

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OLİGOSPERMİLİ VE AZOOSPERMİLİ İNFERTİL ERKEKLERDE
SPERMATOGENEZ VE BAZI HORMON SEVİYELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Hussein Ali Nayyef NAYYEF

**Danışman
Prof. Dr. İsmail ÖZMEN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA - 2018**



© 2018 [Hussein Ali Nayyef NAYYEF]

TEZ ONAYI

Hussein Ali Nayyef NAYYEF tarafından hazırlanan "Oligospermili ve Azoospermili İnfertil Erkeklerde Spermatogenez ve Bazı Hormon Seviyeleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman

Prof. Dr. İsmail ÖZMEN
Süleyman Demirel Üniversitesi



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mustafa CALAPOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi



Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Sercan ÖZBEK YAZICI
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi



Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Yasin TUNCER

TAAHHÜTNAME

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Hussein Ali Nayyef NAYYEF



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	4
2.1. Üreme.....	4
2.2. Erkeklerin Genital Sistemine Genel Bakış.....	5
2.2.1. Testiküler	6
2.2.2. Testisler	6
2.2.3. Sperm kanalları.....	7
2.2.4. Yardımcı üreme yapıları.....	8
2.3. İnfertilite	10
2.3.1. İnfertilite'nin tanımı.....	10
2.3.2. Erkeklerin infertilitesinin tanısı.....	11
2.3.2.1. Spermatogenez	12
2.3.2.2. Semen	14
2.3.2.2.1. Oligospermi	16
2.3.2.2.2. Azospermi	16
2.3.3. İnfertilitenin laboratuvar teşhisi.....	18
2.3.3.1. Genel bakış	18
2.3.3.2. Seminal sıvı analizi (SFA)	18
2.3.3.2.1. Semen hacmi	20
2.3.3.2.2. Sperm hareketleri	20
2.3.3.2.3. Sperm hareketlerinin sınıflandırılması.....	20
2.3.3.2.4. Sperm sayısı.....	21
2.3.3.2.5. Sperm morfolojisi.....	21
2.3.3.2.6. Anormal sperm morfolojisinin sınıflandırılması	21
2.3.4. İnfertilite teşhisinde kullanılan hormonlar	22
2.3.4.1. Gonadlar ve steroid hormonları.....	23
2.3.4.2. FSH.....	23
2.3.4.3. LH.....	25
2.3.4.4. LH ve FSH biyokimyası	26
2.3.4.5. Testosteron	27
2.3.4.6. Östrojen (E2)	28
2.3.4.6.1. E2 hormonu normal değerleri.....	29
2.3.4.7. Anti-Müllerian hormon (AMH).....	30
2.3.4.7.1. AMH'nun fizyolojisi ve patofizyolojisi.....	31
2.3.4.7.2. AMH ve yumurtalıkta ifadesi	32
2.3.4.7.3. AMH'ın ölçümleri ve alınma zamanı	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	35
3.2. Örneklem	36
3.2.1. Kan ve seminal plazma örneklerinin hazırlanması ve saklanması	36

3.2.2. Biyokimyasal analizler	36
3.3. İstatistiksel analizler	37
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	38
5. TARTIŞMA.....	44
6. ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ.....	59



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

OLİGOSPERMİLİ VE AZOSPERMİLİ İNFERTİL ERKEKLERDE SPERMATOGENEZ VE BAZI HORMON SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Hussein Ali Nayyef NAYYEF

Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. İsmail ÖZMEN

Amacımız, fertil ve infertil erkeklerde serum ve meni anti-Müllerian hormonu (AMH), Follicle stimüle edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), testosteron ve östradiol (E2) 'nin spermatogenez belirteçleri olarak değerlendirilmesidir. Bu çalışmaya, kısırlık tedavisi için Al-ramadi Eğitim Hastanesi infertilite bölümü'ne başvuran toplam 136 erkek infertil çiftlerin infertil erkek partnerleri dahil edilmiştir. Olgular, WHO kriterlerine dayanarak yapılan semen analizi sonuçlarına göre azospermi, oligospermi ve normosperpi olmak üzere üç gruba ayrıldılar. Tüm olguların serum ve semendede AMH, FSH, LH, testosteron ve E2 düzeyleri ölçümü yapıldı. Azospermili hastalarda kontrollere kıyasla, anti-Müllerian hormonunun serum ve seminal plazma düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Azalmış kan plazması anti - Müllerian hormon düzeyi, seminal plazma testosteron seviyeleri ve AMH ile pozitif korelasyon gösterdi. Sonuç olarak, AMH seminal plazma ve serum seviyeleri sperm üretimi ile ilişkili olabilir ve aynı zamanda Sertoli hücre gelişimi yanı sıra spermatogenez için iyi bir belirteç olabilir.

Anahtar kelimeleri: İnfertilite, AMH, Spermatogenesis, Azospermi, Oligospermi

2018, 59 sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

THE INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN SPERMATOGENESIS AND SOME HORMON LEVELS IN INFERTILE MEN WITH OLIGOSPERMIA AND AZOOSPERMIA

Hussein Ali Nayyef NAYYEF

**Süleyman Demirel University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Supervisor: Prof. Dr. İsmail ÖZMEN

Our objective was to assess serum and semen anti-Mullerian hormone (AMH), Follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone and estradiol (E2) as a markers of spermatogenesis among fertile and infertile males. A total of 136 male partners of infertile couples who applied to infertility department of Al-ramadi Teaching Hospital for seeking infertility treatment were recruited for this study. They were classified according to the WHO criteria of semen analysis into three groups; azospermia, oligospermia, and normal. All participating patients had a serum and semen assay of the level of AMH, FSH, LH, testosterone and E2. Compared to controls, blood and seminal plasma levels of anti-Müllerian hormone were significantly decreased in patients with azospermia. The decreased blood plazma anti-Müllerian hormone level correlated positively with seminal plasma levels of testosterone and AMH. In conclusion, seminal and serum concentration of AMH associated with sperm production and may be a good marker for spermatogenesis, as well as Sertoli cell development.

Key words: Infertility, AMH, Spermatogenesis, Azospermia, Oligospermia

2018, 59 pages

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli Danışman Hocam **Prof. Dr. İsmail Özmen'e** teşekkürlerimi sunarım. Literatür araştırmalarımnda yardımcı olan değerli hocam **Prof. Dr. Mustafa Calapoğlu'na** teşekkür ederim. Yöksak lisens çalışmalarım sırasında bana her zaman çok destek olan **Arş. Gör. Selmihan ŞAHİN'e** çok teşekkür ederim. Çalışmalarımnda yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Dr. Selim AL Mawla ve Araş. Gör. Nebil Ahmed'e teşekkür ederim.

Araştırmamdaki desteklerinden dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi, **Fen Bilimleri Enstitüsüne** teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili ailem'e en içten duygularıyla teşekkür ederim. Bana her zaman destek olan sevgili eşim **Wasan Jasim'e** teşekkür ederim.

Araştırmamdaki desteklerinden dolayı **AL ramadi Kadın ve Çocuk Hastanesi** ve **AL Mawla Lab personeline** teşekkürlerimi sunarım.

Hussein Ali Nayyef NAYYEF

ISPARTA, 2018

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Erkek genital sistemi (Eserdağ, S., 2004).....	6
Şekil 2.2. İnfertilitenin kaynağı (Psalti İ., 1997)	11
Şekil 2.3. Spermatogenez Aşamaları (klinik Tıp 2016).....	13
Şekil 2.4. Semen normal ve anormal şekilleri (Jadagram, 2016).....	16
Şekil 2.5. Anormal Sperm Morfolojisi ve Erkek İnfertilitesi (Sahgal, 2013)	22
Şekil 2.6. Testisin endokrin kontrolünün özeti.....	28
Şekil 2.7. AMH'nin Oluşumu ve Etkisi (Beineke, 2008).	31
Şekil 4.1. Serum erkeklerde (kontroller) AMH, FSH ve LH düzeyleri ile infertilite insanları (Azospermi ve Oligospermi) arasındaki seviye ve 18-35, 36-50 yaş arasındaki ilişkiyi göstermektedir.....	40
Şekil 4.2. Serum erkeklerde (kontroller) Testeostron ve E2 düzeyleri ile infertilite insanları (Azospermi ve Oligospermi) arasındaki seviye ve 18-35, 36-50 yaş arasındaki ilişkiyi göstermektedir.	40
Şekil 4.3. Semenal plazma erkeklerde (kontroller) AMH, FSH ve LH düzeyleri ile infertilite insanları (Azospermi ve Oligospermi) arasındaki seviye ve 18-35, 36-50 yaş arasındaki ilişkiyi göstermektedir.....	42
Şekil 4.4. Semenal plazma erkeklerde (kontroller) Testeosteon ve E2 düzeyleri ile infertilite insanları (Azospermi ve Oligospermi) arasındaki seviye ve 18-35, 36-50 yaş arasındaki ilişkiyi göstermektedir.	42

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Düşük Sperm Sayısının Seviyeleri	17
Çizelge 2.2. Erkek ve kadınlarda normal FSH oranı (Blogspot, 2014).....	25
Çizelge 2.3. Erkek ve kadınlarda normal LH oranı	26
Çizelge 4.1. Yaşa göre oluşturulan azospermi, oligospermi ve kontrol gruplarının kan plazması AMH, Testosteron, FSH, LH, E2 düzeyleri ve istatistiksel değerlendirmesi.	38
Çizelge 4.2. Yaşa göre oluşturulan azospermi , oligospermi ve kontrol gruplarının seminal plazma AMH, Testosteron, FSH, LH, E2 düzeyleri ve istatistiksel ve istatistiksel değerlendirmesi.	41
Çizelge 4.3. Kan ve seminal plazma AMH, Testosteron, FSH, LH, E2 düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları (Pearson korelasyonu)	43



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABP	Androjen Bağlayıcı Protein
AIDS	Aquired İmmuno Deficiency Syndrome
AMH	Anti-Müllerian Hormon
AR	Androjen Reseptörleri
ASRM	American Society for Reproductive Medicine parctice committee
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FSH	Folikül Stimüle edici Hormon
HIV	Human İmmunodeficiency Virus
HPG	Hipotalamo-Pituitary-Gonadal
HPV	Human Papiloma Virus
INF	İn vitro Fertilizasyon (In Vitro Fertilization)
İhB	İhibin B
LH	Lüteinize Hormon
MAR	Mixed Antiglobulin Reaction
MIS	Mülleriye İnhibiting Substance
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PKA	Proteinkinaz A
TGF- β	Transforme edici Büyüme Faktörü- β (Transforming Growth Factory- β)

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün "12 ay veya daha uzun süre düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik gebelik elde edilemeyen bir üreme sistemi hastalığı" olarak tanımladığı infertilite, genel populasyonun % 15-20'sini etkileyen bir sağlık sorunudur. Dünya çapında genç sağlıklı erkeklerde semen kalitesindeki düşüşe bağlı olarak gelişen erkek infertilitesine karşı ilgi gittikçe artmaktadır (Winters ve Wals, 2014; Pavey ve Stocks, 2010). Erkek infertilitesi, fertilitite kliniklerine katılan çiftlerin % 25'ini ve yardımcı üreme teknikleri gerektiren çiftlerin en az % 50'sini oluşturmaktadır (Hull vd., 1992; ESHRE, 2002).

Yaşam tarzı, diyabet, obezite, hormonal hastalıklar, testis travması, kriptorşidizm, varikosel, genitoüriner enfeksiyonlar, ejakülatör bozukluklar, kemo/radyoterapi veya cerrahi tedaviler gibi pek çok faktör sperm kalitesini olumsuz etkilemektedir (Gaur vd., 2010; PCASRM, 2008; Quinn vd., 2008). Ayrıca, hormonal homeostaz, spermatogenez ve sperm kalitesi gibi erkek üremesi ile ilgili birçok fizyolojik sürecin farklı basamaklarında etkili olabilen kromozomal anormallikler ve tek gen mutasyonları infertilite vakalarının %10 - 15'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (O'Flynn vd., 2010). Tüm bunların yanı sıra, infertilitede sebebi tanımlanamayan bu nedenle de spermatogenez ve sperm fonksiyonunu düzenleyen temel mekanizma hakkında çok az bilgi veren, idiyopatik veya açıklanamayan infertilite, erkek infertil olgularının %60-75'ini oluşturmaktadır.

AMH erkek genital sisteminin oluşumu sırasında, erkek fetüsteki Müllerian kanallarının gerilemesini sağladığı uzun zamandır bilinmektedir (Jost, 1947). AMH, büyüme ve farklılaşma faktörlerinin doku büyüme faktörleri süperfilyasının bir üyesidir (Massagué & Chen, 2000). Visser ve arkadaşları (1998), erkek cinsiyet farklılaşması esnasında testis tarafından ifade edilen AMH'nin yetişkinlikte de salgılanmaya devam edildiğini göstermişlerdir. AMH, ergenlikten önce FSH'ye yanıt olarak Sertoli hücre proliferasyonu ve protein

sentez aktivitesinin bir göstergesidir ve aynı zamanda prepubertal erkeklerde testiküler fonksiyonun değerlendirilmesinde FSH etkisinin ortaya koyulmasında yararlı bir belirteçdir (Jasso vd., 2001).

Spermatogenez, gonadotropinlerin endokrin etkisiyle başlatılmaktadır (Griswold, 1995). Gonadotropinler, Sertoli hücrelerinden inhibin B ve anti-Müllerian hormonu (AMH) gibi protein hormonlarının üretilmesine neden olur (Risbridger vd., 1990). İnhibin B'nin Sertoli-germ hücre etkileşimlerine aracılık etmesi spermatogenezde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Risbridger vd., 1990). Seminal plazmada AMH konsantrasyonu infertil oligozoospermik erkeklerde sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunması, sperm konsantrasyonu ve ortalama testiküler hacimle ilişkili olabileceğini göstermektedir (Fujisawa vd., 2002). Spermatogenezde rol oynayan diğer erkek üreme hormonu, testisin Leydig hücrelerinden LH'nin etkisi altında üretilen testosterondur (de Kretser vd., 1998). Spermatozoanın yumurtayı dölleme kabiliyeti büyük ölçüde, erkek ve dişi üreme yolu (Richthoff vd., 2002) boyunca taşınması esnasında onları koruyan kompakt kromatin varlığının yanı sıra spermin olgunlaşmasını ve motilitesini belirleyen sağlam epididimal fonksiyona bağlıdır (Vernet vd., 2004).

Spermatogenik bozukluğu olan hastalar arasında, obstrüktif azoospermi ve nonobstrüktif azoospermili hastalar, FSH konsantrasyonları kullanılarak tanımlanmaktadır. Fakat, artmış FSH seviyeleri (>10 mIU/ml), testislerde spermlerin bulunmadığını her zaman doğrulamamaktadır. Bu tür hastalarda spermlerin varlığını veya yokluğunun doğrulanmasında testis biyopsisi yapılmaktadır. Çalışmamızdaki amaçlarımızdan birincisi, nonobstrüktif azoosperminin yanı sıra oligospermide AMH seminal ve serum örneklerindeki düzeylerinin obstrüktif azoospermi veya kontrollerden farklı olup olmadığını araştırmaktır. İkincisi, erkeklerde FSH, AMH, LH, testosteron ve E2 arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmamızda erişkin Nonobstrüktif azospermili ve oligospermili infertil erkek olgularda AMH, FSH, LH, testosteron ve E2'nin olası fizyolojik rolünü daha iyi anlamak ve infertil olgularında spermatogenezin seminal belirteçleri olarak potansiyel değerlerini doğrulamak amacıyla semen ve serum örneklerinde bu hormonların seviyelerini belirledik.



2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1. Üreme

Üreme, bir organizmanın türlerini sürdürme süreci olarak tanımlanabilir. İnsan üreme sürecinde iki çeşit cinsiyet hücresi (gamet) bulunur: erkek gamet sperm ve kadın gameti yumurta olarak adlandırılır. Bu iki gamet üst pelvik boşluğun her iki yanında bulunan kadın uterin tüplerinde buluşması sonucu yeni bir birey oluşum süreci başlar. Dişi yumurtasınının döllenmesi için erkek bireye ihtiyaç vardır (Scanlon ve Sanders, 2014).

Erkek ve dişi üreme sistemleri bazı temel benzerlikler ve bazı farklılıklara sahiptir. Her iki cinsiyetteki üreme organlarının çoğunun benzer embriyonik dokudan geliştiği, homolog oldukları anlamına gelir. Her iki sistem de sperm, yumurta ve cinsel organları üreten gonadlar bulunmaktadır. Cinsiyet hormonlarını salgılayan gonadların bir sonucu olarak ergenlik çağında işlevsel hale gelen üreme organlarının olgunlaşması sağlanır (Scanlon ve Sanders, 2014).

Kadın ve erkek üreme sistemleri arasındaki farklılıklar, her bireyin yeniden üretim döngüsündeki rollerine dayanmaktadır. Sağlıklı ve cinsel olarak olgun bir erkek sürekli olarak sperm üretir. Kadınların "yumurtaları" nın gelişimi fetüs gelişimi sırasında durmaktadır. Bu, önceden belirlenmiş sayıda oositle doğduğu ve yenisini üretmediği anlamına gelir. Yaklaşık 5 aylık gebelik haftasında, yumurtalıklarda mayoz başlatan yaklaşık altı ila yedi milyon oogonya bulunur. Oogonia, doğumdan puberteye kadar mayoz bölünüm I'de tutulan primer oositleri üretir. Ergenlik sonrası, menstruasyon döngüsü boyunca, bir veya birkaç oosit, mayoz bölmeye geri döner ve ovülasyon sırasında ilk mayoz bölünme yaşanır. Bu ikincil bir oositin üretimiyle sonuçlanır. Mayoz bölünme metafaz II'de durur. Döllenme, ikinci mayoz bölünmenin tamamlanmasını tetikler ve sonuçta döllenmiş bir yumurta hücresi oluşur (Scanlon ve Sanders, 2014).

