kumar B, Khurana ML, Ammini AC, Karmakar MG, Ahuja MM. Reproductive endocrine functions in men with primary hypothyroidism: effect of thyroxine replacement. *Horm Res*. 1990;34:215-8.
 63. Honbo KS, Van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med*. 1978;64:782-7.
 64. Snyder P, Jacobs L, Utiger R, Daughaday W. Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotrophin releasing hormone. *J Clin Invest*. 1973;52:2324-28.
 65. Onishi T, Kiyai K, Izumi K, Nakanishi H, Kumahara Y. Prolactin response to chlorpromazine and thyrotropin releasing hormone in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;40:30-2.
 66. Cavaliere H, Abelin N, Medeiros-Neto G. Serum levels of total testosterone and sex hormone binding globulin in hypothyroid patients and normal subjects treated with incremental doses of L-T4 or L-T3. *J Androl*. 1988;9:215-9.
 67. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Wilson JD, Ed. *Williams Textbook of endocrinology*, 9th ed. Saunders Philadelphia PA. 1998;819-75.
 68. Handelsman DJ, Strasser S, McDonald JA, Conway AJ, McCaughan GW. Hypothalamic-pituitary-testicular function in end-stage non-alcoholic liver disease before and after liver transplantation. *Clin Endocrinol*. 1995;43:331-7.
 69. Southren AL, Olivo J, Gordon GG, Vittek J, Brener J, Raffi F. The conversion of androgens to estrogens in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38:207-14.
 70. Velazquez EM, Arata GB. Effects of thyroid status on pituitary gonadotropin and testicular reserve in men. *Arch Androl*. 1997;38:85-92.
 71. Manna PR, Kero J, Tena-Sempere M, Pakarinen P, Stocco DM, Huhtaniemi IT. Assessment of mechanisms of thyroid hormone action in mouse Leydig cells: regulation of the steroidogenic acute regulatory protein, steroidogenesis, and luteinizing hormone receptor function. *Endocrinology*. 2001;142:319-31.
 72. Ridgway EC, Maloof F, Longcope C. Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *J Endocrinol*. 1982;95:105-15.
 73. Carani C, Isidori AM, Granata A. Multi-center study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6472-9.

74. Anbalagan J, Sashi AM, Vengatesh G, Stanley JA, Neelamohan R, Aruldas MM. Mechanism underlying transient gestational-onset hypothyroidism-induced impairment of posttesticular sperm maturation in adult rats. *Fertil Steril*. 2010;93:2491-7.
75. Auharek SA, de França LR. Postnatal testis development, Sertoli cell proliferation and number of different spermatogonial types in C57BL/6J mice made transiently hypo- and hyperthyroidic during the neonatal period. *J Anat*. 2010;216:577-88.
76. Aruldas MM, Ramalingam N, Jaganathan A. Gestational and neonatal-onset hypothyroidism alters androgen receptor status in rat prostate glands at adulthood. *Prostate*. 2010;70:689-700.
77. Sakamoto Y, Ishikawa T, Kondo Y, Yamaguchi K, Fujisawa M. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele. *BJU Int*. 2008;101:1547-52.
78. Resch U, Helsel G, Tatzber F, Sinzinger H. Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:1132-4.
79. Peltola V, Huhtaniemi I, Ahotupa M. Antioxidant enzyme activity in the maturing rat testis. *J Androl*. 1992;13:450-5.
80. Dobrzynska MM, Baumgartner A, Anderson D. Antioxidants modulate thyroid hormone-and noradrenaline-induced DNA damage in human sperm. *Mutagenesis*. 2004;19:325-30.
81. Venditti P, Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:414-34.
82. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchionda N. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res*. 1990;31:620-4.
83. Mancini A, De Marinis L, Calabro` F, Fiumara C, Goglia A, Littarru GP. Physiopathological relevance of coenzyme Q10 in thyroid disorders: CoQ10 concentrations in normal and diseased human thyroid tissue. In: Folkers K, Littarru GP, Yamagami T, Eds. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier. 1991;441-8.
84. Chattopadhyay S, Choudhury S, Roy A, Chainy GB, Samanta L. T3 fails to restore mitochondrial thiol redox status altered by experimental hypothyroidism in rat testis. *Gen Comp Endocrinol*. 2010;169:39-47.
85. Singh RS, Hamada AJ, Agarwal A. Thyroid hormones in male reproduction and fertility. *The Open Rep Sci J*. 2011;3:98-104.
86. Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK. Infertility and thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18:446-51.

Hiperprolaktinemi ve Erkek İnfertilitesi

Dr. Turgut Yapanoğlu, Dr. Tevfik Ziypak, Dr. Şenol Adanur

Prolaktinomalar en sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomlarıdır (1). Bu adenomların 10 mm'den büyük olanları makroadenom olarak adlandırılırken, 10 mm'den küçük olanları mikroadenom olarak adlandırılmaktadır. Makroadenomlar erkeklerde daha sık görülür ve kafaıçı bası belirtilerine yol açar. Mikroadenomlar ise kadınlarda sık görülür ve değişik derecede prolaktin (PRL) salınımına bağlı olarak klinik semptomlara neden olur (2). Adenomların çoğu benign olmakla birlikte çok az miktarda malign adenomda tanımlanmıştır (3). Prolaktinomaların, erken yaşlarda mutasyona uğrayan bir kök hücrenin sonraki dönemlerde uyarılara maruz kalarak proliferasyon göstermesi sonucu geliştiği düşünölmektedir (4). Hastalığın ailevi formlarının da olması, prolaktinomaların gelişiminde genetiğinde etkili olduğunu düşöndürmektedir (5).

Prolaktinin Özellikleri

PRL, her iki cinste de hem seksüel fonksiyonlar hem de metabolik fonksiyonlar üzerine etkili olan polipeptid yapısında hipofiz ön lobundan sentezlenen bir hormondur (6). PRL sentezi diğer hipofiz hormonlarının sentezinden bağımsızdır

ve hipotalamus tarafından tonik inhibitör kontrolle salgılanmaktadır (7). Son çalışmalarda PRL'nin organizmada 5 ana başlıkta 85 değişik fonksiyonun olduğu saptanmıştır. Bu ana başlıkların ilk sırasını üreme fonksiyonu oluştururken bunun dışındakileri osmoregölasyon, büyüme, steroidlerle sinerjizm ve deri fonksiyonları üzerine olan etkiler oluşturmaktadır (8). PRL erkeklerde testiküler fonksiyonları stimöle eder (9). Leydig hücrelerinde morfolojiyi etkiler (10), luteinize edici hormon reseptörlerinin sayısını artırır (11) ve steroidojenez ile androjen üretimini artırır (12). Sertoli hücrelerinde foliköl uyarıcı hormon (FSH) reseptör sayısını artırır. Germ hücrelerinde total lipid miktarını ve spermatositin, spermatide dönüşümünü artırır (13).

Epidemiyoloji ve Klinik Belirtiler

Hastalık bayanlarda erkeklerden daha fazla görülür. En sık göröldüğu yaş 20 ile 50 yaş arasındadır (14). Tüm beyin içi tümörlerin %15'ini oluşturur (15). Çocuklarda nadir olmakla birlikte genellikle makroadenom şeklinde göröldüğünden nörolojik semptomlara neden olur ve agresif seyirlidir (16). Prolaktinoma, genellikle PRL ile birlikte büyüme hor-

monu (GH) veya PRL'le birlikte adeno-kortikotropik hormon (ACTH) salgılar. Klinik bulgular tümörün beyin içinde yapmış olduğu lokal basıya ve/veya salgıladığı hormonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Makroadenomlar çocuklarda ve erişkinlerde baş ağrısı, görme bozukluğu ile büyümenin durmasına ve gecikmesine neden olurken, üreme çağındaki erkeklerde libido azalması, erektil disfonksiyon, oligo ve/veya azospermi ve nörolojik semptomlara neden olur (17). Premenapozal kadınlarda %90 oranında oligomenore veya amenore gibi yakınmalara neden olduğu gibi %80 oranında galaktore ve infertiliteye neden olmaktadır (18).

Tanı

Normal serum PRL düzeyi erkeklerde 20 $\mu\text{g/L}$, kadınlarda ise 25 $\mu\text{g/L}$ 'nin altındadır (18). Hafif-orta derecede PRL artışı genellikle prolaktinoma dışı nedenlere bağlı iken, PRL düzeyi $>150 \mu\text{g/L}$ ise, mutlaka prolaktinoma yönünden hasta değerlendirilmelidir. Makroadenomlarda PRL düzeyi 250 $\mu\text{g/L}$ 'nin üzerindedir ve bazı vakalarda 1000 $\mu\text{g/L}$ 'nin üzerine çıkabilmektedir. Tanıda günün herhangi bir zamanı alınan venöz kanda PRL seviyesinin yüksek bulunması yeterlidir. İdeal olan uyandıktan veya yemekten bir saat sonra, stressiz bir ortamda kan örneğinin alınmasıdır. Hafif ve orta derecede PRL artışı varsa ve buna rağmen başka neden bulunamıyorsa, ikinci bir PRL düzeyi bakılmalıdır. İkinci örnek için 15-20 dakika ara ile 2-3 kan örneği alınıp karıştırılmalı ve bu örnekte PRL düzeyi çalışılmalıdır (18). Serum PRL düzeyi yüksek çıktığında, olası diğer nedenleri dışlamak için karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyi ve gebelik testi

yapılmalıdır (18). Ayrıca, hasta PRL düzeyini yükseltecek ilaç kullanıyorsa, ilaç kesildikten veya başkası ile değiştirildikten 72 saat sonra yeniden serum PRL düzeyi ölçülmelidir. Eğer ilaç kesilemiyor ya da değiştirilemiyorsa sella MR'ı (Manyetik Rezonans inceleme) çektilmelidir (18). Tümör çok büyük ise, hipopitüitarizm olup olmadığını saptamak için diğer hormonal incelemeler yapılmalı ve IGF-I düzeyi bakılmalıdır (18). Görüntüleme yöntemi olarak gadolinyumlu hipofiz MR'ı tercih edilmelidir. MR incelemeleri 3 mm'den büyük kitlelerin tanısında %42 oranında başarı göstermektedir (19). Bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle mikroadenomların tanısında MR kadar başarılı olmadığından ilk tercih olmamakla birlikte, MR çekimi için kontraendike olan durumlarda veya hastanın bulunduğu hastanede MR cihazının bulunmadığı durumlarda uygulanabilecek bir yöntemdir.

Hiperprolaktinemi, seksüel aktivite veya fiziksel egzersiz sonrası, laktasyona, gebeliğe veya tahlil için kan verme stresine bağlı olarak yüksek çıkabilir. Ayrıca prolaktin yüksekliği antidepresan, antihistaminik, kolinerjikler, antipsikotikler ve opioid kullanımına bağlı olarakta gelişebilir. Hipofiz travmalarında, siroz, epileptik nöbet sonrası, polikistik böbrek hastalığında, göğüs travmasında ve herpes zosterde de PRL yüksekliği tespit edilebilir (20).

Tedavi

MR'da makroadenom tespit edilse bile PRL seviyesi çok yüksek olmayabilir ve tedavi için hangi değer baz alınacağı konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. İnfertilite, galaktore ve hipogonadizmle birlikte PRL yüksekliği olan hastalarda PRL yüksekliğine neden olan medikal

ve iyatrojenik nedenler dışlandıktan sonra tedaviye başlanır. PRL yüksekliği ile hekime başvuran hastaların %56'sında prolaktinoma saptanırken, hastaların %3.6'sında idiyopatik hiperprolaktinoma saptanmaktadır (21). İdiyopatik asemptomatik hastalarda %10 düzeyinde mikroadenom saptanır. Söz konusu bu hastalar asemptomatik oldukları için ve mikroadenomlar, makroadenomlara göre yavaş progresyon gösterdiklerinden izleme protokolüne alınırlar. Hastaların üçte birinde PRL seviyesi normal düzeylere iner (22). Semptomatik hiperprolaktinomali hastalarda PRL seviyesi genellikle düşük olarak tespit edilse bile tümör büyüklüğünü azaltmak, gonadal ve metabolik fonksiyonları düzenlemek için tedavi edilmeleri gerekmektedir (23).

Hiperprolaktinomalar; cerrahi, radyoterapi veya medikal yaklaşımlarla tedavi edilebilirler. Hiperprolaktinemide tedavi endikasyonları şunlardır (24);

- Makroadenomlar
- Büyüme eğilimindeki mikroadenomlar
- Gecikmiş puberte vakaları
- İnfertilite
- Jinekomasti
- Testosteron eksikliği
- Osteoporoz

Hiperprolaktinemilerde seçilecek ilk ilaçlar dopamin agonistleridir. Bu ilaçlar PRL sekresyonunu azaltır, gonadal fonksiyonları düzenler ve tümör büyüklüğünü azaltırlar. En sık kullanılan dopamin agonistleri bromokriptin, kabergolin ve quinagolid olarak bilinmektedir (25). Kabergolin ilk tercih edilen ilaçtır. Genellikle haftada 0.25-0.5 mg dozlarla başlanır. Doz aylık 0.5 mg artırılarak haftada iki defa ortalama 0.5 mg çıkarılır. İhtiyaç halinde bu doz haftalık 3.5 mg'a yükseltilebilir. Bu tedaviden son-

ra hastaların %75-90'ında PRL seviyesi normale dönerken, %72-90 hastada tümör volümünde azalma saptanır. Hastaların yarısında sperm kalitesi normale dönerek fertilitate sağlanmış olur. Hastaların %67'sinden fazlasında da cinsel fonksiyonlar normale döner. Kabergolin tedavisinden sonra hastaların %60'ında PRL seviyesi uzun süreli olarak normal saptanmaktadır (26). Yapılan çalışmalarda 2-5 yıllık nüks oranları tümöral olmayan hiperprolaktinemili hastalarda %24, mikroprolaktinomali hastalarda %32.6 ve makroprolaktinomali hastalarda da %43.3 olarak bulunmuştur. MR'da ise tedavi sonrası küçük tümörü olan hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra ortalama 2-5 yıl içinde nüks saptanmıştır (27). Colao ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, normal PRL seviyesi ve negatif MR bulgusu olan hastalarda medikal tedavinin kesilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca nükslerin ilk bir yıl içinde çok olması nedeniyle takiplerin bu dönemde sık yapılmasını önermişlerdir (28). Bromokriptinin yarılanma ömrü kısa olduğu için günlük olarak kullanılmalıdır. Günlük 0.625-1.25 mg dozlarla tedavi başlanır ihtiyaç halinde doz haftalık olarak 1.25 mg artırılabilir. Ortalama doz ise günde 2-3 kez 2.5-10 mg arasında değişmektedir. Tedavi sonrası hastaların %60-80'inde gonadal fonksiyonlar ve tümör boyutunda düzelme saptanmaktadır. Makroadenomlarda bromokriptin tedavisine ortalama yanıt %50-70 arasında değişmektedir (29). Yukarıda belirtilen her iki ilaçta mide bulantısı, baş ağrısı, baş dönmesi, nazal konjesyon ve konstipasyon gibi sık görülen yan etkileri vardır. Hastalarda daha az sıklıkla yorgunluk, anksiyete, depresyon ve alkol intoleransı, vazospazm ve psikoz görülebilir. İlaçlara minimum dozlarda

başlanmalı ve yatmadan önce yemeklerle birlikte alınmalıdır (30). Quinagolid ilk basamak tedavi olarak sık kullanılmamaktadır. Kanada ve birkaç Avrupa ülkesinde bulunmaktadır (31).

Dopamin agonistleri ile yapılan tedavi en az bir yıl sürmelidir. Tedavinin kesilmesine rağmen remisyonun devam etmesi bu ilaçların kesilebileceğini gündeme getirmiştir. İlaç kesilmesi için herhangi bir belirteç olmamasına rağmen en az 3 yıl PRL seviyesi normal olan ve MR tümör volümü önemli düzeyde azalan hastalarda dopamin agonistlerinin kesilebileceği bildirilmiştir. Ancak, ilaç kesildikten sonra hastalara aktif izlem protokolünün uygulanması gerekmektedir (28,32).

Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye cevap vermeyen veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Medikal tedaviye yetersizlik, maksimum dopamin agonistine rağmen PRL seviyesinin normale inmemesi veya tedaviye rağmen tümör volümünde küçülme olmaması olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalara transsfenoidal veya transkranial yoldan tümör rezeksiyonu, radyoterapi veya stereotaktik radiocerrahi (Gamma knife) uygulanır (33). Radiocerrahi prolaktinomaların %30-40'ında uzun süreli takiplerde etkili bulunmuştur. Bu nedenle radiocerrahinin ilk basamak tedavi olabileceği ve dopamin agonistlerine cevap vermeyen veya tedaviye tolerans gelişen hastalarda kullanılabileceği düşünülmektedir (34). Radyoterapi; panhipopitüitarizm, optik sinir hasarı, nörolojik hasar ve sekonder beyin tümörü gelişimine neden olduğu için primer tedavi olarak nadiren kullanılmaktadır. Medikal tedaviye dirençli ya da cerrahi

tedavi yapılamayan tümörlerde ve nadir görülen malign prolaktinomalarda radyoterapi uygulanabilir (18,35).

Malign Prolaktinomalar

Çok nadir görülmektedirler ve şimdiye kadar bizim bilgilerimize göre İngilizce yazılan literatürde yaklaşık 50 vaka bildirilmiştir. Spesifik radyolojik bulgusu yoktur, malign veya benign ayrımı yapacak olan tanısal bir test bulunmamaktadır. Malign prolaktinoma, klinik olarak tanı konulacak bir durumdur. Hastalarda metastaz ve lokal yayılım görülmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu tanı konulduktan sonraki birkaç yıl içinde yaşamlarını kaybetmektedirler. Kemoterapi ve cerrahi tedavinin etkileri oldukça sınırlı olup cerrahi tedavideki ana amaç optik sinir üzerindeki baskıyı ortadan kaldırmaktır (18,36).

Kaynaklar

1. Janet AS. Approach to the patient Long-Term Management of Prolactinomas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92:2861-5.
2. Janet AS. Prolactinoma. N Engl J Med. 2003;349:2035-41.
3. Losa M, Mazza E, Terreni MR, McCormack A, Gill AJ, Mot ta M, Cangi MG, Talarico A, Mortini P, Reni M. Salvage therapy with temozolomide in patients with aggressive or metastatic pituitary adenomas: experience in six cases. Eur J Endocrinol. 2010;163:843-51.
4. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol. 2006;65:265-73.
5. Sobrinho LG. Familial prolactinoma. Clin Endocrinol. 1995;43:511.
6. Bolyakov A, Paduch DA. Prolactin in men's health and disease. Curr Opin Urol. 2011;21:527-34.

7. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80:1523-631.
8. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev.* 1996;17:639-69.
9. Buntin JD, Tesch D. Effects of intracranial prolactin administration on maintenance of incubation readiness, ingestive behavior, and gonadal condition in ring doves. *Horm Behav.* 1985;19:188-203.
10. Nag S, Sanyal S, Ghosh KK, Biswas NM. Prolactin suppression and spermatogenic developments in maturing rats. A quantitative study. *Horm Res.* 1981;15:72-7.
11. Dombrowicz D, Sente B, Closset J, Hennen G. Dose-dependent effects of human prolactin on the immature hypophysectomized rat testis. *Endocrinology.* 1992;130:695-700.
12. Rubin RT, Poland RE, O'Connor D, Gouin PR, Tower BB. Selective neuroendocrine effects of low-dose haloperidol in normal adult men. *Psychopharmacologia.* 1976;28;47:135-40.
13. Gunasekar PG, Kumaran B, Govindarajulu P. Role of prolactin on Leydig, Sertoli and germ cellular neutral lipids in bonnet monkeys, *Macaca radiata.* *Endocrinol Jpn.* 1991;38:1-8.
14. Mindermann T, Wilson CB: Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol.* 1994;41:359-64.
15. Kreutzer J, Fahlbusch R: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:693-703.
16. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:261-7.
17. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, Faggiano A, Biondi B, Lombardi G: Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:325-31.
18. Özbey İ. Prolaktinoma tanı ve tedavisinde güncel yaklaşım. *Androloji Bülteni.* 2006;27:320-3.
19. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1633-41.
20. Molitch ME, Gillam MP. Lymphocytic hypophysitis. *Horm Res.* 2007;68:145-50.
21. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:436-44.
22. Martin TL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:855-8.
23. dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, Gadelha MR: BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity.* 2011;19:800-5.
24. Molitch ME. Pituitary tumors: cabergoline versus bromocriptine: a meta-analysis? *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:254-5.
25. Mantegani S, Brambilla E, Varasi M. Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity. *Farmaco.* 1999;54:288-96.
26. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:904-9.
27. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, Paesano L, Merola B, Lombardi G. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:286-93.
28. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, Annunziato L, Lombardi G. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:876-83.
29. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence,

- clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5256-61.
30. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2518-22.
 31. Mann WA. Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:334-42.
 32. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3578-82.
 33. Kars M, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA. Long-term outcome of patients with macroprolactinomas initially treated with dopamine agonists. *Eur J Intern Med* 2009;20:387-393.
 34. Castinetti F, Régis J, Dufour H, Brue T. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:214-23.
 35. Sun DQ, Cheng JJ, Frazier JL, Batra S, Wand G, Kleinberg LR. Treatment of pituitary adenomas using radiosurgery and radiotherapy: a single center experience and review of literature. *Neurosurg Rev.* 2010;34:181-9.
 36. Losa M, Mazza E, Terreni MR, McCormack A, Gill AJ, Motta M. Salvage therapy with temozolomide in patients with aggressive or metastatic pituitary adenomas: experience in six cases. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:843-51.

Klinefelter Sendromu

Dr. Numan Baydilli, Dr. Abdullah Demirtaş, Dr. Oğuz Ekmekçiöğlü

Klinefelter sendromu (KS) ilk defa 1942 yılında Harry F. Klinefelter tarafından tanımlanan jinekomasti, küçük testisler, spermatogenez yokluğu, normale göre azalmış Leydig hücre fonksiyonu ve artmış FSH salınımı ile karakterize klinik durumdur (1). Bu klinik durumun fazladan bir X kromozomundan kaynaklandığı 1959 yılında bulunmuştur (2). Günümüzde yapılan çalışmalarda, KS'lu erkeklerin %80'inin 47XXY karyotipine sahipken, %20'sinin ise daha yüksek derecede kromozomal anöloidiler, mozaizm (46XY/47XXY) veya yapısal X kromozom bozukluğuna sahip olduğu saptanmıştır (3). Klinefelter Sendromu'nun tahmin edilebilen prevalansı 600 canlı doğumda bir olup, en sık karşılaşılan seks kromozom anomalisidir. Erkek infertilitesinin en sık genetik nedenini oluşturan bu sendrom (4) azospermik hastaların %11'inde ve infertil erkeklerin ise %4'ünde saptanır (5). Genel olarak kabul edilen klasik KS fenotipinin dışında, bazı hastalar KS semptomlarının çok azını gösterebilmektedirler (Tablo 1) (3,6,7). Erişkin KS'lu erkeklerin yaklaşık olarak dörtte biri KS tanısı alır ve beklenen sayının %10'undan daha azı ise ergenlikten önce tanı almaktadır (4,5).

Klinefelter Sendromu ile ilgili birçok klinik bulgu bu sendroma bağlı hipogonadizmden bazı, klinik bulgular ise hipogonadizm yerine kromozom anomalisinden kaynaklanabilmektedir.

Doğumda 47XXY'li bireyler normal görünümündedir (8). Çocukluk dönemin-

Tablo 1. Klinefelter Sendrom'lu olguların klinik özellikleri

Klinik özellikler	%
Küçük Testis (<4-6 ml)	>%95
İnfertilite	>%99
Azoospermi	>%95
Sakallarda azalma	%60-80
Pubik kıllanmada azalma	%30-60
Abdominal yağlanma	%50
Jinekomasti	%38-75
Variköz venler	%40
Libidoda azalma	%70
Kas gücünde azalma	%70
Metabolik sendrom	%46
Tip 2 Diyabetes Mellitus	%10-39
Osteopeni ve osteoporoz	%40+10
Mitral valv prolapsusu	≤%55

de geç konuşma, öğrenme güçlüğü ve davranış problemleri görülebilmektedir (9,10). Çocukluk çağına KS tanısı sıklıkla, Frajil X sendromu taraması için kromozom analizi yapan çocuk nörologları veya çocuk psikiyatristleri tarafından konulmaktadır. Bu çocukların uzun vücut yapıları, özellikle 5 ve 8 yaşları arasında gözle görülür şekilde hızlı bacak uzamasından kaynaklanmasına rağmen, normal gelişim gösteren çocuklar ile KS'lu çocuklar arasında belirgin bir fark ortaya konulamamıştır. Ayrıca normal gelişim gösteren çocukların ergenlik sürecinin başlangıcı ve gelişimi göz önüne alındığında KS'lu çocuklarla aralarında herhangi bir fark görülmemektedir (11,12). Androjen eksikliğine bağlı çeşitli semptomlar ile sert ve küçük testisler puberteden sonra görülmeye başlar. Azoospermi nedeniyle infertilite kliniklerine başvuran hastalar arasında KS daha sık tespit edilmektedir (9).

Hipotalamo-Hipofizer-Testiküler Aksın Gelişim Sürecindeki Fonksiyonu

Fetal ve Neonatal Dönem

Gestasyonun 16-20. haftalarında tanı konulan 47XXY fetuslarda, amniyotik sıvıda çalışılan testosteron (T) düzeyi, aynı haftalardaki 46XY ve 46XX fetuslar ile karşılaştırıldığında, erkekler arasında anlamlı fark bulunamamışken, 47XXY ve 46XY fetusların T değerinin dişi fetuslardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (13). Leydig hücre fonksiyon bozukluğu doğumda mevcuttur. Kord kanında ölçülen testosteron miktarı, üç normal infantla karşılaştırıldığında iki 47XXY ve bir 46XY/XXY fetusta anlamlı derecede düşük bulunmuştur (14). Altı KS'lu infantın testosteron miktarı geniş normal bir in-

fant kitlesi ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (8). Bu çalışmaların aksine, Aksglaede ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı bireylere göre on KS'lu üç aylık infantın testosteron seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (15). Sonuç olarak KS'unun neonatal döneminde yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmuş olmasından dolayı testosteron düşüklüğü bize güvenilir bir bilgi vermemektedir.

Çocukluk ve Ergenlik Dönemi

Ergenlik döneminin başlamasına kadar prepubertal 47XXY'li bireylerde serum T, follikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve inhibin-B seviyeleri normaldir (16-22). Ayrıca insan koryonik gonodotropinine (hCG) serum T cevabı da normaldir (20,21). Pubertede normal olan T piki daha sonra plato çizerek puberte boyunca düşük-normal seviyede kalır (17,19-21,23). Testosteron seviyesi KS'lu çocuklarda pubertenin başlaması, devam ettirilmesi ve sekonder seks karakterlerin gelişmesi için yerlidir (13,17,20,21).

İnsülin benzeri faktör 3 (INSL3), LH'a bağımlı olarak salgılanan bir peptid hormondur. Fetus ve diferansiye Leydig hücreleri tarafından yapılır. İmmatür prepubertal Leydig hücreleri ve hipertrofiye uğramış ya da değişim göstermiş Leydig hücreleri tarafından ise zayıf olarak üretilir (24-26). Bu nedenle INSL3'ün Leydig hücre fonksiyonunu ve matürasyon durumunu göstermede T'dan daha duyarlı olduğu öne sürülmüştür. Sağlıklı gençlerde pubertede INSL3 düzeyi LH yükselmesi ile birlikte belirgin şekilde yükselir (19,27). Sağlıklı çocukların INSL3 düzeyinin, Tanner puberte evresi veya kemik yaşı ölçümlerinde ortaya çı-

kan değeri, KS'lu çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat ergenliğin sonuna doğru yüksek serum LH seviyelerine rağmen, INSL3 konsantrasyonu artış göstermeyip sabit seyretmektedir. Erken ergenlik dönemindeki 47XXY'li gençlerde serum estradiol (E2) seviyeleri yüksek bulunmakta olup jinekomastrinin varlığına ya da yokluğuna bakılmaksızın hep yüksek seviyededir (16,17,20). Pubertal dönemdeki KS'lu gençlerde E2/T oranı yüksek olma eğilimindedir. Fakat seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) seviyeleri normal şekilde düşmektedir (17). Serum inhibin B düzeyi Sertoli hücre fonksiyonunu gösterir ve puberte boyunca germ hücre bağımlıdır (28). Pubertenin başlaması ile serum inhibin B düzeyi normal olarak yükselir ve pubertenin ikinci evresinde erişkin seviyeye ulaşır (29,30). Klinefelter Sendrom'lu hastalarda ise inhibin B düzeyi klinik olarak pubertenin başlamasından önce yükselir fakat bu yükselmeyi eş zamanlı artan T'a zıt bir şekilde, hızlı bir düşme takip eder (18,22). Böylece KS'lu olgularda T ile inhibin B arasında güçlü, zıt ve lineer olmayan bir ilişki görülmektedir (18). Sağlıklı bireylerde Sertoli hücre fonksiyonunu gösteren bir diğer parametre olan anti-Mülleryen hormon (AMH) çocukluk çağı boyunca yüksek olarak kalır. Puberte sırasında spermatogenezde mayoz bölünme başladığında artan T ile birlikte eş zamanlı olarak azalır (31,32). Klinefelter Sendromu'nda ise aktif spermatogenez yokluğuna rağmen AMH'da azalma olur (18,33). Pubertenin yarısından sonra (13 yaş) FSH ve LH seviyeleri hipergonadotropik düzeylere ulaşır fakat FSH yüksekliği LH'dan daha erken ve belirgindir (17,18,20,21). Aynı zamanda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sitümülasyonuna FSH

ve LH cevabında da abartılı bir artış gözlemlenir (17,20,21,34,35). Yapılan bu gözlemler inhibin B ve AML seviyelerinin azaldığını, T ve INSL3 seviyelerinin ise artışının durduğunu göstermiştir. Bu durumlar gonadotropin salınımına karşı azalmış bir testiküler yanıt ile karakterizedir.

Yetişkinlik

Yetişkin KS olgularında yüksek serum FSH ve LH seviyeleri ile karakterize hipergonadotropik hipogonadizm tablosu mevcuttur (3,6). Yetişkin KS'lu hastaların %65-85'inde serum T konsantrasyonları normalin altında olurken bazı hastalarda bu değer normal sınırlarda olabilmektedir (3,6). Östradiol ve SHBG düzeyleri normalden daha yüksektir, inhibin B düzeyleri çoğu olguda ölçülemeyecek düzeydedir (22,36,37). INSL3 düzeyleri ise normalin altındadır (24,25).

Testisteki Morfolojik Dejenerasyon

Fetal ve Neonatal Dönem

Gestasyonun 18 ila 22. haftalarında düşük ile sonuçlanan fetuslarda yapılan çalışmalarda testisteki dejenerasyonun fetal hayatta başladığı görülmektedir (38,39). Midterm 47XXY fetuslarda yapılan testis biyopsilerinde germ hücre sayısında azalma ve tübülden yoksun germ hücre oranında artma gözlemlenirken, testisin mezenşimal, seminifer tübül yapısı ve dansitesi normal olarak saptanmaktadır (38). Bununla ilişkili olarak 17-20. haftalarda abortusla sonuçlanan İki KS'lu olguda ise normal testiküler histoloji rapor edilmiştir (40,41). Onüç günlük KS'lu bebekte germ hücreleri seminifer tübüllerin yalnızca %23'ünde gözlenmiş olup, spermatogonya sayısının

da da azalma görülmüştür (42). İnguinal herni operasyonuna alınmış 4 haftalık KS'lu bir bebekten alınan testis biyopsisinde immatür Sertoli hücreleri, Leydig hücreleri ve çoğu germ hücrelerinin normal görünümde oldukları, kantitatif olarak yapılan ölçümlerde ise germ hücre sayısında azalma olduğu saptanmıştır (8). Bir aylık KS'lu bir olgunun ise iki taraflı inmemiş testise rağmen normal sayıda germ hücresine sahip olduğu gösterilmiştir (43).

Çocukluk ve Adölesan

Ferguson-Smith isimli araştırmacı 1959 yılında kromatin (+) mental retarde prepubertal çocuklarda (7-12 yaş) seminifer tübül boyut ve yapısında azalma ya da tamamen spermatogonya yokluğu olduğunu bildirmiştir (44). Miller ve arkadaşları ise neonatal dönemden 13 yaşa kadar uzanan ve aynı zamanda inmemiş testis olan 11 KS'lu olgudan yapılan testis biyopsilerinde, iki yaşından büyük dokuz KS'lu çocukta germ hücresi bulamamışlardır (45). Histomorfolojik ve immünohistokimyasal analizler sonucu erken adölesan döneminde KS'lu olguların çoğunun testislerinde germ hücresi bulunduğu ortaya konulmuştur (18,46). Spermatogonya sayısı (Özellikle erişkin koyu spermatogonya) bulunmasına rağmen belirgin şekilde azalmıştır ve pubertenin başlaması ile oluşan hipofizer-gonadal aksın aktivasyonu bu bozulmayı hızlandırmaktadır (18,46). Prepubertal KS'lu çocuklarda dejenerasyon sürecinin merkezinin Sertoli hücreleri tarafından sarılan spermatogonya içeren birkaç seminifer tübül olduğu belirlenmiştir. Bu çocuklarda gonositin spermatogonyaya dönüşümü dışında germ hücre farklılaşması gecikmemiştir (46). Pakiten evresinde spermatozoid gö-

rülmemektedir (46). Bu olgularda germ hücre farklılaşması spermatogonyum ya da erken spermatozoid evresinde en azından parsiyel olan bir duraksama göstermektedir. Böylece KS'da spermatogonya mayoza zor girdiğinden ergenliğin başlangıcında apoptozise uğramaktadır.

İmmatür Sertoli hücrelerinin matür hücre tipine dönüşümünde yetersizlik olmaktadır (18). Yaşla birlikte fibrozis, interstisyumun hiyalinizasyonu, peritübüler bağ dokusunda artış ve dev Leydig hücreleri adölesan çocuklarda yapılan testis biyopsilerinde görülmektedir (18). Normal erkeklerde androjen reseptör ekspresyonu ilk olarak Sertoli hücre nükleuslarında pubertenin başlamasından hemen önce yükselen FSH ve T ile birlikte başlar (47). Androjenlerin yokluğunda ise androjen reseptörleri Sertoli sitoplazmalarında yerleşir (48). Klinefelter Sendrom'u çocukları aynı yaş grubundaki normal çocuklarla karşılaştıran bir çalışmada, nükleustan yapılan androjen ekspresyonunun KS'lu çocuklarda daha az olduğu gösterilmiştir (46). Daha yaşlı KS'lu olgularda, Leydig hücre sitoplazmalarında da kuvvetli bir androjen reseptör boyanması görülmektedir. Belki de bu durum, bozulan ve hipertrofiye uğrayan Leydig hücre fonksiyonunun bir göstergesidir. Yüksek serum LH ve düşük T ile INSL3 düzeyleri de bunu destekler niteliktedir (17-19,46). Özet olarak, bu bulgular adölesan dönemdeki KS'lu olgularda testiküler dejenerasyonun varlığını ve bu bozulmanın pubertenin başlaması ile birlikte daha da hızlandığını göstermektedir.

Yetişkinlik

Klinefelter Sendrom'u olguların yetişkinlik döneminde testislerindeki histolojik incelemelerde seminifer tübüllerde yaygın fibrozis ve hiyalinizasyon, sper-

matogenez yokluğu, Leydig hücrelerinde ve interstisyumda ise hiperplazi göze çarpar (1,49). Bu morfolojik yapı homojen değildir. Bazı alanların daha fazla etkilendiği bazı alanların ise daha az olarak etkilendiği bir görünüm bulunmaktadır (50,51). Seminifer tübüller, Sertoli hücre morfolojilerine göre iki gruba ayrılmaktadır. İlk grupta, küçük immatür Sertoli hücreleri yer alırken ikinci grupta, daha büyük ve diferansiye olan Sertoli hücreleri yer almaktadır (52). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada immatür Sertoli hücrelerinin matürlere göre daha az fonksiyon gösterdikleri bildirilmiştir (53). Regardera ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimyasal ve kantitatif bir çalışmada ise KS'nda Leydig hücre fonksiyonu %78.9 (± 9.1) normal olarak tespit edilirken, kontrol grubunda %96 (± 10) normal olarak tespit edilmiş olup KS'nda Leydig hücre fonksiyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (54).

Testisteki Dejenerasyonun Genetik Mekanizması

Klinefelter Sendromu'nda kromozom sayısındaki sayısal anormallikler germ hücre gelişiminin mayoz evresinde ya da embriyonun mitoz bölünmesi sırasında oluşmaktadır. Erkeklerde mayoz I bölünme sırasında bir hata hem X hem de Y kromozomu taşıyan bir sperm oluşumuna neden olur ve bu sperm 23X ile birleşmesi 47XXY karyotipini oluşturur. Diğer türlü ise anneden gelen 24XX ile babadan 23Y birleşerek 47XXY oluşturabilir (55). Yapılan DNA çalışmalarında birinci mayoz bölünme sırasındaki ayrılamama vakalarının %34'ü anne kaynaklı ve %53'ü de baba kaynaklı iken ikinci mayoz bölünme sırasındaki anne kaynaklı ayrılamama %9 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışma, baba yaşının

47XXY oluşumunda belirgin bir etkisi olmadığını, fakat ileri anne yaşının 47XXY oluşumunda önemli bir etken olduğunu ortaya koymaktadır (56). Yapılan çalışmalarda, fazladan kazanılan X kromozomunun %40-60 baba kaynaklı ve %40-60'ında anne kaynaklı olduğu bulunmuştur (3,57,58). Fazladan kazanılan X kromozomunun baba kaynaklı olduğu zaman pubertenin daha geç başladığı ve yavaş ilerlediği gözleyen çalışmalar olsa da diğer çalışmalar KS fenotipine bu durumun bir etkisinin olmadığını göstermektedir (56,59,60).

X kromozomuna bağlı androjen reseptörleri (AR) KS'lu hastaların fenotipik farklılıklarında önemli rol oynayabilmektedirler. Androjen reseptör genleri N terminal kısımlarında yüksek bir CAG tekrarı içeren bir polimorfizm gösterirler ve tekrarlayan CAG dizilimlerinin uzunluğu ile androjen faaliyetleri arasında ters bir ilişki bulunmaktadır (61). CAG uzunluğu ile boy uzunluğu ve jinekomasti arasında pozitif bir korelasyon bulunurken kemik dansitesi, sosyal statü, testis hacmi ve androjen tedavisine yanıtta negatif bir korelasyon göstermektedir (62). Başka bir çalışmada, CAG tekrarı arttıkça penis boyunda kısalma olduğu saptanmıştır (60). Ayrıca KS'lu çocuklardaki uzun CAG tekrarlarının, pubertenin ve testiküler dejenerasyon sürecinin geç başlamasına ve yavaş ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir (59). Bu çalışmalar CAG tekrarı arttıkça androjenlere reseptör cevabında azalma olduğunu göstermektedir.

Androjen Replasman Tedavisi (ART)

Testosteron seviyesi düşen KS'lu olgularda hayat boyu yerine koyma tedavisi gündeme gelmektedir. Bu tedavi androjen eksikliğine bağlı komplikas-

yonlardan kaçınmak ve hayat kalitesini artırmak için mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır. Hipogonadal erkeklerde ART'nin yararları birçok çalışmada ortaya konulmuştur (3,6). Klinefelter Sendrom'lu çocuklar pubertenin başlaması ve sürdürülmesi için gereken testosteron düzeyine sahip olsalarda pubertenin ortalarından sonra testosteron eksikliğinin gelişmeye başladığı aşıkârdır ve bu durum ART'ni gerekli kılar (11,17,20,21). Androjen replasman tedavisini başlamanın en uygun zamanı 11-12 yaşlarıdır (23,63). Bu tedavi, sekonder seks karakterlerinin gelişimini, maskülinizasyonu ve kemik mineral dansitesini artırmayı sağlamanın yanında duygudurum ve davranışları olumlu etkiler, libidoyu, kas gücünü artırır ve yorgunluğu azaltır (3). Jinekoma gelişmiş ise genellikle geriye dönüş olamayacağından cerrahi tedavi önerilebilir (64).

Tedavi androjen eksikliğine bağlı oluşan semptomları düzeltir fakat fertilitte üzerine olumlu bir etkisi yoktur. Ekzojen T tedavisinin spermatogenezi olumsuz etkilediği bilinmektedir (65). Fertilitte potansiyeli olan genç KS olgularında ART'nin faydaları varsa da tedavi dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır. Mevcut T preparatlarının çeşitli formları bulunmaktadır. Son zamanlarda üç ay etkili depo T preparatları genç hastalar için daha uygun görülmektedir (3). En yaygın kullanılan formlar T enantat ve T sipiyonat iyi tolere edilen ester olan enjektabl ajanlardır. Erişkin KS'lu olgularda, normal serum T seviyesi için gerekli doz, iki haftada bir 200 mg esterdir (66,67). Puberteden başlanıldığında doz 50-100 mg olarak başlanır yetişkin doza ulaşana kadar 2-4 haftada bir 50-100 mg artırılır (23,66). Testislerin ufak olma-

sından dolayı skrotal kesenin de yüzey alanı küçüktür ve bu durum skrotal uygulanacak transdermal preparatlar için az bir alan teşkil eder. Bu nedenle daha kullanışlı fakat pahalı olan skrotum dışı cilde uygulanabilen preparatlar kullanılabilir (66,68). Replasman tedavisi sırasında yağsız vücut kitesinde ve su tutulumunda artmaya bağlı kilo alımı olmaktadır (68). Hafif bir sivilcelenme ile yaşlılarda eritropoezde artışa bağlı uyku sırasında ara ara gelişen apne yakınmaları olabilmektedir (68). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesini düşürmesi ve eritropoezi arttırmasından dolayı bu kan parametreleri takip edilmelidir.

Fertilitte

Olgular genel olarak infertil olarak kabul edilirler ve bununla ilişkili olarak semen analizlerinde sıklıkla azospermi vardır. Buna karşın, bir çalışmada 131 olgunun %8.4'ünde ejakülatta olgun sperm tespit edilmiştir (3). Bazı spermatogonyalar spermatogenezi tamamlayarak olgun sperm oluşturabilselerde genetik olarak anormal sperm oluşma riski yüksektir. Gerek seks kromozomlarında gerekse de otozomal kromozomlarda (18 ve 21. kromozomlarda) artan bu riskten dolayı bazı araştırmacılar profesyonel bir genetik danışmanlığın önerilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (69,70). Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile beraber intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) KS'lu olguların baba olmasına olanak sağlamaktadırlar. Mozaik olmayan KS'lu birçok olgu bu yaklaşımla baba olmuşlardır. Yetişkin 47XXY'li olguların incelendiği ilk zamanlardaki küçük serilerde başarı oranları TESE'de %40-50 olarak rapor edilmiştir (3). Yeni bir teknik olan mikrodiseksiyon TESE ile sperm elde etme oranları, geleneksel

TESE'ye göre daha yüksektir ve %70 gibi başarı oranları sunmaktadır (71). Buna göre takiplerde bu işlem sonrası %20-46 oranlarında canlı doğum bildirilmektedir (69,71). Testisin ultrasonografik görüntüsü, geniş kromozomal analiz, virilizasyon derecesi, testis volümü, serum T, FSH, LH ve inhibin B seviyeleri TESE sonucunu öngörmeye bir değer taşımazlar (72,73). Sperm elde etmede prediktif değer taşıyan tek parametre testiküler histopatolojidir (74). Ferhi ve arkadaşları 27 mozaik olmayan KS'lu hasta grubunda %29.7 oranında sperm elde etme başarısı bildirmişlerdir. Prediktif olarak 32 yaşından daha genç olgularda sperm elde etme başarısının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (75). Klinefelter Sendrom'lu gençlerde olgun koyu spermatogonyaya sayısının fertilitite potansiyelinde önemli bir rolü vardır (18). Erken puberte döneminde uygun hastalara ART başlamadan önce semen örneklerinde saptanan az sayıdaki sperm dondurularak saklanması önerilmelidir. Böylece KS'lu çocuklar gelecekte fertil kalabilir (76). Puberte süreci ile germ hücre yıkımı hızlanacak ve TESE başarısı da düşecektir. Ejakülatta sperm saptanamazsa sperm bulmak için tek seçenek zaten TESE'dir.

Klinefelter Sendromu ile İlişkili Hastalıklar

Kanser

Meme kanseri insidansı erkeklerde nadir olup yılda 1/100.000'den az iken KS'lu olgularda ise en az 20 kat daha fazla tespit edilmekte ve sıklığı %4 olarak bildirilmektedir (77). Meme kanseri olan bütün KS'lu olgularda predispozan bir faktör olan jinekomasti mevcuttur (77,78). Ekstragonadal germ hücreli

tümörler KS'lu olgularda artmış sıklığa sahiptir. Tipik olarak hastalar 15-30 yaş arasında olup tanı anında metastaz yapmış ve mediastinal tutulum gerçekleştirmiştir. Bu tümörler, büyük olasılıkla sürekli yüksek gonadotropin seviyelerine maruz kalan, migrasyonunu tamamlayamamış primordial germ hücrelerinin malign dönüşüm göstermesinden oluşmaktadır (79). Yaygın metastaz yapmasına rağmen kemoterapiye çok iyi yanıt vermektedir (80). İngiltere'de yapılan kanser insidansı ve mortalitesinin araştırıldığı 3518 KS'lu olguda, akciğer kanseri, meme kanseri ve non-hodgkin lenfomanın daha mortal seyrettiği, prostat kanserinde ise mortalitenin düşük olduğu saptanmıştır (81). Meme ve prostat kanserinin bu durumu, KS'lu hastalarda hormonal etyolojiyi destekler nitelikte olup artmış östrojen androjen oranı ile ilgili olabilir.

Otoimmün Hastalıklar

Sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit ve Sjögren Sendromu gibi otoimmün hastalıkların insidansı KS'lu olgularda normal popülasyona göre artmıştır. Belki de bu durum, düşük T yüksek E2 seviyelerinden kaynaklanmaktadır (82,83).

Entellektüel ve Psikiyatrik Hastalıklar

Akıl hastalıkları kurumları ve cezaevlerinde KS prevalansı %1 civarındadır. Genel popülasyona göre 5 kat daha fazladır. Bu durum KS'lu olgularda doğuştan normalin altında bir zekâyaya sahip oldukları inancına yol açmıştır (44,84-87). Geniş çaplı çalışmalar bu iddiayı çürüterek KS'li olguların öğrenme zorluğu çeken ve tepkilerini kontrol edemeyen insanlar olduğundan hapsedildiğini

göstermektedir (86,88). Birçok normalin üzerinde zekâ seviyeli KS'lu olgusuna rağmen düşük okul performansı daha yaygındır. Geç konuşma, dar kelime dağarcığı, azalmış kısa süreli hafıza, bilgiyi tekrar hatırlama yeteneğinde azalma, disleksi (Okuma ve yazma zorluğu) ve dikkat eksikliği insidansı yüksektir (8,78,86,88,89). Anksiyete, nöroz, psikoz ve depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklar da sıktır (86,90,91). Akranları ile karşılaştırıldığında KS'lu olgular daha hassas, içe kapanık, kaygılı ve kendini güvensiz hisseden ve kızlara karşı daha ilgisiz kişilerdir (63,86,89,90,92).

Osteoporoz

Androjen eksikliği erkeklerde osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. Testosteron replasmanı kemik mineralizasyonunu ve osteoid formasyonunu sağlar. Bir kısım testosteron da östrojene dönüşerek kemik kırılmalarını önler (66,93,94). Kemik yaşı KS'lu çocuklarda önemsiz bir gerilik gösterirken 7-8 yaşlarında, olması gereken seviyeye ulaşır. Serbest T düzeyi ile kemik mineral dansitesi arasında yüksek bir korelasyon mevcuttur. Yirmi yaşından önce başlanan ART, kemik dokuyu normal değerlere ulaştıracak kadar iyileştirebilir. Fakat sonradan verilen ART kemik mineral dansitesinde anlamsız bir yükselme yapsa da belki daha fazla oluşacak kemik kaybını önlemede ve olası fraktürlerden hastayı korumada önem arz etmektedir (95).

Endokrin Hastalıklar

Diyabetes mellitus (DM), KS'lu olgularda genel popülasyona göre daha yaygındır. Genellikle daha hafif seyreden yetişkin başlangıçlı DM'a benzer. Tiro-

id fonksiyonlarında azalma görülmele birlikte adrenal fonksiyonlar normaldir (92,96-99).

Taurodontizm

Bu patoloji, geniş diş pulpası ve geniş diş kökü, diş yüzeyinde incelleme ve kısa kök uzunluğu ile karakterize, yaygın olmayan bir diş rahatsızlığıdır. Dişler erken çürüme eğilimindedir. Olguların %40'ından fazlasında mevcuttur. Tanıda dental grafiler muayeneden daha değerlidir. Bu durumun fazladan olan X kromozomundan kaynaklandığı öne sürülmektedir (100).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Mitral valv prolapsus görülme sıklığı önemli oranda artmıştır. Bu nedenle bu hastalarda ekokardiografik değerlendirme önerilmektedir (101). Klinefelter Sendrom'lu erkeklerde ayrıca venöz ülser ve derin ven trombozu riski normal popülasyona göre daha yüksektir. Belki de bu durum venöz kapaklarda olan bir bazal membran hasarı ya da altta yatan hiperkoagülobiliteden dolayıdır (102,103).

Kaynaklar

1. Klinefelter Jr H, Reifenstein Jr E, Albright. "Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone". J Clin Endocrinol Metab. 1942;2:615-24.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature. 1959;183:302-3.
3. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. Lancet. 2004;364:273-83.
4. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter

- syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:622-6.
5. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod.* 1996;11:1-24.
 6. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med.* 1998;22:158:1309-14.
 7. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract. Urol.* 2007;4:192-204.
 8. Ratcliffe SG. The sexual development of boys with the chromosome constitution 47,XXY (Klinefelter's syndrome). *Clin Endocrinol Metab.* 1982;11:703-16.
 9. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,YYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn.* 1997;17:363-8.
 10. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40:639-51.
 11. Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999;80:192-5.
 12. Robinson A, Bender BG, Borelli JB, Puck MH, Salbenblatt JA, Winter JS. Sex chromosomal aneuploidy: prospective and longitudinal studies. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1986;22:23-71.
 13. Ratcliffe SG, Read G, Pan H, Fear C, Lindenbaum R, Crossley J. Prenatal testosterone levels in XXY and XYY males. *Horm Res.* 1994;42:106-9.
 14. Sorensen K, Nielsen J, Wohlert M, Bennett P, Johnsen SG. Serum testosterone of boys with karyotype 47,XXY (Klinefelter's syndrome) at birth. *Lancet.* 1981;14:1112-3.
 15. Aksglaede L, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:345-50.
 16. Stewart DA, Bailey JD, Netley CT, Rovet J, Park E. Growth and development from early to midadolescence of children with X and Y chromosome aneuploidy: the Toronto Study. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1986;22:119-82.
 17. Wikstrom AM, Dunkel L, Wickman S, Norjavaara E, Ankarberg-Lindgren C, Raivio T. Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys. *Pediatr Res.* 2006;59:854-9.
 18. Wikstrom AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikstrom S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2263-70.
 19. Wikstrom AM, Bay K, Hero M, Andersson AM, Dunkel L. Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4705-8.
 20. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res.* 1985;19:82-6.
 21. Topper E, Dickerman Z, Prager-Lewin R, Kaufman H, Maimon Z, Laron Z. Puberty in 24 patients with Klinefelter syndrome. *Eur J Pediatr.* 1982;139:8-12.
 22. Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE. Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:888-91.
 23. Winter JS. Androgen therapy in Klinefelter syndrome during adolescence. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990;26:235-45.
 24. Foresta C, Bettella A, Vinanzi C, Dabrilili P, Meriggola MC, Garolla A, et al. A novel circulating hormone of testis origin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5952-8.
 25. Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jurgensen D, Jorgensen N, et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3410-8.
 26. Ivell R, Bathgate RA. Reproductive biology of the relaxin-like factor (RLF/INSL3). *Biol Reprod.* 2002;67:699-705.
 27. Ferlin A, Garolla A, Rigon F, Rasi Caldogno L, Lenzi A, Foresta C. Changes in

- serum insulin-like factor 3 during normal male puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3426-31.
28. Andersson AM, Muller J, Skakkebaek NE. Different roles of prepubertal and post-pubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4451-8.
 29. Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Muller J, Groome NP, Skakkebaek NE. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3976-81.
 30. Raivio T, Perheentupa A, McNeilly AS, Groome NP, Anttila R, Siimes MA, et al. Biphasic increase in serum inhibin B during puberty: a longitudinal study of healthy Finnish boys. *Pediatr Res.* 1998;44:552-6.
 31. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:571-6.
 32. Al-Attar L, Noel K, Dutertre M, Belville C, Forest MG, Burgoyne PS, et al. Hormonal and cellular regulation of Sertoli cell anti-Mullerian hormone production in the postnatal mouse. *J Clin Invest.* 1997;100:1335-43.
 33. Lahlou N, Fennoy I, Carel JC, Roger M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1864-8.
 34. Illig R, Tolksdorf M, Murset G, Prader A. LH and FSH response to synthetic LH-RH in children and adolescents with Turner's and Klinefelter's syndrome. *Helv Paediatr Acta.* 1975;30:221-31.
 35. de Behar BR, Mendilaharsu H, Rivarola MA, Bergada C. Gonadotropin secretion in prepubertal and pubertal primary hypogonadism: response to LHRH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41:1070-5.
 36. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3341-5.
 37. Klingmuller D, Haidl G. Inhibin B in men with normal and disturbed spermatogenesis. *Hum Reprod.* 1997;12:2376-8.
 38. Coerdts W, Rehder H, Gausmann I, Johannisson R, Gropp A. Quantitative histology of human fetal testes in chromosomal disease. *Pediatr Pathol.* 1985;3:245-59.
 39. Murken JD, Stengel-Rutkowski S, Walther JU, Westenfelder SR, Remberger KH, Zimmer F. Letter: Klinefelter's syndrome in a fetus. *Lancet.* 1974;20:171.
 40. Gustavson KH, Kjessler B, Thoren S. Prenatal diagnosis of an XXY foetal karyotype in a woman with a previous 21-trisomic child. *Clin Genet.* 1978;13:477-80.
 41. Flannery DB, Brown JA, Redwine FO, Winter P, Nance WE. Antenatally detected Klinefelter's syndrome in twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1984;33:51-6.
 42. Edlow JB, Shapiro LR, Hsu LY, Hirschhorn K. Neonatal Klinefelter's syndrome. *Am J Dis Child.* 1969;118:788-91.
 43. Muller J, Skakkebaek NE, Ratcliffe SG. Quantified testicular histology in boys with sex chromosome abnormalities. *Int J Androl.* 1995;18:57-62.
 44. Ferguson-Smith MA. The prepubertal testicular lesion in chromatin-positive Klinefelter's syndrome (primary microorchidism) as seen in mentally handicapped children. *Lancet.* 1959;31:219-22.
 45. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet.* 2001;6:358:1156-7.
 46. Wikstrom AM, Høie-Hansen CE, Dunkel L, Rajpert-De Meyts E. Immunoreexpression of androgen receptor and nine markers of maturation in the testes of adolescent boys with Klinefelter syndrome: evidence for degeneration of germ cells at the onset of meiosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:714-9.
 47. Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to

- disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003;125:769-84.
48. Gasc JM, Baulieu EE. Steroid hormone receptors: intracellular distribution. *Biol Cell*. 1986;56:1-6.
 49. Gordon DL, Krmptotic E, Thomas W, Gandy HM, Paulsen CA. Pathologic testicular findings in Klinefelter's syndrome. 47,XXY vs 46,XY-47,XXY. *Arch Intern Med*. 1972;130:726-9.
 50. Aksglaede L, Wikstrom AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12:39-48.
 51. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Marin P, Rossato M, Garolla A, et al. Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3807-10.
 52. Skakkebaek NE. Two types of tubules containing only Sertoli cells in adults with Klinefelter's syndrome. *Nature*. 1969;223:643-5.
 53. Nistal M, Paniagua R, Abaurrea MA, Santamaria L. Hyperplasia and the immature appearance of Sertoli cells in primary testicular disorders. *Hum Pathol*. 1982;13:3-12.
 54. Regadera J, Codesal J, Paniagua R, Gonzalez-Peramato P, Nistal M. Immunohistochemical and quantitative study of interstitial and intratubular Leydig cells in normal men, cryptorchidism, and Klinefelter's syndrome. *J Pathol*. 1991;164:299-306.
 55. Schwartz ID, Root AW. The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20:153-63.
 56. Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, Butler G, Collyer S, Keston M, et al. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet*. 1988;52:93-109.
 57. Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, Samango-Sprouse C, Skakkebaek NE, Graham JM. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med*. 2003;5:460-8.
 58. Iitsuka Y, Bock A, Nguyen DD, Samango-Sprouse CA, Simpson JL, Bischoff FZ. Evidence of skewed X-chromosome inactivation in 47,XXY and 48,XXYY Klinefelter patients. *Am J Med Genet*. 2001;98:25-31.
 59. Wikstrom AM, Painter JN, Raivio T, Aittomaki K, Dunkel L. Genetic features of the X chromosome affect pubertal development and testicular degeneration in adolescent boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:92-7.
 60. Zinn AR, Ramos P, Elder FF, Kowal K, Samango-Sprouse C, Ross JL. Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47,XXY (Klinefelter) syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5041-6.
 61. Zitzmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl*. 2003;26:76-83.
 62. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6208-17.
 63. Nielsen J, Pelsen B, Sorensen K. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet*. 1988;33:262-9.
 64. Nieschlag E, Behre HM, Wieacker P, Meschede D, Kamischke A, Kliesch S. Disorders at the testicular level. *Andrology*, 3rd edn, Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Heidelberg, Springer; 2009:193-238.
 65. McLachlan RI, O'Donnell L, Stanton PG, Balourdos G, Frydenberg M, de Kretser DM, et al. Effects of testosterone plus medroxyprogesterone acetate on semen quality, reproductive hormones, and germ cell populations in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:546-56.
 66. Matsumoto AM. Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:857-75.
 67. Schulte-Beerbuhl M, Nieschlag E. Comparison of testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in serum after injection

- of testosterone enanthate of testosterone cypionate. *Fertil Steril.* 1980;33:201-3.
68. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men--uses and abuses. *N Engl J Med.* 1996;334:707-14.
 69. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update.* 2003;9:319-30.
 70. Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, Wolff G, Keck C. Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review. *Fertil Steril.* 2004;82:775-9.
 71. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6263-7.
 72. Verneave V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Hum Reprod.* 2004;19:1135-9.
 73. Westlander G, Ekerhovd E, Bergh C. Low levels of serum inhibin B do not exclude successful sperm recovery in men with nonmosaic Klinefelter syndrome. *Fertil Steril.* 2003;79:1680-2.
 74. Westlander G, Ekerhovd E, Granberg S, Hanson L, Hanson C, Bergh C. Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. *Fertil Steril.* 2001;75:1102-5.
 75. Ferhi K, Avakian R, Griveau JF, Guille F. Age as only predictive factor for successful sperm recovery in patients with Klinefelter's syndrome. *Andrologia.* 2009;41:84-7.
 76. Damani MN, Mittal R, Oates RD. Testicular tissue extraction in a young male with 47, XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertility and sterility.* 2001;76:1054-6.
 77. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer.* 1993;53:538-49.
 78. Becker KL. Clinical and therapeutic experiences with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 1972;23:568-78.
 79. Hasle H, Mellemgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995;71:416-20.
 80. Lee MW, Stephens RL. Klinefelter's syndrome and extragonadal germ cell tumors. *Cancer.* 1987;60:1053-5.
 81. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1204-10.
 82. French MA, Hughes P. Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:471-3.
 83. Bizzarro A, Valentini G, Di Martino G, Daponte A, De Bellis A, Iacono G. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:32-6.
 84. Barr ML, Shaver EL, Carr DH, Plunkett ER. The chromatin-positive Klinefelter syndrome among patients in mental deficiency hospitals. *J Ment Defic Res.* 1960;4:89-107.
 85. Barr M. The natural history of Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 1966;17:429.
 86. Mandoki MW, Sumner GS, Hoffman RP, Riconda DL. A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1991;30:167-72.
 87. Witkin HA, Mednick SA, Schulsinger F, Bakkestrom E, Christiansen KO, Goode-nough DR, et al. Criminality in XYY and XXY men. *Science.* 1976;193:547-55.
 88. Bender BG, Puck MH, Salbenblatt JA, Robinson A. Dyslexia in 47,XXY boys identified at birth. *Behav Genet.* 1986;16:343-54.
 89. Ratcliffe SG, Bancroft J, Axworthy D, McLaren W. Klinefelter's syndrome in adolescence. *Arch Dis Child.* 1982;57:6-12.

90. Barr ML. The natural history of Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 1966;17:429-41.
91. Pasqualini RQ, Vidal G, Bur GE. Psychopathology of Klinefelter's syndrome; review of thirty-one cases. *Lancet*. 1957;273:164-7.
92. Myhre SA, Ruvalcaba RH, Johnson HR, Thuline HC, Kelley VC. The effects of testosterone treatment in Klinefelter's syndrome. *J Pediatr*. 1970;76:267-76.
93. Baran DT, Bergfeld MA, Teitelbaum SL, Avioli LV. Effect of testosterone therapy on bone formation in an osteoporotic hypogonadal male. *Calcif Tissue Res*. 1978;26:103-6.
94. Devogelaer JP, De Cooman S, Nagant de Deuxchaisnes C. Low bone mass in hypogonadal males. Effect of testosterone substitution therapy, a densitometric study. *Maturitas*. 1992;15:17-23.
95. Kubler A, Schulz G, Cordes U, Beyer J, Krause U. The influence of testosterone substitution on bone mineral density in patients with Klinefelter's syndrome. *Exp Clin Endocrinol*. 1992;10:129-32.
96. Hsueh WA, Hsu TH, Federman DD. Endocrine features of Klinefelter's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57:447-61.
97. Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Classification. *IARC Sci Publ*. 1992:25-30.
98. Campbell WA, Price WH. Congenital hypothyroidism in Klinefelter's syndrome. *J Med Genet*. 1979;16:439-42.
99. Sarri C, Cote GB, Mengreli C, Lambadardis I, Pantelakis S. Hypothyroidism and sex chromosomes. *J Med Genet*. 1988;25:247-9.
100. Jorgenson RJ. The conditions manifesting taurodontism. *Am J Med Genet*. 1982;11:435-42.
101. Fricke GR, Mattern HJ, Schweikert HU, Schwanitz G. Klinefelter's syndrome and mitral valve prolapse. an echocardiographic study in twenty-two patients. *Biomed Pharmacother*. 1984;38:88-97.
102. Campbell WA, Newton MS, Price WH. Hypostatic leg ulceration and Klinefelter's syndrome. *J Ment Defic Res*. 1980;24:115-7.
103. Campbell WA, Price WH. Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome. *Clin Genet*. 1981;19:275-80.

Erkek İnfertilitesine Yol Açan Diğer Kromozomal Hastalıklar

Dr. Sezgin Güneş, Dr. Ramazan Aşçı

Üremeye yardımcı tedavi yöntemlerindeki (ÜYTY) gelişmeler erkek infertilitesinde rol oynayan genetik faktörlerin daha iyi tanımlanması gereğini ortaya koymaktadır. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve diğer ÜYTY ile çocuk sahibi olan infertil hastaların kromozom ve diğer genetik anomalileri kalıtma riskleri yüksektir (1). ICSI'de olduğu gibi bu yöntemler, uygun olmayan spermelere sahip erkeklerde doğal seçilimi aşarak gebelik oluşturma şansı tanımaktadır (2). Nitekim ÜYTY ile doğan çocuklardaki cinsiyet kromozomu anöploidi prevalansı önemsiz de olsa (%0.2'den %0.6'ya) artış göstermiştir. Otozomal kromozom anomalileri de %0.07'den %0.4'e yükselmiştir. Dolayısıyla erkek infertilitesinin altında yatan genetik nedenin/nedenlerin belirlenmesi çifte verilecek genetik danışma ve uygun tedavinin seçiminde önemli rol oynamaktadır (3).

Erkek infertilitesinin başlıca genetik nedenleri somatik ve mayotik hücrelerde yer alan sitogenetik anomalilerdir. Bu anomaliler sayısal ya da yapısal kromozom anomalileri şeklinde olabilir. Kromozom anomalilerin sıklığı genel toplumda yaklaşık olarak %0.6 iken, in-

fertil erkeklerdeki %2-19'a kadar ulaşmaktadır (1,4-6). İnfertil erkekler, fenotipik etkileri olmaksızın fertil erkeklerden yaklaşık 8-10 kat daha fazla kromozom anomalisi göstermektedir (7). Kromozom anomalilerinin sıklığı azospermik erkeklerde yaklaşık %13.7 oranında ve çoğunlukla sayısal anomaliler şeklinde görülürken, oligozoospermik erkeklerde yaklaşık %4.6 oranında ve daha çok yapısal anomaliler şeklinde gözlenmektedir (8). Türkiye'de 1214 non-obstrüktif azospermik (NOA) ve 721 şiddetli oligoastenoteratozoospermik (OAT) infertil erkeğin dahil edildiği bir araştırmada sitogenetik anomali sıklığı birinci grupta %16.40 ve ikinci grupta ise %5.83 olarak belirlenmiştir (9).

Karyotip analizi mitozun metafaz evresinde kromozomların mikroskopik olarak incelenmesini kapsamaktadır. Karyotip analiz yöntemi ile kromozomun tamamı ya da belirli bir bölümünü kapsayan artış ve azalışlar, kromozom yapısında meydana gelen bozukluklar (Translokasyon, inversiyon) belirlenebilirken; nokta ve çerçeve kayma mutasyonları ile submikroskopik delesyonlar gibi genetik bozukluklar sitogenetik düzeyde belirlenemez.

Tablo 1. İnfertil erkeklerde görülen kromozom anomalileri ve fenotipik özellikleri

Sayısal Kromozom Anomalileri	
Klinefelter Sendromu	Azoospermi↔Şiddetli oligozoospermi
XYY Sendromu	Şiddetli oligozoospermi↔ Normospermi
45,X/46,XY	Azoospermi↔Normospermi
Yapısal anomaliler	
Robertsonian translokasyon	Azoospermi↔Normospermi
Resiprokal translokasyon	Azoospermi↔Şiddetli oligozoospermi
İnversiyon	Azoospermi↔Şiddetli oligozoospermi
Marker kromozom	Azoospermi↔Şiddetli oligozoospermi
XX erkekler	Azoospermi
Y kromozomu	
IdicYp	Azoospermi
IdicYq	Azoospermi↔Normospermi
Y kromozomu mikrolelesyonu	Azoospermi↔Şiddetli oligozoospermi

Bu bölümde özellikle erkek infertilitesi ile ilişkilendirilen rutin karyotip analizi ve Y kromozomu mikrolelesyon yöntemleriyle belirlenebilen Klinefelter Sendromu dışı kromozomal hastalıklar gözden geçirilecektir.

Somatik Kromozom Anomalileri

Somatik kromozom anomalileri insanlarda sıklıkla görülmektedir. Somatik veya gametik hücrelerde kromozom sayısında meydana gelen artış veya azalışlara anöploidi denilmektedir. Anöploidiler, üreme sorunlarının ve düşüklerin başlıca nedenlerindedir ve kromozomun tamamını veya bir bölümünü kapsayabilirler. Erkek infertilitesiyle ilişkilendirilen ve sitogenetik olarak tespit edilebilen kromozom anomalileri sayısal, yapısal ve Y kromozomu anomalileri şeklinde sınıflandırılabilir (1,10) (Tablo 1).

Sayısal Kromozom Anomalileri

Sayısal veya yapısal kromozom anomalisi taşıyıcısı bireylerin çocuklarının

da kromozomal olarak anormal olma olasılığı yüksektir. Bu bireylerde tekarrarlayan düşüklerin oranı yüksektir ve fertilizasyon sorunları da görülebilir. İnfertil erkeklerde görülen sayısal kromozom bozuklukları daha çok cinsiyet kromozomu anomalileri şeklindedir. İnfertil erkeklerde en sık görülen cinsiyet kromozomu anomalisi Klinefelter sendromudur (1/500) (11) (Bkz. Klinefelter Sendromu).

47,XYY Sendromu

Toplumdaki görülme sıklığı 1/1000'dir. Dismorfoloji göstermezler ve normal zekaya sahiptirler. XYY karyotipinin nedeni paternal mayoz II'deki ayrılmamanın sonucunda iki Y kromozomu taşıyan sperm oluşmasıdır. Genel olarak fertil olmalarına rağmen, 47,XYY karyotipli olgulara infertil erkek popülasyonunda daha sık rastlanır. Çocuklarıyla ilgili sistematik bir araştırma olmamasına rağmen, birçok 47,XYY karyotipli erkeğin çocukları normaldir. Teorik

olarak spermlerin yarısının anormal olması beklenir, ancak hasta sayısı az da olsa yapılan araştırmalar spermlerdeki cinsiyet kromozomu anöploidi oranının %0.3 ile %15.0 arasında değiştiğini göstermiştir (12-16). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada şiddetli oligozoospermi gösteren iki 47,XYY karyotipli erkekte anöploid sperm sayısının %37-38 arasında (Teorik olarak beklenen değere yakın) olduğu ve anöploidi sıklığının, preimplante embriyo sıklığı (%32) ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (17).

Sonuç olarak 47,XYY karyotipli erkekler genel olarak normal semen parametreleri gösterirler, ancak şiddetli oligozoospermi görülen 47,XYY karyotipli erkeklerde mayotik aksaklıkların daha fazla görüldüğü, germ hücrelerinin kaybının ve anöploid sperm oluşum riskinin daha fazla olduğu göz ardı edilmemelidir.

45,X/46,XY

İnfertil erkeklerin küçük bir bölümünde periferik kandan yapılan kromozom analizleri mozaik hücre hatları göstermektedir. 45,X hücre hattının yanı sıra normal veya anormal Y kromozomu bulunan 46,XY kromozom kuruluşuna sahip ikinci bir hücre hattı daha gözlenmektedir. 45,X/46,XY mozaizmi sıklıkla Y kromozomu anomalileri ile ilişkili bulunmuştur. 45,X/46,XY mozaik erkeklerin fenotipik özellikleri değişkenlik göstermektedir. Kadın fenotipinden, ambigius genitalyaya, hipospadiaslı erkekte azospermik erkeğe kadar değişen fenotipler gözlenebilmektedir. Fenotip ve mozaizm oranı arasında korelasyon kurulamamıştır. Ayrıca, 45,X/46,XY mozaik karyotip gösteren fertil erkek de bildirilmiştir. Normal fenotipe sahip azospermik erkeklerde mozaik 45,X/46,XY genellikle Y kromo-

zomu delesyonları/mikrodelesyonları ile birlikte gözlenmektedir. Buna karşın 45,X/46,XY mozaik erkeklerin bir kısmında periferik kandan yapılan analizlerde Y kromozomunda mikrodelesyon tespit edilememiştir (18-21). Ancak gonadlardan izole edilen DNA ile yapılan testlerde Y kromozomu mikrodelesyonlarının varlığı gösterilmiştir (22).

Germinal Mozaizm

Somatik hücrelerinde normal karyotip gösteren erkekler, testislerinde anormal kromozom kuruluşu olan hücre hattına sahip olabilirler. Bu erkeklerde germinal mozaik denir ve testis biyopsisi yapılmadan belirlenemezler (23). İnfertil erkeklerde yapılan farklı çalışmalar %1-17 oranında germinal mozaizm varlığını göstermiştir (24,25). Mozaizm göstermeyen kromozom anomalisi taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında, karyotip analizi normal olan bu bireylerin az da olsa anormal kromozom kuruluşu gösteren çocuk sahibi olma olasılıkları bulunmaktadır (23).

Yapısal Kromozom Bozuklukları

İnfertil erkeklerde en sık görülen yapısal kromozom bozuklukları Robertsonian ve resiprokal translokasyonlar ile inverسیونlar ve marker kromozomlardır (10).

Robertsonian Translokasyonlar

İki akrosentrik kromozomun (13, 14, 15, 21 ve 22 numaralı kromozomlar) kısa kollarının kaybı ve sentromer bölgesinin yakınlarında birleşmeleri sonucu oluşurlar (2). Akrosentrik kromozomların kısa kollarında çok sayıda ribozomal RNA (rRNA) geninin kopyası bulunmaktadır. Translokasyon kromozomu iki akro-

sentrik kromozomun uzun kollarından oluşmaktadır. Dolayısıyla rRNA kopyaları içeren kısa kolların kaybının zararlı etkisi yoktur. Robertsonian translokasyon taşıyıcıları fenotipik olarak normal, kromozom kuruluşu dengeli ve kromozom sayısı 45'tir. Yenidoğanda Robertsonian translokasyonların görülme sıklığı yaklaşık olarak %0,1'dir. Robertsonian translokasyonlar dengesiz gamet oluşturabilecekleri gibi infertiliteye de neden olabilirler. Ayrıca translokasyon taşıyıcısı olan kişilerin çocuklarında anöploidi görülebilir. Bu translokasyonlar oligozoospermik erkeklerde (%1.5) azozoospermik erkeklerde (%0.2) göre daha sık görülmektedir (1,26,27). En sık rastlanan Robertsonian translokasyonlar 13;14 ve 14;21 numaralı kromozomlar arasında gerçekleşmektedir (10). Robertsonian translokasyon taşıyıcılarında fertilitenin azalmasının nedeni translokasyonlu kromozomların mayoz sırasında eşleştiğinde trivalent bir yapı oluşturmasıdır. Spermatogenezde bu kromozomların ayrılması sırasında oluşan bozukluk oligozoospermiye neden olabilmektedir (2). Bu konsepsiyonlar genellikle düşük ile sonuçlanmasına rağmen, dengesiz gametlerin oranı ampirik riskten daha yüksektir. Yirmi dengeli Robertsonian translokasyon taşıyıcısının dengesiz gametlerinin oranının %3-36 arasında değiştiği rapor edilmiştir (28-30). Dengesiz gametlerin oranı her dengeli translokasyona özgüdür. Tüm olgularda bu riskin paternal kökenli trizomi 13 ve 21 ampirik riskinden (<2) daha yüksek olduğu belirlenmiştir (31).

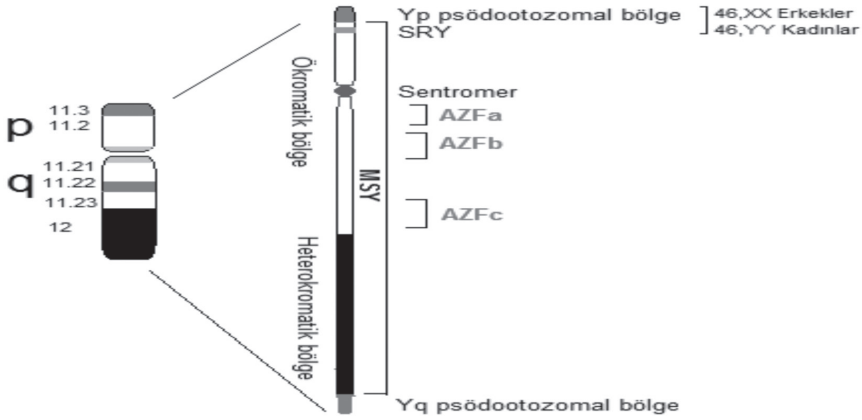
Resiprokal Translokasyonlar

Homolog olmayan iki kromozom (Otozomal kromozomlar, X ve Y kromozomları veya X/Y ve otozomal kromozom-

lar) arasında meydana gelen karşılıklı parça değişimine resiprokal translokasyon denilmektedir. Yeni doğanlardaki sıklığı %0.1 iken, oligozoospermik infertil erkeklerdeki sıklığı %0.7'dir. Oligozoospermik infertil erkeklerdeki sıklığı, azozoospermik infertil erkeklerle ve genel popülasyona göre daha yüksektir (26). Translokasyon kromozomlarının homolog kromozomları normaldir ve translokasyonun kırık noktaları aileye özgündür. Translokasyon taşıyıcıları genellikle fenotipik olarak normaldir, ancak bazen önemli bir genin işlevini bozması veya genin transloke olduğu bölgede bulunan promotör veya güçlendirici dizilerin bulunmasına bağlı olarak ifadesinin artması veya azalması (Pozisyon etkisi) söz konusu olabilir (32). Resiprokal translokasyon taşıyıcılarında %29-81 oranında görülen dengesiz sperm sayısı oranının Robertsonian translokasyon ve inversiyon taşıyıcılarındakilerden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (28-30). Translokasyon taşıyıcısı hastalarda mayoz sırasında normal bivalent oluşumunun engellenmesi mayozun bozulmasına, spermatogenezde maturasyon arrestine ve dengesiz gametlerin ortaya çıkmasına yol açar (33). Normal ve dengesiz gametlerin oranı translokasyonlu kromozomlara, translokasyona uğrayan bölgenin büyüklüğüne, kırık noktalarının yerleşimine ve heterokromatin kromozom bölgesinin bulunup bulunmasına bağlıdır (34).

46,XX Erkek Sendromu

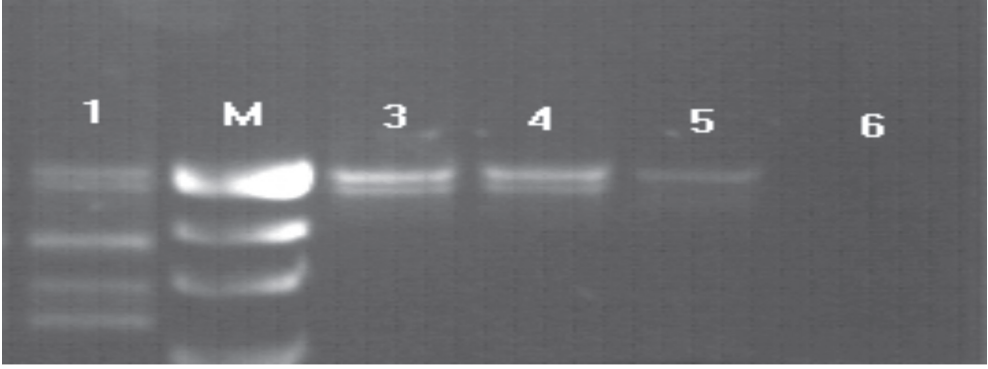
46,XX Cinsiyet Gelişiminin Testiküler Bozukluğu [46,XX Testicular Disorder of Sex Development; 46,XX Testicular DSD, 46,XX Erkek Sendromu (MIM 400045)] erkeklerdeki sıklığı 1/20000 olan ender bir anomalidir. 46,XX Erkek



Şekil 1. Y kromozomu

Sendromlu hastaların karyotiplerinde XY cinsiyet kromozomları yerine XX cinsiyet kromozomları bulunmaktadır. Paternal mayozda, X ve Y kromozomları kısa ve uzun kollarının distalinde yer alan ve psödootozomal bölge (Pseudoautosomal region, PAR) olarak adlandırılan bölgede eşleşerek rekombinasyon yapar (Şekil 1) (35,36). X ve Y kromozomlarının bu bölgelerdeki dizileri homoloji gösterir ve otozom çiftlerinde olduğu gibi I. Mayoz bölünmede homolog rekombinasyon gerçekleştirir. Y kromozomunun kısa kolunda yer alan ve erkek cinsiyeti gelişimi yönünde belirleyici role sahip, cinsiyet belirleyici gen (Sex-determining region Y; SRY) psödootozomal bölgenin yakınında yer almaktadır. Rekombinasyonun psödootozomal bölgenin dışına taşması durumunda X kromozomunun kısa koluna transloke olmuş Y kromozomu dizileri taşıyan erkekler gözlenir. Dolayısıyla, SRY geni baba tarafından aktarılan X kromozomu üzerinde yer almaktadır (37). SRY genin varlığı testis gelişimini tetiklese de gonadal gelişim bozulur ve Y kromozomun uzun kolunun olmaması nedeniyle spermatogenez oluşamaz.

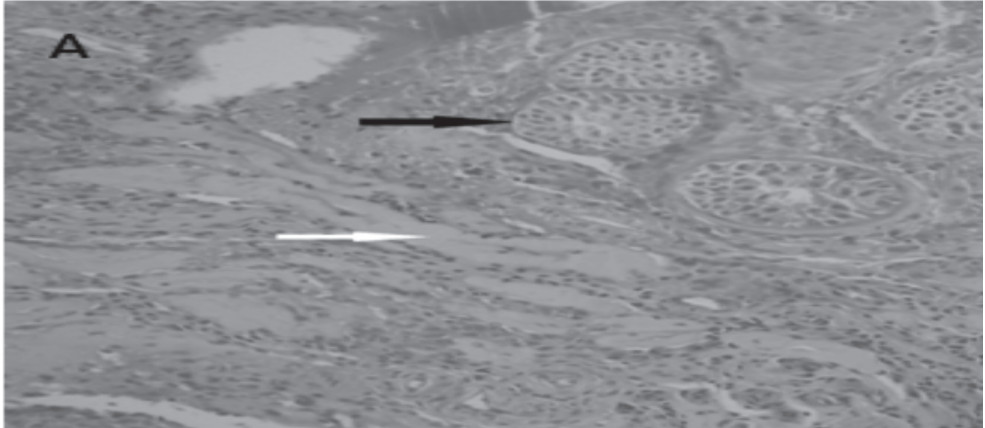
Testosteron üretiminin azlığına rağmen hastaların çoğu spontan olarak puberteye girerler ve genellikle puberte sonrası tanı alırlar. Erkek dış genital sistemi normal olabileceği gibi ender olarak ta olsa ambigüus genitalya gözlenebilir. Tanı klinik bulgular, hormonal değerlendirme, sitogenetik ve moleküler genetik (SRY pozitif/negatif değerlendirme) (Şekil 2) analiz sonuçları ile konulur (36). Genellikle pubik kıllanma ve penis büyüklüğü normal olup testisler atrofiktir. Mülleryen yapılar gözlenmez, seminifer tübüllerde hiyalinizasyon, hipospadias, jinekomasti ve azospermi gözlenir (38). Hormon profili genellikle testiküler yetmezliğe bağlı sekonder hipergonadotropik hipogonadizm göstermektedir. Sitogenetik analiz ise 46,XX karyotipini göstermektedir. 46,XX karyotipli erkeklerin yaklaşık %80'i SRY pozitif ve geriye kalanlar ise SRY negatiftir. SRY pozitif hastalar puberte sonrası normalden daha kısa boy, jinekomasti, küçük testisler ve azospermi ile karakterizedir (39). Testiküler biyopsi seminifer tübüllerin sayı ve büyüklüğünün azaldığını, tübüllerde belirgin membran kalınlaşmasının olduğunu, seminifer tübülün



Şekil 2. Y kromozomu mikrodelsiyonu multipleks PCR sonuçları. 1 numaralı kuyuda normal bir erkeğin sY 14 (SRY), ZFX/Y, sY 254, sY 86, sY 127 bölgelerinin amplifikasyon sonuçları görülmekte; 2 numaralı kuyuda moleküler belirteç (pBR322 DNA/BsuRI) yer almakta; 3 ve 4 numaralı kuyularda 46,XX erkeklere ait sadece SRY ve ZFX/Y bölgesi amplifikasyon sonuçları görülmekte ancak Yq bölgesine ait amplifikasyon gözlenmemekte; 5 numaralı kuyuda kadın kontrole ait ZFX/Y parçacığının amplifikasyonu görülürken SRY bölgesine ait parçacık görülmemekte; 6 numaralı kuyu negatif kontrolde (DNA ilave edilmemiştir) amplifikasyon görülmemektedir.

sadece Sertoli hücrelerinden oluştuğunu ve germ hücre aplazisini göstermektedir (Şekil 3). Testosteron yetmezliğine bağlı libido azalması, erektil disfonksiyon, sekonder cinsiyet karakterlerinde azalma,

kas kitlesinin azalıp yağ oranında artma, osteopeni ve depresyon gözlenebilir. Testosteron replasman tedavisi virilizasyonu sağlarken, jinekomastiyi engellemez ve bazı olgularda jinekomasti için



Şekil 3. 46,XX SRY pozitif hastanın testis doku biyopsisinin histopatolojik incelemesi. Testis parankiminde seminifer tübüllerin belirgin olarak azaldığı izlenmektedir. Natürleri seçilebilen seminifer tübüllerin (siyah ok) lümenlerinde yalnızca sertoli hücreleri mevcuttur. Seminifer tübüllerin büyük bölümünde ise belirgin hiyalinize membran kalınlaşması (beyaz ok) gözlenmektedir (H&Ex200) (Dr. Oğuz Aydın'ın izniyle).

cerrahi tedavi gerekmektedir. SRY negatif hastalar ise penoskrotal hipospadias ve kriptorşidizm gibi ambigius genitalya ile doğarlar ve tedavi edilmedikleri takdirde hemen tümünde puberte döneminde jinekomasti gelişir (36). 46,XX SRY negatif erkek fenotipine DAX1 ve SOX9 genleri mutasyonlarının yol açabileceği bildirilmektedir (40).

İnversiyonlar

Kromozomda iki kırık meydana gelmesi ve kırıklar arasındaki bölgenin ters dönecek yeniden olduğu bölgeye yerleşmesi sonucu oluşur. İnversiyonun sentromeri kapsamaması durumu perisentrik, kapsamaması durumu ise parasentrik inversiyon olarak adlandırılır. Genellikle inversiyonların çoğu tesadüfen tanı almakta olup zararsız ve polimorfiktirler. Bunlara toplumda %1 sıklıkla görülen 9 numaralı kromozomun perisentrik inversiyonu örnek olarak verilebilir. Ancak inversiyonlar bulunduğu kromozoma, kromozomdaki yerleşimine ve büyüklüğüne bağlı olarak patolojik sonuçlar da oluşturabilirler. Yenidoğanlarla karşılaştırıldığında infertil erkeklerde inversiyon 13 kat daha fazla görülmektedir. Mayozda kromozom eşleşmesi sırasında anormal halka oluşumuna, mayozun bozulmasına, kromozomda delesyon ve duplikasyonların oluşmasına yol açarak germ hücrelerinin arrestine veya yüksek oranda anöploidi içeren sperm hücrelerinin oluşumuna neden olur (33,41,42). Ayrıca tek hücre polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) incelemelerinde bu hücrelerde rekombinasyonun azalarak mayozun bozulduğu ve hücrelerin apoptoza uğraması nedeniyle sperm sayısının azaldığı ortaya konulmuştur (43). Kromozom 1, 3, 5, 6 ve 10'da yer alan inversiyonların sperm üretme kapasitesini

%1-54 oranında azaltarak infertiliteye yol açtığı bildirilmiştir (27).

Marker Kromozomlar

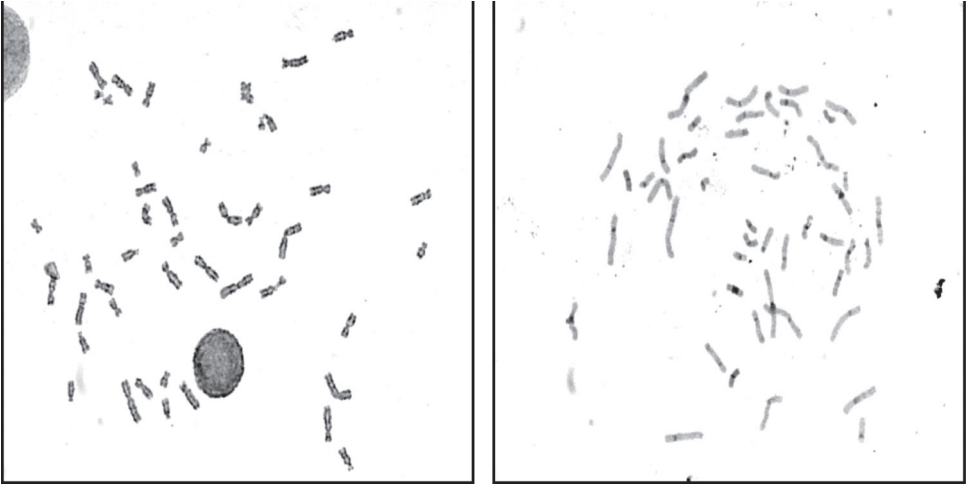
Normal kromozom kuruluşunun yanı sıra konvansiyonel yöntemlerle tanımlanamayan, genellikle küçük ve yapısal olarak anormal kabul edilen kromozomlara marker kromozom denir. İnfertil erkeklerde marker kromozomlar 8 kat daha fazla görülmektedir (44).

Y Kromozomu Yapısal Bozuklukları

İzodisentrik Y Kromozomları

Y kromozomunda yer alan amplikonik diziler Y kromozomunda yapısal bozukluklara yol açmaktadır. Bu diziler, rekombinasyonun meydana geldiği sıcak noktalar ve birleşmeye yol açarak iki sentromerli izodisentrik (idic) Y kromozomunun meydana gelmesine yol açarlar (45). İzodisentrik Y kromozomları kısa veya uzun kollarından birleşmelerine göre farklı sonuçlar doğururlar.

- 1. idicYq Kromozomu:** Y kromozomunun kısa kollarının kırılması ve uzun kollarının birleşmesi sonucu meydana gelirler. Y kromozomun uzun kolları sağlamdır. SRY geninin kaybı nedeniyle XY gonadal disgenезe veya cinsiyet dönüşümüne neden olmaktadır.
- 2. idicYp Kromozomu:** Y kromozomunun uzun kollarının kırılması ve kısa kolların birleşmesi sonucu meydana gelirler. idicYp kromozomuna, idicYq kromozomuna nazaran daha sık rastlanmaktadır ve infertil erkeklerde Y kromozomu mikrolelesyonları ile birlikte görülebilmektedir (Şekil 4).



a.

b.

Şekil 4. a. G bant metafazları b. C bant metafazları, ok işaretleri idicY kromozomunu göstermektedir. idicY kromozomunun iki kısa ve iki uzun kolu bulunmaktadır.

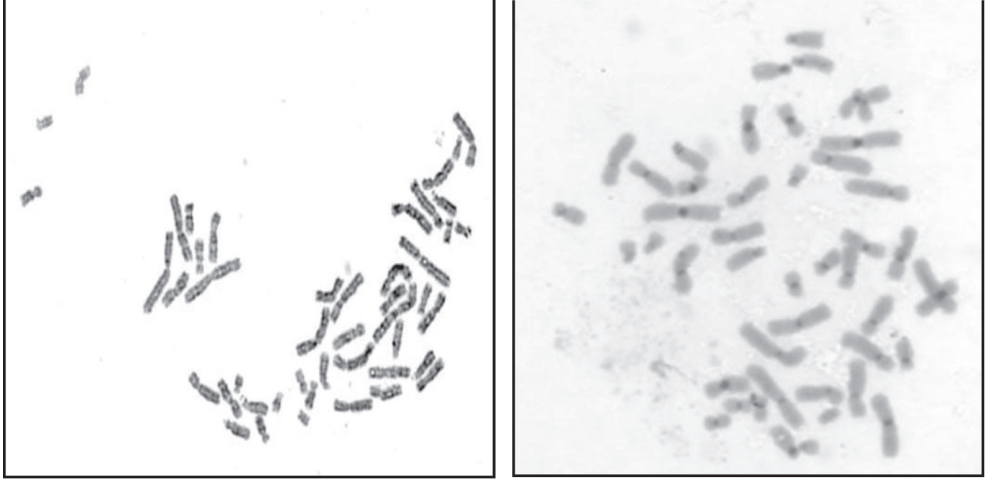
Y Kromozomu Delesyonları

Y kromozomunda yer alan tekrar dizileri delesyonlara yol açmaktadır. Y kromozomu mikrodelsyonları, Y kromozomunun yapısının ve stabilitesinin bozulmasına yol açmakta ve Y kromozomunun mitoz bölünmede kaybına neden olduğu düşünülmektedir (Şekil 5). Cinsiyet anomalisi ve/veya Turner Stigmata hastalarından 45,X/46,XY kromozom kuruluşu gösterenler arasında AZFc delesyonlarının oranı (%33) yüksektir (46). 45,X hücre hatlarının oluşumuna neden olan Yq mikrodelsyonları ve Y kromozomu instabilitesi arasındaki ilişkiyi destekleyen veriler bulunmaktadır (18,47). Ancak bu teorik riske rağmen Yq mikrodelsyonu gözlenen hastaların çocukları fenotipik olarak normaldir (48,49). Bunun nedeni düşük implantasyon hızı ve 45,X karyotipli embriyoların spontan abortus riskinin daha yüksek olmasıdır.

Interkromozomal Etki (ICE)

Yapısal bir kromozom bozukluğu, bazen bu bozukluğu kapsayan kromozomlar dışında başka kromozomlarda anöploidiye/kromozom anomalisine yol açarak infertiliteye neden olabilmektedir ve interkromozomal etki olarak adlandırılmaktadır (50-52). Resiprokal translokasyon taşıyıcılarında ve anormal semen parametreleri olan erkeklerde interkromozomal etki %67 oranında belirlenmiştir. Ancak oligozoospermi, astenozoospermi veya teratozoospermi gibi semen anomalileri olan hastaların spermelerinde kromozomal anomali sıklığı artmıştır (53,54). Dolayısıyla spermelerdeki kromozom anomalilerinin nedeni bireylerin translokasyon taşıyıcısı olması veya normal olmayan semen parametreleri de olabilir (51).

Preimplantasyon genetik tanı (Preimplantation genetic diagnosis, PGD) verilerinde; Robertsonian translokasyon



a.

b.

Şekil 5. Mozaik 45,X/46,X,delY karyotipli olgunun G (solda) ve C (sağda) bant metafazları, ok işaretleri normalden daha küçük olan ve hetekromatik alanı tamamen kaybolmuş Y kromozomunu göstermektedir. Metafazların bir bölümünde Y kromozomu gözlenmemiştir.

taşıyıcılarında interkromozomal etkiden kaynaklanan anöploidi riski ile ilgili çeşitli sonuçlar bildirilmiştir (55,56). Sonuç olarak, ICE'nin infertil erkeklerdeki bazı translokasyonlar için etkili olabileceği bildirilmektedir (51).

