

BİRÜNİ
ÜNİVERSİTESİ
“Bilimin Geleceği”

T.C.

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEKLİSANS PROGRAMI

İNERTİL ERKEKLERDE ALKOL VE SİGARA KULLANIMINA
BAĞLI OLARAK SEMEN ANALİZ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

GÖKSUN DEMİREL

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tülay İrez

İSTANBUL

2018

T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSİTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
KLİNİK EMBRİYOLOJİ YÜKSEKLİSANS PROGRAMI

İNERTİL ERKEKLERDE ALKOL VE SİGARA KULLANIMINA
BAĞLI OLARAK SEMEN ANALİZ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

GÖKSUN DEMİREL

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tülay İrez

İSTANBUL

2018

ONAY SAYFASI

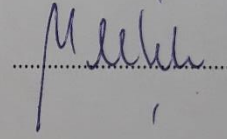
Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalında Göksun DEMİREL tarafından hazırlanan **“İnfertil Erkeklerde Alkol ve Sigara Kullanımına Bağlı Olarak Semen Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi”** adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.11.2018

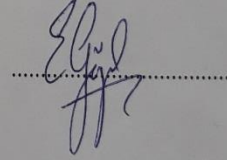
Jüri Üyesi; Prof. Dr. Tülay İREZ Biruni Üniversitesi, Tıp
(Danışman) Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı



Jüri Üyesi; Prof. Dr. Yusuf ÇELİK Biruni Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı



Jüri Üyesi; Dr. Öğr. Üyesi Esra GÜZEL Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik
Anabilim Dalı



Tez hakkında alınan jüri kararı, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Prof. Dr. Leman ŞENTURAN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

IBREYAN

Bu tez çalışması kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik deği davranışmam olmadığım, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurullar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğim ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldđım, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışmam olmadığı beyan ederim.


Gülşen DUMİREL

II.TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük emek harcayan , örnek teşkil eden davranış ve tutumlarıyla bizlere her daim yol gösteren, bizleri tüm kalbiyle sevip koruyan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tülay İrez'e

Bu tez çalışmasında istatistiksel analiz uygulamalarını bana titizlikle öğreten ve yardımlarını esirgemeyen Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf Çelik'e

Yüksek Lisans öğrenimim boyunca desteklerini gördüğüm, değerli arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Esra Güzel ve Uzm. Kimyager Ceren Can'a,

Akademik çalışmalarım esnasında beni sonsuz sabırla bekleyen sevgili oğlum Aras Demirel'e ve hayat arkadaşım Raif Demirel'e, karşılıksız fedakarlıklarıyla beni yetiştiren, sevgili annem Melahat Karakuş ve babam Cemal Karakuş'a

sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimim sırasında çok kıymetli desteklerinden dolayı başta Biruni Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Adnan Yüksel olmak üzere tüm Biruni Üniversitesi ailesine teşekkürü bir borç bilirim.

III.İÇİNDEKİLER

I.BEYAN	iii
II. TEŞEKKÜR.....	iv
III.İÇİNDEKİLER	v
IV.SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
V.TABLolar LİSTESİ.....	viii
VI.ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
1. ÖZET	1
2.ABSTRACT.....	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4.GENEL BİLGİLER	5
4.1.İnfertilite	5
4.2.Erkek İnfertilitesi	7
4.3.Erkek İnfertilitesinde Tanıya Yönelik Testler	11
4.3.1.Semen Analizi	11
4.3.2.Spermatozoonların Morfolojik Açıdan Değerlendirilmesi	11
4.3.2.1Kruşer Kriterleri	11
4.3.2.2.WHO kriterleri	12
4.4.Erkek İnfertilitesinin İnsidansı.....	13
4.5.Tütün Bağımlılığı.....	15
4.5.1.Nikotinin Nörofizyolojik etkileri	16
4.5.2 Nikotin bağımlılığı	17
4.5.2.Tütün kullanımının zararlı etkileri	17
4.5.4.Sigara Bağımlılığının Fertilitte Üzerinde Etkisi	18
4.6 Alkol Bağımlılığı	18
4.6.1 Alkol Tüketimi ve İnfertilite	20
5.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
5.1. Çalışma grubunun seçilmesi	22
5.1.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri	22
5.1.2 Çalışma dışı bırakılma kriterleri:	23