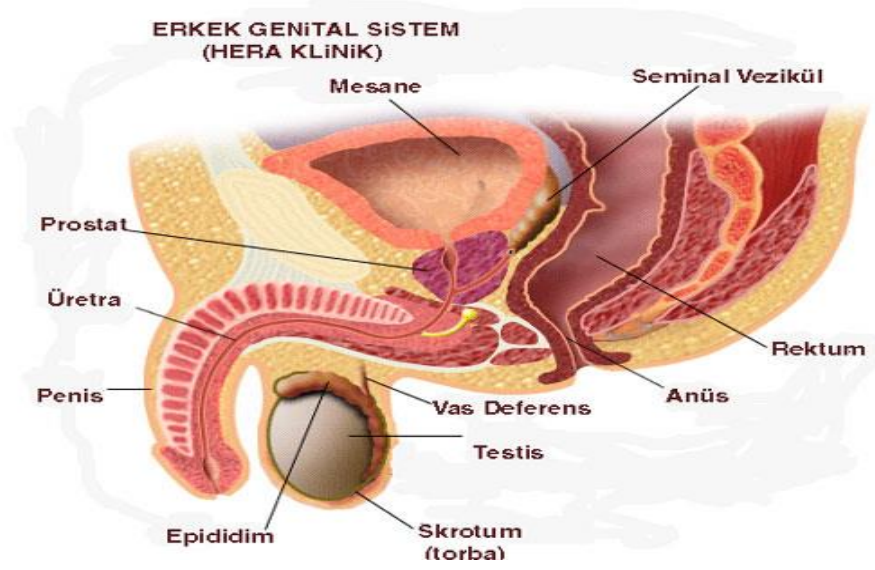
Üreme yapısı, üremeye neden olan dört süreçten oluşur:

1. Üreme hücreleri üretilmesi (üreme).
2. Üreme süreçlerini düzenleyen hormonların üretimi ve salgılanması.
3. Erkek genitallerini kadın cinsel organlarıyla buluşturulması.
4. Kadının rahminde fetusun gelişimi (Scanlon ve Sanders, 2014)

2.2. Erkeklerin Genital Sistemine Genel Bakış

Erkek üreme sistemi testislerden ve bir dizi kanal ve bezden oluşur. Sperm testislerde üretilir ve üreme kanalları vasıtasıyla taşınır. Bu kanallara epididim, ductus deferens, ejakülatuar kanal ve üretra dâhildir. Üreme bezleri, üretranın boşaltan sıvısı olan spermanın bir parçası haline gelen sekresyonlar üretir. Bu bezlerde seminal veziküller, prostat bezi ve bulbüretal bezler bulunur. Testisler (tekil, testis) skrotumda (üst uyluk arasında cilt kesesi) bulunur (Wikibook, 2013).

Erkek fetusta testis böbreklerin yakınında gelişir, doğumdan hemen önce skroza iner. Her testis yaklaşık 1-1/2 inç uzunluğunda ve 1 inç genişliğindedir Erkek genital sistemine ilişkin gösterim Şekil 2.1.'de yer almaktadır. Testosteron testislerde üretilir ve ergenlik döneminde sperm üretimini uyararak sekonder cinsel özellikler kazandırır. Kremaser kas, testisler ve spermatik kord ile ilişkili iskelet kasının bir parçasıdır. Bu kas, türetildiği karın duvarının iç oblik kasının devamıdır. Seminifer tübüllerde her testis 100 adet sıkı paketlenmiş seminifer tübül içerir. Her bir testisin ağırlığının yaklaşık % 90'ı seminifer tübüllerden oluşur. Seminifer tübüller, testisin spermatogenez gerçekleştiği fonksiyonel birimleridir. Sperm üretildikten sonra, seminifer tübüllerden daha ileri olgunlaşma için testislere geçer. Testisler içindeki seminifer tübüller arasında İnstitital hücreler veya Leydig hücreleri bulunur. Erkek seks hormonlarının salgılanmasından (yani, testosteron) sorumludurlar. Sperm, testisten dışarıya efferent kanallardan geçerek (Wikibook, 2013) epididime taşınır.



Şekil 2.1. Erkek genital sistemi (Eserdağ, 2004)

2.2.1. Testiküler

Testisler (tekil, testis) skrotumda (üst uyluklar arasındaki derinin kesesi) bulunur. Erkek fetusta testis böbreklerin yakınında gelişir, doğumdan önce skroza iner. Testisler; torba içinde yer alan, spermilerin üretildiği ve “testosteron” adı verilen erkeklik hormonunun salgılandığı iki adet organdır (Eserdağ, 2004).

Her erkek bireyin yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde, 2.5 cm kalınlığında ve her biri 10-15 g ağırlığında iki testisi bulunur. Testislerin hormon ve sperm üretmek gibi iki temel işlevi vardır. Leydig hücreleri, erkek pubertenin değişimlerinin çoğunu üreten testosteronu üretir. Buna bağlı olarak, artan testiküler doku hacminin çoğu spermatojenik dokudur (Eserdağ, 2004).

2.2.2. Testisler

Testisler erkek gonadlardır ve başlıca erkek üreme organlarıdır. Erkek üreme sisteminde, erkek kanal sistemi ve penis de dâhil olmak üzere diğer yapılar, yardımcı üreme organları olarak adlandırılır. Bu yapılar gamet üretmek yerine, spermileri testislerden çıkararak üreme döngüsünde yardımcı bir rol oynarlar.

Testisler vücudun dışında skrotum adı verilen etli bir kese ile askıya alınır. Testisler, çok katmanlı bir tunika ile kaplanan testosteron ve sperm üreten hücreler içeren bir dizi kanaldan oluşur. Testislerin başlıca fonksiyonu sperm üretimidir ve testislerin sperm üretiminde rol oynayan ana bileşenleri seminifer tübüller, Sertoli ve Leydig hücreleridir. Seminifer tübüller testislerin içinde bulunur ve tunika albugineanın uzantıları, testis örtüsünün orta katmanları olan bölümlerle ayrılırlar (Rouvière ve Delma, 2002; Williams vd.,1995).

2.2.3. Sperm kanalları

Bir dizi boru şekilli yapılar, spermatozoa'ların semen ve idrarın çıkarıldığı testisteki idrar yoluna taşınmasında rol alır. Bu yapılar epididim, ductus deferens ve ejaculatory kanallardır (Kierszenbaum, 2007; Ross ve Pawlina, 2007).

Epididim, testisin posterosüperior sınırında uzanan bir organdır. Yaklaşık olarak 50 mm uzunluğunda ve epididimal kanal olarak bilinen yaklaşık 4 m uzunluğunda ve 0.3 mm çapında oldukça sarılı bir boru içerir. Epididim üç kısma ayrılabilir: baş veya kaput (daha geniş üst kısım), gövde veya korpus (orta bölüm) ve tailer cauda (alt kısım), ductus deferens'e kadar devam eder. Epididimin üst kısmı efferent kanallar ve fibröz doku, kuyruk kısmı ile testise bağlıdır; epididimin orta kısmı testise bağlı değildir. Tunika vajinalisin visseral tabakası, testis ile epididimin vücudu arasında bir girinti oluşturur, epididimin sinüsü olarak bilinir. Epididimin işlevleri, sperm depolanması, seminifer tübüllerde üretilen testiküler sıvının çoğunun rezorpsiyonu ve spermatozoa olgunlaşması için gerekli olan enzimlerin sekresyonudur. Epididim efferent kanallar ve epididimal kanallardan oluşur (Kierszenbaum, 2007; Ross ve Pawlina, 2007).

Sağ ve sol boşalma kanalları, yaklaşık 25 mm uzunluğundaki tüpler, ductus deferens ampülünün terminal kısmından ve seminal veziküllerin başlangıcından prostattan geçerek prostatik uretranın arka kısmına açılır. Prostatik utricle'nin

her iki yanına, sağ ve sol colliculi seminalis'e kadar uzanır. Kanallar basit kolumnar epitel ile kaplanmış olup kas tabakasına sahip değildir.

2.2.4. Yardımcı üreme yapıları

Seminal veziküller ductus deferens ampülünün her iki tarafındaki idrar torbasının arkasında bulunur ve rektovik septum ile rektumdan ayrılır. Seminal vezikül, yaklaşık 15 cm uzunluğunda, fibröz doku ile kaplanmış sarımlı, glandüler bir tüpten oluşur. Seminal sıvı veya semenin% 60-80'ini oluşturan sararmış, jelatinimsi bir salgı üretir. Bu salgı fruktoz, sitrat, amino asitler ve prostaglandinler açısından özellikle zengindir. Seminal veziküllerde sperm depolanmaz. Boşaltma esnasında düz kasın daralması bu salgıyı üretranın içine iter. Her bir veziküle ait tek tüp, üç eşmerkezli tabaka içerir. Gevşek bağ dokusunun en dış tabakası düz kas dokusunun iki tabakasını, uzunlamasına bir dış tabakayı ve dairesel bir iç tabakayı kuşatır. Vesikülün en içteki katmanı, lümeneye son derece düzensiz bir görünüm veren sayısız kıvrımlara yerleştirilen bir mukozadır. Mukozada psödostratifikasyona uğramış bir kolumnar epitel ve bir bağ dokusu tabakası bulunur (Kierszenbaum, 2007; Ross ve Pawlina, 2007; Rouvière ve Delma, 2002; Williams vd.,1995).

Prostat kestane şekilli bir bezdir ve ters koniye benzemektedir. İdrar kesesinde bulunur (prostatın tabanı mesanenin fundusuna kaynaşır) ve bu nedenle üretranın başlangıç kısmını çevreler. Dikey, transvers ve ön-arka çaplar sırasıyla 25-30, 40 ve 25 mm'dir. Ön ve arka yüzeyler, iki yanal yüzey (aşağı bakan ve dışarı bakan), bir taban ve bir tepeden oluşur (Kierszenbaum, 2007; Ross ve Pawlina, 2007; Rouvière ve Delma, 2002; Williams vd.,1995).

Bulbosretral bezler, Cowper bezleri olarak da bilinen bu iki mercimek boyutunda glandüler yapılar, üretral ampülün sağ üst ve solunda, derin perineal kese içerisinde derin enine perineal kasın yanında bulunurlar. Süngerimsi üretrada tamamlamak için her bezden 4 cm uzunluğunda bir kanal oluşur. Bezler, cinsel uyarılma sırasında yağlayıcı olarak işlev gören açık, yapışkan bir salgı üretirler. Bunlar, kolumnar mukus salgılayan hücreleri içeren basit bir

epiteli olan bir bağ dolusu kapsül ile çevrilidir (Kierszenbaum, 2007; Ross ve Pawlina, 2007; Rouvière ve Delma, 2002; Williams vd.,1995).

Penis erkek kopulatör organıdır. Skrotumun üstünde ve simfiz pubis önünde bulunur. Sarkık penis yaklaşık 10 cm ölçülerindedir ve silindir şeklinde olup, dik penis yuvarlak açılar ve yaklaşık 16 cm'lik ölçülerdeki üçgen bir prizma şeklindedir. Ön kısmı geniş koni biçiminde genişletilmiştir. Glans penisi adı verilen bu genişleme dış üretral delik veya idrar boşluğu içerir. Boynunda (pençenin pençesinin ve pençenin gövdesi arasındaki sınır) penis kılıfı üstüste sünnet derisi veya sünnet derisi oluşturacak şekilde katlanır. Kök olarak bilinen penisin arka kısmı, süngerimsi bağ ile simfiz pubisin önüne ve korpavernosa penis yoluyla iskiyopubik rami'ye bağlanır. Penis, erektil organlar olarak bilinen üç kan depolayıcı yapı tarafından oluşturulur: iki dorsal doku kitlesi ve bir ventral doku kitlesi. Korpora cavernosa olarak bilinen sırt sertleşme organları, glans tarafından sınırlandırılmıştır (Kierszenbaum, 2007; Ross ve Pawlina, 2007; Rouvière ve Delma, 2002; Williams vd.,1995).

Korpus farklılaşarak kası oluştur, ischiopubic rami'ye bağlanır ve penisin kökü olarak bilinen konik bir yapıda son bulur. Üretra çevresindeki ventral erektil organ, korpus spongiosum olarak adlandırılır ve iki korpora cavernosa tarafından oluşturulan alt boylamasına olukta bulunur. Ön ucunda korpus spongiosum glans'ı genişletmek için uzar, arka uç ise corpus spongiosum ampulünü oluşturmak için bir ampul şeklini alır. Penisin çevresindeki cilt (dermiş ve epidermis) çok ince olup, küçük sebace bezler içerir. Hipodermis (yüzeysel fasya), düz kas lifleri içerir, ancak yağ dokusu içermez (Kierszenbaum, 2007; Ross ve Pawlina, 2007; Rouvière ve Delma, 2002; Williams vd., 1995).

Üretra idrarı mesaneden boşaltır ve dolayısıyla üriner aygıtın bir parçası olmakla birlikte, vücuda dâhil olan meni de taşıdığı için burada bulunur. Üretral lümen üç dilatasyon içerir: prostatik sinüs (prostatik kısımda), intrabulber fossa (korpus spongiosum ampulünün yakınında) ve idrar meatusuna yakın naviküler fossa ile son bulur (Kierszenbaum, 2007; Ross ve Pawlina, 2007; Rouvière ve Delma, 2002; Williams vd.,1995).

2.3. İnfertilite

2.3.1. İnfertilite'nin tanımı

American Society for Reproductive Medicine parctice committee'nin (ASRM) tanımına göre infertilite, Korumasız cinsel ilişkiye rağmen en az bir yıl içerisinde gebeliğin elde edilememesi durumudur (Steril, 2015; Roupa vd., 2009).

İnfertilitenin iki grubu bulunmaktadır. Primer ifertilite, daha önce hiç gebelik oluşmaması; Sekonder ifertilite ise, daha önce gebelik oluşmasına rağmen bir başka gebeliğin oluşmaması durumudur (Steril, 2015) .

Primer infertilite olayı % 55-75, sekonder infertiliteden olayı % 25-40 oranında infertilite nedenleri arasında olduğu bildirilmiştir. Ancak, analiz edilmesi gereken çok önemli üç husus bulunmaktadır: Birincisi, infertilitenin bir hastalık olarak görülmesi, İkincisi, "infertilite" teriminin gerçek kavramı ve infertilite derecelerinin olup olmadığı, Üçüncüsü ise bir çiftin "gebelik zamanı" veya "aylık doğurganlık oranlarının değerlendirilmesidir (Psalti, 1997).

İnfertilitenin kaynağı Şekil 2.2'de gösterildiği gibi, Yalnız kadınlarda %40, Yalnız erkeklerde %25, her ikisinde %25 ve sebebi bilinmeyen %10 olarak belirtilmiştir (Psalti, 1997).



Şekil 2.2. İnfertilitenin kaynağı (Psalti., 1997)

2.3.2. Erkek infertilitesinin tanısı

İnfertilite hem erkekleri hem de kadınları etkilemektedir. İsteğe bağlı olarak çocuksuz olan çiftlerin % 50'sinde anormal meni parametreleriyle birlikte bir erkek infertiliteye bağlı faktör bulunur. Doğurganlık problemi telafi edilebilir, her bireyinde doğurganlığı azaldığında infertilite ortaya çıkar (Van casteren, 2009).

Erkek infertilitesi anormal sperm sayısı, morfolojisi ve fonksiyonu gibi çeşitli bozukluklar ile kendini göstermektedir. Sperm fonksiyonlarının değerlendirmesi doğru tanı için çok önemlidir (Kay ve Dale, 2014).

Erkeklerdeki infertilite sorunları yaklaşık tüm vakalarda semen analizindeki anormalliklerle kendini göstermektedir. Erkek infertilitesine ait birçok neden vardır. Erkek infertilitesi bazen obstrüktif azospermi veya hipogonadotropik hipogonadizm gibi belirlenebilir ve tedavi edilebilir nedenlere bağlıyken, bazen de testis atrofisi gibi neden belirlense de tedavi olanağı olmayan etkenlere bağlı olabilir (Witchel, 2012).

Erkek infertilitesinde özellikle azospermik ve ileri derecede oligospermik hastalarda hem cinsiyet kromozomlarında hem de otozomal kromozomlarda oluşan genetik patolojiler kesinlikle araştırılmalıdır (Akdere ve Burgazlı, 2013).

Erkeğin sigara içmesi ya da sigara dumanına maruz kalması üreme işlevlerine zarar vermekte ve bunun sonucunda;

- Sperm konsantrasyonunu azalmaktadır,
- Sigarada bulunan nikotin sperm hareketini azaltmaktadır,
- Morfolojik olarak normal sperm sayısını azaltmaktadır,
- Spermin penetrasyon yeteneğini azaltmaktadır,
- Sperm hücrelerinde DNA hasarının artmasına neden olmaktadır (Guo vd., 2012).

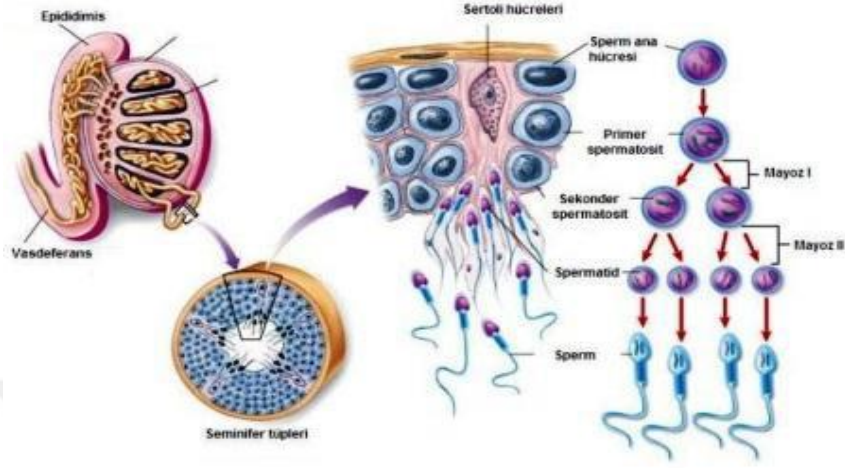
Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar sperm sayısını etkilemektedir. Bu hastalıklar şunlardır;

- Clamydia,
- Gonore,
- Genital Herpes,
- HIV/AIDS,
- Human Papiloma Virus (HPV),
- Sifiliz,
- Trikomoniasis (Hamdemir, 2011).