Karyotipi Normal Olan İnfertil Erkekler

ICSI'nin kullanılmaya başlanmasından sonra normal somatik karyotipi olan erkeklerde sperm kromozom anomali riskinin yüksek olduğu görülmüştür (51). Somatik hücrelerinde normal karyotipe sahip erkeklerin %6'sının spermatogenetik hücrelerinde mayotik bozukluklar görülmektedir (57,58). Fertil erkeklerdeki sperm anöploidi oranının %3-5 arasında değiştiği ve bu oranın infertil erkeklerde önemli derecede arttığı bildirilmiştir. Oligozoospermi, astenozoospermi veya teratozoospermi gibi farklı semen parametreleri olan hasta-

ların spermelerinde de anöploidi sıklığı artmıştır (14,30,59).

Y Kromozomu

Y Kromozomu Mikrodelesyonları

Y kromozomunun yapısı ve cinsiyet gelişimindeki rolü, moleküler ve genomik düzeyde gösterilmiştir. Y kromozomu yaklaşık 60 milyon baz çiftinden oluşan, kısa (Yp) ve uzun (Yq) kollar içerir. Cinsiyet belirleyici bölge (SRY) Y kromozomunun kısa kolu üzerinde yer almaktadır ve bipotansiyel gonadın geleceğinin belirlenmesinde rol almaktadır (60). Y kromozomu, erkek yönünde farklılaşmayı sağlamanın yanı sıra spermatogenezde de önemlidir. Azoospermi ve Y kromozomun uzun kolu arasında ilişki ilk kez Tiepolo ve Zuffardi tarafından 1976 yılında ortaya konulmuştur (61). Uzun yıllar, Y kromozomunda yer alan

erkeğe özgü bölgenin (Male-specific region of the Y chromosome: MSY) gen içeriğinin az olduğu düşünülmekteydi. Ancak, 2003 yılında Y kromozomunun DNA dizisinin yayınlanmasıyla MSY bölgesinin biyolojik ve tıbbi anlamı ortaya konuldu. Gen içeriği bakımından fakir olduğu düşünülen bu bölgenin, tam tersine gen içeriği açısından sanıldığından daha zengin olduğu ve sperm üretimi gibi önemli biyolojik işlevleri olan genlerin burada yer aldığı anlaşılmıştır. Y kromozomu psödootozomal (PAR1 ve PAR2), X kromozomundan aktarılan, X kromozomundan dejenerasyona uğrayan, amplikonik (Çoğalan diziler) ve heterokromatik bölümlerinden oluşmaktadır (62). PAR1 ve PAR2, X ve Y kromozomlarının terminal bölgelerinde yer alan ve erkek mayozunda rekombinasyon geçiren bölgelerdir. Y kromozomunun geriye kalan bölgesi homolog eşleniği bulunmaması nedeniyle rekombinasyon geçirmemektedir. Bu nedenle, MSY bölgesi sadece germ hücreleri aracılığı ile babadan erkek çocuğa kalıtılmaktadır (63) (Şekil 1).

MSY Bölgesi

X Kromozomundan Aktarılan Bölge: X kromozomundan, Y kromozomuna aktarılan dizileri kapsamaktadır. Bu bölgede sadece iki gen yer almaktadır. Bu genlerden biri testiste, diğeri de beyinde ifade edilmektedir (60,64).

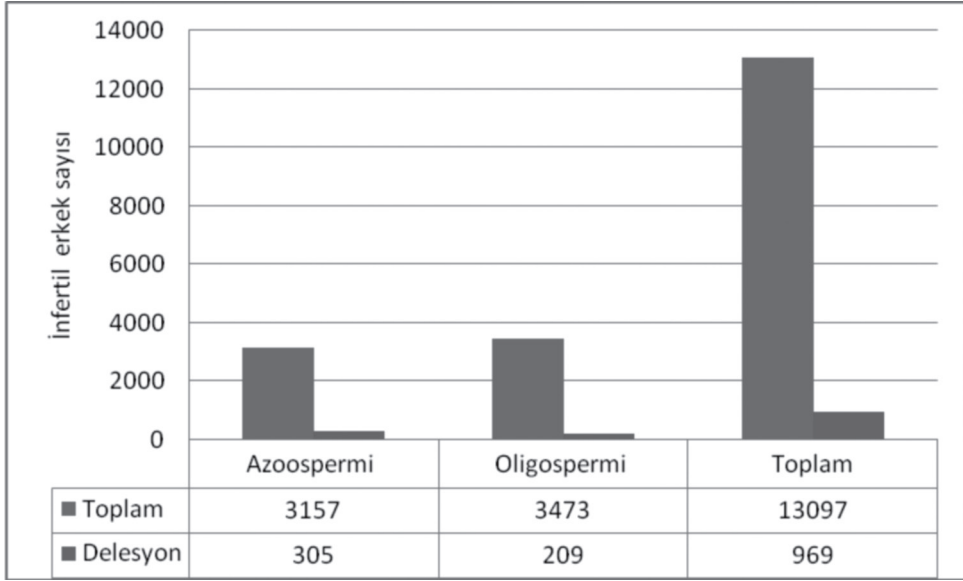
X Kromozomundan Dejenerasyona Uğrayan Bölge: Bu bölgede yer alan Y kromozomu dizileri X kromozomunun dizilerinin değişimiyle oluşmuştur. Bu bölgede insan vücudunun tüm bölgelerinde ifade edilen ve zorunlu yaşam genleri arasında yer alan 16 gen bulunmaktadır. SRY geni bu genler arasında yer almaktadır (65).

Amplikonik Bölge: Bu bölgede X kromozomundan aktarılan ve X kromozomunun dejenerasyona uğrayan bölgelerinden farklı olarak yüksek derecede tekrarlanan diziler yer almaktadır. Gen içeriği açısından zengindir ve burada yer alan genlerin özelleşmiş görevleri vardır. Bu bölgede yaklaşık olarak 60 tane gen bulunmaktadır. Bu genler primer olarak testiste ifade edilmektedir ve spermatogenez için özelleşmiştir. Tekrar dizileri sıklıkla kromatid ve kromatidler arası rekombinasyona adaydır ve delesyon ile duplikasyon ve inversiyonlara yol açarlar. Y kromozomunda meydana gelen bu değişimler de-novo olarak meydana gelmekte ve spermatogenez bozukluklarına yol açmaktadır (66-70).

Heterokromatik Bölge: Y kromozomunun uzun kolunun distalinde bulunmaktadır. Farklı erkek popülasyonlarında polimorfik özellik gösterir.

Ma ve arkadaşları ilk kez 1992 yılında Y kromozomunun uzun kolunda mikrodelesyon saptadıkları iki olguyu bildirmişlerdir (71). Bu tarihten sonra 13000 infertil olguyu kapsayan yaklaşık 90 çalışmada Y kromozomu mikrodelesyonu prevalansının azospermik erkeklerde %9.7 ve oligozoospermik erkeklerde ise %6.0 olduğu rapor edilmiştir (72) (Şekil 6).

Sperm gelişimi ve maturasyonundan Y kromozomunun uzun kolunda bulunan azospermik faktör (Azoospermia Factor Region; AZF) bölgesi sorumludur. AZF bölgesi, birbirleriyle kesişmeyen AZFa, AZFb ve AZFc alt bölgelerine ayrılır ve bu bölgeler sırasıyla Y kromozomunun uzun kolunun proksimal, orta ve distaline karşılık gelmektedir (73) (Şekil 1). Kent-First ve arkadaşları AZFb ile AZFc arasında yer alan, AZFd olarak adlandırdıkları ve spermatogenezde rol al-



Şekil 6. Y kromozomu mikrolelesyonu sıklığının azoospermik, oligozoospermik ve infertil erkeklerdeki dağılımı.

dığını düşündükleri dördüncü bir bölge yayınlamışlardır (74). Ancak daha sonra yapılan çalışmalar böyle bir bölgenin var olmadığını ortaya koymuştur (49).

Klinik olarak anlamlı delesyonlar, parsiyel ve/veya komplet olabileceği gibi AZF bölgelerinden birkaçını kapsayabilir. Bu delesyonlar azoospermi ve oligozoospermimin moleküler düzeydeki en sık görülen nedenleridir (Tablo 2) (75). Her AZF bölgesinde, spermatogenezde rol alan birden fazla gen bulunmaktadır. Y kromozomundaki DNA dizilerinin özelliğinden dolayı bu delesyonlar birden fazla genin ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Bu bölgelerde yer alan genlerin tamamının spermatogenezde rol alıp almadığı ve/veya spermatogenezdeki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Gene özgü delesyonun işlevi sadece AZFa bölgesinde yer alan *USP9Y* geni için belirlenmiştir. Bu genin spermatogenezde rolünün olma-

dığı, dolayısıyla rutin tanı testi olarak yapılmasına gerek duyulmadığı öne sürülmüştür (87). En sık görülen delesyonlar AZFc delesyonlarıdır ve sıklığı %69'dur. AZFb delesyonları %14, AZFa delesyonları %6 sıklıkla görülmektedir (72) (Şekil 7).

AZFc bölgesinde yer alan "gr/gr" olarak adlandırılan ve diğerleriyle karşılaştırıldığında daha yeni olan bir delesyon tanımlanmıştır (66). Bu delesyon AZFc bölgesinde yer alan genlerin yaklaşık yarısını ortadan kaldırarak bu bölgede yer alan genlerin dozajını etkiler. Beyaz ırkta bu delesyonlarla ilgili yapılan en geniş kapsamlı araştırma, gr/gr delesyon taşıyıcılarının, oligozoospermi geliştirme riskinin yaklaşık 8 kat arttığını göstermiştir (OR=7.9, %95 CI: 1.8-33.8; p<0,000) (88). Oligozoospermik erkeklerde gr/gr sıklığı yaklaşık olarak %4'tür. Metaanaliz sonuçları gr/gr delesyonlarının bozuk sperm üre-

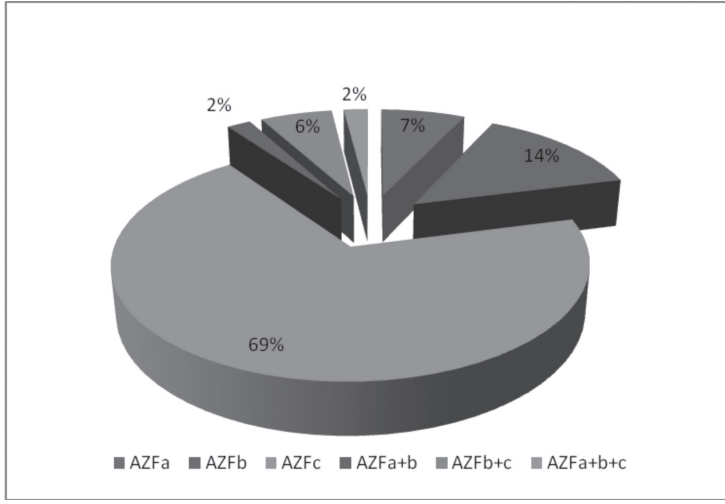
Tablo 2. İnfertil erkeklerde görülen AZF delesyonları ve fenotipik özellikleri

AZF Bölgesi	Fenotip	Yer alan başlıca genler	Kaynaklar
AZFa	SCOS Matür spermatozoa yoktur Azoospermi	<i>USP9Y, DDX3Y</i>	73,76,77,78
AZFb	Maturasyon arresti Azoospermi	32 gen ve ürünleri	67,79,80,81
AZFc	Heterojen fenotip Azoospermi↔şiddetli oligozoospermi	<i>DAZ, BPY2, CDY1, CSPG4LY, GOLGA2LY</i>	62,64,67,82,83
Parsiyel AZFc	Azoospermi↔Normospermi	<i>DAZ</i> geninin bazı kopyaları, <i>BPY2, CDY1</i> ve bazı kodlamayan gen aileleri	62,72,84,85
AZFa+b	Azoospermi-SCOS-Şiddetli Oligozoospermi		66,67
AZFb+c	SCOS/Spermatogenetik Arrest Azoospermi	42 gen ve ürünleri	67,79,80,81
AZFa+b+c	Azoospermi-SCOS		66,67,86

timi için risk faktörü oluşturduğunu ortaya koymuştur (89,90). Ancak gr/gr delesyonlarıyla ilgili fenotip-genotip korelasyonu tam olarak kurulamamıştır. Anormal spermatogenezi olan erkeklerde görülme sıklığı %3-5 arasında iken, normospermik erkeklerde de çok düşük oranlarda (%0.5-1) saptanabilmektedir. Ayrıca, hem gr/gr delesyon sıklığı hem de fenotipik etkisi, Y kromozomunun kökenine bağlı olarak etnik farklılıklar göstermektedir. Bazı Y haplotiplerinde delesyon sabitlenmekte ve spermatogenez üzerinde olumsuz etkisi olmaktadır. Özellikle farklı etnik ve coğrafik populasyonlara hizmet veren laboratuvarlarda gr/gr delesyonlarının rutin taraması tartışmalı bir konudur (91). Yq delesyonlarının klinik önemi delesyon frekanslarının büyük farklılıklar göstermesi ve fertil erkeklerde de görülmesi

nedeniyle uzun zaman tartışılmıştır. On yıldan uzun süren klinik araştırmalar sonrasında Yq mikrodelesyonlar ile ilgili aşağıdaki bilgiler ortaya konulmuştur:

1. Yq mikrodelesyonlarının normospermik erkeklerde bulunmaması, Y kromozomu mikrodelesyonları ile spermatogenetik başarısızlık arasındaki sebep sonuç ilişkisini göstermektedir.
2. Y kromozomu mikrodelesyon sıklığı azospermik erkeklerde en yüksektir ve ikinci sırada oligozoospermik erkekler yer almaktadır.
3. Delesyonlar, > 5 milyon spermatozoa/ml üzerindeki sperm konsantrasyonunda son derece az (Yaklaşık %0.7 oranında) görülmektedir.
4. En sık görülen delesyonlar AZFc delesyonlarıdır ve sıklığı %69 (%65-70)'dur. AZFb delesyonları %14 ve



Şekil 7. Yq delesyonlarının AZF bölgelerine göre dağılımı (72).

AZFa delesyonları ise %6 sıklıkla görülmektedir (72) (Şekil 7). AZFb, AZFb+c ve AZFa+b+c toplam sıklığı ise %25-30 arasında değişmektedir.

- AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerinin tamamen delesyona uğraması sırasıyla Sertoli Cell Only Sendromu (SCOS), spermatogenik arrest, azospermi ve şiddetli oligozoospermi gibi değişebilen fenotipe yol açmaktadır (88) (Tablo 1).
- Klasik AZF delesyonları kriptoorşidizm ve testis kanseri riski ile ilgili bilgi vermemektedir (48,91).

Son yıllarda mikrodelsiyon analizi için çok sayıda yeni teknoloji geliştirilmiş ve kitler piyasaya sürülmüştür. Ancak bu yeni teknoloji ve kitler farklı sonuçların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Standardizasyonu sağlamak amacıyla 2004 yılında Yq mikrodelsiyon testleri için çalışılması gereken minimum sayıdaki bölge belirlenmiştir. Avrupa Androloji Akademisi (European Academy of Andrology; EAA) ve Moleküler Genetik Kalite Ağı (European Molecular Gene-

tics Quality Network; EMQN) işbirliği ile hazırlanan kılavuz, Y kromozomu mikrodelsiyon testlerinin daha homojen ve güvenilir olarak yapılabilmesi için gereken standardizasyonu sağlamaktadır (49,91). EAA kılavuzu klinik olarak anlamlı delesyonların %95'inden fazlasına tanı konulmasını sağlayan, Y kromozomu üzerinde bulunan dizi iliştilmiş bölgeler (Sequence tagged site; STS) için primer çiftlerini önermiştir. Önerilen primerler, X ve Y kromozomlarının kısa kollarına özgül kontrol parçacıklarının çoğaltılmasını sağlamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda mikrodelsiyon sıklığındaki farklılığın nedenlerinin, teknik sorunlar ve uygun olmayan marker seçiminden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (91). Y kromozomu mikrodelsiyon testinin en az iki marker eşliğinde çoklu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gerçekleştirilmesi gerektiği önerilmektedir. Her PCR, Y kromozomunun kısa kollarında bulunan SRY geni ve X ve Y kromozomlarında lokalize olan ZFX/ZFY genlerini içermelidir. Ayrıca her testte

pozitif (Fertil erkek), negatif (Normal kadın) ve DNA içermeyen (DNA yerine su konulan) üç kontrol bulunmalıdır (49,72,91).

Y kromozomu mikrodelesyonları, erkek çocuğa aktarıldığı için aileye mutlaka genetik danışma verilmelidir. Genellikle baba ve oğul aynı mikrodelesyona sahip olsa da (91-94) bazen oğulda daha büyük mikrodelesyonlar görülebilir (95). Ayrıca parsiyel AZFc delesyonlarının (gr/gr ve b2/b3) sonraki kuşakta AZFc'nin tamamının delesyonuna yol açabileceği düşünülmektedir (91,96). Doğan erkek çocuğun fenotipi ve spermatogenetik bozukluğun derecesi konusunda (Azoospermi ve oligozoospermi arasında değişmekte) önemli farklılıklar görülmekte ve önceden tahmin edilememektedir. Bunun başlıca nedenleri bireysel genetik farklılıklar ve üremeyi etkileyecek potansiyel çevresel faktörlerin varlığı olabilir. Komplet AZFc delesyonu olan hastaların spermleri cinsiyet kromozomu için önemli derecede nullizomiktir (19,97). Komplet AZFc delesyonu taşıyan babaların çocuklarında Turner Sendromu, ambigius genitalya ve cinsiyet kromozomu mozaisizmi gibi anomalilerin gözlenme olasılığı daha yüksek olabilmektedir. EAU'nun 2012 kılavuzu aşağıdaki sonuçları ortaya koymuştur (91):

1. Obstrüktif azoospermik infertil erkeklerde spermatogenezin normal olması nedeniyle ICSI uygulanmadan önce Y kromozomu mikrodelesyon testi yapmaya gerek yoktur.
2. Şiddetli spermatogenez bozukluğu (<5 milyon spermatozoa/ml) olan erkeklere tanısal ve prognostik amaçlarla Y kromozomu mikrodelesyon testi yapılması önerilmektedir (91,98). Y kromozomu mikrodeles-

yon testinin sonuçları verilecek olan genetik danışmada önemlidir.

3. AZFa ve AZFb'nin tamamını kapsayan delesyonların tanımlanması durumunda sperm bulma olasılığının oldukça düşük olması nedeniyle mikroskobik testiküler sperm ekstraksiyonuna (Mikro-TESE) gerek yoktur.
4. Bozuk sperm üretiminde anlamlı rolünün olduğu bildirilen gr/gr delesyonları fertilizasyon için bir risk faktörüdür ve prognostik değeri için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.
5. Erkeğin mikrodelesyon taşıyıcısı olduğu bir çift ICSI yaptırmak istemesi durumunda, genetik danışmada mikrodelesyonların oğullarına aktarılacağını ancak kızlarına aktarılmayacağı belirtilmelidir.
6. Mikrodelesyonu kalıtan oğulun komplet AZF delesyonları olması nedeniyle spermatogenez anormal olacaktır.

Sonuç

Non-obstrüktif azoospermik ve şiddetli oligozoospermik hastalara (Sperm sayısı <5 milyon/ml) karyotip ve Y kromozomu mikrodelesyon analizlerinin yapılması önerilmektedir. Y kromozomu mikrodelesyon analizi yapan laboratuvarlar Y kromozomu mikrodelesyon analizi için EAA/EMQN tarafından belirlenen standartlara uymalıdır (49,91). Kromozom anomalisi ve Y kromozomu mikrodelesyonu tespit edilen hastalara uygun genetik danışma verilmelidir. Y kromozomu mikrodelesyonu tespit edilen hastalara ICSI planlanıyor olması durumunda delesyonun oğullarına kalıtılırken, kızlarına kalıtılmayacağı açıklanmalıdır.

Kaynaklar

1. O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril*. 2010;93:1-12.
2. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online*. 2007;14:734-45.
3. Carrell DT. Contributions of spermatozoa to embryogenesis: assays to evaluate their genetic and epigenetic fitness. *Reprod Biomed Online*. 2008;16:474-84.
4. Yoshida A, Miura K, Shirai M. Cytogenetic survey of 1,007 infertile males. *Urol Int*. 1997;58:166-76.
5. Bhasin S, Mallidis C, Ma K. The genetic basis of infertility in men. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000;14:363-88.
6. Yatsenko AN, Yatsenko SA, Weedon JW, Lawrence AE, Patel A, Peacock S, Matzuk MM, Lamb DJ, Cheung SW, Lipshultz LI. Comprehensive 5-year study of cytogenetic aberrations in 668 infertile men. *J Urol*. 2010;183:1636-42.
7. Chandley AC. Genetic contribution to male infertility. *Hum Reprod*. 1998;13:76-83.
8. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*. 1996;11:1-24.
9. Kumtepe Y, Beyazyurek C, Cinar C, Ozbey I, Ozkan S, Cetinkaya K, Karlikaya G, Karagozlu H, Kahraman S. A genetic survey of 1935 Turkish men with severe male factor infertility. *Reprod Biomed Online*. 2009;18:465-74.
10. Huynh T, Mollard R, Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. *Hum Reprod Update*. 2002;8:183-98.
11. Bielanska M, Tan SL, Ao A. Fluorescence in-situ hybridization of sex chromosomes in spermatozoa and spare preimplantation embryos of a Klinefelter 46,XY/47,XXY male. *Hum Reprod*. 2000;15:440-4.
12. Mercier S, Morel F, Roux C, Clavequin MC, Bresson JL. Analysis of the sex chromosomal equipment in spermatozoa of a 47,XYY male using two-colour fluorescence in-situ hybridization. *Mol Hum Reprod*. 1996;2:485-8.
13. Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Userson Y, Cozzi J, Pelletier R, Sele B. Meiotic behaviour of sex chromosomes investigated by three-colour FISH on 35,142 sperm nuclei from two 47,XYY males. *Hum Genet*. 1997;99:407-12.
14. Shi Q, Martin RH. Spontaneous frequencies of aneuploid and diploid sperm in 10 normal Chinese men: assessed by multicolor fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet*. 2000;90:79-83.
15. Moretti E, Anichini C, Sartini B, Collodel G. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in an infertile 47, XYY man. *Andrologia*. 2007;39:229-34.
16. Wong EC, Ferguson KA, Chow V, Ma S. Sperm aneuploidy and meiotic sex chromosome configurations in an infertile XYY male. *Hum Reprod*. 2008;23:374-8.
17. Gonzalez-Merino E, Hans C, Abramowicz M, Englert Y, Emiliani S. Aneuploidy study in sperm and preimplantation embryos from nonmosaic 47,XYY men. *Fertil Steril*. 2007;88:600-6.
18. Patsalis PC, Skordis N, Sismani C, Kousoulidou L, Koumbaris G, Eftychi C, Stavrides G, Ioulianos A, Kitsiou-Tzeli S, Galla-Voumvouraki A, Kosmaidou Z, Hadjiathanasiou CG, McElreavey K. Identification of high frequency of Y chromosome deletions in patients with sex chromosome mosaicism and correlation with the clinical phenotype and Y-chromosome instability. *Am J Med Genet A*. 2005;135:145-9.
19. Jaruzelska J, Korcz A, Wojda A, Jedrzejczak P, Bierla J, Surmacz T, Pawelczyk L, Page DC, Kotecki M. Mosaicism for 45,X cell line may accentuate the severity of spermatogenic defects in men with AZFc deletion. *J Med Genet*. 2001;38:798-802.
20. Alvarez-Nava F, Puerta H. Y-chromosome microdeletions in 45,X/46,XY patients. *Am J Med Genet A*. 2006;140:1128-30.
21. Patsalis PC. Response to the Alvarez Nava and Puerta "Y-chromosome microdeletions in 45,X/46,XY patients". *Am J Med Genet A*. 2006;140:1251-2.
22. Alvarez-Nava F, Puerta H, Soto M, Pineda L, Temponi A. High incidence of Y-chromosome microdeletions in gonadal

- tissues from patients with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril*. 2008;89:458-60.
23. Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. *Hum Reprod Update*. 2008;14:379-90.
 24. Chandley AC, Maclean N, Edmond P, Fletcher J, Watson GS. Cytogenetics and infertility in man. II. Testicular histology and meiosis. *Ann Hum Genet*. 1976;40:165-76.
 25. Hendry WF, Polani PE, Pugh RC, Somerville IF, Wallace DM. 200 infertile males: correlation of chromosome, histological, endocrine and clinical studies. *Br J Urol*. 1975;47:899-908.
 26. Chantot-Bastarud S, Ravel C, Siffroi JP. Underlying karyotype abnormalities in IVF/ICSI patients. *Reprod Biomed Online*. 2008;16:514-22.
 27. Krausz C, Forti G. Clinical aspects of male infertility. *Results Probl Cell Differ*. 2000;28:1-21.
 28. Ferlin A, Garolla A, Foresta C. Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111:310-6.
 29. Sarrate Z, Blanco J, Anton E, Egozcue S, Egozcue J, Vidal F. FISH studies of chromosome abnormalities in germ cells and its relevance in reproductive counseling. *Asian J Androl*. 2005;7:227-36.
 30. Tempest HG. Meiotic recombination errors, the origin of sperm aneuploidy and clinical recommendations. *Syst Biol Reprod Med*. 2011;57:93-101.
 31. Harton GL, Tempest HG. Chromosomal disorders and male infertility. *Asian J Androl*. 2012;14:32-9.
 32. McLachlan RI, O'Bryan MK. Clinical Review#: State of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1013-24.
 33. Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin DK. The genetic basis of infertility. *Reproduction*. 2003;126:13-25.
 34. Egozcue J, Blanco J, Anton E, Egozcue S, Sarrate Z, Vidal F. Genetic analysis of sperm and implications of severe male infertility - a review. *Placenta*. 2003;24:62-5.
 35. De La Chapelle A. The etiology of maleness in XX men. *Hum Genet*. 1981;58:105-16.
 36. Vilain EJ. 46,XX Testicular Disorder of Sex Development. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2003.
 37. Ferguson-Smith MA. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 1966;288:475-6.
 38. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, McElreavey K, New MI. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:739-48.
 39. Gunes S, Asci R, Okten G, Atac F, Onat OE, Ogur G, Aydin O, Ozcelik T, Bagci H. Three Males with SRY-Positive 46,XX Testicular Disorder of Sex Development. *Syst Biol Reprod Med*. 2013.
 40. Kim JW, Bak CW, Chin MU, Cha DH, Yoon TK, Shim SH. SRY-negative 46,XX infertile male with Leydig cell hyperplasia: clinical, cytogenetic, and molecular analysis and review of the literature. *Fertil Steril*. 2010;94:753.
 41. Anton E, Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Sperm studies in heterozygote inversion carriers: a review. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111:297-304.
 42. Chantot-Bastarud S, Ravel C, Berthaut I, McElreavey K, Bouchard P, Mandelbaum J, Siffroi JP. Sperm-FISH analysis in a pericentric chromosome 1 inversion, 46,XY, inv(1)(p22q42), associated with infertility. *Mol Hum Reprod*. 2007;13:55-9.
 43. Chandley AC, McBeath S, Speed RM, Yors-ton L, Hargreave TB. Pericentric inversion in human chromosome 1 and the risk for male sterility. *J Med Genet*. 1987;24:325-34.
 44. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod*. 1991;6:245-50.
 45. Lange J, Skaletsky H, van Daalen SK, Embry SL, Korver CM, Brown LG, Oates RD, Silber S, Repping S, Page DC. Isodicentric Y chromosomes and sex disorders as byproducts of homologous recombination that maintains palindromes. *Cell* 2009;138:855-69.
 46. Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L, Taleb-Bekkouche F, Krausz C, McElreavey

- K. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet*. 2002;360:1222-4.
47. Le Bourhis C, Siffroi JP, McElreavey K, Dadoune JP. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. *Mol Hum Reprod*. 2000;6:688-93.
 48. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci*. 2006;11:3049-61.
 49. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl*. 2004;4:240-9.
 50. Aurias A, Prieur M, Dutrillaux B, Lejeune J. Systematic analysis of 95 reciprocal translocations of autosomes. *Hum Genet*. 1978;45:259-82.
 51. Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. *Hum Reprod Update*. 2008;14:379-90.
 52. Oliver-Bonet M, Benet J, Sun F, Navarro J, Abad C, Liehr T, Starke H, Greene C, Ko E, Martin RH. Meiotic studies in two human reciprocal translocations and their association with spermatogenic failure. *Hum Reprod*. 2005;20:683-8.
 53. Pang MG, Hoegerman SF, Cuticchia AJ, Moon SY, Doncel GF, Acosta AA, Kearns WG. Detection of aneuploidy for chromosomes 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 21, X and Y by fluorescence in-situ hybridization in spermatozoa from nine patients with ligoasthenoteratozoospermia undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1999;14:1266-73.
 54. Nishikawa N, Murakami I, Ikuta K, Suzumori K. Sex chromosomal analysis of spermatozoa from infertile men using fluorescence in situ hybridization. *J Assist Reprod Genet*. 2000;17:97-102.
 55. Scriven PN, Flinter FA, Braude PR, Ogilvie CM. Robertsonian translocations--reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 2001;16:2267-73.
 56. Munné S, Escudero T, Fischer J, Chen S, Hill J, Stelling JR, Estop A. Negligible interchromosomal effect in embryos of Robertsonian translocation carriers. *Reprod Biomed Online*. 2005;10:363-9.
 57. Egozcue S, Blanco J, Vendrell JM, García F, Veiga A, Aran B, Barri PN, Vidal F, Egozcue J. Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update*. 2000;6:93-105.
 58. Gianaroli L, Magli MC, Cavallini G, Crippa A, Nadalini M, Bernardini L, Menchini Fabris GF, Voliani S, Ferraretti AP. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. *Hum Reprod*. 2005;20:2140-52.
 59. Shi Q, Martin RH. Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction*. 2001;121:655-66.
 60. Wilhelm D, Palmer S, Koopman P. Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol Rev*. 2007;87:1-28.
 61. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet*. 1976;34:119-24.
 62. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*. 2003;423:825-37.
 63. Mangs HA, Morris BJ. The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. *Curr Genomics*. 2007;8:129-36.
 64. Lahn BT, Page DC. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science*. 1997;278:675-80.
 65. Hughes JF, Rozen S. Genomics and Genetics of Human and Primate Y Chromosomes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012.
 66. Repping S, Skaletsky H, Brown L, van Daalen SK, Korver CM, Pyntikova T. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet*. 2003;35:247-51.
 67. Repping S, van Daalen SK, Brown LG, Korver CM, Lange J, Marszalek JD. High mutation rates have driven extensive structural polymorphism among human Y chromosomes. *Nat Genet*. 2006;38:463-7.
 68. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, Minx PJ, Cordum HS, Waterston RH,

- Wilson RK. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat Genet.* 2001;29:279-86.
69. Balaresque P, Bowden GR, Parkin EJ, Omran GA, Heyer E, Quintana-Murci L. Dynamic nature of the proximal AZFc region of the human Y chromosome: multiple independent deletion and duplication events revealed by microsatellite analysis. *Hum Mutat.* 2008;29:1171-80.
 70. Giachini C, Nuti F, Turner DJ, Laface I, Xue Y, Daguin F, Forti G, Tyler-Smith C, Krausz C. TSPY1 copy number variation influences spermatogenesis and shows differences among Y lineages. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4016-22.
 71. Ma K, Sharkey A, Kirsch S, Vogt P, Keil R, Hargreave TB, McBeath S, Chandley AC. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome. *Hum Mol Genet.* 1992;1:29-33.
 72. Massart A, Lissens W, Tournaye H, Stouffs K. Genetic causes of spermatogenic failure. *Asian J Androl.* 2012;14:40-8.
 73. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet.* 1996;5:933-43.
 74. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Nolten W. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Molec Reprod Dev.* 1999;53:27-41.
 75. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci.* 2006;11:3049-61.
 76. Blanco P, Shlumukova M, Sargent CA, Jobling MA, Affara N, Hurles ME. Divergent outcomes of intrachromosomal recombination on the human Y chromosome: male infertility and recurrent polymorphism. *J Med Genet.* 2000;37:752-8.
 77. Kamp C, Hirschmann P, Voss H, Huellen K, Vogt PH. Two long homologous retroviral sequence blocks in proximal Yq11 cause AZFa microdeletions as a result of intrachromosomal recombination events. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2563-72.
 78. Sun C, Skaletsky H, Rozen S, Gromoll J, Nieschlag E, Oates R, Page DC. Deletions of azoospermia factor a (AZFa) region of human Y chromosome caused by recombination between HERV15 proviruses. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2291-6.
 79. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Z, Veck LL, Palermo GD, Schlegel PN. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod.* 1998;13:2812-5.
 80. Longepied G, Saut N, Aknin-Seifer I, Levy R, Frances AM, Metzler-Guillemain C, Guichaoua MR, Mitchell MJ. Complete deletion of the AZFb interval from the Y chromosome in an oligozoospermic man. *Hum Reprod.* 2010;25:2655-63.
 81. Repping S, Skaletsky H, Lange J, Silber S, Van Der Veen F, Oates RD, Page DC, Rozen S. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *Am J Hum Genet.* 2002;71:906-22.
 82. Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, Page DC. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet.* 1996;347:1290-3.
 83. Reijo R, Seligman J, Dinulos MB, Jaffe T, Brown LG, Disteché CM, Page DC. Mouse autosomal homolog of DAZ, a candidate male sterility gene in humans, is expressed in male germ cells before and after puberty. *Genomics.* 1996;35:346-52.
 84. Tüttelmann F, Rajpert-De Meyts E, Nieschlag E, Simoni M. Gene polymorphisms and male infertility--a meta-analysis and literature review. *Reprod Biomed Online.* 2007;15:643-58.
 85. Visser L, Westerveld GH, Korver CM, van Daalen SK, Hovingh SE, Rozen S, van der Veen F, Repping S. Y chromosome gr/gr deletions are a risk factor for low semen quality. *Hum Reprod.* 2009;24:2667-73.
 86. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detec-

- tion of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod.* 2003;18:1660-5.
87. Tyler-Smith C, Krausz C. The will-o'-the-wisp of genetics—hunting for the azoospermia factor gene. *N Engl J Med.* 2009;360:925-7.
88. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl.* 2003;26:70-5.
89. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, Haentjens P. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17:197-209.
90. Navarro-Costa P, Gonçalves J, Plancha CE. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update.* 2010;16:525-42.
91. Andreas J, Aleksander G, Herman T, Thorssten D, Zsolt K, Gert D, Csilla K. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility. 2012 Update.
92. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, Brown L, Page D, Carson R, Oates RD. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1997;12:503-8.
93. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, Page DC. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod.* 1998;13:3332-7.
94. Mau Kai C, Juul A, McElreavey K, Ottesen AM, Garn ID, Main KM, Loft A, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Andersen AN, Rajpert-De Meyts E. Sons conceived by assisted reproduction techniques inherit deletions in the azoospermia factor (AZF) region of the Y chromosome and the DAZ gene copy number. *Hum Reprod.* 2008;23:1669-78.
95. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, Guanciali Franchi P, Morizio E, Bombieri C, Mingarelli R, Sforza V, Frajese G, Tenaglia R, Palka G. A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet.* 1998;102:566-70.
96. Zhang F, Lu C, Li Z, Xie P, Xia Y, Zhu X, Wu B, Cai X, Wang X, Qian J, Wang X, Jin L. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *J Med Genet.* 2007;44:437-44.
97. Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C, Barbaux S, Quintana-Murci L, Kanafani S, Rouba H, Bujan L, Bourrouillou G, Seifer I, Boucher D, Fellous M, McElreavey K, Dadoune JP. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Hum Reprod.* 2000;15:2559-62.
98. Jarow J, Sigman M, Kolettis PN, Lipshultz LR, Nangia AK, Pins GS, Sandlow JI, Schlegel PN. The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement, Revised 2010.

Fertiliteyi Etkileyen Genital Yaralanmalar

Dr. Kerem Han Gözükara, Dr. Murat Bozlu

Ürogenital sistem muayenesi ve cinsel fonksiyonları normal olan bir çiftin ilk aylarda gebelik oranları düşük iken düzenli bir ilişkiyle bu oranlar ilk 6 aydan sonra %75-90'a kadar çıkmaktadır (1). Normal şartlar içerisinde gözlenen bu oranlar, erkeğin maruz kalacağı ürogenital travmalar sonucunda azalabilmektedir. İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde genel yaklaşım, tedavi edilebilir patolojilerin öncelikli olarak ortadan kaldırılmasıdır. Ürogenital sistemin travmaya bağlı yaralanmaları hastane başvurularının %2-10'unu oluşturmaktadır (2,3).

Ürogenital sistemin lokal travmalarında ileriye yönelik olarak üreme sağlığını ve testislerin fonksiyonlarını korumak önem taşımaktadır. Diğer taraftan genital sistemi de içine alan çoklu organ yaralanmalarında, öncelikli olarak hayatı tehdit eden durumlar hızla çözülmeli ve sonrasında üreme sağlığını korumaya yönelik plan yapılmalıdır. Genital sistem yaralanmalarında, organın sadece rekonstrüksiyonu değil, aynı zamanda fonksiyonlarının da korunması ve iyileştirilmesine yönelik yaklaşımlarda bulunmak gerekir. Fakat, bunun zamanlaması ve hangi koşullarda yapılabilece-

ğiyle ilgili çalışmalar ve literatür verileri yeterli değildir.

Yaralanma sonrasında fertilite sorunlarına yol açabilecek durumlar sıklıkla ejakülasyon bozuklukları, sperm üretimi ve iletim mekanizmalarının bozuklukları gibi problemlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Yine prostatektomilerden sonra görülen retrograd ejakülasyon, hidroselektomi ya da inguinal herni onarımları sırasında vaz deferens ve vasküler yaralanmalar gibi iyatrojenik yaralanmalar da fertilite sorunlarına neden olabilir.

Ürogenital yaralanmaların yarısına yakını dış genital organ yaralanmaları olup erkeklerde daha sık görülmektedir (2). Bunun nedeni, sadece anatomik farklılıklar değildir. Bununla ilişkili olarak, erkek popülasyonunda daha sık görülen şiddete maruziyet, agresif sporlar ve daha yüksek oranda motorlu taşıt kazaları genital yaralanmalara neden olabilir. Son yıllarda artan ateşli silahla yaralanmalar (%35) ve hayvan ısırıklarıyla da dış genital organlar zarar görebilmektedir (4-6). Genitoüriner travmalar sıklıkla 15-40 yaşları arasında görülürken, 10 yaş ve altında %5'ten daha az oranlarda görülmektedir (7).

Genital organ yaralanmaları, sıklıkla (%80) künt yaralanmalardır. Delici yaralanmalar %20 oranında olup; tüm delici genital yaralanmaların %40-60'ı dış genitalleri içermektedir (8,9). Erkeklerde genital yaralanmalar, sıklıkla tek taraflı olmaktadır. Çok düşük oranlarda (%1), çift taraflı skrotal veya testiküler yaralanmalar görülebilir (10). Delici testiküler yaralanmaların bir kısmında (%30) çift taraflı etkilenme söz konusu olabilir. Genellikle, delici aletlerle olan genital yaralanmalarda, çoklu organ yaralanmalarının da eş zamanlı görülebileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle ateşli silahlara bağlı oluşan dış genital yaralanmalarında %38'lere varan Hepatit B/C bulaşma riski yönünden sağlık personelinin dikkatli olması gerekmektedir (11).

Genital organ yaralanmalarından sonra ortaya çıkan erkek infertilitesinin en sık nedenlerinden biri testiküler yetmezliktir. Özellikle tıbbi öykü alırken yaralanma öyküsü, geçirilmiş cerrahiler ile skrotumda ani gelişen şişme ve ağrının varlığı mutlaka sorgulanmalıdır. Geçirilmiş yaralanma sonrasında, semen analizinde hacmin 1.5 ml'den az olması ve pH'nın asidik olması duktal patolojileri düşündürürken; azalmış testosteron ve inhibin B seviyeleri ile yüksek follikül uyarıcı hormon (FSH) bulguları testiküler yetmezliği desteklemektedir. Serumda artmış antisperm antikor varlığı da tunika bütünlüğünün dolayısı ile kan testis bariyerinin bozulduğunu düşündürülebilir.

Spermatik Kord Torsiyonu

Spermatik kord torsiyonu 25 yaş altında 1/4000 sıklıkla görülen ve acil tedavi gerektiren bir durumdur (12). Bilinen gerçek; testiste gelişen iskemi/reperfüzyon hasarının oluşması ve süresinin fertili-

teyi etkilediğidir. Genellikle, ilk 6 saat içinde yapılan müdahalelerde sonuç yüz güldürücüdür. Tartışmalı olmakla beraber yapılan çalışmalar, tek taraflı testis torsiyonu olan hastaların karşı taraf testislerinde de endokrin ve egzokrin fonksiyonlarda hasar olabileceğini göstermektedir (13,14).

Testis torsiyonunun fertilité üzerine etkileri ve mekanizmaları günümüzde halen araştırılan bir konudur. Marco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, testiküler detorsiyon uygulanan grupla orşiektomi yapılan grubun sperm sayıları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (15). Bu çalışmada, detorsiyon uygulanan grupta morfolojik anomalilerde artış, hareketlilik ve endokrin fonksiyonlarda bozulma belirgin olarak izlenmiştir. Karşı testisin etkilenebildiğini gösteren diğer durum otoimmün mekanizmalardır. Özellikle, otoimmün mekanizmalarla karşı testiste de kan akımının azaldığı gösterilmiştir (16). Kan akımındaki bu azalma fertilité potansiyelindeki azalma ile doğru orantılı olabilir.

Antisperm antikorlarının doğal yollardan fertilizasyon üzerine olumsuz etkileri gösterilmişken; invitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazik sperm injeksiyonu (ICSI) uygulananlarda gebeliğe etkisi olmadığı gösterilmiştir (17). Yine de testis kan bariyerinin bozulmasından sonra spermatogenezde gelişen patolojilerin antisperm antikorları, iskemi/reperfüzyon hasarı ya da her ikisine bağlı olup olmadığı tartışmalıdır (18).

Testis torsiyonlu hastaların sperm parametrelerine bakıldığında; sperm yoğunluğu ve motilitenin etkilendiği gösterilmiştir (19). Testiküler iskemiye bağlı gelişen tübüler hasar nedeniyle gelişen FSH seviyelerindeki bozulma, sperm yoğunluğundaki patolojilerin nedeni

olabilir (20). Testis torsiyonunda gelişen vaz deferens sıkışması ve kontraktilesinin bozulması da subfertiliteyi açıklayan nedenler arasındadır (21).

Vaz Deferens Yaralanmaları

Vaz deferens yaralanmalarına sekonder gelişen fertilitiy sorunu çözülebilir patolojilerdendir. Vaz deferensin tek taraflı yaralanmaları, tam olarak açıklanamayan bir mekanizmayla karşı testiste hasara yol açabilmektedir (22). Genellikle kabul edilen neden, sempatik refleksi arkına bağlı gelişen vazospazm ve hipoksi oluşumudur (23,24). Testiküler dokuda oksijen azalarak hipoksik belirteçler yükselmektedir (25). İnguinal herni onarımı sonrasında da vaz deferens iyatrojenik olarak yaralanabilir. Bu durumlarda, obstrüktif azospermi gelişebilir ve onarım için vazovazostomi gerekebilir. Bir diğer iyatrojenik neden hidroselektomi sırasında vaz deferenslerin yaralanmasıdır. Bu yaralanma, kesilme veya baskı şeklinde olabilir (26). Özellikle anatomik yapıların bozulduğu ve vaz deferensin kese duvarına yakın olduğu hidrosellerde yaralanma riski yüksektir (27). Yapılan deneysel çalışmalar, vaz deferense yapılan cerrahi yaralanmaların spermatik granülom oluşumuna bağlı olarak fertilitiyi etkilediğini göstermektedir (28).

Çocukluk çağında geçirilmiş inguinal herni onarımı öyküsü olan subfertil erkeklerin yaklaşık 1/3'ünde tek taraflı vaz deferens obstrüksiyonu görülebilir (29). Testis ve vaz deferensin birlikte etkilendiği yaralanmalarda, ileride yapılması planlanan rekonstrüktif cerrahinin kolay olması için, vaz deferens uçları aborbe olmayan sütürlerle bağlanmalıdır. Erkek kontrasepsiyonu için yapılan vazektominin uzun dönem etkileri arasında kronik ağrı ve testis işlevlerinde

bozulma olabilir. Vazektomi sonrası kan testis bariyeri %60-80 oranlarında bozulabilir.

Üretra ve Penis Yaralanmaları

Erkek üretrası anatomik olarak ön (Bulber ve penil) ve arka (Prostatik ve membranöz) üretra olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Arka üretra yaralanmaları, %90 oranında künt travmalarla olurken, pelvis kırığı olan erkeklerin %4-19'unda uretral yaralanma da eşlik eder. Arka üretra yaralanmalarının %25'inde esneme, %25'inde kısmi yırtılma ve %50'sinde de tam kopma izlenirken; yaralanma sonrası olguların %60'ında erektil disfonksiyon izlenebilmektedir (30-32). Buradaki patoloji, genelde çift taraflı kavernoza sinir hasarı ve damarsal patolojilere bağlıdır (33). Ön üretradaki delici yaralanmalar, daha çok ateşli silahlarla oluşurken, buna testis ve penis yaralanmaları da eşlik edebilir. Travmayla birlikte uretral meada kanama, şişlik, hematom ve ağrı olur.

Erkeklerde, penis üzerine yapılan direk basınç penil fraktüre neden olabilir. Sıklıkla penisin vajenden kayarak çıkması, perine veya pubise çarpması sonucu fraktür gelişir. Penil fraktürlerin %10-22'sine korpus spongiozum veya üretra yaralanması eşlik edebilir (34). Penil fraktürde tipik kırılma sesi, ağrı ve ani detümesans (Ereksiyon kaybı) gelişir. Hematoma bağlı olarak peniste ani şişme görülür. Buck fasiyasının rüptürüne bağlı olarak abdominal duvarda hematoma görülebilir. Penil fraktür sonrasında gelişebilecek erektil disfonksiyon, indirekt yoldan fertilitiy problemlerine yol açabilmektedir.

Pelvis kırıkları sonrası arka üretrada yaralanma olan ve üretroplasti yapılan hastaların değerlendirildiği bir çalışma-

Tablo 1. Posterior ürethroplastisi sonrası semen analizi sonuçları

Hasta	Hacim, ml	pH	Hareketlilik, %	Total Sayı, milyon, nd >40	Sayı/ml, milyon, nd >20
1	0.5	8.5	76	47.5	31.7
2	2	8	54	130	65
3	5	8.3	60	187	37.4
4	2.8	7.8	64	77.5	27.7
5	3.2	8.3	50	163	50.9
6	3.1	8	70	91.1	2.49
7	0.5	7.5	68	39,7	79.4
8	2	7.8	72	64	32
9	1.5	7.4	40	935	623.3
10	2	8.3	40	35.4	17.7
11	22.5	8	23	2.8	1.1
12	1	8.3	7	0.3	0.3
13	M			A/P	*
14	¥				
15	§				
16					P
17					P
18					P
19					P

Anormal sonuçlar kalın; nd, normal değerler, * sperm analizi için yetersiz miktar, ¥ TESE ve IVF/ICSI sonrası ikiz, § Anti-sperm antikörları, iki siklus IVF/ICSI başarısızlığı, P doğal yolla gebelik, M, Minimal, A/P Aşırı miktar.

da, semen analizleri ve fertilitte sonuçları incelenmiştir (35). Bu çalışmada, tüm hastalarda antegrad ejakülasyon olmasına rağmen; olguların %32'sinde infertilitte veya anormal sperm değerleri saptanmıştır (Tablo 1).

Diğer bir çalışmada, uretral darlığı olan hastaların ürethroplastisi ve sonrasında uretral dilatasyon gibi gerekli tedaviler yapıldıktan sonra %5 olan fertilitte potansiyeli %80'lere kadar iyileşme göstermiştir (36).

Testis Yaralanmaları

Testisler, olası bir travmaya karşı genellikle tunika albuginea tarafından korunurlar. Testisin skrotumdan ayrılmasıyla karakterize olan avülsiyon; sık görülmemekle beraber hayvan ısırığı (37), ateşli silah yaralanmaları (38) ve kendine zarar verme sonrasında oluşabilir (39). Testis avülsiyonuna, yaralanmanın şiddetine bağlı olarak spermatik kord yaralanması da eşlik edebilir. Yaralanmanın olduğu tarafta skrotal şişlik,

ekimoz ve ani ağrıyla beraber bulantı ve kusma gözlenebilir. Skrotuma künt travma sonrası testislerde yaralanma oranı %50'lere kadar çıkar ve genelde tek taraflıdır (40,41). Delici skrotal yaralanmalarda, iki taraflı testiküler yaralanma daha sık gözlenir (%31).

Testisler iskemik olaylara karşı diğer genital organlardan daha hassastır. Bu nedenle olası yaralanmalarda revaskülarizasyonla testisin fonksiyonlarının korunması önem kazanmaktadır. Testis yaralanmalarında, 24 saatlik iskemi gelişimi hem endokrin hem de egzokrin fonksiyonları etkileyebilmektedir. Genellikle, bir saatlik iskemiden sonra geri dönüşsüz hasar başlayabilir (42). Bununla beraber, çalışmaların çoğu, fonksiyonların korunması açısından testisi çıkarmaktansa kurtarıcı bir tedaviyi önermektedir (43,44). Acil orşiektomi yapılan ve kurtarıcı cerrahi uygulanan hasta gruplarının fertilitiyeye kapasitelerinin değerlendirildiği retrospektif bir analizde; kurtarıcı cerrahi uygulanan grupta seminal ve endokrin fonksiyonların korunduğu, acil orşiektomi yapılanlarda ise sperm miktarı ve motilitesinde azalmayla FSH ve luteinize edici hormon (LH) değerlerinde artış saptanmıştır (45).

İki taraflı testiküler yaralanmalarda, fertilitiyeyi sürdürebilmek için mümkün olduğu kadar testiküler dokunun korunması hedeflenmektedir (10). Oluşan hematomaın erken dönemde boşaltılması, intratestiküler basınç artışına bağlı gelişebilecek testiküler atrofiyi engellemek için önemlidir. Erken dönemde yapılan girişimlerde testislerin korunma şansı yüksekken (%90); geç dönemlerde orşiektomi gereksinimi %45'e kadar çıkabilmektedir.

Testis tunikasından dışarı çıkmış doku devitalize (İşlevsiz) sayılır ve bu

dokunun tekrar içeri itilmesi testis içinde yüksek basınçlı nekroza neden olabilir. İnfertilite riski yönünden testis kan bariyerinin bozulması da önemli bir faktördür. Antisperm antikor oluşumunun yanı sıra, teratoospermi, ağır oligospermi ve etkilenen testiste uzun dönemde atrofi gelişebildiği gösterilmiştir (46). Uzun dönem takibi olan bir çalışmada, Leydig hücrelerinin korunmasının hormonal aktiviteyi koruduğu, tübüllerde yeterli sperm üretimi olsa da tübül drenajının etkilendiği ve epididim ile iletimin bozulduğu gösterilmiştir (2,40).

Testiste doku kaybı veya fonksiyonu bozukluğu sonrası somatik gelişimin korunması için hormonal replasmana ihtiyaç olabilir. Total serum testosteron seviyesi etkilenmemişse replasman tedavisine gerek yoktur. Total serum testosteron seviyesinin azaldığı durumlarda, hastanın var olan semptomlarının şiddeti ile replasman tedavisinden yarar görme oranı paraleldir.

Prostatektomiler

Prostatektomi operasyonlarından sonra en sık görülen ve fertilitiyeyi etkileyen sorun ejakülasyonla ilgili problemlerdir. Retrograd ejakülasyon, ejakülatın mesane boynunu geçerek mesaneye geri kaçması ve antegrad ejakülasyonun tamamen ya da kısmen kaybolmasıdır. Ejekülat miktarının 1 ml'den az olması durumunda retrograd ejakülasyon ya da emisyon bozukluğundan bahsedilebilir. Emisyon bozukluğu ile retrograd ejakülasyon ayrımı doğru yapılmalıdır. Emisyon bozukluğunda, ejakülasyon sonrası idrar tetkikinde sperm izlenmez. Retrograd ejakülasyonda ise idrar tetkikinde sperm elde edilebilir.

Retrograd ejakülasyona en sık neden olan cerrahi uygulama prostatektomi-

lerdir. Mesane boynunu içine alan açık prostatektomilerde retrograd ejakülasyon oranı %80-90 civarındadır. Transuretral rezeksiyon ile oluşan retrograd ejakülasyon ya da azalmış ejakülasyon oranları %15-50 olarak bildirilmiştir. Cerrahi sonrası oluşan retrograd ejakülasyonda, medikal tedavi genellikle başarısızdır (47). Mesane boyununun etkilenmediği düşünülen hastalarda efedrin sülfat, psödoefedrin ve imipramin ile antegrad ejakülasyon sağlanabilir (48).

Medikal tedavinin yetersiz olduğu durumlarda, yardımcı üreme teknikleri kullanılabilir. Mesane idrarından elde edilen spermelerin ICSI ve IVF için kullanılmasıyla fertilité sağlanabilir (49). Bu yöntemlerle başarı oranı ortalama %38.5'dir (50). İdrarda sperm hücreleri canlılığını koruyamaz. Bunun için idrarın alkalileştirilmesi (pH 7.2-7.8) ve ozmolalitesinin (200-300 mOsmol/kg) ayarlanması gerekir. Genellikle ejakülasyondan 2 saat önce ve sonra oral yolla sodyum bikarbonat ve ozmolalitenin ayarlanması için de sıvı alımı gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Sigman M, Jarow JP. Male Infertility, Campbell-Walsh Urology, 9th Edition. Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;609.
2. Brandes SB, Buckman RF, Chelsky MJ, et al. External genitalia gunshot wounds: a ten-year experience with fifty-six cases. J Trauma. 1995;39:266-71.
3. Tucak A, Lukacevic T, Kuvezdic H, et al. Urogenital wounds during the war in Croatia in 1991/1992. J Urol. 1995;153:121-2.
4. Tiguert R, Harb JF, Hurley PM, et al. Management of shotgun injuries to the pelvis and lower genitourinary system. Urology. 2000;55:193-7.
5. Jolly BB, Sharma SK, Vaidyanathan S, et al. Gunshot wounds of the male dış genitalia. Urol Int. 1994;53:92-6.
6. Bertini JE, Corriere JN. The etiology and management of genital injuries. J Trauma. 1988;28:1278-81.
7. Djakovic N, Plas E, Martínez-Piñero L, Lynch Th, Mor Y, Santucci RA. The updated guidelines on Urological Trauma. European Association of Urology. 2009;51-5.
8. Selikowitz SM. Penetrating high-velocity genitourinary injuries. Part I. Statistics mechanism and renal wounds. Urology. 1977;9:371-6.
9. Phonsombat S, Master VA, McAninch JW. Penetrating external genitalia trauma: a 30-year single institution experience. J Urology. 2008;180:192-5.
10. Cass AS, Ferrara L, Wolpert J, et al. Bilateral testicular injury from external trauma. J Urol. 1988;140:1435-6.
11. Cline KJ, Mata JA, Venable DD, et al. Penetrating trauma to the male external genitalia. J Trauma. 1998;44:492-4.
12. Sigman M, Jarow JP. Male Infertility, Campbell-Walsh Urology, 9th Edition. Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;641.
13. Thomas WE, Cooper MJ, Crane GA, et al. Testicular exocrine malfunction after torsion. Lancet. 1984;2:1357-60.
14. Anderson MJ, Dunn JK, Lipschultz LI, et al. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. J Urol. 1992;147:1545-50.
15. Marco A, Arap, Fabio C. Vicentini, et al. Late Hormonal Levels, Semen Parameters, and Presence of Antisperm Antibodies in Patients Treated for Testicular Torsion. J Androl. 2007;28:528-32.
16. Karagüzel G, Güngör F, Karagüzel G, Yıldız A, Melikoğlu M. Unilateral spermatic cord torsion without ipsilateral spermatogenic material: effects on testicular blood flow and fertility potential. Urol Res. 2004;32:51-4.
17. Zini A, Fahmy N, Belzile E, Ciampi A, et al. Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis Hum Reprod. 2011;26:1288-95.
18. Becker EJ, Prillaman HM, Turner TT. Microvascular blood flow is altered after re-

- pair of testicular torsion in the rat. *J Urol.* 1997;157:1493-8.
19. Bartsch G, Frank S, Marberger H, Mikuz G. Testicular torsion: late results with special regard to fertility and endocrine function. *J Urol.* 1980;124:375-88.
 20. Anderson JB, Cooper MJ, Thomas WE, Williamson RC. Impaired spermatogenesis in testes at risk of torsion. *Br J Surg.* 1986;73:847-9.
 21. Karacay S, Sözübir S, Bilge SS, Aksoz E, Ekingen G, Güvenç BH. Subsequent alterations in the contractile property of the vas deferens according to duration of spermatic cord torsion. *Fertil Steril.* 2011;96:1234-8.
 22. Chehval MJ, Martin SA, Alexander NJ, Winkelmann T. The effect of unilateral injury to the vas deferens on the contralateral testis in immature and adult rats. *J Urol.* 1995;153:1313-5.
 23. Dokucu AI, Öztürk H, Özdemir E, Ketani A, Büyükbayram H, Yücesan S. The protective effects of nitric oxide on the contralateral testis in prepubertal rats with unilateral testicular torsion. *BJU Int.* 2000;85:767-71.
 24. Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Contralateral testicular blood flow during unilateral testicular torsion. *Br J Urol.* 1989;63:522-4.
 25. Salman AB, Mutlu S, İskit AB, Güc MO, Mutlu M, Tanyel FC. Hemodynamic monitoring of the contralateral testis during unilateral testicular torsion describes the mechanism of damage. *Eur Urol.* 1998;33:576-80.
 26. Sheynkin YR, Hendin BN, Schlegel PN, Goldstein M. Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. *J Urol.* 1998;159:139-41.
 27. Sigman M, Jarow JP. *Male Infertility, Campbell-Walsh Urology, 9th Edition.* Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;1106.
 28. Abasiyanik A, Güvenç H, Yavuzer D, Peker O, Ince U. The effect of iatrogenic vas deferens injury on fertility in an experimental rat model. *J Pediatr Surg.* 1997;32:1144-6.
 29. Matsuda T, Horii Y, Yoshida O. Tek taraflı obstruction of the vas deferens caused by childhood inguinal herniorrhaphy in male infertility patients. *Fertil Steril.* 1992;58:609-13.
 30. Djakovic N, Plas E, Martínez-Piñero L, Lynch T, Mor Y, Santucci RA. The updated guidelines on Urological Trauma. *European Association of Urology.* 2009;43-59.
 31. Dhabuwala CB, Hamid S, Katsikas DM, et al. Impotence following delayed repair of prostatomembranous urethral disruption. *J Urol.* 1990;144:677-8.
 32. Corriere JN. 1-Stage delayed bulboprosthetic anastomotic repair of posterior urethral rupture: 60 patients with 1-year followup. *J Urol.* 2001;165:404-7.
 33. Shenfeld OZ, Kiselgorf D, Gofrit ON, et al. The incidence and causes of erectile dysfunction after pelvic fractures associated with posterior urethral disruption. *J Urol.* 2003;169:2173-6.
 34. Basta AM, Blackmore CC, Wessells H. Predicting urethral injury from pelvic fracture patterns in male patients with blunt trauma. *J Urol.* 2007;177:571-5.
 35. Anger JT, Shermann ND, Webster GD. Ejaculatory profiles and fertility in men after posterior urethroplasty for pelvic fracture-urethral distraction defect injuries. *BJU Int.* 2008;102:351-3.
 36. Badejo OA. The effect of urethral stricture on male fertility in life. *Panminerva Med.* 1990;32:172-5.
 37. Gomes CM, Ribeiro-Filho L, Giron AM, Mitre AI, Figueira ER, Arap S. Genital trauma due to animal bites. *J Urol.* 2001;165:80-3.
 38. Monga M, Moreno T, Hellstrom WJ. Gunshot wounds to the male genitalia. *J Trauma.* 1995;38:855-8.
 39. Romilly CS, Isaac MT. Male genital self-mutilation. *Br J Hosp Med.* 1996;55:427-31.
 40. Morey AF, Rozanski TA. *Genital and Lower Urinary Tract Trauma. Campbell-Walsh Urology, 9th Edition.* Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;2650-52.
 41. Cass AS, Luxenberg M. Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocele. *J Urol.* 1988;139:746-7.
 42. Ward M, Burgess P, Williams D, Herrforth C, Bentz M, Faucher L. Threatened fertility and gonadal function after a polytraumatic, life-threatening injury. *J Emerg Trauma Shock.* 2010;3:199-203.

43. Bandi G, Santucci RA. Controversies in the management of male external genitourinary trauma. *J Trauma*. 2004;56:1362-70.
44. Lin SD, Lai CS, Su PY. Replantation of the testis by microsurgical technique. *Plast Reconstr Surg*. 1985;76:620-5.
45. Lin WW, Kim ED, Quesada ET, Lipshultz LI, Coburn M. Unilateral testicular injury from external trauma: evaluation of semen quality and endocrine parameters. *J Urol*. 1998;159:841-3.
46. Kukadia AN, Ercole CJ, Gleich P, Hensleigh H, Pryor JL. Testicular trauma: potential impact on reproductive function. *J Urol*. 1996;156:1643-6.
47. Misop Han, Partin AW. Retropubic and Suprapubic Open Prostatectomy. *Campbell-Walsh Urology*, 9th Edition. Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;2852.
48. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C. The updated guidelines on male infertility. *European Association of Urology*. 2012;57.
49. Shangold GA, Cantor B, Schreiber JR. Treatment of infertility due to retrograde ejaculation: a simple, cost-effective method. *Fertil Steril*. 1990;54:175-7.
50. Lipschultz LI, Thomas Jr AJ, Khera Mohit. *Surgical Management of Male Infertility*. *Campbell-Walsh Urology*, 9th Edition. Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;714-5.

İnmemiş Testis ve Fertilite

Dr. Erdem Öztürk, Dr. Tarkan Soygür

Erkeklerde inmemiş testis, en sık görülen cinsel gelişim ve endokrin organ bozukluğudur. ABD’de yılda 27000 orşiopeksi ameliyatı yapılmaktadır ve bu sayı ile orşiopeksi en sık yapılan cerrahi operasyonlardan bir tanesi olarak kabul edilmektedir (1). Fertilite, inmemiş testis tedavisindeki temel hedeftir. Geçtiğimiz 30 yıl içinde, inmemiş testisin doğum sonrası dönemde germ hücre gelişiminde hasara yol açtığına yönelik kuvvetli kanıtlara ulaşılmıştır (2,3). Günümüzdeki soru ise, bu hasara cerrahi veya hormonal tedavilerle nasıl engel olabileceğimiz veya nasıl bu durumu yavaşlatabileceğimizdir. İnmemiş testisin, infertilite ile ilişkili olduğu yönünde kuvvetli kanıtlar olmasına rağmen; tanı yaşı ve tedavi tipinin hastalığın sonuçları üzerine olan etkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Bu alandaki çalışmalarını kısıtlayan önemli sebepler, uzun dönem takiplerin olmaması, tanı ve tedavideki heterojenite ve metodolojik zorluklardır. Günümüzde, inmemiş testis nedeni ile ortaya çıkan infertilite ile ilgili iki görüş söz konusudur. Buna göre klasikleşmiş ilk görüş, testisin skrotum dışında farklı bir yerde yerleşmesi, yani hatalı bir mikroçevrede var olması nedeni ile

özellikle ısı etkisinin yol açtığı olumsuzluklar sonucu, zaman içerisinde germ hücrelerinin etkilenmesidir. Cerrahi uygulanmayan inmemiş testislerde, zaman içerisinde meydana gelen histopatolojik germ hücre hasarı bu görüşü destekler niteliktedir. Diğer görüş ise özellikle Hadziselimoviç’in çalışmaları sonucu ortaya konulan, aslında inmemiş testisin bir endokrinopati olduğu, infertilite ile ilgili temel sorunun fetal germ hücre deposu olan gonositlerin, erişkin depo görevini yapacak olan erişkin-koyu tip spermatogoniaya (ad spermatogonia) dönüşümünde, gonadotropinlere bağlı nedenlerle bir yetersizlik olduğudur. Karşı testiste de sorun olabiliyor olması da bu görüşü destekler niteliktedir.

Mevcut veriler ışığında, ratlarda yapılan çalışmalarla erken cerrahi tedavinin germ hücre hasarını azalttığı gösterilmiştir (4). Bazı araştırmacılar, cerrahi girişimin yapıldığı dönemdeki iyi testis histolojisinin daha iyi fertilite sonuçları ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (5). Buna karşın, diğer araştırmacılar ise ilk bir yıl içinde cerrahi öncesi gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) analogu şeklinde uygulanacak hormonoterapi ile, gonosit-Ad sperma-

togonia transformasyonunun desteklenmesi yolu ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceğini düşünmektedir (6). Her iki hipotezin, puberte sonrası sonuçları doğrulanmamıştır. Azoospermik erkeklerde yapılan çalışmalar, inmemiş testisin fertilité üzerine etkisini gözler önüne sermiştir. Tedavi edilmemiş iki taraflı inmemiş testisli hastalarda azospermi görülme oranı %89'dur. Medikal tedavi alanlarda ise bu oran %32 iken cerrahi tedavi alanlarda ise %46'dır. Tek taraflı inmemiş testiste azospermi görülme oranı, tedavi alınmadan bağımsız olarak %13'tür. Normal popülasyondaki infertilite oranı ise belirgin olarak daha düşüktür (7). Tek taraflı veya iki taraflı olmasına bakılmaksızın inmemiş testis azosperminin en sık sebeplerinden bir tanesidir denilebilir (8).

Çocuk sahibi olmayı arzulayan çiftler üzerinde yapılan çalışmalarda ise iki taraflı inmemiş testisli erkeklerin sadece %48-65'nin fertil olabildiği saptanmıştır. Çocuk isteğinden bağımsız olarak tüm erkekler değerlendirildiğinde babalık oranının %36.4'e düştüğü görülmüştür (9). İki taraflı inmemiş testisli çocuklarda, ameliyat sırasındaki germ hücre sayısı ile 15-20 sene sonraki sperm sayıları arasında ilişki bulunmaktadır. Tek taraflı inmemiş testisli hastalarda ise böyle bir ilişki saptanamamıştır. Tek taraflı retraktıl testislere tanı koymadaki zorluk bu çelişkinin sebeplerinden biri olabilir. Bu bilgiler ışığında, cerrahi sırasındaki biyopsi örneklerinde bakılan tübül başına düşen germ hücre sayısı (Tübül fertilité indeksi) ya da tübül başına düşen Ad-spermatogonia sayıları için, gelecekteki fertilité açısından en önemli prognostik faktörlerdir denilebilir (10). Tüm inmemiş testisli çocukların doğum sırasında testislerinde germ hücreleri ol-

duğu bilinmektedir. Bu germ hücre sayısındaki azalma, en erken 6. ayda başlar ve testisin pozisyonuna bağlı olarak etkilenme derecesi değişir (11). Tedavi anında testis ne kadar yukarıda ise germ hücre sayısı da o kadar azdır şeklinde sonuç bildiren çalışmalar mevcuttur. Germ hücre indeksindeki ilk keskin düşüş 1.8 yaşında görülür. Tek taraflı inmemiş testislerde, normalde 2-3 aylık dönemde oluşan Ad-spermatogonia sayısında yetersizlik bulunmaktadır. Sekiz-dokuz aylık inmemiş testisli çocuklarda, spermatogenik indeks kritik alt seviyededir ve bu bilgi orşiopeksinin bu dönemden önce yapılması gerektiğini işaret etmektedir (12). Geçtiğimiz yıllar içerisinde, testislerin prepubertal dönemde istirahatte olduğu düşünülmekteydi. Günümüzdeki kanıtlar ise bu bilginin yanlış olduğunu göstermektedir. Hipotalamo-hipofizer-testiküler aksın iki önemli gelişim basamağı 2-4 aylar ile 4-5 yaşlar arasında olmaktadır. Gonositlerin fetal spermatogoniaya dönüşümü ve Ad-spermatogonilerin gelişimi germ hücre gelişimdeki önemli basamaklardır. Bu duruma kısa süreli folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve testosteron yükselişi eşlik etmektedir. İnmemiş testisli çocuklarda, 2-6 aylık dönemde Ad-spermatogonia gelişiminin defektif olduğu gösterilmiştir (13).

Bir çalışmada, histolojik olarak 760'tan fazla inmemiş testisli çocuk değerlendirilmiş olup, bir yaş altındaki inmemiş testislerde, gonositlerin kaybolmadığı ve Ad-spermatogonilerin gelişmediği saptanmıştır. Bu sonuçlar, germ hücre gelişiminin ilk basamağında bir defekt oluşunu göstermektedir. İnmemiş testiste primer spermatositler yoktur ve 4-5 yaş civarında karşı taraf testiste %19 civarında saptanırlar. Bu bil-

gi, mayoz bölünmede de bir sorun olduğuna işaret etmektedir (14). Karşı taraf testiste de benzer fakat daha hafif değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Uzun dönem takipleri olan ve 2 yaş öncesi orşiopeksi operasyonu yapılan çocukların değerlendirildiği bir çalışmada, Ad spermatogoniaların fertilitedeki önemi vurgulanmıştır. İnmemiş testis nedeniyle cerrahi uygulanan ve cerrahi sırasında alınan biyopsi örneklerinde, normal Ad spermatogonia oranı saptanan çocuklarda, erişkin dönemde normale yakın semen analizi sonuçları elde edilmektedir (7). Bu bilgiler Ad spermatogonia sayısı ile semen parametreleri arasındaki ilişkiye işaret etmektedir.

Komplet androjen duyarsızlık sendromu olan çocuklarda yapılan testis biyopsileri ile testosteronun germ hücre transformasyonundaki önemi de gösterilmiştir. Bu çocuklarda, spermatogenezin doğum sonrası iki basamağında da sorun vardır. Testiste Ad spermatogonialar ve spermatositler bulunmamaktadır ki bu durum androjen reseptör defektinin Ad spermatogonia transformasyonunu ve spermatosit gelişimini etkilediğini göstermektedir (11). İnmemiş testiste, hayatın erken döneminde, Leydig hücre hasarı görülür ve buna bağlı olarak gonadotropin sekresyonunu etkilenir. Bu bilgi, gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) stimülasyon testi sonrası serum LH ve FSH seviyeleri ile germ hücre sayısı arasındaki ilişkiyle doğrulanmıştır. Hipogonadotropik hipogonadizm ne kadar şiddetli ise germ hücre sayısı da o kadar az olmaktadır (11). Tüm bu bilgilere rağmen, inmemiş testis tedavisinde hormonal tedavinin yeri halen tartışmalıdır. Hormonal tedavinin testisi indirebilmek amacı ile kullanılmasına dair görüş giderek daha az destek bulur hale gelmektedir.

İNmemiş testis tedavisinin geniş olarak değerlendirildiği Nordic Konsensus çalışmasında (15), testisi indirebilmek amacı ile İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG) şeklinde hormonal tedavi verilen hastaların %15-20'sinde testislerin indiği fakat takiplerde bunların %20'sinin tekrar yukarı çıktığı belirtilmiştir. Ayrıca hCG tedavisinin germ hücre apoptozisine yol açarak fertiliteyi olumsuz etkileyebileceği şeklinde çok önemli de bir sonuca varılmıştır. Diğer taraftan, germ hücre matürasyonu etkilenmiş, fakat başarılı cerrahi girişim uygulanan inmemiş testisli çocukların %40'ına, fertiliteyi desteklemek amacıyla, adjuvan anlamında, düşük doz GnRH analogu (Busserelin) verilmiştir. Altı aylık takipler sonrasında, germ hücre sayısında anlamlı artış izlenmiştir (16). Uzun dönem takiplerde ise bu çocukların sadece başarılı cerrahi uygulanan çocuklara göre daha iyi semen analizi sonuçlarına sahip olduğu bulunmuştur (17). Nafarelin ile yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (18). Radmayr ve arkadaşlarının (19) yaptığı bir çalışmada ise inmemiş testis tanısı bulunan 42 çocuk 2 gruba ayrılarak 6 ay boyunca takip edilmiştir. Bir gruba sadece orşiopeksi operasyonu uygulanırken diğer gruba ise orşiopeksi operasyonu ile birlikte 4 hafta süreli 1.2 mg/günlük neoadjuvan GnRH tedavisi verilmiştir. İki gruptan da orşiopeksi operasyonu sırasında biyopsi örnekleri elde edilerek histopatolojik olarak fertilite indeksi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, neoadjuvan GnRH tedavisinin, fertilite indeksini iyileştirdiği saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre, tek başına cerrahi tedavinin anatomik problemi düzelttiği fakat normal germ hücre gelişimi ve fonksiyonlarının kazanımı konusunda yetersiz kalabileceği

şeklinde bir yorum yapılabilir. Bununla birlikte, hangi hasta grubunun cerrahi dışında ek hormonal tedaviye ihtiyaç göstereceği konusunda henüz kesin bir belirleyici faktör mevcut değildir. Orşiopeksi operasyonu sırasında alınacak testis biyopsisi sonuçları, hangi hasta grubunun GnRH tedavisinden fayda göreceğini saptamada yardımcı olabilir. Biyopsi sonucuna göre seçilen hastalarda, GnRH analogları, germ hücrelerinin transformasyonunu ve farklılaşmasını indükleyerek fertilitate şansını arttırabilir. Ancak, testis biyopsisinin de invaziv bir işlem olduğu unutulmamalıdır. Serum bazal inhibin-B seviyelerinin, orşiopeksi operasyonunun başarısı ile korele olduğunu gösteren çalışma sonuçları bulunsa da henüz testis biyopsisinin yerini alabilecek invaziv olmayan bir belirleyici de rutin klinik uygulamalara girmemiştir.

Tartışmalı konulardan bir tanesi de, retraktil testis, asending testis ve testis-epididim füzyon anomalileri ile fertilitate arasındaki ilişkidir. Agarwal ve arkadaşları (21) tarafından yapılan, retraktil testislerin değerlendirildiği bir çalışmada, 204 retraktil testis olgusu incelenmiş ve bunların 66'sının (%32) takiplerde inmediği görülmüştür. Bu testislerin 7 yaşına kadar normal pozisyonlarına inme ihtimali %60 olarak saptanmış ve retraktil testisli çocukların yakın takiplerinin fertilitate açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. Rusnack ve arkadaşları (22) tarafından yapılan bir çalışmada ise asending testisler incelenmiştir. Buna göre, toplam 91 asending testise, orşiopeksi ve eş zamanlı iki taraflı testis biyopsisi uygulanmıştır. Asending testislerdeki total germ hücre sayısının karşı taraf testisle benzer olduğu bulunmuştur. Kraft ve arkadaşlarının (23) yaptığı bir çalışmada ise testis ve epi-

didim füzyon anomalileri ile inmemiş arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda, füzyon anomalilerinin testis boyutlarındaki küçülme ve daha yüksek testis pozisyonları ile ilişkili olduğu bulunmuş fakat beklenenin aksine germ hücre sayısı veya Ad spermatogonia oranlarına ait bir patoloji saptanmamıştır. Tüm bu literatür verilerinin ışığında inmemiş testis tedavisi ile ilgili bir özet yapmak gerekirse aşağıdaki sonuçlar belirtilebilir;

- Birinci yaşa kadar inmeyen gerçek inmemiş testislerin tedavisi cerrahidir.
- Testisi indirmek amacı ile hormonal tedavi kullanımı giderek desteğini yitirmektedir. Bu amaçla kullanılan HCG tedavisinin germ hücrelerinde apoptozis arttırdığına dair sonuçlar bildirilmektedir.
- İnmemiş testislerde, en geç doğum sonrası birinci yaştan itibaren histolojik olarak germ hücre hasarının başladığı gösterilmiştir. Doğum sonrası 6. aydan sonra testisin kendiliğinden inme şansı da çok düşük olduğu için, müdahale için en uygun dönem, 6-12 ay aralığı gibi görünmektedir.
- Uygun zamanda orşiopeksi operasyonu uygulanan tek taraflı olgularda fertilitate potansiyeli normale yakın kabul edilebilir.
- Başarılı orşiopeksi operasyonuna rağmen iki taraflı olgularda fertilitate ortalama %35 oranında azalmıştır.
- Retraktil testislerin belli bir grubu inmeyip "asending testis" haline gelebilir. Düzenli takip ve inme durumunda müdahale ile bu grupta fertilitate şansı korunabilir.
- Literatür puberte öncesi testis biyopsisi sonuçları ile erişkin sperm parametrelerinin ilişkili olduğunu göstermektedir.

- Erişkin dönemdeki fertilite potansiyelini ortaya koyabilmek için orşiopeksi operasyonu sırasındaki testis biyopsi sonuçları yol gösterici olabilir
- Riskli gruba fertilite potansiyelini desteklemek için orşiopeksi operasyonu öncesi ya da sonrası GnRH analogları şeklinde hormonal tedavi verilebilir.

Kaynaklar

1. Lee P. Fertility in Cryptorchidism: Does treatment make a difference ? *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1993;22:479-90.
2. Canavese F. Sperm Count of Young Men Surgically Treated for Cryptorchidism in the first and second year of life: Fertility is better in children treated at a younger age. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19:388-91.
3. Hadziselimovic F. Cryptorchidism ultrastructure of normal and cryptorchid testis development. *Adv Anat Embryo Cell Biol.* 1977;53:3-71.
4. Mizuno K. Early orchiopey improves subsequent testicular development and spermatogenesis in the experimental cryptorchid rat model. *J Urol.* 2008;179:1195-9.
5. Hadziselimovic F. The importance of both an early orchiopey and germ cell maturation for fertility. *Lancet.* 2001;358:1156-7.
6. Lee P. Paternity after unilateral cryptorchidism. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:260-3.
7. Hadziselimovic F. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res.* 2001;55:6-10.
8. David G. Sperm characteristics and fertility in previously cryptorchid adults. *Ped Adolesc Endocr.* 1979;6:187-94.
9. Lee PA, Coughlin MT. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. *Horm Res.* 2001;55:28-32.
10. Hadziselimović F, Hecker E, Herzog B. The value of testicular biopsy in cryptorchidism. *Urol Res.* 1984;12:171-4.
11. Hadziselimovic F. Cryptorchidism, its impact on male fertility. *Eur Urol.* 2002;41:121-3.
12. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res.* 2001;55:18-20.
13. Hadziselimović F, Thommen L, Girard J, Herzog B. The significance of postnatal gonadotropin surge for testicular development in normal and cryptorchid testes. *J Urol.* 1986;136:274-6.
14. Huff DS, Fenig DM, Canning DA, Carr MG, Zderic SA, Snyder HM. Abnormal germ cell development in cryptorchidism. *Horm Res.* 2001;55:11-7.
15. Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:187-90.
16. Hadziselimovic F, Herzog B. Kryptorchismus. In: Daum R, Mildenerger H, Rehbein F, editors. *Hodenerkrankungen im Kindesalter.* Stuttgart: Hippokrates. 1990;24-73.
17. Hadziselimović F, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopey markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol.* 1997;158:1193-5.
18. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, Coughlin MT, Bellinger MF, LaPorte RE. Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:260-3.
19. Schwentner C, Oswald J, Kreczy A, Lunacek A, Bartsch G, Deibl M, Radmayr C. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol.* 2005;173:974-7.
20. Irkilata HC, Yildirim I, Onguru O, Aydur E, Musabak U, Dayanc M. The influence of orchiopey on serum inhibin B level: relationship with histology. *J Urol.* 2004;172:2402-5.
21. Agarwal PK, Diaz M, Elder JS. Retractable testis-is it really a normal variant? *J Urol.* 2006;175:1496-9.
22. Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, Snyder HM, Zderic SA, Carr MC, Canning DA. The ascending testis and the testis undescended since birth share the same histopathology. *J Urol.* 2002;168:2590-1.
23. Kraft KH, Canning DA, Snyder HM, Kolon TF. Undescended testis histology correlation with adult hormone levels and semen analysis. *J Urol.* 2012;188:1429-35.

Kronik Hastalıklar ve Fertilite

Dr. Cüneyt Adayener, Dr. Ercan Malkoç

Giriş

Ürolojinin klasik kitaplarında kronik sistemik hastalıklar ve erkek infertilitesi hakkında tatmin edici bilgi bulunmamaktadır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları'nda da erkek infertilitesi etyolojisi nedenlerinin sıralandığı tabloda genel ve sistemik hastalıkların oranı %3.1 olarak yer almaktadır. Yine kılavuzlarda erkek genital yol obstrüksiyonları ve hipotalamik-hipofizer hastalıklar haricinde, spermatogenik yetmezlik ile sonuçlanan testiküler yetmezlik nedenleri arasında siroz ve böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıkların haricinde bilgi bulunmamaktadır (1).

Konu ile ilgili Campbell's Urology'de erişkin döneme ait sistemik hastalıkların birkaç farklı mekanizma ile fertiliteyi olumsuz etkilediği hatırlatılarak özellikle Diabetes Mellitus (DM), spinal kord hastalıkları ve multipl skleroz (MS) gibi nörolojik sistemi tutan sistemik hastalıkların ejakülasyon ve erektil işlev mekanizmasına etki ile infertilite nedeni olabileceği ifade edilmektedir. Yine hipotiroidi ve hipertiroidi de steroid hormon metabolizmasına etkisi ile sperm kalitesini bozarak subfertilite ile ilişkili bulunmuştur. Subklinik hipotiroidizmin ise seminal parametreler üzerine

belirgin olarak etkisinin olmadığı saptanmıştır. Sistemik kronik hastalıkların farklı mekanizmalarla spermatogenez ve ejakülasyon üzerine olumsuz etkilerinin yanında bu hastalıkların tedavisi sürecinde birçoğu uzun süreli kullanımı olan ilaçların da fertiliteyi olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir. Nitekim seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), monoamin oksidaz inhibitörleri, fenotiyazinler ve lityum gibi psikotropik ilaçlar hipotalamik-hipofizer-gonadal aksı baskılayarak ejakülasyon ve ereksiyon işlevini bozabilir veya libidoyu düşürebilir.

Prostatit, chlamidya veya *neisseria gonorrhoea* gibi mikroorganizmalar tarafından cinsel yolla bulaşan genital sistemi etkileyen enfeksiyonlar da seminal oksidatif stresi artırarak veya lökospermiye neden olarak anormal sperm parametreleri, artmış sperm DNA fragmentasyonu ve azalmış fertilite oranlarına neden olabilir. Epididimal tutulumlu sarkoidoz, granülom oluşumu sonrası iki taraflı epididimitlerden sonra gelişebilen azospermi gibi bir tabloya neden olabilir (2).

Erkek fertilitesi ve kronik hastalıklar ile ilgili üroloji literatürünün taranması sonrasında elde edilen bilgileri alt başlıklar altında inceleyebiliriz.

Tiroid Hastalıkları ve Fertilite

Geçmiş yıllara ait çalışmalarda tiroid hormonlarının testise bir etkisinin olmadığı gösterilmiş olsa da (3,4) son iki de-katta tiroid hormonunun testis gelişimi ve işlevinde etkili olduğu saptanmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda triiyodotronin (T3) hormonunun testis gelişimini, Sertoli hücrelerinin kontrolünü ve Leydig hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasını düzenlediği gösterilmiştir (4-6).

Hipotiroidizm ve Fertilite

Kısa süreli hipotiroidizm erkek üreme sistemini etkilemese de bebeklik döneminde ciddi ve uzamış hipotiroidi gonadal işlevlerde kalıcı hasara ve virilizasyonsuz makroorşidizme neden olabilmektedir (7-9). Hipotiroidizmin spermatogenezi etkilediği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Özellikle sperm morfolojisi üzerindeki olumsuz etkisinin yanında sperm motilite ve sperm sayısı olumsuz yönde etkilenebilmektedir (10,11).

Hipotiroidizmden kaynaklanan düşük T3, yüksek TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon) ve hiperprolaktinemi doğrudan Leydig hücrelerini etkileyerek steroidogenezi baskılayabilmektedir (12,13). Hipotiroidizm durumunda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), total testosteron konsantrasyonu ve serbest testosteron konsantrasyonu yaklaşık %60 oranında azalmaktadır (9). Ayrıca azalmış serum total testosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA-sülfat ve pregnolon sülfatla ilişkilidir (7). Ancak hipotiroidizm (subklinik dahil) durumunda testosteron seviyelerinin etkilenmediğini savunan araştırmacılar vardır (13).

Doğumsal hipotiroidili erkek hasta doğumdan sonra erken zamanda teşhis ve tedavi edilirse cinsel gelişimi tama-

men normal olmaktadır (7). Aksi takdirde makroorşidizm, gecikmiş puberte ve testiste geri dönüşümü olmayan değişiklikler olabilir.

Hipertiroidizm ve Fertilite

Hipertiroidizm erkek infertilitesiyle ilişkili olsa da, tiroid hastalığı olan hastalar infertilite yakınması ile polikliniğe nadiren başvurmaktadırlar (14,15). Hipertiroidizm seks hormonlarının metabolizmasında değişikliklere neden olmaktadır ve tedaviyle bu etkiler geri dönmektedir (16,17). Hipertiroidili erkek hastalarda testiküler ve hipofiz anormallikleriyle beraber testiste matürasyon arresti görülebilmektedir.

Tirotoksikoz durumunda total tiroksin (T4) ve SHBG seviyesi artmakta testosteronun metabolizması azalmaktadır. Ancak hipertiroidi hastalarında biyoelverişli (bioavailable) testosteron seviyesi subnormal bulunsa da serbest testosteron konsantrasyonu genellikle normaldir (16). Ayrıca hipertiroidi durumunda periferik androjenin östrojene dönüşümü arttığı gibi serum progesteron seviyesi de yükselebilmektedir (18). Buna bağlı olarak hipertiroidisi olan erkeklerde jinekomasti gözükmemektedir (17).

Çalışmaların çoğu hipertiroidi hastalarında semen parametrelerinde anormalliklerin (Temel olarak sperm motilitesinde) olduğunu göstermişse de bir kısmında da sperm morfolojisinde anormalliklerin olduğu saptanmıştır. Bu anormallikler hastanın ötroid hale gelmesiyle geri dönmektedir.

Diabetes Mellitus ve Fertilite

Diabetes mellitusun erkeklerde fertilite üzerinde doğrudan ve dolaylı etkilerinin olduğu bilinmektedir (19). DM'de

endokrin kontrolün bozulması, oksidatif stres veya otoimmünite spermatogenezi etkileyebilmektedir. Ayrıca diyabet tek başına nöropatiye neden olarak da ejakülasyon ve ereksiyonu bozabilir (20).

İnsülin bağımsız diyabeti (NIDDM) olan erkeklerde hipogonadizm oranının yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda NIDDM'li hastalarda hipogonadizm insidansı %33 (21), infertilite prevalansı ise %35 olarak bulunmuştur (22). Yine başka bir çalışmada, diyabet hastaları arasında subfertilite oranının %51 olduğu gösterilmiştir (23).

Tip 1 DM'de otoimmün nedenlerden dolayı spermatogenez bozulabilir ve germ hücre apoptozisi gerçekleşebilir. Öte yandan tip 2 DM insülin direnci, obezite ve diğer komorbiditeler sperm parametrelerinin bozulmasında ve testosteron seviyesinin düşmesinde ana rolü oynamaktadırlar. NIDDM'li hastalarda serum testosteron ve SHBG'nin düşük olduğu ancak serbest testosteronda belirgin bir farkın olmadığı gösterilmiştir (24-26). Başka bir çalışmada artmış insülin direnciyle Leydig hücre seviyesinde azalmış testosteron salgısı arasında ilişki rapor edilmiştir (27). Ayrıca FSH (Folikül Uyarıcı Hormon) ve LH (Luteinize Edici Hormon) seviyelerinin DM'li hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (21). Bu değişikliklerin Leydig hücrelerde steroidogenez ile ilişkili olduğu in-vivo ve in-vitro çalışmalarla gösterilmiştir. Bütün bunlara ek olarak diyabetik erkeklerde özellikle oksidatif stres nedeniyle sperm DNA'sında hasarın arttığı saptanmıştır (28,29).

NIDDM ve hipogonadizm durumunda testosteron tedavisinin etkili olduğu bilinmektedir. NIDDM, obezite ve androjen yetmezliği yakınmaları olan orta

yaş grubunda 3 ay günlük testosteron undecanoate'nin etkili olduğu gösterilmiştir (30). Hipogonadizmin tedavi edilmesinin glisemik kontrole olan olumlu katkıları ise çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. Androjen yetmezliği yakınmalarının iyileşmesiyle beraber kan glikoz ve HbA_{1c} seviyeleri bu hastalarda anlamlı olarak düşmektedir. Başka bir çalışmada NIDDM olan hipogonadizimli olgulara üç ay boyunca iki haftada bir intramusküler testosteron yapılmış ve glisemi kontrolünde, insülin rezistansı ile total kolesterol seviyesinde ve vücut yağlanmasında olumlu yönde belirgin değişiklikler olduğu görülmüştür (31). Ancak bu hastalarda ekzojen testosteronun spermatogeneze etkisi ve gebeliğe ulaşmada oluşturabileceği olumsuzlukların araştırılması önem arz etmektedir. Sonuç olarak literatürdeki çalışmalar NIDDM ile hipogonadizm arasında ilişkinin olduğunu gösterse de etiyopatogenez hakkında fikir birliği yoktur.

Kistik Fibrozis ve Fertilite

Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif ölümcül bir hastalıktır. Kistik fibrozisin insidansı 1/2500 doğum ve taşıyıcılık sıklığı 1/20'dir (32). Yedinci kromozomun kısa kolunda lokalize kistik fibrozis transmembran konduktans düzenleyici (CFTR) genin bir çok salgı epitelindeki cAMP bağımlı klor kanallarını düzenleyen geni kodladığı bilinmektedir (33). Bu gen ejakülatuar duktus, seminal vezikül, vaz deferens ve epididimin distal 2/3'ünün oluşumunu sağlayan membran proteinlerini kodlamaktadır.

Klasik kistik fibrozis, obstrüktif akciğer hastalıkları, pankreas fonksiyon bozuklukları ve terde yükselmiş elektrolit konsantrasyonu ile karakterizedir. Yenidoğan mekonyum ileusu da bu

hastalarda görülebilir. KF'de tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve azalmış akciğer işlevleri baskın olan klinik tablodur (34). KF'nin en ciddi formu ekzokrin enzimlerin yetersiz salgılandığı pankreas yetmezliğidir. Klasik KF'ye ek olarak KF'nin atipik veya hafif formu da vardır. Bu çeşitlilik CFTR genindeki mutasyon farkından kaynaklanmaktadır (35). Kistik fibrozisli erkeklerin %98'inde Wolf kanalından oluşan yapılar da defekt bulunmaktadır (36). Epididim kuyruğu, vaz deferens, seminal veziküller ve ejakülatuar kanallar yoktur veya etkilenmiştir. Ancak testisler, efferent duktuslar ve epididim başı normaldir. Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu (KBVDY) kistik fibrozisin hafif formu olup obstrüktif azoospermi ile karakterizedir ve hastaların %98'inde infertiliteye neden olmaktadır (37). Bu bozukluk infertil olguların %2'sinde görülmektedir (38). Bu hastaların %90'ında spermatogenez normal olduğu için yardımcı üreme teknikleriyle çocuk sahibi olabilirler (39).

CFTR geninde 1600'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. CFTR anormallığı idiyopatik obstrüktif azoospermi ve normal palpe edilebilir vaz deferensleri olan erkeklerin neredeyse %50'sinde vardır (40). Sadece bilateral vaz agenezisi olup başka bir klinik belirtisi olmayan hastaların 2/3'ünde CFTR gen mutasyonu saptanabilir.

KF'li hastalarda tek taraflı vaz deferens yokluğu da olabilir ve KBVDY'li erkekte olduğu gibi alatta yatan neden aynı genetik hastalık olabilir. Vaz deferensin tek taraflı yokluğu genellikle aynı taraf böbreğin yokluğu veya hipoplazisi ile ilişkilidir (41). Tek taraflı vaz deferens yokluğuna rağmen bu hastalarda ek Wolfian anomali olabileceği için azoospermi mevcudiyeti azımsanmayacak seviyededir (42).

Yukarıdaki bilgilerin ışığında düşünüldüğünde tek taraflı vaz deferens ve normal böbrekleri olanlarda veya iki taraflı vaz deferens yokluğunda KF mutasyonu araştırılmalıdır. Eğer bir erkekte KBVDY varsa CFTR genini aktarma riskinden dolayı partnerini KF mutasyonu açısından araştırmak gerekir. Kadın CFTR taşıyıcısı ve erkek homozigot ise bebeğin KF olma ihtimali %50, erkek heterozigot ise bebeğin KF olma ihtimali %25'dir.

Bu nedenle hastaların sadece tek taraflı vaz yokluğuyla beraber aynı taraf böbrek yokluğu görülebileceği gibi çift taraflı damar anormallikleri ve pelvik böbrek gibi renal anormallikler de görülebilir. Bu nedenle bu hastalar üst üriner sistemi ultrasonografi gibi bir görüntüleme yöntemi ile araştırılmalıdır. Ayrıca semen hacmi <1.5 ml ve pH'sı <7.0 olan hastaların palpasyonla vaz deferens muayenesi mutlaka yapılmalıdır.