5.2 Semen Örneklerinin Değerlendirilmesi	23
5.3 İstatistiksel Analiz.....	24
6.BULGULAR.....	25
7.TARTIŞMA	31
8.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	36
9.KAYNAKLAR	37
10.ETİK KURUL KARARI	44
11.ÖZGEÇMİŞ	46
İNTİHAL RAPORU	47



IV.SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

DNA	: Deoksiribonükleik asit
FSH	: Folliküler Stimulan Hormon
İUI	: İntrauterin inseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
PAH	:Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
SPSS	:Statistical Package for the Social Sciences
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YKS	:Yıkama Sonrası Sperm Sayısı

V.TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Erkek infertilitesi sebepleri	7
Tablo 2: Semen karakteristik özelliklerinin alt referans limitleri	8
Tablo 3: Semen kalitesine ilişkin terminoloji	9
Tablo 4: Kruger dölllenme olasılıkları	12
Tablo 5: IVF hastalarına ait demografik ve hormonal veriler	25
Tablo 6: Alkol ve sigara kullanıcılarının varikozel dağılımı	27
Tablo 7: Alkol ve sigara kullanıcılarına ait sperm parametreleri değişimleri	29
Tablo 8: Sigara kullanıcılarına ait sperm parametreleri değişimleri	30

VI.ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: 1970-2014 Dünya fertilitte oranları	6
Şekil 2: Nicotiana rustica ve Nicotiana tabakum	15
Şekil 3: Nikotinin beyin ödül yolağı üzerinde etkisi	16
Şekil 4: Çalışma grubunda primer ve sekonder infertilite dağılımı	26
Şekil 5: İnfertilite sebepleri ve görülme oranları	27
Şekil 6: Çalışma grubunda varikozel görülme oranları	27
Şekil 7: Alkol ve sigara kullanım dağılımı	28

1. ÖZET

Demirel G. (2018). İnfertil Erkeklerde Alkol Ve Sigara Kullanımına Bağlı Olarak Semen Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi.

İnfertilite 12 ay ve daha uzun süreli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumudur ve üreme çağındaki çiftlerin %15'ini etkilemektedir. Erkek infertilitesi, tüm infertil olguların yarısını oluşturmaktadır. Oligo + asteno + terato spermi; erkek infertilitesinin en yaygın sebeplerindendir. Günümüzde infertilite görülme sıklığının son 50 yılda % 30 oranında arttığı ve sperm konsantrasyonunun %50 oranında azaldığı bilinmektedir. Infertilitenin gün geçtikçe artan insidansı yardımcı üreme tekniklerinin maliyetini arttırmakta ve dünya çapında fertilizasyon üzerinde ciddi endişeler yaratmaktadır. Çalışmamız kapsamında en yaygın sağlığa zararlı alışkanlıklardan ikisi olan sigara ve alkol bağımlılığı ve bunların erkek infertilitesine etkileri üzerine retrospektif bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Tütün içimi dünyada oldukça yaygındır; üreme ve cinsel fonksiyon üzerinde iyi bilinen yan etkiler göz önüne alındığında ciddi bir sağlık problemidir. Alkol tüketimi sıklıkla sosyal olarak kabul edilebilir olarak düşünülmektedir ancak gonadal fonksiyonun olumsuz etkileri son yıllarda sıklıkla rapor edilmektedir. Bu çalışmada infertilite tedavisi için Biruni Üniversitesine başvuran 426 infertil erkek hastanın alkol ve sigara tüketimi ile semen kalitesi arasındaki ilişki semen analizlerinden elde edilen verilerin istatistiksel analiz yöntemleriyle saptanmıştır. Çalışmamız bağımsız iki grup ortalamasını test eden Student t testi ile karşılaştırılmıştır. Alkol ve sigara kullanan bireylerin FSH miktarlarının, alkol ve sigara kullanmayan bireylere göre anlamlı azalış gösterdiği ve sperm motilitesinde alkol ve sigara kullanıcılarında anlamlı bir azalış tespit edildi. Yıkama sonrası sperm sayılarında alkol ve sigara kullanıcılarında dramatik bir azalış belirlenirken sadece sigara kullanıcısı olan bireylerin semen analizleri değerlendirildiğinde özellikle sperm hızının anlamlı bir şekilde düştüğü gösterilmiştir. Yapılan retrospektif çalışma ile infertil erkeklerde alkol ve sigara kullanımına bağlı olarak semen analiz sonuçlarının değerlendirilmesi ve fertilizasyon başarısı için yol gösterici etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Semen Analizi, Alkol Bağımlılığı, Sigara Bağımlılığı, Erkek İnfertilitesi