2.3.2.1. Spermatogenez

Spermatogenez, erkek gametlerin veya spermilerin üretildiği süreçtir. Spermatogenez, diploid spermatogonia'dan haploid gametlerin üretilmesinden sorumludur ve bu şekilde yavrulardaki kromozom sayısını korur. Bu, ergenlik döneminde başlayan ve erkeğin ömrünün geri kalanında devam eden karmaşık ve oldukça düzenlenmiş bir süreçle testislerin seminifer tübüllerinde görülür. Spermatogenez testislerde gerçekleşen senkronize gen ekspresyonu ve hücre bölünmesinin bir kombinasyonunu gerektirir. Gerekli hormonların yanı sıra

(FSH, LH ve testosteron), spermatozoal üretim oranlarını değiştirdiği ve gamete gelişimi için gerekli faktörleri ürettiği için Sertoli hücreleridir (Brink ve Lochner, 2011; Mocarelli vd., 2008; Nef ve Parada, 1999; Amann, 1970).



şekil 2.3. Spermatojeniz Aşamaları (klinik Tıp, 2016)

şekil 2.3.'de spermatojenizin aşamaları gösterilmektedir. Spermatojenizin tüm süreci, olgun spermatozoa'nın (haploid hücreler) spermatoğonia'dan (diploid hücreler) üretildiği ve yaklaşık olarak üç aşamaya veya faza bölünebildiği 64-74 gün sürer.

1. Spermatojitojenez: Bu süreç, mitoz ve mayoz bölünmeyi içerir. Spermatoğonia (diploid), primer spermatojitleri (diploid) üretmek için utero'da mitotik olarak bölünür. Ergenlik döneminin başlangıcından sonra, ilk mayotik bölünme gerçekleşir ve primer spermatojitler (DNA'larını iki kromozom setine çoğaltırlar) sekonder spermatojitlere (diploid) yol açarlar. Mayoz bölünmenin ikinci aşamasında ikincil spermatojitler (haploid) spermatoitlere (haploid) bölünürler. Sertoli hücreleri, bu süreç boyunca gelişmekte olan spermeleri besler ve destekler (Silverman vd., 2006).

2. Spermiojeniz: Bu faz, differansiyasyon spermatozoa (haploid) üretmek içindir. Bu işlem öncelikle spermatozoon gövdesinin ve nükleer maddenin olgunlaşmasını gerektirir. Spermatozoonun olgunlaşması, orta parçanın kalınlaşması ve mikrotübül toplulaştırılması ile aksoneme gelişimini ve

hücrenin santriyollerinden birinden flagellum oluşumunu içerir. Nükleer olgunlaşma, DNA'nın yoğunlaştırılmasını ve ilk önce bazik proteinlerle ve daha sonra da spermatid uzama esnasında protaminlerle DNA'nın paketlenmesini içerir. Ortaya çıkan kromatin henüz transkripsiyonel olarak aktif değildir. Kromatin daha sonra akrozom olarak adlandırılan bir Golgi aparatı ile sarılır. Testosteron, spermatozoon olgunlaşması açısından başlıca düzenleyici faktördür ve testis dokusunda komşu Sertoli hücreleri tarafından fagositoz yoluyla aşırı organeller ve kalıntı cisimler olarak bilinen sitoplazmanın çıkarılmasına neden olur (Rajalakshmi vd., 2010).

3. Spermasyon: Olgun spermatidlerin koruyucu Sertoli hücrelerinden epididimise geçmeden önce seminifer tübülün lümenine salınması sürecidir. Spermasyon, spermatid başının ve sitoplazmanın yeniden düzenlenmesi, özel yapışma yapılarının parçalanması ve spermatid'in Sertoli hücresinden nihai olarak ayrılması da dâhil olmak üzere çeşitli adımları içerir. Bu işlemler seminifer epitelin apikal kenarında gerçekleşir ve tamamlanması birkaç gün alır. Yeni olgunlaşan ve salınan spermler henüz hareketli değildir ve bu nedenle oositin içine henüz nüfuz edemezler. Sürecin karmaşıklığı nedeniyle, spermatogenezis tamamen optimal koşulların varlığına bağlıdır. Harici ortamdaki değişikliklere son derece duyarlıdır. Bu nedenle, gonadal farklılaşma, Sertoli veya Leydig hücresi çoğalması veya herhangi bir yaştaki spermatogenezisi etkileyen çevresel ve yaşam tarzı hakaretleri, erkek üreme gelişimini etkileyebilir ve bu nedenle oligozospermi, astenozoospermi, hipospadias, testis kanseri ve kriptorşidizm gibi olumsuz üreme patolojilerine yol açabilir (França vd., 1998; O'Donnell vd., 2001).

2.3.2.2. Semen

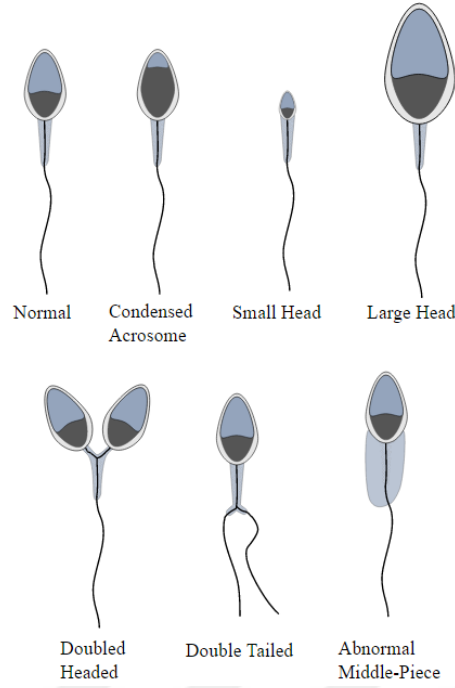
Semen, sıvı içinde asılı hücrelerden oluşur. Semen genellikle spermatozoal konsantrasyonun farklılığına bağlı olarak renkte hafif grimsi homojen bir akışkan opalesan olarak gözlenir. Kırmızımsı veya sarı renk tonlarının semen renklendirmesi, spermdeki kırmızı kan hücreleri (hemospermi) veya sarılık veya ilaçların etkisi ile açıklanabilir (WHO, 2010).

Bileşimin hacmi (% 99), erkek üreme aksesuar bezleri tarafından salgılanan sıvılardan (yani, prostat, seminal veziküller ve bulbüretal bezler) oluşur. Bu salgılar, boşalma sırasında vas deferens'den salgılanan spermatozoaya katılarak sperm karışımı oluştururlar. Genellikle seminal plazmanın dışı üreme sistemi yolculuğu sırasında spermlere karşı besleyici ve koruyucu bir ortam sağladığı düşünülmektedir (WHO, 2010).

Spermanın temel unsurları aşağıda listelenmiştir:

- Su: Sperm taşımacılığında sıvı mekanizmasıdır.
- Tamponlar: asidik vajinal ortamda spermi korur.
- Besinler: fruktoz, karnitin, C vitamini ve sitrik asit spermlere özendirici besinler sağlar.
- Mukus: cinsel ilişki için yağlayıcı madde olarak kullanılır.
- Spermatozoa: Oosit döllenesidir.
- Enzimler: Vajinalarda spermanın pıhtılaşması ve pıhtının daha sıvılaştırılması. Prostat spesifik antijen (PSA), semen sıvılaşması ve servikal mukusun sperm penetrasyonu için çözülmesi için prostat tarafından üretilen KLK3 geni tarafından kodlanan bir glikoprotein enzimidir.
- Prostaglandinler: düz kas kasılmalarını uyarır ve üreme kanalları boyunca taşınır ve sperm hareketliliğini geliştirir.
- Bağışıklık parçacıkları: lizozim, immünoglobülinler ve lökositler antibakteriyel ajanlar gibi davranır ve üretra yıkanır; Çinko antioksidan görevi görür.
- Diğer hücreler: genitoüriner sistem epitel hücreleri ve olgunlaşmamış germ hücreleri (Owen ve Katz, 2005; Pilch ve Mann, 2006).

Semenin normal ve anormal şekillerine ilişkin gösterim Şekil 2.4.'te yer almaktadır. Buna göre semen normal formun haricinde yoğunlaştırılmış akrosomlu, küçük başlı, geniş başlı, çift başlı, çift kuyruklu veya anormal orta bölümlü formlarda görülebilmektedir. (Owen ve Katz, 2005; Pilch ve Mann, 2006)



Şekil 2.4. Semen normal ve anormal şekilleri (Jadagram, 2016)

2.3.2.2.1. Oligospermi

Oligospermi olgusu, genellikle spermiyogram yapılarak belirlenir. Dünya Sağlık Teşkilatı (DSÖ) kriterlerine göre spermiyogramdaki normal değerler; yoğunluk ya da hacim: 1.5-6.5 ml, sperm konsantrasyonu: 20 milyon/ml ve üzeri, sperm hareketliliği: % 50 ve daha fazla, sperm (yapısı) morfoloji: % 14 ve üzeri normal yapıda (Kruger kriterlerine göre) olmalıdır. Oligospermi, sperm yoğunluğunun 20 milyon/ml' den az olması ile karakterize edilir. Genelde motilite ve morfoloji bozukluğu oligospermiye eşlik eder. Oligospermiye neden olan etmenler ise stres, sigara alışkanlığı, skrotal ısınma (klima, sıcak banyo, sauna), alkol tüketimi ve varikozel olarak sıralanabilir (Akdağ, 2010) (Çizelge 2.1).

2.3.2.2.2. Azospermi

Azospermi, spermanın incelenmesiyle tam spermatozoa yokluğu olarak tanımlanır. Santrifüjden sonra seminal sıvıda nadir sperm (<500.000 / ml) varlığı "cryptozoospermi" olarak adlandırılır. Spermatozoa'nın eksikliği, birçok dış faktörün (örn., Ateşli bölümler ve bazı tedaviler) geçici azospermiye neden

olabileceğinden, uzun bir süre tekrar test edilerek doğrulanmalıdır. Azoospermi, tüm erkeklerin yaklaşık% 1'inde ve infertil erkeklerin yaklaşık% 15'inde bulunur (Pastore vd., 2012).

Azoospermi olan bir hastanın değerlendirilmesi, hastanın durumunun etiolojisini belirlemek için yapılır. Azoospermi için sayısız etyoloji üç ana kategoriye ayrılır: pre-testiküler, testiküler ve post-testiküler.

1. pre-testiküler azoospermi, azoospermi olan erkeklerin yaklaşık% 2'sini etkiler ve hipogonadotropik hipogonadizm teşhisi konan bir hipotalamik veya pitüiter anomaliye bağlıdır (Pastore vd., 2012).

2. Testiküler başarısızlık veya obstrüktif olmayan azoosperminin azoospermik erkeklerin %49'undan %93'üne kadar etkilendiği tahmin edilmektedir. Testiküler başarısızlık terimi, spermatogenezin tamamen yokluğunu gösteriyor gibi görünse de, testikül yetmezliği olan erkeklerin aslında azalmış spermatogenezis [hypospermatogenesis], spermatogenezin erken veya geç dönemindeki olgunlaşma durması veya tam spermatogenez başarısızlığı vardır (Pastore vd., 2012).

3. Post-testis tıkanıklığı veya retrograd boşalmanın azoospermik erkeklerin % 7 ila % 51'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Bu durumlarda, spermatozoa yoksun olsa da, spermatogenez normaldir (Pastore vd., 2012) (Çizelge 2.1).

Çizelge2.1. Düşük Sperm Sayısının Seviyeleri

Descriptor	Sperm Concentration in Ejaculate
Mild Oligospermia	10 milyon to 20 milyon sperm/ml
Moderate Oligospermia	5 milyon to 10 milyon sperm/ml
Severe Oligospermia	0 to 5 milyon sperm/ml
Cryptozospermia	0-rare sperm
Azoospermia	0 sperm

2.3.3. İnfertilitenin laboratuvar teşhisi

2.3.3.1. Genel bakış

İnfertilite araştırmaları için; İnfertilite başlangıçta teşhis edilir ve her iki eşin sağlığı sorgulayan ayrı bir öykü alınmasıyla ortaya çıkar. Üreme işlevine odaklanarak adet döngüsü, ergenlik, menstruasyon süresi ve miktarı, semptomlar hakkında kadınlara ayrıntılı bilgi verilir. Kadın endokrin hormonları taranır. İnfertilite erkekten sorumlu olabileceğinden ve meni muayenesinin kolaylığı nedeniyle burdan başlanır. Semen anormalliği teşhis etmek için önemli bir adımdır.

2.3.3.2. Seminal sıvı analizi (SFA)

Erkek infertilitesinin laboratuvar incelemelerinin en önemlisi, rutin olarak yapılan semen analizidir. Semen incelemelerinin standardizasyonuna duyulan ihtiyaç nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü ilk kez 1980'den başlayarak 1987, 1992 ve 2002'de insan semeni incelenmesi için laboratuvar el kitabını yayımlamıştır. Ancak androloji biliminin hızlı gelişimi ve semen analizlerinde standardizasyona verilen önem arttıka güncel bir değerlendirme yapılarak 2010 yılı itibariyle beşinci baskı çıkartılmıştır (Hasırcı, 2012).

Yapılan değişiklikler ışığında, DSÖ'nün yeni kriterlerine göre standart semen analizinin özeti bu yazının içeriğini oluşturmaktadır. Semen analizinin sonuçlarını etkileyebilecek bazı faktörler şu şekilde özetlenebilir:

- Boşalma sırasında ilk sperm fraksiyonları esas olarak sperm açasından zengin prostatik sıvılar, daha sonraki fraksiyonlar seminal veziküler sıvı tarafından baskındır (Björndahl ve Kvist, 2009). Bu nedenle, ejakülatın ilk (sperm açasından zengin) kısmını kaybetmek, semen analizinin sonuçlarında son bölümü kaybetmekten daha fazla etkiye sahiptir.

- Aerosol sondasının konsantre epididimal spermatozlarını sulandıran sıvı seks bezlerinin aktivitesi (Eliasson, 2003). Sperm konsantrasyonu testiküler sperm çıktısı doğrudan ölü değildir, çünkü diğer üreme organlarından etkilenir. Örneğin, genç ve yaşlı erkeklerden alınan sperm konsantrasyonları aynı olabilir, ancak toplam sperm sayısı farklı olabilir, çünkü her iki seminal sıvının hacmi ve toplam sperm çıkışı en azından bazı popülasyonlarda yaşla birlikte azalmaktadır (Ng vd., 2004).
- Ejakülasyon yokluğunda, spermatozoitler epididimlerde birikir, sonra üretranın içine taşar ve idrarla yıkanır (Cooper vd., 2007; De Jonge vd., 2004). Sperm canlılığı ve kromatin epididimal fonksiyon bozulmadığı sürece sürenin uzamasından (De Jonge vd., 2004) etkilenmez (Correa Perez vd., 2004).
- Epididimlerde bir boşalma ile tamamen boşaltılmadığı için bir miktar boşalma zamanından önce sperm kalır. Bu, ejakülatta yaş ve spermatozoa kalitesini etkiler. Bu etkinin derecesinin belirlenmesi zordur ve nadiren hesaba katılır (Cooper vd., 2007).
- Ejakülat başına toplam sperm sayısını testis boyutu etkilemektedir (Behre vd., 2000; Andersen vd., 2000). Testiküler boyut, sperm morfolojisini de etkileyen spermatogenik aktivitenin seviyesini yansıtır (Holstein vd., 2003).

Bu değişen ve büyük ölçüde kontrol edilemeyen faktörler, spermanın kompozisyonundaki bilinen bireylerarası farklılığı açıklamaktadır (Baker ve Kovacs, 1985; Alvarez vd., 2003). Bu çeşitlilik, semen analizlerinin yorumlanması için sonuçlar doğurur:

- Bir erkeğin meni kalitesini tek bir semen örneğinden değerlendirmek imkânsızdır.
- Temel veriyi elde etmek için iki veya üç örneği incelemek faydalıdır (Carlsen vd., 2004; Castilla vd., 2006).

2.3.3.2.1. Semen hacmi

Ejakülat hacmi, bulbüretral bezlerden ve epididimidlerden az miktarda olmak üzere seminal vezikülleri ve prostat bezinden kaynaklanır. Spermanın herhangi bir değerlendirmesinde hacmin ölçümü şarttır çünkü ejakülat içindeki toplam spermatozoa ve sperm olmayan hücre sayısı hesaplanabilmektedir.

- Numune önceden tartılmış, temiz, tek kullanımlık bir kaptan toplanır.
- Kabın içine sperma konulur. Kabın ağırlığı çıkartılır.
- Spermanın yoğunluğunun 1 g/ml olduğu varsayılarak örnek ağırlığındaki hacmi hesaplanır (Auger vd., 2000).

Alternatif olarak, hacim şu şekilde doğrudan ölçülebilir.

- Numune doğrudan geniş ağızlı modifiye dereceli cam ölçme silindire alınır. Bunlar ticari olarak temin edilebilir.
- Doğrudan semen hacmi okunur.

2.3.3.2.2. Sperm hareketleri

Progresif sperm motilitesinin derecesi, gebelik oranlarına bağlıdır (Larsen vd., 2000; Zinaman ve vd., 2000). Sperm içindeki motilite, numunenin sıvılaştırılmasından sonra mümkün olan en kısa sürede, tercihen 30 dakikada, ancak her durumda 1 saat içinde değerlendirilmelidir, boşalmayı takiben dehidrasyonun, pH'nın veya sıcaklığın hareketliliğe olan zararlı etkilerini sınırlandırmak için uygulanmalıdır.

2.3.3.2.3. 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 doğrusal veya geniş bir daire içinde aktif olarak hareket eden spermatozoa.
- Yerinde hareket (Nonprogresif Motilite; NP): ileriye doğru hareketin olmadığı tüm diğer hareketlilik kalıpları, örn: küçük daireler halinde yüzme, başı

yerinden güçlükle oynatan kamçısıl hareket veya yalnızca kuyruğun kamçısıl hareketi gözlenebilir.

- Hareketsizlik (İmmotilite; IM): hareketin olmaması (Zinaman ve vd., 2000).

2.3.3.2.4. Sperm sayısı

Ejakülat başına toplam sperm sayısı ve sperm konsantrasyonu gebe zamana (Slama vd., 2002) ve gebelik oranlarına (Zinaman vd., 2000) bağlı olup gebelik öngördürücüdür. Toplam sperm sayısını üreme sonucu ile ilişkilendiren daha fazla veri gereklidir. Ejakülattaki sperm sayısı, semen değerlendirmesi sırasında ölçülen spermatozoa konsantrasyonundan hesaplanır. Normal boşalımlarda, yol engellenmediğinde ve yoksunluk süresi kısaltıldığında, boşalmadaki toplam sperm sayısı, testis hacmi ile korelasyona girer (Behre vd., 2001) ve bu nedenle testislerin spermatozoa (MacLeod ve Wang, 1979) üretme kabiliyeti ve erkek yolunun açıklığı ölçüsüdür. Döllenme ve gebelik oranları spermatozoa konsantrasyonu ile ilişkili iken, seminal veziküllerden ve prostattan gelen salgular testis fonksiyonunun spesifik bir ölçüsü değildir (Eliasson, 2003).