Konjenital Adrenal Hiperplazi ve Fertilite

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) aşırı endojen androjen salınımının en yaygın nedenidir. Enzim eksikliği nedeniyle kortizol sentezi bozulduğundan hipofiz üzerindeki negatif geri bildirim kalkmaktadır. Bu durum hipofiz bezinden adrenokortikotropin (ACTH) hormon salınımının artmasıyla ve adrenal kortekste hiperplaziyle sonuçlanmaktadır. Hastaların %90'ından fazlasında 21-hidroksilaz enzim eksikliği (17-Hidroksilaz, 11-hidroksilaz, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz ve 17,20 liyaz enzimlerindeki mutasyon %10'dan az görülmektedir) görüldüğü için 17-hidroksiprogesteron ve androstenodion üretimi aşırı miktarda artmaktadır (43).

KAH'nin semptomları enzim eksikliğinin derecesiyle ilgilidir. Klasik tip

21-hidroksilaz eksikliğinde yenidoğanda kortizol ve aldosteron yokluğu ve tuzun harcanmasına bağlı olarak kriz görülürken klasik olmayan tipte erken puberte, kısa boy, küçük testisler, büyük penis ve infertilite görülebilmektedir. Tanı, gebeliğin birinci trimesterinde koriyonik vil-lusdan alınan biyopsinin DNA analiziyle konulabilir (44). Ayrıca bu hastaların bazal plazma 17-hidroksiprogesteron seviyesi, idrar 17-ketosteroid ve pregnanetri-ol seviyesi de yüksektir.

Androjen seviyesi bazı hastalarda hipotalamo-hipofiz-gonad aksını bozma-yacak seviyelerde olabildiği için bütün hastalarda fertilite anormalliği gözük-memektedir. Ancak KAH hastalarında testiküler adrenal kalıntı tümörlerinin gelişmesi infertilitenin en yaygın ve önemli nedenidir (45,46-48). Testikü-ler Adrenal Kalıntı Tümörü (Testicular Adrenal Rest Tumor – TART) testiste ektopik adrenal kortikal dokudan geliş-mektedir. Adrenal bez ve gonadlar üro-genital kabartıdan meydana gelmekte ve erken embriyonik periyotta adrenal kortikal doku testisle beraber kaudale taşı-nabilmektedir. KAH'larda TART'ın gö-rülme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır ve tümörün varlığı araştırılma tekniğine göre değişkenlik (%0-95) göstermektedir (49,50). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 9.6 ± 5.1 (Aralık: 0.8-18.3) yıl olan 14 hastada TART insi-dansı araştırılmış ve hastaların 6'sında tuz kaybettiren KAH ve 8'inde ise basit virilizasyon olduğu görülmüştür. İki farklı radyolog tarafından bu hastala-ra ultrasonografi yapılmış ve 2 hastada (%14.3) iki taraflı TART, 4 hastada ise (%28.6) testiküler mikrolitiyazis saptan-mıştır (51). Yine başka bir çalışmada 48 postpubertal erkek KAH hastasına (Yaş ortalaması 16.3 yıl) testis ultrasonografi-

si yapılmış ve hastaların 31'inde (%64.6) TART saptanmıştır (52).

Histolojik olarak bu kalıntı tümörler Leydig hücreli tümörlere (LHT) çok ben-zerler ve %83 oranında iki taraflıdırlar. Tümörden üretilen Sertoli ve germ hü-creleri için toksik olan steroidler aracılı-ğıyla testiste fibrozise ve/veya komşu testis dokusuna yapacağı mekanik et-kiyle oligospermiye neden olabilmek-tedir (53,54). Ayrıca steroid sekresyonu hipotalamus-hipofiz-gonad aksını boza-rak hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilir (55-57). Testiste adrenal kalıntı tümörlerinin erken tanısı çok önemlidir ve tanıda temel yöntem ult-rasonografidir. KAH hastalarında bu tümörler fertiliteyi bozabileceği için pe-riyodik muayene ve ultrasonografi ile yıllık takip önerilmektedir (58,59). Bu tümörler sağlam Sertoli ve Leydig hü-creleri kaldığı sürece hormonal tedaviyle sıklıkla düzelmektedirler (53). Gluko-kortikoid tedavi ACTH seviyelerini dü-şürmekte ve periferik adrenal androjen seviyeleri düşmekte, dolayısı ile endojen gonadotropin salgılanması ve testiste steroidogenez uyarılmaktadır.

Kardiyak Hastalıklar ve Fertilite

Kronik kardiyak hastalıklar ve fertilite kelimeleri ile literatür tarandığında bir-çoğu olgu sunumu şeklinde olan oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunabilmek-tedir. Total situs inversusu olup aynı zamanda kronik sinopulmoner enfeksi-yonu mevcut olan iki olgunun tartışıldığı bir çalışmada olguların ikisinin de obs-trüktif azospermisinin olduğu ve elde edilen spermler elektron mikroskobu ile incelendiğinde normal flagellar yapısını koruduğunun görüldüğü ifade edilmek-tedir. Olgular için Young Sendromu'nun bir varyantı olsalar da Kartagener

Sendromu'nun klasik özelliklerini taşıdıkları rapor edilmektedir (60). Bir diğer çalışmada ise benzer olguların Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA) sonrası başarısız ICSI (İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu) uygulamaları sonrasında yapılan araştırmada spermelerinde yüksek oranda DNA kırıklarının saptandığı belirtilmiş ve olguların eşlerinde ancak donör sperm ile gebeliğin sağlanabildiği ifade edilmiştir (61).

Kronik İnflamatuar Barsak Hastalıkları ve Fertilite

Üroloji literatüründe kronik inflamatuvar barsak hastalıklarının infertilite ile ilişkili olduğuna dair çelişkili raporlar olmasına rağmen bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların farklı mekanizmalarla fertiliteyi etkilediğine dair hatırı sayılır oranda çalışma mevcuttur. Oldukça eski tarihli bir çalışmaya göre Çölyak hastalığı olarak da bilinen gluten enteropatisinde olguların yaklaşık %20'sinin infertil olduğu, sperm morfolojisi ve motilitesinde belirgin bozulmalar tespit edildiği ifade edilmiştir (62). Bununla birlikte yakın tarihli toplum bazlı bir İsveç çalışmasında Çölyak hastalığı biyopsilerle kanıtlanmış 18-54 yaş arası 7 binin üzerinde erkek hastanın aynı yaş aralığındaki 30 binin üzerindeki sağlıklı erkek ile aynı oranda çocuk sahibi oldukları görülmüş ve hastalığın fertilite oranlarını etkilemediği belirtilmiştir (63).

Bununla birlikte bu hastalık için kullanılan ilaçların fertiliteyi olumsuz etkilediği ile ilgili bilgiler daha kesin gibidir. Tedavide uzun yıllardan beri kullanılan salazosülfapiridin semen parametrelerini belirgin olarak bozmakta, bu ajan yerine 5-aminosalisilik asit kullanıldığında bozulmuş semen parametreleri düzeltilmektedir (64). Sülfasalazin kullanan er-

keklerde sperm morfolojisinin bozulması birçok literatürde ortaya konmuştur. Görece daha yeni ajanlar olan mesalazin ve azathioprin ile tedavi edilen olgularda ise fertilite etkilenmemektedir (65,66).

Yakın tarihli bir çalışmada ise tedavide kullanılan ilaçların değil hastalığın kendisinin infertilite ile ilişkili olduğu ifade edilmiş, ülseratif kolitli hastalarda antisperm antikor görülme oranlarının sağlam kontrollere göre belirgin olarak yüksek olduğu ve artmış hümmoral immünitenin artmış intestinal permeabilite ile ilgili olabileceği öne sürülerek intestinal flora içeriği ile sperm antijenitesi arasındaki ortak immünite olasılığı sorgulanmıştır (67).

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ve Fertilite

KBY, nöroendokrin sistemi oldukça fazla etkileyerek özellikle hipotalamo-hipofizer disfonksiyona neden olmakta ve bu olumsuz etkiler hemodiyaliz ile değil ancak böbrek transplantasyonu ile düzelebilmektedir. Üremi, adölesanlarda gecikmiş puberteye, erişkinde testiküler atrofi, hipospermatogenez, infertilite ve erektil işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Üremik hastalarda gonadal spermatogenez bozulmuş ve gonadotropin seviyeleri yükselmiştir (68).

KBY'nin ne şekilde ve hangi seviyede erkek fertilitisine etkili olduğunu araştırmak amacıyla yapılan hayvan çalışmalarından birinde KBY oluşturulmuş ratlarda GnRH'a gonadotropin cevabı kontrollere göre farklı olmasa da bazal serum gonadotropin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak androjen bağlayıcı protein seviyesi, epididimal sperm miktarı, sperm motilite ve fertilite potansiyelinin ise kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (69).

KBY nedenli oluşan erkek infertilitesinin tedavisi ile ilgili bir hayvan çalışmasında ise nefrektomize ratlarda (Deneysel KBY modeli), 10 hafta süresince bromokriptin ve eritropoietin uygulanması ile kontrollere göre fertil rat sayısı oranı, epididimal sperm miktarı ve motilite oranları, in-vitro fertilizasyon oranları, periferel serum testosteron konsantrasyonları ve hCG'ye verilen cevap oranları daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak eritropoietin ve bromokriptin'in KBY'li ratlarda Leydig hücre işlevini, epididimal sperm matürasyonunu ve fertilizasyon kapasitesini artırdığı belirtilmiştir (70).

Transplantasyonun fertilite üzerine etkilerine bakacak olursak nakil sonrası semen parametrelerinin olumlu yönde değiştiğini görebiliriz. Toplam 40 renal transplant erkeğin spermelerinin sağlamlarla karşılaştırıldığı çalışmada özellikle ameliyattan iki yıl sonrasında tüm değerlerin neredeyse kontrol grubu ile aynı olduğu sonucuna varılmıştır (71).

Karaciğerin Kronik Hastalıkları ve Fertilite

Karaciğer Sirozu ve Fertilite

Bu hastalarda endokrin sistem üzerinde oldukça fazla değişiklikler meydana gelir. Karaciğer sirozu olan hastaların klinik belirtileri jinekomasti, testiküler atrofi, azalmış fertilite oranları, düşük libido ve erektil işlev bozukluğudur. Hepatik disfonksiyonla giden ağır karaciğer sirozlu hastalarda seks hormonları ile ilgili ana değişiklikler serum testosteron seviyesinde azalma ve estrogen seviyesinde yükselmedir. Sirozlu erkek hastalarda görülen ve patogenezi hala iyi açıklanamayan hipogonadizmin ağır alkolizmin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (72).

Kronik alkolizmin tek başına spermatogenezi bozabileceğini ortaya koyan bir çalışmada günde 80 gram üzerinde alkol tüketenlerde %54 oranında kısmi veya komplet spermatogenik arrest ve %9 oranında da Sertoli Cell Only Sendromu görülebileceği belirtilmiştir (73).

İyi bir gonadal işlev için karaciğer fonksiyonunun normal olması gerekir. Sirozlu hastalarda sık görülen hipogonadizmin nedenlerinin araştırıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre hastalarda hem gonad hem de hipotalamo-hipofizer aksta disfonksiyon mevcuttur. Transplantasyon sonrası hipotalamo-hipofizer-gonad disfonksiyonunda kısmi düzelmelerin görülmesi hipogonadizmin patogenezinde hepatik hasarlanmanın önemini ortaya koymaktadır. Bazı parametrelerin düzelmemesi ise toksik-metabolik hasarlanma ile veya transplantasyon sonrası kullanılan yüksek doz immüsupressif ajanların farmakolojik etkileri ile açıklanmaya çalışılmaktadır (74).

Deneysel siroz oluşturulmuş ratların testislerinde süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin kontrollere göre belirgin oranda düşük olduğu, çinko ve manganez (Antioksidan enzimlerle ilişkili) oranlarının ise yüksek olduğu tespit edilmiş, testisteki antioksidan aktivitenin sperm fonksiyonunda istenmeyen zararlı etkilere neden olduğu rapor edilmiştir (75).

Karaciğer sirozunun spermatogenez üzerindeki olumsuz etkilerinin etiopatogenezinin ve bu olumsuz etkilerin düzeltilmesi ile ilgili iki benzer deneysel çalışmanın ilkinde, safra kanallarının bağlanması ile karaciğer sirozu oluşturulmuş ratlarda testiküler nitrik oksit (NO) ekspresyonunun belirgin olarak yükseldiği, serum testosteron seviyesi,

epididimdeki sperm konsantrasyonu ve motilitesinin kontrollere göre belirgin olarak düşük seviyede olduğu tespit edilmiş ve sirotik ratlara bir hafta süresince L-arjinin verildiğinde NO seviyesinin düştüğü, serum testosteron ve sperm sayısının arttığı görülmüştür (76). Diğer bir çalışmada ise araştırmacılar ratlarda hemen kolestaz sonrası bir gruba opioid reseptör blokleri olan naltrekson, diğer gruba ise L-arjinin vermiş ve serum testosteron seviyelerinin belirgin olarak yükseldiği, seminal vezikül ve prostat ağırlıklarının da kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığını belirlemişlerdir. Bundan başka karaciğer sirozunda erkek üreme sisteminin erken dönemde olumsuz etkilendiğini endojen opioidlerin ve nitrik oksit sisteminin bu mekanizmada rol oynadıklarını ifade etmişlerdir (77).

Kronik Hepatit ve Fertilite

Kronik hepatit B ve C'li hastaların sperm-fertilite durumları hakkında çok az şey bilinmektedir. Toplam 450'den fazla hepatit B'li hastanın sağlam kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada yüzey antijeni pozitif olan hasta grubunun kontrollere göre daha düşük semen hacminin olduğu, daha az toplam sperm sayısı, motilite ve normal morfoloji oranlarına sahip olduğu görülmüştür (78). Yine benzer bir çalışmada 57 HCV'li hastanın sağlamlara göre belirgin olarak daha az semen hacmine, sperm sayısına, motilite ve normal morfolojik sperm oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunda kontrollere göre total serum testosteron seviyesi daha düşük bulunmuş bununla birlikte serum estradiol ve prolaktin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Sperm sayısı ve motilitesinin HCV (Hepatit C Virüs) RNA viral yükü ile negatif

ilişkili, sperm hacim ve motilitesinin de enfeksiyon süresi ile negatif ilişkili olduğu belirtilmiştir (79).

Her ne kadar sperm parametrelerini bozsa da hamilelik oranlarını değiştirmedini ortaya koyan çalışmalar mevcut. HBV (+) olan olgular ile yapılan 32 IVF (İn-vitro Fertilizasyon) siklüsünde sperm motilitesi, fertilizasyon oranları ve transfer için uygun embriyo sayısı belirgin olarak düşük bulunsa da implantasyon ve hamilelik oranlarının kontrol grubundan farklı olmadığı rapor edilmiştir (80).

Klinik belirtilerin haricinde sperm hücreindeki yapısal değişikliklerin incelendiği çalışmalar, hastalığın sperm üzerindeki olumsuz yapısal etkilerini açıkça ortaya koymaktadır. Hepatitli olguların semen örneklerinde sperm konsantrasyonu normal olmasına rağmen motilite oranlarının belirgin derecede düşük olduğu saptanmış ve spermatozoanın elektron mikroskopunda incelenmesi ile kontrol grubuna göre daha yüksek apoptozis ve nekroz oranları saptanmıştır. HCV'li hastalarda Floresan İnsitu Hibridizasyon (FISH) yöntemi ile mayotik kromozom ayrıştırması yapıldığında istatistiksel olarak farklı olmasa da daha yüksek diploidi oranları tespit edilmiştir. Yazarlar bu verilerin dışında matematiksel verilerle oluşturdukları fertilite indeksinin HCV (+) olgularda sağlamlara göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (81).

HBV S proteini ile üç saat boyunca inkübe edilen spermelerde TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP Nick End Labeling) ve flowsitometrik analizler yapılmış ve doza bağımlı olarak total antioksidan kapasitenin düştüğü, reaktif oksijen türleri pozitif hücre sayısının arttığı,

kaspaz 3, 8 ve 9 pozitif hücre sayısının belirgin oranda arttığı ve sonuç olarak DNA fragmantasyon oranlarının artarak, sperm hücrelerinde apoptoza ve sperm disfonksiyonuna yol açan membran bütünlüğünün bozulmasına neden olduğu saptanmıştır (82).

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), Amiloidoz, Kolşisin Kullanımı ve Fertilite

Kalıtımsal özelliği olan FMF özellikle Türk, Ermeni ve Arapların toplu yaşadıkları bölgelerde sık görülür. Ateş atakları ve serozitis ile kendini gösterir. En önemli komplikasyonlarından biri de amiloidozistir (83).

Amiloidozisin organ tutulumunda sıklıkla böbrek ilk olarak akla gelse de literatürde azospermi nedenli testiküler disfonksiyona yol açan testis tutulumları da görülmektedir. Hatta, ülkemizden yapılan bir çalışmada testiküler amiloidozun çok da ender olmadığı gösterilmiştir. Toplam 72 sistemik amiloidozlu hastanın %86'sının testis biyopsilerinde amiloid birikimi saptanmıştır. Bu hastaların büyük bir kısmında (%77) anormal sperm parametreleri mevcuttur (84).

Testiküler amiloidozun kliniğe yansımaları ile ilgili bir literatür bilgisi ise 10 azospermik hastanın araştırıldığı bir çalışmada belirtilmiştir. Hastalarda hipergonadotropik hipogonadizm mevcuttur. Hastaların 9'unda testis büyüklüğü artmıştır. Testis biyopsilerinde yaygın amiloid birikimi ve apo A-1 mutasyonu (Kalıtımsal apolipoprotein A-1 amilozis) saptanmıştır. Çalışmanın yorumunda yazarlar, testiküler amiloidozun bu sistemik hastalığın ilk klinik belirtisi olabileceğini ve özellikle non-obstrüktif azospermik makroösidizmlilerde bu açıdan değerlendirilmeleri gerektiğinin önemini vurgulamaktadırlar (85).

Kolşisin, üroloji pratiğinde Peyronie Hastalığı'nın medikal tedavisinde ve Behçet Hastalığı, Gut ve FMF gibi kronik sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılan bitki özlü bir ilaçtır ve hücre bölünmesini metafaz aşamasında durdurarak tübülinden mikrotübül oluşumunu engeller. Mikrotübül bağımlı hücre hareketini olumsuz etkiler. Uzun süre kolşisin kullanan erkek hastaların sperm parametreleri ile ilgili çelişkili raporlar mevcuttur. Hastaların sperm parametrelerinin değişkenlik göstermesi ilacın tek başına spermatogenez üzerine olumsuz etkisinin olamayabileceği tezini desteklemektedir (86).

Kolşisin kullanımında oligoospermide neden olma ihtimalinin son derece düşük olduğu, bununla birlikte hastaların prognozlarını iyileştirerek üreme sistemi üzerine olumlu etkisinin olduğu ve özellikle FMF'li erkek hastaların testiküler amiloidoz gelişimini engellemesi nedeniyle spermatogenez üzerine olası olumsuz etkilerinin göz ardı edilebileceği ifade edilmiştir (87,88).

Kaynaklar

1. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C. Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology Guidelines. 2011 Edition.
2. Sabanagh E and Agarwal A. Male Infertility. 10th edition, Editors: Kavoussi LR, Partin AW, Novick A, Peters CA. Elsevier, Philadelphia PA, 2012;616-47.
3. Barker SB, Klitgaard HM. Metabolism of tissues excised from thyroxine-injected rats. Am J Physiol. 1952;170:81-6.
4. Rajender S, Monica MG, Walter L, Agarwal A. Thyroid, spermatogenesis, and male infertility. Front Biosci (Elite Ed). 2011;1:843-55.
5. Holsberger DR, Kiesewetter SE, Cooke PS. Regulation of neonatal Sertoli cell development by thyroid hormone receptor alpha1. Biol Reprod. 2005;73:396-403.

6. Mendis-Handagama SM, Siril Ariyaratne HB. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Ind J Experim Biol.* 2005;43:939-62.
7. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:183-95.
8. El-Sakka AI, Hassoba HM, Sayed HM, Tayeb KA. Pattern of endocrinal changes in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2005;2:551-8.
9. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6472-9.
10. Griboff SI. Semen analysis in myxedema. *Fertil Steril.* 1962;13:436-43.
11. Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N, Mehri AR, Biniiaz F, Karjalainen MA. The role of hypothyroidism in male infertility and erectile dysfunction. *Urol J.* Winter. 2012;9:405-9.
12. Donnelly P, White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotropic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clin Endocrinol.* 2000;52:197-201.
13. Zahringer S, Tomova A, von Werder K, Brabant G, Kumanov P, Schopohl J. The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Exp Clin Endocrinol Diab.* 2000;108:282-9.
14. Clyde HR, Walsh PC, English RW. Elevated plasma testosterone and gonadotropin levels in infertile males with hyperthyroidism. *Fertil Steril* 1976;27:662-6.
15. Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:798-802.
16. Abalovich M, Levalle O, Hermes R. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid.* 1999;9:857-63.
17. Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, Miras K: A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3667-71.
18. Notsu K, Ito Y, Furuya H, Ohguni S, Kato Y. Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endoc J.* 1997;44:89-94.
19. Glenn DR, McClure N, Lewis SE. The hidden impact of diabetes on male sexual dysfunction and fertility. *Hum Fertil.* 2003;6:174-9.
20. Sexton JW, Jarow JP. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. *Urology.* 1997;49:508-13.
21. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dadonda P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5462-8.
22. Bener A, Al-Ansari AA, Zirie M, Al-Hamaq AO. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int Urol Nephrol.* 2009;41:777-84.
23. La Vignera S, Vicari E, Condorelli R, D'Agata R, Calogero AE. Ultrasound characterization of the seminal vesicles in infertile patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Radiol.* 2011;80:64-67.
24. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 1990;132:895-901.
25. Andersen P, Seljeflot I, Herzog A, Arnesen H, Hjermann I, Holme I. Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombotic risk profile in hypertensive middle-aged men. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31:677-83.
26. Andersson B, Marin P, Lissner L, Vermeulen A, Bjorntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care.* 1994;5:405-411.
27. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Vlassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2636-41.
28. Spano M, Bonde JP et al. Sperm Chromatin damage impairs human fertility: the danish first pregnancy planner study team. *Fertil Sterile.* 2000;73:43-50.
29. Zini A, Bielecki R, Phang D et al. Correlation between two markers of sperm DNA integ-

- riety, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertil Steril*. 2001;75:674-7.
30. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*. 2003;6:1-7.
 31. Kapoor D, Clarke S, Stanworth R, Chaner KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:595-602.
 32. Mak V, Jarvi KA. The genetics of male infertility. *J Urol*. 1996;156:1245-56.
 33. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245:1073-80.
 34. Welsh MJ, Smith AE. Cystic fibrosis. *Sci Am*. 1995;273:52-9.
 35. Estivill X. Complexity in a monogenic disease. *Nat Genet*. 1996;12:348-50.
 36. Bhasin S, Ma K, Sinha I, et al. The genetic basis of male infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:783-805.
 37. Anguiano A, Oates RD, Amos JA, Dean M, Gerrard B. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA* 1992;267:1794-7.
 38. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, Hargreave TB. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol*. 1997;79:74-7.
 39. Meng MV, Black LD, Cha I, et al. Impaired spermatogenesis in men with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod*. 2001;16:529-33.
 40. Jarvi K, Zielenski J, Wilschanski M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and obstructive azoospermia *Lancet*. 1995;345:1578.
 41. Drake MJ, Quinn FM. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol*. 1996;77:756-7.
 42. Mickle J, Milunsky A, Amos JA, et al. Congenital unilateral absence of the vas deferens: a heterogeneous disorder with two distinct subpopulations based upon etiology and mutational status of the cystic fibrosis gene. *Hum Reprod*. 1995;10:1728-35.
 43. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000;21:245-91.
 44. New MI. 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994;48:15-22.
 45. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia: a lifelong disorder. *Horm Res*. 2007;68:84-9.
 46. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:612-5.
 47. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:09-220.
 48. Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4583-9.
 49. Barwick TD, Malhotra A, Webb JA. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol*. 2005;60:953-9.
 50. Murphy H, George C, de Kretser D. Successful treatment with ICSI of infertility caused by azoospermia associated with adrenal rests in the testes: case report. *Hum Reprod*. 2001;16:263-7.
 51. Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Pasic A, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5721-8.
 52. Kang MJ, Kim JH, Lee SH. The prevalence of testicular adrenal rest tumors and associated factors in postpubertal patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Endocr J*. 2011;58:501-8.
 53. Cutfield RG, Bateman JM, Odell WD. Infertility caused by bilateral testicular masses secondary to congenital adrenal hyperpla-

- sia (21-hydroxylase deficiency). *Fertil Steril.* 1983;40:809-14.
54. Cunnah D, Perry L, Dacie JA. Bilateral testicular tumours in congenital adrenal hyperplasia: a continuing diagnostic and therapeutic dilemma. *Clin Endocrinol.* 1989;30:141-7.
 55. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril.* 1987;47:664-70.
 56. Molitor JT, Chertow BS, Fariss BL. Long-term follow-up of a patient with congenital adrenal hyperplasia and failure of testicular development. *Fertil Steril.* 1973;24:319-23.
 57. Moore GW, Lacroix A, Rabin D. Gonadal dysfunction in adult men with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol.* 1980;95:185-93.
 58. Budzyńska E, Beń-Skowronek I. Testicular adrenal rest tumours in boys with congenital adrenal hyperplasia: case report and literature review. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2011;17:239-42.
 59. Papatya Çakır ED, Sentürk Mutlu F, Eren E, Paşa AO, Sağlam H, Tarım O. Testicular Adrenal Rest Tumors in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4:92-8.
 60. Ichioka K., Kohei N., Okubo K., Nishiyama H., Terai A. Obstructive azospermia associated with chronic sinopulmonary infection and situs inversus totalis. *Urology.* 2006;68:204.5-7.
 61. Nunez R., Lopez-Fernandez C., Arroyo F., Caballero P., Gosalvez J. Characterization of sperm DNA damage in Kartagener's syndrome with recurrent fertilization failure: case revisited. *Sex Reprod Healthc.* 2010;1:73-5.
 62. Farthing MJ, Edwards CR, Rees LH, Dawson AM. Male gonadal function in Celiac disease: Sexual dysfunction, infertility and semen quality *Gut.* 1982;23:608-14.
 63. Zugna D, Richierdi L, Akre O, Stephenson O, Ludvigsson JF. Celiac disease is not a risk factor for infertility in men. *Fertil Steril.* 2011;95:1709-13.
 64. Zelissen PM, van Hattum J, Poen H, Scholten P, Gerritse R, te Velde ER. Influence of salazosulphapyridine and 5-aminosalicylic acid on seminal qualities and male sex hormones. *Scand J Gastroenterology.* 1988;23:1100-4.
 65. Kjaergaard N, Christensen LA, Lauritsen JG, Rasmussen SN, Hansen SH. Effects of mesalazine substitution on salicylazosulphapyridine-induced seminal abnormalities in men with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:891-6.
 66. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmer H, Moser G. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001;121:1048-53.
 67. Dimitrova D, Kalaydjiev S, Mendizova A, Piryova E, Nakov L. Circulating antibodies to human spermatozoa in patients with ulcerative colitis. *Fertil Steril.* 2005;84:1533-5.
 68. Handelsman DJ, Dong Q. Hypothalamic-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22:145-61.
 69. Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I. Effects of chronic renal failure on hypothalamic-pituitary-testicular axis function and fertility in rats. *Int J Urol.* 1996;3:484-90.
 70. Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I. Effects of erythropoietin, bromocryptine and hydralazine on testicular function in rats with chronic renal failure. *Andrologia.* 1997;29:141-4.
 71. Xu LG, Xu HM, Zhu XF, Jin LM, Xu B, Wu Y, Lu NQ. Examination of the semen quality of patients with uraemia and renal transplant recipients in comparison with a control group. *Andrologia.* 2009;41:235-40.
 72. Yoshitsugu M, Ihori M. Endocrine disturbances in liver cirrhosis--focused on sex hormones *Nihon Rinsho.* 1997;55:3002-6 (Özet).
 73. Pajarinen J, Karhunen PJ, Savolainen V, Lalu K, Penttilä A, Laippala P. Moderate alcohol consumption and disorders of human spermatogenesis *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20:332-7.
 74. Foresta C, Schipilliti M, Ciarleglio FA, Lenzi A, D'Amico D. Male hypogonadism in cirrhosis and after liver transplantation *J*

- Endocrinol Invest. 2008;31:470-8.
75. Abul HT, Mathew TC, Abul F, Al-Sayer H, Dashti HM. Antioxidant enzyme level in the testes of cirrhotic rats *Nutrition*. 2002;18:56-9.
76. Ni DS, Wang TC. Action of nitric oxide on testicular dysfunction in cirrhotic rats *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2002;10:294-6 (Özet).
77. Kiani S, Valizadeh B, HOrmazdi B, Samadi H, Najafi T, Samini M, Dehpour AR. Alteration in male reproductive system in experimental cholestasis: role for opioids and nitric oxide overproduction. *Eur J Pharmacol*. 2009;615:246-51.
78. Zhou XP, Hu XL, Zhu YM, Qu F, Sun SJ, Qian YL. Comparison of semen quality and outcome of assisted reproductive techniques in Chinese men with and without hepatitis B. *Asian J Androl*. 2011;13:465-9.
79. Hofny ER, Ali ME, Taha EA, Nafeh HM, Sayed DS, Abdel-Azeem HG, Abdou EF, Kamal GM, Mostafa T. Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection. *Fertil Steril*. 2011;30;95:2557-9.
80. Oger P, Yazbeck C, Gervais A, Dorphin B, Gout C, Jacquesson L, Ayel JP, Kahn V, Rougier N. Adverse effects of hepatitis B virus on sperm motility and fertilization ability during IVF. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:207-12.
81. Moretti E, Federico MG, Giannerini V, Collodel G. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in a group of patients with chronic hepatitis B and C. *Andrologia* 2008;40:286-91.
82. Kang X, Xie Q, Zhou X, Li F, Huang J, Liu D, Huang T. Effects of hepatitis B virus S protein exposure on sperm membrane integrity and functions. *PLoS One* 2012;7:33471.
83. Saatçi U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Arslan S. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr*. 1997;156:619-23.
84. Ozdemir BH, Ozdemir OG, Ozdemir FN, Ozdemir AI. Value of testis biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Urology*. 2002;59:201-5.
85. Scalvini T, Martini PR, Obici L, Tardanico R, Biasi L, Gregorini G, Scolari F, Merlini G. Infertility and hypergonadotropic hypogonadism as first evidence of hereditary apolipoprotein A-I amyloidosis. *J Urol*. 2007;178:344-8.
86. Haimov-Kochman R, Ben-Chetrit E. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review. *Hum Reprod*. 1998;13:360-2.
87. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:916-9.
88. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;10;108:171-6.

Yaşam Biçimi ve İnfertilite

Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Dr. Muammer Kendirci

Giriş

Diğer canlı türleriyle karşılaştırıldığında insanlarda infertilite daha sık görülmektedir. Günümüzde çevresel, yaşam biçimi ve genetik faktörlere bağlı olarak; testis kanseri, inmemiş testis (kriptorşidizm) ve erkek infertilitesi artan sıklıkla karışımıza çıkmakta ve çiftlerin yaklaşık %15'inin yaşamlarının bir döneminde infertilite sorunuyla karşılaştıkları bilinmektedir. Çiftlerdeki infertilitenin yaklaşık %20'sinden tek başına, %30'undan kadın faktörle birlikte olmak üzere yarısında erkek faktörü bulunmaktadır. Erkek kaynaklı infertilitenin yaklaşık yarısında altta yatan bozukluk geri dönüşümsüzdür (1). İnfertilitede her ne kadar genetik bozuklukların önemli payı olduğu ileri sürülse de (2), çevresel faktörlerin ve yaşam biçiminin testisteki sperm üretimini ciddi şekilde bozabileceği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, 18–25 yaş arasındaki erkeklerde, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önceki sınır değeri olan 20 milyon/ml altında sperm sayısına sahip erkek oranı %15–20'dir (3). Yine DSÖ'nün belirlediği kriterlere göre; erkeklerin ancak %5–15'inde normal yapı- lı sperme rastlanmaktadır (4).

Üremeye ait başkalaşımın gerçekleştiği fetal ve pubertal dönemlerde; içme

suyu, solunan hava, tıbbi tanı araçları ve ilaçlara bağlı olarak sıklıkla çevresel bazı faktörlere maruz kalınmaktadır. Terato- lojinin bir alt bölümü olarak ortaya çıkmaya başlayan üreme toksikolojisinin gelişmesiyle, söz konusu bu faktörlerin yol açtığı değişimler ve oluşturduğu riskler daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Epidemiyolojik kanıtı olmayan çevresel kaynaklı hormon bozukluklar, elektromanyetik ve akustik dalgalar fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebilir. Kronik sigara kullanımı, alkol tüketimi ve sedanter yaşam biçiminin de infertilite oluşumuna neden olabilecekleri konusunda ciddi şüpheler bulunmaktadır. Son zamanlarda –belki de her toplumda giderek yaygınlaşması nedeniyle– obezitenin infertiliteye katkısı da ciddi şekilde sorgulanır hale gelmiştir. Ayrıca; sıcağa maruziyet, iyonizan radyasyon, çeşitli kimyasallar, östrojenik hormonlar, anabolik steroidler ve kokain Sertoli ve Leydig hücre fonksiyonlarını bozarak infertiliteye ve cinsel gelişim sorunlarına neden olabilmektedir.

Yaşam Biçimiyle İlişkili Faktörler

Erkek infertilitesine neden olabilecek yaşam biçimiyle ilişkili birçok faktör bu-

Tablo 1. İnfertiliteye neden olabilecek yaşam biçimiyle ilişkili faktörler ve etki mekanizmaları.

Yaşam Biçimi Faktörleri	Fertiliteyi Bozma Mekanizması
Giyim tarzı	Isı
Sıcak banyolar, sauna	Isı
Vücut geliştirme	Anabolik steroidler
Performans artırıcılar	Anabolik steroidler
Alkol tüketimi	Çeşitli
Sigara ve tütün kullanımı	Serbest radikaller
Radyolojik tanı yöntemlerinin aşırı kullanımı	İyonizan radyasyon
Cinsel ilişkide performans artırıcı kullanımı	Tadalafil
Uzun süre otomobil kullanımı	Çeşitli
Aşırı miktarda spor	Hormonal
Radyoterapi	İyonizan radyasyon
Sedanter yaşam	Isı
Çevre kirliliği	Serbest radikaller

lunmaktadır. Giyim tarzı, alışkanlıklar, spor aktiviteleri, iş yaşamı ve bazen de tıbbi tanısız ve tedavi edici yöntemler bunların arasında sayılabilir. Tablo 1'de bu faktörler ve etki mekanizmaları özetlenmiştir.

a. Isı

Testiste, sağlıklı biçimde sperm üretiminin sağlanabilmesi için ısının vücut sıcaklığından bir-iki derece daha düşük olması gerekmektedir. Bu nedenle, embriyolojik gelişimi karın içinde başlayan testis, skrotuma inerek vücut sıcaklığından 3-4 °C daha soğuk bir ortamda bulunmaktadır. Testiküler ısının artması normal sperm üretimini bozan en önemli nedendir. Skrotumun günlük sıcaklık ortalamasında 1 °C artışın sperm konsantrasyonunda %40'lık bir azalmaya neden olduğu iddia edilmektedir (5). DNA polimeraz aktivitesi ve germ hücrelerindeki DNA rekombinasyonu ile ilişkili enzimler ısı duyarlı olup; 33 °C'de en ideal işlevi görmektedirler. Ayrıca,

yuvarlak spermatidlerdeki protein sentezinin de 34 °C'de en üst düzeyde olduğu bilinmektedir (Şekil 1).

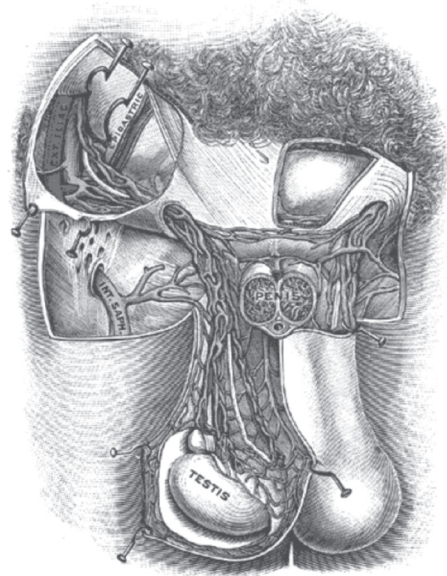
Testiste ısıyı düzenleyen iki sistem bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, spermatic kord seviyesinde arteriyel kan akımı ile daha soğuk kan taşıyan spermatic ven kan akımı arasında ısı değişimini sağlayan ters akımın olduğu pampiniform pleksus (Şekil 2) adıyla bilinen arteriyo-venöz pleksus; ikincisi de yapısal ve fonksiyonel özellikleriyle testisi vücut dışında tutarak pasif konveksiyon ve radyasyon yoluyla ısı kaybını sağlayan vasküler yapıdan zengin ve buruşuk şekliyle skrotumdur (6). Skrotumun kasılıp gevşemesiyle soğumanın sağlanmasının yanında, skrotal salgı bezlerinden salgılanan sıvıyla terleme benzeri ısı kaybı meydana gelmektedir (6). Pampiniform pleksusun normal olarak fonksiyon görmesi testiküler sperm üretimi açısından oldukça önemlidir. Ancak; bazı kimyasallar, ilaçlar ve erkek infertilitesinin en önemli nedenlerinden biri olan varikozel bu fonksiyonu bozmaktadır (7).



Şekil 1. Spermatozenezin şematik gösterimi

Testiste artan ısı spermatogonial hücre sayısını azaltmaktadır. Ayrıca, germ hücre apoptozunda artış görülmekte ve oksidatif stres potansiyalize edilerek; sperm yoğunluğunda, hareketinde ve yapısında bozulmalar olmaktadır (8,9). Isının artması; hipoksiye ve germ hücrelerinde oksidatif stres yanıtına neden olmaktadır (10). Hipoksiyle indüklenebilir faktör-1 α , hemoksijenaz-1, glutatyon peroksidaz-1 ve glutatyon-S-transferaz- α ekspresyonları artmakta ve hücrenin apoptoza doğru gidişi uyarılmaktadır (10).

Ateşli hastalık geçirenler, işi gereği devamlı yoğun ısıyla karşı karşıya olan fırın işçileri, dökümhanede çalışanlar, uzun yol şoförleri ve işteki zamanının çoğunu hareketsiz biçimde masa başın-



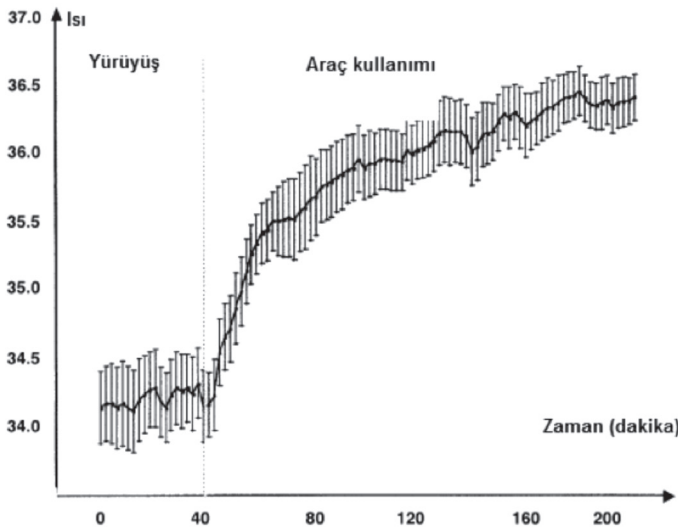
Şekil 2. Pleksus pampiniformis

da geçirenlerde, skrotal ısı artışına bağlı olarak testisteki sperm üretimi bozulabilmektedir (11,12). Giyinmek rektal ve aksiller ısı seviyesini yükseltmezken, toraks ve skrotum cilt sıcaklığını artırmaktadır (13). Sürekli biçimde dar giysiler ve iç çamaşırı giymek testisi daha yüksek ısıyla karşı karşıya bırakan nedenlerdendir (14). Bunun dışında, günümüzde kullanımını artık neredeyse doğal hayatımızın bir parçası olan dizüstü bilgisayar kullanımının, skrotal ısı artışı dolayısıyla infertilite nedeni olabileceği saptanmıştır (15).

Giyim tarzının skrotal ısıya etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Giyinmenin doğrudan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; giysilerin, skrotum ısını çıplak olmaya göre 1.5°C – 2°C arasında yükselttiği gösterilmiştir (6). Bir başka çalışmada ise; dar veya rahat iç çamaşırı giyen gönüllüler karşılaştırılmıştır (14). Kırkbeş dakikalık devirlerle yürüyüş yaptırılan ve oturtulan gönüllülerden; dar iç çamaşırı giyenlerde, yürüyüş sonrasında sağ testiste 0.48°C ve sol testiste de 0.3°C daha yüksek ısı saptanmıştır.

Ayrıca; yürüyüşün oturmaya göre testis ısını istatistiksel anlamı olarak daha az arttırdığı belirlenmiştir. Ancak, bu bulguların aksine, herhangi bir fark olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Boksör tipi iç çamaşırı ile slip iç çamaşırının karşılaştırıldığı bir çalışmada; her iki grup arasında istatistiksel anlamı bir farkın olmadığı görülmüştür (16). Boksör tipte, ortalama testis ısı $33.8\pm 0.8^{\circ}\text{C}$ iken slip tipte $33.6\pm 1.1^{\circ}\text{C}$ olarak ölçülmüştür. Ayrıca, her iki grubun semen analizleri arasında da bir fark bulunmamıştır.

Çalışma ortamında uzun süre sedanter biçimde oturanlarda, skrotum etrafında hava dolaşımı olmadığından, etkili soğutulma sağlanamamaktadır. Motorlu taşıt sürücülerinde yapılan çalışmalarda, sürekli oturmaya bağlı olarak semen parametrelerinde bozulmanın olabileceği bildirilmektedir (12,17). İki saatten fazla araç kullanımının skrotal ısıyı ortalama 1.7°C ile 2.2°C artırdığı gösterilmiştir (Şekil 3) (12). Bunun nedeninin; araç sürme sırasında bacakların sıkı sıkıya kapalı olmasının, skrotum cildinin gevşeme-



Şekil 3. Dış ortamda yürüyen veya araç kullanan bir erkeğin ortalama sağ skrotal ısı düzeyi (12).

sini önleyerek ısı kaybını kolaylaştıran alanın genişlemesini sağlayamaması ve vücut ısısıyla sürekli temasta kalmasının olduğu düşünülmektedir. Dizüstü bilgisayar kullanımı da, bir saatin sonunda sağ testiste 2.8 °C ve sol testiste ise 2.6 °C'lik ısı artışına yol açarak, tıpkı araç kullanımında olduğu gibi skrotumda ısı artışına neden olmaktadır (15). Isının etkisini sorgulayan bir başka çalışmada ise; sauna, jakuzi ve hamam gibi nemli sıcak havanın semen kalitesinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (18). Bu etkilerle teması kesenlerin yarısında, bozulan semen parametrelerinin düzeldiği görülmüştür. Evlerdeki ısınma şekillerinden biri olan yerden ısıtmanın, testiste ne gibi değişimlere neden olduğunu araştıran ilginç bir çalışmada; taban ısı 23 °C ile 33 °C arasında olduğunda, spermatogenezin normal olarak devam ettiği gösterilmiştir (19).

Isının sperm üretimini bozucu etkileri, bilim insanlarının aklına, doğal bir doğum kontrol yöntemi olarak kullanılması fikrini getirmiştir. Bu amaçla yapılan bir ön çalışmada, testislerin inguinal kanala fiksasyonu yöntemiyle sağlanan skrotal ısı artışı; başarılı doğum kontrolü sağlamış ve uygulamanın sona erdirilmesinden 12–18 hafta sonra semen parametrelerinin normale döndüğü gösterilmiştir (20).

Baba olmayı isteyen–özellikle düşük sperm sayısı ve hareketliliği olan– erkeklerde spermatogeneze olumsuz etkileri açıkça bilinen durumlar hakkında; skrotumun ve dolayısıyla testisin normalde olması gereken biçimde vücut sıcaklığının altında kalmasını düzenleyen sistemlerin korunması yönünde bilgilendirilmesi yarar sağlayacaktır. Skrotumdaki sıcaklığın artışına engel olacak şekilde yaşam biçimi değişikliklerinin,

kaliteli sperm üretimine katkısı yadsınmaz derecededir.

b. Obezite

Obezite, Latince çok yiyip şişmanlamış anlama gelen obesus sözcüğünde türetilmiştir ve spermatogenezi etkileyen en önemli yaşam biçimi faktörlerinden biridir. Tıp tarihinde Hipokrat, Galen ve İbn-i Sina da obezitenin erkek fertilitatesini bozduğunu belirtmişlerdir. İbn-i Sina, El-Kanun fi't-Tıbb (Tıbbın Kanunu) isimli kitabında; aşırı kilolu erkeklerin gebe bırakma yetilerinin bozulabileceğini ve daha düşük semen miktarına sahip olduklarını yazmıştır (21). Günümüzde, çok sayıda bilimsel çalışmada, obezitenin; semen özellikleri, cinsel fonksiyon, hormonal düzen ve erkek infertilitesine etkisi ayrıntılı biçimde incelenmiştir.

Gelişmiş batı ülkelerinde yaşayan erkeklerin %10–30'unda görülen obezite; sperm üretimi üzerine etkisi nedeniyle infertilitenin dikkat çekici bir nedeni haline gelmiştir. Obezite; seminal, hormonal ve seksüel fonksiyona etkileriyle erkek infertilitesinde önemli bir yer tutmaktadır. Vücut kitle indeksinde (VKİ) artışın, infertiliteye neden olacak tüm faktörler düzeltildikten sonra 1.12'lik (%95 CI; 1.01–1.25) bir göreceli risk oranı sağladığı ortaya konmuştur (22). Mevcut risk, VKİ 32–43 kg/m² aralığında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Fazla kilonun fertilitateye etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada, kadın faktörü düzeltildikten sonra erkeğin VKİ'si 25–29.99 kg/m² arasında olanlar için göreceli riskin 1.15 (%95 CI; 1.09–1.22) ve 30 kg/m² ve üzerinde olanlarda 1.49 (%95 CI; 1.34–1.64) olması; obezitenin infertiliteye katkısını gösteren başka bir kanıttır (23). Güncel bir çalışmada, kadın katılımcılardan elde edilen bilgilere göre, er-

kek partnerlerinin VKİ'leri 25–29.9 kg/m² arasında olanların infertilite için göreceli risk oranı 1.36 (%95 CI; 1,12–1,62) olarak hesaplanmıştır (24). VKİ 35 kg/m² üstüne çıktığında, infertilite oranı değişim göstermemektedir.

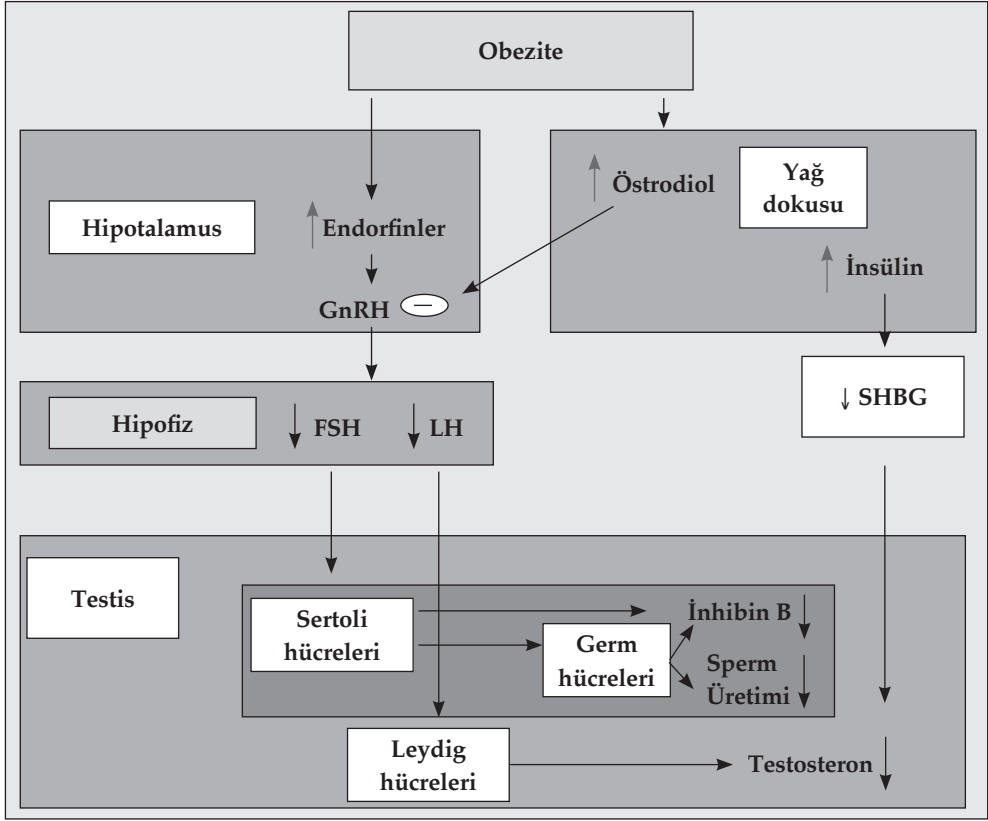
Obezite ile infertilite ilişkisini araştıran çalışmalarda, semen analizinde patoloji saptanan bireylerin saptanmayanlara göre obezite sıklığı 3 kat daha yüksek bulunmuştur (21,25). Buna karşın, başka bir araştırmada, normal semen analizi olan fertil grubun VKİ, boyu ve serum testosteron seviyesiyle infertil oligospermik grubun verileri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (26). Ancak bu çalışmada, infertil erkeklerin beden ağırlığının fertil olanlara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür.

Obezitenin semen parametrelerini nasıl ve ne derece etkileyerek erkek infertilitesine neden olduğu birçok çalışmada değerlendirilmiş; fazla kilo nedeniyle sperm sayısında, hareketinde ve şeklinde oluşabilecek bozulmaların erkek fertilitasını doğrudan etkilediği görülmüştür. Bu çalışmalardan birinde, VKİ 25 kg/m²'nin üzerinde olanların sperm sayısında ve hareketinde %25 düzeyinde bir azalma olduğu saptanmıştır (4). Başka bir çalışmada ise, aşırı kilolu ve obez erkeklerin normal kilolulara göre sperm sayılarının %21.6 daha düşük olduğu belirlenmiştir (27). Yine aynı araştırmada, VKİ 25 kg/m² ve üzerinde olan bireylerin sperm sayıları, VKİ 25 kg/m²'nin altında olanlara göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (27). VKİ'nin sperm sayısını azaltıcı etkisi bir başka çalışmada da gösterilmiştir (25). VKİ artıka toplam sperm sayısının ($r=-0.3$; $p=0.04$) ve mililitredeki sperm sayısının ($r=-0.33$; $p=0.02$) azaldığı gös-

terilmiştir. Obezitenin belirteçlerinden biri olan bel çevresi ölçüsüyle semen parametreleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır (28). Buna göre, bel çevresinin sperm konsantrasyonu ile negatif korelasyon ($r=-0.24$; $p=0.033$) gösterdiği saptanmış; ağırlık, bel ve kalça çevresinin de toplam sperm sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Fazla kilonun sperm hareketine etkisi konusunda net bir kanıya varılabilecek kesin sonuçlar bulunmamaktadır. Danimarka'da askerler üzerinde yapılan bir çalışmada, VKİ ile hareketli sperm oranı arasında herhangi bir ilişki gösterilemezken (27) Macaristan'da yapılan bir diğer araştırmada, kilo, bel ve kalça çevresi artışıyla toplam hareketli sperm sayısının azaldığı belirlenmiştir (28). Ancak bu çalışmada, bel/kalça oranı ve VKİ ile sperm hareketliliği arasında bir ilişki kurulamamıştır. Obezitenin sperm hareketlerini azalttığına dair yorum yapmaya yönelen bir başka bulgu da; Kort ve arkadaşlarının VKİ ile toplam hareketli sperm sayısı arasındaki negatif ilişkiyi göstermiş olmalarıdır (29). VKİ'ne göre gruplara ayrılan erkeklerin semen analizlerinde, VKİ yüksek olanların toplam normal hareketli sperm sayıları daha düşük bulunmuştur.

Obezite spermatogenezi çeşitli yollarla bozmaktadır (Şekil 4). Obez erkeklerde, serum toplam ve serbest testosteron ile gonadotropin düzeyleri daha düşük, dolaşımdaki östrojen miktarları ise daha yüksektir. Androjen miktarındaki bu düşüklük, obezite derecesiyle doğrudan ilişkilidir (30,31). Androjenlerin periferal aromatisasyonundaki artış; östron ve östradiolün obezlerde normal bireylere göre daha yüksek olmasına yol açmaktadır. Östrojen düzeyinin artması testosteron/östradiol oranını bozmakta-



Şekil 4. Obezitenin endokrin sistem üzerinden spermatogeneze olan etkisi (21).

dır. Östrojenin hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), hipofizden follikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salınımını etkilediği bilinmektedir. Obezlerde artan östradiol miktarı; FSH ve LH üretimini azaltmakta, testis fonksiyonlarını etkilemekte, testosteron üretimini azaltmakta, intratestiküler ve periferik testosteron düzeylerini düşürmektedir. Tüm bu faktörler, spermatogenezi olumsuz şekilde etkilemektedir. Ayrıca, azalan testosteron/östradiol oranının fertilité kapasitesinde düşüşe neden olduğu da gösterilmiştir (32). Buna ek olarak, östradiol seviyelerindeki aşırı artışın,

spermatogenezi doğrudan bozabileceği de ortaya konulmuştur (33). Obez erkeklerde, aromataz inhibitörleriyle testosteronun östradiola dönüşümü engellendiği zaman, semen miktarı ve kalitesinde artış görülebilmektedir (34).

Obezitede, artan endorfinlerin de hipotalamusta GnRH üretimini bozduğu düşünülmektedir. İnsüline bağımlı diyabeti olan erkeklerde, GnRH uyarılma testinden sonra hipofiz fonksiyonlarında baskılanma olduğu; spermde yapısal bozukluklar görüldüğü ve normal bireylere göre DNA fragmentasyonunun daha fazla oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (35-37). LH ve FSH'dan ba-

ğimsız olarak obezitenin, nedeni henüz bilinmeyen bir yolla Sertoli hücrelerine etkisiyle inhibin B seviyelerini düşürmesi; fertilitede testis içindeki bazı etkenlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (4). İnhibin B, Sertoli hücre fonksiyon belirteci olup, aynı zamanda spermatojenik fonksiyonu da göstermektedir. Obez erkeklerde, VKİ ile ters yönde korele şekilde inhibin B'nin daha düşük olduğunun gösterilmiş olması; Sertoli hücre fonksiyonlarındaki ve sayılarındaki azalmayı, dolayısıyla spermatogenezdeki bozulmayı açıklamaktadır (38,39). İnhibin B'nin baskıladığı FSH'nın, inhibin B düşük olduğu zamanda bile düşük olması durumu, obezitenin artırdığı östrojenin gonadotropinleri baskılamasıyla açıklanmaktadır. Ayrıca, artmış DNA fragmentasyonunun erkek infertilitesiyle ilişkisinden yola çıkılarak, VKİ yüksek olan bireylerde yapılan araştırmalarda; akım sitometresiyle ölçülen DNA fragmentasyon indeksinin, obezlerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (29).

Sedanter yaşam biçimine paralel olarak skrotal dolaşım sisteminde, karın çevresinde, bacakların üst kısmında ve skrotumda yağlanma gözlenmektedir. Pleksus pampiniformis çevresinde artan yağ, ısı değişimini engelleyerek kanın sıcaklığının düşmesine engel olmakta, testisin ısısını artırarak spermatogenez bozmaktadır (40). İnsan semen kalitesindeki düşüklüğün potansiyel nedenlerinden biri olarak kabul edilen çevresel toksinlerden organoklorinler endüstriyel kimyasallarda ve pestisitlerde bol miktarda kullanılmaktadır. Spor yapan bireyler ile sedanter yaşam süren obezlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, serum lipofilik organoklorinlerin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdikleri saptanmıştır (41). Bu çalışmanın sonuçları yorumla-

nacak olursa; obezite nedeniyle vücutta artan yağda, yiyecekler aracılığıyla alınan çevre kaynaklı toksik madde depolanmakta, oluşan hormonal bozukluğa bağlı olarak sperm üretiminin zarar görme riski artmaktadır (21).

Obezite, dolaylı yoldan da erkek fertilitesi olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Obez erkeklerde, normal bireylere göre, koitus sıklığında azalmaya neden olacak şekilde, daha sık erektil disfonksiyon (ED) olduğu ileri sürülmüştür. ED'li bireylerin %79'unda fazla kilo veya obezite olduğu (42), ED riskinin de obezlerde normal kilolulara göre 1.3 kat daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (43). Ayrıca obezite, serum testosteron düzeyini de azaltarak, bazı proinflatuar sitokinlerin miktarını artırarak ED'ye neden olabilmektedir. Obezitenin yol açtığı metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon ve kan lipid bozukluklarının da fertiliteye olumsuz katkısı göz ardı edilemez. ED ile infertilite ilişkisine baktığımızda; infertil erkeklerin %27'sinde ED mevcutken, fertil erkeklerde bu oran %11'dir (44).

Obezitenin dünya çapında artan bir insidanda görülmesi, özellikle de genç nüfusta semen parametrelerinde bozukluğun ve infertilite sıklığının artması, ikisi arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Obez insanların çevreden kaynaklanan faktörlerden etkilene riski doğal olarak daha yüksektir. Gelecek yıllarda, obezitenin neden olduğu hormonal ve fertilitate bozukluklarıyla daha sık karşılaşılması şaşırtıcı olmayacaktır.

c. Sigara

Sigaranın erkek fertilitesi üzerine olumsuz etkileri günümüze kadar yapılmış birçok çalışmayla net bir şekilde ortaya

konulmuştur. Bununla ilişkili olarak sigara dumanı, içerdiği onlarca karsinogen, zehir ve 300'den fazla polisiklik aromatik hidrokarbonla infertiliteye yol açabilmektedir. Ayrıca, kadmiyum, kurşun, arsenik, bütan, amonyak, aseton, karbon monoksit, dikloro difenil trikloroetan (DDT) ve formaldehit de sigaranın diğer zararlı içerikleridir. Bağımlılık yapması dışında, metaboliti aracılığıyla vazokonstriksiyon yapabilme özelliği de olan nikotin, üreme organlarına ait dokularda birikebilmektedir (45). Sigara kullanımı, reaktif oksijen ürünlerini (ROS) ve seminal lökosit konsantrasyonunu artırıp, toplam antioksidan kapasiteyi azaltarak infertiliteye neden olmaktadır (46). Artan seminal lökosit aktivitesine bağlı olarak üretilen ROS, oksidatif stresi artırarak sperm üretimini olumsuz yönde etkilemektedir. Sigara dumanı içinde bulunan polisiklik aromatik hidrokarbon benzeri metabolitler, kemotaktik uyarıcı gibi davranarak inflamatuvar yanıt oluşturmakta; lökositlerin toplanmasına ve sonuçta da ROS artışına neden olmaktadır (46,47).

Fertil erkeklerde yapılan ve sigara içiminin sperm canlılığına, DNA yapısına, semen ROS ve çinko seviyelerine etkisini inceleyen güncel bir çalışmada, sigara içenlerde daha düşük oranda hiposmotik şişme testi ve daha az miktarda seminal çinko seviyeleri saptanırken; daha yüksek sperm DNA fragmentasyon oranı ve seminal ROS bulunduğu gösterilmiştir (48). Üstelik, içilen sigara miktarı ve içim süresiyle ortaya çıkan etkiler arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Oksidan karşıtı savunma mekanizmasının önemli bir bileşeni olan çinko miktarının, sigara içimiyle doğrudan azaldığını gösteren başka çalışmaların da olması; sigaranın okside edici

ürünleri artırmasının yanı sıra, bunları süpüren sistemleri de etkilediği görüşünü güçlendirmektedir (49). Fertil ve infertil bireylerin sperm DNA ve RNA fragmentasyon oranlarını inceleyen bir başka çalışmada, sigara içiminin içme derecesiyle doğru orantılı olacak şekilde sperm DNA ve RNA'sında hasar oluşturduğu gösterilmiştir (50).

Sigaranın spermdeki apoptotik etkileri de güncel olarak araştırılan bir başka konudur. İnfertil erkeklerde içilen sigara miktarı ve süresi arttıkça, spermderinde –apoptoz belirteçleri olan–Smac/DIABLO, kaspaz aktivitesi ve s-Fas daha fazla görülmektedir (51,52). Sperm kapasite fonksiyonunda ve akrozom egzozitozunda rolü olabileceği iddia edilen insülin benzeri büyüme faktörü–1 (IGF–1) sigara içen fertil ve infertil erkeklerin semeninde sigara içmeyenlere göre daha düşük miktarda bulunmuştur. IGF–1'in sigaraya bağlı olarak düşük olması, sperm hareketlerinde bozulmaya yol açmaktadır.

Sigara dumanı içinde bulunan kadmiyum, insan yaşamını etkileyen önemli ağır metallere biridir. DSÖ'nün raporlarına göre haftalık 0.4–0.5 mg'ı kabul edilebilir üst sınır olan kadmiyum, bir tek sigara içimiyle 1–2 µg miktarda vücuda alınmaktadır. Seminal sıvıda artan kadmiyumun; Ca⁺²–ATPaz aktivitesi, seminal çinko düzeyi ve sperm hareketlerinde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (53). Ca⁺²–ATPazın, sperm hareketinde rol oynaması nedeniyle, fonksiyonunda ortaya çıkabilecek bir bozulma sperm motilitesini olumsuz yönde etkileyecektir. Sigara içinde bulunan bir başka ağır metal de kurşundur. İnfertil sigara içen erkeklerin içmeyen fertil ve infertil erkeklere kıyasla seminal kurşun miktarı anlamlı derecede

daha yüksek bulunmuştur (54). Çevresel kaynaklı seminal kurşun miktarı yüksek olan bireylerde, sperm sayısının azaldığı, ancak sperm hareketi ve morfolojisinin olumsuz etkilenmediği gösterilmiştir (55).

Sigaranın semen parametrelerine olan etkisi birçok çalışmanın konusu olmuştur. Semen hacminde, sperm konsantrasyonunda, sayısında ve hareketinde azalma; şekil ve hareket bozukluğunda artma hep sigaranın olumsuz etkilerindedir. Tüm bu bileşenler sigarayı erkek infertilitesinde önemli bir risk faktörü yapmaktadır. Sigara miktarıyla beraber içim süresi de fertilité üzerine olan etkilerini arttırmaktadır. Sperm hareketinin sigara içilmesinden ilk etkilenen parametre olduğu ve astenoosperminin az miktarda sigara içenlerde semen kalitesinde görülmeye başlanan bozulmanın erken bir belirteci olabileceği iddia edilmektedir (56). Ağır sigara içicilerinde içmeyenlere göre teratozoospermi oranı anlamlı derece daha yüksektir. Annenin sigara içmesinin bile çocuğunun adölesan dönemde fertilitésini etkilediği gösterilmiştir (57).

Sigarayı içmek yerine tütün çiğnemenin de fertilité üzerine etkisi araştırılmıştır. Sigara içmeye göre tütün çiğnemenin semen parametreleri üzerine etkisinin belirgin olmadığı ileri sürülmüştür (58). Ancak başka bir çalışmada, tütün çiğnemenin sperm sayısı, hareketi, morfolojisi ve canlılığında kullanım düzeyine bağlı olarak ciddi azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (59). Sigaranın bırakıldıktan sonra etkisinin geri dönüp dönmediği henüz kesin olarak yanıtlanmış bir soru değildir. Eğer geri dönüş mümkünse, bırakıldıktan ne kadar süre sonra bunun sağlandığı da bilinmemektedir. Sonuç olarak, sigaranın erkek fertilitésine

zararları hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılmış çalışmalarla kanıtlanmıştır. İnfertilite nedeniyle androloji polikliniğine başvuran erkeklerin sigara kullanımını sonlandırmaları yönünde cesaretlendirilmeleri tedavinin ilk basamağını oluşturabilir.

d. Çevresel Toksinler

Endüstrileşmiş toplumlarda, erkek infertilitesinin sıklığı giderek artış göstermektedir. Yapılan bir metaanalizde, dünyanın yaklaşık yarısında 1940'dan 1990'a kadar geçen bir süreyi kapsayan dönemde sperm yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir (60). Erkek üreme sistemini etkileyen çevresel faktörler hormonal aktif moleküllerdir. Bazıları da testiküler mikroçevreyi bozarak etkili olmaktadır. Günümüzde, üzerinde en çok durulan konulardan birisi de testiste çevresel etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan oksidan-antioksidan dengedeki bozulma ve bunun germ hücrelerinde apoptozu tetikleyerek spermatogenezini olumsuz olarak etkilemesidir.

Tarım ilaçları; kurşun, civa ve kadmiyum gibi ağır metaller; kaynak dumanı, solventler, petrol ürünleri ve çeşitli yapıştırıcılar gibi toksik içerikli maddeler erkek fertilitésini için oldukça zararlıdır. Erkekler gerek diyet, su ve çevre kaynaklı gerekse mesleki olarak bu toksinlere maruz kalabilmektedir. Yüksek dozda ve uzun sürede bu etkenlere maruz kalanlarda infertilite olasılığı artmaktadır. Bu maddeler; endojen hormonların sentezini, salgılanmalarını, taşınmalarını, bağlanmalarını, fonksiyon görmelerini veya eliminasyonunu etkilemektedirler. Laboratuvar hayvanlarında yapılan bilimsel çalışmalarda, bu çevresel ajanların birçoğunun üreme fonksiyonuna olan toksik etkileri göste-

rilmiş olsa da, popülasyon temelli çalışmalarda genellikle kesin bir ilişki ortaya konulamamıştır.

Hayvanlarda yapılan bir araştırmada, organoklorin pestisit olan metoksiklor (MXC) verilen sıçanlarda, antioksidan enzim miktarının azalmasına bağlı olarak testis ve epididimde oksidatif stresin arttığı saptanmıştır (61). Ayrıca, tek doz MXC bile, geçici olarak da olsa, apoptotik enzimleri artırarak mitokondrial ve Fas-L aracılı hücre ölüm yollarının aktivasyonunu başlatmaktadır (62). Başka bir çalışmada, prenatal veya juvenil dönemde MXC'ye maruz bırakılan sıçanlarda, Sertoli hücre sayısının ve çekirdek hacminin azaldığı, buna bağlı olarak spermatojenik potansiyelin etkilendiği gösterilmiştir (63). MXC, östrojenik ve antiandrojenik etki de göstermekte ve geçici olarak StAR proteini ve steroidojenik enzimleri baskılamaktadır (64).

Tarımda çok sık kullanılan bir başka pestisit türü olan DDT metabolitinin intraperitoneal olarak sıçanlara verilerek etkilerinin araştırıldığı bir başka deneysel çalışmada, yağ peroksidasyonunun arttığı ve süperoksit dismutazla (SOD) glutatyon peroksidazın aktivitelerinin azaldığı; ayrıca Fas, FasL, kaspaz-3 ve kaspaz-8 mRNA seviyelerinin artışıyla Fas/FasL aracılı apoptotik yolağın aktive olduğu gösterilmiştir (65). Dikarboksimit yapısında fungusit olan vinklozolin, gestasyon dönemindeki farelere verildiğinde; anogenital mesafeyi, prostat ağırlığını ve sperm sayısını azaltmış; apoptozla ilişkili proteinler olan p21 ve p51'in ekspresyonunda değişikliklere neden olmuştur (66). Bir başka organoklorin pestisit olan lindan'ın testiküler yağ peroksidasyonunu ve hidrojen peroksit sentezini artırdığı; SOD, katalaz ve askorbit asit miktarlarını

azalttığı; bunlara bağlı olarak da testiste sperm üretimini bozduğu gösterilmiştir (67). Lindan'ın oluşturduğu oksidatif stres, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) ve 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β -HSD) inhibisyonuna neden olarak steroidal hormon sentezini de bozmaktadır (68). Plastik sanayisinde kullanılan bisfenol A'nın (BPA); çeşitli hayvan türlerinde testis, epididim ve spermde oksidatif stresi artırdığı ortaya konulmuştur (60). Ayrıca BPA, Sertoli hücrelerindeki açıklık bağlantı fonksiyonlarını, kan-testis bariyerindeki protein komplekslerin yeniden dağılımı ve mitojenin aktive ettiği protein kinaz yolağının aktivasyonu yoluyla bozmaktadır (69). Tarımda, yabancı ot öldürücü olarak kullanılan atrazin'in, antioksidan enzim aktivitesini azalttığı ve yağ peroksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir (70). Bundan başka, boya sanayisinde kullanılan dinitrobenzen; apoptozu tetikleyerek ve DNA fragmantasyonunu artırarak infertiliteye neden olabilmektedir.

Sonuç olarak, yukarıda değinilen tüm çevresel toksinler, yiyecekler ve kullanılan ürünlerle vücuda girerek oksidatif strese yol açmakta, Sertoli hücre fonksiyonlarını bozmakta, sperm üretimini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca, değişik mekanizmalarla Leydig ve germ hücrelerinde apoptozu yol açarak üreme fonksiyonunu bozabilmektedir.

Cep Telefonları ve Elektromanyetik Dalgalar

Cep telefonları, sinyal iletimini sağlayan 850–1900 mHz arasındaki frekansla baz istasyonları veya antenlerine radyofrekans elektromanyetik dalga gönderirler. İyonizan radyasyona kıyasla cep telefonu taşıyan enerji miktarı çok düşüktür. Bu enerji, moleküller arasındaki

bağı bozup iyonizasyona neden olmaz. Ancak, cep telefonuna uzun süre maruziyetin biyolojik sistemlerde olumsuz etkiler oluşturduğu iddia edilmektedir. Maruz kalınan radyofrekans elektromanyetik dalgaların etkisi özel absorpsiyon oranıyla (SAR değeri) ölçülür. Günümüzde izin verilen maksimum SAR değeri, kilogram başına 1.6 watt olarak kabul edilmiş ve her telefon üreticisi bu oranı ürünlerinde belirtmekle yükümlü kılınmıştır.

Elektromanyetik dalgaların testis hacmini, seminifer tübül çapını ve epitelyal kalınlığı azalttığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (71). Testislerin, intraskrotal yerleşimleri nedeniyle diğer organlara göre daha yüzeysel konumda oldukları için, elektromanyetik dalgalardan etkilenme riskleri daha yüksektir. Elektromanyetik dalgaların testis ve spermatogenez üzerine olumsuz etkisini açıklayan olası mekanizmalar arasında; skrotal ısıda yükselme, serbest radikal ve ROS miktarında artma, sperm hücre membran potansiyeli ve sinyal transdüksiyonunda bozulma, apoptozun tetiklenmesi, DNA hasarı, Leydig hücre fonksiyonlarında etkilenme ve testosteron düzeyinde azalma sayılabilir (71).

Cep telefonlarının erkek üreme sistemi üzerine etkileri, yeterli sayıda karşılaştırılabilir çalışma bulunmadığı için, üzerinde net bir fikir oluşturacak kadar kesin değildir (72). Ancak, birçok epidemiyolojik çalışmada, cep telefonu kullanımının sperm kalitesini olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmektedir (72). Cep telefonuna sahip olma ve günlük kullanım süresinin sperm sayısı, morfolojisi ve hareketleriyle ters yönlü ilişki gösterdiği ortaya konulmuştur (73,74). İlgi çekici bir araştırmada, günde 4 saatten fazla cep telefonu kullanan erkeklerde

sperm sayısı, motilitesi, canlılığı ve normal morfolojisi kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (75). Her ne kadar hayvanlarda yapılan çalışmaların sonuçları, hem hayvanların bu konuda insanlara göre uygun çalışma modeli olmamasından, hem de cep telefonu dalgalarına maruziyetlerinin daha çok olmasından dolayı kesin kanıt oluşturucu düzeye ulaşamamaktadır. İnsanlarda yapılmış in-vitro çalışmalardan ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Gönüllülerden elde edilen semenlerin bulunduğu ortama cep telefonu yerleştirilmesi, ileri hızlı sperm oranında belirgin azalma ve ROS'da belirgin artışa yol açmıştır (72,76). Bunun aksine, bir saat süresince cep telefonuna maruz kalan spermelerde herhangi bir patolojinin ortaya çıkmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (77).

Cep telefonu dışındaki başka elektromanyetik alanların spermatogenez üzerine etkileri de incelenmiştir. Elektromanyetik alanda bulunmanın, skrotal ısıda artış yoluyla fertilitiyi etkileyebileceği düşünülmektedir (78). Norveç Donanması'nda elektromanyetik alana maruz kalan erkekler anketle değerlendirilmiş ve fertilitiyeye için daha yüksek risk taşıdıkları tespit edilmiştir (78). Radyofrekans elektromanyetik dalgalar, uzun dönemde mitokondriyal genom ve epididimal spermatozoanın β -globulin bölgesini etkileyip spermatozoada adezyon proteinlerinin artmasına neden olmaktadır (79).

Teknolojinin gelişimiyle beraber hayatımıza giren ve her geçen gün kullanım alanı genişleyen cep telefonlarının erkek fertilitiyesini olumsuz etkilediği yönünde birçok çalışma olsa da bunun olmadığını iddia eden araştırmalar da bulunmaktadır. Bu belirsizliğe rağmen

cep telefonu kullanımının mümkün olduğunca az yapılması ve olabildiğince vücutla temasının azaltılması fertiliteye olası olumsuz etkilerini azaltacaktır.

e. Kafein

Bir alkaloid olan kafein, 63 tür bitkinin yaprağında, çekirdeğinde veya meyvesinde doğal olarak bulunmaktadır. En çok da çay, kahve, kola ve çikolata tüketimiyle vücuda alınmaktadır. Emiliminden sonra tükürük, süt, embriyo ve hatta yenidoğanın kanında bile saptanabilmektedir (45). Kafein, kalp atım hızını artırmakta, merkezi sinir sistemini uyararak, düz kasları gevşetmekte ve katekolamin salınmasına neden olmaktadır.

Kafeinin erkek fertilitesine etkisi inceleyen bir çalışmada, günde 7 fincandan fazla kahve içenlerde olumsuz etkinin ortaya çıkabileceği ileri sürülmüştür (80). Sigara içenlerde, kafeinin erkek ve kadın fertilitesi üzerine olumsuzluğu gözlenmezken, sigara kullanmayanlarda kafein alımı arttıkça gebelik ihtimali düşmektedir (45). Erkeklerde, günde 699 mg'dan fazla (Ortalama 7 fincan kahve) kafein alındığında gebe bırakma oranı %44 düşmektedir. Sigara içenlerde, kafeinin fertilitayı etkilememesinin nedeni, hepatik enzimlerin uyarılmasına bağlı olarak metabolizmanın artması olabilir (45). Semen üzerinde risk oluşturabilecek faktörler üzerine yapılan bir metaanalizde kahve tüketiminin sperm ölçütlerine etkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır (81).

f. Alkol

Çağlar öncesi zamandan beri bilinen ve nikotinden sonra en sık bağımlılık yapıcı madde olan alkolün fazla miktarda tüketimi erkeklerde ED, libido azalması ve hepatik östrojen yıkımını azaltabi-

leceği için, jinekomasti gibi belirtilerle kendini gösteren feminizasyona neden olabilmektedir. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda, uzun süre alkol kullanımının serum testosteronunu düşürdüğü; plazmadan testosteron klirensini artırdığı; kan seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), prolaktin ve östradiol miktarlarını artırdığı gösterilmiştir (45). Uzun süre etanol verilen hayvanlarda, Leydig hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak koryonik gonadotropine yanıt alınmadığı ve bunun doğal sonucu olarak da serum testosteron miktarının düştüğü gösterilmiştir (82). Alkolün olumsuz etkisi puberte öncesi hayvanlarda daha şiddetli olmakta; primer pubertal belirtileri ve seksüel gelişimi bozmakta; serum testosteronundaki pubertal yükselişi engellemekte; testis ve sekonder seks organlarının büyümesini durdurmakta; hipotalamusta β -endorfin seviyesini düşürmektedir (83). İnsanlardaki araştırmalarda, alkol bağımlılarının hipotalamus-hipofiz-gonad aksının alkolizm ve siroz nedeniyle bozulmasına bağlı olarak testis fonksiyonları etkilenmekte, serum testosteron, LH ve FSH düzeyleri düşebilmektedir (84).

İnfertil erkeklerde, alkol tüketiminin daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir (85). Alkol, sperm konsantrasyonunu bozmakta; semen hacmini ve sperm motilitesini azaltmakta ve hareketsiz fakat canlı gamet sayısını artırmaktadır. Alkolün oksidasyonu ve testiküler testosteron üretiminin yarışma içinde olduğunun gösterilmesi, düşük semen hacmi ve sperm yoğunluğunu açıklamaktadır (86). Sosyal veya az miktarda alkol tüketenlerin semen parametrelerinde belirgin bir bozulma olmadığı saptanmıştır. Ancak, çok miktarda alkol

alanların semen örneklerinde belirgin morfolojik bozukluklar gösterilmiştir (87). Kilogram başına 0.4–0.8 gram arasında akut alkol tüketiminin seminifer tübül çaplarında azalmaya ve germinal epitelyumda bozulmaya neden olarak spermatogenezi olumsuz yönde etkilediği de gösterilmiştir (45,82). Ayrıca, alkol kullananların semenlerinde daha yüksek miktarda lökosit tespit edilmiştir (88). Alkol tüketimi, hem organların doğrudan, hem de endokrin sistem üzerinden dolaylı olarak etkilenmesiyle fertilitiyi bozabilmektedir.

g. Stres Faktörleri

Stres, üreme sistemi de dâhil olmak üzere biyolojik sistemlerin tümünü etkileyebilen zedeleyici veya zedeleme potansiyeli olan uyaranlarla sağlanmış yanıtlar karışımıdır. İnsan yaşamında, zihinsel, fiziksel ve çevresel birçok stres faktörüyle karşı karşıya kalınmaktadır. Özellikle de infertilite tanısı, hiç sıkıntısı olmayan bir erkekte bile yeteri kadar stres kaynağı olabilir.

Tüm sistemlerin etkilendiği gibi üreme sistemi de stresten etkilenmektedir. Stres, üreme sistemi üzerinde bağımsız ve birincil faktör olup izole edilmesi kolay değildir. Genelde, günlük yaşamın stresi semen kalitesi üzerinde ciddi bir olumsuz etki oluşturmamaktadır (89). Kişinin stresle başa çıkabilme yeteneği de fertilitenin korunmasını sağlayabilmektedir. Kronik ve şiddetli stresin ise insanlarda ve hayvanlarda sperm sayısında ve hareketliliğinde azalmaya ve morfolojisinde bozulmaya neden olabileceği gösterilmiştir (90). Stresle artan adrenenerjik uyarı sonucu salınan katekolaminler, periferik vazokonstriksiyon oluşturarak testislerin arteriyel beslenmesini bozup testosteron miktarını ve

spermatojenik aktiviteyi azaltmaktadır (91). Ayrıca stresle; serum FSH, LH, testosteron, östradiol ve inhibin-B miktarları arasında da bir ilişki bulunamamıştır (89). İş yaşamından kaynaklanan stresin serum testosteron seviyesinde düşmeye neden olduğu bilinmektedir (92). Fiziksel stres ise LH salınım frekansını bozduğu için serum testosteronunu etkilemektedir.

Stres, sadece semeni etkileyerek infertiliteye neden olmamaktadır. Bunun dışında, ED ve ejakülasyon bozukluklarına yol açarak da fertilitiyi etkileyebilmesinden dolayı stresin önlenmesi erkek infertilitesine katkı sağlayacaktır.

Sonuçlar

Yaşadığımız hayat ve çevreden kaynaklanan birçok faktör erkek infertilitesine neden olabilmektedir. Erkek fertilitesi, zamana bağlı olarak gelişen birçok endojen olay sonucu meydana gelmektedir. Bu endojen olaylar, her biri kendine ait özel bir çevreye sahip kompartmanlardan oluşmaktadır. Farklı kompartmanlar birbirleriyle gerek hormonal gerekse de fiziksel ve kimyasal yollarla ilişki kurmaktadır. Bu düzenin bozulmasına yol açacak ekzojen ya da endojen kaynaklı nedenler infertiliteyle sonuçlanmaktadır. Günümüze kadar yapılmış birçok çalışmada, erkek fertilitesine sebep olabilecek faktörler tam olarak ortaya konulmuştur. İster istemez karşı karşıya kalınan çevresel toksinler, elektromanyetik dalgalar, stres ve ısı gibi nedenler haricinde alışkanlıklar sonucu maruz kalınan sigara, alkol, kafein ve fazla kalori alımının neden olduğu obezite erkek fertilitesi için ciddi birer tehdittir. Çevresel ve yaşam tarzından kaynaklanan faktörler endokrinolojik, fiziksel, kimyasal ve toksik yollarla hem cinsel disfonksi-

yonu hem de sperm üretimine olumsuz etkilerde bulunmaktadır.

Yaşam tarzında yapabilecek küçük değişikliklerin ve çevresel etkenlere olan maruziyetin azaltılmasının bilincinde olmak, erkek fertilitésinin devamında anahtar role sahiptir. Alkol ve sigara gibi kötü alışkanlıkların sonlandırılması; obeziteye karşı fiziksel aktivitenin artırılması; çevresel kaynaklı toksik, fiziksel ve kimyasal ajanlara karşı dikkatli olunması; cep telefonu kullanımı ve kafein tüketiminin azaltılması fertilité nedeniyle başvuran erkeklere yapılabilecek önemli uyarılardır.

Kaynaklar

1. Esteves SC, Miyaoka R and Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics*. 2011;66:691-700.
2. Harnisch B and Oates R. Genetic disorders related to male factor infertility and their adverse consequences. *Semin Reprod Med*. 2012;30:105-15.
3. Andersson AM, Jørgensen N, Main KM, et al. Adverse trends in male reproductive health: we may have reached a crucial 'tipping point'. *Int J Androl*. 2008;31:74-80.
4. Sharpe RM: Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365:1697-712.
5. Hjollund NH, Storgaard L, Ernst E, et al. The relation between daily activities and scrotal temperature. *Reprod Toxicol*. 2002;16:209-14.
6. Mieusset R, Bengoudifa B and Bujan L: Effect of posture and clothing on scrotal temperature in fertile men. *J Androl*. 2007;28:170-5.
7. Piner J, Sutherland M, Millar M, et al. Changes in vascular dynamics of the adult rat testis leading to transient accumulation of seminiferous tubule fluid after administration of a novel 5-hydroxytryptamine (5-HT) agonist. *Reprod Toxicol*. 2002;16:141-50.
8. Fujisawa M, Yoshida S, Matsumoto O, et al. Deoxyribonucleic acid polymerase activity in the testis of infertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 1988;50:795-800.
9. Fujisawa M, Yoshida S, Kojima K, et al. Biochemical changes in testicular varicocele. *Arch Androl*. 1989;22:149-59.
10. Paul C, Teng S and Saunders PT. A single, mild transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death. *Biol Reprod*. 2009;80:913-9.
11. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007;20:15.
12. Bujan L, Daudin M, Charlet JP, et al. Increase in scrotal temperature in car drivers. *Hum Reprod*. 2000;15:6.
13. Elebute EA. The relationship of skin temperatures of clothed adults to ambient temperature in a warm environment. *Afr J Med Med Sci*. 1976;5:175-8.
14. Jung A, Leonhardt F, Schill WB, et al. Influence of the type of undertrousers and physical activity on scrotal temperature. *Hum Reprod*. 2005;20:1022-7.
15. Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, et al. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod*. 2005;20:452-5.
16. Munkelwitz R and Gilbert BR. Are boxer shorts really better? A critical analysis of the role of underwear type in male subfertility. *J Urol*. 1998;160:1329-33.
17. Figà-Talamanca I, Cini C, Varricchio GC, et al. Effects of prolonged automobile driving on male reproductive function: a study among taxi drivers. *Am J Ind Med*. 1996;30:750-8.
18. Shefi S, Tarapore PE, Walsh TJ, et al. Wet heat exposure: a potentially reversible cause of low semen quality in infertile men. *Int Braz J Urol*. 2007;33:50-6.
19. Song GS and Seo JT. Changes in the scrotal temperature of subjects in a sedentary posture over a heated floor. *Int J Androl*. 2006;29:446-57.
20. Mieusset R and Bujan L. The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. *Int J Androl*. 1994;17:186-91.
21. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, et al. Impact of male obesity on infertility: a

- critical review of the current literature. *Fertil Steril*. 2008;90:897-904.
22. Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, et al. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 1996;104:362-9.
 23. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007;22:1634-7.
 24. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, et al. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*. 2007;22:2488-93.
 25. Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, et al. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod*. 2005;20:208-15.
 26. Hanafy S, Halawa FA, Mostafa T, et al. Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males. *Andrologia*. 2007;39:177-80.
 27. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82:863-70.
 28. Fejes I, Koloszar S, Szöllosi J, et al. Is semen quality affected by male body fat distribution? *Andrologia*. 2005;37:155-9.
 29. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl*. 2006;27:450-2.
 30. Giagulli VA, Kaufman JM and Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:997-1000.
 31. Tchernof A, Després JP, Bélanger A, et al. Reduced testosterone and adrenal C19 steroid levels in obese men. *Metabolism*. 1995;44:513-9.
 32. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, et al. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol*. 2001;165:837-41.
 33. Goyal HO, Robateau A, Braden TD, et al. Neonatal estrogen exposure of male rats alters reproductive functions at adulthood. *Biol Reprod*. 2003;68:2081-91.
 34. Saylam B, Efesoy O and Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men *Fertil Steril*. 2012;95:809-11.
 35. Ballester J, Muñoz MC, Domínguez J, et al. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms. *J Androl*. 2004;25:706-19.
 36. Baccetti B, La Marca A, Piomboni P, et al. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamic-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Hum Reprod*. 2002;17:2673-7.
 37. Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, et al. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod*. 2007;22:1871-7.
 38. Gliberman H, Shen-Orr Z, Karnieli E, et al. Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastropasty. *Endocr Res*. 2005;31:17-26.
 39. Winters SJ, Wang C, Abdelrahman E, et al. Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? *J Androl*. 2006;27:560-4.
 40. Shafik A and Olfat S. Scrotal lipomatosis. *Br J Urol*. 1981;53:50-4.
 41. Pelletier C, Després JP and Tremblay A. Plasma organochlorine concentrations in endurance athletes and obese individuals. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34:1971-5.
 42. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med*. 2000;30:328-38.
 43. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med*. 2003;139:161-8.
 44. O'Brien JH, Lazarou S, Deane L, et al. Erectile dysfunction and andropause symptoms in infertile men. *J Urol*. 2005;174:1932-4.
 45. Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S, et al. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol*. 2010;40:633-52.
 46. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, et al. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*. 2002;78:491-9.

47. Richthoff J, Elzanaty S, Rylander L, et al. Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *Int J Androl.* 2008;31:31-9.
48. Taha EA, Ez-Aldin AM, Sayed SK, et al. Effect of smoking on sperm vitality, DNA integrity, seminal oxidative stress, zinc in fertile men. *Urology.* 2012;80:822-5.
49. Liu RZ, Gao JC, Zhang HG, et al. Seminal plasma zinc level may be associated with the effect of cigarette smoking on sperm parameters. *J Int Med Res.* 2010;38:923-8.
50. Selit I, Basha M, Marae A, et al. Sperm DNA and RNA abnormalities in fertile and oligoasthenoteratozoospermic smokers. *Andrologia.* 2012.
51. Tawadrous GA, Aziz AA and Mostafa T. Effect of smoking status on seminal parameters and apoptotic markers in infertile men. *J Urol.* 2011;186:1986-990.
52. El-Melegy NT and Ali ME. Apoptotic markers in semen of infertile men: Association with cigarette smoking. *Int Braz J Urol.* 2011;37:495-506.
53. Kumosani TA, Elshal MF, Al-Jonaid AA, et al. The influence of smoking on semen quality, seminal microelements and Ca²⁺-ATPase activity among infertile and fertile men. *Clin Biochem.* 2008;41:1199-203.
54. Kiziler AR, Aydemir B, Onaran I, et al. High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects. *Biol Trace Elem Res.* 2007;120:82-91.
55. Wu HM, Lin-Tan DT, Wang ML, et al. Lead level in seminal plasma may affect semen quality for men without occupational exposure to lead. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:91.
56. Gaur DS, Talekar M and Pathak VP. Effect of cigarette smoking on semen quality of infertile men. *Singapore Med J.* 2007;48:119-23.
57. Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, et al. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod.* 2005;20:2559-66.
58. Bates C, Fagerström K, Jarvis MJ, et al. European Union policy on smokeless tobacco: a statement in favour of evidence based regulation for public health. *Tob Control.* 2003;12:360-7.
59. Said TM, Ranga G and Agarwal A. Relationship between semen quality and tobacco chewing in men undergoing infertility evaluation. *Fertil Steril.* 2005;84:649-53.
60. Mathur PP and D'Cruz SC. The effect of environmental contaminants on testicular function. *Asian J Androl.* 2011;13:585-91.
61. Latchoumycandane C and Mathur PP. Induction of oxidative stress in the rat testis after short-term exposure to the organochlorine pesticide methoxychlor. *Arch Toxicol.* 2002;76:692-8.
62. Vaithinathan S, Saradha B and Mathur PP. Methoxychlor induces apoptosis via mitochondria-and FasL-mediated pathways in adult rat testis. *Chem Biol Interact.* 2010;185:110-8.
63. Johnson L, Staub C, Silge RL, et al. The pesticide methoxychlor given orally during the perinatal/juvenile period, reduced the spermatogenic potential of males as adults by reducing their Sertoli cell number. *Reprod Nurt Dev.* 2002;42:573-80.
64. Vaithinathan S, Saradha B and Mathur PP. Transient inhibitory effect of methoxychlor on testicular steroidogenesis in rat: an in vivo study. *Arch Toxicol.* 2008;82:833-9.
65. Shi YQ, Wang YP, Song Y, et al. p,p'-DDE induces testicular apoptosis in prepubertal rats via the Fas/FasL pathway. *Toxicol Lett.* 2010;193:79-85.
66. Elzeinova F, Novakova V, Buckiova D, et al. Effect of low dose of vinclozolin on reproductive tract development and sperm parameters in CD1 outbred mice. *Reprod Toxicol.* 2008;26:231-8.
67. Samanta L, Roy A and Chainy GB. Changes in rat testicular antioxidant defence profile as a function of age and its impairment by hexachlorocyclohexane during critical stages of maturation. *Andrologia.* 1999;31:83-90.
68. Sujatha R, Chitra KC, Latchoumycandane C, et al. Effect of lindane on testicular antioxidant system and steroidogenic enzymes in adult rats. *Asian J Androl.* 2001;3:135-8.
69. Cheng CY, Wong EW, Lie PP, et al. Environmental toxicants and male reproductive function. *Spermatogenesis.* 2011;1:2-13.

70. Abarikwu SO, Adesiyan AC, Oyeloja TO, et al. Changes in sperm characteristics and induction of oxidative stress in the testis and epididymis of experimental rats by a herbicide, atrazine. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2010;58:874-82.
71. Agarwal A, Singh A, Hamada A, et al. Cell phones and male infertility: a review of recent innovations in technology and consequences. *Int Braz J Urol.* 2011;37:432-54.
72. Agarwal A, Desai NR, Ruffoli R, et al. Lifestyle and testicular dysfunction: a brief update. *Biomed Pharmacother.* 2008;62:550-3.
73. Fejes I, Závaczki Z, Szöllosi J, et al. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Arch Androl.* 2005;51:385-93.
74. Wdowiak A, Wdowiak L and Wiktor H. Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility. *Ann Agric Environ Med.* 2007;14:169-72.
75. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, et al. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. *Fertil Steril.* 2008;89:124-8.
76. Erogul O, Oztas E, Yildirim I, et al. Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: an in vitro study. *Arch Med Res.* 2006;37:840-3.
77. Falzone N, Huyser C, Fourie F, et al. In vitro effect of pulsed 900 MHz GSM radiation on mitochondrial membrane potential and motility of human spermatozoa. *Bioelectromagnetics.* 2008;29:268-76.
78. Møllerlækken OJ and Moen BE. Is fertility reduced among men exposed to radiofrequency fields in the Norwegian Navy? *Bioelectromagnetics.* 2008;29:345-52.
79. Baste V, Riise T and Moen BE. Radiofrequency electromagnetic fields; male infertility and sex ratio of offspring. *Eur J Epidemiol.* 2008;23:369-77.
80. Marshburn PB, Sloan CS and Hammond MG. Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. *Fertil Steril.* 1989;52:162-5.
81. Li Y, Lin H, Li Y, et al. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril.* 2011;95:116-23.
82. Klassen RW and Persaud TV. Influence of alcohol on the reproductive system of the male rat. *Int J Fertil.* 1978;23:176-84.
83. Cicero TJ, Adams ML, O'Connor L, et al. Influence of chronic alcohol administration on representative indices of puberty and sexual maturation in male rats and the development of their progeny. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;255:707-15.
84. Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, et al. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2006;50:291-6.
85. Tsujimura A, Matsumiya K, Takahashi T, et al. Effect of lifestyle factors on infertility in men. *Arch Androl.* 2004;50:15-7.
86. Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, et al. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Rev Hos Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004;59:375-82.
87. Muthusami KR and Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril.* 2005;84:919-24.
88. Close CE, Roberts PL and Berger RE. Cigarettes, alcohol and marijuana are related to pyospermia in infertile men. *J Urol.* 1990;144:900-3.
89. Hjollund NH, Bonde JP, Henriksen TB, et al. Reproductive effects of male psychological stress. *Epidemiology.* 2004;15:21-7.
90. Negro-Vilar A. Stress and other environmental factors affecting fertility in men and women: overview. *Environ Health Perspect.* 1993;101:59-64.
91. Hellhammer DH, Hubert W, Feischem CW, et al. Male infertility: relationship among gonadotropins, sex steroids, seminal parameters, and personality attitudes. *Psychosom Med.* 1985;47:58-66.
92. McGrady AV. Effects of psychological stress on male reproduction: a review. *Arch Androl.* 1984;13:1-7.