Danışman : Prof. Dr. Tülay İrez, Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji ABD

2.ABSTRACT

Demirel G. (2018). Assessment of Semen Analysis Results on Alcohol and Smoking users Infertile Men

Infertility is the inability to conceive after a 12 months and longer of having unprotected intercourse and it affects 15% of couples who are in their reproductive ages. Male infertility is responsible for half of all infertile patients. Oligo + astheno + terato zoospermia is one of the most common causes of male infertility. It is know that over the past 50 years infertility rate has increased by 30% and human sperm concentration showed a 50% decrease. The elevated incidence of infertility increases the cost of assisted reproductive techniques and it creates serious concerns about fertilization worldwide. We performed a retrospective study on two of the most common unhealthy habits tobacco and alcohol addiction, and their effects on male fertility. Tobacco smoking is remarkably common in the world; a wide health problem, given the well-known ill-effects on reproductive and sexual function. Alcohol consumption is frequently noted socially acceptable, but its negative effects of gonadal function have been systematically reported in the last years. Alcohol consumption is often considered socially acceptable, but negative effects of gonadal function are frequently reported in recent years. In this study, the relationship between alcohol and cigarette consumption and semen quality of 426 infertile male patients who applied to Biruni University for infertility treatment was determined by statistical analysis methods of syllable analysis.

Our study was compared with the Student t test, which tested the independent two-group averages. The levels of FSH in alcohol and cigarette users were significantly lower than those in smokers and non-smokers, and sperm motility was significantly decreased in smokers and smokers. A dramatic decrease in alcohol and smokers was observed in sperm counts after washing, but it was shown that especially sperm rates of smokers decreased significantly only when the semen analysis of individuals who were smoking users were evaluated. The aim of this retrospective study was to evaluate the results of semen analysis and to determine the guiding effects of fertilization for alcohol and tobacco use in infertile males.

Key Words: Semen Analysis, Alcohol Dependence, Tobacco Addiction, Male Infertility

Advisor: Prof. Dr. Tülay İrez, Biruni University, Institute of Health Sciences, Department of Histology and Embryology

3.GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite oranında sürekli artışın görülmesi, son yıllarda insan üremesiyle ilgili ciddi endişeler yaratmıştır (Dunson, Baird, & Colombo, 2004). İnfertilite görülme sıklığına bağlı olarak yardımcı üreme tekniklerine harcanan bütçe gün geçtikçe artmaktadır (Fisch, Ikeguchi, & Goluboff, 1996).

Sperm kalitesinin azalmasına sebep olan bir çok faktör olduğu bilinmektedir. Gelişen sanayileşmeye, artan nüfusun ihtiyaçlarına, değişen yaşam stillerinin gereksinimlerine bağlı olarak maruz kalınan toksik madde miktarı gün geçtikçe artmakta ve kullanım alanı yaygınlaşan her bir toksik madde (alkol, sigara, pestisitler, insektisitler, ağır metaller, radyasyon, kozmetikler, temizlik malzemeleri, farmasötik ürünler, mesleki maruziyetlerde karşılaşılan ajanlar ve tüm ksenobiyotikler) ekolojik sistemin bütün basamaklarını etkilemektedir (Lewin, Gonen, Orvieto, & Schenker, 1991). Tehlikeli ajanların varlığı erkek üreme sistemindeki hataların oluşumuna sebebiyet veren önemli etkenlerdendir (Sharpe, 2000).

Sigara, alkol tüketimi, uyuşturucu kullanımı gibi çevresel kirleticilerin artan düzeyleri gibi yaşam tarzı faktörleri de, spermada kalitenin düşmesinden sorumlu en önemli faktörler olarak öne sürülmektedir (Baska et al., 2008). Spermiler, çevresel, mesleki ve yaşamsal toksik maruziyette son derece hassas indikatörlerdir ve buna bağlı olarak bireydeki toksik etkiler hormonal bozukluklar olarak kendisini göstermektedir (Arafa et al., 2018).