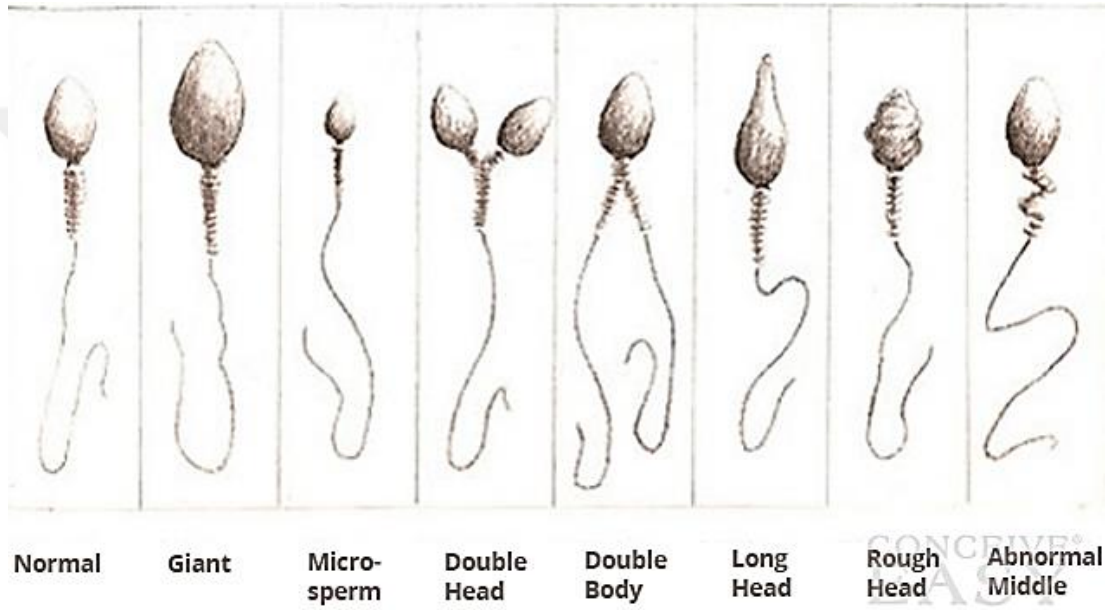
2.3.3.2.5. Sperm morfolojisi

Sperm; bir baş, boyun, orta parça, ana parça ve son parçadan ibarettir. Son parçayı ışık mikroskopuyla görmek zor olduğundan, sperm hücresinin bir baş (ve boyun) ve kuyruktan (orta ve ana parça) ibaret olduğu düşünülebilir. Spermin normal kabul edilebilmesi için, baş ve kuyruğunun normal olması gerekir. Sınırdaki şekillerin tümünün anormal olduğu düşünülmelidir. İnsan semen numuneleri farklı şekil bozuklukları olan spermler içermektedir (WHO 2010) (Şekil 2.4).

2.3.3.2.6. Anormal sperm morfolojisinin sınıflandırılması

Baş defektleri: Spermin ilk özelliği büyük veya küçük, sivri, armut şeklinde, yuvarlak, amorf, alanları çift başlılık veya bunların kombinasyonlarıdır. İkinci özelliği, boyun ve orta parça defektleri; orta parçanın başa asimetric bağlantısı,

kalın veya düzensiz, keskin açılı kıvrılmış, anormal derecede ince veya bunların herhangi bir şekilde kombinasyonlarıdır. Üçüncü özelliği, Ana parça defektleri: kısa, birden fazla sayıda, kırık, düzgün frkete şeklinde gövde, keskin açılı bükümler, düzensiz genişlik, sarmal veya bunların herhangi bir şekilde kombinasyonlarıdır (Şekil 2.5). Rezidüel sitoplazma (ARS) (Excess residuel cytoplasm (ERC): kusurlu spermatogenetik süreçte bir defekt anormal spermilerin oluşumuna neden olmaktadır (WHO 2010) . Erkeklerde görülen doğurganlık sorunlarının % 80'i düşük sperm sayısı ile ilgilidir (Sahgal, 2013) .



Şekil 2.5. Anormal Sperm Morfolojisi ve Erkek İnfertilitesi (Sahgal, 2013) .

2.3.4. İnfertilite teşhisinde kullanılan hormonlar

Hormon terimi, yunanca kökenden gelmektedir; uyarmak, canlandırmak anlamındadır. Hormonlar, klasik anlamda, endokrin organlar diye bilinen hipofiz, böbrek üstü bezleri, tiroit, paratiroit, gonatlar gibi kanalsız iç salgı bezlerinde sentez edilen ve kanla taşınarak gittikleri belli hedef doku hücrelerinde etki gösteren organik bileşiklerdir. Hormonların kimyasal yapıları heterojendir. Hormonların bazıları depolanma özelliği gösterir. Katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin), adrenal medülla ve sinir uçlarında hormon-kromogranin a-ATP kompleksi şeklinde depolanırlar; tiroit hormonları, tiroit

bezinde depolanırlar. Steroid hormonlar depolanma özelliği göstermezler. Hormonlar, dolaşımında serbest veya transport proteinlere bağlı olarak bulunurlar; peptid yapıda hormonlar ve katekolaminler serbest formdadırlar, steroidler ve tiroit hormonları transport proteinlere bağlı olarak taşınırlar. Hormonun sadece serbest formu biyolojik olayları regüle edebilir (Gebelik Tedavisi, 2010). Infertilite, erkek ya da kadınlarda tanı hormonlara büyük önem vardır.

2.3.4.1. Gonadlar ve steroid hormonları

Gonadlarda üreme hücreleri ile birlikte steroid yapıdaki seks hormonları üretilmektedir. Testislerde spermatozoid ve androgenler üretilirken overlerde ovum, östrojenler ve progesteron meydana gelmektedir. Progesteron, korpus luteum hormonudur. Seks hormonları, üreme ile ilgili organların gelişmesi ve büyümesini, ikincil seks karakteristiklerini ve cinsel üreme döngüsünü etkilemektedir. Güçlü anabolik etkileri olan bu hormonlar cilt, kemik ve kaslar başta olmak üzere dokuların gelişimini ve metabolizmanın devamlılığını sağlamaktadırlar. Hipofiz hormonlarından folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH), erkek ve kadında internal seks organlarındaki farklı işlevleri etkileyerek, üremede önemli rol oynamaktadırlar. Erkeklerde FSH, sertoli hücresinde spermatogenezi uyarmakta LH ise Leydig hücrelerinde testestron oluşumunu etkilemektedir. Kadında foliküllerin büyümesine neden olan FSH, LH ile birlikte östrojen (17 β -östradiol) sentezinde etkili olmaktadır. Foliküler basamağın en son aşamasında etkili olan LH, yumurta hücresinin (ovum) folikülden ayrılışını (ovulasyonu) uyarmaktadır. Ayrıca luteal hücre uyarıcısı olan LH, korpus luteumda progesteron oluşumunu da etkilemektedir (Menteş, 2002).

2.3.4.2. FSH

FSH, adenohipofizde sentezlenir ve yumurtalık oliküllerin büyümesini ve olgunlaşmasını uyarır, östrojen sekresyonunu uyarır, ilk fazdan (proliferatif

faz) karakteristik endometriyum değişikliklerini teşvik eder erkekte spermatogenezi uyarır. Buna aynı zamanda ollitropin denir (Burtis vd., 2014).

FSH, üreme sisteminin gelişiminde ve işlevinde önemli bir role sahiptir. Gelişimsel ve üreme tıbbında hem diagnostik hem de terapötik olarak yaygın şekilde kullanılır. FSH düzeylerinin doğru olarak ölçülmesi, tanı ve izlenmesi için hastalarda ve klinik kullanım için terapötik preparatlar güvenli ve başarılı tedavi için gereklidir. Tarihsel olarak, FSH klasik in vivo endokrin etkinlik temelinde tanımlanmıştır ve erken terapötik preparatlar in vivo biyolojik tahliller kullanılarak kalibre edilmiştir. Farklı laboratuarlardan alınan sonuçlar karşılaştırılabilir olursa, kalibrasyon için referans preparatların gerekli olduğu konusunda erken bir tanıma vardır. Algılanan ihtiyaca cevap olarak, Dünya Sağlık Örgütü 1959'da bu gibi hazırlıklar için ilk standardı oluşturmuştur (Matthew, 2000).

İnsan follikül uyarıcı hormonu (FSH), ön hipofiz bezinin ürettiği bir glikoprotein hormondur. Diğer üç glikoprotein hormonu, yani Tiroid Uyarıcı Hormon, Luteinizan Hormon (her ikisi de anterior hipofiz bezi tarafından üretilir) ve yapısal olarak benzer olan Human Chorionic Gonadotropin (plasenta tarafından üretilir) vardır. Her hormonun bir alfa ve beta altbirimi vardır. Her hormondaki α altbirimleri benzer olmakla birlikte, β altbirimi her hormona spesifiktir. A altbirimleri 92 amino asit içerirken, β altbirimleri her hormona göre değişir. Hem FSH hem de LH'nin β alt birimi 115 amino asit, TSH 110 amino asit ve hCG 147 amino asit içermektedir (Salem, 2004).

FSH'nin terapötik preparatları infertilitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. FSH ve LH hormonları kadınlarda ve erkeklerde farklı işlev görür. Kadınlarda yumurtalık folikülünün büyümesi ve olgunlaşması FSH'ya bağımlıdır ve erkeklerde hem LH hem de FSH testis üzerinde etkindir (Salem, 2004).

Hormonun ana işlevi FSH, insan vücudunda büyüme ve ergenlik, üreme süreçleri düzenlemektir. Cinsiyette, hem erkek hem de hormon, seks

hücrelerinin olgunlaşmasını uyarmak çeşitli seks hormonlarının çalışmasını düzenler. Kadın hormon sonra bu hormonun folikül, özellikle de (Granuloza cellss) ve düşük seviyelerde aktive eder. Bu dışının yumurtlama aşamasının başlangıcında çok önemlidir ve Baltbooid devam veziküllerin çok önemli bir rol oynar. Erkeklerde bu hormonun önemi sperm üretiminin işlemi için seks hormonları uyarmaktır. FSH'ın artışı kadınlarda gebelik veya erkeklerde kısırlığın temel nedenlerinden biri olarak belirtilmektedir. FSH hormonu ergenlik belirtileri, cinsiyet hormonu ile doğrudan ilişkili olarak ses değişikliği ve vücutta kıllanmada artış ve ergenlikte diğer işaretler, dolaylı olarak ortaya çıkmasıdır (Abu Elyas, 2016). Çizelge 2.2 kadın ve erkeklerde FSH seviyelerini göstermektedir.

Çizelge 2.2. Erkek ve kadınlarda normal FSH oranı (Blogspot, 2014)

Kadınlarda	Erkeklerde
6-0ay 1,00-4,00 mIU/ml	
7 ay-12 yaş 0,20-3,00 mIU/ml	0-6 ay 1,00-4,00 mIU/ml
15-13 yaş 1,00-8,00 mIU/ml	
50-16 yaş 2,00-10,00 mIU/ml	6 ay-12 yaş 0,20-3,00 mIU/ml
60-51 yaş 20,00-140,00 mIU/ml	
>60 yaş 30,00-118,00 mIU/ml	>12 yaş 1,00-15,00 mIU/ml
Foliküler faz	
2,00-10,00 mIU/ml Pik 8,50-30,00 mIU/ml	
Luteal faz 2,00-10,00 mIU/ml	
Hamile 2,00-10,00 mIU/ml	
Menapoz 20,00-140,00 mIU/ml	

2.3.4.3. LH

LH, aynı zamanda adenohipofizde sentezlenir ve FSH ile ovülasyon ve sekresyonu o androjenler ve progesteronu teşvik etmek üzere hareket eder. Memeli östrüs ve adet döngüsünün ikinci (sekretuar) evresini başlatır ve korur. Empalelerde korpus luteum oluşumu ile ilgilidir ve erkeklerde testiküler Leydig

hücrelerinin ve testosteron üretiminin gelişimi ve işlevselliğini tetikler. LH, interstisyel hücre uyarıcı hormon ve lutropin olarak da adlandırılır (Burtis vd., 2014).

Luteinizan Hormonu baş hipofiz bezi tarafından salgılanan karbonhidrat ve protein yapısında, kadının vücudunda yumurtlamadan, erkeklerde testosteron üretiminden sorumlu progesteron ve östrojen hormonların üretimi ile sorumlu hormondur. Ayrıca kadınlarda yumurtlama döneminde yumurta ve yumurtalık folikül olgunlaşmasından sorumlu bir hormondur (El Bekri, 2015). Çizelge 2.3. kadın ve erkeklerde LH seviyelerini göstermektedir.

Çizelge 2.3. Erkek ve kadınlarda normal LH oranı

Kadında	Erkeklerde
0-6 ay 1,00-18,00 mIU/m	
7ay-12 yaş 0,20-5,00 mIU/m	
12-6yaş 0,10-5,00 mIU/m	
12<yaş 2,00-10,00 mIU/m	
15-13yaş 2,00-10,00 mIU/m	1,00-18,00 mIU/ml
50-16yaş 2,00-15,00 mIU/m	
50<yaş 20,00-90,00 mIU/m	
Hamile 2,00-15,00 mIU/m	

2.3.4.4. LH ve FSH biyokimyası

LH, FSH glikoprotein hormonları olarak plasentada (koryonik gonadotropin [CG]), karbonhidrat grubuna ekli iki peptid zincirinden (genellikle α - ve β -altbirimleri olarak yeniden tanımlanır) oluşur. Glucose, mannoz, galaktoz, glukozamin, galaktozamin ve sialik asit gibi karbonhidrat yarı molekül ağırlığı % 15 ila 31 arasında değişir. A-altbirimleri birbirine benzer ve birbirlerinin yerine kullanılabilirler. B-altbirimleri, hormonal ve immünolojik spesifik şehrleri içeren çeşitli hormonlar arasında amino asit sekanslarında daha büyük

farklar gösterir. İzole edilmiş α -altbirimleri biyolojik aktiviteden yoksundur (Burtis vd., 2014) .

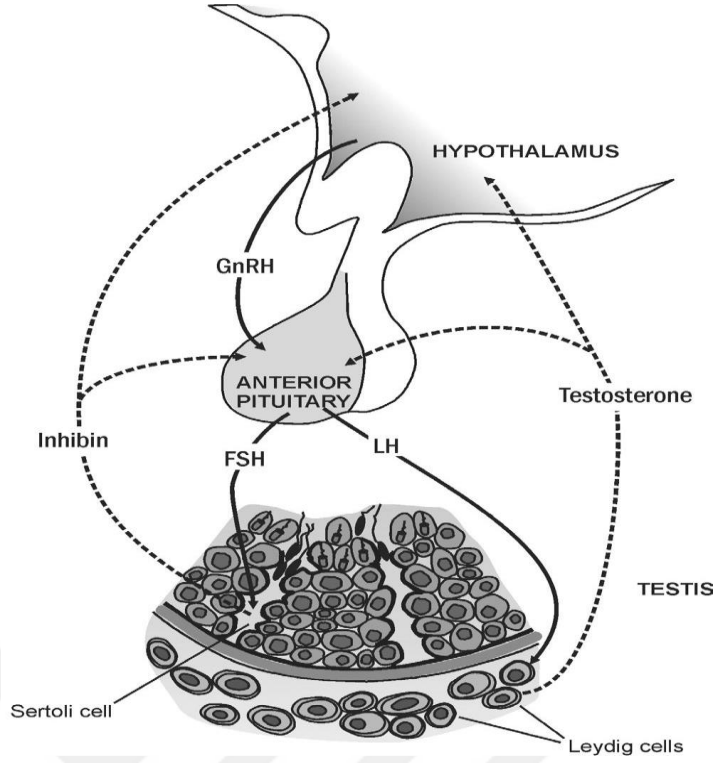
İzole edilmiş β -altbirimleri hafif içsel biyolojik aktiviteye sahip olabilir, ancak α - ve β -altbirimleri yeniden birleştirildiğinde aktivite elde edilir. Her iki alt ünitenin varlığının önemli veya reseptör tanıma özelliğine sahip olduğunu ve β -altbiriminin spesifik biyolojik cevabı sorumlu tuttuğunu veya bu biyolojik yanıtı ortaya çıkardığını ileri sürmektedir. Gonadotropik hücreler FSH (molekül ağırlığı 30 kDa) ve LH (molekül ağırlığı 32 kDa) salgılanan hipofiz bezinin ön lobundadır. Bu iki hormon, gonadların tek bir aktivitesini kontrol ettiği için, gonadotropinler jenerik terimi altında bir araya getirilir (Burtis vd., 2014).

2.3.4.5. Testosteron

Testosteron, temel işlevi cinsel farklılaşma, spermatogenesis ve ergenlik döneminde cinsel olgunluğun teşvik edilmesi ve sürdürülmesidir (Burtis vd., 2014).

Testosteronun biyosentezi, öncüllerin dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion (adrenal bezlerde sentezlenen) periferik dönüşümle esas olarak testislerin Leydig hücreleri (% 95) ve daha düşük oranda (~% 5) sentezlenir. Androjenler sentezi, pregnenolon rom kolesterolü ile başlar. Pregnenolon'un oluşumunu takiben, kolesterölü testosterona dönüştürmek için ek enzimatik adımlar bulunur (Burtis vd., 2014).

Testosteron erkeklerde 500 milyondan fazla hücreden oluşur. Spesifik olarak testiküler Leydig hücrelerinden erkek hormonları üretir ve sperm salgılanmasından sorumludur. Testesteron çocuklarda ergenlik döneminde saç ve kas büyümesi sağlayan ve ses oranı değişiminde etkili olan hormondur. Ergenlik döneminde görülmesi gereken belirtilerin oluşmaması sonucunda bu hormonun ve üretildiği bezin eksikliği ya da fazlalığına bakılarak teşhis yapılır (Ahmet, 2014; Onat vd., 2001).



Şekil 2.6. Testisin endokrin kontrolünün özeti.