İlaçlar ve İnfertilite (Kemoterapötikler) ve Diğer İlaçların Erkek Üreme Sistemine Etkisi-Tedavi Olanakları

Dr. Ali Ayyıldız, Dr. Erdal Benli

Erkek üreme sisteminde en aktif rol spermatogenezde olup sperm oluşumu her gün sürekli olarak devam eden bir organizasyondur. Günlük hayatta yaygın olarak kullanılan kemoterapötikler, H1ve H2 reseptör antagonistleri, anti-epileptikler, antibiyotikler, antiallerjik ilaçlar, antidepresanlar ve antihipertansifler gibi yaklaşık olarak 30'a yakın ilaç grubundan oluşmaktadır. Kemoterapötiklerin ve günlük pratikte reçete edilen ilaçların erkek üreme sağlığı üzerindeki etkileri yıllardır bilinmesine rağmen bazıları hakkında hiç araştırma yapılmamıştır. Temel olarak kemoterapötiklerin ve diğer ilaçların erkek üreme sağlığı üzerindeki etkileri dört parametreyi içermektedir. Bunlar sırasıyla infertilite, cinsel işlev bozukluğu, hipogonadizm ve üreme sisteminin gelişmesine olan etkilerdir.

İlaçlar, bu dört parametrenin hepsini etkileyebilecekleri gibi her bir parametreyi ayrı ayrı da etkileyebilirler. Cinsel işlev bozukluğu; hipotalamik-hipofizergonadal aksın etkilenmesi, ejakülasyo-

nun ve erektil fonksiyonun bozulması ve libidonun azalması şeklinde ortaya çıkabilir. Yukarıda sayılan etkiler reversibl ya da irreversibl olabilir. Bazen ilaç kesildikten sonra oluşan yan etkiler geri dönmeyebilir. Bu nedenle, özellikle üreme dönemindeki olgularda aşağıda tartışacağımız ilaçlar reçeteye yazılırken gerekli özen gösterilmeli ve hastalar bilgilendirilmelidir.

İnfertilite

Tetrasiklin, gentamisin, siklosporin, eritromisin ve nitrofurantoin gibi antibiyotikler sperm kantite ve kalitesi ile ilgili problemler oluşturabilirler. Yaygın olarak mide rahatsızlığında kullanılan simetidin ile dilantin gibi anti-epileptik ilaçlar erkek fertilitésinin etkilenmesine yol açarlar. Antihipertansifler gibi kalp ilaçları sperm kalitesi ile ilgili problemlere neden olurlar. Anabolik steroidler özellikle testosteron, testis ve beyin arasındaki negatif feedback sistemini etkiler. Yüksek düzeyde anabolik steroidler,

testosteron üretmek için testislere giden beyin sinyallerini azaltır. Kemoterapi sperm üretiminin tamamen durdurulmasına yol açabileceğinden kemoterapi öncesi spermler dondurularak saklanmalıdır. Bundan başka kemoterapi spermlerde genetik mutasyonlara da yol açabildiğinden kemoterapi sonrası en az 2 yıl süreyle çocuk sahibi olmak için beklenmelidir. Ayrıca günümüzde reçete dışı sosyal ilaçlar olarak bilinen uyuşturucu ve alışkanlık yapıcı ilaçlar, kafein içeren ilaçlar, alkol ve sigara gibi maddeler de spermatogenez etkilerler.

Cinsel İşlev Bozukluğu

Çoğu ilaç potansiyel olarak erektil disfonksiyona yol açar. Erektile disfonksiyon ve ejakülasyon bozuklukları erkek üreme sistemini olumsuz olarak etkilerler. Kan basıncını kontrol etmek için kullanılan ilaçlar içerisinde örneğin klonidin, ti-azidler, spironolakton ve beta blokerler erektil disfonksiyona neden olabilirler. Merkezi sinir sistemini etkileyen monoaminooksidaz (MAO) inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) grubu ilaçlar, trisiklik antidepressanlar, anksiyolitikler ve opioidler cinsel fonksiyonları etkilerler. Ayrıca antikolinergikler, östrojenler, kemoterapötik ajanlar, amfetaminler ve antiandrojenler, GnRH'ı taklit etmelerinden dolayı erektil disfonksiyona sebep olabilirler.

Hipogonadizm

Testosteronun normal seviyesinin altında üretilmesi hipogonadizme yol açar. Testosteron, erkek üreme sisteminin gelişmesi için fetal dönemde ve pubertede de sekonder seks karakterlerinin gelişmesi için gereklidir. Puberte sonrası normal testosteron üretimi, normal sperma-

togenez ve normal seksüel fonksiyonun sürdürülmesi için gereklidir. Kemoterapötikler, opioidler ve bazı hormonlar hipogonadizme neden olurlar. Ayrıca anabolik steroidler, testiküler fonksiyona etki ederek testisin yapısının bozulmasına yol açabilirler.

Üreme Sisteminin Gelişmesine Olan Etki

Hamilelik döneminde kullanılan ilaçlar prenatal, perinatal ve/veya postnatal erkek çocuklarda üreme sistemi gelişmesini etkileyebilmektedir. Sentetik östrojenlerden biri olan DES (Dietilstilbesterol), tiroid hormonları ya da antitiroid ilaçlar, kemoterapötikler ve anabolik steroidler teratojenik etkiye yol açarlar

Kemoterapötikler

Bu ilaçların testis üzerine etkileri akut ve kronik olarak değerlendirilmelidir. Akut toksik etki 8-12 haftalarda ortaya çıkarken kronik etkinin ortaya çıkması uzun bir süreyi almaktadır. Sisplatin ile yapılan çalışmalarda 8 yıl sonra bile %50 oranında azosperminin devam ettiği gösterilmiştir (1).

Günümüzde ilaç endüstrisinin gelişmesi nedeniyle kanser hastalarında daha uzun bir yaşam beklentisi ortaya çıkmıştır. Uygulanan sitotoksik kemoterapilerin bir kısmı fertilitate çağında olan ve çocuk beklentisi olan erkeklerde yapılmaktadır. Bunlara ilaveten kemoterapi alan hastalarda ek olarak uygulanan diğer ilaçlar da olayı daha kompleks hale getirir.

Kemoterapötik ilaçlar hızlı bölünen kanser hücreleri başta olmak üzere vücutta hızlı bölünen diğer normal hücreler üzerinde de etki oluşturmaktadır. Vücudumuzda hızlı bölünen hücreler-

den biri de testislerdeki spermatogenez olayının gerçekleştiği germinel epiteldir. Kısmen de Sertoli ve Leydig hücreleri etkilenmektedir. Spermatogenezde etkilenme kemoterapi tedavisinde kullanılan ilacın özellikleri, kullanım şekli, dozu ve süresi ile hastanın yaşına bağlı olarak değişim göstermektedir. Germinal epiteldeki kök hücrelerin etkilenme derecesine bağlı olarak spermatogenezin geri dönüp dönmeyeceği veya geri dönme süresi etkilenmektedir (2).

Sitotoksik ilaçlar nedeniyle oluşan testiküler hasar ilk kez nitrojen mustard tedavisinden sonra gösterilmiştir. Sitotoksik ilaçlar Leydig hücre (LH) ve germinel epiteli etkilemekte ve azospermiye yol açmaktadır. Ayrıca, testiküler kan akımında azalmaya da yol açmaktadır. LH seviyelerinde artışa neden olmakta, testosteron düzeyi düşük ya da normal seyretmektedir. Steroidogenezis etkilenerek taşınabilir genetik hasar oluşturabilmektedir. Testiküler kanserin tedavisinde de kromozomal anomalilerin arttığı gösterilmiştir (3). Erkeklerde testis kanseri ile lenfoma ve lösemi sık olarak görülmektedir. Testis tümörlerinde en sık BEP (Bleomisin, etoposid ve sisplatin) ve VİP (Vinblastin, bifosfamid ve sisplatin) ile karboplatin kullanılmaktadır (4).

Lenfoma ve lösemi tedavisinde ise MOPP (Mekloretoamin, onkovin/vinkristin, prokarbazin, prednizon), NOVP (Novantron/mitoksantron, onkovin/vinkristin, vinblastin, prednizon), ABVD (Adriamisin/doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) ve ChlVPP (Klorambusil, vinblastin, prokarbazin, prednizon) gibi çoklu sitotoksik kemoterapi tedavi protokolleri uygulanmakta ve değişik düzeylerde fertilitiyi etkilemektedir (5) (Tablo 1). Kemoterapötik ajan ola-

rak; sıklıkla alkilleyici ajanlar, sisplatin ve analogları, vinka alkaloidleri, antimetabolitler, topoizomerazlar, kortikosteroidler ve kombine kemoterapi kullanılmaktadır. Siklofosfamid ve prokarbazin gibi alkilleyici ajanlar yaygın olarak kullanılmakta ve kalıcı infertiliteye yol açabilmektedir. Testiküler kanserde kullanılan sisplatin bazlı kemoterapiler geçici azospermiye yol açabilmekte ve spermatogenezis iki yıldan sonra %50, beş yıldan sonra %80 oranında düzelebilmektedir (3).

Alkilleyici Ajanlar

Germinel epitelde bozulma ve aplaziye yol açmakta, 3-4 ay süren oligospermi ve/veya azospermiye neden olmaktadır. Tedavi sonlandırılırsa bile bu etki uzun zaman alabilmektedir. Çalışmalarda siklofosfamid tedavisinden 48 ay sonra dahi birçok hastanın azospermik olduğu bildirilmiştir. Siklofosfamid kanser dışı hastalarda da kullanılabilir. Alkilleyici ajanlar germ hücre döngüsünün bütün evrelerinde mutajeniktir. Ancak, sperm kök hücrelerinde mutajenik etkisi yoktur. Prokarbazin içeren protokollerde de sıklıkla kalıcı infertilite izlenebilmektedir (3,6).

Sisplatin ve Analogları

Spermatosit ve spermatogonialarda kromozom değişikliklerine yol açarlar. Bu değişiklikler aberasyon tarzında olup bir sonraki nesillere aktarılırlar, ancak gittikçe azalarak kaybolurlar. Neredeyse tüm hastalarda azospermi gelişir. İlaç sonlandırıldıktan sonra 2-4 yıl içinde spermatogenez normale döner. Hastaların büyük çoğunluğunda FSH (Folikül Uyarıcı Hormon) düzeyleri de yükselmektedir (5).

Tablo 1. Kemoterapötik ilaçların üreme sistemine etkileri.

	GE, ST	Spermato genez	Mutasyon	Sperm Kök Hücre	Testiküler Toksikite	Kromozom Değişiklikleri	Epididim	Hormonal Etki	Kalıcı İnfertilite
Alkilleyici Ajanlar	GE'de aplazi	Oligospermi, Azospermi	+	-					Prokarbazin
Sisplatin ve Analogları		Azospermi				Aberasyon		FSH yüksek	-
Vinka Alkoloidleri		Duraksama, Astenospermi, Primer spermatozite etki	±						
Anti-metabolitler		Geç dönem spermatozitler				Aberasyon			
Topoizomerazlar		+			Lipit peroksidasyon, Apoptozis, Oksidatif Stress, Antioksidan Enzim, DNA Sentezi				
MOPP		Azospermi				Anöploidi			
NOVP						Anöploidi			
ABVD	Daha az gonadotoksik etkili, Çocuklarda tercih edilir.								
ChIVPP		Azospermi							
BEP						Anomali Oranı Yüksek			
Siklosporin	ST'de hasar	Tüm dozlarda astenospermi					Yüksek dozda; Sperm sayısında azalma		
Azotio-pirin	ST'de hasar						Tüm dozlarda sperm sayısında azalma	Testesterronda azalma	
Mizoribin	ST'de hasar	Doz Bağımlı Oligospermi							

GE: Germinal epitel, ST: Semifer tübül

Vinka Alkoloidleri

Spermatogenezisde duraksama ve uygun spermelerde motilite azalmasına yol açmaktadır. Vinblastin daha çok primer spermatositlere etki eder. Sperm kök hücreleri kısmen etkilenmektedir. Tedavi sonrası spermatogenezisin geri dönüşü oldukça siktir (6).

Antimetabolitler

5-FU (Florourasil) ve 5-merkaptopürin geç dönem spermatogenetik evreyi etkilemekte ve kromozomlarda aberasyona neden olmaktadır (5).

Topoizomerazlar-Doksorubisin

Çeşitli çalışmalarda spermatogenezisi engelleyerek infertiliteye yol açtığı gösterilmiştir. Ancak, testiküler toksisitenin mekanizması net ve açık değildir. Lipit peroksidasyonunun, apoptozis ve oksidatif stres üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Doymamış yağ asitlerinden zengin germ hücre membranının yapısı ve lipit peroksidasyonunu etkiler. Oluşan serbest radikaller spermatozoaların DNA sentezi ve proliferasyonunda negatif rol oynamaktadır. Doksorubisin testislerde endojen antioksidan enzim sistemlerini bloke eder, apoptozisi artırır (7).

Kombine Kemoterapi

Çoğunlukla kanser tedavisinde çok sayıda sitotoksik ajan kombine kullanılmaktadır. Lenfoma tedavisinde kullanılan MOPP azoospermiye neden olmaktadır. Bu etki tedaviden sonra yaklaşık dört yıl sürmektedir. Aynı hastalıkta kullanılan bir diğer rejim NOVP ile MOPP protokolleri spermelerde anöploidiye yol açmaktadır ve bu süreç yaklaşık 20 yıl sürebilmektedir. ABVD protokolü ise

diğerlerine göre nispeten daha az gonadotoksik etkili olduğundan çocuklarda tercih edilmektedir. ChlVPP protokolü ise yüksek kalıcı azoospermiye neden olabilmektedir. Bu tedavileri alan erkeklerde uzun dönem babalık oranı %50-60 civarındadır. Testis kanserlerinin tedavisinde kullanılan BEP protokolü spermdeki kromozomal anomali oranını oldukça arttırmaktadır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra 2-4 yıl sonra spermatogenezde düzelme olmakta, babalık oranı %85'lere ulaşabilmektedir (4-6,8).

Siklosporin, Azotiopirin, Mizoribin

Siklosporinin iki hafta süreyle değişik dozlarda yapılan çalışmalarda; yüksek miktarlar kullanıldığında, kaput epididimdeki sperm sayısında azalmaya yol açarken, azotiopirinin (AZP) tüm dozları azalmaya yol açmıştır. Mizoribin (MZR)'de doz bağımlı olarak sperm sayısında azalmaya yol açmıştır. Tüm dozlarda (10-80 mg/kg) sperm motilitesi anlamlı olarak azalmakta iken AZP ve MZR grubunda değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Her üç ilacın tedaviden 6 saat sonra semifer tübüllerde doza bağlı olarak hasar oluşturduğu gösterilmiştir. AZP serum testosteron düzeyini azaltmakta fakat siklosporin ve MZR değiştirmemektedir (9).

Günlük Pratikte Kullanılan Diğer İlaçlar

Erkek infertilitesi nedeniyle veya infertilite dışı diğer hastalıklar için yaygın olarak reçete edilen ilaçlar erkek üreme sistemini etkileyerek; infertilite, ED, ejakülasyon bozuklukları, hipogonadizme ve üreme sistemi üzerinde teratojenik etkiye neden olabilmektedir (5,10). Bu ilaçlar spermatogenezini etkileyerek sperm motilitesini azalttığı gibi gonadotropin-

ler, prolaktin, steroid hormonları etkileyerek infertiliteye neden olabilirler. Ayrıca infertilite tedavisinde kullanılan ilaçların yanlış kullanımı veya uzun süre kullanımı hastalığı tedavi edilmesi umulurken daha ağır sonuçlar doğurabilir. Günlük pratikte kanser ve infertilite tedavisi dışında kullanılan ve reçete edilen çok sayıda ilaç tablo 1-4'de gösterilmiştir.

Antitüberküloz İlaçlar (Etambutol, Rifampisin, İsoniazid, Pirazinamid)

Birinci basamak antitüberküloz tedavinin üreme sistemi üzerine etkisi olduğu ve üreme sağlığında potansiyel risk taşıdığı bilinmektedir. Bu ilaçların uzun süre kullanımında aminoasit ve protein metabolizması üzerinde ve protein biyosentezi hızında negatif etkisi vardır. Aktif oksijen formlarının üretimine, lipid peroksidasyon aktivasyonu ve oksidatif stres gelişmesine neden olurlar. Oksidatif stres hücre içi glutatyon, DNA, RNA, proteinler, lipitler ve ATP'de hasara yol açarak hücre canlılığının azalmasına, hücre hasarına ve ölümüne neden olmaktadır.

Reaktif oksijen türleri (ROS); sperm matürasyonu kapasitesi ve sperm fizyolojisinde önemli rol almaktadırlar. Anormal ROS üretimi sperm üretiminde defekt oluşturmaktadır. Spermatogenezde ROS üretimi ve dönüşümü arasında denge olması esastır. Seminal ROS artımı infertiliteye neden olur. Ayrıca bazı çalışmalarda erkek gonadlarında yüksek duyarlıklı sitokrom P450 2E1 izoformu tespit edilmiştir. İsoniazid ve rifampisin bu enzimi etkilemektedirler. Aşırı serbest radikal oluşumu spermiogenezde hataya yol açar ve sitoplazmik düzeyde anormal yüksek birikimler germinal epitelden sperma-

tozaların ayrılmaları ile sonuçlanır. Lipit peroksidasyonu tüm motilite parametrelerini ve sperm kalitesini etkiler. Glutatyon; protein, DNA sentezi ve aminoasit transportunda anahtar rol oynar. Oksidasyona karşı hücreleri korur, fertilitiyi kontrol eder. Spermatogenez başlangıcında konsantrasyonu üç kat artar. Antitüberküloz ilaçlar glutatyon üzerinden etki yaparak testisteki glutatyonu azaltır ve spermatogenez periyodunu etkiler (11). Pirazinamid'in değişik dozlarda zayıf gonadotoksik olduğu, izoniazidin mutajenik etkiye yol açtığı ve rifampisin'in ise farklı dozlarda spermatositlerde kromozomal aberasyon sayılarında artışa yol açtığı gösterilmiştir (12-13). Etambutol'un spermatogonik epiteli etkileyerek spermatogenezde bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Bu dörtlü ilacın kombine kullanımı; testis glutatyonu, lipid peroksidasyonu, sülfidril grup proteinleri, DNA fragmentasyonu ve üreme kapasitesi üzerine etkili olduğu ratlarda gösterilmiştir (11).

Hedefe Yönelik Tedaviler-İmatinib

İmatinib mesilat bir tirozin kinaz inhibitörü olup antikanser ilaç olarak kullanılmaktadır. Rodentlerde üreme sisteminde defektlere neden olurlar. İmatinib spermatogonia ve kök hücrelerden salgılanan KIT ve Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör Resöptör beta (PDGFRB) üzerine etki etmektedir. Bu nedenle farklılaşmış spermatogoniaların sayısının azalmasına ve spermatogoniaların üreme ve canlılığının azalmasına etki etmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalarda germ hücre apoptozisini arttırdığı, peritübüler myoid hücrelerin proliferasyonunu azalttığı, LH ve FSH plazma seviyelerini arttırdığı, epididimin sperm konsantrasyonunu azalttığı ve epididim çapını küçülttüğü

Tablo 2. Antibiyotiklerin üreme sistemi üzerine etkileri.

	Apopi- tozis	Sperm Parametreleri	Germ Hücreler	Histopatoloji ve diğer etki	Hormonal etki	Leydig ve Sertoli	Oksidatif Stres Hücresi	Kromo- zomal etki	Testis ağırlığı
Antibiyotikler									
Siprofloksasin	+	+, Duraksama			Testeste- ronda azalma		+		
Ofloksasin	+	+, Duraksama	Azalma, Nekroz	ST'de debris, lenfosit ve plazmosit artışı, interstisiyel ve tübüler alanda vakuolizasyon, dejenerasyon, fibrozis, eksudasyon	Testeste- ronda azalma	Leydig Hücre- lerinde Nekroz	+, Peroksit ve serbest radikal- lerde artış	Aberas- yon, DNA Bağlarına etki	
Gentamisin	+	+, Duraksama, Sayı, Hareketlilik ve canlılıkta azalma	Azalma, Nekroz	Mitokondri kriptalarında ve lizozom- larda azalma, ST'de dejene- ratif değişme	Testeste- ronda azalma	Sertoli Hücresin- de Bozulma	+, Fosfataz aktivitesi inhibe		Azalma
Neomisin	+	+, Duraksama			Testeste- ronda azalma		+		
Streptomisin	+	+, Duraksama			Testeste- ronda azalma		+		
Sülfasalazin		OAT							
Eritromisin		Hareketlilik ve canlılıkta azalma, yüksek dozlarda sperm ölümü		Protein ve folik asit sentezi				DNA'ya eklenirler	
Josamisin		Düşük dozda sperm hare- ketliliği artar							
Amoksilin		Yüksek dozda canlılıkta azalma							
Penisilin		-							

Tablo 2. Devam.

	Apop- tozis	Sperm Parametreleri	Germ Hücreler	Histopatoloji ve diğer etki	Hormonal etki	Leydig ve Sertoli	Oksidatif Stres Hücresi	Kromo- zomal etki	Testis ağırlığı
Tetrasiklin		Hareketlilik ve Canlılıkta azalma	Matür sperme etki	Protein ve folik asit sentezi, akrozom reaksiyonu				DNA'ya eklenirler	
Klorokin		Hareketlilik ve canlılıkta azalma, düşük dozda hızlı sperm hare- ketliliği artar, Uzun süre kullanımda sperm fonk- siyonlarında azalma		Protein ve folik asit sentezi				DNA'ya eklenirler	
Ko- Trimaksazol		Hareketlilik ve canlılıkta azalma		Protein ve folik asit sentezi				DNA'ya eklenirler	
Sülfome- taksazol		Astenospermi							

gösterilmiştir. Hücre kültürlerinde de spermatogonia döngüsü ve apoptozis artışı üzerine etkili olmaktadır. İn-vivo çalışmalarda testis ağırlığı, sperm üretimi, fertilité üzerinde anlamlı etki bulunmasına rağmen bu etkinin geçici olduğu gösterilmiştir (14).

Antitiroid İlaçlar

Antitiroid ilaçlar hipotiroidizme neden olduğunda seminifer tübülleri etkileyerek spermatogenezis, adrenal ve gonadal bezlere etki ederek üreme sistemini etkilemektedir. Ratlarda ACTH seviyesinde artmakta, LH ve FSH seviyesi azalmaktadır (15,16). Tiroid hormon seviyesi değişikliklerinde çoğu organ veya dokuların etkilendiği bilinmektedir. Buna rağmen

erkek üreme sisteminde tiroid hastalıklarının etkisi tartışmalı bir konu olarak durmaktadır. Ancak son yıllarda tiroid hormonu ile klinik çalışmalarda testiküller gelişme ve fonksiyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle T₃ testisin büyüme ve matürasyonunu düzenlemekte, Sertoli ve Leydig hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını testiküller gelişme esnasında kontrol etmektedir. Ayrıca tiroid hormonunu etkileyen hastalıklarda seksüel disfonksiyon gelişebilmekte, ötiroid hale geldiğinde ise sorun ortadan kalkabilmektedir. Tiroid hormonları Leydig hücre üretimini ve fonksiyonunu etkilemekte, deneysel hayvan çalışmalarında Leydig hücre farklılaşması ve Leydig hücre steoroidogenezisi üzerinde etkileri izlenebilmektedir (17).

Tablo 3. Antitüberküloz ilaçların üreme sistemine etkisi.

	Metabolizma	Oksidatif Stres	Spermatogenez	Enzim	Kromozom
Antitüberküloz İlaçlar					
Etambutol	Aminoasit ve protein sentezi negatif etki	+, Glutatyon, Hidrojen peroksit, DNA, RNA, ATP hasarı	Canlılık ve hareketlilikte azalma,		
Rifampisin	Aminoasit ve protein sentezi negatif etki	+, Glutatyon, Hidrojen peroksit, DNA, RNA, ATP hasarı	Canlılık ve hareketlilikte azalma,	Testislerde P450 2E1	Aberasyon
İzoniazid	Aminoasit ve protein sentezi negatif etki	+, Glutatyon, Hidrojen peroksit, DNA, RNA, ATP hasarı	Canlılık ve hareketlilikte azalma,	Testislerde P450 2E1	Mutajenik etki
Pirazinamid	Aminoasit ve protein sentezi negatif etki	+, Glutatyon, Hidrojen peroksit, DNA, RNA, ATP hasarı	Canlılık ve hareketlilikte azalma,		Gonadotoksik etki

Hipotiroidizmde puberte öncesi (Spermatogenezin erken başlama dönemleri); testiküler hacim ve fonksiyonda artma, sperm hareketliliği ve erektil fonksiyonda azalma mevcutken, sperm sayısı ya normal ya da azalmıştır, seksüel fonksiyon ise bozulmuştur. Hipertroidizmde ise puberte öncesi testiküler fonksiyon ve hacim, sperm sayısı, sperm hareketi, cinsel fonksiyon bozularak erektil fonksiyon azalmış ve prematür ejakülasyon yaygındır.

Propiltiourasil

Propiltiourasil (PTU) ve metimazol gibi antitiroid ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. PTU ile yapılan çalışmalarda özellikle laktasyon döneminde kullanıldığında erken postnatal dönemde yavru farelerde testis ağırlıklarının azaldığı, erişkin döneme ulaştığında ise testis ağırlıklarının normale geldiği görülmüştür (18). Ayrıca, neonatal prepübertyal ratlarda PTU kullanan annelerin sütlerini aldıklarında erişkin dönemde Leydig hücrelerinde mezenkimal hücre farklılaşmasına neden olmaktadır. PTU

tiroid hormonunu normalize eder veya hipotroidi haline getirir (15,16). Düşük konsantrasyonlarda bile testis çapı ve sperm üretimi ilacın dozundan etkilenir. PTU düşük dozlarda etkisiz tiroid tedavisine yol açmasına rağmen testiküler çapta ve fonksiyonunda artışa yol açmaktadır (16). Testislerde dolaylı ve dolaysız olarak etkiye neden olan hipotalamik ve hipofiz hormonlarının (TSH, TRH, GnRH, FSH, LH) salgılanmasına etki ederek testiste değişikliklere yol açar. PTU Sertoli hücrelerini etkileyerek de mitoza yol açmaktadır (19).

Metimazol

Metimazol uygulandıktan dört saat sonra kontrol grubu ile karşılaştırılan hayvan çalışmalarında hipotroidi geliştiği ve testiküler ağırlıkların azaldığı gözlenmiştir. Tiroid bezinde folliküllerde bozulma ve gittikçe küçülme, follikül epitellerinde sayıca artma görülmesine rağmen testislerde germ hücreler veya spermatozoalar arasında kompartımanlaşmanın olmadığı, spermatogonialar

Tablo 4. Diğer ilaçların üreme sistemine etkileri

	İlaç Grubu	Etkisi	Spermatogenez	Apoptozis ve Mutajenik Etki	Hormonlar	Epididim ve Vezikula Seminalis	Testis Ağırlığı	Seminifer Tübül
Propiltiourasil	Antitiroid	Adult dönemde Leydig hücrelerinde me-zankimal farklılaşma	Sertoli hücrelerini etkileyerek mitoza yol açar, Hipotiroi-diye bağlıdır	Laktasyon döneminde anneden cocuğa geçiş ve mutajenik etki	TSH, TRH, GnRH, FSH, LH		Laktasyon döneminde azalır, normalde düşük dozda çapta ve fonksiyonda artma	
Metimazol	Antitiroid	ABP ve Laktat inhibe edilir	Hipotiroi-diye bağlıdır		Kortikoste-ron, LH, Testosteron ve İnhibin azalır		Azalır	Atrofik, Germ hücre sayısı azalır, sertoli hücre gelişimini engeller
İmanitib	Tirozin kinaz inhibitörü	KIT ve PDGFRB	Sayı, Hareketlilik ve canlılık	Apoptozis +	LH ve FSH artar	Çapı küçülür, sperm sayısı azalır	Azalır	
Marijuana	Cannabis		Sperm yoğunluğu ve hareket azalır, morfoloji etkilenmez					
Kokain	Stimülanlar		Sperm sayı, yoğunluk ve motilitede azalma, morfolojide bozulma					
Opiatlar	Narkotikler	Libido azalması, ED, İnfer-tilite ve Hipogo-nadizm	Sertoli hücrelerini inhibe ederler		LH ve LHRH basklanır, Testosteron ve östradiol azalır			
Naloksan	Opiat Antagonisti	Narkotik-lere bağlı gelişen hipogo-nadizm semptom-larını düzeltir	Düşük dozlar hareketliliği artırır, yüksek dozlar azaltır		Tek kulla-nıldığında GnRH, LH artar. Narkotik analjezik-lerin tedavi-sinde ise LH ve Testosteron düzelmez			

Tablo 4. Devam.

	İlaç Grubu	Etkisi	Spermatogenez	Apoptozis ve Mutajenik Etki	Hormonlar	Epididim ve Vezikula Seminalis	Testis Ağırlığı	Seminifer Tübül
Naltrekson	Opiat Antagonisti	Narkotiklere bağlı gelişen hipogonadizm semptomlarını düzeltir			LH artar			
Morfin	Narkotikler		Hareketlilik azalır		LH salınımı baskılar			
Nalfemen	Opiat Antagonisti Narkotiklere bağlı gelişen hipogonadizm semptomlarını düzeltir	ABP artar, sertoli hücrelerinin proliferasyonunu değiştirir			Narkotik analjeziklerin tedavisinde verildiğinde LH ve Testosteron düzelmez			
Enkefalin			Canlılık etkilenmez, Hareketlilik azalır					
Naltrindol			Hareketlilik azalır					
Oksimorfan	Narkotikler		Sayı, hareketlilik üzerine etkisi yok				Etkisi yok	
Nifedipin	L-Tipi Ca Kanal Blokeri	Leydig hücrelerinde azalma	Doz bağımlı spermatid düzeyinde azalma		Testosteronda azalma, doz bağımlı PRL ve LH'da azalma		Testis çapı ağırlığı azalır	Hasar +
Eto-suksimid	T-Tipi Ca Kanal Blokeri	Leydig hücrelerinde azalma	Düşük dozları dahi matür spermatazoa kaybı, spermatogenezde arrest		Testesteronda azalma, doz bağımlı PRL ve LH'da azalma		Testis çapı ve ağırlığı azalır	Hasar +
Diltiazem	Kalsiyum antagonisti		Hareketlilik artar					
Flunarizin	Kalsiyum antagonisti		Hareketlilik artar					

Tablo 4. Devam.

	İlaç Grubu	Etkisi	Spermatogenez	Apoptozis ve Mutajenik Etki	Hormonlar	Epididim ve Vezikula Seminalis	Testis Ağırlığı	Seminifer Tübül
Verapamil	Kalsiyum antagonisti		Hareketlilik artar					
Alfuzosin	Alfa bloker, kinazol derivesi	Daha az ejakülasyon bozukluğu	Sperm konsantrasyonu azalır, sayı artar			Semen fruktozu etkilemez		
Tamsulosin	Alfa bloker, sülfonamid derivesi	Ejakülasyon bozukluğu	Sperm konsantrasyonu azalır, sayı azalır			SV'de kontraksiyon ve seminal sıvı azalır. Semen fruktozu azalır		
Finasterid	5-alfa redüktaz inhibitörü	Fertilitede azalma?	Spermin özelliklerini etkilemez				Değişmez	
VitA	Vitamin	Fertilite ve normal spermatogenez için gerekli	Başlangıç dönemlerinde etkili					
VitD	Vitamin	Kalsiyum üzerinden etkili	Motilite ve hızlı motiliteyi sağlar, sperm matürasyonunda rol alır			SV ve Epididim düz kaslarında VDR +		
Karbazepin	Antiepileptik		Anormal sperm sayısı artar, hareketlilik azalır, sperm konsantrasyonu azalır, OAT?					
Valproik Asit	Antiepileptik		Anormal sperm sayısı artar, hareketlilik azalır, OAT?				Hacim azalmıştır	
Okskarbazepin	Antiepileptik		Anormal sperm sayısı artar, OAT?					
Gabapentin	Antiepileptik (GABA inh.)		Motilite ve dansiteye etki +?		Testosteron ve FSH'da azalma			

Tablo 4. Devam.

	İlaç Grubu	Etkisi	Spermatogenez	Apoptozis ve Mutajenik Etki	Hormonlar	Epididim ve Vezikula Seminalis	Testis Ağırlığı	Seminifer Tübül
Fenitoin	Antiepileptik	Na ⁺ kanallarını inaktive eder	Fertiliteyi etkilemez					
Ketakonazol	Antifungal	Sitokrom P450 inhibisyonu	Motilite azalır		Kortikosteroid ve androjen sentezini inhibe eder	Spermli inhibe eder		
Anastrazol	Aromataz inhibitörleri	Sperm konsantrasyonu ve motilite üzerine pozitif etki		Testosteron, FSH ve LH artar, östrojen azalır, Adrenal steroidleri inhibe eder				
Klomifen	Aromataz inhibitörleri				Testosteron, östrojen azalır			
Tamoksifen	Aromataz inhibitörleri				Testosteron, östrojen azalır			
Testolakton	Aromataz inhibitörleri		Sperm konsantrasyonu ve motilite üzerine pozitif etki		Testosteron, FSH ve LH artar, östrojen azalır			
Propranolol	Beta bloker	Kafein sperm motilitesini artırır, Kafeini inhibe eder	Sperm motilitesi azalır					
Cetirizine	Antialerjik	H1 reseptör antagonisti	İn vitro spermisid, sperm içi Ca artışını önler					
Simetidin	Antigastrit	H2 reseptör antagonisti			PRL ve östrojen artar		Ağırlık azalır	Parsiyel atrofi

Tablo 4. Devam.

	İlaç Grubu	Etkisi	Spermatogenez	Apoptozis ve Mutajenik Etki	Hormonlar	Epididim ve Vezikula Seminalis	Testis Ağırlığı	Seminifer Tübül
Sildenafil	PDE5 inhibitörü	Spermatozoidlerde karyopiknozis, dejenerasyon, deskuamasyon, spermatid dev hücreler	Spermatogenetik arrest					Yüksek dozda değişiklikler
Gingko Biloba	Antioksidan, antiplatelet	ROS'u azaltır, antioksidandır. Kan akımını artırır		Apoptozis ilişkili genleri düzenler				

dışındaki tüm hücrelerde yüksek oranda atrofik seminifer tübüllerin varlığı tespit edilmiştir. Kortikosteron, LH, testosteron ve inhibin hipotroidide anlamlı olarak azalmaktadır (15,16). Testiküler büyüme ve matürasyon, tedavi esnasında bozulmaktadır. Neonatal dönemde metimazole maruziyet Sertoli ve germ hücrelerinin gelişmesini inhibe etmekte testis ağırlığı, seminifer tübül çapı ve her tübüldeki germ hücre sayısını azaltmaktadır. Sertoli hücrelerindeki sitoplazmik lipidler ve tübüller lümende oluşan süreçteki gecikme Sertoli hücre gelişmesini engeller. Postnatal dönemde Sertoli hücrelerinde üretilen ABP (Androjen Bağlayıcı Protein) ve laktat inhibe edilir. Metimazol, erişkin dönemde testis çapı ve fonksiyonunu stimüle etmektedir. Püberte öncesi dönemde metimazol tedavisi sonlandırıldığında; gelişimsel bozukluklara neden olmaz, ek olarak da testis fonksiyonu ve çapı artar. Testis çapında ve fonksiyonunda artış gonadro-

pinler veya testosteron seviyelerindeki artışa bağlı değildir, Sertoli hücre proliferasyonu artışı ile ilgilidir (16,19).

Antibiyotikler

Son zamanlarda siprofloksasin, gentamisin, neomisin, streptomisin ve ofloksasinin apoptozise neden olduğu gösterilmiştir. Ofloksasin ve gentamisin testis dokusunda hasara yol açmaktadır. Yukarıda belirtilen antibiyotik ilaçların sperm parametreleri üzerine negatif etkileri vardır ve testis germ hücreleri üzerinde apoptozise yol açarlar. Ancak bu etki streptomisinde daha azdır. Bazı çalışmalarda ofloksasin 72 mg/kg dozda rat testislerinde yüksek düzeyde bozulmaya yol açmıştır. İnsanlarda yirmi günü bulan uzun kullanımlarda günlük 200x2 kullanıldığında, tedavi bittikten elli gün sonra spermier anlamlı olarak azalmıştır. Flow-sitometrik analiz kullanılarak testiküler aspiratlarda tedavi başladıktan on bir ve elli altı gün sonra sperm haploid hücre-

lerinde azalma izlenmiştir. Elektron mikroskopla yapılan çalışmalarda ofloksasin ve gentamisin germ hücre sayısında azalma, özellikle spermatogonialarda germ hücre nekrozu, lümende debris, lenfosit ve plazmosit artışı oluşturduğu izlenmiştir. İnterstitiyel ve intertübüler alanda vakuolizasyon, dejenerasyon, fibrozis, eksudasyon ve Leydig hücrelerinde nekroz gözlenmiştir. Testosteron bütün ilaç gruplarında azalmıştır. İlaçlara bağlı oksidatif stresin sperm üzerindeki etkisi kritik rol oynar (20).

Aynı şekilde siprofloksasinin tedaviden sonra on beş ve altmışıncı günlerde rat sperm parametrelerini azalttığı bildirilmiştir. Ofloksasin grubu ilaçlar testislerde peroksit ve serbest radikal oluşumları arttırmaktadır. İn-vitro gonadotoksik çalışmalar bu grup ilaçların kromozomal aberasyon ve DNA bağlarına olan etkisini göstermiştir. Gentamisin ile yapılan elektron mikroskop çalışmalarında mitokondri kristalleri ve lizozomlarda azalma, Sertoli hücre sitoplazmasında daha fazla olmak üzere bozulma gözlenmiştir. Gentamisin üreme organlarında fosfataz aktivitesini inhibe eder ve sperm sayı, hareketlilik, canlılık, germ hücre apoptozisi, askorbik asit, steroidogenik enzimler ve kolesterol düzeylerinde azalmaya neden olur. İlave olarak testislerde antioksidan düzey azalmıştır. Germ hücre sayısında azalma ve atrofik değişiklikler testis ağırlığında azalmayla birliktedir. Seminifer tübülde dejeneratif değişiklikler testis, epididim ve vaz deferensteki spermatozoa sayılarında azalmaya yol açar.

Yukarıdaki beş antibiyotik, testis dokusunda olumsuz etki ve spermatogenezisde duraklamaya yol açmasına rağmen in-vitro olarak embryo gelişmesini etkilemezler (20). Bir aminoglikozit olan gentamisin özellikle gram negatif orga-

nizmalarla meydana gelen ciddi sistemik enfeksiyonlar ve neonatal sepsisi içeren septisemilerde kullanılmaktadır. Ototoksik ve doza bağlı geri dönüşlü nefrotoksik etkisi olduğu bilinmektedir. Üreme sisteminde etkisi ile ilgili olarak bir kaç çalışma bulunmaktadır. Testiste birikmediği ve kan-testis bariyerinin zayıf olarak geçtiği bildirilmesine rağmen; son yıllarda yapılan çalışmalarda seminal veziküllerde hücre ölümünü arttırdığı, testiste protein sentezini, germ hücrelerinin bölünmesini ve aynı zamanda üreme organlarındaki fosfataz aktivasyonunu inhibe ettiği, testiste sperm sayısını, askorbik asit, steroidogenik enzimleri ve kolesterol düzeyini azalttığı bildirilmiştir. Gentamisin testosteron sentezini etkilemekte iken aynı zamanda sperm canlılığı ve fonksiyonu ile spermatozoanın hareketliliğini ve fertilizasyon kabiliyetini azaltmaktadır (21). Nraya, yaptığı çalışmada testislerde gentamisin'in oksidatif stresi indüklediği lipit peroksidasyon ve serbest oksijen radikallerini arttırdığı, antioksidan rezervleri azaltarak yapısal ve sitotoksik değişikliklere yol açtığını göstermiştir. Bu değişiklikler sperm sayısı, motilite ve morfolojiyi etkilemektedir (21).

Ko-trimaksazol, Eritromisin, Josamisin, Amoksilin, Penisilin, Tetrasiklin, Klorokin, Sülfosalazin, Sülfometaksazol

Amoksisilin ve tetrasiklin günlük pratikte yaygın olarak reçete edilirler. Ayrıca infertiliteye neden olan lökospemi vakalarında da kullanılmaktadırlar. Ko-trimaksazol ve eritromisin ürologlar, androloglar ve infertilite uzmanları tarafından semende yüksek miktarda lökosit varlığında ya da IVF (İnvitro Fertilizasyon) tedavisi öncesi kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin üreme sistemine

geçerek sperm fonksiyonlarını etkilediği kadar sperm geçişini ve spermatogenezi etkilediği de gösterilmiştir. Tetrasiklin, klorokin, eritromisin ve ko-trimaksazol; sperm hareketlerinde bozulmaya ve sperm canlılığında azalmaya in-vitro olarak yol açmışlardır. Yine bu etkilerinin geri dönüşümsüz olduğu belirtilmiştir. Bu ilaçlar protein sentezi ve folik asit sentezini etkilerler. Aynı zamanda DNA'ya eklenerek spermde bozulmaya yol açarlar. Tetrasiklin akrozom reaksiyonu için gerekli olan kalsiyum şelasyonunu etkilediğinden akrozom reaksiyonunu inhibe eder. Fakat bu antibiyotiklerin spermatozoaya yüksek afinitesine rağmen halen akrozom reaksiyonu hakkındaki yorumlar açıklanamamıştır. Spermatozoanın özellikle orta bölgesine bağlanmaktadır. Düşük dozlarda bile sperm hareketi üzerine etkisi vardır. Tetrasiklin protein sentezini inhibe eder. Spermatogenez için bunlara rağmen toksik olmadığı düşünülmektedir. Etkileri matür sperm fonksiyonu üzerindedir. Halen sperm motilitesi bozukluğuna nasıl neden olduğu bilinmemektedir. Kalsiyum ile şelat kabiliyeti yüksektir. Kalsiyum sadece matür sperm hareketi başlangıcında etkili değil aynı zamanda hiperaktivasyonda da etkilidir (22). Tetrasiklin gibi ko-trimaksazol'de folik asit sentezi ve metabolizmasını etkileyerek spermatogenezi bozar. Sülfosalazin gibi sülfür grubu ilaçların fertilitiyi etkilediği bilinmektedir. Sülfasalazin oligospermeye yol açmakta, sperm motilitesini azaltmakta ve morfolojik değişimlere neden olarak gebelik oranlarını azaltabilmektedir. Sülfametaksazol yalnız başına in-vitro olarak yüksek konsantrasyonlarda sperm motilitesini azaltır. Trimetoprim kombinasyonunda ise ilacın sperme sensitivitesi on kat artar. İn-vivo sperm

parameterleri üzerindeki etkileri kafa karıştırıcıdır. Kısa dönem etkileri sperm motilitesi, sayısı, morfolojisini etkilediği ve bir ay üzerinde kullanıldığında da parametreleri etkilediği bildirilmektedir. Bu antibiyotiklerin spermatogenez üzerinde inhibitör etkileri nedeniyle tedavi için ilaç seçiminde mutlaka düşünülmesi gerekir. Amoksilin normal konsantrasyonun üzerinde kullanıldığında sperm canlılığını ileri derece azaltır. Fakat penisilin kullanıldığında ise herhangi bir yan etki izlenmemiştir. Eritromisin in-vitro yüksek konsantrasyonlarda sperm fonksiyonunu etkileyen makrolid grubu antibiyotiktir. Protein sentezini inhibe eder. Spermatidlerde mitozu etkiler, fakat bu etkileri geri dönüşümlüdür. Mitoz dışı sperm fonksiyonları etkilendiğinde ise geriye dönüşümlü değildir. Makrolidlere kısa dönem maruziyet motiliteyi bozar, yüksek dozlarda ise sperm hücrelerinin ölümüne sebep olur. Eritromisin normal dozlarda kullanıldığında semende birikerek sperm fonksiyonlarını etkilemektedir. Diğer bir makrolid olan Josamisin, prostat ve seminal veziküle aynı oranda infüze olur. Serum düzeyi ile aynı miktardadır. Düşük dozlarda sperm hareketliliğini in-vitro arttırmaktadır. Klorokin düşük konsantrasyonlarda hızlı sperm hareketliliğini arttırmaktadır. Bununla birlikte uzun süre kullanan bireylerde sperm fonksiyonları üzerinde de negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (22). Literatürde antibiyotiklerin fertiliteye etkisi zararlı olarak vurgulanmışken son dönemdeki çalışmalarda antibiyotiklerin spermatozoa fonksiyonlarına ve fertilitite durumlarına faydalı etkileri olduğu da ifade edilmiştir. Lökositospermi olgularında doksasiklin kullanıldığında spontan gebelik oranlarında artış gösterilmiştir (22).

Uyuşturucu ve Narkotik Analjezikler-Opiooid Sistem

Uyuşturucu olarak kullanılan ve bağımlılık yapan ilaçlar erkek üreme sistemini etkilemektedirler. Marijuana sperm yoğunluğunu ve hareketini azaltırken, morfolojiyi olumsuz olarak etkilemektedir. Yüksek dozda opiat kullanımında LH ve LHRH baskılanarak testosteron üretiminde azalma oluşması, libido ve erektil fonksiyonda kayba neden olur. Kokain kullanımında sperm motilitesi ve sayısında azalma ile birlikte morfolojide bozulma olmaktadır. Yüksek doz kokain erektil disfonksiyona sebep olurken amfetamin libidoda azalmaya yol açmaktadır (10).

Testiste özellikle narkotik analjezikler tarafından etkilenen endojen opiooid peptidler (EOP) bulunmaktadır. Bu peptidlerin prekürsörleri üç farklı gen tarafından kodlanmıştır ki bunlar pro-enkefalin (PENK), pro-opiomelanokortin (POMC) ve pro-dynorfin (PDYN) olarak bilinmektedirler. Opiooid sistem nöroendokrin ürünlerden biridir, kontrolünde GnRH rol oynar. Kullanımında FSH ve LH'da etkilenir. Morfin uygulanması LH salınımını baskılayarak naloksan ve naltrekson gibi opiat antagonistleri LH serum düzeylerini arttırmaları. Aynı zamanda naloksan GnRH'in salınımını arttırır. Bundan dolayı opiooidler sadece LH'ü azaltmaz, aynı zamanda testosteron ve östradiolü de azaltır. Dolayısıyla testiküler fonksiyon etkilenmiştir. Opiooid bağımlılığı olanlarda primer olarak libido azalması, erektil disfonksiyon ve infertilite ile birlikte hipogonadizm gelişmektedir. Opiooid antagonistleri hipogonadizm semptomlarını düzeltir ve erektil fonksiyon normale döner, fakat LH ve testosteron düzeyleri artmaz. Bu da regülasyonun periferden daha ziya-

de santralde olduğunu gösterir. Endojen opiooid peptidler merkezi sinir sistemi düzeyinde GnRH salgılanmasını inhibe ederek üreme fonksiyonunu etkiler (23). Ratlarda opiooid antagonistlerinin intratestiküler uygulanması testosteron düzeyini azaltmaktadır. Beta endorfin inhibitörleri FSH ile stimüle olan ABP üretimini inhibe eder. Bu inhibisyon naloksan varlığında geri dönmektedir. ABP intratübüler testosteron düzeyini düzenler, seminifer tübüle testosteron geçişini sağlar. Opiooid antagonisti nalmefen uygulandığında yeni doğan rat testislerinde ABP düzeyini arttırmaktadır ve Sertoli hücrelerinin proliferasyonunu değiştirmektedir. EOP erkek gonadlarının farklı hücrelerinde bulunur ve spermatogenezi regüle eden mekanizmalardan birini oluşturur. LH ve kortikotropik salgılatıcı faktör (CRF), Leydig hücrelerinde EOP üretimini uyarır, opiooid peptidler ise Sertoli hücrelerini inhibe eder. Opiooid sistemin, opiooid ilaç kullanıldığında astenozoospermi gelişmesi nedeniyle sperm hareketliliğini kontrol ettiği düşünülmektedir. Metankefalin'in sentetik analogları enkefalin sperm canlılığını etkilemeden sperm hareketliliğini azaltır. Naltirindole sperm motilitesini inhibe eder. Morfin de sperm motilitesini azaltır. Naloksan'ın düşük dozları sperm motilitesini artırırken yüksek dozları azaltmaktadır. Oksimorfon sperm sayı ve motilitesi ile üreme organlarının ağırlığı üzerine etki etmemektedir (23).

Antihipertansifler

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum iyonlarının sperm motilitesi üzerindeki etkisi, spermilerin matürasyon durumuna göre değişkenlik göster-

rerek paradoksal olduğu bilinmektedir (24). Kalsiyum testiste lokal düzenleyiciler ve endokrin hormonlara cevap olarak hem germ hücreleri hem de somatik hücrelerde etkilidir. Kalsiyum kanalları, kalsiyumun hücre içine giriş ve çıkışı, hücre içi kalsiyum homeostazisi, spermatogeneziste ve steroidogeneizde etkilidir (25). Kalsiyum kanal antagonistleri yaygın olarak kalp hastalıkları ve nörolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Hipertansiyon ve kalp hastalıklarında kullanılan nifedipinin (L tip kalsiyum kanal inhibitörü) maksimal dozu 120 mg, antihipertetik olarak kullanılan etosüksimid'in (T tip kalsiyum kanal inhibitörü) dozu 2000 mg'dır. L tipi kalsiyum kanal blokerlerinin erkek infertilitesine etkisi geri dönüşümlüdür. Aynı zamanda, çocuk hipertansiyonu tedavisinde kullanılmaktadır. Bu nedenle erkek çocuklarda ileride infertilite açısından dikkatli olunmalıdır (24,25). Hem nifedipin hem de etosüksimid doz bağımlı olarak testis çapı, testis ağırlığının azalmasına neden olmaktadır. Etosüksimid'in düşük dozları dahi matür spermatozoa kaybına ve spermatogenetik arreste yol açmaktadır. Yine doz bağımlı olarak her iki ilaç da spermatid düzeyinde azalmaya neden olmakta, Leydig hücreleri sayısında anlamlı düzeyde azalmaya yol açmaktadır. Leydig hücrelerinde azalma testosteronu da etkilemektedir. Kalsiyum kanal blokerleri kronik kullanıldığında tüm dozlarda serum testosteronunu düşürmekte, doz bağımlı olarak da prolaktin ve LH düzeylerinde azalma meydana gelmektedir (24).

Steroidogeneizde StAR proteinleri son basamakta rol oynamaktadır. StAR proteinleri, Leydig hücrelerinde mitokondri içine kolesterolü naklederler. Kalsiyum kanal blokerlerinin StAR mRNA salgı-

lanmasını komplet olarak bloke ettikleri gösterilmiştir. Sonuç olarak, kalsiyum kanal blokerleri nifedipin ve etosüksimid testis ağırlığında, testis çapında ve gonado-somatik indeksde anlamlı azalmaya, prematür spermatogenetik arrest ve seminifer tübüllerde lezyonlara neden olmakta, serum testosteron düzeylerini dramatik olarak azaltmaktadır. Aynı zamanda özellikle nifedipinle yapılan çalışmalarda spermatogenezin son döneminde meydana gelen defekte bağlı olarak İVF ve akrozom reaksiyonunda yetersizlik oluşmaktadır.

Kalsiyum antagonistleri olarak bilinen diltiazem, flunarizin ve verapamil ise sperm motilitesini arttırmaktadır (25).

ACE İnhibitörleri ve Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS)

RAS komponentleri prorenin, renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin 1, anjiyotensin 2, anjiyotensin konverting enzim 1 ve 2 testislerde ve epididimde bulunmaktadır. Bu nedenle bu sistemi etkileyen ilaçların özellikle ACE inhibitörlerinin üreme sistemini etkileme olasılığı yüksektir. Özellikle ACE 2 testiküler fonksiyonun kontrolünde, steroidogeneizde ve leydig hücre fonksiyonunda rol almaktadır. Son zamanlarda testiste ACE'nin salgılanma paternine benzeyen MasRNA bulunmuştur. Mas erkek üreme sisteminde androjen metabolizmasından sorumlu tutulmuştur. Anjiyotensin, epididim ve sperm fonksiyonunu düzenlemektedir (26). RAS'nin kronik blokajı ile spermatogenik süreç etkilenmektedir. Seminifer epitel ve intertübüler alan etkilenmiştir. Mas'ın kronik blokajı ile apoptozis, geç dönemde primer spermatosit ve erken dönemde seminifer epitel siklus etkilenmektedir. Mas blokajında ayrıca testiküler kan akımında azalma oluşmaktadır.

Bu bulgular ACE inhibitörlerinin RAS'i etkileyerek spermatogenez regülasyonunu bozduğunu düşündürmüştür (26).

Benign Prostatik Hiperplazi'de (BPH) Kullanılan İlaçlar

Alfa Blokerler: Alfuzosin ve Tamsulosin

BPH'la birlikte alt üriner sistem semptomu (AÜSS) olan hastalarda ilk tedavi seçeneğidir. Alfuzosin'de daha az olmakla birlikte tamsulosin'le tedavide yüksek oranda ejakülasyon bozukluğu (10 mg-%0.6), (0.4 mg-%8.4, 0.8 mg-%18.1) vardır. Ayrıca, tamsulosin'in relatif olarak dopamin ve serotonin reseptörlerine afinitesi bulunmaktadır. Bu transmitterler ejakülasyonun regülasyon ve kontrolünde rol alırlar. Bu reseptörlere etkisi nedeniyle tamsulosin ejakülasyon üzerinde negatif etkisi bulunmaktadır. Aynı zamanda seminal vezikülde kontraksiyon azalmasına yol açar ve seminal sıvı miktarını da azaltır. Beş günlük tedavi sonrası hem tamsulosin hem de alfuzosin sperm konsantrasyonunu azaltmaktadır. İdrarda ejakülasyon sonrası sperm miktarı tamsulosin, alfuzosin ve plasebo arasında karşılaştırılabilir düzeydedir. Anejakülasyonu olmayan hastalarda plasebo kontrollü bir çalışmada alfuzosin'de sperm konsantrasyonu azalmasına rağmen istatistiksel farklılık saptanmamışken tamsulosin'de ileri derecede azalma tespit edilmiştir. Tamsulosin anejakülasyonu olmayan olgularda ise sperm sayısını anlamlı düzeyde azaltırken alfuzosin'de artma meydana gelmiştir. Semen viskozitesi tamsulosin'de azalmış, alfuzosin'de plaseboyla benzer bulunmuştur. Motil sperm sayısı alfuzosin'de plaseboyla eşdeğer iken tamsulosin'de %13.8 oranında yüksek bulunmuştur. Semen

fruktozunu alfuzosin etkilemezken tamsulosin %16 oranında azaltmıştır. Alfuzosin kinazolin derivesi, tamsulosin ise sülfonamid derivesidir. Bu nedenle üreme sistemi ve sperm üzerine etkisi farklı olacaktır. Ayrıca alfa reseptörlerinin alt tipleri ve diğer nörotransmitterler üzerindeki etkileri de farklıdır (27).

5-alfa Redüktaz İnhibitörleri: Finasterid

Prostat büyüklüğü, yapısı ve salgıların hacmi üzerinde geri dönüşümlü etkisi vardır. Son dönemlerde genç erkeklerde saç kayıplarında alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu da testislerde DHT (Dihidrotestosteron) azalmasına yol açmakta ve spermatogenez etkilenmektedir. Kronik olarak kullanıldığında testiküler ağırlıkta veya spermin histolojik özelliklerinde anlamlı değişiklik yoktur. Saç tedavisi için kullanan erkeklerde ortalama ejakülasyon hacimlerini azaltmıştır. Prostatik sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Spermatozoit konsantrasyonu değişmemiştir. Seminal sıvıdaki karnitin ve fruktoz miktarı etkilenmemiştir. Cukierski ve arkadaşları ratlarda kronik kullandıklarında semende kalitatif değişiklikler olmamasına rağmen %30-40 fertilité oranlarında azalma göstermişlerdir. Testis ağırlıklarının spermatogenez üzerinde etkisi olmadığını ifade etmişlerdir (28).

Vitaminler

Vitamin A

Spermatogenezin başlangıç döneminde vitamin A [Retinol ya da Retinoik Asit (RA)]'nın etkisi olduğu düşünülmektedir. Vitamin A fertilité ve normal spermatogenez için gereklidir. Son zamanlarda RA'in germ hücre gelişmelerindeki mekanizmaları anlaşılmıştır. RA mayo-

zun başlangıcında StRA8 proteininin indüklemesi ile anahtar rol oynamaktadır. Vitamin A bu nedenle seminifer epitel siklusu ve spermatogenetik dalga oluşumuna katkıda bulunur. Hücre içinde RA reseptörleri (RARs) ve retinoid X reseptörleri (RXRs) bulunmaktadır. Ayrıca hem Sertoli hücrelerinde hemde germ hücrelerinde etki göstermektedir. Bu reseptörlerin bloke edilmesi ya da bunları kodlayan genlerde kayıp olması testislerde dejenerasyona ve spermatid gelişmesinde yetersizliğe yol açmaktadır. Normal spermatogenezin oluşması için FSH, testosteron ve RA kombinasyonu gereklidir. Vitamin A yetmezliği dünyada oldukça yaygın olmasına rağmen üremeye etkisi konusunda yeterli bilgi yoktur. Vitamin A yetmezliği ve reseptörlerle ilgili çalışmalar mevcut iken Vitamin A kullanımının veya aşırı dozda kullanımının üreme sistemi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar bizim bilgilerimize göre bulunmamaktadır (29).

Vitamin D

İnsanlarda vitamin D'nin serum düzeyleri mevsimsel değişiklik göstermektedir. Yaz ve sonbaharda yüksek düzeyde iken kış ve ilkbaharda daha düşük düzeydedir. Ayrıca ülkelerin bulunduğu bölgelere göre de değişiklik gösterir. Kalsiyum üreme sisteminde spermatogenez, sperm motilitesi, hiperaktivasyon ve akrozom reaksiyonunda önemli rol oynar. Vitamin D'de kalsiyum metabolizmasının ana düzenleyicilerinden biridir. Vitamin D'nin serum düzeyleri sperm motilitesi ve progresif motilite ile ilişkilidir. Üreme süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynar. Bazı araştırmacılar Vitamin D metabolizmasının androjenlerle birlikte olduğunu ileri sürmüşlerdir (30). Vitamin D reseptörlerinin (VDR)

epididim düz kasları, spermatogonia, Sertoli hücrelerinde olduğu ve spermatogenez ile sperm matürasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Spermin orta parçası ve nükleusunda saptanmıştır. Son dönemlerde spermatidlerde, epididimin başındaki veziküllerde, epididim kuyruğundaki glandüler epitelde, seminal vezikülde ve prostatta VDR ve Vitamin D'yi metabolize eden enzimler izlenmiştir. Aynı zamanda Vitamin D tedavisi testiste spesifik genleri up-regüle etmektedir. Testosteron ise testis hücrelerindeki VDR'i downregüle etmektedir. Bazı araştırmacılar Vitamin D'nin kalsiyum/potasyum kanallarını etkileyen protein kinaz A'yı tetikleyerek testislerde genomik etkiye yol açtığını bildirmişlerdir (31). Vitamin D spermde kolesterol eflüksi, protein fosforilasyonu, akrozom aktivitesi ve motiliteyi etkileyerek sperm canlılığına yol açmaktadır.

Vitamin D sentetik derivasyonu olan elokalsitol'ü üç ay süreyle kullananlarda semende IL-8'de (İnterlökin) azalma, semen kalitesinde ve ileri hareketlerde artma gösterilmiştir. Bir yıl süreyle Vitamin D kullanıldığında total testosteron, biyoaktif testosteron ve serbest testosteron düzeylerinde artış izlenmiştir. Düşük testosteron düzeyi olanlarda testosteron replasmanı yapılırken Vitamin D göz önüne alınmalıdır (31).

Androjenik Etkili Doping İlaçları

Bu grup içinde gonadotropinler, östrojen antagonistleri, aromataz inhibitörleri, androjen prekürsörleri ve selektif androjen reseptör düzenleyicileri bulunmaktadır. Bu grup ilaçları kullanan sporcularda spermatogenez baskılanır, jinekomasti ve virilizasyon bulguları ortaya çıkmaktadır. Yüksek doz kullanıldığında negatif feedback'e bağlı olarak

hipotalamik-hipofizer-gonadal aks basılır. Seminifer tübül atrofi gelişir ve subfertilite/infertilite ortaya çıkar. Aks düzelene kadar hipogonadizm semptomları oluşur (32).

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz enzimi, birer androjen olan androstenedion ve testosteronun, birer östrojen olan estron ve estradiole dönüşürülmesinden sorumludur. Aromataz inhibitörleri testosteronu yükseltmeleri yanısıra, esasen serum östrojeninde azalmaya yol açarlar. Çünkü bu sayede östrojenin santral inhibisyon etkisi ortadan kaldırılmış, FSH ve LH salgısı da artmış olur.

Bu ajanlar meme kanseri, infertilite veya doping amacıyla sporcular tarafından kullanılmaktadır. Steroidal ve non-steroidal veya birinci, ikinci ve üçüncü jenerasyon olarak sınıflandırılır. Formasten ve eksemestan gibi steroid inhibitörler, androstenedionu taklit ederek aromataz aktivitesini inhibe ederler. Anastrozol ve letrozol gibi non-steroidal inhibitörler, aromataz enzimindeki "hem" molekülünde, demirle bağlanarak enzim aktivitesini inhibe ederler. Aminoglutetimid gibi ilk jenerasyon aromataz inhibitörleri zayıf ve non-spesifik olarak etki ederler. Aynı zamanda adrenal steroidleri de inhibe ederler. Bu ilaçlar kullanıldığında düşük testosteron düzeyli erkeklerde testosteron düzeyi yükselecektir. İnfertil morbid obezli erkeklerde anastrozol tedavisinin hipofiz-testis aksını, spermatogenezi ve fertilitiyi normalleştirdiği izlenmiştir. Normal erkeklerde aromataz inhibitörü FSH düzeyini 3 kat artırır. Tamoksifen veya klomifenin ise FSH düzeyini arttırdığı gösterilememiştir. Anastrozol, testolakton veya letrozolün sperm konsantrasyonu ve motilitesi üzerine pozitif

etkisi vardır. Oligospermide testolakton sperm kalitesinde anlamlı düzelmeye yol açmamıştır. Atamestan 100 mg/gün kullanıldığında otuz altı hafta sonra testosteron düzeyi %40 artmıştır (33).

Kafein-Ksantinler

Kafein sperm motilitesini artırır. Prokain ve propranolol gibi ilaçlar kafeinin etkisini antagonize eder. Ksantinler fosfodiesteraz inhibe ederek motiliteyi artırır. Propranolol sperm motilitesini in-vitro inhibe eder. Bu nedenle vajinal kontraseptif olarak kullanılmıştır. Vajinal kontraseptif olarak kullanıldığında postkoital sperm testlerinde hiç bir canlılık görülmemiştir. Oral yolla alındığında vajinal kullanıma göre sperm hareketleri üzerine etkisi minimal kalmıştır (25).

Antiepileptik İlaçlar

Karbamezepin (CBZ), valproik asit (VPA) ve okskarmazepin (OXC) ile yapılan kontrollü çalışmalarda morfolojik olarak anormal sperm sayısının arttığı gözlenmiştir. CBZ ve VPA sperm motilitesini azaltmaktadır. CBZ kullanıldığında sperm konsantrasyonu oldukça azalmış iken VPA'da sperm konsantrasyonu az etkilenmiştir. VPA ile tedavi edilen anormal spermi olan erkeklerde kontrol grubuna göre daha küçük testis hacimleri izlenmiştir. Her üç ilaç da erkeklerde sperm kalite ve kantitesini etkilemektedir (34).

Hayashi ve arkadaşları kliniklerinde günlük olarak reçete edilen ilaçlarla ilgili yaptıkları çalışmada antiepileptik ilaç kullanan hastalarda astenozoospermiyi daha az oranda tespit ederlerken büyük çoğunlukla oligoastenoospermi (OAT) veya oligoastenoospermi görmüşlerdir (35). Buna karşın yapılan diğer çalışmalarda antiepileptik ilaçların

in-vitro sperm motilitesini etkilediği ve membran stabilizasyon etkisinin inhibe edildiği, in-vivo çalışmalarda yaygın oligoastenospermiye neden olduğu gösterilmiştir (36).

Karbamezepin (CBZ)

Epilepside cinsel işlev bozukluğu ve infertilite sık olarak gözlenmektedir. Aynı zamanda antiepileptik ilaçlarda sperm gelişmesi ve sperm fonksiyonu üzerinde etkisi olduğu birçok çalışma ve olgu sunumlarında gösterilmiştir. Hayashi ve arkadaşları CBZ kullanılan bir epileptik ve infertil hastada astenezoospermi saptamışlar ve CBZ'i kestikten ve yerine fenitoin başladıkları hastada üç ay sonra sperm sayısında ve motilitesinde artış ve beş ay sonra da gebelik izlediklerini bildirmişlerdir (37).

Gabapentin

Nöronal sinir uçlarından salınan GABA'yı inhibe eder. Yapılan çalışmalarda kontrol gruplarına göre normal ve defektif spermatozoa sayısı arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Antiepileptik ilaçların üreme ve endokrin fonksiyonlara etkisi iyi bilinirken fertilite üzerindeki etkisi net değildir (38). Daut ve arkadaşları yaptıkları çalışmada rat sperm motilitesi ve dansitesinde azalma ile birlikte serum testosteron ve FSH düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (39). Diğer çalışmalarda ise seks hormonlarında değişiklik izlenmemiştir. Shetty ise germ hücre mutasyonlarına yol açmadığını ve fertiliteyi etkilemediğini göstermiştir (38).

Fenitoin

Sodyum kanallarını inaktive ederek nöronal eksitabiliteyi azaltır. Gabapentin'de olduğu gibi Shetty'nin çalışmasında defektif ve normal spermatozoa sayısı arasında

farklılık göstermemişler, erkek fertilitasını etkilemediği ve germ hücre mutasyonlarına yol açmadığını bildirmişlerdir (38).

Antifungal İlaçlar

Ketokanazol

Kortikosteroid ve androjen sentezini inhibe ederler. Tek doz 200 mg kullanıldığında 4-8 saat sonra total ve serbest testosteronu azaltmaktadırlar. Ancak tekrarlayan günlük kullanımlarında serum testosteron düzeylerine az etkisi izlenmiştir. İmidazoller in-vivo ve in-vitro sperm motilitesini inhibe etmektedirler. Bu nedenle erkek kontraseptif ajan olarak önerilmiştir. İlginç olarak ketakonazol'un kronik kullanımı kanda dolaşan testosteron ve kortikosteronu değiştirmemektedir. Akut kullanımda epididimdeki spermeleri inhibe etmesine rağmen kronik kullanımda bu etki gösterilememiştir. Sperm motilitesi doza bağlı olarak değişmektedir. İmidazoller sitokrom P450 enzimlerini inhibe ederek cinsiyet bezlerindeki araşidonik asit metabolizmasını değiştirirler. Bilindiği gibi PG'ler sperm motilitesinde önemli rol oynarlar. Ketokonazol seminal PG düzeyini azaltarak sperm inhibisyon etki gösterirler ve özellikle motilite direkt etkilenir (40).

Antiallerjikler

H₁ ve H₂ Reseptör Antagonistleri

Bu ilaçlar astenezoospermiden OAT'ye kadar spektrumda etki gösterir. Setirizin veya feksofenadin alan hastalarda astenezoospermi daha çoğunluktadır. Çok düşük dozlarda H₁ reseptör antagonistleri histamine bağlı olarak artan sperm içindeki kalsiyum yükselmesini önler. İn-vitro olarak spermidal etki gösterir. H₂ reseptör antagonistleri doza ve zamana bağımlı

olarak sperm canlılığını azaltır. Hücre içi kalsiyum artışı ile birliktedir (35,36).

Simetidin

H₂ resöptör antagonisti olan simetidin'in son dönemlerde kanser hücrelerinin endotel hücrelerine yapışmasını önleyerek kanser metastazını engellemekte olduğu gösterilmiştir. Genital organlarda ağırlığı azaltarak üreme üzerine negatif etkisi vardır. Prolaktin (PRL) seviyesini artırarak jinekomastiye sebep olabilir. Testislere toksik etki etmesine rağmen bu mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Ratlarda 200 mg/kg tek doz kullanıldığında hipofizde dopamin reseptörlerini etkileyerek PRL artışına neden olur. Yüksek PRL düzeyleri de hipogonadizme yol açabilmektedir. Bunun nedeni PRL'nin gonadotropinler üzerine olan etkisidir. Diğer taraftan karaciğerde nekroza yol açarak östrojenlerin vücutta birikimi ve inaktivasyonu gerçekleşmekte ve sonuçta gonadotropinlerde azalmaya bağlı olarak testislerde atrofi oluşmaktadır (41).

Germinel epitelde organizasyon bozukluğu ve ayrılmalar çok azdır. Hemen hemen spermatogenez normal gözükmektedir. Hem Sertoli hem de germ hücrelerinde total atrofi yok denecek kadar azdır. Leydig hücrelerinde hiperplazi vardır. Buna karşın simetidin kullanan gruba aynı anda PRL düzeyini baskılayan bromokriptin verildiğinde ise seminifer tübüllerde normal ve anormallik yan yana bulunur ki bu da bize parsiyel atrofiyi gösterir. Yani simetidin'in yol açtığı testislerdeki etki tamamen PRL yükseklğine bağlanamaz (42).

PDE 5 İnhibitörleri: Sildenafil

Eretil disfonksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Dört hafta süreyle değişik

dozlarda erkek tavşanlarda kullanıldığında; testislerde yüksek dozda (9 mg/kg/gün) tübüler ve interstisyel değişiklikler gözlenmiştir. Spermatozoidlerde karyopiknozis, dejenerasyon, deskuamasyon ve spermatid dev hücreler ile spermatogenezde duraksama izlenmiştir. Leydig hücrelerinde sellülarite artışı, tübüler dejenerasyon, interstisyumda kalınlaşma tanımlanmıştır. Yüksek dozlarda kronik kullanıldığında testislerde spermatogenezde komplet duraklamaya yol açan morfolojik ve histolojik değişimler görülmüştür (43).

Gingko Biloba

Farklı sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde antioksidan ve antiplatelet özelliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltır, antioksidan enzim aktivitesini artırır, apoptoz ile ilişkili genleri düzenler. Penis kan akımını artırarak NO (Nitrik Oksit), PG (Prostoglandin) ve Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) üzerinden erektil disfonksiyonu düzeltmektedir (44). Testiküler dokuda antioksidan enzimleri ve antioksidan reaksiyonları arttırmaktadır. Antiapoptotik etkiye sahiptir (7).

Fertiliteyi Korumak İçin Ne Yapılmalıdır?

Sitotoksik tedaviye başlamadan önce özellikle genç erişkinler ve çocukların hem kendileri ve hem de aileleri üreme sisteminde olabilecek komplikasyonlar hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir. Kemoterapi öncesinde, sırasında ve sonrasında yapılabilecek koruyucu tedbir ve tedavi yöntemleri izah edilmelidir. Bu konuda günümüzde yapılabilecekler; sperm ve testiküler doku dondurma, hormonal tedavi ve in-vitro spermatogenezdir.

Sperm Dondurma

Bu işlem sperm bankalarında uygun fiyatta ve başarılı olarak uygulanmaktadır. Ancak her merkezde yaygın olarak bulunmamaktadır. Hastanın sperm bankasına ulaşabilme imkanı varsa genellikle 48 saat cinsel perhiz sonrası üç semen örneği alınarak dondurulur. Hasta semen veremezse TESE (Testiküler Sperm Ekstraksiyonu), MESA (Mikro Epididimal Sperm Aspirasyonu), penil vibratör veya elektroejakülasyon gibi yöntemlerle sperm elde edilip dondurulur. Son yıllarda ICSI (İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu) ile elde edilen başarılar sayesinde bu işlem yaygınlaşmaktadır (3,5).

Testiküler Doku Dondurma

Sperm verilmesinde sorun varsa testiküler doku kemoterapi öncesi dondurularak korunabilir. Kanser tedavisi sonrası dondurulan doku çözülür ve hastanın kendi testisine implante edilir ve spermatogenezin bu dokudan başlaması beklenir. Bu yöntem daha çok prepüberterel dönem için geçerlidir (5).

Koruyucu Hormon Tedavisi

Germ hücreleri hızlı bölünmelerinden dolayı kemoterapi ilaçlardan yüksek oranda etkilenirler. Bundan dolayı germ hücreleri çeşitli hormonal tedavilerle baskı altında tutulabilirse hızlı bölünmeleri azalacak bu nedenle sitotoksik ajanların etkisi de en aza inecektir. Deneysel çalışmalarda GnRH agonisti veya antagonist ile testosteronun baskılanmasının testis hasarını azalttığı spermatogenezin kısmen koruduğu izlenmiştir (3,5). Testosteron destek tedavisi verilen bir deneysel çalışmada ise sispaltine bağlı testiküler hasarın engellendiği gösteril-

miştir (45). Östradiol, Östradiol + testosteron, GnRH + testosteron ve GnRH + flutamid ile yapılan çalışmalarda olumlu etkiler gözlenmiştir (3).

İn-vitro Spermatogenez

İn-vitro spermatogenezde amaç; germ hücrelerini in vitro matürasyona uğratmaktır. Bu yöntem, özellikle Sertoli hücrelerinin etkileneceği ve spermatogenezin bozulacağı hastalarda kullanılabilir (5).

Diğer Tedaviler

DOX'a maruz kalan testislerde tedavi öncesi ginkgo bilobanın başlanması ciddi testiküler toksisitenin önlenmesi açısından faydalı olabilir. Çalışmalarda DOX ile oluşturulan haploid spermatidlerin apoptozisi mitokondri bağımlı yolla ve Ginkgo biloba'nın antiapoptotik etkisi nedeniyle önlenmiştir. Ginkgo biloba yine DOX'nin testislerde strese yol açarak salgılattığı P53 ekspresyonunu inhibe eder. Ginkgo biloba antioksidan, antianjiogeniktir ve gen regülasyonunda etkilidir (7).

Gelecekte Uygulanması Düşünülen Tedaviler

- DL-alfa-lipoik asit: Siklofosfamide bağlı testiküler hasarı önler.
- Askorbik asit: Siklofosfamid toksisitesini önler.
- Medroksiprogesteron + testosteron: spermatogenezin korur, germ hücrelerindeki genetik hasarı önler.
- Kurkumin: Sispaltin ve siklofosfamid'in testis üzerindeki hasarını önler.
- Germ epiteldeki kök hücrelerinden sperm elde edilmesi.
- Somatik hücrelerden sperm elde edilmesi.
- İn-vitro kültür çalışmaları (5).
- Klonlama.

Kaynaklar

- Schrader M, Heicappell R, Müller M, Straub b, Miller K. Impact of chemotherapy on male fertility. *Onkologie*. 2001;24:326-30.
- Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel k, Holtl W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage 1 nonseminomatous testicular germ cell cancer: Long term results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 1996;14:441-8.
- Howell SJ and Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. *Human Reprod Update*. 2001;7:363-9.
- Gerl A, Mühlbayer D, Hansmann G, mraz W, Hiddeman W. The impact of chemotherapy on leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer*. 2001;91:1297-303.
- Özbey İ. Kemoterapinin erkek infertilitesi ve cinsel fonksiyonlara etkisi. (Eds. S. Çayan, A. Ayyıldız. *Türk Androloji Derneği Yönetim Kurulu*). Çevrenin erkek cinsel ve üreme sağlığına etkisi ve korunma yolları. *Ayrıntı Basımevi, Ankara*. 2010;173-82.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J clin Oncol*. 2006;24:2917-31.
- Yeh YC, Liu TJ, Wang LC, lee HW, Ting CT, lee WL, Hung CJ. A standardized extract of ginkgo biloba suppresses doxorubicin-induced oxidative stress and P53-mediated mitochondrial apoptosis in rat testes. *British J Pharmacology*. 2009;156:48-61.
- Meistrich ML. Effect of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. *Eur Urol*. 1993;23:136-41.
- Iwasaki M, Fuse H, Katayama T. The effect of cyclosporine, Azathioprine and Mizoribine on male reproduction in rats. *The Jap J Urol*. 1996;87:42-9.
- Ulukaradağ E, Kandıralı E. Alışkanlık yapan ilaçların ve uyuşturucu maddelerin cinsel sağlık ve üreme sağlığına etkisi (Ed. S. Çayan, A. Ayyıldız. *Türk Androloji Derneği Yönetim Kurulu*). Çevrenin erkek cinsel ve üreme sağlığına etkisi ve korunma yolları. *Ayrıntı Basımevi, Ankara*, 2010;173-82.
- Syahakhmetova gm, Bondarenko LB, Kovalenko VM. Damage of testicular cell macromolecules and reproductive capacity of male rats following co-administration of ethambutol, rifampicin, isoniazid and pyrazinamide. *Interdiscip Toxicol*. 2012;5:9-14.
- Clegg ED, Perreault SD, klinefelger GR. Assessment of male reproductive toxicity in principles and methods of toxicology, 4th edition (Hayes AW eds). Taylor and Francis, Philadelphia, 2001;1263-300.
- Yue J, Dong G, He C, Chen J. Protective effects of thiopronin against isoniazid -induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology*. 2009;264:185-91.
- Heim CK, Minniear CT. Dann. Imatinib has deleterious effects on differentiating spermatogonia while sparing spermatogonial stem cell self renewal. *Reprod toxicol*. 2011;31:454-63.
- Weng Q, Saita E, Watanabe G, Takashi S, Sedoyar M, Suzuki AK. Effect of metamazole-induced hypothyroidism on adrenal and gonadal function in male Japanese Quail. *Journal of Reproduction and Development*. 2007;53.
- Cooke PS, Kirby JD and Porcelli J. Increased testis growth and sperm production in adults rats following transient neonatal goitrogen treatment: optimization of the propylthiouracil dose and effects of methimazole. *Journal of Reproduction and fertility*. 1993;97:493-9.
- Wajner SM, Wagner MS, Maia AL. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53:976-83.
- Ahmed JS, Brown C, Smith SD, Weston P, Rasoulpour T, Gilbert ME, Hixon ML. Akt1 protects against germ cell apoptosis in the postnatal mouse testis following lactational exposure to 6-N-propylthiouracil. *Reprod Toxicol*. 2011;31:17-25.
- Cooke PS, Porcell J, Hess RA. Induction of increased testis growth and sperm production in adult rats by neonatal administration of the Goitrogen propylthiouracil (PTU):The critical period. *Biolog of Reproduction*. 1992;46:146-54.
- Khaki A, Novin MG, Khaki AA, Fathiazid F, Khaberi M, Hossinchi J, Sehzadeh R. Ultra structural study of gentamicin and ofkoxa-

- cin effect on testis tissue in rats: Light and transmission electron microscopy. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2009;3:105-9.
21. Narayana K. An aminoglycoside antibiotic gentamycin induces oxidative stress, reduces antioxidant reserve and impairs spermatogenesis in rats. *J Toxicol Sci.* 2008;33:85-96.
 22. Hargreaves CA, Rogers S, Hills F, Rahman F, Howell RJS, Homa ST. Effects of cotrimoksazole, erythromycin, amoxycillin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro. *Hum Reproduc.* 1998;3:1878-86.
 23. Subiran N, Casis L, Irazata J. Regulation of male fertility by the opioid system. *Mol. Med.* 2011;17:846-53.
 24. Turner P. Recent observations on drugs and human fertility. *Postgrad Med. J.* 1998;64:578-80.
 25. Lee JH, Ahn HJ, Lee SJ, Gye MC, Min CK. Effects of L- and T-type Ca channel blockers on spermatogenesis and steroidogenesis in the prepubertal mouse testis. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:23-30.
 26. Leal MC, Pinheiro SVB, Ferreira AJ, Santos RAS, Bordoni LS, Alenina N. The role of angiotensin-(1-7) receptor Mas in spermatogenesis in mice and rats. *J Anat.* 2009;214:736-43.
 27. Hellstrom WJG, Sikka S. Effects of alfuzosin and tamsulosin on sperm parameters in healthy men: results of a short-term, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J And.* 2009;30:469-75.
 28. Rhoden EL, Gobbi D, Menti E, Rhoden C, Teloken C. Effects of the chronic use of finasteride on testicular weight and spermatogenesis in Wistar rats. *BJU Int.* 2002;89:961-3.
 29. Hogarth CA, Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest.* 2010;120:956-62.
 30. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nature Reviews. Endocrinol.* 2009;5:673-81.
 31. Lerchbaum E, Pietsch BO. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;166:765-78.
 32. Basaria S. Androgen abuse in athletes: Detection and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1533-43.
 33. Ronde WDE, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Repro Biol.* 2011; 9:2-7.
 34. Isojarvi JIT, Löfgren E, Juntunen KST, Pakarinen AJ, Paivansalo M, Rautokorpi I, Toumivaara L. *Neurology.* 2004;62:247-53.
 35. Hayashi T, Miyata A, Yamada Y. The impact of commonly prescribed drugs on male fertility. *Human fertility.* 2008;11:191-6.
 36. Gupta A, Khusla R, Gupta S, Tiwary AK. Influence of histamine and h1 receptor antagonists on ejaculated human spermatozoa: Role of intrasperm Ca. *Ind. J Exp Biol.* 2004;42:481-5.
 37. Hayashi T, Yoshinaga A, Onho R, Ishii N, Kamata S, Watanabe T, Yamada T. Asthenozoospermia: Possible association with long term exposure to an antiepileptic drug of carbamazepin. *Int J Urol.* 2005;12:113-4.
 38. Shetty AJ. The effect gabapentin and phenytoin on sperm morphology in wistar rats. *Reprod Biol.* 2007;7:247-51.
 39. Daoud AS, Bataineh H, Otoom S, Zahara E. The effects of vigabatrin, lamotrigine and gabapentin on the fertility, Weights, sex hormones and biochemical profiles of male rats. *Neuro Endoc Lett.* 2004;25:178-83.
 40. Heckman WR, Kane BR, Pakzy RE, Cosentino J. The effects of ketoconazole on endocrine and reproductive parameters in male mice and rats. *J Androl.* 1992;13:1919.
 41. Kobayashi K, Matsumoto S, Kwabe T, Okamoto T. Cimetidine inhibits cancer cell adhesion to endothelial cells and prevents by blocking E-selection expression. *Cancer Res.* 2000;60:3978-84.
 42. Hamid Q, Hamid S, Minhas LA, Gult A. Influence of cimetidine and bromocriptine on prolactin levels in rat fertility. *Int J Physiol pathophysiol pharmacol.* 2009;1:33-40.
 43. Bashir M. Histological alterations in the testicular tissue induced by sildenafil overdoses. *Drug Metab Letters.* 2011;5:99-103.
 44. Al- Yahya AA, AL-Majed AM, Al-Bekaire OA, Al-Shabanah S. Studies on the reproductive, cytological and biochemical toxicity of ginkgo biloba in swiss albino mice. *J Ethnopharmacol.* 2006;107:222-8.
 45. Polat Ö, Gül O, Özbey İ, Gündoğdu C, Aksoy Y. Sisplatin ve radyoterapi ile etkilenen tavşan testislerindeki spermatogenezin androgen destek tedavisi ile korunması. *T Klin Tıp Bilim.* 1996;16:430-3.

Radyasyon ve İnfertilite

Dr. Mehmet Remzi Erdem, Dr. Mesrur Selçuk Silay

Giriş

Radyasyon, elektromanyetik dalgalar veya parçacıklar biçimindeki enerji yayımı ya da aktarımıdır. Radyoaktif maddelerin alfa, beta, gama gibi ışınları yaymasına veya uzayda yayılan herhangi bir elektromanyetik ışını meydana getiren unsurların tamamına da radyasyon denir. Bir maddenin atom çekirdeğindeki nötronların sayısı, proton sayısına göre oldukça fazla ise bu tür maddeler kararsız bir yapı göstermekte ve çekirdeğindeki nötronlar alfa, beta ve gama gibi çeşitli ışınlar yaymak suretiyle parçalanmaktadır. Çevresine, bu şekilde ışın saçarak parçalanmış maddelere "radyoaktif madde" denir (1-3). Kozmik ya da atmosferdeki radyasyon ve dünya, doğal radyasyon kaynağıdır. Bize en yakın yıldız olan Güneş, saniyede milyarlarca hidrojen bombasının patladığı bir radyasyon kaynağıdır. Dünyaya ulaşan bu radyasyonun önemli bir bölümü atmosfer (Özellikle ozon tabakası) tarafından soğrulur. Aynı zamanda, hidrojen atomları radyoaktif izotop (H^3) haline dönüşür. Bu yüzden, atmosferimiz de bir radyoaktivite kaynağıdır. Atmosferdeki radyasyon; deniz seviyesinde yaklaşık 0.3 mSv/yıl ve 1500 metre de

ise yaklaşık 0.5 mSv/yıl kadardır. Yeryüzündeki doğal radyasyon, uranyum, toryum, radyum gibi radyoaktif maddelerin ve potasyum 40 ile Karbon 14 gibi izotopların yaydığı radyasyondur ve yılda yaklaşık 0.2 mSv değerindedir. potasyum 40 ve karbon 14 izotoplarının hemen hemen her maddede olduğunu düşünecek olursak her maddeyi bir radyoaktif kaynak olarak da düşünebiliriz. Örneğin: Kum 0-100 μ Sv/yıl, beton 100-200 μ Sv/yıl, kaya 200-400 μ Sv/yıl ve Granit ise 400-2000 μ Sv/yıl oranında radyasyon yayarlar (1-3).

Erkek ve kadın üreme sistemlerinin anatomik ve fizyolojik açıdan normal olarak çalışması fertilitenin sağlanması için şarttır. Günümüzde, çiftler arasında infertilite prevalansı %15 olarak bildirilmektedir. Bunların ise yaklaşık %50'sinde erkek faktörü ile ilişkili bir bozukluk olduğu tespit edilmiştir (4,5). İnfertilite etyolojisinde, endokrin, organik ve genetik nedenler gibi çok sayıda faktör rol oynarken, bir kısmında da herhangi bir sebep bulunmayıp, idiyopatik infertilite olarak tanımlanmaktadır. Hayatı kolaylaştıran teknolojik yenilikler, beraberinde sağlığımız üzerinde henüz sonuçlarını tam olarak bilemediğimiz

birçok etki oluşturmaktadır. Birer elektromanyetik radyasyon kaynağı olan bu gereçler radyasyonu iyonizan ve iyonizan olmayan şekilde üretmektedirler (6). İyonizan radyasyon, vücuda girip DNA üzerine direkt zararlı etkiler yapmaktadır. Bunlar arasında, X-ray ışınları, gama ışınları ve ultraviyole ışınları sayılabilir (6). İyonizan olmayan radyasyon ise yeterince enerjisi olmadığı için ortamdaki atomları yoğunlaştıramayan radyasyon türüdür. Genellikle termal etkiyle insan vücudu üzerine zararlı etkiler yaptığı kabul edilmektedir. Günlük yaşamımızda sıkça kullandığımız cep telefonları, bilgisayar, televizyon ve radyo gibi gereçler, iyonizan olmayan elektromanyetik radyasyon yaymaktadırlar (6). Elektromanyetik enerjiler hücresel, ısısal, ısısal olmayan, genetik ve karsinojenik etki göstermektedirler (7).

İyonize moleküllerin yapısını değiştirmeyen bu enerji, hücrelerde direkt kimyasal değişikliklere neden olmaz. Hücrelerdeki elektriksel akımları etkileyebilen bu enerji, normal hücresel akımlar kadar geniş modda değildir. Biyofiziksel açıdan bakıldığında, bu enerjilerin zararlı etkilerinin keşfedilememesinin nedeni, etkileşimin başlangıç safhasındaki hücrelerin uyumudur. Isısal etkiler, ısınan canlı dokudaki sıvılar, mikrodalga enerjisiyi ard arda soğurmaktadır. Dokudaki ısınmanın miktarı; sistemi penetre eden enerjinin yoğunluğuna, biyolojik maddenin elektriksel özelliklerine ve vücudun termoregülasyon mekanizmasının etkinliğine bağlıdır. Mikrodalga yoğunluğu, belirli gücün üzerinde çıktığında ısı homeostazisi sürdürülemediğinden, zararlı etkileri ortaya çıkmaya başlar (7,9). Elektromanyetik dalgaların beyin, kalp, endokrin sistem ve DNA üzerinde yan etkiler oluşturdu-

ğuna dair birçok çalışma yayımlanmıştır. Beyin elektroensefalografisinde değişiklikler, uyku bozuklukları, dikkat bozuklukları, bulanık görme, işitme kaybı, konsantrasyon bozukluğu, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kan basıncında yükselme ve melatonin üretiminde azalma bu yan etkilerden bazılarıdır (10-13). Genetik ve Karsinojenik etkiler, radyofrekansa maruziyet akut veya kronik de olsa DNA hasarı arasında direkt olarak bir ilişki gösterilememiştir fakat bu konuda henüz kesin bir görüş birliği de sağlanamamıştır (14).

Cep Telefonları ve İnfertilite

Günlük yaşamımızın bir parçası haline gelen cep telefonları, dünyada 700 milyondan fazla kişi tarafından kullanılmaktadır ve her geçen gün bu sayı artmaktadır (15). 400 MHz ile 2000 MHz frekansları arasında çalışmakta olan cep telefonları, elektromanyetik dalga yaymaktadırlar. Cep telefonları, farklı ülke ve yerleşim bölgelerinde farklı frekanslarda çalışırken, maruz kalınan radyodalga enerjisi cep telefonlarının çalıştığı frekansa göre değişmektedir (15). Buna göre, analog telefonlar 450-900 MHz, dijital telefonlar (Global System for Mobile Communications-GSM) 850-1900 MHz ve 3. kuşak telefonlar ise 2000 MHz frekanslarında çalışmaktadırlar. Cep telefonlarının genellikle bel bölgesinde, testislere yakın olarak taşınması üreme sistemi üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Cep telefonlarının testislere olan etkisi çeşitli faktörlere göre değişiklik gösterebilmektedir. Bunlardan biri olan spesifik absorpsiyon rate (SAR) değeri; telefonda salınan ve dokular tarafından absorbe edilen enerji miktarını ifade etmektedir (15). Bununla ilişkili olarak

cep telefonlarının modeline göre SAR değerinin 0.12 W/kg ile 1.6 W/kg arasında değişmekte olduğu bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde SAR üst limitinin 1.6 W/kg olmasına izin verilmektedir. SAR değeri 4.0 W/kg üzerine çıktığında elektromanyetik radyasyonun vücutta yan etkileri başlamaktadır (16). Bu doza maruz kalma durumunda, vücut ısısı bir derece artmaktadır (14). Çalışmalar insan vücudunun, kan dolaşımını hızlandırarak ancak 0.1 derecelik ısı artışını dengeleyebildiğini, buna karşın bir derecelik ısı artışını düzenlemekte yetersiz kaldığını ve sorunlar yarattığını göstermektedir (17). Testisler üzerinde cep telefonlarının etkisini değiştiren bir diğer faktör ise baz istasyonlarının durumudur. Mobil telefonlar, haberleşmelerini baz istasyonları aracılığıyla yaparlar. Baz istasyonları, birbirlerine bir ağ yapısı şeklinde bağlıdır ve herhangi bir mobil telefondan gelen çağrı isteğinin ilgili kullanıcıya ulaştırılması bu ağ yapısı ile gerçekleştirilir. Mobil telefonlarla baz istasyonları arasındaki iletişim elektromanyetik dalgalar yoluyla gerçekleştirilmektedir. Baz istasyonları cep telefonlarına göre daha düşük ancak sürekli elektromanyetik dalga yaymaktadırlar (18). Diğer faktörler ise frekans yoğunluğu, birden fazla telefon taşınması, hücrel iletim sisteminin yoğunluğu, telefonun açık veya kapalı durumda olması ve maruziyet süresidir (14). Bu faktörlerin durumuna göre cep telefonlarının testisler üzerine olan etki derecesi değişmektedir. Literatürdeki en geniş araştırmalardan biri olan Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılan 361 hastalık çalışmada, hastalar günlük cep telefonu kullanımına göre hiç kullanmayanlar, iki saatten az kullananlar, 2-4 saat arası kullananlar ve dört saatten fazla kulla-

nanlar olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada, cep telefonu kullanım süresinin artışıyla sperm sayı, morfoloji ve hareket oranlarında anlamlı düzeyde azalma olduğu ortaya konulmuştur (15). Agarwal ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, cep telefonları tarafından yayılan elektromanyetik dalgaların DNA hasarı yapmadığı ancak oksidatif strese yol açtığı belirlenerek bu yolla sperm parametrelerini etkilediği bildirilmiştir (19). Diğer yandan, literatürdeki bir diğer geniş çalışma olan Fejes ve arkadaşları tarafından bildirilen 371 hastalık araştırmada cep telefonu kullanımı ile ileri hızlı hareketli sperm oranında azalma ve ileri yavaş hareketli sperm oranında artma olduğu ancak total hareketli sperm oranında ise değişme olmadığı gösterilmiştir (20). Davoudi ve arkadaşları da cep telefonuna maruziyetin hızlı hareketli sperm oranını azalttığını göstermişlerdir (21).