Genç erişkin erkeklerde sigara içme oranının en yüksek olduğu dönem ne yazık ki üreme döneminde görülmektedir (Sofikitis et al., 1995). Sigara içimi erkeklerde subfertiliteyle ilişkili olabilir; sperm konsantrasyonunda azalma, daha düşük sperm motilitesi ve morfolojik olarak normal spermilerin azalmış yüzdesi ile ilişkilendirilebilmektedir (Zinaman, Brown, Selevan, & Clegg, 2000).

Bazı çalışmalar alkol alımıyla semen kalitesi arasında negatif bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (Muthusami & Chinnaswamy, 2005). Ancak bazı çalışmalarda bu bulgular doğrulanamamıştır (Hansen et al., 2012). Bu bağlamda, araştırmalar arasında karşılaştırmalar yapmak zordur, çünkü popülasyonların yanı sıra alkol alımları da önemli farklılıklar göstermektedir. Buna ek olarak, çoğu çalışma sadece birkaç soruyu kullanarak ortalama alkol tüketimine değinmiştir ve yanıt kategorileri içinde tüketim önemli ölçüde değişebilmekte ve yetersiz kalması muhtemel gözükmektedir.

Alkol tüketimi ile spermanın kalitesinin azaltılması arasında ilişki bulunan mekanizmaların, hem testosteron metabolizması hem de spermatogenezi üzerinde doğrudan bir advers etkiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Jensen et al., 2014).

Bu tez çalışmasında alkol ve sigara tüketimi ile semen kalitesi arasındaki ilişkiyi infertilite tedavisi için üniversitemize başvuran erkeklerin semen analizlerinden elde edilen verilerin istatistiksel analiz yöntemleriyle saptanması amaçlanmıştır.