Testisin endokrin kontrolünün özeti Şekil 2.6.'da gösterilmektedir. Şekil 2.6.'daki kesikli çizgiler inhibe edici etkileri ve katı çizgiler uyarıcı etkileri göstermektedir. FSH, Follikül uyarıcı hormonu; GnRH, Gonadotropin salıcı hormonu; LH, lüteinizan hormonu (Burtis vd., 2014) göstermektedir.

2.3.4.6. Östrojen (E2)

Omurgalılarda ve bazı böceklerde doğal olarak üretilen bir steroid hormonu türüdür; organik bir bileşiktir. Çoğunlukla kolestroiden yapılmış dört halkadan oluşur. Östrojen, östradiol, östrojen, östraol gibi üretkenlikte bir grup kimyasal bileşiktir. Östradiol rolü gebelik sırasında, menopoz döneminde östrojen ortaya çıkarken, bileşik östradiol doğurganlık yıllarında en verimli olanıdır (Efnan, 2014).

E2 hormonu yani östrojen oranı, kan ya da idrarlarda bulunmakta olan östrojen hormonlarının seviyesini belirleyen bir değer olarak bilinir. E2 hormonları hem

bayanlarda hemde erkeklerde üretilmektedir. Bayanlarda üreme organlarının gelişiminin sağlanması ve üreme organlarının fonksiyonlarının işlerlik kazanmasından E2 hormonları sorumludur. Ayrıca bayanlardaki ikincil seks karakterleri de E2 hormonları sayesinde gerçekleşir (Burtis vd., 2014).

Progesteron ile birlikte bayanlarda adet oluşumunu kontrol eder ve aynı zamanda meme ve rahim gelişimini de sağlar. Erkeklerde ise çok az miktarda da olsa östrojen hormonu üretilmesine izin verir. E2 hormonu menopoz öncesinde bayanlarda yumurtalıklarda üretilir, erkeklerde ise bu hormon testislerde üretilmektedir. Menopoz öncesinde kadınlarda E2 hormonu yüksek derecede bulunmaktadır ve sürekli olarak üretimi sağlanarak kendisini yeniler (Burtis vd., 2014).

2.3.4.6.1. E2 hormonu normal değerleri

0-12 yaş arası olan kişilerde: 2-18 pg/ml değerinde

13-15 yaş arası olan kişilerde: 11-38 pg/ml

16-50 yaş arası kişilerde normal değer: 30-119 pg/ml değerleri arasında

50 yaş ve sonrası kişilerde ise normal değer: 10-35 pg/ml değerleri arasında

Gebelik döneminde olan bayanlarda ise bu değer: 10-35 pg/ml değerleri arasında olmalıdır.

Foliküler faz değeri: 30-119 pg/ml değerleri arasında olmalıdır, pik değeri ise: 149-350 pg/ml değerlerinde olmalıdır, luteal faz değeri: 97-216 pg/ml değerlerinde olmalıdır, ovülasyon takibi değerleri: 29-97 pg/ml değerlerinde olmalıdır.

Bu hormonların değerlerinde değişkenlik olmasında ise bazı sıkıntılar meydana gelmektedir. E2 hormonunun arttırılmasında etkili olan faktörler ise yumurtalık tümörleri, follikül kistleri, endometriozis belirtileri olmaktadır. E2 hormonlarının azaltılmasında yani değerlerin korunmasında ise kalıtsal rahatsızlıklar, hipofiz ve hipotalamus rahatsızlıkları, kronik böbrek

rahatsızlıkları, tiroid rahatsızlıkları, şeker hastalığı, doğumsal olan kalp rahatsızlıkları, turner sendromu olarak bilinir (Burtis vd., 2014).

2.3.4.7. Anti-Müllerian hormon (AMH)

Anti-Müllerian hormon (AMH), müllerian-inhibitör madde olarak da bilinir, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) süper ailesinin üyesi olan dimerik bir glikoproteindir. Sadece gonadlarda üretilir ve foliküler büyüme ve gelişmenin düzenlenmesine katılır (Demir, 2013). Anti-Müllerian Hormon (AMH) iki 72 kDa monomerden oluşan bir glikoprotein dimeridir. AMH, çeşitli inhibitör ve aktivin glikoproteinlerinin yanı sıra TGF- β 'yi de içeren transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) süper ailesine aittir. Bu ailenin tüm üyeleri dokuların büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynamaktadır. Preantral ve küçük antral foliküllerin salgılayan anti-Müller hormon (AMH), yumurtalık rezervinin değerli bir markeri olduğu bulunmuştur (Shyong vd., 2012).

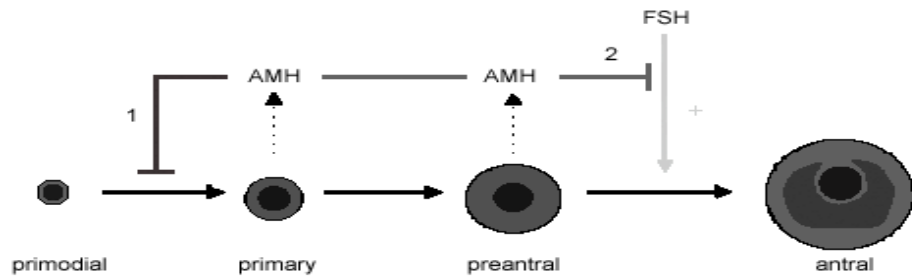
AMH, folikülogenez boyunca, birincil folliküler evreden antral evreye doğru geniş ölçüde ifade edildiğinden, serum AMH seviyeleri hem yumurtalık folikülü havuzunun niceliğini ve kalitesini temsil edebilir. Diğer yumurtalık testlerine kıyasla, AMH üreme çağındaki düşüşü yansıtan en iyi göstergedir. AMH ölçümü, menopozal geçişin öngörülmesinde yararlı olabilir. Kötü yumurtalık tepkisini ve olasılıkla in vitro fertilizasyon (IVF) döngülerinin prognozunu tahmin etmek için kullanılabilir. AMH'nin polikistik over sendromu (PCOS) için iyi bir vekil belirteç olduğu gösterilmiştir. Son olarak, granülosa hücre tümörleri için bir belirteç olarak kullanımı önerilmiştir. Yumurtalık fizyolojisindeki rolünün daha net anlaşılması, klinisyenlerin üreme tıbbi alanında AMH ölçümünde rolü olmasına yardımcı olabilir (Van Disseldorp vd., 2008).

AMH, embriyonik testislerin yaptığı üretim Müllerian kanalların regresyonunu indüklediği için erkek cinsiyet farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. AMH üretimi yetersizliği veya reseptörlerinin fonksiyon bozukluğu olması durumunda, Müllerian kanallar, genetik erkek embriyolarda ovidükt, uterus ve vajinanın üst üçte biri olarak ayırım yapar (Witchel, 2010).

2.3.4.7.1. AMH'nun fizyolojisi ve patofizyolojisi

AMH, fetal cinsiyet farklılaşmasında ilk tanımlanan fonksiyonu için adlandırılmıştır: erken erkeğin cinsel farklılaşması sırasında Müllerian kanalların gerilemesidir, AMH embriyo gelişimi süresince cinsiyet ayırımında rol oynar (Lee vd., 2003). Sertoli hücrelerinde oluşan AMH'nin etkisi altında, Müllerian kanallar erkek fetuslarda dejenerasyona neden olur. Bu, erkek cinsel organlarının normal gelişimine yol açar. Dişi fetuslarda AMH yoktur ve bu nedenle iç kadın genital organlarını geliştirirler (Beineke, 2008).

Kadınlarda ergenlik başlangıcında, inhibin B ve AMH, olgunlaşan yumurtalık folikülünün granülosa hücreleri tarafından oluşturulur. Ancak ilk folliküller tarafından değil, foliküler büyümenin son aşamasında doğrudan FSH düzenlemesi altındaki antral folliküller tarafından oluşturulmaz. AMH'nin oluşumu ve etkisine ilişkin gösterim Şekil 2.7'de yer almaktadır. AMH, folikülogenezisin ve primordiyal folliküler rüptürün biyolojik düzenleyicisidir. Folikül dönüşüm oranını primordiyalden büyüme aşamasına indirir ve FSH kaynaklı dönüşümün erken saatlerden başlayarak inhibisyonuna bağlı olarak folikül büyümesini düzenler (Beineke, 2008).



Şekil 2.7. AMH'nin Oluşumu ve Etkisi (Beineke, 2008).

AMH ekspresyonundaki değişiklikler öncelikle hipotalamo-pituitary-gonadal (HPG) eksenini aktivitesindeki değişikliklerden oluşan erkek üreme sisteminin gelişimini izlemektedir. Bu gelişim dört aşamada farklılaşabilir: Fetal ve erken doğum sonrası dönem, çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik.

AMH oluşumundaki değişiklikler, kan seviyeleri tarafından çok iyi yansıtılır. Fetal ve erken postnatal dönem: Yukarıda belirtildiği gibi AMH embriyonal gelişimin erken safhasındaki fetal testislerin Sertoli hücrelerinde sentezlenmiştir. Bu dönemde hipotalamus zaten gonadoliberin üretir ve bu da gonadotropinler-lutropin (LH) ve folitropinin (FSH) salgılanmasını uyarır. Mevcut reseptörler vasıtasıyla fetal testislerin Leydig hücrelerinde LH hareketi ile nispeten yüksek miktarda testosteron oluşur (örneğin yenidoğanın dolaşımında tespit edilir).

Testosteron, Wolff kanallarının farklılaşmasından sorumludur. Aynı zamanda, testosteron, androjen reseptörleri (AR) yoluyla Sertoli hücrelerinde AMH oluşumunu inhibe eder. Bununla birlikte, AR, halen uygun miktarlarda ifade edilmediğinden, ikinci etki görünmemektedir. Öte yandan FSH, Sertoli hücrelerinin zarındaki reseptörleri vasıtasıyla AMH ekspresyonunu uyarır (WHO, 2010). FSH, burada reseptöre bağlanmayı içeren klasik mekanizmayı kullanır. G-protein vasıtasıyla adenilat siklaz efektörünün aktivasyonu. Adenilat siklazın etkisiyle oluşan siklik adenozin trifosfat (cAMP), ilk proteinkinaz A (PKA, en yaygın olanlardan biri) arasında bir dizi kinazı aktive eder, böylece sinyalleme bir basamaklılık başlatarak, aktivasyona ve çekirdeğin yer değiştirmesini takiben Transkripsiyon faktörleri. Daha sonra, AMH geninin promotor bölgesinde, ilgili duyarlı elemanlara (aktive olan transformasyon faktörlerini bilhassa 15 nükleotit bazdan oluşan DNA sekansları) bağlanırlar ve bunun sonucunda bunun ifadesi elde edilir (AnshLab Company, 2014).

2.3.4.7.2. AMH ve yumurtalıkta ifadesi

AMH (Müllerian inhibe edici madde, MIS olarak da adlandırılır), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) süper ailesinin bir üyesidir. AMH, 140 kDa'lık bir molekül ağırlığına sahip bir homodimerik disülfid bağlı glikoproteindir. Gen, insanlardaki kromozom 19'un kısa kolunda, 19p 13.3 bandında bulunur. AMH geni 2750 bp uzunluğundadır ve beş ekson ayrılmıştır. Beşinci eksonun 3 'kısım molekülün biyoaktif kısmı için kodludur ve son derece GC bakımından zengindir. AMH, testiküler farklılıklardan ergenliğe kadar Sertoli

hücrelerinde ve doğumdan menopoz kadar granülosa hücrelerinde daha az oranda ifade edilir.

AMH sadece üreme organlarında hareket ediyormuş gibi gözükmektedir. AMH'nin en çarpıcı etkisi, kadının iç üreme organlarının bir parçası olan Müllerian kanalların gerilemesine neden olabilmektedir. AMH yokluğunda, her iki cinsiyetteki Müllerian kanalları uterusu, Fallop tüplerine ve vajinanın üst bölümüne gelişir. AMH, yumurtalık granülosa hücrelerinde de ifade edilir (La Marca ve Volce, 2006).

Yumurtalıklardaki AMH ekspresyonu, insanlarda 36 haftalık bir gebelik olduğu kadar erken gözlenmiştir. FSH ve östradiolün erişkin sıçan yumurtalıklarında AMH ve AMH tip II reseptör ekspresyonunu aşağı regüle edebileceği bildirilmiştir. Primer folliküllerin granülosa hücreleri homojen AMH ekspresyonu gösterir; Büyük foliküllerde, AMH esas olarak oosit yakınındaki hücrelerde ve antrum çevresindeki birkaç hücrede üretilir (La Marca ve Volce, 2006).

AMH, FSH'nin etkisiyle baskınlık için seçilecek boyut ve farklılaşma durumuna ulaşana kadar, yumurtalıktaki büyüyen foliküllerde kendini göstermeye devam eder. İnsanda büyüyen foliküller erken antral safhasında ve antral foliküllerde 4-6 mm boyutlarında görülür. AMH, atretik foliküller ve theca hücrelerinde eksprese edilmez. Oosit hücrelerinin gelişme evresine bağlı olarak granülosa hücrelerindeki mRNA düzeylerinin, erken preantral, geç preantral ve preovulatuvar foliküllerden alınan oositlerin AMH'yi yukarı regüle ettiği ortaya konmuştur (La Marca ve Volce, 2006).

Bu bulgular, bu nedenle, follikül gelişiminin uzun dönemlerinde granülosa hücre gen ekspresyonunda oosit düzenlenmesinin ve oositin AMH ekspresyonunun düzenlenmesinin, follikül gelişiminde intra ve interfolliküler koordinasyonda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yumurtalık AMH ekspresyonunu düzenleyen mekanizmalar bilinmemekle birlikte, granülosa

hücrelerinde AMH reseptörünün ekspresyonu, yumurtalık fizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (La Marca ve Volce, 2006).

2.3.4.7.3. AMH'ın ölçümleri ve alınma zamanı

AMH bir kadının yumurtalık rezervi hakkında bilgi verdiğinden, doğal olarak ne kadar verimli olduğunu ve gerektiği takdirde doğurganlık tedavisinde ne kadar iyi olacağını göstermek için yorumlanabilmektedir. AMH ölçümü, 30 yaş ve üstündeki ailelerde doğurganlık probleminin yaşanıp yaşanmayacağını belirlediği için aile planlamasında yol gösterici olabilir. AMH, PCOS tanısında da faydalı olabilir. Hormonun hepsini salayan birçok küçük antral folikül nedeniyle seviyeler genellikle bu durumda anormal derecede yüksektir. AMH, bir kadının menstrüel siklusunda çok az dalgalanma gösterir, bu nedenle kan toplanabilir (Gasparin vd., 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Derin Dondurucu (PLATILAB, 550 H-RE, LOT. LS07835, England),
Santrifüj (KOKUSAN H-19F, LOT. 139113, Japonya),
ELISA plate reader (ELX800, BioTek Instruments, USA),
ELISA plate Washer (ELX50, BioTek Instruments, USA),
Saf Su Cihazı (Raypa, Model: 700 700, SN: 840.110.110.784, European union),
Otomatik pipetler (Eppendorf, Hamburg, Germany),
Buzdolabı: sıcaklık 4 – 8 C°, Royal, Model: BC-ROY200, CHINA),
İnkubatör (HERAEUS, LOT. 26.061.010, Germany),
Mikroskop (NOVEL, XSZ-N107, Lot No: 003375)

AMH ELISA kiti; AnshLabs AMH ELISA Kit (Anti-Mullerian hormone/ Mullerian inhibiting substance, (AL-105-i AnshLabs, Documene No: IFU. AL.105-i, Germany).

Testo ELISA kiti; Bioactiva diagnostica Testosterone EASIA Kit (DIAsource ImmunuAssays S.A. Belgium; Catalog No:BDTT37-BA, bioactive diagnostica, USA).

FSH ELISA kiti; Accu-Bind FSH ELISA kiti (Follicle Stimulating Hormone) Kit; Cat No: 425-300 Monobind Inc. USA.

LH ELISA kiti; Accu-Bind LH ELISA kiti (Follicle Stimulating Hormone) Document No: 0640; Ürün Kodu: 625-300 Monobind Inc. USA.

E2 ELISA kiti Accu-Bind E2 (Estradiol) ELISA kiti; Document No: 0638; Ürün Kodu: 4925-300 Monobind Inc. USA.

3.2. Örneklem

Çalışma, vaka-kontrolkesitsel ilişkilendirme çalışması olarak planlandı. Çalışma için gerekli onay ve izinler Ramadi'deki Al-Mulla Merkez Laboratuvarından ve Ramadi Kadın ve Çocuk Eğitim Hastanesinden alınmıştır. Örneklem, Ramadi Kadın ve Çocuk Eğitim Hastanesi infertilite tedavisi için başvuran 18-50 yaş aralığındaki 136 gönüllü erkek olgulardan oluşturulmuştur. Olgular üç gruba ayrıldı: fertil normozoospermi (n=20), azospermi (n = 24), oligospermi (n = 24). Her bir grup kendi içersinde yaşa göre 18-35 ve 36-50 yaş aralıkları olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olguların tıbbi öyküleri alındı. Genel ve genital muayeneleri yapılarak hemen ardından kan ve semen örnekleri alındı. Semen analizleri aynı kişi tarafından yapılmış olup sonuçlar WHO (1992) kriterlerine göre rapor edildi.

3.2.1. Kan ve seminal plazma örneklerinin hazırlanması ve saklanması

Biyokimyasal analizler için kan örnekleri oda ısısında 2500 rmm'de 10 dak. semen örnekleri ise oda ısısında 1500 rmm'de 5 dak. santrifüjlenerek kan ve semen örneklerinin plazma kısımları ayrıldı. Santrifüjlendikten sonra elde edilen kan ve semen plazmaları eppendorf tüplere alınarak etiketlendi ve analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.2.2. Biyokimyasal analizler

AMH ölçümü ticari ELISA kiti (Ansh-US), Testosteron seviyeleri ticari ELISA kiti (Biocore Diagnostik GmbH, Germany), FSH, LH ve E2 konsantrasyonları ticari ELISA kitleri (Monobind inc, USA) kullanılarak kitin öngördüğü protokole göre belirlendi. Analizlerin duyarlılıkları sırasıyla 23pg/mL, 0.75 m/L, 0,8 mLU/mL, 0,8 mLU/mL 6,5 pg/mL idi. Tüm analizler için intra-test ve interassay varyasyonu <% 10 idi.