Cep telefonlarının üreme fonksiyonlarına olan etkisini araştırmak için çeşitli deneysel hayvan modellerinin kullanılmasıyla da çalışmalar yapılmıştır. Her ne kadar rat testislerinin küçük boyutu, abdomen ve skrotum arasındaki serbest migrasyonu gibi faktörlerden dolayı bu araştırma için ideal bir model olmadığı eleştirileri yapılsa da Ribeiro ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, testiküler histolojinin etkilenmediği, seminifer tübüllerde ve epididimal sperm miktarında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (22-23). Benzer şekilde, Daşdağ ve arkadaşları da cep telefonu kullanımı ile sperm sayı, morfoloji ve testisin histolojik yapısında herhangi bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir (8). Bu çalışmaların tersine, Aitken ve arkadaşları elektromanyetik dalgaların epididimal spermatozoa üzerinde genotoksik etkisi

olabileceğini saptamışlardır (24). Her ne kadar birçok çalışmada, cep telefonlarının erkek üreme fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiş olsa da bu etkinin halen tartışmalı olarak kaldığı anlaşılmaktadır. Yapılan çalışmaların birçoğunun eksik yönlerinin olduğu görülmektedir. Bununla bağlantılı olarak kişilerin daha önceden maruz kalmış oldukları elektromanyetik radyasyon miktarı, yaşam stili, çevresel etkenler ve diğer elektromanyetik radyasyon kaynaklarının (Bilgisayar, bluetooth) etkisi gibi faktörlerin değişkenliği nedeniyle çalışmalarda standardizasyonun sağlanmasının oldukça güç olduğu görülmektedir. Bundan başka, cep telefonlarının üreme fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğunu gösteren çalışmalarda bile etki mekanizması da halen tam olarak ortaya konulamamıştır. Elektromanyetik dalgaların üreme sistemi üzerine üç mekanizmayla etki edebileceği düşünülmektedir ki bu etkiler elektromanyetik dalgaya spesifik etki, termal moleküler etki ve kombine etki olarak bildirilmektedir (25).

Wang ve arkadaşları, Leydig hücrelerinin elektromanyetik dalgaya en hassas hücreler olduğunu ve bu yolla spermatogenezin etkilendiğini ileri sürmüşlerdir (26). Elektromanyetik dalgaya maruziyet ile vücut ve doku ısı artışının olduğu, bu mekanizma ile de spermatogenezde geri dönüşümlü hasar oluştuğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (27-29). Burch ve arkadaşları, elektromanyetik dalgaların bir antioksidan olan melatonin miktarında azalmaya yol açması ile spermelerin oksidatif strese maruz kalabileceğini öne sürmüşlerdir (13). Diğer yandan, sperm motilitesi ile sperm kromatin hasarı arasında negatif ilişki olduğunun bildirilmiş olması elektromanyetik dal-

gaların sperm motilitesi üzerine olan negatif etkisinin DNA hasarı yaratması yoluyla da olabileceği şüphesine neden olmaktadır (15,30). Kessari ve arkadaşlarının, 2012 yılında cep telefonlarının erkek ratların testisleri üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, ratlar 45 gün boyunca 2 saat süreyle cep telefonu radyofrekansına maruz bırakılmış ve bu deneklerin testosteron seviyelerinde belirgin azalma ve kaspas-3 seviyelerinde ise belirgin artış olduğu tespit edilmiştir. Elektron mikroskopunda yapılan incelemede sperm başı ve orta kısmındaki mitokondrial örtüde bozulma tespit edilmiştir. Ayrıca, radyofrekansa maruz kalan ratların yeni doğanlarının sayısında ve ağırlığında kontrol grubuna göre azalma belirlenmiştir. Buna göre, testosteron seviyesinde azalma ile kaspas-3 seviyesinde artış ve spermatozoa yapısındaki bozulmanın, cep telefonu maruziyetine bağlı olarak aşırı üretilen reaktif oksijen radikallerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (31). Falzone ve arkadaşları ise ejakülattaki motil insan sperm hücrelerini belli SAR değerleri arasında (0.20-5.7 W/kg) cep telefonu radyasyonuna maruz bırakmış ve sonrasında bu örneklerde akım sitometresi yaparak DNA sarmal kırılmaları, reaktif oksijen radikal oluşumu ve kaspas-3 aktivitesi değerini ölçmüşlerdir. Bu değerlerin hiçbirinde anormal bir bozulma saptanmamıştır. Bu durum da, cep telefonlarının insan spermatozoalarında pro-apoptotik bir etki oluşturmadığını göstermiştir (32). Yine Falzone ve arkadaşları diğer bir çalışmalarında, 900 MHz GSM cep telefonlarının insan spermatozoalarının akrozom reaktivasyonu, sperm baş morfolometrisi ve zona bağlanması üzerine etkisini araştırmıştır. Sonuç olarak, radyofrekans elektromanyetik alanın akrozom reaksiyonu

üzerine olumsuz etkide bulunmazken, sperm morfometrisi ve sperm bağlanmasına olumsuz etki yaptığı gösterilmiştir. Böylece, sperm fertilizasyon potansiyelinde radyofrekans elektromanyetik alanın belirgin olumsuz etkisi tespit edilmiştir (33).

Oksidatif hasar hücrelerde lipid peroksidasyonunun yanı sıra DNA hasarına da neden olmaktadır. Bununla ilişkili olarak, De Juljis ve arkadaşları cep telefonlarının reaktif oksijen radikalleri oluşturarak insan spermatozoalarında DNA hasarına sebep olduğunu göstermişlerdir. Safılaştırılmış insan spermatozoaları 0.4-27.5 W/kg SAR değeri aralığında, 1.8 GHz ayarlanmış radyofrekans elektromanyetik radyasyona maruz bırakılıp DNA hasarı ve oluşan reaktif oksijen radikalleri değerlendirilmiştir. Bu spermatozoalarda, DNA hasarı ve reaktif oksijen radikallerinde belirgin artış olmasının yanı sıra motilite ve canlılığında belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (34).

Sonuç olarak, cep telefonlarında salınan elektromanyetik dalgalarla Leydig hücre hasarı, skrotal ve vücut ısı artışı, oksidatif stres ve sperm kromatin hasarı oluşabileceği ve bu yolla infertiliteye yol açtığına dair tartışmalar halen sürmektedir. Etki mekanizmasının daha net olarak ortaya konması için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bilgisayar ve İnfertilite

Bilgisayarların günlük kullanımındaki yerinin genişlemesi, bu gereçlerin taşınabilir hale getirilerek daha kolay ulaşılabilirliğini sağlayan dizüstü formatıyla sağlanmıştır. Dizüstü bilgisayarlar, günümüzde, hayatın önemli bir parçası haline gelmiştir. Bununla ilişkili olarak 2005 yılında ABD’de yaklaşık 60 milyon

insanın tüm dünyada ise 150 milyon kişinin diz üstü bilgisayar kullanmakta olduğu bildirilmiştir. Bu sayı, gelişen teknoloji ile birlikte özellikle genç nesillerde katlanarak artmaktadır (35). Çalıştıkları zaman ısı yayan ve yaklaşık 70 dereceye kadar iç ısıya ulaşan dizüstü bilgisayarların özellikle diz üstü pozisyonunda kullanıldıklarında, skrotal ısı artışına yol açtıklarına dair çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Sheynkin ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, dizüstü bilgisayar ile bir saat süre oturanlarda skrotal ısı artışının yaklaşık 3 derece olduğunu saptarken, kontrol grubunda bu artışın yaklaşık 2 derece olduğunu belirlemişlerdir (35). Bir başka çalışmada ise Eibert ve arkadaşları, dizüstü bilgisayar ile oturan kimselerde, dizüstü bilgisayar olmadan oturan kişilere göre daha fazla skrotal ısı artışı olduğunu belirlemiş; vücut ile dizüstü bilgisayar arasına koruyucu yastık konulduğunda ise bu ısı artışının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, yüksek enerjili dizüstü bilgisayar kullanıldığında skrotal ısı artışının çok daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (36). Bilindiği üzere, testis normal fonksiyonunu göstermesi için vücut sıcaklığının 2-4 derece altında bir ısıya sahip olmalıdır (37). Varikosel ve inmemiş testis gibi bazı hastalıklarda artmış testiküler ısının anormal spermatogenez ile sonuçlandığı ve erkek infertilitesine yol açtığı net olarak tanımlanmıştır (38-40). Birçok çalışmada, skrotal ısı artışı ile sperm parametrelerinin olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir. Skrotal ısının, normalden bir derece artması halinde spermatogenezin inhibe olmaya başladığına dair genel bir görüş birliği bulunmaktadır (40-41). Bununla birlikte, yüksek skrotal ısı ile spermatogenezin biyokimyasal bir göstergesi olan

inhibin B miktarında azalma olduğu da iddia edilmektedir (42). Skrotal ısıdaki akut artışın yanında, kronik ve yüksek ısı maruziyetinin sperm parametreleri üzerine olan etkisi de çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Dada ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 5-7 yıl yüksek skrotal ısıya maruz kalan erkeklerde oligoastenoteratospermi geliştiğini, bu sürenin 12-15 yıla ulaşması halinde de azospermi geliştiğini bildirmişlerdir (43). Jung ve arkadaşları ise idiyopatik oligoastenoteratospermisi olan 449 infertil erkek hastanın değerlendirilmesinde, normospermik erkeklere göre daha fazla genital ısı stresine maruz kaldıklarını saptamışlardır (44). Tüm bu çalışmalar, diz üstü bilgisayarların uzun dönem kullanımı ile oluşabilecek kronik skrotal hiperterminin infertilite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ofislerde daha yaygın kullanılan masaüstü bilgisayarların sperm parametreleri üzerine olan etkileri araştırıldığında ise bilgisayarların yaydığı elektromanyetik radyasyon miktarının düşük olduğu ve sperm parametreleri üzerine olumsuz etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (45). Uzun yıllar süren ısıya maruziyetin testis dokusu üzerine kronik etkisi olup olmadığı ise henüz kesin olarak bilinmemektedir. Sonuç olarak, bilgisayarların üreme fonksiyonları üzerine olan etkisi şu an için termal etki ile skrotal hipertermiye yol açarak olumsuz yönde etkilediği lehinedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan bilgisayar ve cep telefonlarının yanında diğer bir çok teknolojik gereçte elektromanyetik radyasyon yaymaktadır. İnsanların özellikle çalışma şartları nedeniyle daha fazla elektromanyetik radyasyona maruz kaldığı iş alanları mevcuttur. Bu iş alanlarında çalışan kişilerin genel sağlık ve üreme fonksiyon-

larını incelemek amacıyla da çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bununla bağlantılı olarak, Mollerlokken ve arkadaşları askeri personelleri çalışma alanlarına göre elektronik, radar ve telekomünikasyon ile uğraşanlar olmak üzere 3 gruba ayırarak üreme fonksiyonlarını incelemiştir (46). Bu çalışmada, telekomünikasyon ve radar işleri ile uğraşan gruplarda infertilite oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenirken, elektronik işler ile uğraşan grupta kontrol grubuna göre fark olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, çocuk sayısı, ilk çocuğun doğumundaki baba yaşı, çocuklarında görülen konjenital anomali, erken doğum, ölü doğum ve bir yaş altı çocuk ölüm oranlarının her 3 grupta da kontrol grubuna göre farklılık göstermediği belirtilmiştir. Ahlbom ve arkadaşları tarafından radara maruz kalan askerlerde yapılan çalışmada ise semen parametrelerinde bozulma olduğu saptanmıştır (6). Weyant ve arkadaşları da benzer hasta grubunda semen parametrelerinde bozulma olduğunu tespit ederken, bu çalışmalara karşıt olarak ise Schrader ve arkadaşları askerlik görevleri sırasında radara maruz kalan 33 erkeğin semen parametrelerinin değerlendirmesinde istatistiksel olarak herhangi bir fark olmadığını bildirmişlerdir (47,48).

Sonuç olarak cep telefonu ve bilgisayardan elektrikli ev aletlerine kadar birçok teknolojik gereç elektromanyetik radyasyon kaynağıdır. Kısa dönem maruziyetin etkilerini inceleyen çalışmalar standardizasyon zorluğu nedeniyle tartışmalı olmakla beraber elektromanyetik radyasyona maruziyetin uzun dönem etkileri ile özellikle çocukluk çağından başlayan maruziyetin üreme fonksiyonlarına olan etkileri henüz tam olarak bi-

linmemektedir. Bu nedenle, gelecekte bu konuyla ilgili deneysel ve geniş olgu sayısına sahip prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç bulunduğu söylenebilir.

Radyoterapi ve İnfertilite

Kanser tedavisinde öne çıkan cerrahi dışındaki tedavi modellerinden biri olan radyoterapi beraberinde organik ve psikolojik yan etkileri de getirmektedir (50). Radyasyon tedavisi, kanser hücrelerini öldürmek için yüksek enerjili X ışınları ya da radyasyonun diğer tiplerini kullanan bir modalitedir. İki tip radyasyon tedavisi vardır. Bunlardan biri, dış (Eksternal) radyasyon tedavisi olarak adlandırılmakta olup burada, kansere doğru radyasyon gönderen vücut dışı bir makine kullanılarak uygulanmaktadır. Diğeri de iç (Brakiterapi) radyasyon tedavisi olarak adlandırılmakta olup, doğrudan kanser içine ya da yakınına yerleştirilen radyoaktif madde ile işaretilenmiş iğneler, tohumlar, teller ve kateterler kullanılarak uygulanmaktadır. Radyasyon tedavisinin verilme yolu, tedavi edilen kanserin tipi, yerleşim yeri ve evresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Sağlık hizmetleri ve genel yaşam kalitesindeki artışa bağlı olarak insanların ortalama yaşam süreleri artmıştır. Artan yaşam süresi ve sanayileşme ile birlikte giderek daha sık görülen malignitelerden biri de ürolojik kanserlerdir. Tanıdaki teknolojik ilerlemelerinde etkisi ile ürolojik kanserlerden özellikle prostat kanserinin Amerika Birleşik Devletleri'nde erkekler arasında görülen en sık ikinci teşhis edilen kanser olduğu bildirilmektedir (51). Düşük dozlarda bile hücre ölümü veya kalıcı hücresel değişiklikler ortaya çıkarma olasılığı bulunan radyasyonun dokular üzerinde iki ayrı etkisi vardır. Radyasyona bağlı tek

ya da az sayıda hücrenin ölümü, doku genetiğinde zararlı bir etkiye yol açmakla birlikte tek bir hücrenin bile genetik materyalinde oluşan değişiklikler neoplazi ve genetik transformasyona neden olabilir ki buna "stokastik etki" denir. Radyasyon dozunun artmasıyla, stokastik etkilerin frekansı artmakla birlikte ağırlığı artmamakta buna karşılık, radyasyon dozunun artmasıyla beraber, hücre ölümü artacak ve ölen hücre sayısı dokunun tamir veya yenilenme yeteneğini aştığında belirli zararlar ortaya çıkacaktır. Ortaya çıkan doku hasarının ağırlığı, burada ışın dozuyla doğru orantılıdır. Bu etkiye "deterministik etki" adı verilmektedir. Radyasyona en hassas dokular over, testis, kemik iliği ve lens olarak bilinmektedir. Pelvik radyoterapiye bağlı erektil disfonksiyon, işemeye bozuklukları (İdrar yaparken yanma, zorlu idrar) sistit, proktit, diyare, bulantı, ve iştahsızlık gibi yan etkiler görülebilir (52).

Testis radyasyona oldukça hassas bir doku olup 100 rad'ın oligospermiye ve 600 rad'ın ise geçici steriliteye sebep olabileceği daha yüksek dozların ise kalıcı sterilite yapabileceği ortaya konulduğundan 400 rad'dan yüksek dozlardan hemen sonra sperm sayısında azalma olduğu bildirilmektedir. Bu durum, spermelerin direkt olarak ölümü ile meydana gelmektedir. Düşük radyasyon dozları, genellikle ışınlamadan sonraki 7. haftada oligospermi yaparlarken aspermiye 10. haftadan sonra rastlanmaktadır. Ancak, hastaların çoğunluğunda skrotal radyoterapi gerekmez ve uygulanan tedavi sırasında iyi bir koruma yapılırsa saçılan dozlarda sterilite gelişmez (52). Günümüzde, testiküler radyoterapi için güvenilir doz mevcut değildir. Bunun da nedeni olarak kısmen radyote-

rapi sahasının dışında kalan alanların klinik olarak durumlarını değerlendirilmenin güçlüğü sayılabilir. Daima, testislere gereksiz radyasyon uygulanmasından kaçınılması çok önemlidir ve genç hastalarda üreme fonksiyonlarını korumak yaşlı hastalarda ise ereksiyonun korunmasını sağlamak için testislere uygulanacak dozun azaltılmasında gereken her türlü efor sarfedilmelidir. Herrmann, radyoterapinin kadın ve erkek gonadal fonksiyonları üzerine olan etkilerinden bahsetmiştir (35). Erkeklerde, total gonadal doz 1 Gy olup, tek doz ise 0.03-0.05 Gy olup geçici azospermiiyle sonuçlanıp sonrasında iyileşme görülür. Eğer, toplam gonadal doz 1.5 Gy'i geçerse geri-dönüşümsüz azospermii beklenmelidir. Bütün tedavilerde, radyoterapinin kemoterapi ile kombine edilmesinin gonadal fonksiyonlar üzerine ek yan etkileri olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, radyo-kemoterapi tarafından oluşturulan hasar daha yüksek oranda ilaç kullanımına bağımlıdır (52).

Singh ve arkadaşları erken dönem prostat kanseri nedeniyle brakiterapi alan erkek hastalarda radyasyonun semen kalitesi ve fertilité üzerine olan etkilerini değerlendirdikleri bir araştırmada, serum luteinize edici hormon (LH), follükül uyandırıcı hormon (FSH) ve testosteron seviyeleri normal iken, sperm parametrelerinin normal sınırın altında ve DNA fragmantasyonunun da daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, infertilité brakiterapinin uzun dönem yan etkilerinden olduğu için hasta ile konuşularak açıklanması gerekmektedir (53).

Heracek ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada kanser tanısı alan hastaların %15'inin 55 yaş altında olduğu ve bunlarında yaklaşık %26'sının 20 yaşından genç olduğu belirtilmiş ve bu has-

ta gruplarında fertilité bozukluğunun en önemli sebebinin kanser tedavisinin kendisi olduğu belirtilmiştir. Bu makalede, kemoterapi, radyoterapi veya kombine tedavilerin sperm miktarını azalttığı, motilité, morfoloji ve DNA bütünlüğünü bozduğu belirtilmiştir. Ayrıca, bu hastalarda, sperm kalitesinin yeniden düzelmesinin kanserin türü, tedavinin dozu, süresi ve hastanın tedavi öncesi fertilité durumuna bağı olduğu vurgulanmıştır (54). Trotman ve arkadaşları malign hastalık geçiren hastaların semen değerlerini ve tedavi öncesi ve sonrası kriyoprezervasyon işlemi hakkındaki çalışmalarında kemoterapi, radyoterapi veya kombine tedavinin sperm kalitesinde belirgin azalmaya neden olduğunu ve spermatogenezin yeniden iyileşmesi ile semen kalitesinin iyileşmesinde en önemli iki faktörün kanserin tipi ve tedavi öncesi sperm parametreleri olduğunu tesbit etmişlerdir (55).

Görüntüleme Yöntemleri ve İnfertilité

Radyasyona maruziyet günlük kullandığımız elektronik gereçler ve radyoterapi dışında hastalara tanısal ve tedavi amaçlı uygulanan radyolojik görüntülemelerle de oluşmaktadır. En basit direk üriner sistem grafisinden multi-slice bilgisayarlı tomografilere ve skopi altında görüntüleme eşliğinde yapılan tedavi girişimlerine kadar geniş bir yelpazede görüntülemelerin oluşturduğu radyasyon maruziyeti ile karşı karşıya kalınmaktadır. Bu şekilde ortaya çıkan radyasyon, özellikle hastayla yakın temas gereksnimi olan çekimlerde yalnızca hasta için değil, işlemi yapan doktor, hemşire, anestezi ekibi ve yardımcı sağlık personellerinin de üzerinde etki oluşturabilmektedir. Radyasyonun özellikle çocuk ve genç hastalardaki olası

yan etkilerinden korunmak için bu hastalarda öncelikli olarak radyasyonsuz görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir. Ultrasonografi, bu açıdan operatör bağımlı bir işlem olması dezavantajına rağmen hastaların radyasyon açısından korunmasını sağladığı için öncelikle tercih edilmelidir. Bununla ilişkili olarak, Sancaktutar ve arkadaşları çocuklarda perkütan nefrolitotomi esnasında skopi yerine ultrason kılavuzluğunda giriş yapılarak çocuk yaş grubundaki taş hastalarını olası radyasyon yan etkilerine karşı korumayı amaçladıkları araştırmalarında, okul öncesi yaş gruplarında bu yöntemin başarıyla uygulanabildiğini belirtmişlerdir (56). Sancaktutar ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında da yine bilgisayarlı görüntülemenin olası testis üzerindeki etkisini azaltması için testis kalkanı olarak isimlendirilen bir skopi örtüsü ile testislerin örtülüp korunması araştırılmış ve bu örtü sayesinde %90 civarında radyasyonun testislere geçişinin azaltıldığı tespit edilmiştir. Bu ucuz ve kullanılabilir faydalı yöntem sayesinde testisler üzerinde olası etkilerden korunma sağlanmaktadır (57).

Radyasyondan Korunma İçin Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

1. Işınlama süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır ve gereksiz ışınımlardan kaçınılmalıdır.
2. Kapalı bir ortamda çalışılıyorsa, bu ortamda yiyecek ve içecek bulundurulmamalı ve bu ortamda yemek yenmemelidir.
3. Bu işle çalışan personel teorik ve pratik olarak çok iyi eğitilmelidir.
4. Kurşun plaka ve benzeri donanım kullanılarak çekimlerde çok iyi perdeleme yapılmalıdır.
5. Kolimatör ile izotop koruyucu kabı arasındaki mesafe mümkün olduğunca kısa tutulmalı, izotopun kolimatöre gitme süresi en çok 10 saniye olmalıdır.
6. Kullanılan tüm donanımın bakımı düzenli olarak yapılmalı ve özellikle kılavuz kablosunda hiç bir hasarın olmamasına dikkat edilmelidir.
7. Çalışma bölgesi (40 μ Sv/h lik çalışma bölgesi) uyarı işaretleri ile (Şeritler, uyarıcı ışıklar) belirlenmeli ve bu bölgeye girişler kontrol altında tutulmalıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Alman radyasyon koruma kuralları-maksimum alınabilecek doz miktarları.

İnsan Grupları		Vücut Bölgeleri	Doz Sınır Değeri (bir yıl)	Doz Sınır Değeri (Birbirini takip eden 3 ay)
Mesleği gereği radyasyonla çalışanlar	Çalışma Grubu A	Tüm vücut Vücudun bir bölümü	50 mSv 500 mSv	25 mSv 250 mSv
	Çalışma Grubu B	Tüm vücut Vücudun bir bölümü	15 mSv 150 mSv	7.5 mSv 75 mSv
Radyasyondan korunması gerekenler	18 yaş altı	Tüm vücut	5 mSv	-----
	Hamileler	Rahim	-----	5 mSv/ay
Kontrol ve gözetim bölgesindekiler		Tüm vücut	5 mSv	-----
Diğer kişiler			1.5 mSv	-----

8. Tüm çalışanların üzerinde kalem dozimetresi, film dozimetre, uyarıcı (beeper) ve mümkünse doz hızı ölçer olmalıdır.
9. Her çalışma günü sonunda, kalem dozimetrede okunan doz değerleri herkesin radyasyondan korunma defterine işlenmelidir.
10. Film dozimetrelere ayda bir ilgili kuruluşa gönderilerek sonuçlar yine deftere işlenmelidir.
11. Bu işte çalışacak personel işe başlamadan önce genel sağlık kontrolü yaptırmalı ve özellikle kan sayımı değerleri personel dosyasında saklanmalıdır.
12. Olası bir kaza durumunda mümkün olan en kısa zamanda bölgeden uzaklaşılmalı, 2.5 $\mu\text{Sv/h}$ doz hızı sınırı işaretlenerek herhangi bir kimsenin bu bölgeden içeri girmemesi sağlanmalı ve gerekli kuruluşlara (karakol ve Atom Enerjisi Kurumu Sağlık Fizik Bölümü) haber verilmelidir.

Kaynaklar

1. Aslan S. Nükleer Bombalar ve Radyasyon Tehlikeleri, Bilim ve Teknik, Eylül, 1986.
2. Cohen BL. Çok Geç Olmadan; Bir Bilim Adamının Gözüyle Nükleer Enerji, Tübitak Popüler Bilim Kitapları 1995;10.
3. Halmshaw R. Industrial Radiology, Theory and Practice, Applied Science Publishers, London and New Jersey.
4. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril*. 2002;77:873-82.
5. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991;6:811-6.
6. Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A. ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. *Epidemiology of health effects of radiofrequency exposures*. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1741-54.
7. Hyland GJ. Physics and biology of mobile telephony. *Lancet*. 2000;356:1833-6.
8. Dasdag S, Zulkuf AM, Aksin F, Yılmaz F, Bashan M, Mutlu DM. Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics*. 2003;24:182-8.
9. Saunders RD, Kowalczyk CI. Effects of 2.45 GHz microwave radiation and heat on Mouse spermatogenic epithelium. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1981;40:623-32.
10. Huber R, Graf T, Cote KA, Wittmann L, Gallmann E, Matter D. Exposure to pulsed high frequency electromagnetic field during waking affects human sleep EEG. *Neuroreport*. 2000;11:3321-5.
11. Oftedal G, Wilen J, Sandstrom M, Mild KH. Symptoms experienced in connection with mobile phone use. *Occup Med*. 2000;50:237-45.
12. Braune S, Wrocklage C, Raczek J, Gailus T, Lucking CH. Resting blood pressure increase during exposure to a radiofrequency electromagnetic field. *Lancet*. 1998;351:1857-8.
13. Burch 2. JB, Reif JS, Yost MG, Keefe TJ, Pittat CA. Nocturnal excretion of a urinary melatonin metabolite among electric utility workers. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24:183-9.
14. Ayyıldız A, Akgül T. Cep telefonu ve testisler. *Androloji bülteni*. 2007;31:309-11.
15. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. *Fertil Steril*. 2008;89:124-8.
16. Ono T, Saito Y, Komuro J, Ikehata H, Tarusawa Y, Nojima T, Goukon K, Ohba Y, Wang J, Fujiwara O, Sato R. Absence of mutagenic effects of 2.45 GHz Radiofrequency exposure in spleen, liver, brain and testis of lacZ-transgenic Mouse exposed in utero. *Tohoku J Exp Med*. 2004;202:93-103.
17. Özen Ş, Onural AŞ, Çömlekçi S, Çerezci O, 900MHz em ışınının insan beyninde

- oluşturduğu sıcaklık artışının ve ÖSO'nun beyin eşdeğer modeli kullanarak deneysel olarak belirlenmesi. *GÜ Fen Bilimleri Dergisi*. 2004;17:127-32.
18. Valberg PA, van Deventer TE, Repacholi MH. Workgroup report: Base station and Wireless Networks- Radiofrequency (RF) Exposures and Health Consequences. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115:416-24.
 19. Agarwal A, Desai N, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sabanegh E, Sharma R. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: An invitro pilot study. *Fertil Steril*. 2009;92:1318-23.
 20. Fejes I, Zavaczki Z, Szöllsi J, Koloszar S, Daru J, Kovacs L. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *System Biology in Reproductive Medicine*. 2005;51:385-93.
 21. Davoudi M, Brossner C, Kuber W. The influence of electromagnetic waves on sperm motility. *Urol Urogynaecol*. 2002;19:18-22.
 22. Cairnie AB, Harding RK. Cytological Study in Mouse Testis irradiated with 2,45 MHz continuous-wave microwaves. *Radiat Res*. 1981;87:100-8.
 23. Riberiro EP, Rhoden EL, Horn MM, Rhoden C, Lima LP, Toniolo L. Effects of subchronics exposure to radiofrequency from a convetional cellular telephone on testicular function in adult rats. *J Urol*. 2007;177:395-9.
 24. Aitken RJ, Bennetts LE, Sawyer D, Wiklendt AM, King BV. Impact of radiofrequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germ line. *Int J Androl*. 2005;28:171-9.
 25. Blackwell RP. Standards for microwave radiation. *Nature*. 1979;282:360.
 26. Wang SM, Wang DW, Peng RY, Gao YB, Yang Y, Hu WH. Effect of eletromagnetic pulse irradiation on stricture and function of Leydig cells in mice. *Zhonghua Nam Ke Xue*. 2003;9:327-30.
 27. Saunders R, Sienkiewicz Z, Kowalczuk C. Biological effects of electromagnetic field and radiation. *J Radial Port*. 1991;11:27-42.
 28. Kandeel FR, Swerdloff RS, Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil Sterile*. 1998;49:1-23.
 29. Jung A, Schill WB. Male infertility. Current life style could be responsible for infertility. *MMW Fortschr Med*. 2000;14:31-3.
 30. Giwercman A, Richthoff J, Hjollund H, Bonde JP, Jepsen K, Frohm B, Spano M. Correlation between sperm motility and sperm chromatin structure assay parameters. *Fertil Steril*. 2003;80:1404-12.
 31. Kesari KK, Behari J. Evidence for mobile phone radiation exposure effects on reproductive pattern of male rats: Role of ROS. *Electromagn Biol Med*. 2012;31:213-22.
 32. Falzone N, Huyser C, Franken DR, Leszczynski D. Mobile phone radiation does not induce pro-apoptosis effects in human spermatozoa. *Radiat Res*. 2010;174:169-76.
 33. Falzone N, Huyser C, Becker P, Leszczynski D, Franken DR. The effect of pulsed 900-MHz GSM mobile phone radiation on the acrosome reaction, head morphometry and zona binding of human spermatozoa. *Int J Androl*. 2011;34:20-6.
 34. De Iuliis GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ. Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *PLoS One*. 2009;31:4.
 35. Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Human Reproduction*. 2005;20:452-5.
 36. Eibert E, Ramirez M, Salim S, Snider S. Testicular Thermal Damage and Infertility from Laptop Use. BEE 453: Computer-Aided Engineering: Applications to Biomedical Processes Final Project. 2007.
 37. Thonneau P, Bujan L, Multingner L, Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a rewiew. *Hum Reprod*. 1998;13:2122-5.
 38. Goldstein M and Eid JF. Elevation of Intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol*. 1989;142:743-5.
 39. Wright EJ, Young GPH, Goldstein M. Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. *Urology* 1997;2:257-9.

40. Wang C, McDonald V, Leung A, Superlano L, Berman N, Hull L. Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. *Fertil Steril* 1997;68:334-9.
41. Partsch C-J, Aukamp M, Sippell WG. Scrotal temperature is increased in disposable plastic lined nappies. *Arch Dis Child* 2000;83:364-8.
42. Hjollund NHI, Storgaard L, Ernst E, Bonde JP, Olsen J. Impact of diurnal scrotal temperature on semen quality. *Hum Reprod*. 2002;16:215-21.
43. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Spermatogenic arrest in men with testicular hyperthermia. *Teratog Carcinog Mutagen*. 2003;1:235-43.
44. Jung A, Schill WB, Schuppe HC. Genital heat stress in men of barren couples: a prospective evaluation by means of a questionnaire. *Andrologia*. 2002;34:349-55.
45. Sun YL, Zhou WJ, Wu JQ, Gao ES. Does exposure to computers affect the routine parameters of semen quality. *Asian J Androl*. 2005;7:263-6.
46. Mollerlokken OJ, Moen BE. Is fertility reduced among men exposed to radiofrequency fields in the Norwegian Navy?. *Bioelectromagnetics* 2008;29:345-52.
47. Schrader SM, Langford RE, Turner TW, Breitenstein MJ, Clark JC, Jenkins BL. Reproductive function in relation to duty assignments among military personnel. *Reprod Toxicol*. 1998;12:465-8.
48. Weyandt TB, Schrader SM, Turner TW, Simon SD. Semen analysis of military personnel associated with military duty assignments. *Reprod Toxicol*. 1996;10:521-8.
49. Aydos K. Erkek infertilitesi. *Temel Üroloji*. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Öncü Basımevi, Ankara. 2007;967-1011.
50. Stead ML. Sexual function after treatment for gynecological malignancy. *Curr Opin Oncol*. 2004;16:492-5.
51. Wittmann D, Montie JE, Hamstra DA, Sandler H, and DP Wood DP. Counseling patients about sexual health when considering post-prostatectomy radiation treatment. *International Journal of Impotence Research*. 2009;21:275-84.
52. Selahittin Çayan, Ali Ayyıldız, Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları, Türk Androloji Derneği Süreli Yayını, Güneş Tıp Kitapevi. 2010.
53. Singh DK, Hersey K, Perlis N, Crook J, Jarvi K, Fleshner N. The effect of radiation on semen quality and fertility in men treated with brachytherapy for early stage prostate cancer. *J Urol*. 2012;187:987-9.
54. Heráček J, Sobotka V, Kindlová E, Eis V, Urban M. Male fertility and cancer treatment. *Cas Lek Cesk*. 2010;149:16-20.
55. Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B. 5. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol*. 2007;52:355-67.
56. Sancaktutar AA, Bozkurt Y, Tüfek A, Söylemez H, Onder H, Atar M. Radiation-free percutaneous nephrostomy performed on neonates, infants, and preschool-age children. *J Pediatr Urol*. 2012 Jul 2.
57. Sancaktutar AA, Bozkurt Y, Onder H, Söylemez H, Atar M, Penbegül N. A new practical model of testes shield: the effectiveness during abdominopelvic computed tomography. *J Androl*. 2012;33:984-9.
58. Yılmaz E. Radyasyondan Korunma. HDM Kalite Kontrol Teknolojileri Hizmetleri.
59. Endüstride Radyasyondan Korunma Kurs Notları, ÇNAEM, 1990.

Kanser ve Erkek İnfertilitesi

Dr. Recep Büyükalpelli

Giriş

Geçen yirmi yılda malign hastalıkların tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sonucu mortalite oranlarının giderek azaldığı kesin olarak görülmektedir. Çocukluk, adölesan ve genç erişkin kanserli olgularda sağkalım oranlarının artması ile pekçoğu üreme çağına erişmektedirler ve çocuk sahibi olma beklentileri önem kazanmaktadır. Çocuk, adölesan ve genç erişkin erkeklerde sık görülen kanserlerin kendisi olduğu kadar, daha sıklıkla tedavilerinde uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlerinde fertilitate yeteneğinin azalması veya kaybolması açısından yüksek potansiyele sahip oldukları çok iyi bilinmektedir. Bu nedenle, ilerde çocuk sahibi olma beklentisindeki erkekler için kanser tedavilerinin seçiminde, fertilizasyon yeteneği üzerine istenmeyen etkileri belirleyici olmaya başlamaktadır. Bunun yeterli olamadığı durumlarda, sperm kriyopreservasyonu ve yardımcı üreme tekniklerinden yararlanılması uygulamaları giderek artmaktadır.

Kanserli Erkeklerde İnfertilitenin Yaşam Kalitesine Etkisi

Günümüzde üreme potansiyeli yaşam kalitesinin önemli bir parçası haline

gelmiştir. Gelecekte fertilizasyon yeteneğinin kaybı çeşitli psikolojik reaksiyonların kaynağını oluşturmaktadır (1). Bu nedenle, kanser sağkalanları gerek hastalıklarının, gerekse de tedavilerinin fertilitate, olası gebelik riskleri ve doğacak çocuklarında görülebilecek olası sağlık sorunları konularında korku ve endişe içerisindeyler (2). Dahası pek çok erkek bu korkularını dile getirmekte zorlanmaktadır. Tedavinin infertil kılma potansiyelini öğrendiklerinde biyolojik baba olmak konusunda yetersizlikleri nedeniyle ilerde eş adaylarının kendilerini reddedeceğinden korktuklarından kesin veya olası infertilite durumlarını saklamak yoluna gitmektedirler (3). Fertilitenin kaybedileceği düşüncesi bile evlilik kararından vazgeçilmesine veya boşanmalara neden olmaktadır (4). Fertilitate yeteneklerinin bozulduğundan haberdar olanların bir kısmı da çocuksuz bir birlikteliğe razı eş bulmayı düşünmektedirler.

Erkeklerde Fertilizasyonun Korunmasındaki Engeller

Kanser tedavisinin istenmeyen bir sonucu olarak fertilitenin kaybedilebileceği riski konusunda hasta ve yakınlarına

bilgi verilse bile fertilitenin korunması seçenekleri nadiren konuşulmaktadır (5). Bu ihmalin başlıca nedenleri, fertilitenin korunması ile ilgili seçenekler ve kaynaklar konusunda yeterli bilgi ile yoğun çalışma temposu içerisinde görüşme için zaman ve fertilitite korunmasına ilişkin gerekli eğitimin olmamasıdır (6,7). Kanser tedavisi nedeniyle infertilite riski bulunan erkeklere sperm bankalarına başvurunun bir seçenek olarak sunulması konusunda onkologların %91'i olumlu görüş bildirmelerine rağmen, sadece %10'u bu standartı günlük pratiklerine eklemişlerdir (8). Onkologların yaklaşık yarısı sperm bankalarına yönlendirmeden hiç bahsetmemişler ve fertilititeyi olumsuz etkileyebilecek kanser tedavisi alan 14 yaş üzeri hastaların sadece dörtte birinden azına bunu önermişlerdir (8). Bir başka değerlendirmede, pediatrik onkologların %64.3'ünün fertilitenin korunmasında uygun hizmet veren servisler ve uzmanlar bulmanın zorluğunu, %10'unun erkeklerde infertilite tedavisinin başarısının düşüklüğünü ve %7.1'inin de erkeklerde tedavi maliyetinin yüksekliğini belirttikleri görülmüştür (9). Gelecekte biyolojik baba olmak beklentisindeki kanserli erkeklere gonadotoksik tedavilere başlanmasından önce fertilizasyonun korunması seçeneklerinin sunulmasının öneminin klinisyenler tarafından kesin olarak algılanması, bu konuda bilgi eksikliklerinin giderilmesi ve gerekirse yardımcı sağlık personelinin ve broşürlerden yararlanılması gerekmektedir.

Kanserin Erkeklerde Fertiliteye Etkisi

Kanser tanısı konulan erkeklerden bazılarında fertilizasyon yeteneklerinin tam olmadığı görülmektedir ve bu durum kanserin kendisinin de fertilititeyi

olumsuz etkileme riskinin olabileceğini düşündürmektedir. Toplum tabanlı bir çalışmada 17-44 yaşları arasında kanser tanısı konulanlarda çocuk sahibi olma olasılığının, toplumdaki aynı yaş grubundakiler ile karşılaştırıldığında, %25 oranında azaldığı görülmüştür (10). Benzer bir başka çalışmada, 15-45 yaşları arasında tanı konulan kanser hastalarında tanı sonrası 10 yıllık kümülatif çocuk sahibi olma oranı sadece %14 olarak bildirilmiştir (11). Kanser hastalarında tedavi sonrası çocuk sahibi olmak olasılığı, kardeşleri ile karşılaştırıldığında, yaklaşık %50 gibi önemli bir oranda azalmıştır (12). Buna karşılık, ikinci çocuk sahibi olmak konusunda azalma bu kadar belirgin olmamıştır.

Malign hastalıklar erkeklerde hormonal dengeyi bozarak veya metabolik bozukluklara yol açarak testiküler fonksiyonları olumsuz olarak etkileyebilirler. Kanserli erkeklerde, üreme hormonları stres, bazı germ hücreli testis tümörlerin salgıladığı β -hCG veya metabolik bozukluklar sonucu azalabilmektedir. Hipotalamus ve hipofiz fonksiyonları ise lösemi, lenfoma ve santral sinir sistemi tümörlerinde tümör hücrelerinin doğrudan invazyonu veya kraniyal radyoterapi nedeniyle bozulabilmektedir (13). Bununla birlikte, akut lenfoblastik lösemili erkek çocuklarında kraniyal radyoterapinin hipofizer fonksiyonlara herhangi bir ek olumsuz etkisinin saptanmadığı bildirilmiştir (14). Bunlara ilave olarak, kanserler malnütrisyonu yol açabilirler ve optimal gonadal fonksiyon için gerekli vitamin, mineral ve eser elementlerin eksikliğine neden olabilirler. Ayrıca, kanserlerin salgıladığı sitokinler spermatozoaları etkileyerek motilitelerini azaltabilirler. Nitekim tedavi öncesi sperm bankasına yönlendirilen kanser

hastalarının %64'ünde semen parametrelerinin anormal olması ve %12'sinde ise hiç spermatozoa olmaması veya çok az sayıda motil olmayan spermatozoa bulunması nedeniyle kriyopreservasyon (sperm dondurma) yapılamaması tedaviden önce kanserin kendisinin de testiküler fonksiyonları olumsuz etkilediğini kanıtlamaktadır (15). Çocuklarda ve adölesanlarda sık görülen kanserlerin subfertilite risk gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir (16).

Kemoterapinin Erkeklerde Fertiteye Etkileri

Erkek germ hücreleri bazı kemoterapötik ajanlara ileri derecede duyarlıdır. Çocukluk ve adölesan yaş gruplarında sık görülen kanserlerin tedavisinde uygulanan kemoterapötiklerin gonadal fonksiyonları bozma risklerine göre sınıflaması Tablo 2'de özetlenmiştir (17). Gonadotoksik etki, uygulanan kemoterapötik ajanın cinsine ve total kümülatif dozuna bağlıdır. Alkilleyici ajanlardan siklofosfamid ve prokarbazin içeren rejimler gonadal fonksiyonları en fazla etkileyen tedavilerdir (14,18). Alkilleyici ajanların etkilerini doğrudan DNA ve RNA hasarı yaparak ve apoptozisi indükleyerek gösterdikleri bildirilmiştir (19). Siklofosfamid'in, infertilite belirleyicisi olan inhibin B ile negatif doz korelasyonu gösterdiği tespit edilmiştir (14). Total kümülatif siklofosfamid dozu $\geq 10 \text{ mg/m}^2$ olanlarda kalıcı gonadal hasar gelişme riski yüksek bulunmuştur (14). Kümülatif dozun 7.5 mg/m^2 ve altında kaldığı hastaların yaklaşık %70'i, üzerinde kalanların ise sadece %10'u normospermik değerleri geri kazanmışlardır (20). Buna göre, fertilizasyonun bozulmasında siklofosfamid dozu için sınır değerler 7.5 mg/m^2 ve postpuber-

Tablo 1. Çocuklarda ve adölesanlarda sık görülen kanserlerin güncel tedavi yöntemleri sonrası subfertilite riskini değerlendirilmesi (16).

Düşük risk (< %20)

Akut lenfoblastik lösemi
Wilms tümörü
Yumuşak doku sarkomu: evre I
Germ hücreli tümörler: Gonadlar korunmuş ve radyoterapi almamış
Retinoblastoma
Beyin tümörleri: Sadece cerrahi, kraniyal irradasyon < 24 Gy

Orta risk

Akut myeloblastik lösemi
Hepatoblastoma
Osteosarkom
Ewing sarkomu: Nonmetastatik
Yumuşak doku sarkomu: Evre II veya III
Nöroblastoma
Non-Hodgkin lenfoma
Hodgkin hastalığı: Tedaviyi değiştiren
Beyin tümörü: Kraniyospinal radyoterapi, kraniyal irradasyon > 24 Gy

Yüksek risk (> %80)

Tüm vücut irradasyon
Lokalize radyoterapi: Pelvik veya testiküler
Kemik iliği transplantasyonuna hazırlık kemoterapi
Hodgkin hastalığı: alkilleyici ajanlar ile tedavi
Yumuşak doku sarkomu: Evre IV (metastatik)
Ewing sarkomu: Metastatik

tal erkeklerde ise 10 mg/m^2 olarak bildirilmiştir (14,20-22). Germ hücrelerine karşılık Leydig hücre fonksiyonları kemoterapötiklerden çok fazla etkilenmemektedir. Kemoterapilerde androjen yetmezliği ve testosteron replasmanı gerektirecek Leydig hücre hasarı ile çok nadir olarak karşılaşmaktadır (23). Siklofosfamid tedavisi alanların %93.8'inde

Tablo 2. Spermatogenezisi bozan kemoterapötiklerin risk gruplarına göre dağılımı (17).

Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk
Siklofosamid	Sisplatin	Vinkristin
Ifosamid	Karboplatin	Metotreksat
Klormetin	Doksorubisin	Daktinomisin
Busulfan	BEP	Bleomisin
Melfalan	ABVD	Merkoptopürin
Prokarbazin	Vinblastin	
Dakarbazin		
Klorambusil		
MOPP		

MOPP: Nitrojen-mustard, onkovin, prokarbazin, prednizon

BEP: Bleomisin, etopozid, sisplatin

ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin

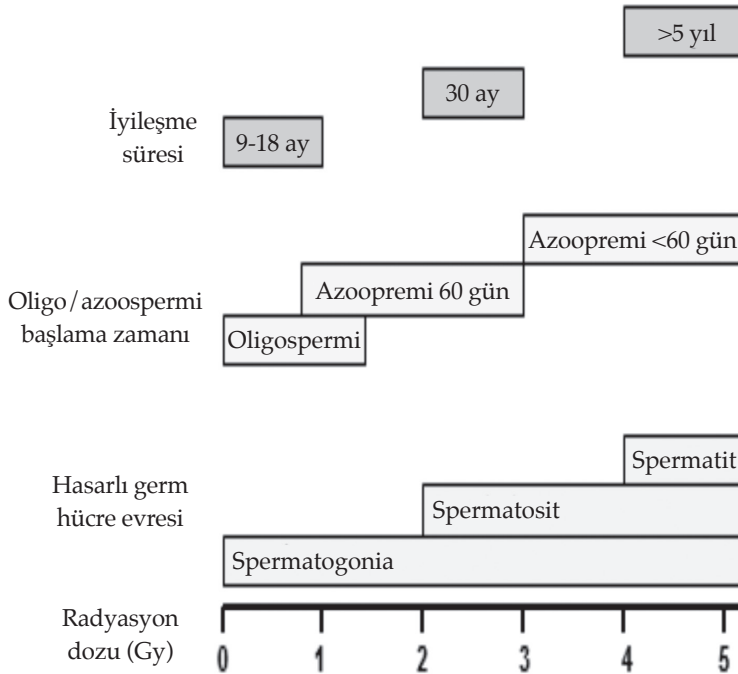
serum testosteron seviyesinin normal değerlerde kaldığı, buna karşılık normal serum testosteron seviyesine sahip olanların ise %40'ında serum luteinize edici hormon (LH) seviyesinin yükseldiği görülmüştür (22). Parsiyel olarak kompanse Leydig hücre fonksiyon bozukluğu (normal testosteron seviyelerinde yüksek LH veya LHRH ya abartılı LH ve FSH yanıtları) yüksek doz siklofosamid tedavisi sonrası bildirilmiştir (22).

Kanser tedavisi ile ilgili klinik uygulamalarda onkolojik sonuçlardan taviz vermeden tedavinin istenmeyen etkilerini azaltmak için kemoterapötik rejimlerde ilaç dozunun veya veriliş sıklığının azaltılması ve daha az toksik alternatif rejimler veya takip protokolleri düşünülmelidir.

Radyoterapinin Erkeklerde Fertiliteye Etkisi

Radyoterapi, üreme çağındaki erkeklerde seminoma, Hodgkin lenfoma ve prostat kanseri gibi çeşitli malignensile-

rin temel tedavi yöntemleri arasındadır. Testis en radyosensitif organlardan birisidir ve çok düşük radyasyon dozları bile testis fonksiyonlarını bozmaktadır. Daha immatür hücrelerin, daha radyosensitif oldukları bilinmektedir. Fraksiyone radyasyon uygulaması sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir, ancak biyoeşdeğer tek doz radyoterapi spermatogenezise daha fazla zarar vermektedir (24). Spermatogenezisin seyri içerisinde spermatogonia radyasyona en duyarlı, spermatozoidler orta derecede ve spermatitler ise en az duyarlı olanıdır (25). Radyoterapinin gonadotoksik etkisi verilen gonadal doza ve yöntemine göre değişmektedir. Radyasyonun spermatogenezis üzerine olumsuz etkileri 0.1-1.2 Gy dozlarında başlamakta ve > 4 Gy dozlarında ise kalıcı hasar oluşmaktadır (26). Radyoterapi ile kemoterapi kombinasyonları daha şiddetli gonadotoksik etki göstermektedir (27). Radyoterapi sonrası spermatogenezisin geri dönüşü ≤ 9 yıl sürmekle beraber yeni radyasyon teknolojileri ile daha uygun dozların verilmesi ve etkili gonadal kalkan (shield) ile korumaları sonucu spermatogenezisin komplet geri dönüşümü ≤ 1 Gy dozlarında 9-18 ay sonrası, 2-3 Gy dozlarında 30 ay sonrası ve > 4 Gy dozlarında ise 5 yıldan sonra gerçekleşmektedir (28,29). Radyasyon dozlarına göre spermatogeneziste bozulma ve iyileşme süreleri Şekil 1'de görülmektedir (29). Karsinoma in-situ tedavisinde testise uygulanan 16-18 Gy dozlar kalıcı infertilite açısından yüksek risk taşımaktadır. Diğer testisinde karsinoma in-situ tespit edilen ve çocuk sahibi olmak isteyen testis tümörlüleri için aktif tedavi konsepsiyon sonrasına ertelenebilir. Leydig hücrelerinin radyasyon hasarına daha dirençli oldukları ve ≤ 30 Gy dozlarında Leydig hücre fonksiyonlarının



Şekil 1. Radyasyon dozlarına göre spermatogeneziste bozulma ve iyileşme süreleri (29).

devam ettiği bildirilmiştir (30). Bununla birlikte karsinoma in-situ nedeniyle 16 Gy radyoterapi verilenlerde 10 yıllık takip süresi içerisinde serum testosteron seviyesi normal kalırken, 20 Gy verilenlerde serum testosteron seviyesinin ilk 5 yıl yılda %9.6 oranında azalarak daha sonra stabil seyrettiği görülmüştür (31).

Testislerdeki hasar doğrudan irradyasyona maruz kalmasına veya daha sık olarak komşu organlara uygulanan radyasyonun saçılması sonucu gelişmektedir. Testisler doğrudan radyasyon alanı içerisinde olmasalar bile belli ölçüde saçılan radyasyondan etkilenmektedirler. Erken evre seminom tedavisinde para-aortik ve ipsilateral inguinal bölgeye radyoterapi standart yöntemidir. Evre I ve IIA seminom hastalarının uzun süreli takiplerinde radyoterapiden 8 yıl sonra yaklaşık yarısında 24 milyon/mL orta-

lama sperm sayısı ile spermatogeneziste tam düzelme ve %64 oranında doğal gebelik görülmüştür (32). Tüm vücut irradyasyon (total-body irradiation) kemik iliği transplantasyonuna hazırlık yöntemleri arasındadır ve bu hazırlık testiküler fonksiyonlar için ciddi risk taşımaktadır. Aplastik anemi veya hematolojik malignansiler nedeniyle tüm vücut irradyasyonu yapılan erkeklerin ortalama 20 yıllık takip süresi içerisinde %18'inde testiküler fonksiyonlar düzeldiğinde, sadece %1'inin çocukları olduğu bildirilmiştir (33). Tüm vücut irradyasyonu veya torakoabdominal irradyasyona ek siklofosamid verilenlerin ise %17'sinde spermatogenezisin düzeldiği, %85.4'ünün ise azoospermik kaldığı görülmüştür (34). Erken evre prostat kanserli erkeklerin tedavisinde radyoterapi sık başvurulan yöntemlerden birisi

olmasına rağmen, genellikle hastaların relatif olarak ileri yaşlarda olması nedeniyle bu konuya ilgi çok düşüktür ve bu konuda çok az çalışmaya rastlanmaktadır. Bununla birlikte, prostat kanserinde nedeniyle uygulanan brakiterapinin spermatogenez üzerine etkisinin minimal olduğu bildirilmektedir (35). Çocuk sahibi olmak beklentisindekiler için, tedbir olarak, sperm kriyopreservasyonu önerilmektedir.

Sperm konsantrasyonu üzerine etkisine ilave olarak irradyasyon 1-2 yıl kadar süren sperm DNA hasarında artış yapmakta ve buna bağlı olarak spermatogenezin düzelmesi sonrası bile fertilizasyon oranlarında olumsuzluk devam etmektedir (26). Radyoterapinin fertilizasyon yeteneğine daha az zarar vermesini sağlamak için tedavi alanının daha doğru belirlenmesi ve gonadların kalınlar ile korunması gerekli önlemlerdir (8). Ek olarak üreme çağındaki erkeklerde iyonize radyasyonun kullanıldığı diagnostik görüntüleme yöntemlerine başvuru en aza indirilmelidir.

Testis Tümörlerinde Fertilite

Testis tümörleri erkeklerdeki kanserlerin sadece %1-3 kadarını oluştururken, 15-34 yaşları arasındaki genç erişkin erkeklerde en sık karşılaşılan malignensidir. Testis tümörleri görülme sıklığı tipik olarak, gelecekte çocuk sahibi olmak beklentisinin vazgeçilmez olduğu, genç erişkin erkeklerde pik yapmaktadır. Son yıllarda testis tümörlerinin görülme sıklığında giderek bir artış dikkati çekerken mortalite riskinde ise azalma görülmektedir. Avrupa'nın 22 ülkesinden elde edilen verilere göre testis tümörü görülme sıklığında yıllık %1-6 arasında artış saptanırken mortalite riskinde ise yıllık %3-6 oranlarında azalma bildirilmiştir

(36). Testis tümörleri infertilite nedeni olabileceği gibi her ikisi ortak etiyolojik faktörün sonucu ortaya çıkabilirler. Bazı olgularda testis tümörü tanısı infertilite nedeniyle başvurularda tesadüfen saptanmaktadır. Kanserın fertilite üzerine genel etkilerine ek olarak testis tümörlerinde tümöre komşu parankimde hasar, β -hCG veya diğer parakrin faktörlerin lokal sekresyonu, intraskrotal ısı artımı ve lokal kan akımında değişim sonucu spermatogenezis bozulmaktadır (37). Bu faktörlerden bazıları diğer testisi de etkilemektedir (38). Testis tümörlerinde testiküler fonksiyonların bozulması sadece tümörün endokrin etkisinden değil, aynı zamanda önceden varolan gonadal disfonksiyona da bağlı gelişmektedir. Testis tümörü tanısı alan 218 olgunun karşı testisinden alınan biyopsi sonuçlarına göre %25.2'sinde testiküler disgenезisin en az bir bulgusuna rastlanmıştır (39). FSH yüksekliği, karşı testiste spermatogenezis bozulduğunun bir göstergesidir. Buna ek olarak, testis tümörü tedavisinde yaygın uygulanma gereği olan kemoterapi ve radyoterapinin de spermatogenezisi olumsuz etkileyebildiği çok iyi bilinmektedir. Testis tümörlerinin fertilite üzerine primer etkilerine rağmen bu azalmanın esas olarak tümörün kendisinden çok tedavisine bağlı geliştiği ortaya konulmuştur. Tedavi öncesi 228 testis tümörlüden 208'inin gebelik sağlanmasına karşın tedavi sonrası 164'ünden 110'unun gebeliği başlatabildiği bildirilmiştir (27). Ancak testis tümörlerinin tedavisi sonucu bozulan spermatogenezis tedavinin boyutuna göre zaman içerisinde giderek düzelebilmektedir (40,41).

Radikal orşiektomi testis tümörlerinin tedavisinde ilk adım olup orşiektomi sonrası ilk aylarda sperm konsantrasyonu %50 oranında azalmakta ve %10 ka-

darı da orşiektomi sonrası azospermik kalmaktadır (42). Bununla birlikte, orşiektomi sonrası ek tedavi uygulanmayan testis tümörlülerde başlangıçta azalmış spermatogenezisin, özellikle başlangıç FSH seviyesi normalse, bir yıl içerisinde giderek düzeldiği bildirilmektedir (43). Son yıllarda testis koruyucu cerrahi, seçilmiş hastalarda, testiste hormon ve sperm üretiminin devamı için, popülarite kazanmıştır.

Testis tümörü tedavisi sonrası konsepsiyon girişiminde bulunan erkeklere ait iki geniş seride gerçek ve kümülatif konsepsiyon oranlarının sırası ile %71 ve %85 oranlarında gerçekleştiği rapor edilmiştir (27,44). Bir başka çalışmada, tedavi sonrası 15 yıllık takip süresi içerisinde babalık oranları sadece orşiektomi yapılanlarda %92, kemoterapi verilenlerde kümülatif sisplatin dozu \leq 850 mg olduğunda %63 ve $>$ 850 mg olduğunda ise %48 olarak bulunmuştur (45). Testis tümörü nedeniyle sisplatin içeren kemoterapi (BEP/EP veya CVB) uygulanan 1814 erkekte babalık ve testiküler fonksiyon incelendiğinde sisplatin içeren rejimlerin kür sayısı ile babalık şansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.022$). Ayrıca, orşiektomi ile ilk çocuğun doğumu arasında geçen süre üç veya dört kür kemoterapi alanlarda, iki kür alanlara göre, 1.5-2 kat daha daha uzun bulunmuştur (46). İki kür kemoterapi verilenlerin hepsinin, üç kür kemoterapi verilenlerin %83'ünün ve dört kür kemoterapi verilenlerin ise %76'sının baba oldukları bildirilmiştir. Orşiektomi ile ilk çocuğun doğması arasında geçen ortalama süre iki, üç ve dört kür kemoterapi uygulananlarda sırası ile 3.7, 4.8 ve 6.4 yıl olurken, sadece orşiektomi yapılanlarda ise bu süre 3.1 yıl gibi daha kısa bulunmuştur. Ek ola-

rak iki kür kemoterapi alanların hiçbirinde azospermiye rastlanmazken, üç veya dört kür kemoterapi sonrası sırası ile %30 ve %21 oranlarında azospermi tespit edilmiştir.

Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND), bugün için non-seminomatöz germ hücreli testis tümörlerin erken evrelerinde primer tedavi, ileri evrelerinde ise kemoterapi sonrası rezidüel retroperitoneal kitlelerin rezeksiyonunda önemli bir tedavi yöntemidir. Ancak, RPLND gelecekte çocuk sahibi olmak beklentisindeki genç erişkin erkeklerde anejakülasyon (retrograd ejakülasyon ve emisyon yokluğu) riski ile birlikte dir. Ejakülasyon için seminal emisyon, mesane boynu kapanması ve ejakülatı üretraya yönlendirecek bulbokavernöz kasların ritmik kontraksiyonu gerekmektedir. T12-L2'den çıkan sempatik sinirler bu fonksiyonlardan sorumludur. Seminal sıvının mesaneye geri kaçtığı retrograd ejakülasyonda mesane boynunda yetersizlik söz konusudur. Prostatik üretraya seminal sıvının hiç geçmediği emisyon yokluğu ise veziküla seminalis ve prostat innervasyonundaki hasar sonucunda görülmektedir. Klasik RPLND'nda T12-L3 arasındaki retroperitoneal lenf nodları iki taraflı eksize edilmektedir ve bu girişim hemen hemen tüm hastalarda anejakülasyon ile sonuçlanmaktadır (37). Bununla birlikte, cerrahi şablon (template) modifikasyonları ve sinir koruyucu teknikler ile bu komplikasyonun görülme riski belirgin derecede azalmıştır ve erken evre tümörlülerin hepsinde, ileri evre tümörlülerin ise bazılarında antegrad ejakülasyon sağlanmaktadır. Testis tümörlerinde kemoterapi sonrası RPLND'nun morbiditesinin giderek azalmasına rağmen, anejakülasyon görülme riski genç erişkin erkekler için önemli bir

sorun olmaya devam etmektedir. Anejakülasyon sorununun çözümüne yönelik primer RPLND'nda modifiye şablon diseksiyonlar ve/veya sinir koruyucu teknikler erken evre testis tümörleri için yaygın olarak uygulanmaktadır (47-49). Kemoterapi sonrası RPLND için de çeşitli şablonlar geliştirilmiştir (50). Kemoterapi sonrası tek taraflı RPLND yapılanların yaklaşık yarısında sinir koruyucu teknik uygulanabilmektedir ve onkolojik sonuçlar etkilenmeksizin hastaların %79'unda antegrad ejakülasyonun korunduğu bildirilmiştir (51). Bu çalışmadaki çok değişkenli analizde sağ tarafta primer tümörü ve 5 cm veya daha büyük rezidüel kitlesi olan olgularda retrograd ejakülasyon riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Kemoterapi sonrası tek taraflı şablon RPLND yapılanların %76'sında, modifiye iki taraflı RPLND yapılanların ise %11'inde antegrad ejakülasyon sağlandığı bildirilmektedir (52). Sinir koruyucu iki taraflı şablon diseksiyon yapıldığında antegrad ejakülasyon korunma oranı %89'a kadar yükselmektedir. Bununla birlikte, sınırlı modifiye şablon uygulamalarının onkolojik sonuçları tam olarak bilinmemektedir. Kemoterapi sonrası RPLND yapılanların %7 ile %32'sinde, şablonun türüne göre, modifiye şablon sınırları dışında tümör görülmüştür (50). Reoperatif retroperitoneal cerrahi daha yüksek morbidite oranları ile birlikte ve hastaların sadece %50 kadarında kür sağlamaktadır (53).

RPLND sonrası anejakülasyonu olanlarda antegrad ejakülasyonu sağlamak için klasik tedavide sıklıkla sempatomimetiklerden yararlanılmaktadır. Genellikle tercih edilen ajan olan psödoefedrin 60 mg dozda 2 gün süre ile günde 4 kez verilmektedir (54). Medikal tedaviye yanıt alınamayanlar için sırası ile

elektroejakülasyon ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) uygulanmalıdır. Elektroejakülasyon teknik olarak hastaların %90'ında başarılı olmasına rağmen sadece %68'inde sperm bulunmuştur (54). Emisyon yokluğunda ise doğrudan elektroejakülasyon ve daha sonra gerekirse TESE yapılmalıdır.

Kanser Sağkalanlarının Çocuklarındaki Riskler

Kanser tedavisinin germ hücrelerinde mutasyona yol açmak potansiyeli nedeniyle daha önce kanser tedavisi alanların çocuklarında konjenital malformasyon ve kanser gibi gelişim bozuklukları veya juvenil hastalık görülme riskinde artış beklenebilir. Hodgkin hastalığı nedeniyle kemoterapi uygulananlarda floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile sperm hücrelerinde anöploid sıklığında artış görülmüştür (55,56). Ek olarak, testis tümörü tedavisinden sonra kromozal bozukluklarda artış gösterilmiştir (57). Ayrıca sitotoksik tedaviler sonrası sperm hücrelerinde DNA hasarının ileri ölçüm teknikleri ile ortaya konulduğu gösterilmiştir (58). Ancak, toplum tabanlı bir çalışmada geçmişte kanser nedeniyle kemoterapi veya radyoterapi alan erkeklerin çocuklarında sağlıklı kardeşlerinden doğanlar ile karşılaştırıldığında, herediter kanserlerin bazı formları dışında, juvenil malignansilerde artış görülmemiştir (59). Benzer şekilde, kanser sağkalanlarının çocuklarında genetik hastalık ve konjenital malformasyon görülme riskinde artış saptanmamıştır (60-64). Kanser tedavisi sonrası sağkalanlardan doğan çocuklarda %3.4 oranında genetik hastalık görülürken bu oran kontrol grubundakilerin çocuklarında %3.1 oranında tespit edilmiştir (60). Ancak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bu-

lunmamıştır ($p=0.33$). Genetik hastalığın tipi açısından her iki grup arasında fark görülmemiştir. Mutajenik ve mutajenik olmayan tedavi alanlar arasında genetik hastalık açısından ilişki saptanmamıştır ve kanser tedavisinin doğan çocukların cinsiyet oranlarına etkisi olmadığı bildirilmiştir. Ek olarak gonadal irradyasyon uygulanmış erkeklerin çocuklarında, kadınların aksine, ölü doğum veya yenidoğan ölümlerine neden olabilecek genetik değişikliklere ait bulguya rastlanmamıştır (63). Sadece sağlıklı erkeklerin çocukları ile karşılaştırıldığında kanserden sağkalanların çocuklarında sınırdan 2500 g altında doğum riskine (RR 1.43 [95%CI. 0.99-2.05]) sahip oldukları görülmüştür (62). Bununla birlikte bu çocukların pek çoğunun spontan gebelikler sonucu dünyaya geldikleri gözden kaçırılmamalıdır. İn vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gibi modern yardımcı üreme tekniklerinin giderek yaygın kullanımı, özellikle kanser tedavisi görmüş azospermik veya kötü semen parametrelerine sahip erkeklerin çocuklarında, konjenital anomaliler ve doğum defektleri görülme riski bu yöntemlerle kanser olmayan babalardan dünyaya gelmiş çocuklardakinden ayrı değerlendirilmelidir. IVF/ICSI uygulamalarında doğal sperm seçimi ortadan kalktığından yeni nesillere defektif genetik özelliklerin geçmesi riskinde artış sözkonusudur. Bu nedenle, erkek kanser sağkalanlarının sperminin kullanıldığı IVF/ICSI yöntemi ile sağlanan gebeliklerden doğan çocuklarda genetik hastalık görülme riskinde artış incelenmelidir.

Erkeklerde Fertilizasyonun Korunması Seçenekleri

Günümüzde kanser tedavisinde oldukça başarılı sonuçların elde edilmesi ile sağ-

kalım oranlarının artması, özellikle çocuklarda ve üreme çağındaki erkeklerde fertilizasyon yeteneğinde azalma veya kaybolma gibi uzun dönem sonuçlarının önem kazanmasına neden olmuştur. Bu nedenle, kanser tedavisine başlanmadan önce hasta ve yakınları ile tedavinin yararlarının yanısıra kısa ve uzun dönem yan etkileri açısından da konuşulmalıdır. Buna göre, fertilitenin korunması seçenekleri kendilerine sunulmalı varsa yanlış kanı ve bilgiler düzeltilerek infertilite uzmanları ile iletişim kurulmalıdır (65-67). Adölesan yaş grubundakiler de dahil olmak üzere hasta ve yakınlarının kanser tedavisi ve fertilitenin korunması kararlarına aktif katılımları sağlanmalıdır (68). Başlangıçta, hasta ve yakınları için tedavinin sağkalm başarısının fertilizasyon yeteneğinden önce gelebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, ilk görüşmede tedavinin üreme sistemi üzerine olası istenmeyen etkileri mutlaka konuşulmalıdır ve kontrollerde fertilizasyon yeteneği tekrar değerlendirilmelidir.

Kanser tedavilerinde fertilizasyonun korunması yönelik ilk adım daha az gonadotoksik kemoterapi rejimlerinin tercih edilmesidir. Uygun hastalar sperm kriyopreservasyonuna yönlendirilmelidir ve gerektiğinde modern yardımcı üreme tekniklerinden yararlanılmalıdır. Erkek kanser hastalarında fertilizasyonun korunması seçenekleri Tablo 3'de görülmektedir (67). Bugün için ileride kendi çocuklarına sahip olmak beklentisinde olan erişkin erkekler için spermatozoanın kriyopreservasyonu en uygun seçenektir. Tedaviye başlanması öncesi yeterli zaman varsa, 24 saat ara ile 3 ayrı örnek alınması işlemin başarısını artıracaktır. Kriyopreservasyon sonrası depolanmış spermatozoa invitro fertilizasyonda kullanılmaktadır. Yardım-

cı üreme tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak özellikle ICSI yöntemiyle düşük sperm sayısı ve zayıf motilite problemleri de çözümlenebilmektedir. Bazı erkeklerde, kanser tedavisine başlanmadan önce sperm kalitesi düşüktür ve kriyopreservasyon her zaman olası değildir. Sperm kriyopreservasyonuna yönlendirilen erkeklerin %49.8'inde ejakülattaki motil sperm sayısının 10 milyondan daha düşük, %13.8'inin azospermik ve %2.6'sının ise semen örneği veremedikleri görülmüştür (69). Tedavi öncesi kötü semen parametrelerine testis tümörlülerde daha sık rastlanmaktadır (15,70). Şiddetli oligospermi veya testiküler dokudan sperm ekstrakte edilebilen azospermik erişkin erkeklerde, ICSI tekniğinin gelişmesi sonucu, gebelik sağlanabilmektedir.

Bazen adölesan erkek çocuklarından, stres veya cinsel deneyimlerinin olmaması nedeniyle, semen örneği elde edilmesi mümkün olmayabilir. Bu tür durumlarda semen örneğinin genel anestezi altında penil vibratör stimülasyon ve elektroejakülasyon ile elde edilmesi mümkündür (71). Bir çalışmada, yaşları 15-18 arasında değişen 6 adölesanın hepsinde elektroejakülasyon ile semen örneği elde edildiği bildirilmiştir (72). Ancak elektroejakülasyon adöle-

sanlarda henüz yaygın kullanım şansı bulamamıştır.

Prepubertal erkek çocuklarında fertilitenin korunması için etkili bir stratejinin geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Gonadotoksik tedavi nedeniyle fertilizasyon yetenekleri yüksek risk altına girecek prepubertal erkek çocuklarının gelecekteki yaşamlarında biyolojik baba olmalarını gerçekleştirecek fertilitayı koruyucu bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Bugün için prepubertal erkek çocuklarının tedavi öncesi testis dokularının kriyopreservasyonunun pratikte konsepsiyon amaçlı kullanımı söz konusu değildir. Çünkü fertilizasyonu sağlayacak postmeyotik sperm hücresi henüz elde edilememiştir. Hayvan deneylerinde görülen ilerlemeler prepubertal erkek çocuklarında, kanser tedavisi öncesi immatür testis dokularının saklanarak, gelecekte beklenen bilimsel teknolojik gelişmeler sayesinde biyolojik baba olabilmek umudunu canlı tutmaktadır. Prepubertal erkek çocuklarında fertilizasyon için immatür testiküler dokudan yararlanılmasına yönelik tüm araştırmalar kesin olarak deneysel kabul edilmektedir. Deneysel girişimler sadece sıkı kurumsal denetim altında bir araştırma protokolüne göre önerilmelidir. Bu konudaki pek çok bilimsel,

Tablo 3. Erkeklerde fertilitenin korunması seçenekleri (67).

	Standart seçenek	Deneysel seçenek	Prepubertal hastalar için seçenek
Sperm kriyopreservasyonu	✓		
Testiküler doku dondurulması		✓	✓
Testiküler sperm ekstraksiyonu	✓		✓
Tedavi esnasında testislerin radyasyondan korunması	✓		✓

teknik ve etik sorular hala yanıtız durmaktadır.

Kaynaklar

1. Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. *Hum Reprod Update*. 2009;15:587-97.
2. Langeveld NE, Stam H, Grootenhuis MA, Last BF. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Support Care Cancer*. 2002;10:579-600.
3. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, et al. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Pyschooncology* 2004;13:689-99.
4. Janson C, Leisenring W, Cox C, et al. Predictors of marriage and divorce in adult survivors of childhood cancers: a report from the Childhood Cancer Survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2626-35.
5. Quinn GP, Vadaparampil ST, Gwede CK, et al. Discussion of fertility preservation with newly diagnosed patients: oncologists' review. *J Cancer Surv*. 2007;1:146-55.
6. Vadaparampil S, Quinn G, King L, et al. Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists. *Patient Educ Couns*. 2008;72:402-10.
7. Quinn GP, vadaparampil ST. Fertility preservation and adolescent/young adult cancer patients: physician communication challenges. *J Adolescent Health* 2009;44:394-400.
8. Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20:1890-7.
9. Goodwin T, Oosterhuis BE, Kiernan M, et al. Attitudes and practices of pediatric oncology providers regarding fertility issues. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:80-5.
10. Syse A, Kravdal O, Tretli S. Parenthood after cancer- a population-based study. *Pyschooncology*. 2007;16:920-7.
11. Magelssen H, Melve KK, Skjaerven R, Fossa SD. Parenthood probability and pregnancy outcome in patients with a cancer diagnosis during adolescence and young adulthood. *Hum Reprod*. 2008;23:178-86.
12. Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Dyba T, et al. Probability of parenthood after early onset cancer: a population-based study. *Int J Cancer*. 2008;123:2891-8.
13. Sabanegh ES Jr, Ragheb AM. Male infertility after cancer. *Urology*. 2009;73:225-31.
14. van Casteren NJ, van der Linden GH, Hakvoort-Cammel FG, et al. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:108-12.
15. van Casteren NJ, Boellaard WPA, Romijn JC and Dohle GR. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment. *Int J Androl*. 2010;33:73-9.
16. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6:209-18.
17. Dohle GR. Male infertility in cancer patients: review of the literature. *Int J Urol*. 2010;17:327-31.
18. Muller J. Impact of cancer therapy on the reproductive axis. *Horm Res*. 2003;59:12-20.
19. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:287-302.
20. Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, et al. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992;70:2703-12.
21. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA*. 1988;259:2123-5.
22. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, et al. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*. 2001;91:613-21.
23. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:2-8.
24. Apperley JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. *Blood Rev*. 1995;9:93-116.
25. Lusbaugh CC, Casarett GW. The effect of

- gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer*. 1976;37:1111-20.
26. Ståhl O, Eberhard J, Jepson K, et al. Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. *Hum Reprod*. 2006;21:3199-205.
 27. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer*. 2004;100:732-7.
 28. Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL, et al. Long term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol*. 1990;18:117-25.
 29. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;34:12-7.
 30. Shalet SM, Tsatsoulis A, Whitehead E, Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J Endocrinol* 1989;120:161-5.
 31. Bang AK, Petersen JH, Petersen PM, et al. Testosterone production is better preserved after 16 than 20 Gray irradiation treatment against testicular carcinoma in situ cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:672-6.
 32. Nalesnik JG, Sabanegh ES Jr, Eng TY, et al. Fertility in men after treatment for stage I and 2a seminoma. *Am J Clin Oncol*. 2004;27:584-8.
 33. Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*. 1996;87:3045-52.
 34. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation: additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow transplant*. 2002;30:447-51.
 35. Mydlo JH, Lebed B. Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men? *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38:221-4.
 36. Bray F, Richiardi L, Ekblom A, et al. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer*. 2006;118:3099-111.
 37. Costabile RA, Spevak M. Cancer and male factor infertility. *Oncology (Williston Park)*. 1998;12:557-70.
 38. Ho GT, Gardner H, DeWolf WC, et al. Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J Urol*. 1992;148:821-5.
 39. Hoei-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Histological evidence of testicular dygenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol*. 2003;200:370-4.
 40. Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer II, Hvolby J. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol*. 1990;18:117-25.
 41. Lampe H, Horwich A, Norman A, et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 1997;15:239-45.
 42. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rørth M, et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchidectomy in men with testicular cancer. *J Urol*. 1999;161:822-6.
 43. Jacobsen KD, Theodorsen L, Fosså SD. Spermatogenesis after unilateral orchiectomy for testicular cancer in patients following surveillance policy. *J Urol*. 2001;165:93-6.
 44. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:200-7.
 45. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1580-8.
 46. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol*. 2010;58:134-41.
 47. Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR. Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. *J Urol*. 1982;128:315-20.
 48. Pizzocaro G, Salvioni R, Zanoni F. Unilateral lymphadenectomy in intraoperative stage I nonseminomatous germinal testis cancer. *J Urol*. 1985;134:485-9.
 49. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al. Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol*. 1990;144:287-91.
 50. Carver BS, Shayegan B, Eggener S, et al. Incidence of metastatic nonseminomatous

- germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol.* 2007;25:4365-9.
51. Pettus JA, Carver BS, Masterson T, et al. Preservation of ejaculation in patients undergoing nevre-sparing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer. *Urology.* 2009;73:328-31.
 52. Jacobsen KD, Ous S, Waehre H, et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer.* 1999;80:249-55.
 53. McKierman JM, Motzer RJ, Bajorin DF, et al. Reoperative retroperitoneal surgery for nonseminomatous germ cell tumor: clinical presentation, patterns of recurrence, and outcome. *Urology.* 2003;62:732-6.
 54. Hsiao W, Deveci S, Mulhall JP. Outcomes of the management of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection-associated anejaculation. *BJU Int.* 2012;110:1196-200.
 55. Monteil M, Rousseaux S, Chevret E, et al. Increased aneuploid frequency in spermatozoa from a Hodgkin's disease patient after chemotherapy and radiotherapy. *Cytogenet Cell Genet.* 1997;76:134-8.
 56. Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, et al. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat Genet.* 1997;16:74-8.
 57. Genesca A, Benet J, Caballin MR, et al. Significance of structural chromosome aberrations in human sperm: analysis of induced aberrations. *Hum Genet.* 1990;85:495-9.
 58. Morris I. Sperm DNA damage and cancer treatment. *Int J Androl.* 2002;25:255-61.
 59. Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Lähteenmäki P, et al. Risk of cancer among children of cancer patients- a nationwide study in Finland. *Int J Cancer.* 2010;126:1196-205.
 60. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Gnet.* 1998;62:45-52.
 61. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor study. *J Clin Oncol.* 2012;30:239-45.
 62. Chow EJ, Kamineni A, Daling JR, et al. Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:887-94.
 63. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010;376:624-30.
 64. Winther JF, Olsen JH, Wu H, et al. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:27-33.
 65. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:2917-31.
 66. Fallat ME, Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics.* 2008;121:1461-9.
 67. Snyder KA, Pearse W. Discussing fertility preservation options with patients with cancer. *JAMA.* 2011;306:202-3.
 68. Quinn GP, Murphy D, Knapp C, et al. Who decides? Decision making and fertility preservation in teens with cancer: a review of the literature. *J Adolescent Health.* 2011;49:337-46.
 69. Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, et al. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility center: lessons from 8 years' experience. *Hum Reprod.* 1998;13:3256-61.
 70. Fraietta R, Spaine DM, Bertolla RP, et al. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril.* 2010;94:2107-12.
 71. Schmiegelow ML, Sommer P, Carlsen E, et al. Penile vibratory stimulation and electroejaculation before anticancer therapy in 2 pubertal boys. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20:429-30.
 72. Hovay Y, Dan-Goor M, Yaffe H, et al. Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer. *Fertil Steril.* 2001;75:811-3.

Yaşlanma, Spermatogenez ve Erkek İnfertilitesi

Dr. M. Murad Başar

Kadınlarda menopoz dönemi ile birlikte fertilité tamamen ortadan kalkmaktadır. Buna karşın, erkeklerde yaşla birlikte üreme ve cinsel fonksiyonlarda bir takım değişiklikler ortaya çıksa bile fertilité yaşam boyu devam etmektedir. Popüler kültürde ileri yaşta baba olan Pablo Picasso ve Antony Quinn gibi pek çok ünlü vardır. Hint Nanu Ram Jogi ise 21. çocuğuna 90 yaşında sahip olmuştur. Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfus giderek artmakta, beraberinde çocuk sahibi olma yaşı da yükselmektedir. Örneğin; Almanya'da 35 yaş üzeri anne yaşı 1900'larda %9,9 iken, günümüzde bu oran iki kat artarak %18.1'e ulaşmıştır (1). Doğal olarak benzer durum baba yaşı için de geçerlidir. Yine Almanya'da 1991'de ortalama baba yaşı 31.3 iken 1999'de 33.1'e çıkmıştır (2). Benzer veriler farklı ülkelerde de izlenmektedir. İngiltere'de 1993 yılında %25 olan 35-54 yaş arasındaki baba oranı 10 yıllık süre içinde %40'a ulaşmıştır (3). ABD'de 1970'lerde 35 yaş üzerindeki baba oranı %15 iken, bu oran günümüzde yaklaşık %25'dir (4). Bununla birlikte, gebeliğe ulaşma zamanı yaşla artış göstermektedir. Kırk beş yaş üzeri erkeklerde bu

süre 25 yaş altındaki erkeklere oranla 4,6 kat daha uzundur (5).

Erkek reproduktif aksının gelişimi yaklaşık 12 yaş civarında hipotalamustan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) ve buna yanıt olarak anterior hipofizden luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) sekresyonu ile başlar. Artan LH erken dönemde testiste Leydig hücrelerinden testosteron sentezini sağlar ve intratestiküler testosteron konsantrasyonunu artırır. FSH ise intratestiküler testosteron ile birlikte seminifer tübüllerde spermatogenezisi başlatır ve bu süreç hayat boyu devam eder (6). Yaşın reproduktif sistem üzerine olan negatif etkisi kadınlarda net olarak ortaya konulmuştur. Ancak, günümüzde ileri yaşın sadece kadın faktörü olarak değil erkek faktörü olarak da infertilite üzerinde etkili olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, 35 yaşından sonra semen parametrelerinde bazı değişimlerin izlendiği belirtilmektedir (7). Bununla birlikte, yaşlı erkeklerde spermatogenetik aktiviteyi etkileyen faktörler halen net olarak ortaya konulamamıştır. Bu konuda hormonal, moleküler ve genetik pek çok mekanizmanın sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir.

Yaşlanan Erkeklerde Seminal Parametrelerde Değişim

Yaşlanma ile semen parametrelerinde ortaya çıkan değişiklikler ilk defa Sasano ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir (8). Araştırmacılar çalışmalarında 20-30 yaşlarında erkeklerin testisinde yer alan seminifer tübüllerin %90'unda spermatid saptandığını belirtirken, bu oranın 50'li yaşlarda %50'ye azaldığını, 80'li yaşlarda ise seminifer tübüllerin sadece %10'unda spermatid bulunduğunu ifade etmişlerdir. Yapılan metaanalizlerde 30'lu yaşlardan 50'li yaşlara doğru ejakülat volümünün %3-22, sperm konsantrasyonunun %4-18 ve sperm motilitesinin de %3-37 oranında azaldığı belirtilmektedir (9).

Levitas ve arkadaşları yaşla birlikte ejakülat volümü ve sperm kalitesinin ters yönlü ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (10). Ancak, araştırmacıların çalışmalarında değerlendirilmeye alınan hastaların cinsel perhiz sürelerinin uzun olduğu dikkati çekici bir noktadır. Yine de yapılan farklı çalışmalarda, ejakülat volümündeki azalmanın yıllık %0.15-0.2 oranında olduğunu ve 20 yıl içinde %3-4 oranında azalma izlendiğini ortaya konulmaktadır (11,12). Ortalama ejakülat volümü 45 yaşında 2.8 mL iken, 55 yaşında 1.95 mL'dir (13,14). Metaanaliz değerlendirmelerinde ise 50 yaş altında ortalama 3.7±8.5 mL olan ejakülat volümü 40-49 yaş arasında 2.7±1.5 mL ve 50 yaş üzerinde ise 2.1±1.5 mL olarak ölçülmektedir (9). Ejakülat volümündeki bu azalmanın organ sekresyonlarındaki değişimin yanı sıra sperm iletim kanallarındaki düz kas atrofisi ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir.

İleri yaş erkeklerin dahil edilmediği gözlemsel bir çalışmada sperm sayısının artan yaşla beraber yılda %3.3 oranında

azaldığı 50 yaşından sonra ise sperm sayısında değişiklik izlenmediğini belirtilmiştir (15). Metaanalizler incelendiğinde 30'lu yaşlarda ortalama 76±55 milyon/mL olan sperm konsantrasyonu 4. dekatta 76±63 milyon/mL ve 5. dekattan sonra da 59±57 milyon/mL olarak ifade edilmektedir (9). Buna karşın sperm motilitesine yönelik değerlendirmeler daha nettir. Yaşla birlikte hareketli sperm oranında yılda %0.17-0.6 azalma izlenmektedir. Bu oran 20 yıl içinde %3-12 motilite azalmasına karşılık gelmektedir (11,16). Yine metaanaliz verileri dikkate alındığında hareketli sperm oranları 40 yaş altı, 40-49 yaş ve 50 yaş üzeri erkeklerde sırası ile %57±14, %53±16 ve %43±18'dir. Total motil sperm sayısındaki değişim ise daha nettir (40 yaş altında 262±116 milyon/mL, 40-49 yaş arasında 160±163 milyon/mL ve 50 yaş üzerinde ise 110±152 milyon/mL) (9).

Sperm motilitesindeki azalmanın esas olarak prostat ve epididim sekresyonlarındaki bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle, epididimal fonksiyon bozukluğunun sperm mitokondri fonksiyonunu etkilediği ve bu durumun sperm enerji kaynağının işleyişinin bozulması sonucu hareket yeteneğinin azalmasına yol açtığı kabul edilmektedir (17). Diğer taraftan, yaşla birlikte veziküla seminalis sekresyonlarında da azalma olur. Tüm bu sekretuar bezlerin faaliyetlerinin bozulması ejakülat içindeki glukozidaz, PSA (Prostat Spesifik Antijen), çinko ve fruktoz düzeylerinin 50 yaşından sonra azalmasına yol açar. Glukozidaz ve PSA'nın spermatozoanın progresif motilitesi üzerine son derece önemli etkileri vardır ve yapılan çalışmalarda bu moleküllerin seminal plazma düzeyleri ile sperm motilitesi arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkili bulunmuştur (18).

Normal sperm morfolojisinde ise yılda %0.2-0.9 oranında ve 20 yıl içinde de %4-18 oranlarında azalma izlenmektedir (12,16). Son yıllarda sperm morfolojik değerlendirmesinde spermelerin fonksiyonel yapısı ve DNA hasarı ile de ilişkili olacak şekilde motil spermelerin x8500 büyütme ile incelenerek baş yapısı ve vakuol sayısının değerlendirilmesine dayanan *Motile Sperm Organelle Morphology Examination* (MSOME) testi kullanılmaya ve bu değerlendirme sonucunda elde edilen spermilerle yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulanmaya başlanmıştır (19,20). Yaş ile MSOME parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada 40 yaş altı ve üstü erkekler arasında gerek normal morfolojili sperm oranlarında gerekse de geniş nükleer vakuollü sperm oranlarında anlamlı farklılık bulunmuştur (21). Yapılan çalışmada normal morfolojinin yaş ile azalırken, geniş vakuollü sperm oranının yaş ile artış göstermediği ortaya konulmuştur. Bu durum aynı zamanda yaşla birlikte sperm DNA hasarının arttığına da bir bulgusudur. Yaşlanma sonucu seminal parametrelerde ortaya çıkan bu değişimler testis ve sekretuar bezlerin fonksiyonları ve spermatogenetik aktivitedeki bozulmanın yanı sıra cinsel performans bozukluğu sonucu uzamış cinsel perhiz süresi ile de ilişkili olarak değerlendirilmelidir.

Yaşlanan Erkeklerde Fertilitedeki Azalmanın Nedenleri

Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalarda pek çok mekanizma üzerinde durulmuştur. Testis anatomisi ve histopatolojisindeki değişimler, hormonal değişiklikler, sperm fonksiyonel yapısındaki bozukluklar, artan oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri (SOR), telomeraz

aktivitesindeki bozulma ile sperm DNA hasarı gibi pek çok etken yaşlanan erkekte fertilitenin azalmasından sorumlu tutulmaktadır. Aslında tüm çalışmalarda genel olarak ortaya konulan sonuç, bu faktörlerin hiç birinin tek başına değil birbirleri ile etkileşerek yaşlanan erkeklerde spermatogenetik aktiviteyi bozduğu şeklindedir.

Testis boyutunda 8. dekata kadar değişiklik gözlenmezken, bu yaşta 18-40 yaş grubuna göre %31 azalma saptanmıştır (22). Diğer taraftan testis boyutu ile sperm sayısı arasında direkt bir ilişki bulunmadığı çok iyi bilinmektedir. Testis boyutlarındaki azalmanın en önemli nedeni özellikle vasküler sistemi etkileyen ek hastalıkların yaşlılarda daha sık ortaya çıkması ve bunun da testis kanlanmasını bozarak atrofiye yol açmasıdır.

Yaşlanma ile testis histopatolojik yapısında da farklılaşma olur. Çeşitli çalışmalarda testis kanlanmasının bozulmasına bağlı olarak seminifer tübül bazal membranında ve tunikada kalınlaşma, seminifer tübüllerde progresif fibrozis, seminifer tübül çaplarında azalma, tübül lümeninde tıkanma ve spermatojenik epitelde incelmeye izlenmektedir (23-25). Tübüllerde ortaya çıkan sklerotik yapı aynı zamanda interstisyel fibrozis ile de ilişkilidir ve bu durum küçük arteriyollerde skleroza yol açarak Leydig hücre yapısının bozulmasına yol açar (24).

Her iki testiste 700 milyon kadar olan Leydig hücre sayısı yaşlanma ile azalmaktadır. Leydig hücre sayısındaki azalma serum testosteron düzeyinin de azalmasına neden olur. Yedinci dekatteki bir erkeğin testosteron düzeyi genç bir yetişkinin %35'i kadardır (26). Bu azalmanın nedenleri Leydig hücre sayısındaki kaybın yanı sıra seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyindeki

artma ve testosteronun diüurnal sekresyon ritmindeki bozulmadır. Diğer taraftan GnRH'nun normal pulsatil ritmi de bozulur ve düzensiz salınım gerçekleşir. Ancak, bu ritim LH ve FSH üzerine etkisi kadar düzenleyici etki göstermez. (4). Massachusets Yaşlanan Erkek Çalışması (MMAS) verilerine göre erkeklerde serum testosteron düzeyi yılda %0.8 ve serbest testosteron ile albümin bağımlı testosteron düzeyleri ise %2 oranında azalırken SHBG düzeyi yılda %2 oranında artmaktadır (27). Bununla birlikte, yaşlı erkeklerde serum testosteron düzeyini değerlendirirken kronik hastalıklar, vücut kitle indeksi (VKİ) ilaç kullanımı ve yaşam tarzı gibi faktörlerin de dikkate alınması gereklidir (28).

Mitokondri sperm hücre enerjisinin sağlanmasında önemli rol oynar. Aynı zamanda mitokondri hücrenin en önemli serbest oksijen radikal (SOR) kaynağıdır. Mitokondrial düzeyde üretilen en önemli SOR süperoksittir. Devamlı olarak üretilen süperoksit, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığı ile hidrojen perokside (H_2O_2) çevrilir. Bu üretim mitokondrial elektron transport zincir kompleksleri ve enzimatik mekanizmalar ile dengede tutulur. Bu mekanizmaların bozulması SOR üretiminde artışa ve artan SOR düzeyi ise mitokondrial DNA (mtDNA) hasarının ortaya çıkmasına yol açar (29,30). SOR'nin insan üreme sistemindeki etkileri son derece iyi tanımlanmış ve artan düzeylerinin infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya konulmuştur (31,32). Spermatozoa, hücre membranında yüksek poliansatüre yağ asitleri mevcut olduğu için SOR hasarına karşı aşırı duyarlıdır. Ayrıca, SOR lipit peroksidasyonu sonucu aksone-mal protein fosforilasyonundaki azalma ile sperm motilitesini de azaltmaktadır

(31). Yapılan çalışmalar seminal plazma SOR düzeyinin 40 yaş üzeri erkeklerde gençlere oranla daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Yaşlanma ile birlikte SOR üretimindeki artışın yanı sıra antioksidan defans mekanizmasında da bozulma olur (32,33). Yapılan deneysel çalışmalarda SOR üretimi ve lipit peroksidasyonun önemli derecede artmasına karşın glutatyon peroksidaz (GPx) ve SOD gibi antioksidan enzim sistemlerindeki aktivitenin de azaldığı gösterilmiştir (34). Antioksidan enzim sistemlerindeki bu azalma bir taraftan hücrelerin hasara kaşı korunmasını engellerken bir taraftan da özellikle, Leydig hücrelerindeki aktivitenin azalması testosteron sentezinde bozulmaya yol açar (35).

Histopatolojik değerlendirmelerde testiste yaşlılık pigmenti olarak bilinen lipofüksin pigmentinde de artma olduğu saptanmış ve bu durumun SOR aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (22,36,37). Özellikle H_2O_2 lipofüksin üretiminde son derece etkilidir. Yaşla birlikte erkek üreme sisteminde lipofüksin artışı epididimal hücreler ve Leydig hücrelerinde belirgindir. Leydig hücrelerinden SOR üretimi en belirgin olarak steroidogenez sırasında ortaya çıkmaktadır. Normal fizyolojik süreç içinde açığa çıkan SOR ise lipofüksin üretimini indükler (28). Diğer taraftan yaşlanma ile ortaya çıkan oksidatif stres ve hücre hasarı hücre protein yapısında bozulmaya ve amiloid oluşumuna da neden olur. Hücrelerde birikmeye başlayan amiloid, proteaz aktivitesini bozar ve yeni protein agregatlarının oluşumunu indükler. Ancak, amiloid birikimi sadece yaşlanma ile ilişkili değildir. Atrofik testis Sertoli hücrelerinde de amiloid birikimi izlendiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (38,39).

Telomerler kromozom uç bölgelerinde kodlanmış hücre yaşam döngüsü ve yaşlanması ile ilişkili genetik materyallerdir. Fujisawa ve arkadaşları testiste telomer aktivitesinin germ hücrelerinde yoğun olarak bulunduğunu ortaya koymuşlardır (40). Yashima ve arkadaşları ise puberte öncesi ve sonrası telomer aktivitesinin farklı olduğunu belirtmiştir (41). Puberte öncesi Sertoli hücrelerinde yoğun olarak saptanan telomer aktivitesi ilerleyen yaşla birlikte seminifer tübüllerdeki germ hücrelerinde yoğunlaşmaktadır. Oksidatif stres ve artan SOR aktivitesi telomer boylarında kısalmaya ve telomeraz revers transkriptaz enzim aktivitesinde azalmaya neden olur. Enzim eksikliği telomerlerin yapısal bozukluğuna yol açar. Bu durum ise oksidatif strese karşı direncini etkiler (42,43).

Yaşlanma ile iyonize radyasyon, ısı, etilen glikol, DBCP, DDT, kurşun, civa ve çevresel toksik maddelere maruz kalınan süre de uzamaktadır. Ayrıca, üreme sistemi işleyişi üzerine etki gösteren pek çok kronik hastalık yaşlılarda sık olarak izlenmektedir. Artan toksik maddeler oksidatif stres ve SOR artışı ile sperm fonksiyonlarını etkileyebilir. Kronik hastalıklar ise testis vaskülaritesini ve hormonal mekanizmaları etkileyerek spermatogenez aktivitesini bozmaktadır.