3.3. İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı ile yapıldı (software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows™, versiyon 11.5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Veriler ortalama (\bar{X}) ve Standart sapma (SD) olarak ifade edildi. VKİ değerlerine göre oluşturulan grupların cinsiyete göre grup içi değerlendirmeleri bağımsız iki örnek t testi, gruplar arası farklılıkları istatistiksel olarak değerlendirmek için ise ANOVA (tek yönlü varyans) analizi ile yapıldı. Gruplar arası farklılıkları ortaya koymak için Tukey post-hoc testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalar bağımsız iki örnek t testi ile belirlendi. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışmamızda, kan plazması ve seminal plazma örneklerinde oligospermi, azospermi ve kontrol grubunda ölçülen AMH, Testosteron, FSH, LH, E2 seviyelerinin ölçüm sonuçları ve istatistiksel değerlendirilmeleri sırasıyla Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Yaşa göre oluşturulan azospermi, oligospermi ve kontrol gruplarının kan serumu AMH, Testosteron, FSH, LH, E2 düzeyleri ve istatistiksel değerlendirmesi.

Değişken	Yaş grubu (yıl)	Kontrol (n=20)	Azospermi (n=24)	Oligospermi (n=24)	p ¹
AMH (ng/ml)	18-35 yaş	7.10±4.63a***	4.44±1.59a	5.49±2.03***	0,015
	36-50 yaş	1.65±1.05a***	5.04±3.55ab	2.47±2.06b***	0,001
	18-50 (n=48)	12.81±6,69	6,74±2,74	6,01±0,25	0,472
FSH (mIU/ml)	18-35 yaş	3.05±1.46ab	8.86±7.29a	6.96±5.07b	0,002
	36-50 yaş	4.03±1.67a	8.17±7.29a	6.07±3.28	0,021
	18-50 (n=48)	3,14±1,27ab	12,11±8,14a	7,22±6,06b*	0,001
LH (mIU/ml)	18-35 yaş	4.82±2.24 ab	7.29±2.73 a	7.33±3.42 b*	0,007
	36-50 yaş	4.58±2.26a	9.17±8.60a	6.04±2.11	0,015
	18-50 (n=48)	5,57±2,03a	10,04±7,23a	7,62±3,30	0,001
Testosteron (nmol/l)	18-35 yaş	420,90±154,02abc***	209,95±77,42abc	309,95±165,43abc*	0,001
	36-50 yaş	228,35±54,35***	214,70±39,30	223,20±55,46*	0,653
	18-50 (n=48)	325,24±125,93a	199,01±61,76a	353,24±281,89a	0,001
E2 (ng/ml)	18-35 yaş	203,25±62,24	172,65±50,37	160,17±67,32	0,062
	36-50 yaş	190,70±59,87	160,29±36,99	157,81±60,91	0,088
	18-50 (n=48)	194,41±60,61ab	170,49±44,16a	137,20±53,92b	0,005

Veriler ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde ifade edilmiştir.

¹ Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) p değeri. Aynı soneki (abc) paylaşan değerler Tukey post hoc testinde anlamlı olarak farklıdır. *<0,05, **<0,001, *** <0,0001 Grup içi bağımsız iki örnek t testi p değerleri.

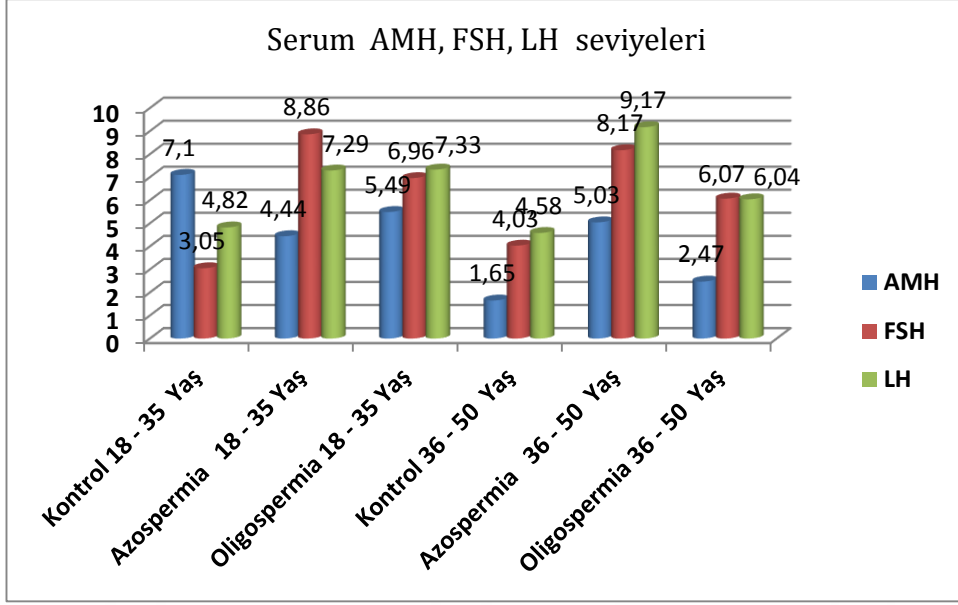
AMH plazma seviyeleri 18-35 yaş grubundaki kontrollere göre (ortalama, 7.1 ng / mL; %95 GA= 4,93-9,27), azospermili erkeklerde (ortalama, 4,44 ng/mL; %95 GA= 3,76-5,11) anlamlı derecede düşüktür (P <0,05). Oligospermili erkeklerde ise AMH seviyeleri (ortalama, 5,49 ng/mL; %95 GA= 4,63-6,35, p>0,05) olarak bulundu (Tablo 1). AMH plazma seviyeleri 36-50 yaş grubunun kontrol ve oligospermili grupta 18-35 yaş grubuna göre düşük bulundu (p<0,001). Yaş artışı ile birlikte bu iki grupta AMH seviyelerinin azaldığı azospermili grupta ise değişmediği görülmektedir.

Plazma FSH seviyeleri 18-35 yaş grubundaki kontrollere göre (ortalama, 3,05 mIU/ml; %95 GA= 2,37-3,74), azospermili erkeklerde (ortalama, 8,86 mIU/ml;

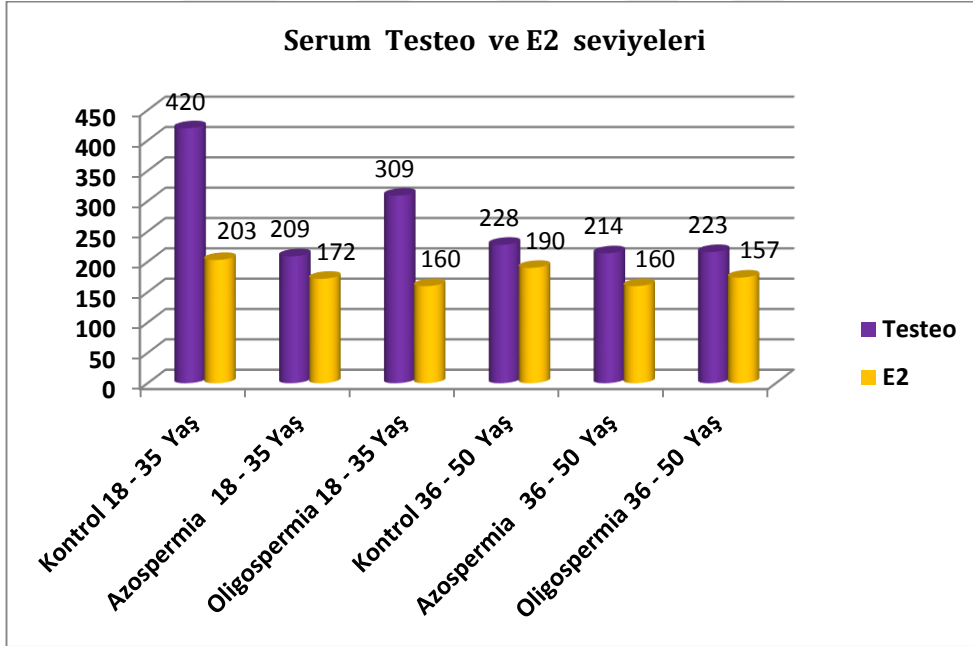
%95 GA= 5,78-11,94) anlamlı derecede yüksek bulundu (P <0,01). Aynı yaş grubunun oligospermili erkeklerinde ise FSH seviyeleri (ortalama, 6,96 mIU/ml; %95 GA= 4,81-9,10) olarak bulundu. Yaşa göre yapılan gruplandırmada her iki grubun plazma FSH seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmediği belirlenmiştir. Oligospermili erkeklerin FSH seviyeleri kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Plazma LH seviyeleri 18-35 yaş grubundaki kontrollere göre (ortalama, 4,82 mIU/ml; %95 GA= 3,77-5,88), azospermili ve oligospermili erkekler değerlendirildiğinde (sırasıyla, ortalama, 7,29 ng/mL, 7,33; %95 GA= 6,13-8,44, 5,89-8,78) olarak bulundu. Her iki grubun LH seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu (p<0,05). Plazma LH seviyeleri 36-50 yaş grubundaki kontrol ve oligospermili grupta 18-36 yaş grubuna göre düşme görülürken bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu yaş grubunun normospermili erkeklerin plazma LH seviyeleri (ortalama 1,65 mIU/ml; %95 GA=1,16-2,15) sadece azospermili gruba göre (ortalama 9.17 mIU/ml; %95 GA=5,54-12,80) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0,05).

Plazma testosteron seviyeleri azospermili ve oligospermili grupların (sırasıyla, ortalama, 209 nmol/l, 309; %95 GA=177,11-242,65, 240,10-379,81) kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde her iki grubun testosteron seviyeleri kontrol grubuna göre (ortalama, 420,90 nmol/l; %95 GA= 348,81-492,98) düşük bulundu (p<0,01). Ayrıca, oligospermili grubun testosteron seviyesi azospermili gruba göre yüksek bulundu ve bu yükseliş istatistiksel olarak da anlamlıdır (p<0,05). Plazma testosteron seviyelerinde yaş artışına bağlı olarak azalma gözlemlendi. Her iki grubun kontrol ve oligospermili erkeklerinde testosteron seviyesi istatistiksel olarak anlamlı azalmanın olduğu Tablo 1'de görülmektedir. Plazma E2 seviyeleri önemli ölçüde değişmediği gözlemlendi (Tablo 1 ve Şekil 4.1, 4.2).



Şekil 4.1. Serum erkeklerde (kontroller) AMH, FSH ve LH düzeyleri ile infertilite insanları (Azospermi ve Oligospermi) arasındaki seviye ve 18-35, 36-50 yaş arasındaki ilişkiyi göstermektedir.



Şekil 4.2. Serum erkeklerde (kontroller) Testeo-Testeostron ve E2-Östrojen düzeyleri ile infertilite insanları (Azospermi ve Oligospermi) arasındaki seviye ve 18-35, 36-50 yaş arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Çizelge 4.2. Yaşa göre oluşturulan azospermi, oligospermi ve kontrol gruplarının seminal plazma AMH, Testosteron, FSH, LH, E2 düzeyleri ve istatistiksel ve istatistiksel değerlendirilmesi.

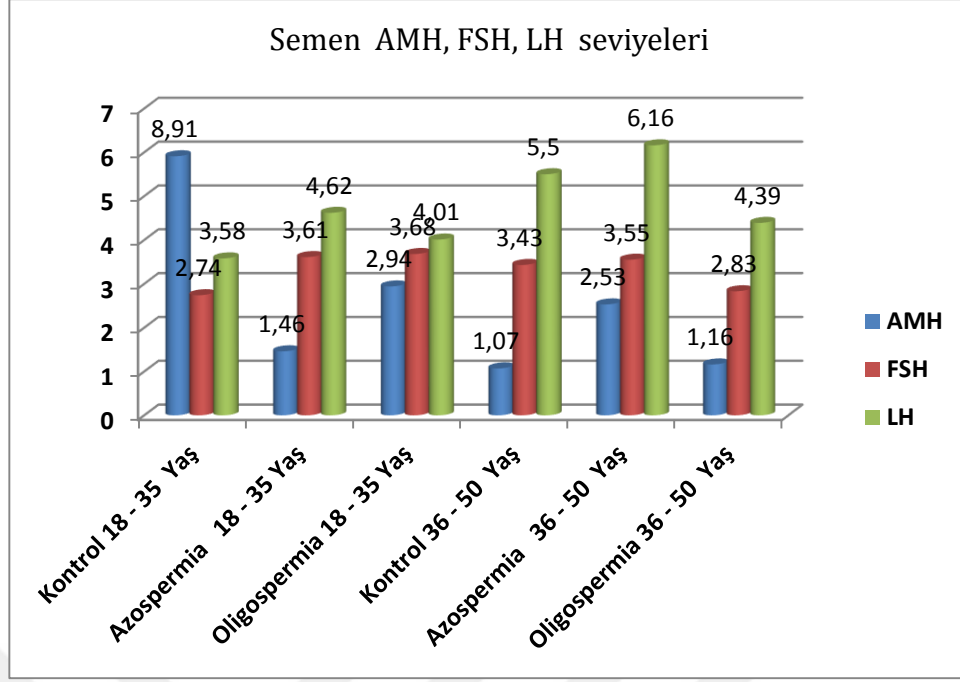
Değişken	Yaş grubu (yıl)	Kontrol (n=20)	Azospermi (n=24)	Oligospermi (n=24)	p ¹
AMH (ng/ml)	18-35 yaş	8,91±5,49 ^{ab***}	1,46±1,80 ^a	2,94±4,12 ^{b*}	0,002
	36-50 yaş	1,07±0,61 ^{***}	2,53±3,78	1,16±1,09 [*]	0,071
	18-50 (n=48)	13,33±0,77	8,24±2,97	2,05±3,12	0,095
FSH (mIU/ml)	18-35 yaş	2,74±1,38	3,61±1,89	3,68±2,64	0,265
	36-50 yaş	3,43±1,76	3,55±1,86	2,83±1,62	0,331
	18-50 (n=48)	2,47±1,29	3,97±1,91	4,09±2,50	0,473
LH (mIU/ml)	18-35 yaş	3,58±1,53 [*]	4,62±2,93	4,01±2,75	0,388
	36-50 yaş	5,50±2,80 [*]	6,16±3,68	4,39±2,68	0,146
	18-50 (n=48)	5,99±4,43	9,35±6,02	4,06±2,82	0,120
Testosteron (nmol/l)	18-35 yaş	282,95±92,56 ^{ab}	212,28±86,0 ^{a*}	218,00±58,47 ^b	0,001
	36-50 yaş	301,15±77,32 ^{ab}	636,29±76,08 ^{a*}	193,71±55,04 ^b	0,001
	18-50 (n=48)	274,53±110,1 ^{ab}	477,34±72,70 ^a	233,77±41,69 ^b	0,001
E2 (ng/ml)	18-35 yaş	188,95±65,71	205,04±58,54	203,87±57,61	0,629
	36-50 yaş	185,60±74,55	205,45±58,64	172,04±59,97	0,201
	18-50 (n=48)	170,71±73,52	241,36±35,32	220,86±48,96	0,293

Veriler ortalama ± standart sapma (X±SD) şeklinde ifade edilmiştir.

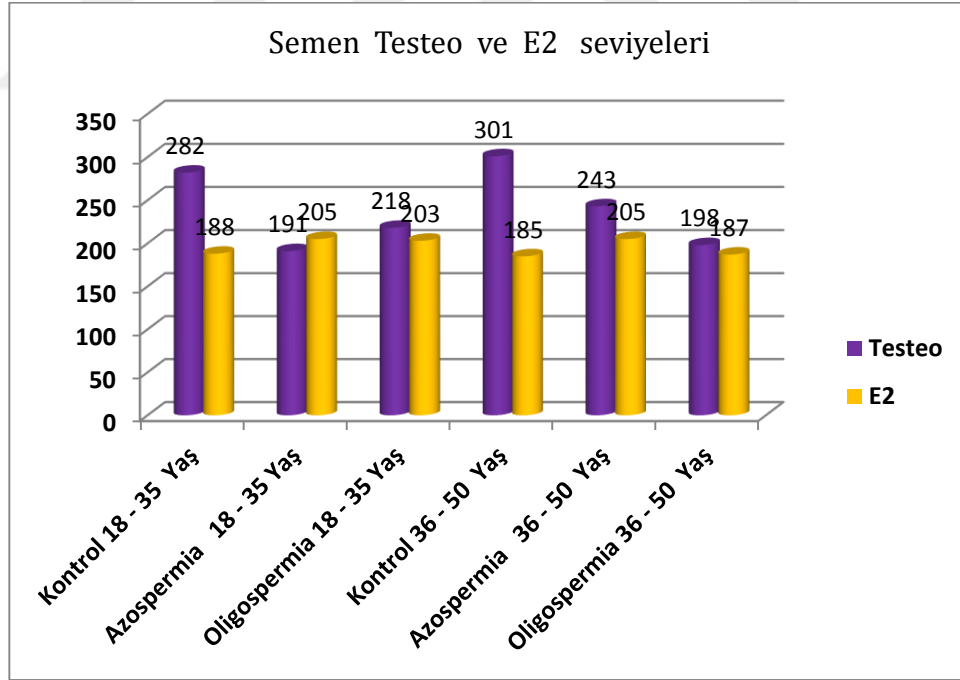
¹ Gruplar arası varyans analizi (ANOVA) p değeri. Aynı soneki (abc) paylaşan değerler Tukey post hoc testinde anlamlı olarak farklıdır. *<0,05, **<0,001, ***<0,0001 Grup içi bağımsız iki örnek t testi p değerleri.

Seminal plazma AMH seviyeleri 18-35 yaş grubundaki kontrollere göre (ortalama, 8,91 ng/mL; %95 GA= 4,34-1,48), azospermili ve oligospermili erkeklerde (sırasıyla, (ortalama, 1,46 ve 2,94 ng/mL; %95 GA= 0,69-2,22 ve 1,19-4,68) anlamlı derecede düşüktür (P <0,05). Seminal AMH plazma seviyeleri 36-50 yaş grubunun kontrol ve oligospermili erkeklerde, 18-35 yaş grubuna göre düşük bulundu (p<0,001). Yaş artışı ile birlikte bu iki grupta AMH seviyelerinin azaldığı azospermili grupta ise arttığı görülmektedir (Tablo 2).