Sonuç olarak mitokondrial SOR üretimi, mitokondrinin kendisi ve dolayısı ile spermatozoa için hasarlayıcı etkiler ortaya çıkarır. Gelişen mtDNA hasarı SOR üretimindeki artışı etkiler. Diğer taraftan mtDNA hasarı ve SOR artışı lipofüksin depolanmasını engelleyen enzimlerin aktivitesinde bozulmaya ve telomeraz aktivitesinde azalmaya neden olur. Bu durum hücrelerin SOR'ne karşı duyarlılığını artırır. Hasarlı mitokondri daha fazla SOR üretir ve döngü bu şe-

kilde devam eder. Ek çevresel faktörler ve hastalıklar ise bu sürecin hızlanmasına ve etkisinin belirginleşmesine neden olur.

Yaşlanmanın Sperm DNA Yapısına Etkisi ve İleri Yaş Erkek Çocuklarında Ortaya Çıkan Sorunlar

Kadın yaşının fetal kromozomal ve genetik bozukluklar üzerine olan etkileri net olarak tanımlanmış olmasına rağmen, erkeklerdeki veriler kesin değildir. Sperm DNA fragmentasyonu her yaş grubunda izlenmekle birlikte yaşlanma ile artış göstermektedir (32,44). Diğer taraftan çevresel toksik maddelere uzun süreli maruziyet, kronik hastalıkların ortaya çıkışı, beslenme bozuklukları, sekonder hipogonadizm gelişimi ve kullanılan bazı ilaçların da sperm DNA hasarına yol açtığı kabul edilmektedir (28). Colin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 40 yaş ve üzeri erkeklerde DNA fragmentasyonu ve apoptotik belirteçlerin ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (45). Buna karşın semen parametreleri ve serum hormon düzeyleri ile apoptotik belirteçler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

DNA fragmentasyonundaki artışın en önemli sonuçlarından birisi doğumsal defektler ve düşük insidansındaki artıştır. Erkek yaşlanmasının doğumsal defektler açısından anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı ileri sürülmektedir. Bununla birlikte ilk trimesterde olan abortus oranı eşleri 35 yaş üzeri erkeklerde 1.27 kat daha yüksektir (28).

Paternal yaşın sperm seks kromozom anöploidisini artırdığı düşünülmektedir (46). Ancak, bu konudaki kanıtlar son derece kısıtlıdır. Diğer taraftan, Martin ve arkadaşları baba yaşı ile sperm yapısal bozukluğu arasında yakın ilişki

Tablo 1. Artan erkek yaşı ile birlikte izlenen genetik hastalıklar.

Akondroplazi
Aniridi
Apert Sendromu
Bilateral retinoblastom
Crouzon Sendromu
Fibrodisplazi
Hemofili A
Lesch-Nyhan Sendromu
Marfan Sendromu
Nörofibromatozis
Oküloodontodigital Sendrom
Otizm
Polikistik böbrek hastalığı
Polipozis koli
Progeria
Şizofreni
Treacher Collins Sendromu
Tuberoz sklerozis
Waardenburg Sendromu

olduğunu belirtmişlerdir (47). Bu durumun ilerleyen yaşla birlikte kromozomal yaralanmanın artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sloter ve arkadaşları ileri yaş erkek çocuklarında anlamlı kromozomal anomali izlendiğini belirtmelerine rağmen Luetjens ve arkadaşlarının çalışmaları bu bulguyu desteklememektedir (48,49). Daha sonra yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (50). Diğer taraftan DNA replikasyonundaki hataya bağlı olarak ortaya çıkan tek gen mutasyonları ileri yaşlarda siktir ve bu soruna bağlı olarak bazı hastalıklar gelişmektedir (Tablo 1) (6). Bu nedenle ileri yaş gebeliklerde amniyosentez ile birlikte YÜT uygulanan çiftlerde preimplantasyon genetik tanu (PGD) önerilen bir yaklaşımdır. Adkins ve arkadaşları ise sperm DNA metilasyonunun paternal yaşla ilişkili olduğu-

nu ve sitozin guanozin metilasyonunun bozulduğunu belirtmişlerdir (51). Bu metilasyon defektinin nörolojik sorunlar ile glikoz/karbohidrat metabolizma bozuklukları ve onkolojik hastalıkların sıklığında artışa neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bir başka çalışmada ise Yip ve arkadaşları 1961-2000 yılları arasında 4.3 milyondan fazla çocuğu değerlendirmişler ve paternal yaşın lösemi riskini arttırdığını saptamışlardır (1.31 kat) (52). Benzer şekilde santral sinir sistemi kanserleri (1.69 kat) ve göğüs kanseri (1.9 kat) riski de baba yaşı ile artış göstermektedir (53,54).

Yaşlanan Erkeklerde Yardımcı Üreme Tekniği Sonuçları

Yaşlı bireylerde fertilitenin sağlanması için geçen sürenin uzaması YÜT'nin ileri yaş kadın ve erkeklerde daha yaygın olarak uygulanmasına neden olmaktadır. Özellikle bu yöntemlerdeki gelişmeler ve yüksek başarı oranı kadın yaşının beraberinde taşıdığı riskler ve azalmış over rezervi nedeni ile fertilité için gerekli sürecin kısalması dikkate alındığında pek çok ileri yaş çift için ilk seçenek olarak ele alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda, ileri yaş ile YÜT uygulamalarında fertilizasyon, implantasyon, gebelik, düşük ve canlı doğum oranları arasında fark izlenmemiştir (55-57). Luna ve arkadaşları 60 yaş üzeri erkeklerde fertilizasyon ve implantasyon oranlarında azalma saptarken gebelik ve düşük oranlarında farklılık saptamışlardır (58).

İntrauterin inseminasyon (IUI) sonuçlarının erkek yaşı ile ilişkisinin değerlendirildiği bir metaanalizde 35 yaş üzeri erkek spermeleri ile elde edilen gebelik oranları, erkek partneri 30 yaşından genç olanlarla elde edilenlere kıyas-

la %50 daha düşük bulunmuştur (59). Ancak, bu çalışmada ilginç olarak infertilite süresi ve ovulatuvar disfonksiyon elde edilen sonuçlar açısından daha önemli bir parametre olarak belirlenmiştir. Oligozoospermik erkeklerde ise implantasyon oranı yaşla bozulmaktadır. ICSI uygulanan çiftlerde anormal sperm konsantrasyonu ve ileri paternal yaş düşük implantasyon ve gebelik oranları ile ilişkilidir (13). Yine bu çiftlerde gebelik oranının paternal yaş artışı ile birlikte her yıl için %5 azaldığı belirtilmektedir. Normozoospermik erkeklerde ise bu yönde bir etki izlenmemiştir.

Sonuç olarak, erkeklerde yaşlanma ile spermatogenetik aktivitede bir takım değişiklikler ortaya çıkmakta ve bu durum fertilitenin azalmasına neden olmaktadır. İleri yaş erkeklerde ortaya çıkan azalmış fertilitate sperm yapımındaki azalmadan daha çok sperm fonksiyonel bozukluğu ve sperm DNA hasarındaki artış ile ilişkilidir. Yaşla birlikte ortaya çıkan kronik hastalıklar ve çevresel faktörlere uzun süreli maruziyet oksidatif stres ve buna bağlı olarak sperm DNA hasarı ile sonuçlanmaktadır. Geleşen teknoloji ile birlikte YÜT ileri yaş erkekler için önemli bir avantajdır. Bu olgularda ortaya çıkabilecek kromozomal hastalıkların değerlendirilmesi için Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD) mutlaka önerilmelidir.

Kaynaklar

- Engel W, Sancken U, Laccone F. Paternal age from a genetic point of view. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2004;1:263-7.
- Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update.* 2004;10:327-39.
- Bray I, Gunnell D, Davey Smith G. Advanced paternal age: how old is too old? *J Epidemiol Community Health.* 2006;60:851-3.
- Stewart AF, Kim ED. Fertility concerns for the aging male. *Urology.* 2011;78:496-9.
- Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril.* 2003;79:1520-7.
- Turek JP. Male reproductive physiology. *Campbell-Walsh Urology; 10th Edition*, Editors: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, Wein AJ, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012;591-615.
- Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol.* 2004;103:51-6.
- Sasano N, Ichijo S. Vascular patterns of the human testis with special reference to its senile changes. *Tohoku J Exp Med.* 1969;99:269-80.
- Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril.* 2001;75:237-48.
- Levitas E, Lunenfeld E, Weisz N, Friger M, Potashnik G. Relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: analysis of 6022 semen samples. *Andrologia.* 2007;39:45-50.
- Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, Feldshuh J, Broder SJ, Barad DH. Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril.* 1996;65:1009-14.
- Andolz P, Bielsa MA, Vila J. Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod.* 1999;14:731-5.
- Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd SA, Moore L, Young S, Moore D. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod.* 2003;18:447-54.
- Hellstrom WJ, Overstreet JW, Sikka SC, Denne J, Ahuja S, Hoover AM, Sides GD, Cordell WH, Harrison LM, Whitaker JS. Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older. *J Androl.* 2006;27:421-8.
- Schwartz D, Mayaux MJ, Spira A, Moscato ML, Jouannet P, Czyglik F, David G. Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertil Steril.* 1983;39:530-5.

16. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouanet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995;332:281-5.
17. Aitken RJ, Nixon B, Lin M, Koppers AJ, Lee YH, Baker MA. Proteomic changes in mammalian spermatozoa during epididymal maturation. *Asian J Androl*. 2007;9:554-64.
18. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosowski A, Menezo Y, Barak Y. Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF-ICSI outcome. *J Androl*. 2002;23:1-8.
19. Elzanaty S. Association between age and epididymal and accessory sex gland function and their relation to sperm motility. *Arch Androl*. 2007;53:149-56.
20. Wilding M, Coppola G, di Matteo L, Palagiano A, Fusco E, Dale B. Intracytoplasmic injection of morphologically selected spermatozoa (IMSI) improves outcome after assisted reproduction by deselection of physiologically poor quality spermatozoa. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28:253-62.
21. Silva LF, Oliveira JB, Petersen CG, Mauri AL, Massaro FC, Cavagna M, Baruffi RL, Franco JG Jr. The effects of male age on sperm analysis by motile sperm organelle morphology examination (MSOME). *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;19:10:19.
22. Mahmoud AM, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelbergh I, Comhaire FH, Kaufman JM. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:179-84.
23. Bishop MW. Ageing and reproduction in the male. *J Reprod Fertil Suppl*. 1970;12:65-87.
24. Honoré LH. Ageing changes in the human testis: a light-microscopic study. *Gerontology*. 1978;24:58-65.
25. Meacham RB, Murray MJ. Reproductive function in the aging male. *Urol Clin North Am*. 1994;21:549-56.
26. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res*. 1995;43:25-8.
27. Fonda SJ, Bertrand R, O'Donnell A, Longcope C, McKinlay JB. Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts Male Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:385-90.
28. Harris ID, Fronczak C, Roth L, Meacham RB. Fertility and the aging male. *Rev Urol*. 2011;13:184-90.
29. James AM, Murphy MP. How mitochondrial damage affects cell function. *J Biomed Sci*. 2002;9:475-87.
30. Desai N, Sabanegh E Jr, Kim T, Agarwal A. Free radical theory of aging: implications in male infertility. *Urology*. 2010;75:14-9.
31. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *Am J Reprod Immunol*. 2008;59:2-11.
32. Cocuzza M, Athayde KS, Agarwal A, Sharma R, Pagani R, Lucon AM, Srougi M, Hallak J. Age-related increase of reactive oxygen species in neat semen in healthy fertile men. *Urology*. 2008;71:490-4.
33. Wei YH, Ma YS, Lee HC, Lee CF, Lu CY. Mitochondrial theory of aging matures--roles of mtDNA mutation and oxidative stress in human aging. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2001;64:259-70.
34. Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol*. 2007;33:603-21.
35. Luo L, Chen H, Trush MA, Show MD, Anway MD, Zirkin BR. Aging and the brown Norway rat Leydig cell antioxidant defense system. *J Androl*. 2006;27:240-7.
36. Paniagua R, Amat P, Nistal M, Martin A. Ultrastructure of Leydig cells in human ageing testes. *J Anat*. 1986;146:173-83.
37. Terman A, Gustafsson B, Brunk UT. The lysosomal-mitochondrial axis theory of postmitotic aging and cell death. *Chem Biol Interact*. 2006;163: 29-37.
38. Squier TC. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Exp Gerontol*. 2001;36:1539-50.
39. Herriot R, Walker F. Age-related deposition of amyloid P component in normal human testis. *J Pathol*. 1989;157:11-4.
40. Fujisawa M, Tanaka H, Tatsumi N, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Telomerase activity

- in the testis of infertile patients with selected causes. *Hum Reprod.* 1998;13:1476-9.
41. Yashima K, Maitra A, Rogers BB, Timmons CF, Rathi A, Pinar H, Wright WE, Shay JW, Gazdar AF. Expression of the RNA component of telomerase during human development and differentiation. *Cell Growth Differ.* 1998;9:805-13.
 42. Haendeler J, Hoffmann J, Diehl JF, Vasa M, Spyridopoulos I, Zeiher AM, Dimmeler S. Antioxidants inhibit nuclear export of telomerase reverse transcriptase and delay replicative senescence of endothelial cells. *Circ Res.* 2004;94:768-75.
 43. Zhu H, Fu W, Mattson MP. The catalytic subunit of telomerase protects neurons against amyloid beta-peptide-induced apoptosis. *J Neurochem.* 2000;75:117-24.
 44. Zubkova EV, Robaire B. Effects of ageing on spermatozoal chromatin and its sensitivity to in vivo and in vitro oxidative challenge in the Brown Norway rat. *Hum Reprod.* 2006;21:2901-10.
 45. Colin A, Barroso G, Gómez-López N, Duran EH, Oehninger S. The effect of age on the expression of apoptosis biomarkers in human spermatozoa. *Fertil Steril.* 2010;9:2609-14.
 46. Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, Arnheim N, Tiemann-Boege I, Jabs EW, Glaser RL, Pearson FS, Evenson D. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:9601-6.
 47. Martin RH, Rademaker AW. The effect of age on the frequency of sperm chromosomal abnormalities in normal men. *Am J Hum Genet.* 1987;41:484-92.
 48. Slotter ED, Marchetti F, Eskenazi B, Weldon RH, Nath J, Cabrerós D, Wyrobek AJ. Frequency of human sperm carrying structural aberrations of chromosome 1 increases with advancing age. *Fertil Steril.* 2007;87:1077-86.
 49. Luetjens CM, Rolf C, Gassner P, Werny JE, Nieschlag E. Sperm aneuploidy rates in younger and older men. *Hum Reprod.* 2002;17:1826-32.
 50. Brahem S, Mehdi M, Elghezal H, Saad A. The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:425-32.
 51. Adkins RM, Thomas F, Tylavsky FA, Krushkal J. Parental ages and levels of DNA methylation in the newborn are correlated. *BMC Med Genet.* 2011;12:47.
 52. Yip BH, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. *Int J Epidemiol.* 2006;35:1495-503.
 53. Weiss-Salz I, Harlap S, Friedlander Y, Kaduri L, Levy-Lahad E, Yanetz R, Deutsch L, Hochner H, Paltiel O. Ethnic ancestry and increased paternal age are risk factors for breast cancer before the age of 40 years. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16:549-54.
 54. Choi JY, Lee KM, Park SK, Noh DY, Ahn SH, Yoo KY, Kang D. Association of paternal age at birth and the risk of breast cancer in offspring: a case control study. *BMC Cancer.* 2005;31;5:143.
 55. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S. Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2006;108:369-77.
 56. Slama R, Bouyer J, Windham G, Fenster L, Werwatz A, Swan SH. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol.* 2005;161:816-23.
 57. De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age: are the risks of infecundity and miscarriage higher when the man is aged 40 years or over? *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2005;53:247-55.
 58. Luna M, Finkler E, Barritt J, Bar-Chama N, Sandler B, Copperman AB, Grunfeld L. Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients. *Fertil Steril.* 2009;92:1772-5.
 59. Mathieu C, Ecochard R, Bied V, Lornage J, Czyba JC. Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. *Hum Reprod.* 1995;10:1090-7.

Üremeye Yardımcı Tedavi için Sperm Elde Etme Yöntemleri

*Dr. Mazhar Ortaç, Dr. Murat Dinçer,
Dr. Emre Salabaş, Dr. Mohammed Khodr, Dr. Ateş Kadioğlu*

Giriş

Sperm elde etme yöntemleri azoospermik olan infertil erkeklerde yardımcı üreme yöntemleri için testisten ya da epididimden sperm elde etmek için kullanılan yöntemlerdir (1). Bu yöntemler, obstrüktif azoospermi (OA) ve obstrüktif olmayan azoospermi (NOA) saptanan infertil erkeklerde uygulanabilmektedir (2). Epididimal sperm kullanılarak yapılan invitro fertilizasyon (IVF) ile ilk gebelik 1985 yılında, OA olan erkeklerde, testisten alınan sperm ile yapılan intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) sonucu ilk gebelik ise 1993'te bildirilmiştir (3). Yine aynı yıl, NOA'lı erkeklerin testis biyopsi örneklerinde sperm olduğu gösterilmiştir. Daha sonra, TESE (Testiküler sperm ekstraksiyonu) ile 1995'te NOA'lı erkeklerde sperm elde edilebilmiştir (4).

Genel olarak testis ve epididimden sperm elde etme yöntemleri şunlardır;

1. Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)
2. Mikro-cerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)
3. Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA)
4. Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE)

5. Mikro-cerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE)

Azoospermik Hastanın Değerlendirilmesi

Azoospermi, santrifij edilmiş en az iki semen analizinde spermatozoa saptanmasıdır. Normal populasyonda, erkeklerin %1'inde görülürken infertil erkeklerin yaklaşık %10-15'inde görülmektedir. Azoospermi saptanan infertil erkeklerin %40'ında OA, %60'ında ise NOA saptanmaktadır (5). Azoospermi saptanan hastalarda, OA ve NOA ayırımı yapmak önemlidir. Hastaların tıbbi öyküsü, fizik muayene, 2 semen analizi ve hormon profili [Folikül uyarıcı hormon (FSH), Testosteron] başlangıç değerlendirme için yeterlidir. Sadece bu verilerle, hastaların yaklaşık %90'nında azoospermi tipi belirlenebilmektedir (6). OA saptanan hastaların çoğunda düzeltilebilir patolojiler mevcut iken, NOA saptanan olgularda ise gebelik ancak yardımcı üreme yöntemleri ile mümkün olmaktadır. OA'de, spermatogenez intakt iken epididim ve ejakülatuar kanallar arasında herhangi bir yerde mekanik obstrüksiyon bulunmaktadır. Vazektomi, enfeksiyonlar, skrotal, pelvik ya da bazı abdominal girişimler ve trav-

ma OA'nin en sık kazanılmış nedenleridir (7). Kistik fibrozis, konjenital vaz deferens agenezisi, ejakülatuar ya da prostatik kanal kistleri ise en sık karşılaşılan konjenital OA nedenleridir (7-8). NOA ise çevresel bazı toksinlerin, ilaçların, genetik ve konjenital anomalilerin, varikosel ve idiyopatik kaynaklı olabilecek değişik derecelerde testiküler sperm üretiminin bozulması sonucu oluşan tablodur (7-9). OA olan hastalarda, genellikle normal testis hacmi ile beraber normal hormon profili saptanır. Fizik muayenede, seminal vezikül ya da epididim genellikle dilate saptanırken, semen analizinde düşük volüm (<1.5 cc), asidik azoospermik ejakülat (pH <7.0), düşük fruktoz, epididimal kalınlaşma ile vaz deferensin palpe edilememesi OA için patognomoniktir (5-9). NOA olan olgularda ise genellikle artmış FSH ve normal-azalmış testosteron değerlerine düşük testis volümleri eşlik eder. Spermatogonium sayısının normal olduğu fakat spermatozoid ya da spermatid düzeyinde komplet blokaj olan durumlarda FSH normal sınırlarda olabilmektedir. Fizik muayenede, NOA yapan etyolojiye göre bulgular saptanabilir (Klinefelter sendromu). Semen volümü normal-artmış ya da azalmış olabilir.

Yukarıda sayılan durumların aksine, bazı hastalar, normal testis hacmi, semen volümü ve hormon profilinde olup hem OA hemde NOA saptanabilmektedir. Testis biyopsi patolojisi OA olan hastalarda normal spermatogenez, NOA olan hastalarda ise hipospermatogenez, matürasyon arresti ve Sertoli Cell Only olarak saptanmaktadır (10).

Sperm Elde Etme Yöntemleri

1. Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA)

PESA, ilk defa Craft ve arkadaşları tarafından 1994 yılında, ICSI uygulanacak

hasta grubu için tanımlanmıştır (11). Minimal invaziv, hızlı, kolay ve ucuz olması yöntemin avantajları olarak görülürken, yeterli materyal aspire edilememesi dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (12). Bu şartlarda, testiküler ya da açık epididimal biyopsi alınabilir. PESA'nın tartışılan bir yönü ise testiküler sperme göre daha az kaliteli sperm elde edilmesidir. Fakat yapılan çalışmalarda, epididimal ya da testiküler spermın fertilizasyon ve gebelik açısından bir farkının olmadığı gösterilmiştir (13). Bu yöntemde, teknik olarak önce testis hazırlanır ve lokal anestezi uygulanır. Dominant olmayan elle epididim lokalize edilerek 23 G ve 10 ml iğne, epididim içine gelecek şekilde batırılır ve 5 ml negatif basınçla aspirasyon yapılır. Gelen materyal hızlı bir şekilde laboratuara gönderilmelidir. Vasküler yaralanma ve hematoma gelişme oranlarının diğer yöntemlere göre daha yüksek olması ve yeterli sperm elde edilememesi nedeniyle tercih edilmeyen bir yöntem olarak kalmıştır.

2. Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)

MESA, ilk olarak 1986 yılında Temple-Smith tarafından tanımlanmıştır (14). Epididimal ya da vaz deferens obstrüksiyonu olan hastalarda genel veya lokal anestezi ile uygulanabilirken, mikrotekse'de olduğu gibi mikroskop ve mikrocerrahi yetenek gerektirir. MESA için en uygun hasta grubu, rekonstrüksiyona uygun olmayan konjenital vaz deferens agenezisi saptanan hasta grubudur. Teknik olarak, testise uygulanacak 2-3 cm transvers inizyonla epididime ulaşılır. Epididim, mikroskop altında x16-x25 büyütme ile incelenir ve epididimal tunika sedef renkli dilate tubüllerin üzerinden açılır. Motil sperm bulunduktan sonra

epididimal sıvı mikropipet yardımı ile alınır. Epididimal sıvının alınmasında negatif basınç uygulaması, bu sırada epididim mukozası zarar görebileceğinden tercih edilmez. Testis ve epididim nazikçe komprese edilip gelen sıvı miktarı artırılabilir. Bu yöntemle, 10-20 µl epididimal sıvı elde edilebilir. MESA ile genellikle hem sperm dondurma hemde IVF/ICSI için yeterli sperm alınabilmektedir (~ 1 milyon sperm). MESA sonucu motil sperm elde edilemeyen olgulara ise TESA ya da TESE yapılmalıdır (15). MESA yöntemi ile sperm elde etme oranı %90'ı aşmaktadır. Ortalama 40 milyon/ml sayı ve %13-29 motilite ile sperm elde edilebilirken, bu spermler ile gebelik oranları %14-66 ve doğum oranları ise %25-36'dır (16). MESA sonrası gebelik oranlarında sperm kalitesi kadar ICSI siklusu ile senkronizasyonu da önemlidir. Bu amaçla, sperm dondurma işlemi kullanılmaktadır. Birçok çalışmada, canlı sperm ile dondurulmuş sperm arasında fertilizasyon, gebelik ve canlı doğum arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir (17). OA olan hastalarda, epididimal ve testiküler sperm arasında ICSI başarısı açısından bir fark bulunmadığı anlaşılmaktadır (18).

3. Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA)

Lokal anestezi altında, spermatogenezin normal olduğu hastalarda uygulanabilen sperm elde yöntemidir. Belker ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve her iki azospermi grubunda da uygulanabilen sperm elde etme yöntemidir (19-20). Fakat, mikro-TESE uygulamasından sonra sadece OA olan hastalarda tercih edilmektedir. Skrotal ciltten iğnenin testis içine batırılıp aspirasyonu yöntemine dayanır. Genellikle 20G, 1.5-inç iğne ile

testisin üst polünün anteromedial ya da anterolateral kısmından aspirasyon yapılır. Bu kısım, testisin vaskülarizasyonunun en az olduğu alandır. Bazı girişimlerde, sperm dondurma için yeterli materyal elde edilemeyebilirken, IVF/ICSI için genellikle yeterli sperm elde edilir (20) TESA ile OA olan hastalarda %100 ve NOA olan hastalarda ise %27 oranında sperm elde edilmektedir. NOA hastalarda ise tekrarlayan girişimlerle bu oran arttırabilir (21). Yeterli sperm elde edilememesi ile hematoma ve damar yaralanma riski nedeniyle tercih edilmeyen bir yöntemdir.

4. Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE)

NOA'de, testiste sperm üretiminin heterojen dağılımı nedeni ile testisin farklı bölgelerinden örnek almak, bir testiste sperm bulunmadığında diğer testise geçmek gereklidir (22). Konvansiyonel TESE ile %36 oranında sperm elde etme başarısı vardır. Ostad ve arkadaşlarının NOA'si olan hastalarda yaptığı bir çalışmada, tek biyopsi ile hastaların %23'ünde sperm bulunurken, multipl biyopsi ile bu oranın arttığı gösterilmiştir (23).

5. Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (m-TESE)

İlk olarak 1998 yılında, Schlegel ve arkadaşları tarafından NOA'si olan erkeklerde mikroskop kullanılarak TESE işlemi ile sperm elde edilmiştir (24). Mikro-TESE konvansiyonel TESE'ye göre uzun öğrenme eğrisi, operasyon süresinin uzun olması ve mikroskop kullanma yeteneği gerektirmesi ile farklılık göstermektedir. Teknik olarak genel veya rejional anestezi altında, skrotum orta hattında 4 cm insizyon yapılarak dartos

ve tunika vaginalis açılıp testise ulaşılır. Testis doğurtulduktan sonra, operasyon mikroskopu yardımı ile x6-8 büyütme altında, tunika albunigea antimezentrik bölgede avasküler bölgeler tanımlanarak transvers olarak açılır. Testis damarları ön yüzde transvers olarak seyrettiğinden transvers insizyon ile damar hasarı daha az olmaktadır. Ancak, dokuların incelenmesi için daha geniş yüzey elde edildiğinden longitudinal insizyon yapılabilir. Daha sonra, x15 veya x25 büyütme altında, testis parankimi incelenir. Spermatogez olan tübüller diğerlerine göre daha geniş, opak ve beyaz olarak görülür. Mikroskop altında, küçük parçalarla (5-10 mg) tübüller alınır. Anatomik olarak, proksimal epididimden sperm alınması tercih edilmelidir. Proksimal epididimden alınan spermin daha kaliteli olduğu ve gebelik oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (25). Başlangıçta alınan örnekte sperm bulunamazsa ayrıntılı arama işlemi her iki testiste yapılmalıdır. Mikroskop ile yapılan işlemin diğer bir avantajı gereksiz testis dokusu alınmaması ve damarların korunarak kanamaya bağlı komplikasyonların önlenmesidir. Başarılı bir mikro-TESE işlemi için en az bir spermatozoa elde edilmelidir (26).

Mikroskopik TESE'de sperm bulma oranının yüksek olmasının yanında daha az dokuyla daha fazla miktarda sperm elde edilebilmektedir. Yöntemin tek dezavantajı, operasyon süresinin daha uzun oluşu ve mikroskop gerekliliğidir. Geniş seminifer tübüllerde sperm bulma olasılığının daha yüksek olduğu, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27). NOA'de, mikro-TESE sırasında tübüllerin çapı mikrometre ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Buna göre, sperm bulmada seminifer tübül çapının sınır değeri

%86 sensitivite ve %74.4 spesifisite ile 110 mikron olarak belirlenmiştir. Eğer, seminifer tübül çapı 300 mikron ve üzerinde ise tek tübül biyopsisinin sperm elde etmede yeterli olacağı bildirilmiştir. Sperm elde etme oranı tübül çapı 300 mikron ve üzerinde iken %84 ve 300 mikronun altında iken %36 olarak bildirilmiştir (28).

Komplikasyonlar

Sperm elde etmek için yapılan girişimlerden sonra ortalama olarak %0-70 arasından komplikasyon görülmektedir. En çok karşılaşılan komplikasyonlar, ağrı, şişlik, infeksiyon, hidrosel ve hematodur (29). Komplikasyon oranı, uygulanan tekniğe bağlıdır. Özellikle PESA ve TESA yöntemlerinde, hematoma ve vasküler hasar riski fazladır. Bu yöntemlerde, %6.7 oranında tübüller ve vasküler hasar görülebilmektedir. İntratestiküler hematoma ise genellikle, TESE sırasında görülürken, çoğunlukla kendiliğinden çözülür. Mikro-TESE'nin komplikasyon oranları, makroskopik yöntemlere göre daha düşüktür. TESE sonrası komplikasyonların değerlendirildiği bir çalışmada, akut ve kronik komplikasyonlar mikro-TESE yönteminde, anlamlı olarak daha az bulunmuş ancak her iki grupta da kalıcı devaskularizasyon saptanmamıştır (30). Konvansiyonel ve mikroskopik yöntemlerde, komplikasyon (Hematoma, inflamasyon, fibrozis) oranları sırası ile 3. ayda %80 ve %40 ($p=0.001$), 6. ayda ise %25 ve %10 ($p=0.04$) olarak bildirilmiştir. Her iki yöntemle de operasyon sonrası 3. ve 6. aylarda serum testosteron düzeyinde anlamlı düşüş (%20) olmaktadır. Ancak, testosteron düzeyi 12. ayda operasyon öncesi düzeyin %85'ine, 18. ayda ise %95'ine ulaşmaktadır. Testosteron seviyesinin

Tablo 1. Sperm elde yöntemlerinin genel özellikleri ile karşılaştırılması

Yöntemler	Avantajları	Dezavantajlar
PESA	Lokal anestezi, Motil sperm elde etme Mikrocerrahi gerektirmez	Hematom-ağrı Vasküler yaralanma riski Yeterli sperm elde edilemeyebilir
MESA	Düşük komplikasyon oranı Motil sperm elde etme Dondurma için yeterli sperm eldesi	Mikrocerrahi beceri gerektirmesi NOA endikasyonu yok Genel-Rejyonel anestezi
TESA	Mikrocerrahi gerektirmez Lokal anestezi	Daha az sayısa sperm NOA kötü sonuç Hematom, ağrı, vasküler hasar
TESE	Yeterli sperm elde edilebilir OA ve NOA'de uygulanabilir m-TESE'ye ore düşük sperm elde etme oranı	Testis fonksiyonları etkilenebilir. Invaziv Genel-Rejyonel anestezi
m-TESE	NOA en iyi sonuç Düşük komplikasyon	Mikrocerrahi beceri gerektirmesi Invaziv Genel-Rejyonel anestezi

PESA: Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu

MESA: Mikroepididimal Sperm Aspirasyonu

TESA: Testiküler Sperm Aspirasyonu

TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

m-TESE: Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

normal düzeyine ulaşması ile yöntemler arasında farklılık bulunmamaktadır (26). Tablo 1'de sperm elde yöntemleri genel özellikleri ile karşılaştırılmıştır.

MikroTESE-TESE Karşılaştırma

Sperm Bulma Oranları

Mikro-TESE ile ilgili ilk başarılı sonuçlar, 1999 yılında, NOA tanılı hastalarda gösterilmiştir. Yirmi iki hastaya yapılan standart multipl biyopsiler ile 27 hastaya uygulanan mikro-TESE işleminde sperm bulma oranları sırasıyla %45 ve %63 olarak gösterilmiştir (31). Daha sonra konvansiyonel TESE ile karşılatırmalı birçok çalışmada, mikro-TESE'nin sperm bulma oranları açısından üstünlüğü gösterilmiştir (Tablo 2). Ayrıca,

konvansiyonel TESE sonrası sperm bulunmayan hastalara yapılan mikro-TESE işleminde %44 oranında sperm bulunabilmektedir (32). Tek testis biyopsi sonucu sperm bulunamayan hastalara, sonradan yapılan mikro-TESE işleminde sperm bulma oranı %51 iken, 3 veya 4 biyopsi sonucu negatif olan hastalarda bu oran %23 olarak gösterilmiştir (33). Ramasamy ve arkadaşlarının geniş olgu sayısına sahip bir çalışmasında (n: 792), mikro-TESE ile sperm bulma oranı %60 olarak tespit edilmiştir (34).

NOA'si Olan Olgularda Sperm Elde Etmede Prediktif Faktörler

Obstrüktif olmayan azospermide, testis hacmi, serum FSH düzeyi, serum inhibin B düzeyi ve hastanın yaşı ile sperm

Tablo 2. Mikro-TESE-Konvansiyonel TESE sperm bulma oranları

Araştırmacı	Hasta sayısı	Konvansiyonel TESE (%)	m-TESE (%)
Schlegel-99	27	45	63
Amer-2000	100	30	47
Okada-2002	74	16.7	44.6
Tsujimura-2002	56	35.1	42.9
Tsujimura-2004	180	-	44.4
Ramasamy-2005	460	32	57
Mulhall-2005	48	45	50
Ramasamy-2009	792	-	60
Ishikawa-2010	150	-	42
Ralph D-2012	276	-	50

TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

mikro-TESE: Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

bulma oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (9,34,35,37). Ancak, yapılan çalışmalarda, hasta yaşı, Klinefelter sendromu olanlarda sperm elde etmede prediktiftir. Yaşı 32 altında olan KS'lu infertil erkeklerde sperm bulma oranı anlamlı olarak artmaktadır (36).

TESE işleminde sperm bulma oranlarını etkileyen faktörler şunlardır;

a. Cerrahi Öğrenme Eğrisi: Mikro-TESE işleminde, başlangıca göre sperm bulma oranının artması öğrenme eğrisinin tamamlanmasına bağlıdır. Yapılan bir çalışmada, m-TESE yapılan ilk 50 vakada sperm elde etme oranı %32 iken sonraki 50 vakada %44, son 50 vakada ise %48 olarak gösterilmiştir (38). Bu çalışmadan çıkarılacak sonuçla mikro-TESE sonuçları ilk 50 vakadan sonra istatistiksel olarak artmaktadır. Ayrıca embriyoloğun sperm bulma ile ilgili tecrübesi de bu oranları etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada operasyon sırasında sperm bulunamayan hastaların %7'inde la-

boratuarda sperm bulunabildiği gösterilmiştir (39).

- b. TESE Süresi:** Mikro-TESE'nin operasyon süresi için cut-off bir değer yoktur. Mikro-TESE için operasyon süresi en az 120 dk olmalıdır. Fakat, operasyon süresi uzadıkça sperm bulma oranları artmaktadır. Operasyon süresinin 4 saati geçmesi durumunda %37 hastada sperm bulunabilmektedir (40).
- c. Testis Histopatolojisi:** NOA'lı erkeklerde sperm elde etmede en önemli prediktif faktör testis histolojisidir. Histopatolojisi Sertoli cell only saptanan hastalarda m-TESE ile %22.5 oranında sperm bulunurken, konvansiyonel TESE ile %13, hipospermatogenez saptanan hastalarda ise sırasıyla %90 üzerinde ve %76.9 oranında sperm elde edilmiştir (41). Okada ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada testis patolojisi hipospermatogenez, matürasyon arresti ve Sertoli cell only saptanan hastalarda mikro-TESE ile sırasıyla %100, %75 ve %33.9 olarak sperm bulma oranları

Tablo 3. Testis histolojisi-Genel sperm bulma oranları (44)

Histoloji	Sperm elde etme oranı (%)
Hipospematogenez	79-100
Maturasyon arresti(erken)	56
Maturasyon arresti(geç)	94
Sertoly cell only	5-24

elde edilmişken, konvansiyonel TESE ile matürasyon arresti ve Sertoli cell only saptanan hastalarda %37.5 ve %6.3 başarı elde edilmiştir (42). Abdel Raheem ve arkadaşlarının 219 hastayı içeren çalışmasında, testis histolojisi hipospematogenez olanlarda %94, matürasyon arresti olanlarda %56 ve Sertoli cell only saptananların %24'ünde testisten sperm elde edilmiştir (43) (Tablo 3,4).

Genetik Anomaliler/m-TESE

Klinefelter Sendromu (KS)

Klinefelter sendromu infertil erkeklerde en sık görülen seks kromozom anomalisidir. Prevalansı 1/660 olan KS, sık olarak hipogonadizm ve infertiliteye neden olmaktadır (45). KS'lu hastaların %80'inde non-mozaik tip (47 XXY) görülürken, geri kalan %20 hastada ise 47 XXY/46 XY mozaizim seks kromozomu

saptanmaktadır. Hormon profilinde genellikle T düzeyi düşük, FSH ve LH düzeyleri ise yüksek olarak saptanırken, testis patolojisi sıklıkla skleroz ve seminifer tübülerde hyalinizasyon ve Sertoli cell only olarak saptanmaktadır.

Non-mozaik KS'lu infertil erkeklerde, TESE ile ilk defa sperm 1996 yılında elde edilmiştir (46). Tournaye ve arkadaşları 9 mozaik KS'lu hastanın 4'ünde (%44.4) TESE ile sperm elde ederken (47), Reubinnoff ve arkadaşları tarafından ise 6 hastanın 4'ünde (%57.1) testiküler aspirasyon ile testisten sperm elde edildiği bildirilmiştir (48). Daha sonra yapılan çalışmalarda, Schiff ve arkadaşları tarafından mozaik KS içeren grupta, %69 oranında, Ishikawa ve arkadaşlarının yaptığı ve sadece non-mozaik hastaların dahil edildiği çalışmada ise %52.4 oranında sperm elde edildiği bildirilmiştir (38-49). KS olan erkeklerde sperm bulma oranını operasyon öncesi saptanan

Tablo 4. Testis histolojisine göre sperm bulma oranları

	N	Sperm elde etme oranı%	SCOS%	MA%	HS%
Okada-2002	74	44.6	33.9	75	100
Tsujimara-2002	56	42.9	22.5	75	100
Ramasamy-2005	460	57	41	44	81
Colpi-2009	28	48.3	27.5	85.7	100
A Raheem-Ralph-2012	276	50	24	37	94
Kalsi-Mınhas S-2012	100	50	42.85	26.6	75.86

testosteron seviyesi etkilemektedir. Yakın zamanda Ramasamy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, medikal tedavi ile testosteron seviyesi 250 ng/dl ve üzerinde tutulan hastalarda sperm bulma oranı %77 olarak saptanırken, 250 ng/dl altında olan grupta ise %55 olarak saptanmıştır (50).

Y Kromozom Delesyonları

Obstrüktif olmayan azospermik olgularda sperm elde etmede diğer bir prediktif parametre Y kromozom mikrodelesyonlarıdır. Y kromozomunun kısa kolunda spermatogenez ile ilgili olan AZFa, b ve c olmak üzere başlıca 3 bölge bulunmaktadır. AZF bölgelerinde meydana gelen delesyonlar fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir. Y kromozomu mikrodelesyonlarının azospermik erkeklerdeki sıklığı %8-12 iken oligozoospermik erkeklerde ise %3-7'dir. AZF gen delesyonu, sperm konsantrasyonu 5 milyon/ml'nin üzerinde olan hastalarda oldukça nadirdir (%0.7). AZFc delesyonu en sık görülen tip iken (%65-70) sırasıyla AZFb ve AZFb+c ya da AZFa+b+c delesyon tipleri görülmektedir. AZFa delesyonu ise oldukça nadirdir (%5). Genel olarak AZFa delesyonu, Sertoli cell only sendromu ile AZFb delesyonu matürasyon arresti ile AZFc delesyonu ise hipospermatogenez ile ilişkilendirilebilir. Komplet AZFc delesyonunda ise azospermiden oligozoospermiye kadar değişen sperm parametreleri görülebilir (9). AZFc delesyonu varlığında, ejakülatta sperm bulunabildiği (%9.7), azospermik kalan hastalarda ise testisten sperm elde oranlarının normal genetik yapıda olan NOA hastalarına göre daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (%71.4'e karşılık %48.8). Bu nedenle, AZFc delesyonu, NOA hastalarında sperm elde etmede pozitif prediktif bir faktördür. Ayrıca,

AZFc delesyonu olan hastalarda, ICSI ile gebelik oranlarının da daha yüksek olduğu görülmüştür (%66.7'ye karşılık %48.4) (51). Ancak, AZFa ve AZFb delesyonlarının sperm eldesinde kötü prognostik faktörler olduğu bilinmektedir. Komplet AZFa ve AZFb delesyonunda sperm bulunamazken parsiyel AZFa ve AZFb delesyonlarında sperm bulunabilmektedir. AZF delesyonlarında sperm bulunursa fertilizasyon ve gebelik elde edilebilirken, AZF delesyonunun doğacak erkek çocuğa geçebilme ihtimali vardır. Bu hastalara, preimplantasyon genetik tanı için danışmanlık önerilmelidir. Parsiyel AZFc delesyonu gr/gr, b2/b3 ve b1/b3 denilen 3 ayrı subdelesyon içermektedir. En sık görülen tip gr/gr delesyonudur (52).

AZFc parsiyel delesyonu saptanan infertil hastalarda, spermatogenez azospermiden-oligoospermiye kadar değişik derecelerde etkilenebilir. Bununla ilişkili olarak, Schelegel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, gr/gr parsiyel AZFc delesyonu saptanan 22 azospermik hastaya uygulanan mikro-TESE işleminde %64 oranında sperm edildiğini ve bu oranın normal genetik yapıda olan NOA hastalar ile benzer olduğunu bildirmişlerdir (53). Ayrıca, AZFc parsiyel delesyonu, sonraki nesillerde komplet AZFc delesyonu için de bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. Yeni tip Y kromozom delesyonu olan gr/gr delesyonu, AZFc bölgesinde tanımlanmıştır (54). Bu delesyon, AZFc bölgesinin yarısının mutasyonu ile ilgilidir. Gr/gr delesyonu, oligozoospermi riskini yaklaşık olarak 8 kat arttırırken (OR = 7.9, %95 CI: 1.8-33.8; p < 0.001), oligozoospermik erkeklerin %4'ünde saptanmıştır. Rutin olarak infertil erkeklerde analizi henüz tartışmalı olan gr/gr delesyonunun bölgesel ve/veya bazı etnik popülasyonlarda bakılması önerilmektedir (55-56).

Mikro-TESE Öncesi Hormonal Tedavi

NOA'si olan hastalarda, mikro-TESE öncesi hormonal tedavi (T-FSH) başlanması tartışmalıdır. Özellikle, preoperatif hormon değeri normal sınırların altında saptanan hasta grubunda tedavinin faydalı olabileceğini gösteren çalışmaların yanında bunun aksini belirten görüşler de bulunmaktadır. Yakın zamanda, preoperatif dönemden 3 ya da 6 ay önce başlanan klomifen sitrat tedavisinin mikro-TESE başarısını artırdığı gibi ejakülatta sperm elde edilmesini de sağlayabileceği bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur. Buna göre, Hussein ve arkadaşlarının yaptığı, daha önce patolojisi bilinen ve Sertoli cell only sendromlu olguların çıkarıldığı bir çalışmada, hastalara TESE öncesi klomifen sitrat başlanmıştır. Bu çalışmada, tedaviye cevap veren hastaların %64.3'ünde ejakülatta sperm elde edildiği kalan hastaların ise tamamında mikro-TESE ile sperm elde edildiği bildirilmiştir (57). Yine aynı araştırmacı grubunun yaptığı 612 olgulu yeni bir çalışmada, NOA patolojisi olan hastanın 496'sına klomifen sitrat tedavisi başlanmıştır. Klomifen sitrat tedavisi sonrası ejakülatta sperm elde edilemeyen hastalara mikro-TESE işlemi yapılırken kalan hastalara (n=116) ise direkt mikro-TESE uygulanmıştır. Tedavi başlanan hastalara FSH cevabına göre tedaviye hMG (Human Menopozal Gonodotropin) eklenmiş ve maksimum tedavi süresi 9 ay olarak belirtilmiştir. Tedavi alan hastaların 54'ünde (%10.9) ejakülattan sperm elde edilirken, mikro-TESE sonrası sperm elde etme oranı ise %57 olarak gösterilmiştir. Tedavi almayan grupta ise mikro-TESE başarısının %33.6 olduğu tespit edilmiştir (58). Yakın zamanda yapılan ve hormonal tedavi ile sonuç alınabileceğini gösteren

başka bir çalışmada ise mikro-TESE işleminde sperm elde edilemeyen 48 hasta iki gruba ayrılarak 28'ine hCG stimülasyonu sonrası, diğer hasta grubuna (26) ise herhangi bir tedavi verilmeden ikinci mikro-TESE işlemi yapılmıştır. Tedavi grubunda, 6 hastada (%21) sperm elde edilirken, kontrol grubunda ise hiçbir hastada sperm bulunamamıştır. Sperm bulunan hastaların 4'ünün birinci TESE patolojisinde hipospermatogenez tespit edilirken ikisinde ise matürasyon arresti saptanmıştır. Özellikle testis patolojisi hipospermatogenez olan hastalarda, preoperatif olarak başlanan hCG'nin sperm bulma oranlarını arttırdığı belirtilmektedir. Literatürde benzer çalışmalarda, preoperatif hormonal tedavinin özellikle düşük testosteron seviyesi olan, testis histolojisi hipospermatogenez ve matürasyon arresti saptanan olgularda mikro-TESE başarısını artırılabilceği gösterilmiştir (59).

Tüm bu çalışmaların aksine, Schlegel ve arkadaşları 348 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada preoperatif testosteron seviyesi 300 ng/dl altında olan ve hormonal tedavi (testolakton-klomifen sitrat-hCG) alan olguları testosteron seviyesi 300 ng/dl üstünde olup tedavi almayan olgularla karşılaştırmışlardır. Buna göre yukarıdaki iki grup için yaptıkları mikro-TESE işleminde sperm bulma oranlarını sırasıyla %52 ve %56 (p=0.29) olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca, testosteron seviyesi 300 ng/dl altında olup tedavi almayan grup ile hormonal tedaviye cevap veren ve cevap vermeyen hasta grupları arasında sperm bulma, gebelik ve canlı doğum oranları arasından bir farkın olmadığı gösterilmiştir (60).

Obezite-Çevresel Faktörler: Son yıllarda, obezite prevelansı giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda, obez olgu-

ların normal kilolu olanlara göre sperm sayılarının düşük olduğu gösterilmiştir (61). Ayrıca, vücut kitle indeksinin (VKİ) blastokist gelişimine etkisi olduğu ve obez hastalarda canlı doğum oranlarını azalttığı belirtilmiştir (62). Fakat, yakın zamanda Ramasamy ve arkadaşları NOA tanısı olan hastaları VKİ'ne göre (<25 kg/m², 25-30 kg/m², >30 kg/m²) 3 gruba ayırarak sperm elde etme, gebelik ve canlı doğum oranlarını karşılaştırmıştır. Yapılan analize göre her 3 grupta sperm elde etme, gebelik ve canlı doğum oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (63). Ayrıca, diğer çevresel faktörlerden sigara, alkol ve hipertansiyonun sperm elde oranlarına etkisi gösterilmemiştir.

Varikoselektomi: NOA ve varikoselektomi olan infertil erkeklerde, varikoselektomi sonrası ejakülatta sperm bulunabilmektedir (64). Özellikle, testis histolojisi hipospermatogenez ve geç matürasyon arresti olan hastalarda sperm bulunabilirken, erken matürasyon arresti ve Sertoli Cell Only sendromu olan hastalarda ise ejakülatlardan motil sperm elde edilememektedir (65). Ejakülatta sperm elde edilmesiyle ortalama %10 oranında gereksiz TESE işleminden hastalar korunmuş olup ICSI başarısı benzer saptanmıştır. Aynı zamanda, bu hasta grubuna yapılan varikoselektominin mikro-TESE başarısında arttırdığı gösterilmiştir (66). Yapılan bir karşılaştırmalı çalışmada, varikoselektomi yapılan (31) hastalarda sperm bulma oranı %60 olarak rapor edilirken, yapılmayan grupta ise (65) %38 olarak gösterilmiştir (67). Varikoselektomi sonrası NOA patolojisi olan hastalarda ejakülatlardan sperm elde etme ya da mikro-TESE başarısını etkileyen en önemli parametre testis histolojisi olarak bilinmektedir. Testis histolojisinde hipospermatogenez ve

geç matürasyon arresti saptanması sperm elde etme başarısını artırırken, diğer durumlarda etkisi yoktur.

TESE Tekrarı: TESE, tekrar edilebilir bir yöntemdir. İlk TESE ile sperm bulunduğu takdirde tekrarlayan TESE'lerde de sperm bulunma oranları yüksektir. NOA patolojisi olan (n=628) hastaların %42 sperm bulma başarısı gösterilen bir çalışmada, sperm bulunan hastalara yapılan ardışık mikro-TESE'lerde sperm bulma oranları sırasıyla 1. girişimde %74, 2. girişimde %82, 3. girişimde %100, 4.girişimde %83 ve 5 girişimde %100 olarak gösterilmiştir (68). Başarısız konvansiyonel TESE sonrası yapılan mikro-TESE'de %25-44 oranında sperm saptanabilirken, başarısız mikro-TESE sonrası yapılan ikinci mikro-TESE işleminde ise sperm bulma oranları oldukça düşüktür (%6-10). Tekrarlanan TESE'ler sonrasında elde edilen spermlemler ile sağlanan fertilizasyon ve gebelik oranları benzer bulunmuştur. TESE'nin tekrarlanması planlandığında germinal epitelin yenilenmesi, tübülüslerin şekillenmesi ve sperm elde etme başarısının artırılması için 6 ay beklenmelidir (69).

TESE Zamanlaması: TESE, ovum toplama (OPU) günü veya bir gün öncesinde yapılabilir. OPU günü veya bir gün öncesinde elde edilen spermlemler ile sağlanan fertilizasyon, gebelik ve canlı doğum oranları arasında bir fark yoktur. OPU günü yapılan TESE'de fertilizasyon, gebelik ve doğum oranları sırasıyla %61.7, %34.8 ve %26.1 olarak saptanırken, OPU'dan önceki gün ise sırasıyla %58.9, %29.2 ve %21.7 olarak saptanmıştır (70).

Kaynaklar

1. Willott GM. Frequency of azoospermia. *Fo-rensic Sci Int.* 1982;20:9-10.

2. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm Retrieval Techniques for Assisted Reproduction. *Int Braz J Urol*. 2011;37:570-83.
3. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, et al. Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *Lancet*. 1993;342:1237.
4. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patients. *J Urol*. 1989;142:62.
5. Ishikawa T. Surgical recovery of sperm in non-obstructive azoospermia-Asian Journal of Andrology. 2012;14:109-15.
6. Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev*. 2004;16:561-72.
7. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:691-700.
8. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril*. 2006;86:210-5.
9. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR. EAU Guidelines on Male Infertility. 2012.
10. American Urological Association Education and Research, Inc. The management of obstructive azoospermia: AUA best practice statement. Linthicum (MD): American Urological Association Education and Research, Inc. 2010;22.
11. Tsigotis M, Bennett V, Nicholson N, et al. Experience with subzonal insemination (SUZI) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) on unfertilized aged human oocytes. *J Assist Reprod Genet*. 1994;11:389-94.
12. Shrivastav P, Nadkarni P, Wensvoort S, et al. Percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 1994;9:2058-61.
13. Pasqualotto FF, Rossi-Ferragut LM, Rocha CC, et al. Outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic injection of epididymal and testicular sperm obtained from patients with obstructive and nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2002;167:1753-6.
14. Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, et al. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1985;2:119-22.
15. Lopushnyan NA and Walsh TJ. Surgical techniques for the management of male Infertility-Asian Journal of Andrology. 2012;14:94-102.
16. Schlegel PN, Margreiter M. Surgery for Male Infertility. *Eur Urol*. 2007;5:105-12.
17. Nudell DM, Roger JC. A-mini-micro-epididymal sperm aspiration for sperm retrieval: a study of outcomes, *Human Reproduction*. 1998;13:1260-5.
18. Gil Salom M. Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility. *Arch Esp Urol*. 2004;57:1035-46.
19. Ishikawa T. Surgical recovery of sperm in non-obstructive azoospermia-Asian Journal of Andrology. 2012;14:109-15.
20. Belker AM, Sherins RJ, Dennison-Lagos L, et al. Percutaneous testicular sperm aspiration: a convenient and effective office procedure to retrieve sperm for in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *J Urol*. 1998;160:2058-62.
21. Borges E, Braga DP, Bonetti TC, et al. Predictive factors of repeat sperm aspiration success. *Urology*. 2010;75:87-91.
22. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, ve ark. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi, Bölüm 4: Tedavi, Acar matbaacılık, İstanbul. 2004;379-599.
23. Ostad M, Liotta D, ye Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia: results of a multibiopsy approach with optimized tissue dispersion. *Urology*. 1998;52:692-6.
24. Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update*. 1998;4:439.
25. Schlegel PN. Male infertility: Evaluation and sperm retrieval. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:55-72.
26. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology*. 2005;65:1190-4.
27. Tezer M, Küçükdurmaz F, Kadioğlu A. Mikro-TESE. *Türkiye Klinikleri. J Uroloji special topics*. 2008;1:91-7.

28. Amer M, Zohdy W, Abd El Naser T, et al. Single tubule biopsy: a new objective microsurgical advancement for testicular sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2008;89:592-6.
29. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, et al. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertil Steril.* 2010;94:2157-60.
30. Amer M, Ateyah A, Hany R, et al. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up with serial ultrasound examination. *Hum Reprod.* 2000;15:653-6.
31. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.* 1999;14:131-5.
32. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2006;175:1446-9.
33. Ramasamy R, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: effect of prior biopsy on success of sperm retrieval. *J Urol.* 2007;177:1447-9.
34. Ramasamy R, Lin K, Veeck Gosden L, et al. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* 2009;92:590-3.
35. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, et al. Factors influencing the outcome of ICSI in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia: a comparative study. *Hum Reprod.* 2002;17:3114-21.
36. Ferhi K, Avakian R, Griveau JF, et al. Age as only predictive factor for successful sperm recovery in patients with Klinefelter's syndrome. *Andrologia.* 2009;41:84-7.
37. Mitchell V, Boitrelle F, Pigny P. Seminal plasma levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B are not predictive of testicular sperm retrieval in NOA: A study of 139 men. *Fertility and Sterility.* 2010;94:2147-50.
38. Ishikawa T, Nose R, Yamaguchi K, et al. Learning curves of microdissection testicular sperm extraction for non-obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2010;94:1008-11.
39. Ramasamy R, Reifsnnyder JE, Bryson C, et al. Role of tissue digestion and extensive sperm search after microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* 2011;96:299-302.
40. Ramasamy R, Fisher ES, Ricci JA, et al. Duration of microdissection testicular sperm extraction procedures: relationship to sperm retrieval success. *J Urol.* 2011;185:1394-7.
41. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, et al. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction a comparative study. *Hum Reprod.* 2002;17:2924-9.
42. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, et al. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2002;168:1063-7.
43. Raheem AA, Garaffa G, Rushwan N, et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia- *BJU Int.* doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11203.x
44. Harris SE, Sandlow JI. Sperm acquisition in nonobstructive azoospermia: what are the Options- *Urol Clin North Am.* 2008;35:235-42.
45. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:622-6.
46. Tournaye H, Liu J, Nagy PZ, et al. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum Reprod.* 1996;11:127-32.
47. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, et al. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod.* 1996;11:1644-9.
48. Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M, et al. A birth in nonmosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod.* 1998;13:1887-92.
49. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with

- Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6263-7.
50. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, et al. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol.* 2009;182:1108-13.
 51. Stahl P, Masson P, Schlegel PN, et al. A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertility and Sterility.* 2010;94:1753-6.
 52. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, et al. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* 2011;17:197-209.
 53. Stahl PJ, Mielnik A, Schlegel PN, et al. Diagnosis of the gr/gr Y Chromosome Microdeletion Does Not Help in the Treatment of Infertile American Men. *Journal of Urology.* 2011;185:233-37.
 54. Repping S, Skaletsky H, Brown L, et al. Polymorphism for a 1,6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet.* 2003;35:247-51.
 55. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, et al. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17:197-209.
 56. Navarro-Costa P, Goncalves J, Plancha CE. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroad between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update.* 2010;16:525-42.
 57. Hussein A, Ozgok Y, Ross L. Clomiphene administration for cases of NOA: a multicenter study. *J Androl.* 2005;26:787-91.
 58. Hussein A, Ozgok Y, Ross L. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int.* 2012; doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11485.x.
 59. Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, et al. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2012;27:331-9.
 60. Reifsnnyder JE, Ramasamy R, Hussein J, et al. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2012;188:532-6.
 61. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N. BMI in relation to semen quality and reproductive hormone among 1558 Danish men. *Fertil Steril.* 2004;82:863-70.
 62. Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M. Paternal BMI is associated with decreases blastocyst development and reduce live birth rate following ART. *Fertil Steril.* 2011;95:1700-4.
 63. Ramasamy R, Bryson C, Reifsnnyder JE. Overweight men with nonobstructive azoospermia have worse pregnancy outcomes after micro-TESE. *Fertil-Steril-2012 -0015-0282*
 64. Kadioglu A, Tefekli A, Cayan S, et al. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology.* 2001;57:328-33.
 65. Abdel-Meguid TA. Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair. *J Urol.* 2012;187:222-6.
 66. Schlegel PN and Goldstein M. Alternate indications for varicocele repair: non-obstructive azoospermia, pain, androgen deficiency and progressive testicular dysfunction. *Fertility and Sterility.* 2011;96:1288-93.
 67. Haydardedeoglu B, Turunc T, Kilicdag EB, et al. T. The effect of prior varicolectomy in patient with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective pilot study. *J Urol.* 2010;75:83-6.
 68. Vermaeve V, Verheyen G, Goossens A, et al. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod.* 2006;21:1551-4.
 69. Friedler S, Raziel A, Schachter M, et al. Outcome of first and repeated testicular sperm extraction and ICSI in patients with nonobstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2002;17:2356-61.
 70. Levran D, Ginath S, Farhi J, et al. Timing of testicular sperm retrieval procedures and in vitro fertilization intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril.* 2001;76:380-3.

Robotik Cerrahinin Erkek İnfertilite Tedavisindeki Yeri

Dr. Mustafa Kırac, Dr. Lütfi Tunç

'Robot' hareketli parçalar, araçlar ve enstrümanlar üzerine programlanabilir yazılımın adapte edilmesi ile geliştirilmiş teknolojik yapı olarak tanımlanabilir. İlk robot tanımı, Karel Capek tarafından 1923 yılında yapılmıştır. Robot teknolojisi zaman içerisinde baş döndürücü bir hızla ilerlemiştir (1). Robotik cerrahi ilk olarak Amerikan Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi (NASA) Araştırma Merkezi'nde çalışan araştırmacılar ile sanal gerçeklik sistemini inceleyen mekanik mühendisleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Kaliforniya'daki Stanford Üniversitesi Araştırma Merkezi'nde çalışan robot teknolojisi uzmanları tarafından gerçekleştirilmiştir. Prototipi, 1997 yılında ortaya çıkarılan da Vinci Sistemi, ilk olarak robotik kolesistektomi operasyonu ile denenmiştir. Daha sonra, 2000 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını alarak ilk olarak kardiyovasküler cerrahide, sonra da yaygın olarak üroloji, genel cerrahi ve jinekolojide kullanılmaya başlanmıştır. Robotik cerrahinin ürolojik cerrahiye girmesi ile birlikte başta onkolojik cerrahiler olmak üzere bir çok ürolojik ameliyatlarda kullanımını denemeye başlanmıştır.

Robotik cerrahinin standart laparoskopik ve açık cerrahiye göre bir çok

avantajı bulunmaktadır. Bunlar, hem cerrah hem de hasta için avantajları içermektedir. Hasta için avantajları daha az ağrı, daha az kesi, kısa iyileşme süresi ve daha erken günlük hayata dönüştür. Cerrah için ise üç boyutlu görüntüleme tekniğine bağlı olarak daha detaylı görüntü ile ameliyat yapılması, özellikle tümör cerrahisinin daha etkin olması, el titremesinin olmaması ve konforun açık ameliyata göre daha iyi olmasıdır. Bu sayılan avantajlarının yanında robotik cerrahinin en önemli dezavantajı ise maliyetidir.

Günümüzde robotik cerrahi infertilite alanında da kullanılmaya başlanmıştır. Hem kadın hemde erkek infertilitesinde belirli birkaç prosedür robotik olarak yapılabilir. Tablo 1'de robotik

Tablo 1. Erkek infertilitesinde robotik cerrahi prosedürleri

Erkek infertilitesi
Vazovazostomi
Vazoepididimostomi
Varikozel ligasyonu
Robot yardımcı TESE

TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

cerrahinin kullanılabileceği infertilite prosedürleri gösterilmiştir.

Robotik cerrahi, erkek infertilitesinde, temel olarak vazektomi düzeltimi (Vazovazostomi ve vazoepididimostomi) ve varikosel ligasyonunda kullanılmaktadır. Bu tekniklerin dışında insanda infertilite tedavisinde robotik cerrahi henüz geniş olarak yer almış değildir.

Robotik Vazovazostomi ve Vazoepididimostomi

Erkek üreme sistemi cerrahisinde, mikroskoplara kullanıma girmesiyle birlikte başarı oranları da artırmıştır (2,3). Mikrocerrahi prosedürler için robotik asistanın kullanımı cerraha iyileştirilmiş görüntü, daha stabil ve ergonomik platform, tremorun olmaması ve üç enstrümanın aynı anda kamera yardımıyla kullanımını sağlamaktadır. Bu yararlar, kompleks mikrocerrahi teknikler için avantaj sağlayabilir. İlk robotik vazovazostomi operasyonu 2000 yılında ratlarda tek tabaka anastomoz tekniği ile Schoor, Ross, ve Niederberger isimli araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır (4). Daha sonraları birkaç otör tarafından robotik mikrocerrahi vazovazostomi ve vazoepididimostomide tek tabaka veya çift tabaka anastomoz tekniğinin daha etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir (5,6). Erkek Wistar ratların kullanıldığı prospektif ve randomize bir çalışmada, Schiff ve arkadaşları robotik yaklaşımı, mikrocerrahi çok tabakalı vazovazostomi veya longitudinal vazoepididimostomi tekniklerinde karşılaştırmıştır (6). Buna göre gruplarda, komplikasyon oranları farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada, robotik yaklaşım konvansiyonel tekniğe göre belirgin olarak daha hızlı gerçekleştirilmiştir (68.2 dakikaya karşılık 102.5 dakika, $p=0.002$). Bu çalışmada,

vazovazostomilerde, anastomozun açık kalma oranı her iki grupta eşit bulunmuş ancak sperm granülom oranı geleneksel vazovazostomi tekniğinde daha yüksek saptanmıştır. Vazoepididimostomilerde ise bu sonuçlar arasında belirgin fark saptanmamıştır. Yine ratların kullanıldığı başka bir çalışmada Da Vinci robotik cerrahi sistemin pozisyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, tavşanların abdominal duvarına 10 derecelik açı ile sistem yerleştirilmiştir. Hareket skalası 5:1 olacak şekilde ayarlanarak anastomoz 10/0 sütür ile çift kol ile yapılmış ve çalışmada tekniğin kolay uygulanabilirliği gösterilmiştir.

Robotik vazektomi geri dönüşüm operasyonu için ilk insan çalışması, 2004 yılında, Fleming ve arkadaşları tarafından yapılmış ve daha sonraları yapılan çalışmalarda yeni jenerasyon Da Vinci SI-HD sistem kullanılarak vazovazostomi ve vazoepididimostomi teknikleri uygulanmıştır (7-9). Yapılan bu çalışmalarda, robotik vazektomi geri dönüşüm operasyonunun klasik mikrocerrahi tekniklere göre daha kolay ve daha iyi anastomoz açılma oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Yine 123 hasta (78 robotik, 45 mikrocerrahi) üzerinde yapılan ve tekniğin seçiminin hastaya bırakıldığı güncel bir çalışmada (10), postoperatif sonuçlar karşılaştırılmıştır. Buna göre 48 hastaya iki taraflı robotik vazovazostomi, 30 hastaya tek taraflı robotik vazovazostomi, 28 hastaya iki taraflı mikrocerrahi vazovazostomi ve 17 hastaya da tek taraflı mikrocerrahi vazovazostomi tekniği uygulanmıştır. Anastomozların 2 tabaka olarak 10/0 ve 9/0 prolen ile yapıldığı bu çalışmada, robotik geri dönüşüm yapılan grupta operasyon süresi belirgin olarak daha kısa saptanmıştır. Postoperatif olarak total sperm sayısı

nın daha belirgin iyileştiği ortaya konulmuştur. Robotik cerrahi ile yapılan geri dönüşüm operasyonunun geleneksel mikrocerrahi ile yapılanı göre daha kısa sürede gerçekleştirildiği ve benzer etkinlikte olduğu ortaya konulmuştur.

Yapılan çalışmalar robotun kullanıldığı mikrocerrahi vazovazostomi ve vazopididimostomi tekniklerinin potansiyel faydasının olduğunu göstermektedir. Bu tekniklerde, operasyon süreleri daha kısadır ve postoperatif sperm iyileşme oranı daha yüksektir. Ayrıca, bu tekniklerde, robotun kullanımını kısıtlayan en önemli etken maliyet olarak görünmektedir. Ancak robotun bu tekniklerde kullanılabilirliğini artırmak için daha geniş olgu sayısına sahip prospektif çalışmalar ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Robotik Mikrocerrahi Varikoselektomi

İlk olarak 2005 yılında, robot yardımcı intraabdominal laparoskopik varikoselektomi yapıldığı bildirilmiştir (11). Ancak, o tarihten sonra yapılan birçok çalışmada, subinguinal mikroskopik varikoselektominin intraabdominal varikoselektomiye üstün olduğu ortaya konulmuştur (12,13). Robotik yardımcı mikrocerrahi varikoselektomi ile klasik mikrocerrahi varikoselektomi tekniğini karşılaştıran güncel bir çalışmada, robotik yaklaşımın az da olsa avantaj sağladığı ve ameliyat sırasında cerrahın el titremesini çok azalttığı gösterilmiştir (14). Robotik varikoselektomide gözlenen avantajın kaynağı aslında kullanılan üçüncü kol olabilir. Bu kullanılan üçüncü kolun sağladığı en önemli avantaj ise intraoperatif olarak doppler ile testiküler arter ve venlerin haritalamasının yapılabilmesidir.

Robot yardımcı subinguinal mikrocerrahi varikoselektomi iyi tolere edilebilen, etkin ve uygulanabilir gibi gö-

rünmektedir. Burada karşımıza çıkan en önemli problem yine maliyettir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar ümit verici olsa da hem maliyetin yüksek olması hem de iki farklı tekniğin değerlendirilmesinde ileri çalışmaları ihtiyaç duyulması gibi durumlar robotik cerrahinin bu ameliyatlarda kullanımı konusunda en önemli kısıtlayıcı faktördür.

Robot Yardımlı Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE)

TESE işlemi, obstrüktif olmayan azospermik erkeklerde uygulanan mikrocerrahi bir prosedürdür. Robotik TESE, ilk olarak hayvan modellerinde ortaya konulmuş ve hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda robotik teknik ile normal TESE, postoperatif sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır. Bununla ilişkili olarak toplam 18 köpek üzerinde yapılan prospektif ve randomize bir çalışmada robotik TESE, mikrocerrahi TESE ve perkütan iğne aspirasyonu (PNA) teknikleri ile karşılaştırılmıştır (11). Testis içine randomize olarak, farklı bölgelere üç farklı boya enjekte edilip, bu üç teknik ile örneklem yapılarak analiz edilmiştir. Üç teknik içinde, robotik TESE ve mikrocerrahi TESE'nin PNA'ya göre daha üstün doğrulukta renk tespiti yaptığı ortaya çıkarılmıştır. Robotik TESE işleminde operasyon süresinin belirgin olarak daha uzun olduğu saptandığından robotik teknik ile yapılan TESE renk nokta tespitinde üstün olmasına rağmen insanlarda gerekliliği ciddi şekilde tartışmalıdır.

Özetleyecek olursak infertilite cerrahisinde robotik cerrahi, cerraha artmış operatif etkinlik, tremorun olmaması, hareketlerin daha güvenli yapılması ve daha detaylı bir görüntü sağlanması nedenleriyle avantaj sağlamaktadır. Özel-

likle vazovazostominin robot yardımlı yapılabilmesi cerrahları bu alanda daha fazla çalışmaya yöneltebilir. Artmış cerrahi etkinlik ve karşılaştırılabilir sonuçların olması robotik cerrahinin bu alanlarda kullanılması fikrini güçlendirebilir. Robotun kollarına adapte edilebilen yeni geliştirilmiş doppler akım probu robotik varikoselektomi de belki de en önemli avantajdır.

Kaynaklar

1. Capek K. Rossum's universal robots. Trans, Playfair N, Selver P. Landes WA, ed. New York: Doubleday; 1923.
2. Silber SJ. Microsurgery in clinical urology. Urology. 1975;6:150-3.
3. Marmar JL. Modified vasoepididymostomy with simultaneous double needle placement, tubulotomy and tubular invagination. J Urol. 2000;163:483-6.
4. Schoor RA, Ross L, Niederberge C. Robotic assisted microsurgical vassal reconstruction in a model system. World J Urol. 2000;21:48.
5. Kuang W, Shin PR, Oder M, Thomas AJ. Roboticassisted vasovasotomy: a two-layer technique in an animal model. J Urol. 2004;65:811-4.
6. Schiff J, Li PS, Goldstein M. Robotic microsurgical vasovasostomy and vasoepididymostomy: a prospective randomized study in a rat model. J Urol. 2004;171:1720-5.
7. Fleming C. Robot-assisted vasovasostomy. Urol Clin N Am. 2004;31:769-72.
8. Parekattil SJ, Moran ME. Robotic instrumentation: evolution and microsurgical applications. Indian J Urol. 2010;26:395-403.
9. Sijo J, Parekattila and Jamin V. Brahmhatt. Robotic approaches for male infertility and chronic orchialgia microsurgery. Current Opinion in Urology. 2011;21:493-9.
10. Parekattil S, Cohen M, Vieweg J. Human robotic assisted bilateral vasoepididymostomy and vasovasostomy procedures: initial safety and efficacy trial. Proc SPIE. 2009;7161:71611.
11. Corcione F, Esposito C, Cuccurullo D. Advantages and limits of robotassisted laparoscopic surgery: preliminary experience. Surg Endosc. 2005;19:117-9.
12. Chen XF, Zhou LX, Liu YD. comparative analysis of three different surgical approaches to varicocelelectomy. Zhonghua Nan Ke Xue. 2009;15:413-6.
13. Cayan S, Shavakhobov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. J Androl. 2009;30:33-40.
14. Shu T, Taghechian S, Wang R. Initial experience with robot-assisted varicocelelectomy. Asian J Androl. 2008;10:146-8.

BÖLÜM

5

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE ÇEŞİTLİ KONULAR

- Tüp Bebek Merkezleri, 861
- Erkek İnfertilitesinde Kök Hücre Tedavisi, 867
- Erkek İnfertilitesi Araştırmalarında Deneysel Hayvan Modelleri, 879
- Erkek İnfertilitesi ve Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemlerinde Psikolojik Sorunlar, 887
- Erkek Fertilite ve İnfertilitesinde Medikolegal Konular, 895
- Erkek Kontrasepsiyonu, 907

Tüp Bebek Merkezleri

Dr. Erol Tavmergen, Dr. Gülnaz Şahin

İnfertilite ve çocuksuzluk insan yaşamında çok önemli bir etki yaratmaktadır. Dünya çapında 180 milyondan fazla çiftin infertilite problemi ile yüzleşmekte olduğu bildirilmektedir (1). Bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen çiftlerin yaklaşık %15'i gebe kalamamaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde infertilite problemi göz ardı edilebilmekte ve toplumun genel sağlık yaklaşımında yeterince önemli yer almamaktadır. Öte yandan gelişen teknolojiler ile birçok infertil çift için tedavi şansı sağlanabilmektedir. In-vitro fertilizasyon (IVF) ile ilgili hayvan ve insan çalışmaları 20. yüzyılın ikinci yarısında başlamıştır. 1954'de Thibault tavşanda ilk in-vitro fertilizasyonu sağlamış ardından Chang in-vitro fertilize olan tavşan oositlerinin embriyoya gelişimi ve sonrasında transferi ile hayvanlarda ilk canlı doğuma ulaşmıştır (2). İnsanda ilk IVF yöntemi sonucu 25 Temmuz 1978'de Lousia Brown'ın doğumu (3) ile üreme tıbbında yeni bir çağ başlamıştır. Prof. Edwards ve Steptoe'nun bu büyük başarılarının ardından dünyada birçok ülkede IVF ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Bu ilk IVF bebeği doğal siklusta oositin laparoskopik yolla aspirasyonu ardından IVF ve embriyonun uterusu transferi ile elde edilmiştir.

Ege Üniversitesi'nde üç yıla yakın sürede devam eden deneysel fare modeli çalışmalarının sonucunda fare oositi üzerinde IVF çalışmaları ile çeşitli deneyimlerin kazanılmasının ardından (4) 1987 yılında Sağlık Bakanlığı, ülkemizde sürdürülen bu çalışmaların ilk yasal alt yapısını oluşturmak üzere Tüp Bebek Bilimsel Komisyonunu oluşturmuştur. Tüp bebek merkezlerinin çalışma prensipleri ile kimlere hangi koşullarda tüp bebek yapılabileceğini belirleyen ilk yönetmelik 1987 yılında yayınlanmıştır. Diyanet İşleri Başkanlığı da Tüp Bebek çalışmalarının bir tedavi yöntemi olduğunu ve nikahlı çiftlere uygulanması durumunda dinen bir sakınca bulunmadığını bildirmiştir. Ege Üniversitesi Tüp Bebek Merkezinin fiziki alt yapısı ve gereken laboratuvar ekipmanının sağlanmasının ardından Nisan 1988'de denetlemeye hazır hale getirilmiştir. Sağlık Bakanlığı Bilim Komisyonu, Ege Üniversitesi'ndeki Tüp Bebek Merkezini denetlemek ve ruhsat başvurusunu değerlendirmek üzere Ege Üniversitesi'ne gelerek ruhsat vermiş ve bir ay içerisinde ilk uygulamaya başlanılmıştır. 18.04.1989'da ülkemizin ilk tüp bebeği Ece, 02.05.1989'da da ilk ikizleri Kenan Refik ile Evren Erol dünyaya geldiler.

1992'de dünyada ilk kez ICSI (İntra-sitoplazmik sperm injeksiyonu) yöntemi uygulanmaya başlanmıştır. Bu yöntemle sperm sayısı oldukça sınırlı çiftler için de tedavi şansı sağlanmaya başlamıştır. Bunun da ötesinde epididimal spermatozoa ve testisten elde edilen spermatozoolarla ICSI sonrası gebelik eldesi sağlanmaya başlamıştır. Ovulasyon indüksiyonunda geliştirilen GnRH antagonistleri, rekombinant teknolojilerle geliştirilen FSH, LH gibi medikasyonlarla siklus kontrolünde alternatif uygulamalar başlamıştır. Laboratuvar tekniklerindeki gelişmelerle in-vitro matürasyon, pre-implantasyon genetik tanı, gamet hücre ve dokularının dondurulması ve ovaryan doku transplantasyonu gibi yöntemler üreme tıbbında yeni alanları açmıştır. Gelişmeye devam eden üreme tıbbında kök hücreden gamet hücre eldesi yakın gelecekte gerçekleşmesi beklenen yeni adımlardan biridir.

İlk IVF uygulama endikasyonu tubal faktör iken günümüzde endikasyonlar oldukça çeşitlenmiş ve neredeyse infertilite nedeni olan tüm faktörler IVF için birer gerekçe oluşturmaya başlamışlardır. Dünyada infertilite sıklığı giderek artmaktadır. Günümüzde özellikle çocuk isteminin ileri yaşlara ertelenmesi ve çevresel faktörlerin infertilite sıklığında artışa yol açtığı düşünülmektedir. Konvansiyonel yöntemlerle sonuca ulaşamadığında IVF etkin bir tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kadına ait faktörlerden, tubal faktör, endometriozis, yaşa bağlı infertilite, immünolojik faktörler, erkeklerde sperm problemleri ve ayrıca nedeni belirlenemeyen hastalar IVF teknikleri uygulanması için adaydırlar. Uygun hastalarda IVF öncesi kontrollü ovaryan stimülasyon, intrauterin inseminasyon (IUI) gibi

diğer infertilite tedavileri uygulanmakta ancak sonuç alınmadığında bu hastalarda da IVF gereksinimi ortaya çıkabilmektedir. Sonuç olarak giderek artan infertilite sıklığı düşünüldüğünde etkin ve yeterli donanımına sahip yardımcı üreme teknikleri merkezlerinin varlığı oldukça önem kazanmaktadır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre 130 civarında ruhsatlı IVF merkezi bulunmaktadır ve açılması planlanan yeni merkezlerle bu sayı giderek artacaktır. Ülkemizde üremeye yardımcı tedavi uygulamaları ve bu merkezlerin faaliyetleri Sağlık Bakanlığı tarafından denetlenmektedir. Konu ile ilgili son yönetmelik Mart 2010'da düzenlenerek resmi gazetede yayınlanmıştır (5). Bakanlıkça Kadın Hastalıkları ve Doğum, Üroloji, Tıbbi Genetik, Histoloji/Embriyoloji, Neonatoloji, Perinatoloji Uzmanlarından oluşan ve ayrıca Bakanlık ilgili Müsteşar Yardımcısı, AÇSAP Genel Müdürlüğü, Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Eğitim Genel Müdürlüğü ve Hukuk Müşavirliği temsilcisi ile birlikte 20 kişilik bilim kurulu oluşturulmaktadır. Kurul merkezlerin yıllık çalışma verilerini değerlendirilmekte, ÜYTE gebelikleri ve bebeklerinin izlemi, ÜYTE yöntemlerinin standartları ve ilgili konularda raporları ve tavsiye kararlarını Bakanlığa sunmaktadır. Bu son yönetmelik kapsamında yeni açılacak merkezlerin bünyesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum ile erişkin ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin bulunduğu hastanelerde bir ünite olarak açılacağı bildirilmiştir. Bakanlıkça belirlenen komisyonların incelemeleri sonucunda uygun görülen merkezlerin faaliyetleri için izin belgeleri düzenlenmektedir. Merkezlerin bina durumları, uygulama bölümleri, tıbbi ve teknik donanımları,

personel durumları ile ilgili gereklilikler yine yönetmelikle belirlenmiştir. Merkezlerde mesul müdür, tam zamanlı bir ÜYTE ünite sorumlusu ve yine tam zamanlı ÜYTE laboratuvar sorumlusu bulunmaktadır. Ayrıca yarı zamanlı veya tam zamanlı bir üroloji uzmanı ile anesteziyoloji uzmanı merkezlerde çalışır. Ek olarak hemşire, biyolog veya laboratuvar teknisyeni, sekreter, hasta kabul görevlisi ile yeterli sayıda yardımcı personel bulundurulması gerekmektedir. Üremeye yardımcı teknikler ile ilgili çalışma sertifikasyonu yine Bakanlıkça belirlenen eğitim vermeye uygun merkezlerde yapılan 6 aylık eğitim programının ardından yazılı sınav ve Bakanlıkça belirlenen jüri tarafından ilgili eğitim merkezinde yapılan sözlü sınav sonrasında verilmektedir. Sertifikasyon ÜYTE çalışmaları için gereklidir. Bakanlığın ÜYTE konusunda eğitim verecek merkezlerin nitelikleri, çalışma usul ve esasları ile eğitim programı ve sertifika verilmesine dair tebliği 2002'de yayınlanmıştır (6). Bu tebliğde eğitim merkezi olarak yetkilendirilecek olan merkezlerin nitelikleri belirtilmiş ve eğitim programına ilişkin esaslar ve kursiyerlerin sertifikasyon işlemleri ile ilgili esas ve usuller belirlenmiştir. Sonuç olarak ülkemizde ÜYTE merkezlerinin ruhsatlandırılması, çalışmalarının değerlendirilmesi Sağlık Bakanlığı'nın denetimi altında yapılmaktadır.

Dünyada yardımcı üreme teknikleri (YÜT) merkezlerinin çalışmalarına baktığımızda her ülkenin YÜT uygulamalarının kendi hukuksal zeminine göre yapıldığı ve her ülke için farklı denetim mekanizmalarının olduğu görülmektedir. Pek çok ülkede YÜT uygulamaları ile ilgili yasal düzenlemeler yapılmaktadır ve düzenlemeler teknolojik geli-

şimlere paralel olarak tekrar gözden geçirilmektedir. İşleyişle ilgili kontrol mekanizmaları devreye girmektedir. Örneğin İngiltere'de HFEA (Human Fertilization and Embryology Authority) ülkedeki YÜT merkezlerinin lisanslanması ve periyodik kontrollerini yapan bir organizasyondur. 1990'da İngiltere'de İnsan Fertilizasyon ve Embriyolojisi ile ilgili çıkarılan yasa sonrası oluşturulmuş bir organizasyondur. Düzenli olarak YÜT uygulamaları ile gamet ve embriyo araştırmaları üzerine bildirimler yaparak yasal anlamda hükümette rapor hazırlamaktadır. İngiltere'deki YÜT merkezlerinin standartlara ve etik kurallara uygunluğunu denetlemektedir ve ayrıca insan embriyosu ile ilgili araştırmaları incelemekte ve lisanslamaktadır. ABD'de de YÜT ile ilişkili uygulamalar her eyalete özgü yasalarla düzenlenmektedir. Avrupa'da ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) ve ABD'de ASRM (American Society for Reproductive Medicine) ile SART (Society for Assisted Reproductive Technology) gibi bilimsel organizasyonlar yardımcı üreme teknikleri uygulamalarında standartların geliştirilmesi, verilerin kaydı, eğitim ve bilimsel çalışmaların gelişimi gibi konularda önemli rol oynamaktadırlar. Ayrıca yardımcı üreme tekniklerinde iyi klinik uygulamalarla ilgili kılavuzların hazırlanması, özel ilgi alanları oluşumu, uzman görüşlerinden oluşan bültenlerin oluşturulması ve etik komite raporlarının hazırlanması gibi aktiviteleri bulunmaktadır. Bunların dışında da üreme sağlığı ile ilgili birçok ulusal ve uluslararası profesyonel örgütlenme bulunmaktadır. SART yıllık olarak ABD'deki merkezlerin IVF siklus sayıları ve gebelik oranlarını yayınlamaktadır. ESHRE

bünyesinde oluşturulan Avrupa IVF İzlem Programı (EIM-European IVF Monitoring) ile bölgesel klinik sonuçlar takip edilmektedir. Ülkemizde de düzenli olarak her merkezin IVF uygulamaları ve sonuçları ile ilgili veriler 6 aylık toplam sonuçlarla birlikte Sağlık Bakanlığı'na rapor edilmektedir.

Sağlık sisteminde kalite kontrolü ve yönetimi oldukça önemlidir. Toplam kalite yönetimi verilen hizmet ve uygulamaların artmasını sağlamaya yönelik bir yaklaşım felsefesidir. Sağlık alanında yüksek standartta bakım ve tedavi hizmetlerinin sürdürülebilir olması yaklaşımı modern tıpta gereken bir durumdur. Üreme tıbbi da özellikle konusu gereği yüksek teknolojilerin uygulandığı ve hassas moral ve etik değerleri içinde barındıran bir bölüm olarak yüksek standartlarda sağlık hizmeti gerektiren bir daldır. YÜT ünitelerinde kalite yönetimi başarılı sonuçlara ulaşmada anlamlı bulunmuştur (7). IVF laboratuvarlarında, laboratuvarın kendi çevresel koşullarının embriyo kalitesini etkileyebileceğiyle ilgili oldukça belirgin bir farkındalık vardır (8). Sağlık sisteminde hastalar için en iyi ve güvenli tedavi yaklaşımlarının sağlanmasında toplam kalite kontrolünün etkisi konusunda duyarlılık giderek artmaktadır. Özellikle YÜT üniteleri klinik uygulama ve laboratuvar sistemleriyle birlikte özellikli uygulamaların yapıldığı merkezler olarak kalite yönetiminin önem kazandığı alanlardır. Daha önce belirtildiği gibi çeşitli bilimsel topluluklar ve yetkili kuruluşlarca (ESHRE, AFA, ASRM, HFEA) belirlenen uygulamalarla ilgili yönergelerle klinik ve laboratuvar uygulamaları düzenlenmektedir. Ayrıca ISO (International Standard Organization) gibi uluslararası kalite yönetim standartlarının uygulanmasının YÜT

merkezleri için de daha iyi değerlendirme ve başarılı sonuçlara katkısı olacağı bildirilmiştir (9). 2000 yılında ESHRE tarafından yardımcı üreme teknikleriyle ilgili laboratuvarlarda iyi klinik uygulamalar ve minimal gereklilikleri içeren kılavuz yayınlanmıştır (10). Bu kılavuzların uygulanması ve geliştirilmesinin, YÜT için başvuran tüm hastalar ile ilgili profesyoneller ve embriyologlar için faydalı bulunduğu bildirilmiştir (11). Kılavuzların uygulanmasının aynı zamanda kalite yönetim programını da gerektirdiği bildirilmektedir. IVF laboratuvarlarındaki sistemlerin (inkübatörler, kültür mediumları, mikroskoplar, sıvı nitrojen tankları, laboratuvar ortamının atmosferi) düzenli kontrolleri başarılı sonuçlar için şarttır. Ayrıca dökümantasyon önemli bir unsurdur. Uygulamalarla ilgili teknik ayrıntıların, laboratuvar kontrollerinin dökümantasyonu tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve düzenlemelerin yapılması açısından önemli yer tutar. Revize edilen IVF laboratuvarlarında iyi uygulamalarla ilgili ESHRE kılavuzunda, laboratuvar direktörleri, personel ve uygulamalarla ilgili politikalar, laboratuvar güvenliği, laboratuvar ekipmanı, hasta ve gamet/embriyolarıyla ilgili tanımlamalar, kültür medyumlarının hazırlanması ve kontrolü, oosit/sperm/zigot ve embriyolarla ilgili tüm uygulamalarla ilgili gereklilikler tanımlanmıştır (11). Tüm bu kılavuzlar ve standartlarla beraber ülkelerin ilgili yasa ve yönetmelikleri ile YÜT uygulamaları düzenlenmektedir. Örneğin ülkemizde son çıkan yönetmelikle 35 yaş altı ilk iki YÜT uygulamasında tek embriyo transferi uygulaması şartı getirilmiştir. Bu koşullar dışında ise maksimum iki embriyo transferine izin verilmektedir. Bu uygulamalarla çoğul gebelik insi-

dansında azalma hedeflenmektedir. Tek embriyo transferi ile takiben dondurulmuş embriyo transferinin çoklu embriyo transferi ile karşılaştırıldığında çoğul gebelik riskinde artış olmadan benzer gebelik oranları sağlayabildiği bildirilmiştir (12). YÜT uygulamalarında hedef sağlıklı, tekil bir bebeğin doğumudur. Reprodüktif teknolojiler sonucu doğan çocukların sağlık durumlarının izlemi ayrıca önemlidir.

Yardımcı üreme teknikleri ve etik konusu ilk tüp bebek uygulamalarından itibaren gündemde olan bir başlıktır. Bir toplumun belli bir zamanda taşımış olduğu değerler bütününe ifade eden ahlak kavramı kelimenin en dar anlamıyla neyin doğru veya yanlış sayılması gerektiği ile ilgilidir. Ahlakı sistematik biçimde inceleyen dal, felsefenin bir dalı olan *etik* tir. Etik, çeşitli soru ve sorunları sorar ve bunları inceler. Yardımcı üreme teknikleri milyonlarca infertil çiftte bir umut verirken aynı zamanda sayısız etik, legal ve sosyal sorunu da beraberinde getirmiştir (13). Gelişen teknolojilerle üreme konusunda daha ileri tartışmalarda gündeme gelecek görünmektedir. İlk tüp bebeğin 1978'de doğumu ile üreme tıbbında yeni bir çağ başlamıştır. Geçen bu süreçte tüm dünyada yardımcı üreme tekniklerinin uygulanımı yaygınlaşmış ve dünya çapında 5 milyondan fazla çocuğun bu tedaviler sonucu doğduğu bildirilmiştir (14). 2005'de ABD'de YÜT sonucu doğan çocuklar total doğumların >%1'ini oluştururken, 2008 ESHRE raporunda doğumların %1.6'sını YÜT çocuklarının oluşturduğu bildirilmiştir (15).

YÜT uygulamalarının giderek yaygınlaşması ve yeni teknolojilerin kullanımını sonucu etik sorun ve değerlendirmeler gün geçtikçe artmaktadır. YÜT uygulamalarına ekonomik nedenlerle

ulaşamama ve bu nedenle kişiler arası eşitsizlik, sperm/oosit/embriyo donasyonu, taşıyıcı annelik, prenatal genetik incelemeler sonucu embriyo seçimi, seks seleksiyonu, evli olmayan ve/veya heteroseksüel olmayan çiftlerde uygulamalar, HIV+ /HIV- bireylerdeki uygulamalar, embriyonik kök hücre çalışmaları gibi pek çok konu başlığı üzerine tüm dünyada etik, politik ve moral değerler açısından tartışmalar yapılmaktadır.

Kaynaklar

1. Rutstein SO, Iqbal HS. Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries. DHS Comparative Reports, WHO, 2004:24.
2. Cohen J, Jones HW. In vitro fertilization: The first three decades. *In vitro fertilization. A Practical Approach*, Editor: Gardner DK. New York, Informa Health Inc., 2007;1-15.
3. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *The Lancet*. 1978;2:366.
4. Tavmergen E, Tavmergen EN, Capanoglu R. The experimental mouse model in building an in vitro fertilization center. *Zentralbl Gynakol*. 1991;113:317-22.
5. Resmi Gazete; 6 Mart 2010 Sayı: 27513.
6. Resmi Gazete; 15 Aralık 2002 Sayı: 24964.
7. Frydman N, Fanchin R, Le Dû A, Bourrier MC, Tachdjian G, Frydman R. Improvement of IVF results and optimisation of quality control by using intermittent activity. *Reprod Biomed Online*. 2004;9:521-8.
8. Lane M, Mitchell M, Cashman KS, Feil D, Wakefield S, Zander-Fox DL. To QC or not to QC: the key to a consistent laboratory? *Reprod Fertil Dev*. 2008;20:23-32.
9. Alper MM, Brinsden PR, Fischer R, Wikland M. Is your IVF programme good? *Hum Reprod*. 2002;17:8-10.
10. Gianaroli L, Plachot M, van Kooij R, Al-Hasani S, Dawson K, DeVos A, Magli MC, Mandelbaum J, Selva J, van Inzen W. ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. Committee of the Special Interest Group on Embryology of the European So-

- ciety of Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod.* 2000;15:2241-6.
11. Magli MC, Van den Abbeel E, Lundin K, Royere D, Van der Elst J, Gianaroli L; Committee of the Special Interest Group on Embryology. Revised guidelines for good practice in IVF laboratories. *Hum Reprod.* 2008;23:1253-62.
 12. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ.* 2010;341.
 13. Brezina PR, Zhao Y. The Ethical, Legal, and Social Issues Impacted by Modern Assisted Reproductive Technologies. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:686253.
 14. Pinborg A, Henningsen AK, Malchau SS, Loft A. Congenital anomalies after assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2013;99:327-32.
 15. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A; European IVF-monitoring (EIM); Consortium for European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2012;27:2571-84.

Erkek İnfertilitesinde Kök Hücre Tedavisi

Dr. Kaan Aydos, Dr. Sena Aydos

Çocuk sahibi olamama, evli çiftlerin yaklaşık %15'ini meşgul eden bir sorundur. Eğer, ejakülatta sperm hücreleri bulunuyorsa bunların üremeye yardımcı tekniklerde (ÜYT) kullanılması sonucu ailelerin yaklaşık yarısında gebelik sağlanabilmektedir. Ancak bir grup olgu var ki, bunların ejakülatlarında sperm bulunamamakta ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) yöntemi ile testislerden cerrahi olarak elde edilen hücreler kullanılarak fertilizasyon ve gebelik elde edilebilmektedir. Sorun testislerin çalışmasındaki bir problemden kaynaklanıyorsa iki önemli durum söz konusu olabilir: 1) germ hücreleri gelişimlerinin bir evresinde duraklamışlardır; ya da 2) hiç germ hücresi gelişmemiştir (Sertoli Cell Only Sendromu; SCO veya germinal aplazi). Her ne kadar bunlarda da TESE ile ameliyat sonrası sağlıklı hücre elde edilebilmekteyse de, önemli bir kısım erkeğin bu şansı da olmamaktadır. İşte günümüz tıbbı artık böyle komplike olguların tedavisine yönelik araştırmalar içerisine girmiştir. Kök hücre tekniği, bu araştırmalarda önemli bir yer tutar. Kök hücreler vücutta bulunan organları oluşturan temel hücrelerdir. Embriyonun gelişimi sırasında, aktif halde çoğa-

larak, hedef edindikleri dokuları ve bunlardan da organları yaparlar. Doğumdan sonrada, bazı hastalık durumlarında, ya da ihtiyaç ortaya çıktığında tekrar aktifleşerek çoğalmaya ve bozulmuş dokunun yenilenmesine çalışırlar. Erişkin kök hücresinin kaynağı kemik iliğidir. Buradan çıkan hücreler, periferik kana karışarak, ilgili dokuya ulaşır ve burada görevlerini yerine getirirler. Bu kök hücrelerini elde ettikten sonra, hasarlı olan organın içerisine vererek, sağlıklı hücrelerin oluşmasını ve dolayısıyla bozulmuş fonksiyonunu tedavi etmek günümüz teknolojisi ile mümkün olabilmektedir. Günümüzde, kök hücreler kullanılarak tedavileri sağlanmış organlar kalp kası (Kardiyomiyositler), karaciğer dokusu (Hepatositler), kemik dokusu (Osteositler) ve sinir dokusudur (Glial hücreler ve nöronlar). Yakın tarihte, testislerde de bir grup spermogonium'un kök hücre olarak görev yaptığı ortaya konmuştur. Eğer bu hücreler yeteri kadar izole edilebilirlerse, diğer testislerde de spermatogenezi sağlayabilirler (1,2).

Kök hücreler 1) erişkinlerde kemik iliğinden; 2) embriyo hücrelerinden; 3) somatik indüklenmiş progenitor hücrelerden ve 4) kordon kanından (umbli-

kal kord) elde edilebilir. Burada sorun, başkasının kök hücrelerinin kullanılması durumunda vücudun bu hücreleri reddetmesidir. Bu nedenle, kişinin kendi kök hücrelerinin kullanılması daha geçerlidir. Örneğin çocuk doğduğunda umbilikal kord kanı alınır ve içerisindeki kök hücreler ayrıştırılarak saklanırsa, çocuk erişkin yaşa geldiğinde bu hücreleri kullanılarak bazı hastalıkları tedavi edilebilir. Doku uyumluluğu gösterilmiş olan kardeşler arasında da kök hücre nakli başarılabilir. Bir diğer alternatif de, kendi kemik iliğinden alınan kök hücrelerin kullanılmasıdır. İşte bu yeni teknolojinin infertilite tedavisinde de kullanılması cazip bir yaklaşım olarak görülmektedir. Erkeklerde, üreme hücrelerinin kök hücreleri testislerde bulunan spermatogoniumlar'dır. Spermatogoniumlar fetus daha ilk ayında iken oluşur, testislerde yerlerini alır ve doğumdan sonra da çoğalmalarına devam eder. Eğer çoğalmalarını engelleyen bir durum söz konusuysa, azospermi ortaya çıkar. Germinal aplazi ya da matürasyon duraklaması durumlarında böyle bir sorun mevcut olabilir.

Acaba çoğalma yeteneğini kaybetmiş kök spermatogoniumları tedavi edebilir miyiz? Yakın zamanda yapılan deneysel çalışmalar bunun mümkün olabileceği yönünde sinyaller vermektedir. Buradan yola çıkan araştırmacılar, infertil erkeğin testis dokusundan bir parça alarak içerisinde kök spermatogoniumların elde edilebileceğini ortaya koymuşlardır. Kök üreme hücreleri olan spermatogoniumların çoğalmasındaki sorunun aslında hücrenin kendinde olmayıp, bunları destekleyen civar hücrelere ait olduğu ortaya konmuştur. Bu destek hücreleri (Sertoli hücreleri) genetik olarak bozuk hayvanlarda, üreme kapasite-

leri olmayan spermatogoniumların, sağlıklı hayvanlara nakledilmeleri durumunda (Taşıyıcı baba!) normal çoğalmalarını başarabildikleri ve hatta bunlardan yavru bile doğabildiği gösterilmiştir (3,4). Bu önemli bir sonuçtur, çünkü ilk defa infertil bir canlıda, önceden çoğalmalarının mümkün olmadığına inanılan hücrelerinin aslında çoğalabilecekleri ve yavru yapabileceği gösterilmiştir.

Kök hücreler (*Stem cell*), hayat boyunca kendi kendilerini yenileyerek, farklılaşma kapasitesine sahip yeni hücre serileri (progenitör hücreler) üreten hücrelerdir. Bu hücre serileri de daha ileri farklılaşmaya uğrayarak, dokuya özgü fonksiyonları olan özgül hücreleri meydana getirirler. Özellikle kemik iliği, epidermis, barsak epiteli ve germinal hücreler (Spermatozoa), kök hücreleri sayesinde kendilerini sürekli olarak yenilerler. Testislerde spermatozoa'nın oluşumunda kullanılan kök hücre ise spermatogonium'dur. Spermatogonial kök hücreler vücutta bölünerek ileri nesillere gen nakledebilen tek hücre grubu olması nedeniyle özellik gösterir. Bununla birlikte, testislerde seminifer tübüller içerisinde yer alan spermatogonial kök hücreler, fetus henüz 3 haftalık iken yol kesesi endoderminden kaynaklanan ilk germ hücre serisi olan primordial germ hücrelerinden morfolojik olarak farklı bir görünüme sahiptirler ve "prospermatogonium" adını alırlar. Dolayısıyla bu hücreler tek yönlü olarak germ hücre serisine farklılaşma özelliği taşımaktadırlar. Spermatogoniumların deneysel ortamda uygun şartlar sağlandığında daha ileri farklılaşma göstererek spermatozoid ve spermatozoa'ya farklılaşıyor olmaları, germ hücre transplantasyonu için bir umut doğurmuştur. Buradan yola çıkılarak, "multipo-

test adult germline stem cells (maGSCs)" olarak adlandırılan, testislerden izole edilmiş bir grup spermatogonium popülasyonu tanımlanmıştır (5). maGSCs, embriyonun 3 tabakasını da oluşturacak şekilde farklılaşabilme kapasitesine sahiptir. Dolayısıyla bu spermatogonium hücreleri, embriyonik kök hücreler gibi etik ya da immünolojik bir problem yaratmaksızın, kök hücre tedavisinde ümit vermektedir. Testiküler kök hücrelerin multipotansiyel kapasiteleri, testis dokusunda *Anterior gradient-2*, *BMP*, *Epi-morphin*, *Flightless*, *Frizzled*, *Notch*, *Tiarin*, *Twisted gastrulation* ve *Wnt* gibi morfojenlerin varlığının gösterilmesiyle daha da vurgulanır duruma gelmiştir (6). Bilindiği gibi morfojenler, vücudun doku şekillenmesi ve büyümesi işlevlerinde rol alan gelişimsel düzenleyicilerdir. Vücuttaki ortak morfojenlerin tesiste de bulunması, testiküler kök hücrelerin hayati öneme sahip olabilecekleri konusunda destek sağlamaktadır. Bu konuda, hayvan çalışmaları son derece yoğun olarak devam etmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada (7), fare testislerinden alınan en erken evre kök hücreleri laboratuvar ortamında olgun sperm hücrelerine kadar geliştirilebilmiştir. Hatta, bu hücreler ile tüp bebek yapıldığında sağlıklı yavruların dünyaya geldiği de görülmüştür. Aynı grubun daha ilginç bir çalışması ise, yeşil floresan ile işaretlenmiş sperm kök hücrelerinin germ hücreleri boşaltılmış başka bir hayvanın testisine yerleştirilmesini takiben, alıcı hayvanın testisinde sperm üretiminin başladığını ortaya koymuştur. Yine, bu hücreler tüp bebekte kullanılarak sağlıklı yavrular bile doğurtulabilmiştir (8). Bu çalışmaların önemine gelince bilindiği üzere testislerde sperm üretiminin duraklaması durumunda ki buna infertil

olgularda çok sık rastlanmasına rağmen yazık ki her zaman tedavi edilememektedir. Bu durumda kök hücrelerin alınıp laboratuvar ortamında olgunlaştırılabileceği ve hatta başka sperm kök hücrelerinin testise nakledilmesi ile sperm yapımının sağlanabileceğidir. Bu konuda bildirilen ilginç bir çalışmada, sperm üretimi olmayan balıkların testislerinden kök hücreler izole edilip, laboratuvar ortamında bir süre beslendikten sonra seminifer tübül parçacıkları ile birlikte yeniden aynı hayvanın derisi altına implante edildiğinde, aynen doğal testiste olduğu gibi sperm üretiminin devam ettiği gösterilmiştir. Mayoz işlemini tamamlayan bu hücreler mikroenjeksiyon yoluyla dişiye nakledildiğinde sağlıklı yavrular dünyaya gelmiştir (9).

Hayvanlardan elde edilen sonuçlara dayanılarak insan üzerinde de bazı araştırmalar yapılmaktadır. Burada en önemli sorun, içinde olgun sperm bulunmayan testiste kök hücrelerinin ayırt edilip toplanabilmesidir. Eğer bu kök hücreleri tanıyıp, elde edebilirsek, aynen yukarıdaki hayvan deneylerinde olduğu gibi olgunlaştırıp, tüp bebekte kullanmakta mümkün olabilir.

İnsan testisinde sperm kök hücrelerinin ayrıntılı bir şekilde tanınıp, ayırt edilebilmesi ancak son yıllarda başarılabilmiştir. Sperm üretiminin hiç olmadığı testis dokuları alınıp, laboratuvar ortamında enzimatik parçalanmayı takiben, manyetik ortamda yüzeyel belirteçlerine göre ayrıştırıldığında, spermatogonial kök hücreler elde edilebildi (10). Artık sıra, bu kök hücrelerinin laboratuvar ortamında olgunlaştırılarak mayoz geçirmelerini sağlamak ve arkasından da mikroenjeksiyon ile yumurtaya enjekte edilmesindedir. Konuyla ilgili kısıtlı sayıda da olsa çalışma bulunmaktadır. Gerçekten de, testislerin

çalışmamasına bağlı azoospermisi olan bir grup erkekte testisten kök hücreler izole edildikten sonra laboratuarda bir süre beslendiğinde, tam olmasa da bir seviyeye kadar gelmiş sperm hücreleri elde edilebildi. Daha sonra bunlarla oosit içine mikroenjeksiyonu yapıldığında embriyo oluştu ama ne yazık ki bu embriyo fazla ilerleyemedi (11).

Netice olarak, insanda TESE ile olgun sperm hücresi bulunamaması durumunda tesislerden olgunlaşmamış kök hücrelerin alınıp, laboratuvar ortamında olgunlaştırılması ve bundan da tüp bebek yapılması konusunda deneysel anlamda oldukça sevindirici ilerlemeler kaydedilmesine rağmen henüz klinikte uygulama başlamış değil.

Kök spermatogoniumlar'ın laboratuvar ortamında olgunlaştırıldıktan sonra aynı ya da farklı testislere transplantasyonu günümüzde deneysel temelde geniş olarak araştırılmaktadır. Bu teknikten beklenen yararlar 1) spermatogenezin daha iyi anlaşılabilmesi; 2) transgenetik hayvanların elde edilmesi ve 3) erkek infertilitesinin tedavisidir.

Spermatogoniumlar'ın transplante edilmelerinden önce germ hücreleri içerisine bazı genlerin katılması (Transfeksiyon), gen naklinde önemli bir aşama olacaktır. Bu konuda, henüz az sayıda çalışma mevcuttur. Primordial germ hücreleri içerisine gen nakli için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Bu amaçla, elektroporasyon yapılmış ama germ hücrelerinde ciddi hasar meydana getirdiği gözlenmiştir (12). Lipozom aracılığıyla transfeksiyonun ise etkinliği düşük bulunmuştur. Bir diğer gen nakil yöntemi olan $CaPO_4$ kopresipitasyon yöntemi %18'lik transfeksiyon etkinliği ile en iyi sonuç veren yöntem özelliğindedir. Bu yöntemle, tip B spermatogonium,

spermatosit ve spermatidlere başarılı gen aşımaları yapılabilmektedir (13). Rat testislerinden farklılaşmamış tip A spermatogoniumlar'ın izole edilerek plazmid pCMV-SPORT-b gal ile transfeksiyonundan sonra X-gal boyası ile transfeksiyonun etkinliği analiz edildiğinde, bu spermatogoniumlar ile transfeksiyonun gerçekleştirilebileceği ama henüz başarısının düşük kaldığı gözlemlenmiştir. Cell fectin ve Fugene 6 yöntemiyle transfeksiyonu başarılı olmuş tip A spermatogonium oranları da %1 ile %2.8 arasında kalmaktadır. Transfeksiyonda viral vektörlerin kullanılması (14) ya da transfekte edilen gene bir sinyal peptidinin bağlanması (15), gen naklini daha etkin kılabilir.

Aslında erkek infertilitesinde spermatogonium transplantasyonunun esas kullanım amacı, kemoterapi ve radyoterapi öncesi kök hücrelerin saklanarak, daha sonra tekrar testislere nakledilmesi ve böylece üremesinin devam ettirilebilmesi beklentisidir. Bu yöntemin mevcut sperm bankası uygulamasına üstünlüğü, testislerde sürekli spermatogenezin sağlanabilmesi olacaktır.

Testislerde kök hücre transplantasyonu teknik olarak bazı basamakları gerektirir. Bunlar, spermatogonial kök hücrelerin izolasyonu, saklanması, isteniyorsa içine farklı genlerin transfeksiyonu, alıcı testisin hazırlanması ve nihayet hücrelerin transplante edilmesi yöntemleridir. Temelde, testis doku ekstraterlerinden izole edilen spermatogonial kök hücreler, alıcı testiste seminifer tubüller içerisine, efferent kanallara ya da rete testis yoluyla enjekte edilirler. Enjeksiyonu takiben bu hücreler, donör genetik yapısında germ hücre üretimini başlatabilirler.

Spermatogonium izolasyonu konusunda çok sayıda deneysel çalışma bildirilmiş

tır. Bunlar arasında, yakın tarihli bir uygulamada, testis dokusu STO feeder üzerinde inkübe edildiğinde 8-21 gün sonra ilk hücre kolonisinin oluştuğu gözlenmiştir. Daha sonra, 7 ml solüsyon içerisinde 107/ml hücrenin alıcı farenin testisinin rete testis bölgesinden seminifer tübüller içerisine enjekte edilmesini takiben 2 ay sonra testiste spermatogenezin başladığı açıkça gözlenmiştir (16). Ratlarda, izole edilen spermatogonial kök hücreler kültür ortamında 3-4 gün içerisinde sayılarını iki katına çıkarmakta, alıcı testise nakledildiklerinde ise spermatide kadar farklılaşabilmektedir (17). Bundan başka, 12 pasaja kadar da öplöid kalabilmektedirler. Hatta aynı hücreler, plazmid ile transfekte edildiklerinde, alıcı testisi kolonize edebilmektedirler. Son olarak, keçilerde yapılan çalışmalarda da, donör kök spermatogoniumun'un alıcı testiste spermatogenezi başlattığı ve neticede yavru doğumu ile sonuçlandığı gösterilmiştir (18).

Sadece aynı türde değil, farklı türler arasında da kök hücre nakilleri başarılı olmuştur (19). Örneğin, rat kök hücreleri fare testislerinde seminifer tübüller içerisine transplante edildiklerinde germ hücre çoğalması başarılıdır. Benzer şekilde, hamster kök hücreleri de fare testisine başarıyla nakledilmiştir. Bu çalışmalar, değişik türlere ait spermatogonial kök hücrelerinin transplantasyonlarının mümkün olabileceğini ortaya koymaktadır (Xenogeneic spermatogenez). Tavşan spermatogoniumları'nın, spermatogenezi bloke edilmiş fare testisine nakledilmesiyle de spermatogenezin %90 oranında başladığı, hatta bu hücreler ile invitro fertilizasyon (IVF) yapıldığında, anne tavşanın kendi genetik yapısında yavru doğurduğu görülmüştür (20).

İnsanda, türler arası germ hücrelerinin transplantasyonu başarılı sonuçlar

vermemiştir (21). İnsanda, testis biyopsilerinden ya da orşiektomi materyallerinden izole edilen spermatogonium, spermatozoid ve spermatidlerden oluşan miks hücre populasyonları W/Wv fare testislerine (Sadece birkaç primitif evre germ hücrelerinin bulunduğu steril fareler) transfer edilmişlerdir. Bu şekilde, insan donör germ hücrelerinin enjeksiyonu yapılan fareler, 48-230 gün takip edildiklerinde, farelerin testisleri içerisinde son matürasyon evresine ulaşabilen spermatogenez yeniden başlatılamamıştır (22). İnsan spermatogoniumu'nun başka hayvanlara transplantasyonunun başarılı olabilmesi için, uygun bir alıcı hayvan türünün bulunması gerekmektedir. Ancak, yakın tarihte insan spermatogonial kök hücrelerinin fare testislerine nakledildiklerinde, uzun süre çoğalarak canlılıklarını devam ettirdikleri izlenmiştir (23). Alıcı testislerin %73'ünde donör spermatogoniumların sağlıklı biçimde çoğalabildikleri ve 6 ay canlı kalabildikleri ortaya konmuştur. Ne yazık ki, burada farklılaşmamış spermatogonial kök hücreler bir ay sonra farklılaşmışlarsa da, daha ileri basamaklara geçememişler, mayozu oluşturamamışlar ve neticede olasılıkla apoptoza uğramışlardır. Ancak, bu çalışmalardan bazı önemli sonuçlar da elde edilmiştir: 1) nakledilen insan spermatogoniumları fare Sertoli hücreleri tarafından tanınmaktadırlar; 2) nakledilen hücreler doğru yere göç ederek seminifer tübüller içerisinde bazal membran üzerinde yerlerini almaktadır; 3) kısa süreli de olsa çoğalabilmekte ve 4) bir kısım kök hücre 6 ay süreyle yaşayabilmektedir. Belki insan kaynaklı bazı büyüme faktörlerinin ya da insan Sertoli hücrelerinin de alıcı testis içerisine verilmeleri, sonucu daha başarılı hale getirebilecektir.

Yukarıda da belirtildiği gibi, insanda spermatogonium transplantasyonunda iki yarar söz konusu olabilir. Birincisi; sitotoksik tedavi alacak erkeklerin spermatogonial kök hücreleri ileride tekrar nakledilmek üzere dondurularak saklanabilir; ikincisi ise alıcı testise nakledilen erkeklerin germ hücreleri belki daha uygun bir ortama geçmiş oldukları için, daha sağlıklı çoğalarak mayoza girebilir ve burada olgunlaştıktan sonra alınarak intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ile erkeğin kendi çocuğu doğurtulabilir. Birinci şık günümüzde gerçekleştirilmiştir. Hayvanlarda, kök spermatogoniumlar dondurulup bir süre saklandıktan sonra tekrar aynı hayvan testisine nakledildiklerinde, üreme hücrelerinin yeterli ölçüde çoğalabildikleri ortaya konmuştur. İnsanda, kanser tedavisi öncesi alınan testis dokularının daha sonra olog transplantasyonu başarıyla yapılmıştır (24). Bu son derece önemlidir. Çünkü, testis tümörü ya da malign kan hastalıklarının yüksek oranda başarıyla sonuçlanan tedavileri vardır. Ama, bu tedavilerin en önemli yan etkisi testislerde kalıcı hasar meydana getirerek infertiliteye yol açmalarıdır. Eğer bu tedavilere başlanmadan önce testislerdeki kök spermatogoniumlar alınıp, dondurularak saklanırsa, ileride tekrar aynı testis içine verilerek çoğalmaları beklenebilir. Böylece bozulmuş fertilitide de tedavi edilmiş olunur. İkinci şık için ise belki fazla abartılı gibi görülebilir ama Nagano ve arkadaşları da yorumlarında benzer sonuçlara işaret etmektedirler (25). Aynı tür hayvanlarda yapılan çalışmalarda, infertilitenin bu yöntemle tedavi edilebileceği ortaya konulmuştur. İnfertil fare testisinden alınan kök germ hücreleri diğer infertil fareye nakledildikten 4 ay sonra bu hücreler fark-

lılaşabilmekte ve çoğalarak koloniler halinde spermatogenez başlatılabilmektedirler (26). Daha sonraki aşamalarda, mayozun başladığı ve bunun üstüne fertilizasyonun da sağlanabildiği gösterilmiştir. Daha önce belirtildiği gibi, burada infertil hayvanda, infertilite nedeni germ hücrelerine destek sağlayan çevre dokulardaki bir problem olabilir ve bu nedenle germ hücreleri testiküler ortamı sağlıklı hayvana nakledildiğinde fertilizasyon kapasitelerini tekrar kazanmış olabilirler.

Erkek germ hücrelerinin aynı tür ya da türler arası nakli deneysel temelde, yaklaşık 10 yıldır üzerinde çalışılan ilginç bir konu olma özelliğindedir. 1994'de Brinster ve Zimmermann erkek kök hücrelerinin steril farelerde seminifer tübüller içerisine enjeksiyonlarını takiben testiste tekrar çoğalabileceklerini göstermişlerdir (27). Hatta bu yöntem ile fertil spermatozoalar bile elde edebilmişlerdir. Kolonizasyon, normal spermatogenezdeki kompleks hücre birlikteliğinin rekonstrüksiyonunda daima ümit verici bir ilgi alanı olmuştur. Nihayet, rat kök hücrelerinin fare seminifer tübüllerinde kolonize olup olmayacakları araştırılır hale gelmiştir.

Ratlardan alınan hücreler immün yetmezlikli fare testislerine transplante edildiğinde, farelerin epididimlerinde 110 günden sonraki bazı hayvanlarda normal morfolojide rat spermatozoaları elde edilmiştir (28). Bir fare testisi içerisinde rat spermatogenezinin görülmesi, başka türlere ait stem hücrelerinin transplante edilebileceğini ispatlamış olup, insanda da stem hücreler kullanılarak ksenogeneik spermatogenezin başarılabileceği umidini doğurmuştur. Maymunda da olog spermatogonial transplantasyonu takiben 4. haftada se-

minifer tübüller içerisinde spermatogenezis yeniden başlatılmıştır (29). İnsan spermatogoniumlarının ksenogeneik transplantasyonu ICSI ile birlikte uygulandığında, mayotik veya post-mayotik germ hücrelerinin kullanılmasına alternatif bir tedavi modeli olarak görülebilir. Örneğin, radyasyon sırasında veya kemoterapi verilirken hücre proliferasyonunun supresyonu ile stem hücrelerinin sensitivitesinin azaltılması amacıyla hormonal baskılama yöntemi her zaman başarılı olmamaktadır. Böyle olgularda, germ hücrelerinin alınarak bunların sonradan seminifer tübüller içerisine yeniden verilmeleri, germinal epitelyumun yeniden hayatiyete geçirilmesinde, özellikle puberte öncesi hastalarda, potansiyel değerli bir yöntem olabilir.

Bir diğer husus ise insan spermatogenezinin bu işlem için yeterliliğidir. Çoğu hayvan ile karşılaştırıldığında insanda bu yeterlilik, muhtemelen spermatogenezin uzun sürmesi, germ hücre konsantrasyonunun düşüklüğü ve seminifer tübüllerin kapladığı testis yüzdesinin azlığı nedenleriyle, kısmen daha azdır. Ayrıca insanda, özellikle ikinci mayoz sırasında %36-45'lere varan önemli ölçüde germ hücre dejenerasyonu olmaktadır.

Her ne kadar insan spermatogoniumunun fare testisine transplantasyonu başarılmayı beklemekteyse de, bunun gerçekleşmesi insan spermatogenezinin araştırılmasında, kemoterapi veya radyoterapiye giren erkeklerde fertilitenin korunabilmesinde ve matürasyon duraklamalı olguların kesin tedavilerinde değerli bir teknik olabilir. Ayrıca, aynı ratlarda olduğu gibi insanda da spermatogoniumlar dondurularak saklanabilir ve bu teknik kullanılarak ileride gebelik sağlanabilir. Örneğin, kemoterapi sonrasında olduğu gibi, germ hücrele-

rini kaybetme tehlikesi ile karşı karşıya kalan erkeklerde dondurularak saklanan spermatogoniumlar'ın radyasyon uygulanmış testis içerisinde yeniden kolonizasyonu yapılarak elde edilecek spermatidler, ileride ICSI'de kullanılabilirlerdir de.

Kök hücre transplantasyonu konusunda en önemli engel imprinting zamanlaması olarak görülebilir (30). Bilindiği gibi, diploid hücrelerde allellerin eksklasyonu, bazı genlerin iki allelinden birinin inaktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Imprinting denilen maternal veya paternal allellerin bu şekilde inaktivasyonu olayı, DNA'larının sitozin rezidülerinin 5' pozisyonunda metilasyonu sonucu gerçekleşen bir epigenetik modifikasyon şeklinde oluşmaktadır. Sessiz kalan gen yeniden aktive olduğu zaman demetilasyon yoluyla bu olay tersine dönebilir. Eksprese edilmedikleri dokuların çoğunda, dokuya spesifik genler metillenmişlerdir, eksprese edildikleri dokularda ise bir modifikasyona uğramazlar. Tersine, 5' CpG bölgesine bağlı evsahibi genler bütün dokularda metillenmemiş haldedirler. Metilasyon keza, kadın somatik hücrelerindeki inaktif X kromozomu üzerinde bulunan genlerin represyonlarının idamesinde de rol alır.

Genomik imprinting, normal gelişim için çok önemlidir. Gametogenez veya erken gelişim dönemi sırasında bozulması Prader-Willi ve Angelman sendromları gibi bazı genetik hastalıklara neden olabilir ve çocukluk çağı malign tümörlerinin gelişimini uyarabilir. Memelilerin gelişiminde genomik imprinting'in önemi ilk olarak 1977'de anlaşılmıştır. Gen inaktivasyonu konusunda yapılan çalışmalarda kadında imprinted olan genlerin embriyonik büyümeyi, erkekte imprinted olan genlerin ise plasental büyümeyi

sağladıkları ortaya konmuştur. Embriyo gelişiminin erken basamakları sırasında dramatik metilasyon değişikliklerinin olduğu gözlenmektedir. Erken blastomer DNA'larının çoğu metillenmemiştir ve totipotensleri bununla ilgilidir. Ama, implantasyonu takiben yaygın bir de-novo metilasyon dalgası, evsahibi genler dışında genomun büyük kısmını değiştirir. Aberran metilasyon embriyo gelişimine zarar verir. Metiltransferaz ekspresyonu düşük olan bazı hayvanların embriyolarının miyadında gelişim gösteremedikleri gözlenmektedir. Diğer yandan, transgenik farelerde H19 geninin aşırı ekspresyonu geç dönem gestasyonel ölümlerine neden olmaktadır ve Snrpn gen (Paternal imprinte olmuş allel) bölgesinde maternal duplikasyon farelerde postnatal ölümlere yol açmaktadır. Ayrıca, tümör supresor gen promotor'unun metilasyonu da tümör gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Kök hücre naklinde, spermatogoniumlar'dan ileri evre ama tam matüre olmamış germ hücrelerinin oluşturulması mümkün olsa bile, imprinting başta olmak üzere, bazı problemlerin çözülmesi gerekir. Gametogenez sırasında imprinting olaylarının kesin zamanlaması tam kesinlik kazanmamış olmakla birlikte, bazı indirekt kanıtlar ileri sürülmektedir (29,30). ICSI'de immatür germ hücrelerinin kullanımı hangi evrelerde imprinting olayının gerçekleştiğini ortaya çıkarmaya yardımcı olabilir. İn vitro fertilizasyon ile elde edilmiş fare embriyolarında, çok sayıda paternal ve maternal imprinte olmuş genlerin ekspresyonunda, kontrole göre bir fark bulunmadığı ortaya konmuştur. Her iki sekste de erken gelişim dönemlerinde germ hücrelerinde metilasyon farklılıkları gözlenmemiştir. Spermatogenez sıra-

sında, muhtemelen primordial germ hücrelerinde veya replike olan gonositlerde, imprinting'de mayozdan önce silinme görülür. DNA metiltransferaz aktivitesine göre, imprinting'in tekrar gerçekleşmesinin geniş oranda preleptoten, leptoten ve zigoten evrelerinde ortaya çıkacağı savunulmaktadır. Ancak, yuvarlak spermatidlerde rezidü metiltransferaz aktivitesi bulgusu, imprinting'in yalnızca mayozdan sonra tamamlanabileceğini düşündürmektedir. Bunun bazı minör elementleri spermiasyondan sonra bile inkomplet kalabilir, çünkü Pcg-2, ApoA1 ve Oct-3/4 gibi genlerin metilasyonları spermin epididimden geçişi sırasında gözlenmektedir. Bütün bu veriler, IVF işlemlerinde mayoz geçirdiği gösterilen ve imprinting olayının tamamlandığı gamet hücrelerinin seçilmesinin önemini vurgular. Günümüzde, yuvarlak spermatidlerin tüp bebek işleminde başarılı sonuç vermemesi, belki de moleküler temelde imprinting işleminin henüz gerçekleşmesine bağlıdır. Ne zaman ki laboratuvar ortamında bu sağlanabilir, işte o zaman bu hücreler tüp bebek ile gebelik sağlayacak potansiyele erişebileceklerdir.

Son yıllarda üzerinde çalışılan konu, testislerinde kök spermatogonium bulunmayan ya da izole edilemeyen olgularda, somatik hücre kaynaklarının kullanılmasıdır. Bu çalışmalar embriyonik kök hücreler ve indüklenmiş progenitör (İP) hücreler olarak iki grup hücre serisi üzerinde yapılmaktadır. Embriyonik kök hücreler, implantasyon öncesi gelişim dönemindeki bir embriyonun fetüsü oluşturacak iç hücre kitlesinin trofektoderm hücrelerinden ayrıştırılması ve izolasyonu sonrasında laboratuvar ortamında çoğaltılması ile elde edilirler (31). Embriyonik kök hücreler genelde blastosist aşamasındaki embriyolardan elde

edilir. Bunun dışında morula, erken kli-vaj dönemi ya da 6-8 evreli embriyo gibi daha erken ya da daha geç gelişim aşamasındaki embriyoların da kullanıldığı araştırmalar mevcuttur. İnsanda böyle bir uygulama yapabilmek için önce, henüz endometriuma implante olmamış bir embriyonun elde edilmesi gerekir. Bu da, ancak yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile mümkündür. Günümüzde bu işlem için kullanılan embriyolar ancak YÜT yapılması planlanan hastalarda, gebelik oluşturma potansiyeli çok düşük olan artık embriyolar olmak zorundadır. Dolayısıyla bu tür embriyoların elde edilmeleri ve invitro ortamda büyütülüp farklılaşmaları için özel ve hassas hücre kültür ortamları gerekmektedir. Embiyonik kök hücreler ile günümüzde gerçekleştirilen çalışmalar ancak araştırma amaçlıdır. 2003 yılında bir grup araştırmacı embriyonik kök hücreler kullanarak germ hücresi elde ettiklerini bildirmiştir (32). Farklılaşan bu hücreler primordial germ hücre belirteçleri olan c-kit, MVH ve Scp3 içermekteydi. Hatta, bunlardan oosit benzeri yapılar bile oluşmuştu. Diğer araştırmalarda ise sperm benzeri yapılar elde edilebilmiştir (33). Takip eden yıllarda, embriyonik kök hücrelerin retinoik asit ile muamele edilmesiy-le, spermatid bile gelişmiştir (34). Bu spermatidlerin yumurtaya enjeksiyonu neticesi diploid embiyo oluşmuş ve blastosist aşamasına ulaşabilmiştir. Benzer çalışmalarda, insan embriyosundan seçilerek alınan kök hücreler invitro şartlarda farklılaştırılarak spermatid aşamasına kadar getirilebilmiştir (35). İP kök hücreler konusunda ise daha gelişmiş tekniklere gereksinim vardır. İnsan vücudunda pluripotent dediğimiz bazı kök hücreler vardır ki bunlar uygun ortamlarda beslendiklerinde değişik organlara

farklılaşabilirler. Bu konuda öncü olan ilk çalışmalarda, fetal domuz deri kök hücreleri kullanılmış olup, laboratuvar-da germ hücre yüzey belirteçleri taşıyan hücrelere kadar gelişmeleri sağlanmıştır (36). Daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise farelerde sinir kök hücresi alınıp laboratuvar-da bir süre beslendiğinde sperm serisi hücrelere farklılaştırılabilmiştir. Hatta bu hücreler, hayvanın derisi altına yerleştirildiğinde ilerlemesine devam bile edebilmişlerdir (37). Bu hücrelerle araştırma amaçlı mikroenjeksiyon bile yapılmış ama ne yazık ki yeterli embriyo gelişimi sağlanamamıştır. Seçilmiş fibroblastların içine virüsler aracılığı ile bazı genler yerleştirildiğinde (Viral vektör gen programı) ve ortama konulan BMI gibi araçlarla uyarıldığında da benzer olgunlaşma sağlanarak, spermatide kadar geliştirilebildiler.

Mezansimal hücrelerin kas ya da sinir dokularına farklılaşmaları mümkün olduğuna göre, aynı mezansimal kök hücrelerin acaba testislerde de germ serisine ait kök hücrelere farklılaşma potansiyellerinin olup olmadığı düşünülebilir. Hemopoetik seri "side population" hücreleri ile testislerde spermatogonial bir grup hücre, ortak Bcrp1 gen ekspresyonu göstermektedir (38). Her ne kadar kemik iliği transplantasyonunu takiben değişik oranlarda spermatogenez yeniden başlayabilmekteyse de (39), mezansimal hücrelerin germ serisi kök hücreler ile ilişkisi gösterilmiş değildir. Yakın tarihli deneysel bir çalışmada, işaretlenmiş kemik iliği mezansimal kök hücreleri izole edilerek ksenogonik fare testisine transplante edilmiştir. Sonuçta bu hücrelerin testiste canlılığını sürdürebileceği gösterilmiş, ama herhangi bir farklılaşma izlenmemiştir (40).

İnfertil erkeklerde yakın gelecekte değişik kaynaklardan sperm hücresi elde

edilmesi öngörülmektedir. Ancak bu hücrelerin tedavide kullanılmalarından önce bilimsel sorunlarının yanı sıra sosyal, hukuki ve etik problemlerin de değerlendirilmesi gerekir. Güvenilirliği konusunda yeterli birikime ulaşılmadan pratik uygulamaya geçirilmeleri durumunda tafisi mümkün olmayan ya da çok zor olan bazı istenmeyen sonuçlarla karşılaşılacağı akılda tutulmalıdır. İnsan kök hücrelerinden gamet üretiminin yakın gelecekte gerçekleşmesi durumunda infertilite tedavisinde yeni bir dönem başlayacağı kesindir. Bununla birlikte, kök hücrelerden elde edilen gametlerin bireyin yaşamını tehdit edici veya ciddi sağlık problemlerine yol açmayacağı konularında emin olabilmek için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu da açıktır.

Kaynaklar

1. Le Bras S, Van Doren M. Development of the male germline stem cell niche in *Drosophila*. *Dev Biol*. 2006;24.
2. Ogawa T, Ohmura M, Ohbo K. The niche for spermatogonial stem cells in the mammalian testis. *Int J Hematol*. 2005;82:381-8.
3. Kanatsu-Shinohara M: Allogeneic offspring produced by male germ line stem cell transplantation into infertile mouse testis. *Biol Reprod*. 2003;68:167-73.
4. Ogawa T, Dobrinski I, Avarbock M, Brinster R. Transplantation of male germ line stem cells restores fertility in infertile mice. *Nature Medicine*. 2000;6:29-34.
5. Guan K, Nayernia K, Maier LS. Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis. *Nature*. 2006;24.
6. von Schalburg KR, McCarthy SP, Rise ML. Expression of morphogenic genes in mature ovarian and testicular tissues: potential stem-cell niche markers and patterning factors. *Mol Reprod Dev*. 2006;73:142-52.
7. Sato T, Katagiri K, Gohbara A, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, Kubota Y, Ogawa T. In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature*. 2011;471:504-7.
8. Sato T, Katagiri K, Yokonishi T, Kubota Y, Inoue K, Ogonuki N. In vitro production of fertile sperm from murine spermatogonial stem cell lines. *Nat Commun*. 2011;2:472.
9. Kawasaki T, Saito K, Sakai C, Shinya M, Sakai N. Production of zebrafish offspring from cultured spermatogonial stem cells. *Genes Cells*. 2012;17:316-25.
10. He Z, Kokkinaki M, Jiang J, Zeng W, Dobrinski I, Dym M. Isolation of human male germ-line stem cells using enzymatic digestion and magnetic-activated cell sorting. *Methods Mol Biol*. 2012;825:45-57.
11. Lee DR, Kim KS, Yang YH. Isolation of male germ stem cell-like cells from testicular tissue of non-obstructive azoospermic patients and differentiation into haploid male germ cells in vitro. *Hum Reprod*. 2006;21:471-6.
12. Watanabe M, Shirayoshi Y, Koshimizu U. Gene transfection of mouse primordial germ cells in vitro and analysis of their survival and growth control. *Exp Cell Res*. 1997;230:76-83.
13. Hofmann MC, Hess RA, Goldberg E, Millan JL. Immortalized germ cells undergo meiosis in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:5533-7.
14. Kay MA, Liu D, Hoogerbrugge PM. Gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:12744-6.
15. Zanta MA, Belguise-Valladier P, Behr JP. Gene delivery: a single nuclear localization signal peptide is sufficient to carry DNA to the cell nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:91-6.
16. Jeong D, McLean DJ, Griswold MD. Long-term culture and transplantation of murine testicular germ cells. *J Androl*. 2003;24:661-9.
17. Hamra FK, Chapman KM, Nguyen DM. Self renewal, expansion, and transfection of rat spermatogonial stem cells in culture. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;29:17430-5.
18. Hill JR, Dobrinski I. Male germ cell transplantation in livestock. *Reprod Fertil Dev*. 2006;18:13-8.
19. Ogawa T, Dobrinski I, Avarbock MR, Brinster RL. Xenogeneic spermatogenesis following transplantation of hamster germ cells to mouse testes. *Biol Reprod*. 1999;60:515-21.
20. Shinohara T, Inoue K, Ogonuki N. Birth of offspring following transplantation of

- cryopreserved immature testicular pieces and in-vitro microinsemination. *Hum Reprod.* 2002;17:3039-45.
21. Reis MM, Tsai MC, Schlegel, PN. Xenogeneic transplantation of human spermatogonia. *Zygote.* 2000;8:97-105.
 22. Reis MM, Schlegel PN, Takeuchi T. Xenogeneic transplantation of human spermatogonia. *Gynecol. Endocrinol.* 1999;13:24.
 23. Nagano M, Patrizio P, Brinster RL. Long-term survival of human spermatogonial stem cells in mouse testes. *Fertil Steril.* 2002;78:1225-33.
 24. Brook PF, Radford JA, Shalet SM. Isolation of germ cells from human testicular tissue for low temperature storage and autotransplantation. *Fertil Steril.* 2001;75:269-74.
 25. Nagano M, Shinohara T, Avarbock R, Brinster RL. Retrovirus-mediated gene delivery into male germ line stem cells. *FEBS Lett.* 2000;475:7-10.
 26. Nagano M, Avarbock MR, Brinster RL. Pattern and kinetics of mouse donor spermatogonial stem cell colonization in recipient testes. *Biol Reprod.* 1999;60:1429-36.
 27. Brinster RL and Zimmermann JW. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1994;92:11298-302.
 28. Clouthier DE, Avarbock MR, Maika SD. Rat spermatogenesis in mouse testis. *Nature.* 1996;381:30.
 29. Schlatt S, Rosiepen G, Weinbauer GF. Germ cell transfer into rat, bovine, monkey and human testes. *Hum. Reprod.* 1999;14:144-50.
 30. Tycko B, Trasler J and Bestor T. Genomic imprinting: Gametic mechanisms and somatic consequences. *J. Androl.* 1997;18:480-6.
 31. Fındıklı N, Sönmez S. Üreme Tıbbında kök Hücreler. *Yardımcı Üreme Teknikleri.* Ed. Önder Çelik, Nobel Kitabevi, Adana, 2011.
 32. Hübner K, Fuhrmann G, Christenson LK, Kehler J, Reinbold R, De La Fuente R. Derivation of oocytes from Mouse embryonic stem cells. *Science.* 2003; 300:1251-6.
 33. Toyooka Y, Tsunekawa N, Akasu R, Noce T. Embryonic stem cells can form germ cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:11457-62.
 34. Geijsen N, Horoschak M, Kim K, Gribnau J, Eggan K, Daley GQ. Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature.* 2004;427:148-54.
 35. Panula S, Medrano JV, Kee K, Bergström R, Nguyen HN, Byers B. Human germ cell differentiation from fetal- and adult-derived induced pluripotent stem cells. *Hum Mol Genet.* 2011;20:752-62.
 36. Dyce PW, Wen L, Li J. In vitro germline potential of stem cells derived from fetal porcine skin. *Nat Cell Biol.* 2006;8:384-90.
 37. Yang S, Bo J, Hu H, Guo X, Tian R, Sun C. Derivation of male germ cells from induced pluripotent stem cells in vitro and in reconstituted seminiferous tubules. *Cell Prolif.* 2012;45:91-100.
 38. Lassalle B, Bastos H, Louis JP. 'Side Population' cells in adult mouse testis express *Bcrp1* gene and are enriched in spermatogonia and germinal stem cells. *Development.* 2004;131:479-87.
 39. Jacob A, Barker H, Goodman A, Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:277-9.
 40. Liu FH, Yang DZ, Wang YF. Transplantation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells into the xenogeneic testis. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005;11:499-502.

Erkek İnfertilitesi Araştırmalarında Deneysel Hayvan Modelleri

Dr. Abdullah Armağan, Dr. Muzaffer Akçay

Onyedinci yüzyıldan başlayarak 1990'lı yıllara kadar giderek artan oranlarda deneysel hayvan kullanımı son yıllarda azalarak yerini transgenik hayvan kullanımına bırakmaya başlamıştır. Bununla birlikte, hemen tüm ürolojik patolojileri değerlendirmede hayvan modelleri kullanılmıştır (1). Deneysel çalışmaların tümü, insanlardaki mevcut hastalıkların altta yatan patofizyolojisini tam olarak açıklayamamakla birlikte, bu çalışmaların klinik çalışmalara öncülük ettiği de unutulmamalıdır. Deneysel hayvan modeli oluşturmadaki amaç insanlardaki mevcut hastalık ya da doğumsal anomalileri gerçeğe en yakın bir şekilde taklit ederek bu rahatsızlıkların patofizyolojisini, etyolojisini, vücut üzerine olan etkilerini araştırmak ve tedavi alternatifleri geliştirmek olmalıdır. Bu bölümde infertilite ile ilişkili olan deneysel inmemiş testis, testis torsiyonu ve varikosel modelleri incelenmiştir.

Deneysel İnmemiş Testis (Kriptorşidizm) Hayvan Modeli

Bu modeller etyoloji ve patofizyolojinin yanı sıra tedavi potansiyellerinin, daha

iyi anlaşılmasını sağlamıştır. İnmemiş testis hayvan modelleri çeşitli yollarla elde edilebilse de bazı modeller diğerlerinden daha uygundur. İnmemiş testis hayvan modelleri iki grupta incelenebilir;

1. Primer,
2. Sekonder (Hormonal, Mekanik, Genetik, Spontan)

Primer Deneysel Kriptorşidizm: Kemirgenler gibi birkaç türde doğumdan sonra testisler inerek yerini alır ancak bu gubernakulum testise ya da gelişen skrotuma müdahale edilerek önlenebilir. Bu gibi modellerde abdomende kalan testisle inen testis karşılaştırılabilir. Bu modelin dezavantajı kemirgenlerde doğumdan sonraki ilk haftada spermatogezin başlamasıdır. Bu çalışmalar, spermatogenezisi insana benzeyen domuzlarda yapıldığında dezavantaj ortadan kaldırılabilir.

Genetik Model: Araştırmalarda, Insl 3 (İnsülin benzeri peptid 3) geni mutant olan sıçanlarda iki taraflı inmemiş testisin ortaya çıktığı gösterilmiştir (2,3). Daha sonra 145 inmemiş testisli hastada yapılan bir çalışma olguların sadece 2 (%1.4)'sinde insl 3 gen mutasyonu göster-

rilmiştir (4). Insl3'ün gubernakulumdaki reseptörü olan LGR 8 (Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled Receptor 8) (GREAT) transgenik sıçanlarda da iki taraflı inmemiş testis ortaya çıktığı rapor edilmiştir (5). Hoxa10 ve Hoxa11 gen mutasyonlarında da iki taraflı inmemiş testis olduğu ortaya konulmuştur. Normalde bu genler gubernakular yapıların gelişiminde rol oynarlar (6). Genetik modellerden bazıları etyoloji hakkında önemli bilgiler vermektedir.

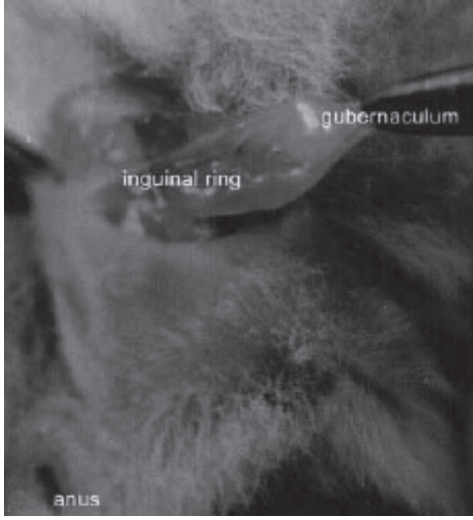
Hormonal Model: Androjenlerin seviyelerinin normal sınırlar içerisinde seyretmesi inmemiş testislerin normal lokalizasyonunda olması için gereklidir. Androjenlerin yetersizliğinde germ hücre matürasyonu da yetersiz olmaktadır. Androjen yetersizliği, androjen reseptör (AR) blokajı, AR ve luteinize edici hormon (LH) reseptör delesyonlu hayvan modelleri majör fenotiptir. Hormonal modelde kullanılan yöntemlere bakılacak olunursa antiandrojenlerden; flutamid ve vinklozolin, 5 alfa redüktaz inhibitörlerinden; finasterid ile östrojenlerden estradiol ve dietilstilbesterol (Transabdominal fazda Leydig hücresinden Insl 3 salınımını azaltarak gubernakulum matürasyonunu önüyorlar) karşımıza çıkmaktadır. Bundan başka selektif Leydig hücre destürksiyonu ethilendimetansulfonat (EDS) ile olmaktadır. Transabdominal olarak en sık kullanılan ajan flutamiddir. Sıçanlar için; gestasyonun 7., 8., 9. ve 10. günlerinde gebe sıçana 75 mg/kg subkutan olarak enjeksiyon yapılır. Yine hormonal yöntem dışı olarak genitofemoral sinirin bağlanması ile tek taraflı veya iki taraflı model elde edilebilir (7).

Spontan İnmemiş Testis Hayvan Modelleri: İnmemiş testis birkaç hayvan türünde spontan görülür ve bu hayvanlar

çalışma için kullanılabilir. Bu modelin esas avantajı maymun, köpek ve domuz benzeri türlerde bu çalışmalara imkan tanınmasıdır. Bu hayvanlardaki inmemiş testisin immatür testislere etkisi insan infantlardakine benzerdir.

Sekonder Deneysel İnmemiş Testis: Puberte ve adult testislerin inmeleri sırasında cerrahi olarak geri abdomene taşınması olarak bilinen ve en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu yöntem, spermatogenezi, yükselen vücut sıcaklığının nasıl etkilediğini açıklayabilir. Ancak infant insan testislerindeki henüz başlamamış olan spermatogenezi inmemiş testislerdeki değişikliklerle açıklamadaki önemi düşüktür.

Mekanik Modeller: Gubernakulektomi modeli (8), skrotektomi modeli (9), testisin ya da gubernakulumun fiksasyonu modeli (10) ve inguinal kanalın bağlanması modeli (11) gibi değişik mekanik modeller vardır. Biz burada mekanik model olarak ülkemizde de oldukça kabul görmüş olan ve diğer yöntemlere göre bazı avantajı olan Dünder ve arkadaşlarının geliştirdiği inguinal kanal bağlanarak oluşturulan deneysel inmemiş testis modelinden bahsedeceğiz. Bu işlem için 21 günlük Wistar cinsi ratlar tercih edilebilir. Anestezi sonrası skrotal bölge traş edilir ve povidon iyotla temizlenir. İnguinoskrotal bölge insize edilir. Dış inguinal halka açığa çıkarıldıktan sonra gubernakulum abdominal duvardan ayrılır ve dışarı çıkartılır (Resim 1). Sonra gubernakulum karın boşluğuna itilerek dış inguinal halka 6/0 emilmeyen iplikle dikilerek kapatılır. İnguinoskrotal duvar 5/0 eriyebilen iplikle dikilir (Resim 2). Bu yöntemin dezavantajı %16 oranında görülen, müdahale edilen testisin tekrar inerek skrotumda gözlenmesidir. Fakat bu deneysel çalış-



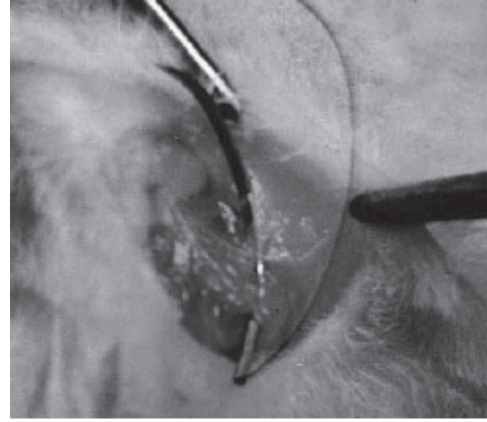
Resim 1. Abdominal duvardan çıkartılarak ayrılmış gubernaculum (11).

malar için kabul edilebilir bir orandır. Bu yaklaşımda, histopatolojik değişiklikler diğer mekanik modellerin verileri ile karşılaştırılabilir niteliktedir. Histopatolojik değişiklikler 30. günde başlamıştır. Operasyon süresi bu yaklaşımda oldukça kısadır (Rat başına 3-5 dk). Karın duvarı açılmadığından enfeksiyon oluşma riski çok düşük ve profilaktik antibiyotik kullanımına gerek yoktur (11).

Tek taraflı inmemiş testis modeli oluşturmak için genellikle sıçanlar tercih edilir. Bunun sebebi sıçanlardaki testislerin inguinoskrotal inişini doğum sonrası 14-21. günlerde tamamlayarak hızlı bir şekilde erişkin döneme ulaşmalarıdır. Ayrıca sıçanların fertilitite yeteneği oldukça yüksektir ve sıçanların maliyeti çok daha ucuzdur.

Deneysel Testis Torsiyonu, İskemi – Reperfüzyon (İR) Hayvan Modeli

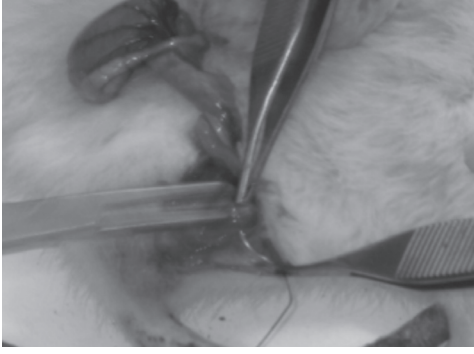
Testis torsiyonu sonrası görülen ana lezyon testiküler iskemidir. Testis tor-



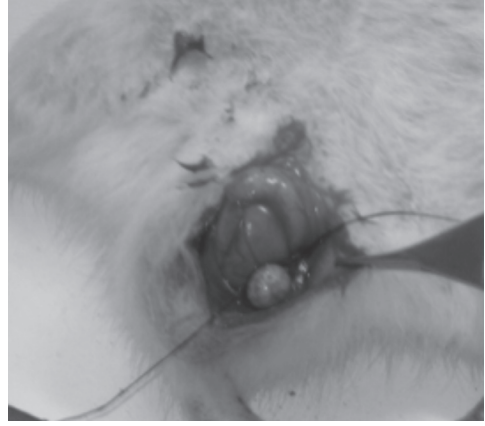
Resim 2. İnguinal kanalın dikişmesi (11).

siyonu sıçanlarda spermatik kordun intraabdominal yoldan bağlanması ile oluşturulabilir. Daha büyük hayvanlarda ise skrotal insizyonla testis dışarı çıkarılır ve kendi eksenini etrafında 360 derece veya daha fazla döndürülerek tekrar yerine tespit edilir (12). Deneysel çalışmalarda en çok sıçan, kobay ve köpek kullanılmıştır. Köpekler, testis torsiyonu tanısında doppler USG ile nükleer incelemenin karşılaştırılmasında kullanılmıştır. Testiküler iskeminin oluşması için en az 360 derecelik torsiyonun olması gerekmektedir. Bazı çalışmalarda köpek kullanılmasının nedeni skrotal anatomisinin insana benzemesi ve testis boyutlarının bu tür tanı yöntemlerinin uygulanmasına imkan tanınması olarak bilinmektedir (12).

Torsiyon Oluşturma Yöntemi: Sıçanların uyutulup, operasyon masasına tespit edilmesinin ardından, skrotal bölge traş edilir ve povidon-iyot solüsyonu ile dezenfekte skrotal orta hat insizyonu uygulanır. İnsizyon sonrası tunika vajinalise ulaşılır. Bu aşamada dikkat edilmesi gereken nokta tunika vajinalis açılmadan testisin doğurtulmaya çalı-



Resim 3. Sol spermatic kord longitudinal aks boyunca saat yönünde 720 derece döndürülmüş.



Resim 4. Oluşturulan skrotal cebe torsiyoine testisin fiksasyonu.

şılmamasıdır. Tunika vaginalis iki pens yardımıyla tutup kaldırılarak bir makas yardımıyla keskin diseksiyonla geçilerek testise ulaşılır. Testis skrotumdan doğurtularak parmakla künt diseksiyonla kord ve gubernakulum serbestleştirilir. Bundan sonra gubernakulum makasla kesilerek testis serbestleştirilir. Testisin torsiyonu sonrası testisin tekrar skrotuma rahat yerleştirilebilmesi için skrotal cep oluşturulmalıdır. Bir pens yardımıyla künt diseksiyonlarla skrotal cep oluşturulduktan sonra testis spermatic kordun longitudinal aksı boyunca saat yönünde 720 derece döndürülerek torsiyon oluşturulur (Resim 3). Testisin tekrar detorsiyone olmaması için 4/0 travmatik olmayan absorbe olabilen sütür ile dartos ve testis tunika albugineasından geçilerek testis skrotal cep içine sabitlenir (Resim 4). Takiben skrotum cildi sütüre edilerek kapatılır. İstenilen torsiyon süresi sonunda (1, 2, 4, 6 saat) skrotal cilt sütürleri kesilerek sadece torsiyon çalışılacaksa spermatic kord kesilerek iki taraflı testise orşiektomi uygulanır. Reperfüzyon oluşturulacak grup için testisi dartosa sabitleme

sütürü kesilerek testis elle saat yönünün ters yönünde detorsiyone edilir. Testis skrotuma yerleştirilerek anatomik katlar 4/0 travmatik olmayan emilebilen sütür ile kapatılır. İstenilen reperfüzyon süresi sonunda (2, 4, 6 saat, 1 hafta, 1 ay) skrotum eski insizyon yerinden açılıp spermatic kord kesilerek her iki testise orşiektomi uygulanır.

Torsiyon genelde sol testiste görüldüğü için deneysel model de genelde sol rat testisinde oluşturulur. Torsiyon sonucu testiste oluşan hasar, torsiyonun derecesi ve süresine bağlıdır. Tam iske mi oluşturmak için torsiyonun 720 derece olması yeterlidir (16,20,21). Rat testislerinde hasar oluşturmak için minimum süre bir saattir (10). İki saat süre ile oluşturulan 360 derece torsiyon, sıçan testisinde orta derecede akut vasküler cevap oluşturur. Torsiyone edilen rat testislerinde, germinal ve tübüler epitelyum için güvenli sürenin 4 saatten daha kısa bir süre olduğu belirlenmiştir (13,15,17). Ancak 4 saatten daha fazla süre ile 720 derece torsiyone edilen testislerde kan akımı bloke edilerek fokal infarktüsler

oluşmaktadır (14,18,19). Deneysel testis torsiyonunun perfüzyonu bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde 2 saat sonra detorsiyone edilen testislerdeki kan akımının torsiyone durumdakinden farklı olmaması testis torsiyonunda 2 saatlik reperfüzyonun testis kan akımında yeterli düzelme sağlamadığını düşündürmektedir (22).

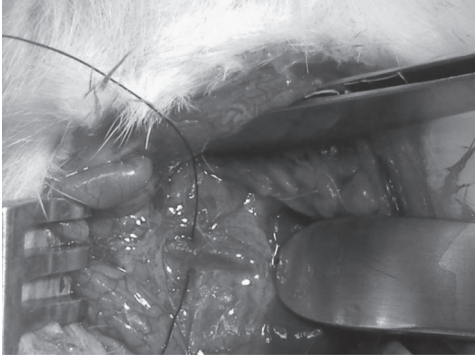
Deneysel Varikosel Modelleri

Varikosel, spermatik kordondaki pampiniform venöz pleksusun patolojik dilatasyonu olarak tanımlanmakta olup erkek infertilitesinin düzeltilebilir en sık nedeni olarak gösterilmiştir. Varikosel ilerleyen testiküler hasara neden olup semen parametrelerini ve testiküler büyümeyi etkileyerek infertiliteye neden olabilir. Varikosel insidansı primer infertiliteli hastalar için %40 ve sekonder hastalar için ise %70 olarak rapor edilmiştir.

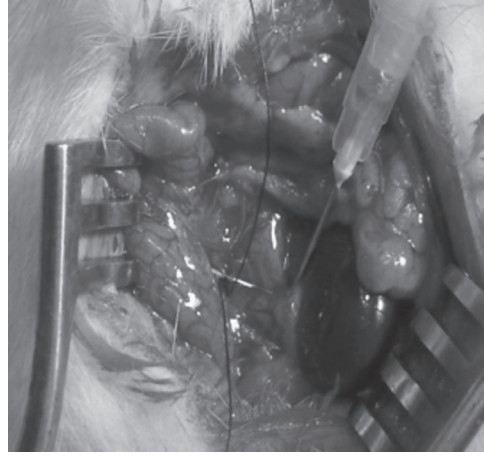
Birçok varikosel hayvan modelinde sol renal venin kullanımı tercih edilmektedir. Genellikle genel anestezi altında orta hat insizyonuyla renal vene ulaşılmaktadır. Bu modelin en önemli noktası renal venin yeni oluşturulan çapıdır. Çünkü; renal vende tam oklüsyona neden olacak bir daralma böbrekte nekroza sebep olurken yetersiz oluşturulmuş bir darlık ise intrarenal ven basıncının istenilen düzeyin altında yükselmesine neden olarak, varikosel modelinin oluşturulamaması ile sonuçlanabilir. Genel olarak varikosel modellerinde, renal venin 4/0 ipekle (Şekil 5) 0.64-0.85 mm çapında metal metal çubukların üzerinden %50 oranında daralacak şekilde (Şekil 6) bağlanması önerilmektedir. Normal şartlarda, internal spermatik ven çapı sıçanda 0.15-0.20 mm olup, cerrahiden 30 gün sonra 1-1.5 mm çapa ulaşmakta-

dır. Bu çapların ölçümü pratik olmadığı için en azından araştırmacının pampiniform pleksusta varikoz genişlemeyi gözlemlemesi gerekmektedir. Modelin başarısının değerlendirilmesinin spermatik venin iliolumber veni çaprazlandığı seviyede ve loop ile yapılması önerilmektedir. Ölçüm sırasında önemli bir diğer nokta da spermatik ven ile üreteral venin karıştırılmamasıdır. Abdominal kollaterallerin varlığı %10 oranında başarısızlığa neden olduğu için, tespit edildiklerinde bağlanmaları veya koterize edilmeleri gerekmektedir.

Güncel deneysel hayvan modellerinde varikoselin etki yaptığı apoptozis incelenmiştir. Bazı araştırmalar varikoselin apoptozisi artırdığını, bazıları ise tam tersine azalttığını bildirmiştir. Apoptozis düzenli hücre ölümü olup, normal testiküler hücreler için bir düzenleyicidir. Birçok çalışmada araştırmacılar, varikoselin patogeneğinde apoptozisin önemini göstermişlerdir. Bununla ilişkili olarak Çam ve arkadaşları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında varikoselli grupta apoptotik hücre oranını ve reaktif oksijen türleri üretimini önemli derecede yüksek bulmuşlardır. Araştırmacılar, E vitamini tedavisinin koruyucu bir role sahip olduğunu bildirmişlerdir (23). Benzer şekilde, Fazlıoğlu ve arkadaşları da deneysel hayvan modelinde apoptotik aktivitenin kontrol grubuna göre iki kat daha fazla olduğunu ve 28. günde maksimuma ulaştığını göstermişlerdir (24). Başka bir çalışmada ise, Onur ve arkadaşları testiste proapoptotik bax protein artımı ve antioksidan enzim aktivitesinde azalma ile malondialdehit düzeylerindeki artmayı göstermiş olup melatoninin bu olumsuz etkileri düzeltici etkisini saptamışlardır (25). Özeren isimli araştırmacı ise venöz mikrosir-



Resim 5. Sol spermatic ven altından 4/0 ipek sütür geçirilmiştir



Resim 6. Sol spermatic venin 0.85 mm'lik metal rehber üzerinden bağlanması

külasyon düzenleyici, antiinflamatuvar ve antioksidan bir flavonoid türevidir olan okserutin'in sıçan testisi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, okserutin'in varikoselin testis üzerindeki olumsuz etkisini kontrol grubu ile karşılaştırılabilir düzeye getirdiği ve uzun dönemde (12 hafta) fertilitiyi koruduğu sonucuna varılmıştır (26).

Hayvan modellerinden varikosel testiküler kan akımındaki değişiklikler ile varikosel arasındaki ilişkinin tartışılabilir olduğu anlaşılmıştır. Bazı varikosel modellerinde testiküler kan akımının azaldığı gösterilmiş olmakla birlikte, birçok hayvan modeli çalışmasında da kan akımının arttığı gözlenmiştir. Artan kan akımı, testiküler ısıyı artırarak spermatogenezini inhibe eder. Güncel bir çalışmada, Armağan ve arkadaşları varikosel modeli sonrası testiküler kan akımını Peri-Flux 5000 laser Doppler Flowmeter kullanarak araştırmışlardır. Yazarlar varikoselli grupta kan akımının önemli oranda arttığını göstermişlerdir. Varikosel sonrası verilen MPFF (Micronized purified flavonoid fraction) tedavisinin bu kan akımı seviyesinin azalttığını ve kontrol grubu seviyesine indirdiğini

göstermişlerdir. Sıçan modellerinde karşı testiste de histopatolojik değişikliklerin oluşabileceğini bildirmişlerdir (27).

Varikoselli hastalarda spermatogenezdeki değişikliklerle ilgili, staza sekonder testiküler hipoksi, anormal testiküler sıcaklık, toksik adrenal ve renal metabolizma ürünlerinin reflüsü ve spermatic venöz hipertansiyonu gibi çeşitli faktörler öne sürülmüştür. Birçok çalışmada, varikoselektomi ile bu faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla spermatogenezde önemli gelişme görüldüğü bildirilmiştir. Tek ve arkadaşları adölesan rat varikoselinde spermatogenez üzerinde EGF (Endotel Büyüme Faktörü) etkisini araştırmışlar ve EGF'nin testiküler hasarı iyileştirme üzerine pozitif etkisinin olabileceği sonucuna varmışlardır (28).

Erkek infertilitesinin tanınması, anlaşılması ve tedavisinin yapılarak istenilen sonuçların elde edilmesinde deneysel hayvan model çalışmalarının kanıtısal tıpta önemli bir yeri mevcuttur. Teknolojik ve bilimsel gelişmelerin ışığında donanımlı yetişmiş araştırmacılarla in-

fertilitenin üzerindeki bilinmezlik kararlığın daha da azalacağı bir gerçektir.

Kaynaklar

1. Koçak İ., Varikosel'de deneysel hayvan modelleri, *Androloji Bülteni*. Sayı 25, Haziran.
2. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Insl3*. *Nat Genet*. 1999;22:295-9.
3. Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, Brinkmann AO, Nayernia K, Holstein AF, Engel W, Adham IM. Targeted disruption of the *Insl3* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol*. 1999;13:681-91.
4. Tomboc M, Lee PA, Mitwally MF, Schneck FX, Bellinger M, Witchel SF. Insulin-like 3/relaxin-like factor gene mutations are associated with cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4013-8.
5. Overbeek PA, Gorlov IP, Sutherland RW, Houston JB, Harrison WR, Boettger-Tong HL, Bishop CE, Agoulnik AI. A transgenic insertion causing cryptorchidism in micegenesis. 2001;30:26-35.
6. Yuan FP, Lin DX, Rao CV, Lei ZM. Hum Reprod. Cryptorchidism in *LhrKO* animals and the effect of testosterone-replacement therapy. 2006;21:936-42.
7. Abbasoglu L, Salman FT, Sakiz D, Bulut M. The effect of the genitofemoral nerve division on the contralateral descended testis in the unilateral cryptorchidism model. *Pediatr Surg Int*. 2001;17:418-20.
8. Quinn FM, Crockard AD, Brown S. Secondary changes in the scrotal testis in experimental unilateral cryptorchidism. *J Pediatr Surg*. 1990;25:402-5.
9. Shono T, Suita S. The effect of the excision of future scrotal skin on testicular descent in neonatal rats: a new experimental model of cryptorchidism. *J Pediatr Surg*. 1995;30:734-8.
10. Srinivas M, Agarwala S, Datta Gupta S, Das SN, Shaha C, Mitra DK. Experimental unilateral undescended testis: gubernaculectomy and anchoring or direct suture fixation? *Pediatr Surg Int*. 1999;15:461-4.
11. Dündar M, Koçak I, Culhaci N. A new experimental model for cryptorchidism: inguinoscrotal approach. *Urol Res*. 2001;29:178-81.
12. Ürogenital Deneysel Modelleri. Dr. Oğuz Acar.
13. Erol D, Germiyanoğlu C. Diagnostik value of creatine phosphokinase in testicular torsion. *Int Urol Nephrol*. 1992;24:201-4.
14. Cosentio MJ, Nishida M. Histological changes occurring in the contralateral testes of prepubertal rats subjected to various durations of unilateral spermatic cord torsion. *J Urol*. 1985;133:906-11.
15. Kallerhoff M, Gross AJ. The influence of temperature on changes in pH, Lactate and morphology during testicular ischaemia. *Br J Urol*. 1996;440-45.
16. Henderson JA, Smey P. The effect of testicular torsion on the contralateral testicle in prepubertal chinese hamster. *J Pediatr Surg*. 1985;20:592-7.
17. Freedman S, Chehval MJ. Enzymatic changes in experimental testicular torsion. *Invest Urol*. 1981;19:209-12.
18. Chakraborty J, Sinha Hikim AP. Stagnation of blood in the microvasculature of the affected and contralateral testes of men with short term torsion of the spermatic cord. *J Androl*. 1985;6:291-4.
19. Jhunjhunwala JS, Sinha Hikim AP. Germ cell degeneration in the contralateral testis of the guinea pig with unilateral torsion of the spermatic cord. *J Androl*. 1986;7:9-17.
20. Akgür FM, Kılınç K. İpsilateral and contralateral testicular biochemical acute changes after unilateral testicular torsion and detorsion. *Urol*. 1994;44:413-8.
21. Akgür FM, Kılınç K. Reperfusion injury after detorsion of unilateral testicular torsion. *Uro Res*. 1993;21:395-9.
22. Ovalı GY, Yılmaz Ö, Tarhan S, Genç A, Demireli P, Tunçyürek Ö, Ünden C, Taneli C, Pabuscu Y. Deneysel olarak oluşturulmuş testiküler torsiyon modelinde perfüzyon BT incelemesi. 2006. *Çoc Cerh Kong*. P-72.
23. Cam K, Simsek F, Yuksel M, Turkeri L, Haklar G, Yalcin S, Akdas A. The role of reactive oxygen species and apoptosis in the pathogenesis of varicocele in a rat model and efficiency of vitamin E treatment. *Int J Androl*. 2004;27:228-33.
24. Fazlıoğlu A, Yılmaz I, Mete O, Kurtuluş F, Parlakkılıç O, Güctaş O, Cek M. The effect

- of varicocele repair on experimental varicocele-induced testicular germ cell apoptosis. *J Androl.* 2008;29:29-34.
25. Onur R, semercioz A, Orhan I, Yekeler H. The effects of melatonin and the antioxidant defence system on apoptosis regulator proteins (Bax and Bcl-2) in experimentally induced varicocele. *Urol Res.* 2004;32:204-8.
 26. Özeren CB. Varikosel oluflturulan adölesan sıçanlarda, flavanoid grubu drog olan oxerutin'in, spermatik ven ve testis üzerine olan etkilerinin morfometrik yönden araştırılması. Uzmanlık tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp fakültesi Üroloji kliniği, 2004.
 27. Armagan A, Dogan F, Oksay T, Akman T, Darıcı H, Aylak F, Ergun O. The effect of micronized purified flavonoid fraction on the prevention of testicular pathologies in adolescent rats with experimentally induced varicocele. *J Urol.* 2012;188:2007-13.
 28. Tek M, Cayan S, Yılmaz N, Oğuz I, Erdem E, Akbay E. The effect of vascular endothelial growth factor on spermatogenesis and apoptosis in experimentally varicocele-induced adolescent rats. *Fertil Steril.* 2009;91:2247-52.

Erkek İnfertilitesi ve Üremeye Yardımcı Tedavi Yöntemlerinde Psikolojik Sorunlar

Dr. Mehmet Eryılmaz

Giriş

Çocuk sahibi olma evlilik kurumunun beklenen ve neredeyse kaçınılmaz sonucudur. Evli çiftlerin hemen hepsi çocuk sahibi olmayı planlamaktadır. A.B.D’de yapılan ulusal bir çalışmada kadınların sadece %2.8’i ve erkeklerin %3.5’i çocuk sahibi olmayı planlamadıklarını bildirmişlerdir (1). İnfertilite en az bir yıllık korunmasız cinsel ilişki olmasına rağmen, gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanır (US Congress Office of Technology Assesment, 1988). Bununla beraber tümüyle fertil popülasyonda yapılan bir çalışmada çiftlerin %6.6’sının gebe kalmak için 2 yıla ihtiyaç duydukları gösterilmiştir. İnfertilite reproduktif yaş grubundaki (18-45) çiftlerin %10-15 kadarını etkilemektedir. Son yıllarda bu oranın %30’lara kadar arttığı bilinmektedir. Bu artıştaki en önemli faktör, çiftlerin konuya daha çok ilgi göstermeleri ve daha fazla sayıda kadının toplumsal şartlar nedeniyle evlenme ve doğurma yaşını geciktirmeleridir. Normal ve sağlıklı çiftlerde bir yıl içinde beklenen kümülatif gebelik oranı %93 olup yaş ilerledikçe fertilitede belirgin azalma meydana gelmektedir (1). Ülkemizde

yaklaşık olarak 1.5-2 milyon çiftin kısır olduğu tahmin edilmektedir.

İnfertilite nedenleri %40 kadından, %40 erkekten, %20 her ikisinden kaynaklanır. İnfertil çiftlerin yaklaşık %10-20’si nedeni açıklanamayan infertiliteye sahiptir. Etiyolojisi belirlenememiş tip-te çiftlerin 3-5 yıl içinde fertilitte şansı %56’dır. 5 yıldan sonra bu oran %30’a düşer. İnfertilite nedenleri arasında primer infertilite sebeplerinin %55-75, sekonder infertilite sebeplerinin ise %25-40 olduğu bildirilmiştir. İnfertilite kliniklerine başvuran çiftlerin %70’inde organik bir köken saptanır (2,3).

İnfertilite çiftler için fiziksel, psikososyal, emosyonel ve finansal bir yüküdür. Ani ve beklenilmeyen bir yaşam krizi olarak kendini gösteren infertilite, beklenilmeyen ve belki de açıklanamayan tanısı, uzun ve zamana yayılan (bazı durumlarda mümkün olmayan) tedavisi nedeniyle aşırı stres yaratan ve uyum mekanizmalarını zorlayan bir durumdur (4,5). İnfertilite söz konusu olduğunda yapılan çalışmalar ne yazık ki çok yoğun bir biçimde kadınlar ve daha az oranda çiftler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu konuda literatür incelendiğinde

burada konu edindiğimiz in-vitro fertilizasyon sürecinde erkeklerin yaşadığı sorunlar ve geliştirdikleri psikiyatrik patolojiler üzerine yapılmış çalışma ne yazık ki son derece azdır. Bunda infertilite nedeni erkeğe ait olsa bile yapılan işlemlerin yine de çoğunlukla kadına uygulanacak olması, erkeklerin günlük psikiyatrik uygulamalarımızda da gördüğümüz gibi bu konuda yaşadıkları güçlük ve duyguları az sözelleştirmeleri ve yardım arayışlarının az olması gibi pek çok faktörün etkisinin olduğu düşünülebilir. Yine de kitabın bu bölümünde şimdiye kadar yapılmış çalışma sonuçları ile bu konudaki birikmiş bilgiler okuyucuya aktarılmaya çalışılacaktır.

Farklı toplumlarda yapılmış, kesitsel ve uzunlamasına planlanmış araştırmalarda, infertilite genellikle psikiyatrik bozukluklarla birlikte bulunmaktadır. Ancak, psikiyatrik belirti ve bozuklukların infertilitenin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu sorusu netlik kazanmamıştır. Çalışmaların yöntem bölümlerinde genellikle kendini değerlendirme ölçeklerinin kullanılmış olması dikkat çekmektedir. SCID ya da MINI ile değerlendirilen infertil hastalarda da majör depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu toplumdan daha sıktır (6,7).

Araştırmaların bir kısmında psikiyatrik belirtilerle infertilite arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (8-11). Buna göre, Güz ve arkadaşları sadece eşinden ve eşinin ailesinden olumsuz tepkilerle karşılaşan infertil kadınlarda anksiyete ve benlik saygısında düşme saptamıştır (9). Benzer şekilde, Gülseren ve arkadaşları yalnız kocaları ve kocalarının aileleri ile ilişkide zorluk yaşayan infertil kadınlarda yüksek düzeyde anksiyete ve depresyon belirtilerine rastlamıştır (10). Öte taraftan, infertilite ile psikiyatrik belirti

ve bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulan çalışmalar da vardır. En sık rastlanan belirtiler depresyon ve anksiyete belirtileridir. İnfertil kadınlarda depresyon ve anksiyete şiddeti, HIV-pozitif, kanser, kalp hastalığı olan kadınlara göre daha yüksektir (12). Amerikan toplumunu temsil eden 11000 kadında yapılan bir araştırmada infertilite yaygın anksiyete bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (13). Farklı kültürel özelliklere sahip Japon kadınlarında da batılı örneklerle benzer sonuçlar elde edilmiştir (14). Bu bulgulara ek olarak, Özkan ve Baysal, infertilite ile ilişkili cinsel işlev bozukluklarına (15), Wischmann ve Stammer somatizasyona dikkat çekmektedir (16). Öte taraftan, Matsubayashi ve arkadaşları yorgunluk bakımından infertil kadınlarla sağlıklı gebeler arasında fark saptamazken, agresyon şiddetini infertil kadınlarda daha yüksek bulmuşlardır (14). Araştırma sonuçları, kültürel farklılıklara karşın infertilite ile psikiyatrik belirti, bulgu ve bozuklukların ilişkili olduğuna dikkat çekmektedir.

Kadın ve erkeğin infertiliteye yaklaşımları belirgin farklar göstermektedir. Kadınlar sürekli duygularını ifade etme eğilimindeyken, erkekler başka işlere yoğunlaşarak, infertilitenin getirdiği duygusal yükü hafifletmeye çalışmaktadır. Kadın ve erkeğin psikolojik değerlendirmelerinin yapıldığı karşılaştırmalı çalışmalarda, erkeklerde infertilite nedeniyle yaşanan psikolojik sorunların daha az olduğu, benlik saygılarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (17-19).

İnfertilite eşleri farklı düzeylerde etkileyebilir. Stevart ve arkadaşlarının (20), yaptıkları çalışmada, erkeklerin %15'i, kadınların %50'si infertiliteyi yaşamlarının en üzücü olayı olarak tanımlamışlardır. İnfertilite nedeniyle daha

önce boşanmış olan kişiler, boşanma ile infertiliteyi karşılaştırdıklarında %63'ü infertilitenin boşanmadan daha üzücü olduğunu belirtmiştir. Yine benzer biçimde kadın ve erkeklerin infertiliteye olan tepkilerinin incelendiği bir çalışmada strese yol açan faktörlerin analizi yapıldığında; kadınlarda anne olamama, eşin ve çevrenin tepkisi gibi birçok faktörün etkili olduğu görülürken erkeklerde stres yapıcı faktör olarak sadece kısırlığın nedensiz oluşunun saptanması; erkeklerin infertiliteye verdiği tepkinin farklılığını göstermesi açısından anlamlıdır (21). Ancak, çalışmalarda daha çok kadınlarla yapılmaktadır ve erkekler psikiyatrik belirtileri açığa vurma konusunda kültürel ve sosyal bakımdan daha isteksizdirler. Yine de bazı araştırma sonuçlarını vermek gerekirse, erkekteki etkene bağlı infertil çiftlerde erkelerin %80'inde cinsel işlev bozukluğu ortaya çıkmaktadır (22). Erkek kaynaklı infertilite her iki eşte kadın kaynaklı infertiliteye göre daha yıkıcı etkilere sahiptir (23) Öte yandan, Demyttenaere ve arkadaşları erkek kaynaklı infertil çiftlerde olumsuz duyguların daha az dışa vurulduğunu ve bu durumun daha yüksek gebelik oranlarıyla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (24). Genel olarak infertil çiftlerde, kadınlarda psikiyatrik belirti ve bozukluklara daha çok rastlanır ve yaşam kalitesi daha olumsuz etkilenir (25,26). Cinsiyetin psikiyatrik belirtilerle ilişkisine odaklanırken önemli olan kadın ve erkeğin bedenlerini ve infertiliteyi farklı algılayabilecekleri, sorunla başa çıkma yollarının farklı olabileceğini ve farklı psikiyatrik belirtiler sergileyebileceğini bilmektir (1).

İnvitro fertilizasyon (IVF) sürecinde erkekler söz konusu olduğunda elde edilmiş en çarpıcı bulgu sürecin başla-

masından itibaren giderek arttığı söylenebilecek cinsel işlev bozukluğudur. Schilling ve arkadaşları'nın 68 infertil erkek üzerinde yaptıkları çalışma da kontrol grubuna göre infertil erkeklerin somatizasyon (bedenselleştirme) ve cinsel doyumsuzluk ortalamaları belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Yaş ve androlojik belirteçlerin bu duruma neden olmadığını belirten araştırmacılar tanı konmadan önce cinsel yaşamından memnun olmayan erkeklerin somatizasyona daha yatkın olduklarının görüldüğünü bildirmişlerdir. Yine aynı çalışma da tanı öncesi uzun süreli ilişki ile doyurucu cinsel yaşam infertilitenin getirdiği ağır yükün taşınmasında çiftlerin en belirleyici yardımcısı olarak gösterilmiştir (27). Coeffine ve Giami'nin 2004 yılında yayınladığı derleme çalışması da ağırlıklı olarak bu konuda anglo-sakson literatürün bulunduğunu; çalışmaların infertilite tanısı sonrası cinsel yaşam ve evlilik ilişkisi olmak üzere iki ana konuya bölündüğünü bildirip özellikle cinsel yaşam üzerinde infertilite tanısının ağır ve yıkıcı etkileri olduğunun saptandığını bildirmişlerdir. Bu yıkıcı etki cinsiyet farkı göstermekte ve cinsel doyum açısından erkekleri daha yoğun etkilemektedir (28).

IVF tedavisine başvuran çiftlerde yapılan bir çalışmada çiftlerin %47'si infertilitenin ilişkilerinde yakınlaşma, güçlenme ve iletişimlerinde artmaya sebep olduğunu bildirirken ortalama %20'lik kadın ve erkek ise olumsuz etkilerini dile getirmişlerdir. Kadınlarda yapılan bir çalışmada ise %58 oranında seksüel ilgide azalma ve bunun sebebi olarak da programlanmış seksüel ilişki bildirilmiştir (29).

Keye'nin 500 çiftle yaptığı bir çalışmada seksüel problemler aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

1. Ağrılı cinsel ilişki
2. Progesterona bağlı seksüel ilgi azlığı
3. Realistik olmayan seksüel istekler
4. Amaca yönelik seks
5. Katı veya rutin biçimlenmiş seks
6. Kötü beden imgesi
7. Depresyon
8. Suçluluk hisleri
9. Ambivalans

Kadınların %37'si seksüel yaşamla ilgili tatminsizlik sebebini infertilite tedavisine dayandırmaktadırlar. Erkekler arasında ise yapılan bir çalışmada %75 erektil disfonksiyon bildirilmiştir (29,30). İnfertil erkekler fertil grupla karşılaştırıldığında, özgüvenlerinin daha düşük, anksiyete düzeylerinin daha yüksek ve somatizasyon semptomlarının daha fazla olduğu görülmüştür.

İnfertilitenin sebebi olma, umutsuzluk duygularını ve seksüel yetersizlik fikirlerini beraberinde getirir. Depresyonun infertilitenin getirdiği strese bağlı olduğu görülmektedir. İnfertilite tedavisinde kadınların ön planda olmalarına ve daha fazla sorun yaşıyor gibi görünmelerine karşın erkekler cinsiyetlerinden gelen kişilik özellikleri sebebiyle yaşanan sorunları alt düzeyde gösteriyor olabilirler. Vakaların anksiyete düzeylerinin muayene öncesi yükseldiği, muayene sonrasında ise anksiyete ve suçluluk duyguları puanlarının düşerken depresif semptomlara yönelik puanların yükseldiği görülmüştür (31).

Tedavi

Tedavi sürecinde infertilite pekçok çiftin yaşamında baskın hale gelir. Spontanlık ve özgürlüğün kaybolduğu düşüncesine kapılırlar. Ruhen ve fiziken kendilerini baskı altında hissederler. İnfertilitenin yaşamlarını kontrol etmesine karşı du-

yulan öfke ön plana çıkabilir. Bebek sahibi olmayı garantilemeyen tedavilere onca zaman, enerji ve para harcanmasına karşı hayal kırıklığı yaşanır. Hekimler, teknoloji ve tedaviler karşısında denek ve kurban olma duygusu yaşanabilir. İnfertilite ilaçlarının oluşturduğu güçlü hormonal etkilerle duygusal çöküntü yaşanabilir. Kişilerde duyarlılık ve alınganlık artabilir. Tedavinin maliyeti karşısında endişeler artar. Hayat sanki durdurulmuşçasına kısa ya da uzun vadeli planlar ertelenebilir. Belki ben çocuk sahibi olmayı hak etmiyorum duyguları yaşanabilir. Tedavi seçenekleri, başarı oranları, finansal bedelleri ve sosyal güvencenin ne kadarını karşıladığıyla ilgili ayrıntılı bilgi edinilmesi herhangi bir tedaviye başlamadan önce çok önemlidir. Tüm tedavi basamaklarıyla ilgili kayıtların tutulması hem kontrol duygusunu kaybetmeme açısından hem de tedavi maliyetini hesaplama açısından yararlıdır. Her zaman eşlerin aynı anda aynı duyguları yaşayacağını beklememek gerekir. Bu açıdan çiftlerin bilgilendirilmesi ve tersi bir durumda birbirlerini zorlamamayı öğrenmeleri gerekir. Deşarj olmayı öğrenmek gerekir. Eğer tedavi tüm yaşamı kaplar hale gelirse yaşamı yeniden organize etme gereği doğabilir. Eşlerin cinsel yaşamlarını "bebek yapıcı seks seansı" biçimine dönüştürerek kendilerini suçlu hissetmelerine engel olmak, bunu sadece tedavinin bir parçası olarak kabul etmeleri konusunda yardımcı olmak gerekir. Eşler arasındaki ilişkinin yakınlığının korunması açısından yumurtlama devreleri dışında da rahat ve spontan seks yaşamlarını sürdürmeleri için eşlerin cesaretlendirilmeleri yararlı olur. İnfertilite tedavi sürecinde oluşacak başarısızlıklardan eşlerin kendilerini ya da birbirlerini suç-

lamalarının engellenmesi bilgilendirme yoluyla sağlanabilir. Umudu canlı tutmak için destek vermek, ve başarının belli bir çaba ve sabır sonucunda oluşabileceğini, hatta normal çiftlerin dahi her istendiğinde döllene sağlayamayacaklarını sıkça hatırlatmak yararlı olur.

Eğer çift infertilite tedavisinin fiziksel ve emosyonel güçlüklerini göğüsleyebilmişse, birlikte karşılırlarına çıkabilecek tüm sorunlarla baş edebilir hale gelmiştir, diye düşünülebilir. Böylesi bir deneyimi yaşamış olma eşlerin özgüvenini tazeleyebilir. Kişinin tüm yaşamını kontrol edemeyeceğini farkına varılıp kabullenilmesi yönünde desteklenmesi uygundur. Eşle olan yakınlığın güçlendirilmesi gereklidir. Başkaların problemlerine daha fazla empati duyma yetisi gelişmesi için destek grupları yardımcı olur. İyi şeylerin kötü deneyimlerden sonra gelebileceği öğrenilir. Destek grubuyla yapılan bir çalışmada, gruba katılacak 64 hasta çalışmaya alınmış, çalışma öncesi ve terapi süresi olan 8 hafta sonrasında değerlendirilmişlerdir: Destek terapisi alan grupta, kontrol grubuna göre stres ve depresyon puanlarında anlamlı iyileşme gözlenmiştir (32).

Günümüzde giderek artan oranda davranışçı tedavilerin infertilitenin emosyonel problemlerinin tedavisinde başarılı olduğu ve aynı zamanda döllene ihtimalini arttırabileceğiyle ilgili inanış güçlenmektedir. Davranışçı terapiye katılan 54 infertil kadınla yapılan çalışmada, kullanılan gevşeme tekniklerinin anksiyete, depresyon ve yorgunluk semptomlarının gerilemesinde istatistik olarak anlamlı ölçüde faydalı olduğu ve kendilerini daha güçlü hissettikleri görülmüştür. Buna ek olarak 6 ay süren bu programı tamamlayanların %34'ün infertilite tedavisi sonucu başarılı gebe-

lik oluşturduğu gözlenmiştir. Bu tedavi yöntemi infertilitenin uzun süren tedavisinin oluşturduğu stresin azaltılmasında önemlidir. Bu yöntemin invazif teknikler için de çiftlerde kullanılması tavsiye edilmektedir (33). Yapılan başka bir çalışmada ise 10 haftalık davranışçı terapi uygulaması sonrasında psikolojik iyilik halinde anlamlı gelişme gözlenmiştir (34,35).

Kognitif-davranışçı tedavi programına katılan bir grup kadında tedavi öncesi stres ve demografik verilerle döllene kadar olan süreç değerlendirilmiştir. Toplam 10 seanslık programa katılan 132 infertil kadında tedavi öncesi ve sonrası psikolojik veriler ve canlı doğum oranları değerlendirilmiştir. Programla birlikte 6 ay içinde canlı doğum yapan kadınlarda başlangıçta stres düzeyi yüksek bulunmuştur. Süreç içinde stres düzeyinde azalma gözlenmiştir. Canlı doğumun belirleyicileri arasında genç yaş ve program öncesindeki stres düzeyinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır (36).

İnfertilite tedavisiyle ilgili önemli sorunlardan biri de tedavi sonucu başarısızlık durumunun ve buna bağlı olarak da çiftlerde yas sürecinin sıkça yaşanmasıdır. Psikolojik danışmanlığın burada rolü büyüktür. İnfertilite tedavisine katılan çiftlerle düzenlenen 6 seanslık grup danışmanlığının yas sürecini kısaltıcı etkisi olduğu görülmüştür (37). Kadınlar için erkeklerin tedavi sürecine katılımları son derece önemlidir. Erkeklerin bu prosedürlerden uzak kaldığı durumlarda psikolojik, seksüel ve marital problemler kadınlarda daha şiddetli yaşanmaktadır. Tedavi sorumluluğunu dengeless biçimde aşırı üstlenme eğiliminde olan kadınlarda stres çok şiddetli yaşanmaktadır. Kaçınma davranışına giderek sosyal izolasyon yaşama eğilimin-

de olmaktadır. Bazı kadınlarda ise yaşam biçimlerinde majör değişiklikler yapma eğilimi ön plana çıkarak işlerinden ayrılmak ya da her zaman yaptıkları aktivitelerden uzaklaşmak gibi eğilimler ortaya çıkabilmektedir, ancak bunlar genellikle hayat standartlarını olumsuz etkilemektedir. Kadınlar için eşlerinin ve çevrenin desteği erkekler için daha fazla önemlidir. Erkeklerle uzaklaşma ve kişisel kontrolü elinde tutma eğiliminde olmaktadır.

Erkeklerin infertiliteye tepkileri ve danışmanlık sürecine katılmalarıyla ilgili yapılan bir çalışmada psikolojik danışmanlık programına katılan erkekler, androloji kliniğine devam eden infertil erkeklerle karşılaştırılmıştır. Danışmanlığa katılan hastalarda sperm sayıları ile depresyon ve anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Stres düzeyinin artması, infertiliteden sorumlu olma duygusu evlilikle ilgili birkaç sorun erkek infertil hastaların danışmanlık programına katılmalarına sebep olmaktadır (38). Sonuç olarak erkekler çocuksuz olabilmeyi çok daha kolay kabullenebildikleri halde kadınlar özellikle tedavi sonlandırılmasıyla ilgili problemler yaşamaktadırlar.

Sonuç olarak infertilite krizi başlangıcı, tedavi süreci ve sonlanması dahil her aşamasında eşlerin farklı tepkiler verdiği çok ve çeşitli psikiyatrik sorunlara yol açabilen; konumuz olan erkek bireylerde ise yoğun sıkıntı; empotans ve somatizasyon benzeri psikiyatrik tablolar oluşturabilen bir talihsizliktir. Sürecin her aşamasının konsültasyon-liyezon psikiyatrisine ihtiyacı olduğu tüm hekimler tarafından akıldaki tutulması gereken bir zorunluluktur.

Kaynaklar

- Özçelik B, Karamustafaloğlu O, Özçelik A. The Psychological and Psychiatric Aspects of Infertility, *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2007;8:140-248.
- Freidman T. Infertility and assisted reproduction. *Bailliere's Clinical Obst. And Gyne. Scandinavica*. 1989;66:517-21.
- Güleç G. İnfertil Çiftlerin Depresyon Durumları ve Başa Çıkma Yollarının İncelenmesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi (Danışman: Prof Dr. Hülya O.), İzmir, 2001.
- Akyüz A. IVF Tedavisinin Negatif Sonucuna Adaptasyonda Hemşirelik, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, (Danışman: Prof. Dr. Nur İ.) Ankara, 2001.
- Araoye MO. Epidemiology of Infertilite: Social Problems of the Infertilite Couples, *West Afr J Med*. 2003;22:190-6.
- Meller W, Burns LH, Crow S, Grambsch P. Majordepression in unexplained infertility. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2002;23:27-30.
- Chen TH, Chang SP, Tsai Cf, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod*. 2004;19:2313-8.
- Jones M, Thiering P, Saunders D, Tennen C. Mood state as a predictor of treatment outcome after in vitro fertilization/embryo transfertechnology. *J Psychosom Res*. 1993;37:481-91.
- Güz H, Özkan A, Sarısoy G, Yanık F, Yanık A. Psychiatric symptoms in Turkish infertile women. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2003;24:267-71.
- Gülseren L, Çetinay P, Tokathoğlu B, Sarıkaya OO, Gülseren S, Kurt S. Depression and anxiety levels in infertile Turkish women. *J Reprod Med*. 2006;51:421-6.
- Anderson KM, Sharpe M, Rattray A, Irvine DS. Distress and concerns in couples referred to a specialist infertility clinic. *J Psychosom Res*. 2003;54:353-5.
- Kainz K. The role of the psychologist in the evaluation and treatment of infertility. *WomensHealth Issues*. 2001;11:481-5.
- King RB. Subfecundity and anxiety in a nationally representative sample. *Soc Sci Med*. 2003;56:739-51.
- Matsubayashi H, Hosaka T, Shun-ichiro I, Takahiro S, Makino T. Emotional distress

- of infertile women in Japan. *Hum Reprod.* 2001;16:966-9.
15. Özkan M, Baysal B. Emotional distress of infertile women in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynaecol.* 2006; 33:44-6.
 16. Wischmann T, Stammer H, Scherg H, Gerhard I, Verres R. Psychosocial characteristics of infertile couples: a study by the "Heidelberg fertility consultation service". *Hum Reprod.* 2001;16:1753-61.
 17. Robinson GE, Stewart DE. Infertility and new reproductive technologies. Review of Psychiatry. Chapter 11, Vol 14, Ame. Psy. Press, Inc. 1994-1997.
 18. Anderson KM., Sharpe M., Rattray A., Irvine DS.: Distress and Cancers in Couples Referred to a Specialist Infertility Clinic, *J Psychosom Res.* 2003;54:353-5.
 19. Dhillon R., Cumming C.E., Cumming D.C.: Psychological Well-Being and Coming Partners in Infertile Men, *Fertility and Sterility.* 2000;74:702-6.
 20. Stewart DE, Robinson GE. Infertility by Choice or by Nature, *J Psychiatry.* 1999;54:886-9.
 21. Wichmann CL, Ehlers SL, Wichmann SE. Comparison of multiple psychological distress measures between men and women preparing for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2011;95:717-21.
 22. Cooper-Hilbert B. Infertility and involuntary childlessness. New York, Norton, 1998.
 23. Newton CR, Sherrard W, Glavac I. The fertility problem inventory: measuring perceived infertility related stress. *Fertil Steril.* 1999;72:54-62.
 24. Demyttenaere K, Bonte L, Gheldof M, Vervaeke M, Meuleman C, Vanderschuerem D et al. Coping style and depression level influence outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998;69:1026-33.
 25. Hjelmstedt A, Anderson L, Skoog-Svanberg A, Bergh T, Boivin J, Collins A. Gender differences in psychological reactions to infertility among couples seeking IVF- and ICSI-treatment. *Acta Obstet Gynaecol Scand.* 1999;78:42-8.
 26. Kainz K. The role of the psychologist in the evaluation and treatment of infertility. *Womens Health Issues.* 2001;11:481-5.
 27. Schilling G, Müller MJ, Haidl G. Sexual dissatisfaction and somatic complaints in male infertility]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 1999;49:256-63.
 28. Coëffin-Driol C, Giami A. The impact of infertility and its treatment on sexual life and marital relationships: review of the literature]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004;32:624-37.
 29. Erkek subfertilite kliniğine başvuru öncesinde ve hemen sonrasında psikolojik stres *J R Soc Med.* 1995;88:237-8.
 30. Cook R. Asiste konsepsiyon uygulanan hastalarda cinsel kimlik ve fonksiyonellik ilişkisi: *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1993;14:31-40.
 31. Wright J, Duchesne C, Sabourin S, Bissonnette F, Benoit J, Girard Y. Psikolojik stres ve infertilite: kadınlar ve erkeklerin infertiliteye farklı cevapları *Fertil Steril.* 1991;55:100-8.
 32. Becker G, Nachtigall RD. Anne olmak için doğmak: ABD’de infertilite tedavisinde kültürel riskler *Soc Sci Med.* 1994;39:507-18.
 33. Stewart DE, Boydell KM, McCarthy K, Swerdlyk S, Redmond C, Cohrs W. İnfertil hastalarda profesyonel destek grubunun etkisi: *Int J Psychiatry Med.* 1992;22:173-82.
 34. Domar AD, Seibel MM, Benson H. Us beden programı: İnfertil kadınların tedavisinde yeni bir davranışçı tedavi yaklaşımı *Fertil Steril.* 1990;54:1183-4.
 35. Domar AD, Zuttermeister PC, Seibel M, Benson H. Davranışçı tedavi sonrası infertil Kadınlarda psikolojik gelişme. *Fertil Steril.* 1992;58:144-7.
 36. Connolly KJ, Edelmann RJ, Bartlett H, Coker ID, Lenton E. IVF tedavisine katılan çiftlerde psikolojik danışmanlığın değerlendirilmesi *Hum Reprod.* 1993;8:1332-8.
 37. Lukse MP. Grup danışmanlığının infertil çiftlerde yas sürecine etkisi *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1985;14:67-70.
 38. Pook M, Rohrl B, Tuschen-Caffier B, Krause W. Neden infertil erkekler eşlerin psikolojik danışmanlığına katılırlar? *Patient Educ Couns.* 2001;42:239-45.