Seminal plazma FSH, LH ve E2 seviyelerine istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 2'ye göre her iki yaş grubundaki kontrol, azospermili ve oligospermili erkeklerde hem grup içi hemde gruplar arası istatistiksel düzeyde anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Seminal testosteron seviyeleri en yüksek seviyeye her iki yaş grubunun kontrol gruplarında ulaşmıştır ve bu artış hem azospermili ve hemde oligospermili gruba göre anlamlı yükselişe sahiptir (Tablo 2 ve Şekil 4.3, 4.4). Testosteron seviyeleri n kontrol ve oligospermili erkeklerde yaş ile birlikte azalmasına rağmen azospermili erkeklerde yaş ile birlikte artış göstermektedir. Azospermili erkeklerde yaşa göre görülen bu artış istatistiksel olarak da anlamlıdır (p<0,05).



Şekil 4.3. Semenal plazma erkeklerde (kontroller) AMH, FSH ve LH düzeyleri ile infertilite insanları (Azospermi ve Oligospermi) arasındaki seviye ve 18-35, 36-50 yaş arasındaki ilişkiyi göstermektedir.



Şekil 4.4. Semenal plazma erkeklerde (kontroller) Testeo-Testeosteon ve E2-Östrojen düzeyleri ile infertilite insanları (Azospermi ve Oligospermi) arasındaki seviye ve 18-35, 36-50 yaş arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Çizelge 4.3. Kan ve seminal plazma AMH, Testosteron, FSH, LH, E2 düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları (Pearson korelasyonu)

Değişkenler	Seminal plazma					
	AMH	FSH	LH	Testosteron	E2	
Kan plazma	AMH	0,358**	-0,176	-0,124	0,343**	0,042
	FSH	-0,006	0,337**	0,424**	0,015	0,019
	LH	-0,013	0,142	0,200*	-0,120	0,052
	Testosteron	0,136	-0,042	-0,092	0,084	0,124
	E2	0,022	0,253**	0,114	.0,055	0,157

*p<0,05, **p<0,01. n=136

Kan AMH seviyeleri seminal AMH ($r = 0,358$, $p < 0,01$) ve testosteron seviyeleri ($r = 0,343$, $p < 0,001$) ile anlamlı pozitif korelasyonlar gösterirken kan FSH seviyeleri sadece seminal LH seviyelerini ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r = 0,424$, $P < 0,01$) ile pozitif korelasyon göstermiştir ($r = 0,253$, $P < 0,01$). Kan E2 seviyeleri seminal FSH seviyeleri ile pozitif anlamlı korelasyon göstermiştir. Kan testosteron seviyeleri ile çalışılan seminal parametreler arasında korelasyon bulunamadı (Tablo 3).

5. TARTIŞMA

İnfertilite tüm dünyada giderek artan bir sorundur. Çiftlerin yaklaşık % 13-18'i bundan rahatsızlık duymakta ve yaklaşık % 39'unda semen anormal olarak değerlendirilmektedir (Seshagiri, P., B., 2001). Erkek infertilitesinin Hipogonadizm, uyuşturucu, alkol, sigara, sperm kalitesi, teratospermi, oligospermi, azospermi, genetik faktörler, Vas deferens engelleri, testiküler torsiyon, iktidarsızlık gibi bir takım nedenleri söz konusudur (Vermeulen, A., 1993). . Bu çalışmanın amacı oligospermi ve azospermi erkeklerde AMH, FSH, LH, E2 ve Testosteron belirteçlerinin semen ve kan numunelerinde analiz edilmesidir. Çalışmada literatüre uygun bir şekilde deneysel gruplar ve denek sayısı oluşturularak analizler yapılmış ve sonuçlar elde edilmiştir (Çizelge 4.1, Çizelge 4.2)

Birçok çalışma, erkeklerin testislerinde spermatogenezin durumunu görmek için serum FSH ve AMH değerine odaklanmıştır. Anti-Müller hormon (AMH), büyüme ve farklılaşma faktörlerinin süper ailesinin bir üyesi olan transforme edici büyüme faktörü-B (TGF-B)'ye ait bir glikoproteindir. Testis Sertoli hücreleri tarafından sentezlenen, erkek fetus gelişimi sırasında Müller kanallarının gerilemesine neden olan bir faktör olarak belirtilmiştir (Razich vd., 2008; Rodina vd., 2008). AMH sadece erkek cinsel farklılaşması sırasında Müllerian kanalların bunların gerilemesini indükler, Leydig hücre gelişimi ve testosteron biyosentezinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Srivaman vd., 2001).

Tuttelmann (2009)'a göre Erkeklerde AMH düzeyi doğumdan sonra hızlı bir şekilde yükselir, geç bebeklik döneminde en yüksek seviyeye ulaşmakta olup daha sonra puberteye kadar yavaş yavaş azalır. Ayrıca oligospermik ve azospermik erkeklerde AMH ergenlik öncesi FSH'ye yanıt olarak hem Sertoli hücre çoğalması hem de protein sentezi aktivitesinin bir işareti olduğu, prepubertal oğlanlarda testiküler fonksiyonun değerlendirilmesinde önemli bir marker olabileceği vurgulanmıştır. Normal yetişken AMH düzeyi 6.3 ve hasta'da

4.9 ng / ml olarak bildirilmiş olup bu sonuç bizim bulgularımızla düzey yönüyle uyumlu bulunmuştur (Çizelge 4.1, Çizelge 4.2).

Al-Chalabi vd., (2012)'nin yaptığı çalışmada normospermik, oligospermik ve azospermik erkeklerde bazı serum biyobelirteçleri karşılaştırılmış ve azospermik erkeklerde normospermik erkeklere kıyasla FSH, testosteron ve AMH konsantrasyonlarında anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca Oligospermi ve azospermili erkeklerde kontrol grubuna göre AMH'nin anlamlı olarak daha düşük olduğu ortaya konulmuştur.

AMH'nin doğumdan sonraki düzenlemesi karmaşıktır; bazal AMH düzeyleri, örneğin çocuklukta ve hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında gonadotropin regülasyonundan bağımsızdır (Young vd.,1999). AMH'nin serum testosteron ile negatif korelasyona sahip olduğu belirtilmiştir (Rey vd., 1993). Ayrıca AMH ile FSH arasındaki negatif korelasyon önceki çalışmalarda ortaya konulmuştur (Fuji vd., 2002; Appasamy vd., 2007). FSH'ın sinyal verme ve düzenlenmesinde bozulmuş veya olgunlaşmamış Sertoli hücrelerinin bir semptomu olduğunu ortaya koymuştur.

Awni Kamal (2014)'a göre 18 – 35 ve 36 - 50 yaş aralığı kan serumu ve semen plazması AMH düzeyleri sırasıyla 10.0 ± 16.6 ng/ml ve 1.4 ± 2.3 , ng/ml olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar çalışmamızla uyum göstermektedir (, Çizelge 4.1 ve , Çizelge 4.3).

Matuszczak (2013)'e göre AMH, erkek cinsel organlarının normal gelişimi için önemli faktörlerden biridir. Serum AMH belirlenmesi, gonadal fonksiyonu değerlendirmede klinik olarak faydalıdır. Bazal ve FSH ile uyarılan AMH düzeyleri hipogonadotropik hipogonadizimli genç hastalarda gonadotropik tedaviye spermatojenik yanıtın yararlı bir öngörücü işareti olabilir. Bu anlam bizim çalışmamızı uyumludur (Çizelge 4.1, Çizelge 4.2).

Rey (2000) Serum AMH, prematür pubertey veya hipogonadotropik hipogonadizm ile gonadların cinsel deri stromal tümörleri olan hastaların takibinde yararlı bir belirteç olduğunu bildirmiştir. Ayrıca obstruktif olmayan

azoospermili erkeklerin seminal plazması ile ilgili yapılan çalışmalarda AMH'nin intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yapıldığında testiküler spermlerin varlığının bir göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Elde edilen bulgular diğer araştırmacıların (Al – Chalabi, 2012; Tüttelmann, 2009; Awni Kamal, 2014) sonuçlarıyla da uyumlu olarak AMH düzeylerinin kontrole göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Çizelge 4.1, Çizelge 4.2, Çizelge 4.3).

FSH, LH ve testosteron değerlendirmesi erkek infertilitesinin tedavisinde yararlıdır (Zabul vd., 1994). Spermatogenezin başlatılması ve spermatozoanın olgunlaşması için FSH gereklidir. İnfertil erkeklerdeki yüksek FSH konsantrasyonu, germinal epitelyal hasarın güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilir ve azospermi ve şiddetli oligozoospermi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir de Kretser vd., (1979) seminifer epitel hasarının şiddeti arttıkça serum FSH düzeylerinin yükseldiğini bildirmiştir.

Testosteron, Leydig hücreleri tarafından LH tarafından geri besleme kontrolü altında üretilen başlıca hormondur. Testosteron ve FSH, doğrudan spermatogenezi teşvik etmek için Sertoli hücreleri üzerinde hareket eder. Testiste fazla testosteron salgısı, LH sekresyonunun bastırılmasına neden olabilmekte ve bozulmuş spermatogenezi indükleyebilmektedir (Hibi vd., 2017).

Yapılan bir çalışmada düşük Testosteron veya yükselmiş LH'nin erkeklerin % 20-30'unda mevcut olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak da bazal Leydig hücre işlev bozukluğu belirtilmiştir. Benzer şekilde başka bir çalışmada, infertil erkekler, verimli kontrol denekleri ile karşılaştırıldığında, % 18 daha düşük Testosteron ,% 26 daha düşük hesaplanan serbest Testosteron indeksi ve % 34 daha düşük Testosteron / LH seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir (Sulthan vd., 2005).

Babu vd., (2004)'nin yaptığı çalışmada, infertil erkeklerde kanıtlanmış fertil kontrollerle karşılaştırıldığında FSH ve LH düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir. Oligozoospermik ve azoospermik erkeklerde normal doğurgan erkeklere kıyasla yüksek LH seviyeleri bildirilmiştir.

Saleh vd., (2014)'e göre FSH konsantrasyonu oligospermi 5.81'de, LH konsantrasyonu da 4.52 ile aynı deneklerde bulunmuştur . Aynı yaştaki kontrol konsantrasyonları sırasıyla 4.80 ve 3.67 olup, fertil kontrollerden anlamlı derecede yüksektir. Bizim çalışmamızda FSH ve LH'un konsantrasyonları sırasıyla 6.96 ve 7.33 olup, bu çalışma ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Schoor vd., (2002) 'nin yaptığı çalışma sonucunda obstrüktif azospermi olan erkeklerin % 96'sında follükül stimüle edici hormon (FSH) seviyeleri 7.6 mIU / ml veya daha düşük iken nonobstrüktif azospermi olan erkeklerin% 89'unda FSH düzeyleri 7,6 mIU / ml'den daha büyük çıkmıştır.

Nahal vd., (2017), Oligospermi ve azospermide kontrol grubuna göre sperm sayısı önemli ölçüde azaldı. Sperm hareketliliği erkeklerin farklı grupları arasında anlamlı farklar gösterdi. LH ve FSH azospermide kontrollere kıyasla anlamlı şekilde artmış ve oligospermi ile karşılaştırılmıştır. Testosteron seviyesi oligospermi ve azospermi gruplarında kontrol grubundan daha düşük çıkmıştır.

Zalata vd., (2008) infertil erkeklerde serum FSH düzeylerinin normozoospermik grupla karşılaştırıldığında belirgin olarak arttığını ve serum testosteron düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü, serum LH ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtmiştir. Yüksek FSH seviyeleri genellikle germinal epitelyal hasarın güvenilir bir göstergesi olup genellikle azospermi veya oligospermi ile ilişkilidir. Ayrıca düşük testosteron seviyesi hipotalamik veya hipofiz kaynaklı hipogonadizm belirteci olabilir (Nahal vd., 2017).

Safarinejad vd., (2010), infertil erkeklerde serum FSH düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve infertil erkeklerde serum LH ve

Testesteron düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuştur.

Yaptığımız çalışmada kontrol ve hastalar gruplarında FSH ve LH düzeylerinin aynı yaş hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük, AMH ve testesteron düzeylerini ise tam tersi olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.1, Çizelge 4.2, Çizelge 4.3).

AMH ve Testesteron'un seviyelerinin Oligospermi ve Azoospermi gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı olsada bir düşüklüğün bulunması bu hastalıklarla ilişkili olacağını düşündürmektedir. Burgu vd., (2016)"ın oligospermik hastalarda AMH üretimi olmadığı bildirimini de oldukça ilginç olup bu tezi desteklemektedir.

Genel olarak çalışmamızda İnfertil erkeklerde hormonların laboratuvar değerleri önemli derecede farklı çıkmıştır. Normal erkeklere kıyasla, serum testesteron konsantrasyonları ve AMH konsantrasyonları oligospermik ve azospermik erkeklerde normal erkeklerden (18 - 35 yaş) daha düşüktür (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2).

Serum FSH ve LH konsantrasyonlarının kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Testesteron ve serum AMH konsantrasyonlarının azospermik erkeklerde normal erkeklere göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir. Serum FSH ve LH azospermik erkeklerde normal erkeklere göre anlamlı derecede yüksek iken, oligospermik erkeklerin azospermiklere göre daha yüksek testesteron ve AMH ile serum FSH konsantrasyonlarına sahip olduklarını göstermektedir (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2). Azoospermik erkeklerde serum AMH ve testesteron arasında pozitif korelasyon vardır ve oligospermik erkeklerde AMH oligospermik erkeklerde FSH ile negatif korelasyon göstermiştir.

6. ÖNERİLER

- İnfertiliteye neden olan Azospermi ve Oligospermi vakalarında, hormonal belirteçler değerlendirme ve teşhis için çok önemlidir.
- Katılımcı (18 - 45) yaşlarında AMH düzeylerinin belirlenmesine yönelik yeni çalışmaların yapılması tavsiye edilmektedir.
- Düşük seviyelerde ölçülen E2 seviyelerinde istatistiksel anlam çıkmaması, bazı verilerin daha güçlü ifade edilmesine neden olmuştur. Bu yüzden aynı çalışmanın daha fazla gruplar ve denek sayısı ile yapılmasının daha önemli veriler elde edilmesini sağlayacağı düşünülmektedir.
- Sperm üretimi olup olmadığını ispatlamak için AMH, FSH, LH ve Testosteron kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, hastaya verilen tedaviye yanıtın bir işareti olarak da kullanılabilir.
- Semen'de 18-45 yaş arasındaki yaş gruplarını kapsayan yeni bir araştırma yapılmasının literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abu Elyas A. 2016. FSH analizi nedir. <http://mawdoo3.com/%D9%85%D8%A7%D9%87%D9%88%D8%AA%D8%AD%D9%84%D9%8A%D9%84> FSH.
- Ahmed, SDH., Karira, KA., Ahsan, JS.2011. Role of L-carnitine İn Male İnfertility. Journal of Pakistan Medical Association 61:732–736
- Ahmet, A. 2014. Testosteron Hormon. <http://mawdoo3.com/>
- Akdağ, T. 2010. Biyokimya (TIP) Anabilim Dalı, Selçuk Üniversitesi.16 – 34. Konya.
- Akdere, H., Burgazlı, M. 2013 . Erkek İnfertilitesine Genetik Yaklaşım, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dallı. 207 – 211.
- Al-Chalabi, S. S., Al-Wattar, Y. T., & Algalili, I. M. 2012. Anti-Mullerian Hormone Is a Significant Marker for Male Infertility.
- Alvare, C., Castilla, J. A., Martinez, L., Ramirez, J. P., Vergara, F., Gaforio, J. J. 2003. Biological Variation of Seminal Parameters in Healthy Subjects. Human reproduction, 18(10), 2082-2088.
- Amann, R. 1970. The Male Rabbit. IV. Quantitative Testicular Histology and Comparisons Between Daily Sperm Production as Determined Histologically and Daily Sperm Output. Fertil Steril. 21:662–72.
- Andersen, A. G., Jensen T. K., Carlsen E., Jørgensen N., Andersson A. M., Krarup T., Skakkebaek N. E. 2000. High Frequency of Sub-optimal Semen Quality in an Unselected Population of Young Men. Human Reproduction, 15(2), 366-372.
- AnshLab Company. 2014. İnhibin B ELISA CE, Döküman No:İFU.AL.107-i .
- Appasamy, M., Muttukrishna, S., Pizzey, AR., Ozturk, O., Groome, NP., Serhal, P. 2007. Relationship Between Male Reproductive Sperm DNA Damage and Markers of Oxidative Stress in İnfertility. Reprod Biomed Online.14: 159-65.
- Arcaniolo, D., Favilla, V., Tiscione, D., Pisano, F., Bozzini, G., Creta, M., Gentile, G., Menchini, FF., Pavan, N., Veneziano, IA., Cai, T. 2014. Is There a Place for Nutritional Supplements in The Treatment of İdiopathic Male İnfertility. Arch Ital Urol Androl 86(3):164–170
- Auger, J., Eustache, F., & David, G. 2000. Standardisation de la Classification Morphologique des Spermatozoïdes Humains Selon la Méthode de David modifiée. Andrologie, 10(4), 358.

- Awni Kamal, R. (2014). Non-Obstrüktif Azoospermiye Sperm Bulmayı Predikte Eden Faktörler.
- Babu, S. R., Sadhnani, M. D., Swarna, M., Padmavathi, P., & Reddy, P. P. 2004. Evaluation of FSH, LH and Testosterone Levels in Different Subgroups of Infertile Males. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 19(1), 45-49.
- Baker, H. W. G., Kovacs, G. T. 1985. Spontaneous İmprovement in Semen Quality: Regression Towards the Mean. *International journal of andrology*, 8(6), 421-426.
- Behre H. M., Yeung C. H., Holstein A. F., Weinbauer G. F., Gassner P., & Nieschlag E. 2001. Diagnosis of Male İnfertility and Hypogonadism. In *Andrology* (pp. 89-124). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Beineke, M. 2008. Anti Mullerian Hormone is an İndicator of Ovarian Functional Reserve.
- Björndahl, L., Kvist, U. 2009. Human Sperm Chromatin Stabilization: A Proposed Model İncuding Zinc Bridges. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 16(1), 23-29.
- Blogspot.2014. FSH, LH ve E2 (estradiol) Hormon Testlerinin Normal Değerleri. <http://fshhormonu.blogspot.com.tr/2014/07/fsh-lh-ve-e2estradiol-hormon.html>.16 Temmuz 2014.
- Boyar, H., 2013. Kadın İnfertilitesi ve Endokrinolojik Hastalıklar, *Dicle Tıp Dergisi*. 40 (4): 700-703.
- Brink, A., Lochner, J. 2011. Infertility, Obesity, Cigarette Smoke. In Brink A, Lochner J, editors. *Pharos Dictionary for the Health Sciences*. Pharos dictionaries. Kaapstad: Pharos Woordeboeke. p. 359, 725, 869.
- Burgu, B., Linda, A., Baker., Steven, G., 2016. www.expertconsult.com
- Burtis, C. A., Bruns, D. E. 2014. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics-E-Book*. Elsevier Health Sciences. 778 - 835.
- Carlsen, E., Petersen, J. H., Andersson, A. M., & Skakkebaek, N. E. 2004. Effects of Ejaculatory Frequency and Season on Variations in Semen Quality. *Fertility and sterility*, 82(2), 358-366.
- Castilla, J. A., Alvarez, C., Aguilar, J., González-Varea, C., Gonzalvo, M. C., Martine, L. 2005. Influence of Analytical and Biological Variation on the Clinical Interpretation of Seminal Parameters. *Human Reproduction*, 21(4), 847-851.

- Cemal Işıl, S., Özlem, Ö., Ece, A., 2017. Kısırlık Tedavisi İzmir Merkezi,13.04.2017.
<http://www.izmirtupbebek.com.tr/tupbebek/infertilite/infertilite-kisirlilik>.
- Cocuzza, M., Alvarenga, C., Pagani, R. 2013. The Epidemiology and Etiology of Azoospermia. Clinics 68(S1):15-26
- Cooper, T. G., Brazil, C., Swan, S. H., Overstreet, J. W. 2007. Ejaculate Volume is Seriously Underestimated When Semen is Pipetted or Decanted Into Cylinders From the Collection Vessel. Journal of andrology, 28(1), 1-4.
- Correa-Pérez, J. R., Fernández-Pelegrina, R., Aslanis, P., Zavos, P. M. 2004. Clinical Management of Men Producing Ejaculates Characterized by High Levels of Dead Sperm and Altered Seminal Plasma Factors Consistent With Epididymal Necropermia. Fertility and sterility, 81(4), 1148-1150.
- Dabaja, AA., Schlegel, PN. 2014. Medical Treatment of Male Infertility. Transl Androl Urol 3(1):9-16
- De Jonge, C., LaFromboise, M., Bosmans, E., Ombelet, W., Cox, A., Nijs, M. 2004. Influence of The Abstinence Period on Human Sperm Quality. Fertility and sterility, 82(1), 57-65.
- de Krester, D.M. 1979. Endocrinology of Male Infertility. Brit. Med. Bullet. 35 (2), 187-192.
- Demir, M. 2013. Over Rezerv Tayininde En İyi Belirteç: AMH. Türk klinik biyokimya dergisi.
- Efnan, Z. 2014. Estrogen Hormon. <http://mawdoo3.com>.
- El Bekri, H. 2015 . LH Analizi Nedir. http://mawdoo3.com/_LH. 10 Şubat 2015.
- Eliasson, R. 2003. Basic Semen Analysis. In: Matson P, ed. Current topics in Andrology. Perth, Ladybrook Publishing: 35-89.
- Eserdağ, S. 2004. <http://www.jinekolognet.com/erkeklerde-genital-sistem-anatomisi.asp>.
- Ferlin, A., Raicu, F., Gatta, V., Zuccarello, D., Palka, G., Foresta, C. 2007. Male Infertility: Role of Genetic Background. Reprod BioMed Online 14(6):734-745.
- Fode, M., Krogh-Jespersen, S., Brackett, NL., Ohl, DA., Lynne, CM., Sønksen, J. 2012. Male Sexual Dysfunction and Infertility Associated with Neurological Disorders. Asian J Androl 14(1):61-68.

- França, L., Ogawa, T., Avarbock, M., Brinster, R., Russell, L. 1998. Germ Cell Genotype Controls Cell Cycle During Spermatogenesis In The Rat. *Biol Reprod.* 59(6):1371-7.
- Fuji, SM., Yamasaki, T., Okada, H., Kamidonos, S. 2002. The Significance of AntiMullerian Hormone Concentration in Seminal Plasma for Spermatogenesis. *Hum Reprod.* 17(4): 968-70.
- Gasparin, A., Mendonça, R., Ghakr, S., Brenol, G., Palominos, R. 2015. Anti-Müllerian Hormone Levels as Apredictor of Ovarian Reserve in Stemic Lupus Erythematosus Patients. *Rev Bras Reumatol.* 55(4) 363 – 367 .
- Gebelik tedavileri.2010.<http://www.jinekolojivegebelik.com/12/kadinlarda-hormon-bozuklugu.html>.
- Guo, T., Qin, Y., Gao, X., Chen, H., Li, G., Ma, J., Chen, ZJ. 2012. The Role of Male Chromosomal Polymorphism Played in Spermatogenesis and the Outcome of IVF/ICSI-ET Treatment. *Int J Androl.* Jun19: 378-380.
- Hamdemir, Kılıç S. 2011. Cinsel Geçişli Hastalıklar. Ankara. https://www.tavsiyeediyorum.com/makale_7627.html.
- Harlev, A., Agarwa,l A., Gunes, SO., Shetty, A., du Plessis, SS. 2015. Smoking and Male İnfertility: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health* 33(3):143-160.
- Hasırcı, E. 2012. Testis Dokusundaki Cajal Benzeri Hücrelerin Sperm Matürasyon Evrelerine Olası Etkilerinin Değerlendirilmesi.
- Hibi, H., Yamashita, K., Sumitomo, M., Asada, Y. 2017. Leydig Cell Tumor of the Testis, Presenting With Azoospermia. *Reproductive Medicine and Biology*, 16(4), 392-395.
- Holstein, A. F., Schulze, W., Davidoff, M. 2003. Understanding Spermatogenesis İs A Prerequisite for Treatment. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1(1), 107.
- Jarow, JP., Zirkin, BR. 2005. The Androgen Microenvironment of the Human Testis and Hormonal Control of Spermatogenesis. *Ann N YAcad Sci* 1061:208-220.
- Jensen, TK., Bonde, JP., Joffe, M. 2006. The İnfluence of Occupational Exposure on Male Reproductive Function. *Occup Med (Lond)* 56(8):544-553.
- Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G., Krausz, C. 2012. European Association of Urology Working Group on Male İnfertility. *Eur Urol* 62(2):324-332.
- Kay, E., Dale, B. 2014 . İn Vitro Fertilizasyon. İstanbul.

- Kierszenbaum A. 2007. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. Philadelphia: Elsevier.
- Kolesnikova, LI., Kolesnikov, SI., Kurashova, NA., Bairova, TA. 2015. Causes and Factors of Male Infertility. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 5:579–584.
- Kumar, S., Zaidi, SS., Gautam, AK., Dave, LM., Saiyed, HN. 2003. Semen Quality and Reproductive Hormones Among Welders - A Preliminary Study. *Environ Health Prev Med* 8(2):64–67.
- Kupis, L., Dobroński, PA., Radziszewski, P. 2015. Varicocele as A Source of Male Infertility: Current Treatment Techniques. *Cent European J Urol* 68:365–370.
- La Marca, A., Volpe, A. 2006 . Anti-Müllerian Hormone (AMH) in Female Reproduction: Is Measurement of Circulating AMH a Useful Tool. *Clinical Endocrinology*. 64, 603–610.
- Larsen, L., Scheike, T., Jensen, T. K., Bonde, J. P., Ernst, E., Hjollund, N. H., Danish First Pregnancy Planner Study Team. 2000. Computer-assisted Semen Analysis Parameters as Predictors for Fertility of Men From the General Population. *Human Reproduction*, 15(7), 1562-1567.
- Lee, M.M., Misra, M., Donahoe, P.K., MacLaughlin, D.T. 2003. MIS/AMH in the Assessment of Cryptorchidism and Intersex Conditions. *Mol. And Cell. Biotechnology*, 211, 91-98.
- Macleod, J., Wang, Y. 1979. Male Fertility Potential in Terms of Semen Quality: a Review of the Past a Study of the Present. *Fertility and Sterility*, 31(2), 103-16.
- Matthew, P. 2000. Definition and Measurement of Follicle Stimulating Hormone, *Endocrine Reviews* 21(1): 5–22.
- Matuszczak, E., Hermanowicz, A., Komarowska, M., & Debek, W. 2013. Serum AMH in Physiology and Pathology of Male Gonads. *International Journal of Endocrinology*.
- Mocarelli, P., Gerthoux, P., Patterson, D., Milani, S., Limonta, G., Bertona, M. 2008. Dioxin Exposure, From Infancy Through Puberty, Produces Endocrine Disruption and Affects Human Semen Quality. *Environ Health Perspect*.116(1):70–7.
- Nahal, N. N., Abed A. A. A., Yassin, M. M. 2017. Follicle-Stimulating Hormone Receptor Polymorphism in Infertile Palestinian Men. *IUG Journal of Natural Studies*.
- Nef, S., Parada, L. 1999. Cryptorchidism in Mice Mutant for *Insl3*. *Nat Genet*.22:295–9.

- Ng, K. K., Donat, R., Chan, L., Lalak, A., Di Pierro, I., Handelsman, D. J. 2004. Sperm Output of Older Men. *Human Reproduction*, 19(8), 1811-1815.
- O'Donnell, L., Nicholls, P., O'Bryan, M., McLachlan, R., Stanton P. 2001. Spermiation: the Process of Sperm Release. *Spermatogen*. 1(1):14.
- Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E. 2001. . İnsan Biyokimyası. Testosteron. Ankara
- Owen, D., Katz, D. 2005. A Review of the Physical and Chemical Properties of Human Semen and The Formulation of a Semen Simulant. *J Androl*.26(4):459-69.
- Pastore, A. L., Palleschi, G., Silvestr, L., Leto, A., Carbone, A. 2012. Obstructive and Non-Obstructive Azoospermia. In *Male Infertility*. InTech.
- Pilch, B., Mann, M. 2006. Large-scale and High-confidence Proteomic Analysis of Human Seminal Plasma. *Genome Biol*. 7(5):R40.
- Psalti, İ. 1997. Tüpteki Bebek Kitabı. İstanbul. Mayıs.160 - 167.
- Rajalakshmi, M., Sharma, R., Pal, P. 2010. Structure and Physiology of Mammalian Testis. In: Kumar S, Tiwari R. *Environmental and Occupational Exposures. Reproductive Impairment*. Delhi: Daya Publishing House.
- Razich, DF., Naeimeh, T., Maryam, A. 2008. Serum Level of Anti-Mullerian Hormone in Early Follicular Phase as a Predictor of Ovarian Reserve and Pregnancy Outcome in Assisted Reproductive Technology Cycles. *Arch of Iranian Med*; 11(4): 371-376.
- Rey, R. 2000. Assessment of Seminiferous Tubule Function (anti-müllerian hormone). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology*.
- Rey, R., Lordereun, RI., Carl, JC., Barbet, P., Cate, RL., Roger, M. 1993. Antimullerian Hormone and Testosterone Serum Levels are Inversely Related During Normal and Precious Pubertal Development. *J Clin Endocrinol Metab*.77: 1220-6
- Rodina, AV., Gukasova, NV., Makarov, VA., Kondrasheva, IG., Khomgakov, GA., Posypanova, ON., Yumoskaleva, YU., Severa, SE. 2008. Localization of Mullerian İnhibiting Substance Receptors in Various Human Cancer Cell Lines. *Biochemistry (Moscow)*.; 75(7): 797-805.
- Roupa, Z., Polikandrioti, M., Sotiropoulou, P., Faros, E., Koulouri, A., Wozniak, G., Gourni, M. 2009 . Causes of İnfertility in Women at Reproductive Age, *HSJ – Health Science Journal*. Volume 3:2.

- Rouvière, H., Delmas, A. 2002. Anatomie Humaine: Descriptive, Topographique et Fonctionnelle. Tête et cou. vol. 1. Paris: Elsevier Masson.
- Safarinejad, M. R., Shafiei, N., & Safarinejad, S. 2010. Evaluating the Role of the FSH Receptor Gene Thr307-Ala and Asn680-Ser Polymorphisms in Male Infertility and Their Association With Semen Quality and Reproductive Hormones. *BJU international*, 108(2b), E117-E125.
- Sahgal, P. 2013. Abnormal Sperm Morphology and Male Infertility. <http://www.conceiveeasy.com/get-pregnant/treating-abnormal-sperm>.
- Saleh, B. O., AL-Ani, N. K., Khraibet, W. H. 2014. Serum Total Testosterone and Inhibin b are the Better Markers of Spermatogenesis Than Anti-mullerian Hormone in Oligospermic Men. *Am J Res Commun*, 2, 118-24.
- Seshagiri, P. B. (2001). Molecular insights into the causes of male infertility. *Journal of biosciences*, 26(4), 429-435.
- Salem, 2004 . | ts@alpco.com | www.alpco.com
- Scanlon, V. C., Sanders, T. 2014. *Essentials of Anatomy and Physiology*. FA Davis.
- Schoor, RA., Elhanbly, S., Niederberger, CS., Ross, LS. 2002. The Role of Testicular Biopsy in the Modern Management of Male Infertility. *J Urol*, 167(1):197-200.
- Shyong, A., Chen-Yu., Huang a., Shu-Chuan Tsai, A., Hsin-Yi Cheng, A., Luoh-Chyi, C., Chih-Hsiu, L., Hsin-Yang, L. 2012. Anti-Mullerian Hormone Serum Level as a Predictive Marker of Ovarian Function in Taiwanese Women, *Journal of the Chinese Medical Association*.
- Sigman, M., Lipshultz, L., Howard, S. 2009. Chapter, 10. Office Evaluation of the Subfertile Male. In: Lipshultz, LI., Howards, SS., Niederberge, CS (eds) *Infertility in The Male*, 4th edn. Cambridge University Press, Cambridge, pp 153–176.
- Silverman, A., Livne, I., Witkin, J. 2006. The Gonadotropinreleasing Hormone (GnRH) Neuronal Systems: Immunocytochemistry and In Situ Hybridization. In: Knobil E, Neill J, editors. *The Physiology of Reproduction*. 3rd ed. New York: Elsevier Academic Press. pp. 1683–710.
- Slama, R., Eustache, F., Ducot, B., Jensen, T. K., Jørgensen, N., Horte, A., ... & Vierula, M. (2002). Time to Pregnancy and Semen Parameters: A Cross-Sectional Study Among Fertile Couples From Four European Cities. *Human Reproduction*, 17(2), 503-515.

- Srivaman, V., Niu, E., Matias, JR., Donahoe, PK., Maclaughlin, DT., Hardy, MP., Lee, MM. 2001. Mullerian Inhibiting Substance Inhibits Testosterone Synthesis in Adult Rats. *J Androl.* 22: 750-758
- Steril, F. 2015. American Society for Reproductive Medicine. 103:e44-50.
- Sulthan, C., Craste-de-paulet, B., Audran, F., Iqbal, Y, Ville, C. 2005. Hormonal Evaluation in Male Infertility. *Ann. Biol. Clin. Paris.* 43 (1), 63-66.
- Tuttelmann, F., Nina, D., Axel, PN., Jenny, AV., Eberhard, N., Manuela, S. 2009. AntiMullerian Hormone in Men With Normal and Reduced Sperm Concentration and Men With Maldescended Testes. *Fertil Steril.* 91(5):1812-1818
- Van Casteren, N. 2009. Testicular Microlithiasis and Carcinoma In Situ Overview and Proposed Clinical Guideline. *Int J Androl* 2009 32 :279-87.
- Van Disseldorp, J., Faddy, MJ., Themmen, AP., de Jong, FH., Peeters, PH., Van der Schouw, YT. 2008. Relationship of Serum Anti-Mullerian Hormone Concentration to Age at Menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 93: 2129 e 34.
- Vermeulen, A. (1993). Environment, human reproduction, menopause, and andropause. *Environmental health perspectives*, 101(Suppl 2), 91.
- Wikibooks.org., 2013. *The_Male_Reproductive_System*. http://en.wikibooks.org/wiki/Human_Physiology.
- Williams, P., Bannister, L., Berry, M., Collins, P., Dyson, M., Dussek, J., Ferguson, M. 1995. *Anatomy G. Tome II.* 38^a edition. Churchill & Livingstone.
- Witchel, S. 2012. Nonclassic Congenitaladrenal Hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* Jun;19(3):151-8.
- World Health Organization (editor). 2010. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen.* 5th ed. Geneva: World Health Organization.
- Young, J., Rey, R., Couzine, B., Chanson, P., Josso, N., Schaison, G. 1999. Anti-Mullerian Hormone in Patients With Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:2696-9
- Zabul, J., Mierzejewski, W. and Rogoza, A. (1994) Usefulness of Examining Gonadotropin Hormones and Testosterone in Men With Abnormal Semen. *Ginekol-pol.* 65 (2), 71-74.
- Zalata, A. A., Hassan, A. H., Nada, H. A., Bragais, F. M., Agarwal, A., Mostafa, T. 2008. Folliclestimulating Hormone Receptor Polymorphism and Seminal Anti-Müllerian Hormone in Fertile and Infertile Men. *Journal of Andrologia*, 40(6), 392-397.

Zinaman, M. J., Brown, C. C., Selevan, S. G., Clegg, E. D. 2000. Semen Quality and Human Fertility: A Prospective Study with Healthy Couples. *Journal of Andrology*, 21(1), 145-153.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hussein Ali NYYEF
Doğum Yeri ve Yılı : Bağtat, 1980
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : hussein.ha159@Gmail.com

Taranmış
Fotoğraf
(3.5cm x 3cm)

Eğitim Durumu

Lise : Bağtat, Al wrkaa lisesi, 2001
Lisans : Al-Ma'moon University, ,

Mesleki Deneyim

Kadınlar ve Çocukların AL-Ramadi Eğitim Hastanesi 2004 - 2009
Anbar Sağlık Müdürlüğü, Özel Tıbbi Operasyonlar ve Acil
Tıp Anabilim Dalı, Kan Transfüzyon Hizmetleri. 2009 - 2014
Kadınlar ve Çocukların AL-Ramadi Eğitim Hastanesi 2014-... (halen)