Erkek Fertilite ve İnfertilitesinde Medikolegal Konular

Dr. Coşkun Yorulmaz

Fertilite ve İnfertilite tedavisi kararı, o ülkede uygulanmakta olan yasal mevzuatın farkında olunarak ve etik prensiplere saygı gösterilerek alınmalıdır. İnfertilite tedavisindeki farkındalık ve gelişmelere bağlı artan imkânlar, konu ile ilgili talep oranlarını ciddi olarak artırmıştır. Bu nedenle, sadece hekimlerin değil tüm bireylerin güncel hukuk konusunda bilgilennemeleri için cesaretlendirilmeleri gerekmektedir. Bu kitapta, erkek fertilite ve infertilitesi ile ilgili medikolegal konularda, güvenilir ve güncel bilgiler sağlanmasının hedeflenmesi, oldukça doğru bir yaklaşımdır. Bu bölümde, üreme sağlığı ile ilgili üçüncü şahısların da katılımı sonucu oluşan etik sorunlar yanı sıra infertilite tedavisi maliyetlerinin karşılanması ve preimplantasyon genetik çalışmalar gibi farklı konulardaki ülkemize özgü medikolegal sorunlara değinilecektir. Ayrıca, tedavi ile ilgili güncel standartlara değinilerek, günlük uygulamada hekimlerin hukuki ve cezai risklerini minimize etmek için kanıt dayalı tıp çerçevesinde, medikolegal risk yönetimi aktarılmaya çalışılacaktır.

Gelişmekte olan ülkelerde, infertilite tedavisine yönelik fikirler tartışmalıdır. Tedavinin uygulanmasını savunanların

argümanları, üreme özgürlüğü ve bu ülkelerdeki infertilite sorunları üzerinedir. Tedavinin uygulanmasına karşıt olanlar ise nüfus yoğunluğu, kısıtlı kaynakların önceliği, tedaviden ziyade önleme, adalet ve eşit haklar ile ailelerin istismarı riski gibi konuları gündeme getirmektedir (1,2).

İnfertilite konusunu, genel olarak üreme sağlığı ve aile planlaması bağlamında çerçevelemek etik değerlendirmeye açısından önemlidir. 1994 yılında Kahire’de yapılan Nüfus ve Gelişim isimli konferansta, üreme sağlığı tanımlanırken üreme kontrolü ve infertilite tedavisi birlikte ele alınmıştır. Konferans dokümanlarında, “Üreme Sağlığı” tanımının içinde, kişinin üreyebilme kapasitesine sahip olması ve aynı zamanda üreyip üremeyeceğine, ne zaman üreyeceğine ve sıklığına, kişinin kendi karar verebilmesi gerektiği belirtilmiştir (1).

Batılı ve batılı olmayan ülkelerde üreme ve doğurganlığın taşıdığı anlamlar birbirlerinden farklıdır. Gelişmiş ülkelerde üreme, kişisel bir seçimdir. Batılı olmayan ülkelerde ise çocuk sahibi olmak; aynı zamanda aileye ve topluma karşı yerine getirilmesi gereken sosyal bir zorunluluktur. Bu düşüncenin doğal sonucu, sosyal baskı ve damgalamadır.

Konferansta gelişmekte olan ülkelerde infertilite probleminin, çalkantılı evliliklere, boşanmaya, çokeşliliğe ve kadınların dışlanmalarına sebep olduğu ifade edilmiştir. Ancak, infertilite tedavisi, ileri teknoloji gerektirdiğinden ve müdahaleler pahalı yöntemler olduğu için toplumdaki kaç insanın bunu karşılayabileceği, konferansın tartışma konularında yer almıştır. Ayrıca konferansta öne çıkan argümanlar, “dünyaya yardımcı üreme teknikleri ile bir çocuk getirilmesi önemli değildir. Eğer nüfus yoğunluğu varsa, nasıl doğarsa doğsun her çocuk “fazladır”. Nüfus yoğunluğu, kadınları eğitmek, doğum kontrolü ve güvenli kürtaj yöntemi ile de kontrol altına alınabilir. Bireylerin çocuksuz kalması anlamsızdır. İnfertilitesi olmayan insanlar da az çocuk sahibi olmaları yönünde teşvik edilebilirler” şeklindedir (1-3).

Sağlık hizmetlerinde eşitlik demek, herkesin basit sağlık hizmetlerine büyük paralar ödemedene ulaşabilmesi demektir. Zengin ülkelerdeki fakir insanların, sigorta olmadan yüksek teknoloji infertilite tedavisinden faydalanmaları mümkün değildir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri’nde invitro fertilizasyon (IVF) uygulamasından, yalnızca orta ya da üst sınıf vatandaşlar faydalanabilmektedir. Kaynak kıtlığı çekilen ülkelerde, kısırlık tedavisi genellikle özel hastanelerde, üst ekonomik sınıfa yönelik olarak uygulanmaktadır. Adalet ilkesinin iki boyutu vardır ki bunlar eşitlik ve erişim olarak bilinmektedir. Adalet ya eşitliği arttırarak -ya hiç kimsenin erişim hakkı olmaz ya da herkesin olur- ya da erişimi arttırarak -tedaviden ne kadar çok insan yararlanırsa o kadar iyidir- sağlanabilir. Sadece eşitliğe odaklanıldığında, eğer herkesin erişim hakkı yoksa o zaman hiç kimsenin erişim hakkı olmamalıdır so-

nucuna varılabilir. Buna karşılık, tedavi fiyatını düşürmek de savunulabilecek bir fikirdir, zira böylece daha çok insan, faydalanma şansı yakalayabilir. Yine de ideal durum eşitliği ve evrensel erişimi birleştirmektir. Bu da, geri ödeme seçeneği ile makul sağlık sigortası ile ya da doğrudan fiyat düşürme ile yapılabilir. İlaç firmaları daha ucuz ilaçlar sağlayabilir. Araştırmacılar daha etkili ve ucuz yöntemler önerebilirler (4). Türkiye’de bu gün en kolay çözüm önerisi olarak; maalesef doktorların ya da sağlık profesyonellerinin daha düşük ücretle çalışabilmeleri gündeme getirilmekte, hatta hekimler buna zorlanmaktadır.

Cinsellik ve üreme hakları, insan haklarının bir parçasıdır. Hiçbir zaman devir edilmemeli, vazgeçilmemeli veya cinsiyete, ırka, yaşa, dile, dine, ulusal kökene, politik görüşe veya ekonomik duruma bağlı herhangi bir nedenle yok sayılmamalıdır. Kadınlar ve erkekler cinsel ve üreme sağlıkları ile ilgili mevcut sağlık hizmetini en üst düzeyde alma, üreyip ürememe konularında tercihte bulunma ve cinsellikleriyle ilgili karar verme haklarına sahiptir. Cinsel ilişkide bulunup bulunmama kararının; zorlama, ayrımcılık ve şiddetten uzak olması kanunla korunmuştur. Cinsel saldırı tanımı büyük ölçüde, rızanın olmadığı ya da geçerli olmadığı ilişkileri tanımlamak için kullanılmaktadır. Hükümetler, üreme sağlığındaki gelişmelerin, çok öncelikli olduğunu garantilemelidir. Kadın ve erkekler, üremenin düzenlenmesinde, kendi tercihleriyle uyumlu yasal, emniyetli, etkili, satın alınabilir ve geçerli yöntemlere ulaşabilmelidir (3,5).

Üremeye yardımcı teknolojilerdeki gelişmeler, hukuksal sorunları da beraberinde oluşturmuştur. Günümüzde, hukukun da statik yapısından sıyrıl-

dığı ve bilimsel gelişmeleri yakaladığı görülmektedir. En azından bu yöndeki çabalar açıkça izlenebilmektedir. Bunun sonucu olarak da üreme hukuku ortaya çıkmıştır. Hukukta bahsedilen bu dinamik sürecin, her ülke için geçerli olmadığı da bir gerçektir. Hala klasik yöntemler dışında, çocuk sahibi olunmasını onaylamayan eski, modası geçmiş kuralın geçerli olduğu, hukuksal uygulamalar da mevcuttur. Bilimsel gelişmeleri koruyabilmek için, hukuk alanında bilime paralel gelişmelere olan gereksinim, giderek artmaktadır. Örneğin, yardımcı üreme tekniklerini kullanarak hizmet veren merkezlerin kurulması, yapılması, görev ve sorumlulukları tanımlanırken, bu tekniklerin üreme gibi ciddi bir konuyu düzenliyor olması, yapılacak incelemenin tıp alanı dışına taşmasını, toplumun yapısı ve hukuk gibi belirleyenlerin hesaba katılmasını zorunlu hale getirmektedir (3).

Türkiye’de konu ile ilgili yasal düzenlemelerden, Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYT) Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik, 6 Mart 2010 Cumartesi günü resmi gazetede yayınlanmak sureti ile yürürlüğe girmiştir. Yönetmelik, infertil evli çiftlerden, tıbben uygun görülenlerin, üremeye yardımcı tedavi yöntemleri ile çocuk sahibi olmaları için yapılacak uygulamanın esaslarını, bu uygulamayı yapacak merkezlerin açılması, çalışması ve denetlenmesi ile ilgili usul ve esasları düzenlemektedir. Yönetmelikte, “kendilerine ÜYT uygulanacak eşlerden alınan yumurta ve spermiler ile bunlardan elde edilen embriyolar, yönetmelikte belirlenen esaslar dışında her ne maksatla olursa olsun bulundurulamayacak, kullanılamayacak, nakledilemeyecek ve satılamayacaktır” denilmektedir. Ayrıca

bu yasağa uymadığı tespit edilen merkezlerin faaliyetleri ile merkez dışında aynı faaliyetlerde bulunan yerlerin faaliyetinin, valilikçe derhal durdurulacağı belirtilmiştir.

ÜYT uygulanacak eşlere, sadece kendilerine ait üreme hücreleri uygulanacaktır. “Herhangi bir şekilde donör kullanılması, donör kullanılarak embriyo elde edilmesi, adaylardan alınan yumurta ve spermiler ile elde edilen embriyoların başka adaylarda, aday olmayanlardan alınanların da adaylarda kullanılması ve uygulanması yasak kapsamında” değerlendirilmiştir. “Yurt içinde veya yurt dışındaki ÜYT uygulaması yapan yerlere, yönetmeliğe aykırı olarak hasta sevk etmek, yönlendirmek, teşvik etmek ve bu konularda aracılık etmek gibi eylemlere katılan merkezler ve/veya merkez personellerinin tespiti halinde ilkinde üç ay, tekrarında süresiz olarak merkezin faaliyetine valilikçe son verilecektir. Merkez personeli olmamakla birlikte bu hususlarda aracılık ettiği tespit edilen kişi ve kişilerin varsa sertifikalarının bakanlıkça iptal edileceği” açıklanmıştır.

Ayrıca, tüp bebek için başvuran adayların evli çift olmaları şartı yanı sıra hasta için tutulan kayıtlar, merkeze başvurusu, yapılan tüm işlemler, saklanması gereken numuneler ve yapılan uygulamalara ilişkin bilgileri mutlak içerecektir. Eşlerin fotoğrafları, kimlik fotokopileri ve evlilik cüzdanı fotokopisi dosyalanıp, daha önce uygulanan tedaviler, merkezde yapılan tanı ve tedavi amaçlı tüm işlemlere ilişkin belgeler ve ayrıntılı öykü, kronolojik sıraya göre kayıt altına alınacaktır. Müracaat eden çiftlerden alınan semen ve embriyo inceleme raporları doldurularak hasta dosyasında saklanacak, elektronik kayıt

sistemlerinin kullanılması halinde yeterli ve güvenli yedekleme yapılacaktır (6-10).

Ülkemizdeki yasal mevzuat izin vermemekle birlikte, yakın zamana kadar gebe kalmak için tek alternatif olan kadının kendi ovumunun taşınması en azından medikal olarak geride kalan bir dönemdir. Günümüzde embriyo, sperm, ovum donasyonları ve gestasyonel taşıyıcılık planlamaları, uygun alternatifler haline gelmiştir. Hukuksal sınırlama olmayan ülkelerde, bu sofistike yöntemler ile anne-baba olmayı planlayanların isteklerini, haklarını korumak için yasal geçerliliği olan bir sözleşme planlanması zorunludur. Tüm taraflar, bu sözleşmeyi kabul etmelidir. Bunun çocuk doğmadan yapılmış olması önemlidir. Anne-baba olma sürecinde, akla gelmeyen hukuksal ve etik sorunlarla karşılaşılabilir. Konunun heyecan verici yönü, çoğu zaman bu problemleri görmeyi engeller. Bu nedenle, üreme hukuku konusunda deneyimi olan bir hukukçudan görüş alınması zorunluluk düzeyinde öneme sahiptir.

Konuya endişe ile bakılmasının bir başka nedeni de belirli bir düzenlemeye tabi olmayan özel hekimlik uygulamalarında; infertilite problemi olanlardan menfaat elde edilebilmesidir. İstismar edilme riski, hastanın eğitimsiz olduğu, umutsuz olduğu ve tüm mali birikimini harcama eğiliminde olduğunda artış göstermektedir. Doktorların, bilgisiz, deneyimsiz ve yetersiz olduğu durumlarda risk daha da artmaktadır. Bu gerçek, hiçbir zaman ileri teknoloji kullanılan infertilite tedavisinin önünde engel oluşturmamalıdır. Var olan uygulamaların denetimli hale getirmesi uygun çözüm alternatifi olacaktır. Temel olarak hekimlik hizmetinin verildiği bu alan,

hekimlikle ilgili olarak Tabipler Birliği ve Uzmanlık Dernekleri gibi sivil toplum kuruluşlarınca mesleğin etik yönleri değerlendirilerek denetlenmektedir. Yine, ceza ve tazminat hukuku kapsamında, yasal denetimler; hiçbir meslek grubunda olmadığı kadar etkin denetim sağlayabilmektedir. Ülkedeki sağlık otoritesinin SABİM ve BİMER gibi hasta hakları çerçevesinde yaptığı denetimler de zaman zaman amacını aşan sonuçlar doğurmaktadır. Hatta, bu denetimlerin uygulama sıklığı, bir eleştiri konusudur. Ancak unutulmamalıdır ki hekimlerin kendi meslek uygulamaları ile ilgili, malpraktis iddialarının değerlendirilmesinde; bizzat rol almaları, bu mesleğin bağımsızlığının da bir garantisidir.

Bu kapsamda pek çok yazar, dünyada infertilite ile ilgili uygulamalarda yüksek oranlarda malpraktis görüldüğünden bahsetmektedir (11-15). Üreme sağlığı ile ilgili tıptaki gelişmelere paralel olarak konu ile ilgili yaralanma iddiaları da artmaktadır. Fertilite ve infertilite tedavilerinin farklılığı, ihmal iddialarının değerlendirildiği, tıbbi malpraktisle ilgili yasaların içine, androloji ile ilgili hususların sokulmasını zorlaştırmaktadır. Klasik hukuk bilgisi içinde, ihmal iddiasının arkasından kişisel açık bir fiziksel yaralanma beklenirken; erken yaşta kanser olgularında, infertilite tedavisinde bir umut ışığı olan, dondurularak saklanmış bir spermin, sağlık kurumunda bozulması olgusunun, nasıl bir sorumluluk doğuracağı oldukça karmaşık bir durumdur. Kişinin vücudunun bir parçasının mı zarar gördüğü varsayılacaktır. Mülkiyete mi zarar verilmiştir? Bunlar cevaplanması tartışmalı konulardır. Zira bu durumda, üçüncü kişilerin ulaşımına açılan biyobankalardaki durum nasıl yasal hale getirilecek-

tir (16). Gerçekten, iyi bilinen haksız fiil sorumluluğu içine konunun sığdırılması zor olabilmektedir. Türk Ceza Kanunu çerçevesinde, henüz bu konuların yeterince test edildiği söylenemez. Diğer yandan, özel uzmanlık gerektiren infertilite tedavisinde, uzmanlık alanlarının sınırları da tartışmalıdır. Bir IVF uygulaması için azoospermi nedeni ile gerekli olan testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) işleminin, IVF sertifikası bulunan bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından gerçekleştirilmesi şikâyet konusu olmuştur. Konuya yargı makamlarının ve Türk Tabipleri Birliği'nin yaklaşımı oldukça farklı olmuştur. Dava uzun zamandır tarafların itirazları ile sürmektedir. Türkiye'de erkek infertilitesi tedavisi işlemlerini, hangi hekimlerin yürütebileceği ile ilgili yasal tanımlar tam ve net değildir.

Bununla ilişkili olarak 2005 yılında değişen Türk Ceza Kanunu ve buna paralel farklılaşan yasal mevzuat hem adli tıp hizmetleri hem de hekimlerin hukuki ve cezai sorumlulukları açısından farklı tanımlamaları ve uygulamaları beraberinde getirmiştir. Bu kapsamlı değişikliklerle birlikte, hekimler ciddi sıkıntı ve endişe içindedir. Bu durum yalnızca ülkemize özgü değildir. Dünyanın pek çok ülkesinde uzun zamandır yürürlükte olan benzer uygulamalar nedeniyle, hekimler, özellikle üzerlerindeki malpraktis sigortalarından kaynaklanan ağır yükün hafifletilebilmesi için taleplerde bulunmaktadır (17-19).

Hekimlerin uzmanlık alanları ya da branşları, farklı oranlardaki malpraktis iddiaları ile ciddi şekilde ilişkilidir. Kadının hastalıkları ve doğum, beyin cerrahisi ve ortopedi branşları malpraktis iddiaların en fazla olduğu branşlar olarak gösterilmektedir. Bu yüksek oranları

açıklayan farklı teoriler bulunmaktadır. Ancak bunların üzerinde bir uzlaşma yoktur. Elbette oranlar, hekimlerin zor işlemleri uygulama sıklığı, hastaların yaşları, tutumları ve mevcut morbiditeleri gibi karakteristik özellikleri, hasta-hekim ilişkisindeki bireysel farklılıklar, kusurlu bir tıbbi mesuliyet sigorta sistemi ya da güncel sağlık yönetimi uygulamalarından etkilenerek büyük ölçüde değişebilir. Tıbbi malpraktis ve bu konudaki yeniliklere olan ilgi sürekli artmaktadır. Ancak, malpraktis iddialarıyla karşılaşan hekimlerin uzmanlık alanlarına göre dağılımı, uzmanlık alanlarına göre yapılan ödemeler ve meslek yaşamı boyunca dava açılan hekimlerin kümülatif insidansı ile ilgili önemli bilgi eksiklikleri olduğu da bir gerçektir (20-22).

Jena ve arkadaşlarının çalışmasında, mesleki sorumluluk sigortası yapan büyük bir sigorta şirketinin verileri incelenmiştir. Buna göre, 1991-2005 yılları arasında 40916 hekimin değerlendirildiği bu çalışmada, 25 uzmanlık alanında, söz konusu yıl içinde malpraktis iddiasıyla karşılaşan hekimlerin oranı, tazminat ödemeye mahkûm edilen hekimlerin oranı ve ödeme miktarının büyüklüğü olmak üzere, malpraktis iddialarının üç yönünün değerlendirildiği görülmektedir. Çalışmada, bunlara ek olarak, malpraktis iddiasıyla karşılaşan hekimlerin, kümülatif mesleki riskleri tahmin edilerek, uzmanlık alanları yüksek ve düşük riskli alanlar olarak gruplandırılmıştır. Bu çalışmadaki tüm iddialar ile şikâyetçiye tazminat ödenen iddiaların ayrı ayrı gösterildiği sıralamada; ürolojik cerrahi girişimler sekizinci sıradadır (23). Ancak üroloji alanında kaybedilen dava sayıları ve ödenen tazminat miktarlarının ise azımsanmayacak miktarda olduğu fark edilmektedir. Kaplan ve Rappaport'un

makalesinde ise 26 uzmanlık branşı içinde 2008 yılı ile ilgili risk yönetimi derlemesinde, üroloji branşı 12. sırada gösterilmiştir (24).

Türkiye’de yukarıda sonuçları özetlenen çalışmalara benzer ilk veriler, 01.01.1999 ile 31.12.2003 tarihleri arasında İstanbul Tabip Odası’na (İTO) yansıyan hekim hataları iddialarının değerlendirildiği tez çalışmasından elde edilmiştir. Bu çalışmada, üroloji alanı risk değerlendirmesi açısından, patoloji ve göğüs cerrahisi dallarının bulunduğu en az riskli bölümde yer almıştır (19). 2001-2005 yılları arasında Adli Tıp Kurumu 1. ve 3. İhtisas Dairesi’nde değerlendirilen, tıbbi uygulama hatası iddiası bulunan ve ölümle ya da ölü doğumla sonuçlanan olguların ele alındığı Pakiş’in tez çalışmasında yer verilen tabloda ise risk grubu olarak orta sıralarda yer almaktadır (25).

Şanyüz ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 2009 yılında 3. Adli Tıp İhtisas Kurulu’na “Tıbbi Uygulama Hatası” nedeniyle başvuran 707 olgu incelenmiştir. Toplam 707 olgunun 510’unda sağlık personelinin uygulamaları tıp kurallarına uygun bulunmuştur (%73). Tıbbi uygulamaların tıp kurallarına uygun olmadığına karar verilen olgu oranı ise %27 olarak saptanmıştır. Cerrahi branşlarda sırası ile kadın hastalıkları ve doğum branşında 35, genel cerrahide 22, ortopedi ve travmatolojide 13, beyin cerrahisinde 11, ürolojide 7, kalp damar cerrahisinde 4, göz hastalıklarında 4, plastik cerrahisinde 3, KBB’de 1 ve çocuk cerrahisinde 1 olguda tıp kurallarına uygun olmayan tıbbi uygulama saptanmıştır (26). Adli Tıp Kurumu III. İhtisas Kurulu son verileri ise, rakamların 2010 yılı için yaklaşık 1000 iken 2011 yılında 2000’li sayılara ulaştığını göstermekte-

dir. Aslında 2000’li yıllardan itibaren ilerleyici bir artış bulunduğu kesin olarak saptanmış durumdadır (27). Bu yıllar içindeki artış trendi ile birlikte, üroloji branşının, risk değerlendirmesinde, riskli alanlara doğru bir çıkış sergilediği de izlenebilmektedir. Elbette bu durum, artan talep ve sunulan sağlık hizmetinin çeşitliliğindeki artış ile ilgilidir. Bu artışta üreme sağlığı ile ilgili olguların yeri de yadsınmaz. Ancak, olguların neredeyse tamamının değerlendirildiği Adli tıp Kurumu incelemelerinde, yılda sadece yedi üroloji uzmanının, tıbbi uygulamasının bilimsel standartlardan sapma gösterdiğinin belirlenmiş olması; aslında bu hizmeti veren hekimlerin endişelerini azaltması gereken değerli bir bilgidir.

Yine, Türkiye Sigorta ve Reasürans Şirketleri Birliği tarafından 23.06.2011 tarihinde oluşturulan datalar ürologlar açısından sevindiricidir. Datalarda sunulan dosya adetleri, güncel olarak sigortacıların sigortaladıkları hekimlerle ilgili ihbar sayılarını ya da açılmış dava sayılarını göstermektedir. Henüz sigorta şirketlerinde sağlıklı bir kayıt sisteminin oluşturulduğu söylenemez. Bu nedenle, sayılar fikir verici olarak ele alınmalıdır. Bu sıralamada da toplam içindeki pay anlamında kadın hastalıkları ve doğum birinci sıradadır. Üroloji ise risk sıralamasının en altlarında yer almaktadır. Sigorta şirketleri üroloji alanı için ciddi bir risk algılamamaktadır. Açılan dosya adedi dört olup, 70 bin TL’nin altında bir muallak (Yasal olarak oluşan riski garanti etmeye yönelik bloke edilen miktar) ayrılmıştır (28).

Ülkemizde tıbbi malpraktis davaları ile ilgili branşlar bazında ayrıntılı veri bulunmamaktadır. Batılı ülkelerde, Ürolojik cerrahideki malpraktis davaları ile

İlgili en fazla iddianın uygun olmayan yaklaşımlar olduğu bildirilmektedir. Tüm iddiaların yaklaşık yarısı da erkek sterilizasyon işlemleri ile ilgilidir. Sterilizasyon prosedürü ile ilgili yaralanmaların, ciddi emosyonel sonuçları, bu şikayetlerin dikkate değer oranda olmasını da açıklamaktadır. Hekim sorumluluğu açısından bakıldığında, aşağıdaki koşulların varlığında, haksız fiiller, tazminat davalarının, meydana gelen suçlar da ceza davalarının konusunu oluşturmaktadır (29).

1. Eylemin hukuka aykırı olması,
2. Tıbbi uygulamanın bilimsel standartlardan sapma göstermesi,
3. Bir zararın doğmuş olması,
4. Eylem ya da eylemsizlik ile zararlı sonuç arasında uygun nedensellik (İllyet) bağı bulunması.

Türkiye’de herhangi bir tıbbi uygulamada bulunulabilmesi için öncelikle bu ülkede hekimlik yapma hakkına sahip olunmalıdır. Tıbbi uygulamanın hukuka uygun olması için bu şart yerine getirilmiş olmalıdır. Ayrıca, fertilite ve infertilite tedavisi gibi özelleşmiş bir konuda, uzmanlık belgesine de sahip olmak diğer zorunluluk olacaktır. Elbette söz konusu işlem için aydınlatılmış onamın bulunması da uygulamanın hukuka uygunluğu açısından zorunludur. Bilimsel standartlar ise oldukça tartışmalı bir konudur. Standartlara bakışın davadan davaya değiştiği gözlemlenmektedir. Sterilizasyon sağlanması amacı ile görece sık başvuru alan vazektomi ameliyatları için ya da diğer ürolojik cerrahi girişimler için, standartları tanımlayan bir rehber yayınlanmamıştır. Uygulamada, Türk hukukunda içtihat haline gelmiş bir karar olarak, aynı işlem için ortalama dikkat ve özene sahip bir hekimin davranışlarından sapma gösterilip gösteril-

mediği araştırılır. Yine, bilirkişi olarak seçilen hekimler, her bir özel işlem için eğer varsa uluslararası rehberleri dikkate alırlar. Uygulama hatalı dahi olsa bir zararın ortaya çıkması, hekime mutlak sorumluluk yüklenmesi açısından zorunludur. Bu zarar doğrudan hekimin eylemi ya da eylemsizliği sonucu ortaya çıkmış olmalıdır. Yapılan işlemden bağımsız, hastalığın doğası ya da kendi tehlikeliliği sonucu oluşan, istenmeyen durumların sorumluluğu hekime yüklenmez. Aksi bir basitçe defansif tıp uygulamalarını ya da aşağıda sunulan riskli prosedürlerin uygulanmamasını sağlar.

Penil defektler, yaygın olmamakla birlikte, fizyolojik ve psikolojik ciddi sorunlarla yüz yüze kalınmasına neden olan ciddi infertilite nedenidir. Prosedürlerin zorluğu konunun hekimler açısından da riskli olmasına neden olmaktadır. Ayrıca idrar boşaltılması ve cinsel ilişki sırasındaki güçlük nedeni ile sadece hastanın kendisinin değil, aynı zamanda partnerinin de ısrarla defektin düzeltilmesinin istediği durumlardır. Günümüzde, tedavi açısından dört ayrı alternatif cerrahi yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar penisin replantasyonu, rekonstrüksiyonu, uzatılması ve transplantasyonudur. Rekonstrüksiyon, en yaygın kullanılan yöntemdir. Penis transplantasyonu ise henüz deneysel aşamadadır. Bu işlem bir kompozit doku transplantasyonu prosedürüdür. Yalnızca Çin’de uygulanmıştır (30). Buna göre 44 yaşında travmatik penil defekti olan bir hastaya 22 yaşındaki beyin ölümü gerçekleşen bir donörden penis nakledilmiştir. Aşağıda bu prosedürle ilgili sorunlara ayrıntılı yer verilmiştir. Zira karşılaşılabilecek bu ağır sorunlara yaklaşımın bilinmesi, diğer daha kolay sorunlara yaklaşım açısından örnek teşkil edecektir.

Bu prosedürün uygulanmasında, doku nakliyle ilgili hem verici hem de alıcı bakımından birtakım etik sorunların olacağı açıktır. Alıcı açısından, cerrahi yöntemin riskleri ve faydaları, aydınlatılmış onam, beden algısı (Cerrahi müdahaleden beklentiler ve sonuçları) ve uyum sağlama önemli sorunlardır. Verici ile ilgili etik meselelerde, ailenin onamından, mahremiyetinden ve dokunun çıkarılmasından kaynaklanan (kadavranın hadım edilmiş görünümü) sorunlar gündeme gelebilir. Bu çoğu etik mesele, alıcının konuyu değerlendirme ve onam sürecinde ele alınmalıdır. Elimizde bu uygulamanın orta ya da uzun dönemde elde edilmiş sonuç verileri bulunmadığından—çünkü yalnızca tek bir uygulama olmuştur—penil transplantasyon ile ilgili mesuliyetler ve etik meseleler yeterince tartışılmış değildir.

Medikal alandan, genel toplumsal alana kadar pek çok kuruluş penil transplantasyon sürecine dair ciddi endişeleri olduğunu ifade etmişlerdir. Konu ile ilgili ayrıntılı değerlendirme Li-Chao Zhang ve arkadaşlarınınca 2010 yılında yapılmıştır (31). Makalede, Guangzhou Askeri Hastanesi'nde 2006 yılında penil transplantasyonun, cerrahi, immünolojik, psikolojik, sosyal, etik ve yasal yönlerinin ele alındığı bir rapor hazırlandığı bildirilmektedir. Rapor, penislerinde ciddi hasar olan hastalar dikkate alınarak hazırlandıysa da, raporda yazılanlar günümüzde bu konuya dair literatür bilgilerinin, insanda penil transplantasyona izin verilmesi için yeterli nitelikte olmadığı yönünde olmuştur. Açıklamalardan aslında hekimlerin, penil transplantasyon için isteksiz olmadıkları anlaşılmaktadır. Ancak immünosupresyon (Dozaj ve riskleri) ile ilgili sıkıntılar, müdahalenin doku alıcısında ve verici

ailede sebep olacağı psikolojik etkileri ve geçerli aydınlatılmış onamın nasıl alınacağı ile ilgili yaşadıkları endişeleri yadsınamayacak düzeydedir. Bu konu çözüme kavuşmadan prosedürün başlatılmaması önerilmiştir.

İlk penil transplantasyondan sonra Guangzhou Askeri Hastanesi'nin, penil transplantasyondaki psikolojik meselelerin altını çizen bir bildiri yayınladığı bildirilmektedir. Bildiride, cerrahların bu müdahaleyi uygulayıp uygulamamalarına karar vermelerinde onlara rehberlik edebilecek, 10 ilkedden oluşan bir liste hazırlanmıştır. Bu ilkeler, bu tekniğin uygulanmasının, yalnızca ciddi penis hasarı olan ve geleneksel rekonstrüktif cerrahiyi kabul etmeyen hastalarla sınırlı tutulmasını önermektedir.

Bu ilkeler aşağıdaki gibidir:

- Penil transplantasyon yalnızca penislerinde ciddi hasarı olan hastalara uygulanmalıdır,
- Transplantasyon uygun kuruluşlarda ve kuruluşların onaylandığı protokoller altında uygulanmalıdır,
- Kuruluşların cerrahi transplantasyon konusunda uzmanları olmalıdır ve transplantasyon ekipleri, multidisipliner uzmanlar içermelidir: plastik cerrahlar, immünolog/transplant uzmanları, bulaşıcı hastalıklar ve onkoloji uzmanları, adli tıp uzmanları, fizik tedavici uzmanları, farmakologlar, hasta avukatları ve halkla ilişkiler uzmanları gibi,
- Uygun seçenek kriterleri belirlenmeli ve her hasta için bunun riskleri ve faydaları üzerinde durulmalıdır,
- Hastalar ve ailelerine bu yenilikçi yöntemin risklerini, faydalarını ve alternatiflerini açıklayan özel hazırlanmış aydınlatılmış onam belgeleri sunulmalıdır,
- Penil transplantasyon adayları, psikososyal destek sistemlerinin de yar-

dımıyla, psikiyatrik ve psikolojik bir değerlendirilmeden geçirilmelidir,

- Psikiyatrik ve psikolojik teşhis almış olan, zayıf baş etme becerilerine sahip, zayıf destek sistemleri olan ya da bir uyumsuzluk geçmişi olan hastalar, penil transplantasyon uygulaması için kötü adaylardır ve tercih edilmeyebilirler,
- Bu çok yeni bir uygulama olduğu için en iyi hale getirilebilmesi için daha çok araştırma yapılması gereklidir,
- Penil transplantasyon uygulamasının dikkatlice gözden geçirilmesi, sonuçları objektif değerlendirebilmek ve medikal standartlara uyabilmek için zorunludur,
- Bilinmeyen sonuçları olan bu yeni bir uygulama etik açıdan dikkatli değerlendirilmelidir.

Medikolegal Risk Yönetimi

Günlük tıbbi uygulamalarında, mevcut yasal düzenlemelerin, hasta hakları lehine pozitif ayrımcılığı izin verecek şekilde düzenlenmesi; hasta hekim ilişkisinin doğası gereği olabilir. Ancak, hekimlerin de haksız yaptırımlarından kendilerini korumaları yadsınamaz. Örneğin, penil defektlerin tedavisi, zor bir prosedür olup, etik meseleler, ruhsatlandırma işlemleri, immünoloji ve psikoloji gibi pek çok disiplini ilgilendirdiğinden, hekimler açısından özel bir risk oluşmaktadır. Diğer tedavilerde olduğu gibi bu olgularda aydınlatılmış onam sürecinde hastalara yeterli ve uygun bilgiyi vermek kritik önem taşır. Aşağıda bahsedilen, yargıya yansıyan Prenatal Genetik Test uygulanan olgularda, hekimlerin en önemli koruyucusu, aydınlatılmış onam belgeleri olmuştur. Ancak, penil transplantasyon olgularında olduğu gibi pek çok tedavi yaklaşımında, hastala-

ra sunulabilecek bilgi miktarı sınırlıdır. Zira bazı durumlarda, yukarıda sunulan transplantasyon olgusunda olduğu gibi, yalnızca tek bir olgu ile ilgili kısıtlı bilgilere sahibiz. Ayrıca, penil defektlerin tedavisi ile ilgili bilgiler karmaşıktır. Bu prosedür, anatomik yapı, çok sayıda rekonstrüktif teknikler ve karmaşık farmakolojik tedavileri içerir. Etik uygulamada, baskı unsurunun olmaması çok önemlidir ve araştırma ekipleri buna özen göstermelidir.

Penil transplantasyon gibi özel durumlar, karmaşık bir klinik araştırma alanı olduğu için, onam sürecinde tüm tarafları temsil edecek birinin olması gereklidir. Bu kişi konu ile ilgili teknik, yasal ve etik hususlara aşina olmalıdır. Biyoetik konusuna hakim bir uzman, uygun olacaktır. Uzman, hastaya olası riskleri ve yararları hakkında bilgi vermelidir. Alternatif yöntemlerden bahsetmek, hastanın yanlış anlamalarını ortadan kaldırabilir.

Katılımcıların, uygulamanın başarısız geçebileceğine dair bilgi sahibi olmaları önemlidir. Başarısız penil transplantasyonların, başarısız penis replantasyonlarında görüldüğü gibi olumsuz psikolojik etkileri olabilir. Duygusal ya da psikolojik olarak zayıf kişiler olumsuz ağır sonuçları kaldıramayabilir. Her aday, bir klinik psikiyatrist tarafından değerlendirilip psikiyatrik geçmişi ve baş etme becerileri incelenmelidir. Literatürde, bazı transplant alıcılarının aldıkları dokuyu kendi bedenlerinin bir parçası olarak görmekte zorlandıkları ve ciddi uyum problemi yaşadıkları bildirilmiştir. Alıcının, vericisiyle tanıştıktan sonra yaşadığı üzüntü sebebiyle intihar ettiği olgular bilinmektedir. Alıcının partner/eşinin de yeni dokuya uyum sağlaması çok önemlidir. Bu konuyla ilgili Ülkemizde de deneyimlenen yüz

nakli ile ilgili sorunlardan faydalanılabilmektedir. Alıcının eşinin özellikle psikolojik destek alması önerilir.

Diğer bir alternatif canlıdan organ naklidir. Eğer yaşayan birinden örneğin bir transseksüelden bir penis doku nakli yapılacaksa, gizliliğe önem verilmesi bir kez daha altı çizilmesi gerekli husustur. Vericinin kişisel bilgileri alıcıya bildirilmemelidir. Aynı zamanda, verici kişinin ailesine de alıcının bilgileri verilmemelidir. Gizlilik her iki taraf için de çok ciddi öneme sahiptir.

Prenatal Genetik Testler, infertilite tedavisinde öne çıkan ileri teknoloji kullanımı ve bunun sonucunda, penis transplantasyonu konusunda olduğu gibi etik ve hukuki sorunlara yol açan yöntemlerdir. Yazarın açılmış iki dava ile ilgili deneyimi bulunmaktadır. İlk dava talasemili bir kardeş için HLA uyumlu çocuk sahibi olmayı bekleyen ailenin; istediği HLA uyumunun başaramadığını öğrendiğinde açtığı davadır. Aile HLA uyumu olmayan, bu yeni kardeşin, kendilerine maddi manevi yük olduğunu, iddia etmiştir. Bilirkişiler aydınlatılmış onam belgesindeki, bu testlerin %100 doğru sonuç vermeyebileceği bilgisini göz önüne alarak hekimlere kusur atfetmemiştir. Diğer olguda ise kromozom anomalisi ile doğan olan bebekte; bilirkişilerce, hekimlerin hamilelik sonrası önerdikleri, amniyosentez gibi testlerin ısrarla yaptırılması ve testlerin yanlış payının dikkate aldığı deneyimlenmiştir. Bu iki olgu düzenli kayıt tutulmasının önemini göstermektedir. Pratik olarak doğru olmasa da "yazmışsanız yapmışsınızdır, yazmamışsanız yapmamışsınızdır" kuralı yargı ve bilirkişilik kurumlarının vazgeçilmez uygulaması olarak görülmektedir.

Klinik Androloji dalının henüz gelişim aşamasında olduğu bir gerçektir.

Buna bağlı olarak formal bir eğitim sürecinden bahsedilmesi mümkün değildir. Bu bağlamda, erkek fertilitesi ve infertilitesi ile ilgili tıbbi yönetimin standart bir yaklaşımla sağlandığı da söylenemez. Sıklıkla bu tedavilerin kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından yürütüldüğü gözlemlenmektedir. Konu ile ilgilenen ürologların da belirli düzeyde bir eğitim almamaları görülmektedir. Günlük uygulamada erkek infertilitesine yaklaşım, semen analizi ile sınırlı kalmaktadır. Analiz sonuçları da infertilite bilgileri yeterli olmayan biyokimya uzmanları tarafından değerlendirilmektedir.

Erkek infertilitesi doğru değerlendirilmediğinde, endikasyonu olmadığı halde IVF tedavileri gibi farklı yöntemlerin denendiği görülmektedir. Bu doğal olarak medikolegal sonuçlar doğurmaktadır. Türkiye’de konu ile ilgili yasal şikayet başvuruların çoğunu, uygun olmayan girişimler ve uzmanlık ile ilgili şüpheler oluşturmaktadır. Örneğin, erektil disfonksiyon, infertilite tedavisi açısından temel öneme sahiptir. Böyle bir hastaya yaklaşım etiolojinin aydınlatılması ile başlar. Bu husus, androloji alanı dışında, endokrinoloji gibi birçok hekimlik branşının da devreye girmesini gerektirir. Hatta, cinsel saldırı gibi bir iddia sonrasında savunma amaçlı hastalığın gündeme getirilmesi, adli tıp konsültasyonunu da zorunlu hale getirir. Kaldı ki infertiliteye yol açan birçok maluliyet durumunun ceza ve tazminat hukuk açısından değerlendirilmesi de adli tıp konsültasyonu gereksinimi doğurmaktadır. Bu nedenle, infertilite tedavisine multidisipliner yaklaşım bir zorunluluktur (32,33). Bu zorunluluk kapsamında, belgelenmiş uzmanlıkların oluşturulması, konu ile ilgili sertifikalandırılmış eğitimlerin hazırlanması ve tamamlanması gerekmektedir.

İnfertilite tedavisi gören çiftlerin emosyonel labilitesi ve bunun hukuksal yansımaları, son zamanlarda konu ile ilgili daha fazla hasta deneyimine sahip kadın hastalıkları ve doğum kliniklerinin çalışanları tarafından anlaşılmıştır. Hastanelerin ve sağlık müdürlüklerinin hasta şikayet yönetimi birimlerinde, şikayetçiler arasında ilk sırayı, bu hastalar almaktadır (34). Bu nedenle androloji uzmanlarının da bu konuya dikkat etmesi ve hasta merkezli uygulamalara daha fazla özen göstermesi zorunludur. Türk Androloji Derneği'nin varlığı ve çalışmaları, yukarıda sıralanan konuların çözümüne yönelik en temel bilimsel yaklaşımı oluşturmaktadır (3,13). Zira, uzman ihtiyacının giderilmesi, uzmanlık alanlarının belirlenerek belgelenmesi gibi çalışmalar, bu tür dernekler çatısında yerine getirilebilir. Diğer yandan, yeni Türk Ceza Kanunu sonrası Ceza Muhakeme ve Hukuk Muhakeme Kanunlarımızdaki bilirkişilik ile ilgili devrim niteliğindeki değişiklikler sağlanmıştır. "Uzman Mütalaası ve "Çapraz Sorgu" anlamına gelebilecek ve davalı tarafında bilirkişilik hizmetinden yararlanabilmesine olanak sağlayan gelişmeler, bu derneğin üyelerince bir fırsata dönüştürülebilir. Mahkemelerin ve savcılarının Adli Tıp Kurumu'ndan kolayca sağladıkları bilirkişi görüşü yanı sıra davalı hekimin de artık, kendi bilirkişilerinden bilimsel görüş oluşturma, hatta bu görüşü mahkemede bilirkişi aracılığı ile sunma hakkı bulunmaktadır. Bu hakkın kullanımında dernek üyeleri bilimsel deneyimleri ile en önemli alternatif olacaktır. Böylelikle hekimleri savunan avukatlar önlerini görebilecek, proaktif bir değerlendirme ile ciddi risk yönetimi yapabileceklerdir.

Kaynaklar

1. United Nations International Conference on Population and Development, <http://www.iisd.ca/cairo.html>, (Erişim Tarihi: 18.12.2012)
2. Kılıç M, Apay SE, Beji NK. İnfertilite ve kültür. İ.Ü.F.N. Hem Derg. 2011;19:109-15.
3. Elcioglu O, Yıldırım A. Ethical and legal problems with assisted reproduction in Turkey. JISHIM, 2004.
4. Pennings G. Ethical issues of infertility treatment in developing countries. Human Reproduction. 2008;15-20.
5. Özdeğirmenci Ö, Dölen İ. Yardımcı Üreme Teknikleri ve Etik, A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri, ed: N.Çiçek-L. Mollamahmutoglu, Palme Yayıncılık. 2009;397-405.
6. Büken NÖ. Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYT) Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik ile ilgili Bazı Çıkarımlar. www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/.../uremeye_yardimci.doc (Erişim Tarihi: 18.12.2012)
7. Türkiye Biyoetik Derneği VII. Sempozyumu, "Yeni Üreme Teknolojileri ve Yeni Annelikler", Sonuç Bildirgesi, 2009.
8. Büken NÖ. "Yardımcı Üreme Teknolojisi (Yeni Üreme Teknolojisi) ve Bu Tekniklerin Uygulamasından Doğan Etik Sorunlar". Etik Bunun Neresinde! Yayın Kurulu: Akpınar C. Aslan F. Büken NÖ. Çalıkoglu E. Çay F. Oğuz NY. Önder E. Öztürk H. Yeter M. 1.Baskı. Ankara. Ankara Tabip Odası Yayınları. 1997;1:85-98.
9. Sağlık Bakanlığı, Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik, Resmî Gazete, 6 Mart 2010 Cumartesi, Sayı: 27513
10. Özdeğirmenci Ö, Dölen İ. Yardımcı Üreme Teknikleri ve Etik, A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri, ed: N. Çiçek-L. Mollamahmutoglu. Palme Yayıncılık, 2009:397-405.
11. Macklin R. Reproductive technologies in developing countries. Bioethics. 1995;9:276-82.
12. Aboulghar MA, Serour GI, Mansour RT. Ethical aspects and regulation of assisted reproduction in the Arabic-speaking world. RBM Online. 2007;14:143-6.

13. Cordell S. et al. Lost property? Legal compensation for destroyed sperm: a reflection and comparison drawing on UK and French perspectives, *J Med Ethics* 2011;37:747-51.
14. Priaulx N. Managing novel reproductive injuries in the law of tort: the curious case of destroyed sperm., 2011;17:81-95.
15. Kaplan A, I, Rappaport J,A. The Law and Vasectomy. *Urol Clin N Am* 2009;36:347-57.
16. Cordell S at al. Lost property? Legal compensation for destroyed sperm: a reflection and comparison drawing on UK and French perspectives . *J Med Ethics*, 2011;37:747-75.
17. Sütlaş M. Tıbbi Yanlış Uygulama (Malpraxis) ve Mesleki Mesuliyet (Sorumluluk) Sigortası Üzerine Bazı Saptamalar. <http://www.hastahaklari.org/kotuyg-sig.htm>. Erişim Tarihi: 14.05.2009.
18. Yorulmaz C, Kır Z, Ketenci Ç. Tıbbi Uygulama Hataları ve Bilirkişilik. İçinde: Çetin G, Yorulmaz C, editörler. Yeni Yasalar Çerçevesinde Hekimlerin Hukuki ve Cezai Sorumluluğu, Tıbbi Malpraxis ve Adli Raporların Düzenlenmesi, 2009:55-69.
19. Yorulmaz AC. İstanbul Tabip Odası'na Yansıyan Hekim Hatası İddiası Bulunan Olguların Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. İstanbul: 2005.
20. Chandra A, Nundy S, Seabury SA. The growth of physician medical malpractice payments: evidence from the National Practitioner Data Bank. *Health Aff (Millwood) Suppl Web Exclusives* 2005:240-9.
21. Mello MM, Studdert DM, Brennan TA. The new medical malpractice crisis. *N Engl J Med*, 2003;348:2281-4.
22. Benson JS, Coogan CL. Urological malpractice: analysis of indemnity and claim data from 1985 to 2007. *J Urol*, 2010;184:1086-90.
23. Jena AB, Seabury S, Lakdawalla D, Chandra A. Malpractice risk according to physician specialty. *N Engl J Med*, 2011;365:629-36.
24. Kaplan A, I, Rappaport J,A. The Law and Vasectomy. *Urol Clin N Am* 2009;36:347-57.
25. Pakiş I. Ölüm ya da ölü doğumla sonuçlanan tıbbi uygulama hatalarına yaklaşımda adli otopsinin rolü. (Doktora Tezi) İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
26. Şanyüz Ö, Birgen N, İçmeli ÖZ, Yorulmaz AC, Gökdoğan C. Tıbbi uygulamalar ile ilgili tazminat davalarının uzmanlık alanlarına göre dağılımının ve zorunlu sağlık sigorta primlerinin kademelendirilmesi, 9. Adli Bilimler Kongresi, sözel sunum, İzmir, 2010.
27. Çağdır AS. Sağlık hukuku davalarında Adli Tıp Kurumu'nun rolü, karar alınması usulü ve mesleki kusur kavramı. İstanbul Barosu Yaşayan Sağlık Hukuku-2 Paneli, İstanbul, 2012.
28. Yorulmaz AC, Kaya A. Tıbbi malpraxisin uzmanlık alanlarına dağılımı ve karşılaşılan nedenler, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu Dizisi, 2012;78:9-21.
29. Koç S, Yorulmaz C. Hekimin Yasal Sorumlulukları. İçinde: Soysal. Z, Çakalır C, editörler. Adli Tıp (cilt I). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 1999;45-60.
30. Hu W, Lu J, Zhang L, Wu W, Nie H, et al. A preliminary report of penile transplantation. *Eur Urol*, 2006;50:851-3.(abstract).
31. Li-Chao Zhang et al. Ethical issues in penile transplantation. *Asian Journal of Andrology* 2010;12:795-800.
32. Morelasi AM et al. Specific aspects of erectile function in urology/andrology *International Journal of Impotence Research*, 2004;16:18-25.
33. Jequier AM. Clinical andrology still a major problem in the treatment of infertility. *Human Reproduction* 2004;19:6:1245-9.
34. Konuş G., Köstekçi B., Dikmen ME., Aksoy ME., Erçelen Ö., Yorulmaz AC. Management of patient complaints and medicolegal consultation at VKF American Hospital, *International Journal of Legal Medicine* Vol.126, Supplement 2012;1:151.

Erkek Kontrasepsiyonu

Dr. Yiğit Akın, Dr. Sibel Sürmen, Dr. Mustafa Faruk Usta

Dünya nüfusu günümüzde 7 milyara yaklaşmış olup, yıllık 80 milyon kişilik artışla 2050 yılında yaklaşık olarak 9-10 milyar civarında olması beklenmektedir (1,2). Bildirilen yıllık nüfus artışlarının önemli bir bölümü, istenmeyen gebelikler sonucu ortaya çıkmaktadır. Bununla ilişkili olarak 2008 yılında ortaya çıkan gebeliklerin yaklaşık olarak %41'inin istenmeyen gebelik olduğu ve tüm gebeliklerin %20'sinin abortus ile sonuçlandığı rapor edilmektedir. İstenmeyen gebeliklerin en önemli nedeni hiç şüphesiz kontrasepsiyon yöntemlerinin yetersiz olarak uygulanmasıdır (2-4). Kontrasepsiyon yöntemlerinin düzenli ve yeterli olarak kullanılması, kontrolsüz nüfus artışı ile istenmeyen gebeliklerin önüne geçilmesini sağlayacaktır. Buna ek olarak kontrasepsiyon yöntemlerinin etkili uygulanması sayesinde yıllık 1.7 milyon olan yeni doğan ölümleri ile 250.000 olan anne ölüm sayısının azalması sağlanabilecektir (2,5). Günümüzde dünyanın hemen tümünde; istenmeyen gebeliklerin önlenmesinde kadın faktör korunması üzerinde daha fazla durulmaktadır. Bununla birlikte özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde istenmeyen gebeliklerin adolesan ve genç popülasyonda halen

yüksek düzeylerde olması nedeniyle; erkeklerin de istenmeyen gebeliklerin önlenmesinde rol alabilmesi için yoğun çalışmalar sürdürülmektedir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre kontrasepsiyon uygulayan çiftlerde; erkek odaklı yöntemlerin oranı %30 dolayındadır. Bu oranı oluşturan erkeklerin %20'lik bölümü kondom kullanırken %10'luk kısmı vazektomi yöntemini tercih etmektedir (7). Yaygın olarak kullanılan bu iki yönteme ilave olarak özellikle son dönemlerde erkeklerde de hormonal ya da hormonal olmayan ajanların kullanılabilmesi kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde durulmaktadır (2,8). Sunulan bu derlemede; güncel olarak yoğun bir şekilde kullanılan ve toplumda iyi bilenen erkek kontrasepsiyon yöntemleri ile yaygın olarak kullanılmayan bununla birlikte üzerinde yoğun çalışmalar yapılan medikal kontrasepsiyon yöntemleri ile ilgili olarak güncel literatür irdelenecektir.

Kondom Kullanımı

Erkek kontrasepsiyonunda en yaygın kullanılan yöntemdir. En önemli avantajı kontrasepsiyon sağlaması ve cinsel

yolla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu etkisinin olmasıdır. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde adölesanlar arasında kondom kullanımının arttırılması amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Kondom kullanımının her şeyden önce çiftlerin üzerinde uzlaşması gereken bir yöntem olduğu ve cinsel hayat üzerine olumsuz etkisinin olmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu amaçla; cinsel uyarılmaya neden olan ve kayganlaştırıcı içeren kondom yapılarının geliştirilmesi üzerinde durulmaktadır. Kondomların cinsel ilişki yoluyla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu etkisi vurgulanarak, kondom kullanımı teşvik edilmektedir (9). Bununla birlikte özellikle az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde kondom kullanımının son derece yetersiz düzeylerde olduğu görülmektedir. Yakın zamanda Nijerya'da hiç evlenmemiş erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada; yaşları 15 ile 24 yıl arasında değişen 827 olgu araştırmaya alınmış olup çalışma sonuçlarına göre hiç evlenmemiş erkeklerdeki cinsel deneyim oranı %43 iken, kondom kullanım oranının bu grupta yer alan erkeklerde %20 dolayında olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kondom kullanımı ile eğitim, kırsal-kentsel bölgede yerleşik olma ve okur-yazarlık oranları arasında doğrudan bir ilişkinin varlığı ortaya konulmuştur (10).

Yukarıda sözü edilen avantajlarına karşılık; güncel çalışmaların birinde; 3.1 milyon dolayındaki istenmeyen gebeliğin yaklaşık olarak yarısının kondom kullanım yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıktığı vurgulanmıştır. Kondom kullanım yetersizliğinin başlıca nedenleri ise kondom yırtılması, cinsel ilişki sırasında sıyrılmaması ya da hiç kullanılmaması olarak sıralanmıştır (11). Kondom

kullanımı ile ilgili bir diğer önemli sorun ise erkeklerin önemli bir kısmının bildirdiği kondom kullanımının cinsel ilişki sırasındaki uyarılma ve cinsel tatmin üzerine olan olumsuz etkisidir. Konu ile ilgili güncel çalışmaların birinde; erkeklerin özellikle daha uzun süreli cinsel istek nedeniyle kondom ile birlikte kayganlaştırıcı kullanma eğiliminde olduğu ortaya konulmuştur (12). Özet olarak bu çalışmanın sonucunda erkeklerin kontraseptif yöntemin etkinliğini arttırmak amacıyla ya da cinsel yolla bulaşan hastalıkları önlemek amacıyla değil; seksüel tatmini arttırmak amacıyla kondom ile birlikte kayganlaştırıcı maddelerin kullanıldığı gösterilmiştir (12).

Vazektomi

Erkek kontrasepsiyonunda tam başarının sağlanabildiği en güvenilir yöntemdir. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri gibi cerrahi maliyetlerin yüksek olduğu ülkelerde istenen düzeyde uygulanamamaktadır (13). Ek olarak cerrahi bir girişim gerektirmesi ve sonradan fertilizasyon kararı veren eşlerde ikinci bir cerrahiye gereksinimin olması bu yöntemin en önemli sakıncaları olarak görünmektedir. Vazektomi sonrası yapılan yeniden anastomoz operasyonlarında başarılı sonuç elde edilmesi kesin olmayıp, bazı hastalarda yardımcı üreme tekniklerinin kullanımını gereksinimi doğabilmektedir. Cerrahinin minimal invaziv olmasını sağlamak amacıyla son yıllarda non-scalpel (Bistürisiz) vazektomi yöntemi üzerinde durulmaktadır (13). Dahası, eşlerin vazektomi ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi yoluyla, toplumda işlem ile ilgili yanlış öngörülerin giderilmesini de çalışılmaktadır (14). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yaşları 15-44 yıl

arasında değişen kadın ve erkekler kontrasepsiyon tercihleri konusunda değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları evli erkeklerin %13.1 oranında vazektomi yöntemini, kadınların ise %21.1'inin tubal ligasyon uygulamasını kontrasepsiyon yöntemi olarak tercih ettiğini ortaya koymuştur (15).

Erkek Hormonal Kontrasepsiyonu

Erkek hormonal kontrasepsiyonun en önemli prensibi luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) sekresyonlarının baskılanması ve testosteron replasmanı yapılarak androjenitenin devamının sağlanmasıdır (16). Erkek kontrasepsiyonunda yaygın olarak kullanılmış olan "periyodik ilişkiye girmeme" ve "ilişki sırasında geri çekme" yöntemleri gerek cinsel hayat üzerine olumsuz etkileri gerekse de yüksek gebelik oranları nedeniyle birçok çift tarafından tercih edilmemektedir. Yine, kondom kullanımı ve vazektomi uygulamaları ile ilgili daha önceki bölümlerde belirtildiği gibi bazı sorunlar ile karşılaşabilmektedir. Halen kullanılmakta olan yöntemlerin sakıncalarını ortadan kaldırmak amacıyla ilgili yöntemlerin geliştirilmesi üzerinde çalışılmıştır. Vaz deferensin kesilmesi yerine oklüde edilmesi ile poliüretan içeren kondomların üretimi bunlardan bazılarıdır. Post-testiküler hücre fizyolojisini hedef alan bazı kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde prelinik çalışmalar devam etmekte olup, bu amaçla kullanılan medikal ajanların çoğunun ciddi toksik etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir. Tüm bu yaygın olarak kullanılan ya da üzerinde çalışılan uygulamaların sahip olduğu çekincelere karşılık ideal bir erkek kontrasepsiyon metodunun aşağıdaki özelliklere sahip olması gerektiği rapor edilmiştir (16):

- Cinsel ilişki üzerine bir etkisi olmamalı.
- Eşler tarafından kabul edilebilir olmalı.
- Libido ve ereksiyon üzerine yan etkisi olmamalı.
- Toksik yan etkisi olmamalı.
- Gelecekte eşlerin yeniden gündeme getirecekleri olası gebelik üzerine kalıcı engelleyici etkisi bulunmamalı.
- Hızlı ve geri dönüşümlü etkiye sahip olmalı.
- Kadın kontrasepsiyon yöntemleri kadar etkili olmalı.

Almanya'nın Weimar kentinde 1997 yılında, erkek kontrasepsiyonu alanında çalışan fikir liderlerinin toplantısı sonrası kondom kullanımı ve vazektomi dışında etkili ve eşlerin her ikisinin de eşdeğer katkı sağladığı yeni kontrasepsiyon yöntemlerine ihtiyaç olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır. Konu ile ilgili yapılan klinik çalışmaların sonuçları erkek hormonal kontrasepsiyonun etkili ve geri dönüşümlü bir yöntem olabileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, yaygın kullanım öncesi geniş hasta sayıları içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hormonal kontrasepsiyonun temel hedefi testiküler sperm üretiminin tamamen durdurulması ve ejakülatın azospermik ya da en azından ağır oligozoospermik (< 1 milyon/cc) durumuna getirilmesidir. Bu amaca ulaşılmasında tek başına FSH'nin baskılanması yeterli olmayıp, intratestiküler testosteron düzeyinin de anlamlı derecelerde düşürülmesi gerekmektedir. Bununla birlikte yakın zamanda yapılan çalışmaların sonuçları intratestiküler testosteron düzeylerinin çok düşük seviyelerde bile spermatogenezin gerçekleşmesinde yeterli olduğunu göstermiştir. İntratestiküler testosteron düzeylerinin

minimal düzeylere indirilebilmesi için kan testosteron düzeylerinin de hipogonadal düzeylere çekilmesi gerekmektedir. Tüm bunlardan dolayı bu tarz tedavi alan hastalarda libidonun korunması ve diğer anabolik gereksinimler karşılanması amacıyla testosteron replasmanı yapılmalıdır.

Tüm bu bilimsel verilerin eşliğinde; erkek hormonal kontrasepsiyonunun prensibi; testosteron replasmanı ile birlikte eş zamanlı olarak gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) agonist ya da antagonistlerinin uygulanmasıdır. Bununla birlikte özellikle GnRH antagonistlerinin yüksek maliyet ve uzun süreli etki sağlayamama nedenleriyle kontrasepsiyon amaçlı kullanımları rutin olarak mümkün olmamıştır.

Literatürde, 1970 yılından günümüze kadar olan erkek hormonal kontrasepsiyonunu temel alan yaklaşık 60 çalışma yer almıştır. Bununla birlikte bu çalışmalar; gerek çalışma düzeni, gerekse de sonuç değerlendirme parametreleri açısından ideal sayılabilecek düzeyde değildir. Buna karşın etkinlik değerlendirilmesinin ideal düzeylerde değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma da bulunmaktadır.

a. Testosteron Enantat ile ilgili WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Çalışmaları

İlk etkinlik değerlendirme çalışması WHO tarafından desteklenmiş olup 4 farklı kıtada bulunan 10 ülkeyi kapsamaktadır (17). Çalışmada sağlıklı fertil erkeklere haftalık 200 mg uzun etkili testosteron tedavisi uygulanmıştır. Hastaların yaklaşık olarak %70'inde 6 aylık tedavi sonrası azospermi geliştiği saptanarak olgular bir yıllık ilave etkinlik çalışmasına alınmışlardır. Bu süre içerisinde olgular ve eşleri başka hiçbir kontrasepsiyon yöntemi uygulamamışlardır

(17). Bu çalışmanın sonuçları testosteron enantat tedavisinin etkinliğini ortaya koymakla birlikte; tek başına testosteron enantatın, erkek kontrasepsiyonunda kullanımı konusunda, yeterli bilimsel veriyi sağlamamaktadır.

Azospermi ile birlikte oligozoosperminin kontrasepsiyon sağlamadaki rolü bir başka benzer çalışmada araştırılmıştır. Testosteron enantat tedavisi sonrası ejakülat içinde sperm yoğunluğu 3 milyon/cc üstünde kalan hastalarda gebelik oranları kondom kullanan çiftlerden daha fazla iken 3 milyon/cc altındaki değerlerde, testosteron enantatın daha yüksek oranda gebelik önleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (18). Tüm bu sonuçlara karşılık tek başına testosteron kullanımı ideal bir erkek kontrasepsiyon yöntemi olarak kabul edilmemiştir. Tedavinin haftalık enjeksiyonları gerektirmesi, testiküler supresyon için uzun süreye ihtiyaç duyulması yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır.

b. Testosteron Undekonat Çalışmaları

Daha önceleri oral formda üretilen testosteron undekonat preparatının enjeksiyon formu yakın zamanda geliştirilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada, 305 çift, testosteron undekonat tedavisinin gebelik üzerine olan etkisi açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre tedavi ile azospermi ya da oligozoospermi gelişen hastaların eşlerinden hiçbirinde gebelik gelişimi tespit edilmemiştir (19). Günümüze kadar testosteron undekonat ile ilgili yapılmış en geniş hasta sayılı çalışmada ise 898 çift değerlendirilmiş olup 1000 mg yükleme dozunu takip eden aylık 500 mg testosteron tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada yıllık gebelik görülme sıklığı %1.1 olarak rapor edilmiştir (20).

c. Testosteron+DMPA (Depot Medroksiprogesteron Asetat) Çalışması

1970'li yılların başından itibaren depot medroksiprogesteron asetat yüksek gestajenik etkisi göz önüne alınarak erkek kontrasepsiyonunda kullanılmıştır. Etkinlik çalışmalarının birinde depot medroksiprogesteron asetat, testosteron ile kombine edilerek uygulanmıştır (21). Avustralya'da yapılan bu çalışmada 55 erkekte 53'ünde azospermi oluşumu sağlanmış ve hiçbirinin eşinde gebelik gelişmediği gösterilmiştir (21). Bununla birlikte, tedaviyi bırakma oranları ve spermatogenezin geriye dönme süresinin uzunluğu nedeniyle bu kombinasyon tedavisinin kullanımı yaygın olarak gerçekleşmemiştir.

d. Testosteron+19-norethisteron Enantat Çalışması

19-norethisteron sentetik bir gestajen olup, kadın kontrasepsiyonunda yaygın olarak kullanılmasına karşılık erkek kontrasepsiyonunda testosteron undekonat ile kombine kullanımı yakın zamanda gündeme gelmiştir. Kombinasyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, 200 mg norethisteron 1000 mg testosteron ile kombine edilerek, 6 haftalık aralıklarla 14 erkeğe uygulanmış ve 13 erkekte azospermi geliştiği rapor edilmiştir (22). Aynı çalışmada kombinasyon tedavisinin etkinliğinin tek başına testosteron undekonat ve testosteron undekonat+levenorgestrel tedavilerinde daha yüksek olduğu da rapor edilmiştir (22).

e. Testosteron+Etonogestrel Çalışması

Literatürde ilaç endüstrisi tarafından desteklenerek gerçekleştirilen tek çalışmadır. Bu çalışmanın etkinlik değerlendirilmesinde, ilaç kullanımı sonra-

sı gelişen gebelik oranı yerine sperm parametre değişiklikleri esas alınmıştır. Desogestrel oral yol ile alınabilen bir gestajen olup, etonogestrelle dönüştürülerek aktivite kazanan bir ajandır. Etonogestrel'in implant formu da direkt olarak kullanılabilir. Etonogestrel implantları, testosteron pelletleri ile kombine edildiğinde etkin bir şekilde spermatogenez supresyonuna neden olmaktadır. Toplam 354 gönüllünün katılımı ile kombinasyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada tedavi 6 doz olarak uygulanmıştır (23). Gönüllüler 750-1000 mg testosteron undekonat tedavisini her 10-12 haftada ve iki doz etonogestrel tedavisini ise 42-44 hafta boyunca kullanmışlardır. Tedavi sonrası erkeklerin %90'ında sperm sayısının 1 milyon/cc düzeyine düşürüldüğü saptanmıştır (22). Bununla birlikte, tedavinin etkinliğinin daha güvenilir bir biçimde yorumlanabilmesi için tedavi sonrası gebelik oranlarının da değerlendirilmesi gerektiği açıktır.

f. Erkek non-hormonal Kontrasepsiyonu-Preklinik Çalışmalar

Adjudin: Adjudin bir lonidamin derivesi olup, spermatidlerin Sertoli hücrelerine adezyonunu bozmak suretiyle; erken spermiyasyon ve sonuç olarak kontrasepsiyona neden olmaktadır. Erişkin ratlarda yapılan bir deneysel çalışmada; iki doz olmak üzere 50 mg/kg adjudin uygulanmasından 5 hafta sonrası %100 oranında infertilite geliştiği saptanmıştır. Buna karşılık ajanın yüksek oranda hepatotoksik özelliklere sahip olduğu da gözlemlenmiştir (23).

H2-Gamendazol: Apikal ektoplazmik spesifikasyonu bloke ederek etki eden bir başka lonidamin derivativesidir. Güncel

bir çalışmada 6 mg/kg tek oral doz ilaç alınmasının erişkin ratlarda %100 oranında infertiliteye yol açtığı gösterilmiştir. Buna karşılık ilaç etkisinin geri dönüşüm oranı %57 dolayında kalmıştır (24).

Retinoik Asit İnhibisyonu: Retinoik asit normal spermatogenez için gerekli olan bir vitamindir. Seminifer tübülüs ve Sertoli hücreleri retinoik asit sentezi yapmaktadır. Retinoik asit, spesifik reseptörleri aracılığıyla gen ekspresyonunu regüle etmektedir. Bilimsel araştırmaların sonuçları Retinoik asit geni knockout olan ratların infertil olduğunu göstermiştir (25,26). Bu bilimsel veriler eşliğinde; retinoik asit sentezinin bloke edilmesi ile spermatogenezin suprese edilmesinin söz konusu olabileceği ileri sürülmektedir. BMS-189453, oral yolla alınabilen bir retinoik asit reseptör antagonistidir. Buna göre 15, 60 ya da 240 mg/kg dozlarında bir ay süreyle uygulanan BMS-189453 tedavisi sonrası rat testisinde belirgin dejenerasyon sağlanabildiği gösterilmiştir (27). Yakın zamanda farelerde yapılan bir başka çalışmada; 5 mg/kg ve 2.5 mg/kg dozlarında BMS-189453 tedavisinin fertilitite üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Her iki grupta da tedaviden sonraki 4 haftalık sürede tüm farelerde infertilite geliştiği ve infertilitenin 2 hafta süreyle devam ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte 5 mg/kg dozu ile tedavi edilen farelerde yaklaşık olarak 20 hafta ve 2.5 mg/kg doz tedavisi alan farelerde ise ortalama 4 haftalık bir zaman içinde fertilitenin yeniden kazanıldığı saptanmıştır (28).

Yukarıdaki bilgiler ışığında erkek kontrasepsiyonunda kondom kullanımı, vazektomi uygulanması, periyodik ilişkiye girmeme ve ilişki sırasında geri çekme gibi yöntemlerin günümüzde yaygın

olarak kullanıldığını bununla birlikte bu yöntemlerin her birinin kendine özgü sakıncaları bulunduğunu söyleyebiliriz. Bu sakıncalardan dolayı kadın kontrasepsiyon yöntemlerine benzer erkek hormonal kontrasepsiyon yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Bununla birlikte güvenilir, etkin, yan etkisi az ya da olmayan daha da önemlisi geri dönüşümlü infertilite sağlayan ideal bir tedavi seçeneği, yaygın olarak kullanılabilir duruma gelememiştir. Hormonal olmayan kontrasepsiyon sağlayan ajanlar ile ilgili prelinik çalışmalar devam etmekte olup, bu tedaviler ile ilgili en önemli sorun yan etki oranının halen çok yüksek seviyelerde olmasıdır.

Kaynaklar

1. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. World Population prospects: the 2008 revision. Available at <http://www.un.org/esa/population/>. Retrieved 09/30/11.
2. Nya-Ngatchou JJ and Amory JK. New approaches to male non-hormonal contraception. Contraception. 2012.
3. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends and outcomes. Stud Fam Plan. 2010;41:241-50.
4. Shah I, Ahman E: Unsafe abortion in 2008: global and regional level and trends. Reprod Health Matter.s 2010;18:90-01.
5. Singh S, Darroch ME, Ashford LS, Vlassoff M. Adding it up: the cost and benefits of investing in family planning and maternal and newborn health. New York (NY): Alan Guttmacher Institute; 2009.
6. Finer LB, Zona MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, Contraception. 2011;84:478-85.
7. Piccinino LJ, Moscher WD. Trends in contraceptive use in the United States:1982:1995. Fam Plan Persp. 1998;30:4-10.
8. Ilani N, Swerdloff RS, Wang C. Male hormonal contraception: potential risks and bene-

- fits. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12:107-17.
9. Williams RL, Fortenberry JD. Update on adolescent condom use. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23:350-4.
 10. Oyediran KA, Feyisetan OI, Akpan T. Predictors of condom-use among young never-married males in Nigeria. *J Health Popul Nutr* 2011;29:273-85.
 11. Trussell J: Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83:397-404.
 12. Reece M, Mark K, Herbenick D, Hensel DJ, Jawed-Wessel S, Dodge B. An event-level analysis of adding exogenous lubricant to condoms in a sample of men who have vaginal sex with women. *J Sex Med*. 2012;9:672-8.
 13. Turok DK, Shih G, Parker WJ. Reversing the United States sterilization paradox by increasing vasectomy utilization (editorial). *Contraception*. 2011;83:289-90.
 14. Keramat A, Zarei A, Arabi M. Barriers and facilitators affecting vasectomy acceptability (a multi stages study in a sample from North eastern of Iran), 2005-2007, *Asia Pac Fam Med*. 2011;10:5.
 15. Anderson JE, Jamieson DJ, Warner L, Kisin DM, Nangia AK, Macaluso M. Contraceptive sterilization among married adults: national data on who chooses vasectomy and tubal sterilization. *Contraception*. 2012;85:552-7.
 16. Nieschlag E. The struggle for male hormonal contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:369-75.
 17. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet*. 1990;336:955-9.
 18. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996;65:821-9
 19. Gu YO, Wang XH, Xu D, et al. A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:562-8.
 20. Gu Y, Liang X, Wu W et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1910-5.
 21. Turner L, Conway AJ, Jiminez M, et al. Contraceptive efficacy of a depot gestagen and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4659-67.
 22. WHO. Controlled trials register NET-EN plus TU as a male contraceptive (WHO-HRP ID A25165). <http://www.who.int/reproductive-health/rhl/a25165.html>:2005 (Accessed 29.11.05).
 23. Cheng CY, Silvestrini B, Grima J, et al. Two new male contraceptives exert their effects by depleting germ cells prematurely from the testis. *Biol Reprod*. 2001;65:449-61.
 24. Tash JS, Chakrasali R, Jakkaraj SR, et al. Gamendazol, an orally active indazole carboxylic acid male contraceptive agent, targets HSP90AB1 and EEF1A1, and stimulates IIIa transcription in rat Sertoli cells. *Biol Reprod*. 2008;78:1139-52.
 25. Vernet N, Dennefeld C, Rochett-Egly C, et al. Retinoic acid metabolism and signaling pathways in the adult and developing mouse testis. *Endocrinology*. 2006;147:97-10.
 26. Dufour JM and Kim KH. Cellular and sub-cellular localization of six retinoid receptors in rat testis during postnatal development: identification of potential heteromeric receptors. *Biol Reprod*. 1999;61:1300-8.
 27. Schulze GE, Clay RJ, Mezza LE, et al. BMS-189453, a novel retinoid receptor antagonist, is a potent testicular toxin. *Toxicol Sci*. 2001;59:297-308.
 28. Chung SS, Wang X, Roberts SS, et al. Oral administration of a retinoic acid receptor antagonist reversibly inhibits spermatogenesis in mice. *Endocrinology*. 2011;152:2492-502.

İndeks

- ACE inhibitörleri ve renin anjiyotensin sistemi (RAS), 796
- Ailevi akdeniz ateşi (FMF), amiloidoz, kolşisin kullanımı ve fertilité 755,756
- Akridin turuncu testi 381
- Akrozom biyogenezi 67
- Aksonem 66
- Akupunktur 491
- Alfa blokerler: Alfuzosin ve tamsulosin 798
- Alkol 773,774
- Ampirik medikal tedavi 539
- AMPK 92
- Androjenik etkili doping ilaçları 798,799
- Androjen reseptör genleri 260,261
- Androloji laboratuvarı donanımı 427-435
- Anejakülasyon 136,562
- Antibiyotikler 792-794
- Antiepileptik ilaçlar 799
- Antifungal ilaçlar 800
- Antimüllerian hormon 79
- Antioksidanlar 367-369,487
- Antioksidan ajanlar 545,546-550
- Antioksidanların saptanması 359-374
- Antioksidan tedavi 491
- Antioksidanlar ve tedavide kullanımı 660,661
- Antiöstrojenler 542
- Antisperm antikorlar 359,377
- Direkt testler 359
- İndirekt testler 360
- Ara mezoderm 3
- Aromataz inhibitörleri (AI) 543,799
- Asemptomatik kronik prostatit (NIH-IV) 637
- Aspermi 136
- Aşırı rezidüel sitoplazma 344
- AZFa, AZFb, AZFc 724-726
- Azoospermik olgularda varikoselektomi 615-621
- Bakteriospermi 639
- Bilgisayar destekli sperm analizi (CASA) 379
- Bilgisayar ve infertilite 809,810
- Bulbouretral bezler 9,36
- Canlılık testleri 378
- Cep telefonları 445,446,771,772,806-809
- CFTR analizi 258-260
- Chlamydomonas 161
- Cowper bezleri 27,35
- Çevresel ötrojenler 440
- Çocuk ve adölesan varikoseli 625
- Klinik ve laboratuvar bulguları 627
- Prevalansı 625
- Tanı yöntemleri 625
- Testis volümlerinin ölçümü 626
- Tedavi endikasyonları 627
- Tedavi yöntemleri 628
- Varikozel tedavisi sonrası değerlendirme ve izlem 630
- Deneysel hayvan modelleri 879
- Deneysel inmemiş testis (Kriptorşidizm) hayvan modeli 879,880
- Diabetes mellitus ve fertilité 748,749
- Deneysel testis torsiyonu, iskemi – reperfüzyon (İR) hayvan modeli 881
- Deneysel varikozel modelleri 883,884
- Donör sperm 414
- Duktus deferens 35
- Embriyo kültürü ve transferi 406
- Epididim 34
- Epididimal disgenezis ve atrezi 111
- Epididimal gelişim 102
- Epididimal işlevin kontrolü 117
- Hormonal kontrol 117

- Testiküler faktörler 117
- Epидidimal makrofajlar ve dendritik hücreler 645,646
- Epидidimit ve epидidimorşit 637,638
- Epидidim işlevleri 101-105
- Epидidimozonlar 108
- Ejakülat 28
- Ejakülasyon 135
- Dinamiği 145
- Hormonlar 149
- Moleküler biyolojisi 147
- NO/cGMP Yolu 151
- Pürinerjik sistem 151
- Refleks merkezi 139
- Ejakülasyon bozuklukları tanı ve tedavisi 557
- Ejakülasyon bozukluklarının tipleri 558
- Ejakülatın görünümü 327,452
- Ejakülatör kanallar 125-127
- Fonksiyonu 130
- Ejakülatuar kanal obstrüksiyonları 469,529-534
- Ekstrofi-epispadias 14
- Elektroejakülasyon 563-565
- Embriyo bankası 419
- Embriyo donasyonu 421
- Emisyon bozukluğu 468
- Emisyon ve ejakülasyon 135-153
- Enfeksiyonlar 488
- Epидidimovazostomi 517
- Epispadias 14
- Erkek aksesuar gland enfeksiyonu 634,635
- Erkek infertilitesinde endokrin değerlendirme 227
- Hipotalamus ve hipofiz bezi 227
- Erkek infertilitesinde genetik değerlendirme 241
- Sitogenetik çalışmalar 243
- Karyotip 243
- Flouresan In-Situ hibriditasyon (FISH) 244
- Sekanslama çalışmaları 244
- Genetik inceleme endikasyonları 245
- Erkek infertilitesinde fibröz kılıfın displazisi 489,490
- Erkek infertilitesinde görüntüleme 275
- Erkek infertilitesinde medikolegal konular 895-905
- Erkek infertilitesinde proksimal obstrüksiyonlar 513
- Erkek kontrasepsiyonu 907
- Kondom kullanımı 907,908
- Vazektomi 908
- Erkek hormonal kontrasepsiyonu 909
- Erkek non-hormonal kontrasepsiyonu 911
- Folikül uyarıcı hormon (FSH) 39
- GDNF geni 62
- Genetik anomaliler / m-TESE 847
- Genetik danışmanlık 263
- Genital anomaliler 11
- Genital boşaltım kanalları 34
- Genital sistem enfeksiyonları 633
- Genital yaralanmalar 733
- Gestasyonel tiroid aktivitesi 686
- Gingko biloba 801
- Globozoospermi 504
- Gonadlar 88
- Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) 39,43-46
- Gonadotropinler 47
- Gonadotropin analogları (GnTH) 544
- Gonadotropin inhibe edici hormon 49
- Gonositler 57,58
- Görüntüleme yöntemleri ve infertilite 812
- Hava kirliliği 446
- Hayvanlarda eşeyli üreme 157,158
- Hermafroditizm 10
- Hiperprolaktinemi ve erkek infertilitesi 693
- Epidemiyoloji ve klinik belirtiler 693
- Malign prolaktinomalar 696
- Prolaktinin özellikleri 693
- Tanı 694
- Tedavi 694-696
- Hipertiroidizm ve fertilitte 748
- Hipogonadizm 468
- Hipogonadotropik hipogonadizm 667-671
- Hipospadias 11

- Hipoozmotik şişme testiyle vitalite 336
Hipotalamus-hipofiz-testis aksı 39
Hipofizer hastalıklar 233,234
Hipotiroidizm ve fertilitte 748
- ICSI endikasyonları 400
IUI Endikasyonları 399,400
InsL-3 10
- İleri fertilitte testleri 377-385
İntrauterin inseminasyon (IUI) 400
İlaçlar ve infertilite 780
 Antimetabolitler 783
 Antitiroid ilaçlar 786
 Antitüberküloz ilaçlar (Etambutol,
 rifampisin, izoniazid, pirazinamid)
 784
 Hedefe yönelik tedaviler 784
 Kombine kemoterapi 783,784
 Siklosporin, azotioipirin, mizoribin 783
 Sisplatin ve analogları 781
 Vinka alkaloidleri 783
 Topoizomerazlar-Doksorubisin 783
- İmmotil silya sendromu 489
İmmünolojik infertilite 491
İndirekt MAR testi 361,362
İnfertilite epidemiyolojisi 177-194
İnfertilite etiyolojisi ve çevresel faktörler
 184-188
 Alkol tüketimi 191
 Zayıflık ve kilo kaybı 188
 Risk faktörleri ve korunma 188
 Cinsel ilişki sıklığı ve zamanlama 188
- İnfeksiyonlar 191
 Obezite 188,189
 Kafein tüketimi 190
 Mental stres 190
 Sigara ve tütün mamülleri kullanımı 190
 Yaş 189
- İnhibin-aktivin-follistatin Sistemi 48
İnmemiş testis 11,16
İnmemiş testis ve infertilite 741-744
İnterstisyel doku 32
İnversiyonlar 719
- İnfertil kadının değerlendirilmesi 216,217
 Kadın üreme fizyolojisi 215,216
 Ovulasyon bozuklukları 217,218
 Peritoneal faktörler 223
 Servikal faktörler 220
 Tubal faktörler 222
 Uterin faktörler 221
- İyot 683
 Kadın infertilitesi 215
- Kafein 773,799
Kallikrein 492
Kallmann sendromu 262,263
Kalsiyum kanal blokerleri 795,796
Kanserin erkeklerde fertilitteye etkisi 818,819
Kanser sağkalanlarının çocuklarındaki
 riskler 824,825
- Kan-testis bariyeri 31,91
Karaciğer sirozu ve fertilitte 753
Kistik fibrozis ve fertilitte 751
Karyotipi normal olan infertil erkekler 721
Kemik morfogenetik protein 56
Kemoterapinin erkeklerde fertiteye etkileri
 819,820
- Kisseptin 49
Kistik fibrozis 523-525,749,750
Klinefelter sendromu 247-250,699-701
 Androjen replasman tedavisi 703,704
 Çocukluk ve adölesan 702
 Fertilitte 704,705
 Testisteki dejenerasyonun genetik
 mekanizması 703
 Yetişkinlik 702,703
- Klinefelter sendromu ile ilişkili
 hastalıklar 705
 Endokrin hastalıklar 706
 Entellektüel ve psikiyatrik hastalıklar
 705,706
- Kanser 705
Kardiyovasküler hastalıklar 706
- Osteoporoz 706
 Taurodontizm 706
 Klomifen sitrat testi 219

- Koagülasyon 127
 Koagülasyon bozukluğu 453
 Koenzim Q 492
 Konjenital adrenal hiperplazi 673,751
 Klinik 674
 Konjenital adrenal hiperplazili erkeklerde
 infertilite 675
 Kök hücre tedavisi 867-876
 Kraniyal asıcı bağ 9
 Kromozom şekillenmesi 67
 Kromozomal hastalıklar 713
 Kronik bakteriyel prostatit 636
 Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve fertilitte
 752,753
 Kronik hastalıklar ve fertilitte 747
 Tiroid hastalıkları ve fertilitte 748
 Kronik hepatit ve fertilitte 754,755
 Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ve
 fertilitte 752
 Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı
 sendromu 636,637
- Leydig hücresi 6,7,79
 Leydig hücresi gelişim 80
 Leydig hücre histolojisi 80
 Lökositospermi 642,643
 Luteinize edici hormon (LH) 39
- Makrofaj migrasyon inhibitör faktör
 (MIF) 645
- Manşet 66
 Marker kromozomlar 719
 Mayoz bölünme 64
 Medial preoptik alan 139
 Medikolegal risk yönetimi 903
 Metimazol 787
 Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu
 (MESA) 842,843
 Mikrocerrahi testiküler sperm ekstraksiyonu
 (m-TESE) 843,844
 Mikrolitiyazis 278
 Mikroskopik subinguinal varikosektomi
 605,606
 Mixed antiglobulin reaction" (MAR) testi 360
- Morfoloji 340-342
 MSY bölgesi 722
 Müller kanal sendromu 9
 Mülleryen inhibe edici faktör 89
- Noonan sendromu 251,252
 Normal sperm boyutları 343
 Normal spermin tanımlanması 499,500
- Oksidatif stres 653
 Oksidatif stres ve apoptozis 658,659
 Oksidatif stres göstergeleri 369-371
 Oksitosin 545
 Orgazm 135
 Orşiopeksi 17
 Orşit 638
 Otozomal kromozomlardaki yapısal
 abnormaliteler 253
- Ökaryotlarda ilk eşey oluşumu 162
- Paradidim 9
 Paraventriküler nükleus 139
 PDE 5 inhibitörleri: Sildenafil 801
 Penil vibratuar stimülasyon 562,563
 Pentoksifilin 491
 Peritübüler myoid hücreler 55
 Perkütan epididimal sperm aspirasyonu 842
 Primordial germ hücreleri 4, 56
 Prokaryotlarda ilk gen alışverişi 162
 Penis 3
 Pestisitler 445
 Plastikler 440
 Proinflamatuvar sitokinler 644
 İnterlökin 1 644,645
 İnterlökin-6 645
 Propiltiourasil 787
 Prostat 36
 Prostatektomiler 737,738
 Psikolojik sorunlar 887-890
 Tedavi 890,891
 Psödohermafroditizm 10
- Radyasyondan korunma 813

- Radyasyon ve infertilite 805,806
 Radyoterapi ve infertilite 811,812,820-822
 Reaktif oksijen radikalleri (ROS) 211
 Reprodüktif aksın gelişimi 42
 Resiprokal translokasyonlar 716
 Rete testis 9
 Retinoik asit 59
 Retrograd ejakülasyon 136,469,560,561
 Robertsonian translokasyonlar 715,716
 Robot yardımlı vavovazostomi (RYVV)
 ve robot yardımlı
 epididimovazostomi 520
 Robotik cerrahi ve infertilite 855-858
- Sayısal kromozom anomalileri 714
 Sekonder deneysel inmemiş testis 880
 Seks kromozomlarında yapısal
 anomaliler 252
 Seksüel gelişim bozuklukları 17
 Semen fiziksel özellikleri 451
 Semen toplaması 325-326
 Semen analizi 322-324
 Hacmi 327
 Likefaksiyon 326
 pH' 327
 Semen hacim bozuklukları 466
 Semende lökositlerin değerlendirilmesi 337
 Semen pH bozuklukları 458
 Semende spermatozoa konsantrasyonunun
 hesaplanması 332
 Semen viskozite bozukluğu 460,461
 Semen analizi ve hormonal durum 232
 Semen vizkozitesi 127,327
 Seminal veziküller 35,125
 Fonksiyonu 130
 Seminal veziküllerin antioksidan
 fonksiyonu 128
 Semifer kordonlar 57
 Serbest oksijen radikallerin, sperm fiziolojisi
 üzerine etkileri 654-658
 Sertoli hücresi 6,7,30,91,92
 Sertoli hücresi fonksiyonları 87
 Serum tiroid hormon bağlama kapasitesi 684
 Smith-Lemli-Opitz sendromu 14
- Somatik kromozom anomalileri 714
 Sperm
 Depolanması 115
 Konsantrasyonu 112
 Matürasyonu 113,114
 Motilite arttırıcıları 127
 Motilite inhibitörü 127,128
 Olgunlaşması 108-109
 Transportu 112
 Sperm anöploidi testleri 262
 Sperm bankası 411
 Sperm DNA hasarı ölçümü 211,380,381
 Sperm DNA bütünlük testleri 261,381
 Sperm DNA hasarı tayini ve üreme
 teknikleri sonuçlarına etkisi 383
 In vivo fertilizasyon 383,384
 Sperm dondurma 802
 Sperm fonksiyon testleri 211
 Sperm hazırlama yöntemleri 391
 Direkt Swim-Up (Yüzdürme) yöntemi 392
 Dansite gradient yöntemi 392
 Cam yünü (Glass-wool) filtrasyonu 393
 Sperm yıkama 391
 Spermatik kord torsiyonu 734
 Spermatogenez 55
 Spermatogenez fiziolojisi 540
 Sperm kriyopreservasyon endikasyonları 411
 Sperm elde etme yöntemleri 841
 Sperm kromatin yapısı tayini 381
 Spermatozoanın aglütinasyonu 339,340
 Spermatozoanın agregasyonu 338
 Sperm morfoloji bozuklukları 497
 Sperm kromatin hasarı 653
 Sperm motilitesi 333
 Sperm motilite bozuklukları 483-493
 Sperm penetrasyon testi 379
 Sperm sayısı 328
 Sperm sayısı azalıyor mu 440
 Sperm vitalitesi 334
 Spermatidler 66
 Spermatid-Sertoli hücre bağlantısı 68
 Spermatogenez ve tiroid hormonları 684,685
 Spermatogenik hücreler 32
 Spermatogonial kök hücre 55

- Spermatogoniumlar 32,60
 Spermatozoalar RNA 68
 Spermiyasyon 68
 Spermin yapısı 33
 Spermin keşfi 165-168
 Spermatisitler 64
 Spinal kord yaralanması 569-577
 Spontan inmemiş testis hayvan modelleri 880
 SRY 6
 SSRI 559
 Stres faktörleri 774
 Subfertil erkeğin değerlendirilmesi 199
 Fizik bakı 206
 İlaçlar, gonadotoksinler ve ısı 205
 İmmünolojik değerlendirme 209
 Laboratuvar testleri 208
 Öykü 200-206
 Piyospermi ve semen kültürü 210
 Radyolojik görüntüleme 210

 Testis volümleri 207
 Tek hücre jel elektroforezi (COMET) 382
 Terapötik ilaçlar 444
 Termografi 597,598
 Testiküler sperm aspirasyonu (TESA) 843
 Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) 843
 Testiküler yetmezlik 234,235
 Testis içi genital kanallar 33
 Testisler 228,229
 Testis tümörlerinde fertilitite 822,823
 Testis yaralanmaları 736,737
 Testisteki adrenal kalıntı tümörler 675
 Testosteron sentezi 83-85
 Tip 3 kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu/kronik bakteriyel olmayan prostatit (NIH III) 636,637
 Tiroglobulin 682
 Tiroid hastalıkları ve fertilitite 681
 Tiroid hormonları sentezi ve fizyolojisi 682
 Tiroid hormonları ve üretimlerinin kontrolü 681
 Tiroksin (T4) 681
 T3 (3,5,3'-triiodotironin) 682
 Tirotropin (TSH) 684

 Transabdominal iniş 9
 TUNEL 382
 TUR-ED 473,474,534,535
 Tümör nekroz Faktör Alfa 645
 Tüp bebek merkezleri 861-865
 Tygerberg Sınıflı aması 498

 Ubiquitin proteazom sistem 95
 Uyuşturucu ve narkotik analjezikler-opioid sistem 795
 Üremenin evrimi 157
 Üremenin genetik temelleri 164,165
 Üreme sistemi anatomisi 21
 Duktus deferens 26
 Duktus ejakulatorius 28
 Epididim 24
 Funikulus spermaticus 25
 Glandula bulbouretralis 27
 Glandula prostatika 27
 Glandulo vezikuloza 26
 M. bulbospongiosus 21
 Penis 21
 Skrotum 22
 Testis 23
 Ürogenital sistem gelişimi 3
 Üreme sistemi histolojisi 29
 Seminifer tübüller 29
 Testis 29
 Üretra ve penis yaralanmaları 735

 WAGR sendromu 14

 XX male sendromu 250
 XYY sendromu 251,252

 Varikoselde tanı 595
 Varikoselde tedavi endikasyonları 601,602
 Varikoselde prognostik faktörler 602
 Tedavi yöntemleri 603
 Varikosel epidemiyolojisi ve patofizyolojisi 581-591
 Vaz deferens 9,123-125
 Vaz deferens yaralanmaları 735
 Vazovazostomi 516

- Venografi 597
- Viral enfeksiyonlar ve infertilite 643
İnsan papilloma virüs (HPV) 643
Kabakulak orşiti 643
Oksidatif hasar 644
- Vitaminler 797,798
- Yapısal kromozom bozuklukları 715
- Yardımcı genital bezler 35
- Yardımcı üreme teknikleri 399,492,493
- Yaşam biçimiyle ilişkili faktörler 761,762
Çevresel toksinler 770,771
Isı 762-765
Obezite 765-768
- Sigara 768-769
- Yaşam biçimi ve infertilite 761
- Yaşlanma, spermatogenez ve erkek infertilitesi 831-836
- Y kromozom mikrodelesyonları 254-257,721,722,848
- Y kromozomu yapısal bozuklukları 719
İnterkromozomal etki (ICE) 720,721
İzodisentrik Y kromozomları 719
- Y Kromozomu delesyonları 720
- 5 α -Redüktaz Eksikliği 235
- 46,XX erkek sendromu 716,717
- 47,XYY sendromu 714