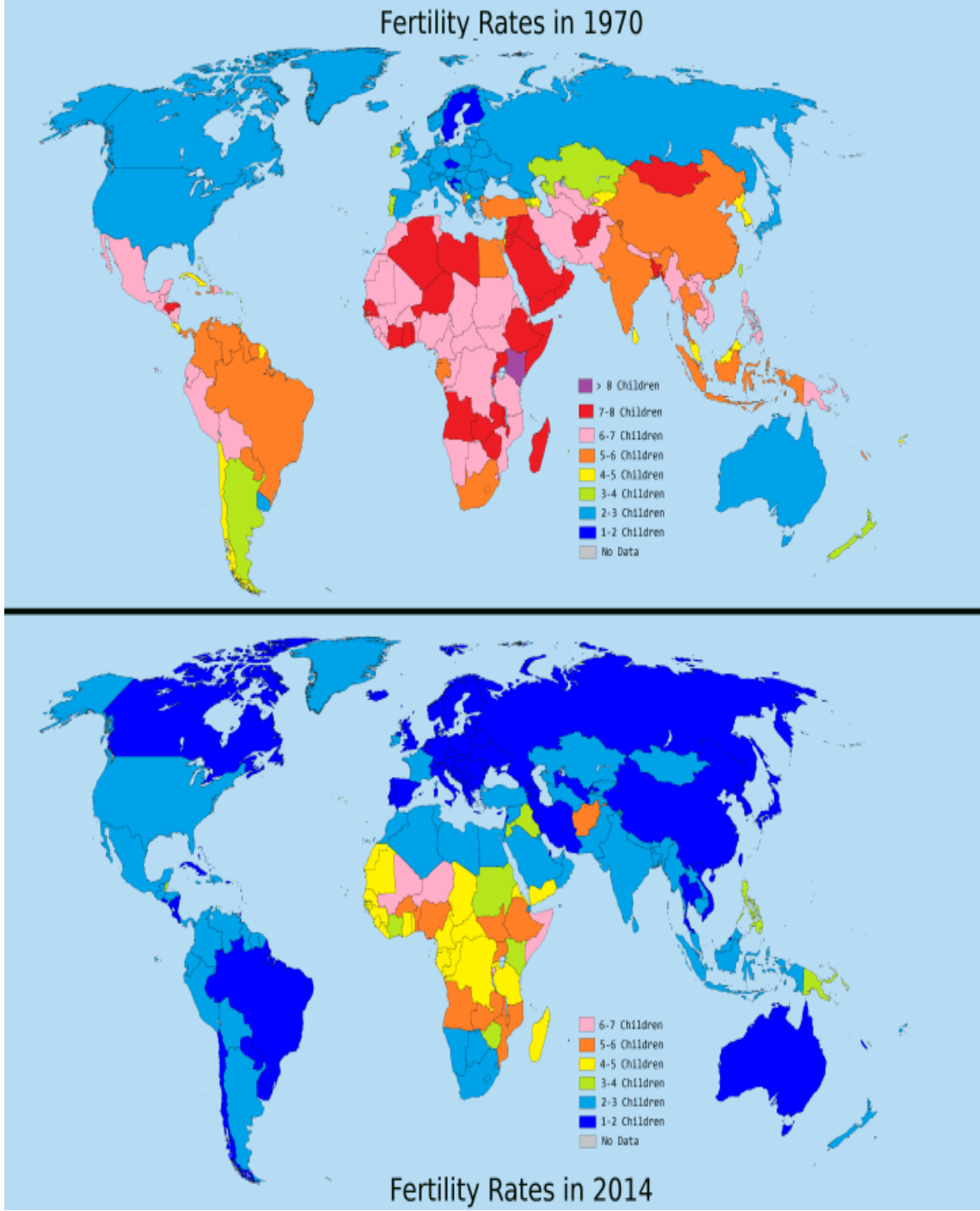
4.GENEL BİLGİLER

4.1.İnfertilite

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre infertilite; 12 ay veya daha uzun süre ile düzenli korunmasız cinsel ilişki sonrasında gebelik elde edememe durumu olarak bildirilmiştir (Zegers-Hochschild et al., 2009). Bir yıl boyunca korunmadan ilişkiye giren çiftlerin yaklaşık olarak yüzde 15'i çocuk sahibi olamamaktadır (Howards, 1995).

Sanayileşmiş ülkelerde 1960 yılında %7-8 civarında seyreden infertilite görülme sıklığı günümüzde %20-35 civarına yükselmiştir. Toplamda, yaklaşık 15 bin erkek üzerinde yapılan birçok çalışmayı derleyen Carlsen ve arkadaşları 50 yılda insan sperm konsantrasyonunun neredeyse %50 oranında azaldığı ve sperm hacminin düştüğünü göstermişlerdir. Son 50 yılda, insan sperm konsantrasyonu 113 milyon/ml'den 61 milyon/ml'ye düştüğü yapılan diğer çalışmalar arasındadır (Howards, 1995).

İnfertilite oranında sürekli artış, son yıllarda insan üremesiyle ilgili ciddi endişeler yaratmıştır. Fertilitede görülen bu dramatik değişimler çok önemlidir ve yardımcı üreme tekniklerinin maliyetinin düşürülmesi için bu değişimler büyük bir dikkatle incelenmelidir (Silber, Nagy, Devroey, Tournaye, & Van Steirteghem, 1997). 1970-2014 yıllarına ait dünya fertilizasyon oranları Şekil 1'de gösterildiği gibidir.



Şekil 1: 1970-2014 Dünya fertilitte oranları (<http://brilliantmaps.com/fertility-rates/>)

4.2. Erkek İnfertilitesi

Eşi normal olduğu halde, normal sıklıkta ve korunmaksızın cinsel ilişki sonucu bir yıl içinde çocuk sahibi olamayan erkeklerde kısırlıktan söz edilir (Dohle et al., 2005). Erkek faktörü; tüm infertil çiftlerde %50 rol oynamaktadır (Jungwirth et al., 2012). Erkek infertilitesinin idiyopatik olabildiği gibi; sistemik ve genital enfeksiyonlar, kromozomal bozukluklar, inmemiş testis, ürogenital enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar, cinsel veya ejakülatuar disfonksiyon, immünolojik faktörler, varikosel, hipogonadizm, obstrüksiyonlar gibi pek çok faktörün etkisinde olduğu bilinmektedir (Kolesnikova, Kolesnikov, Kurashova, & Bairova, 2015). Erkek infertilite sebepleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Sperm üretim problemleri	<ul style="list-style-type: none">• Kromozomal yada genetik sebepler• İnmemiş testis• Enfeksiyonlar• Testis torsiyonu• Varikosel• İlaç ve kimyasallar• Radyasyon• Bilinmeyen sebepler
Sperm kanallarının tıkanması	<ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyonlar• Prostat ile ilgili sorunlar• Vas deferens yokluğu• Vazektomi
Cinsel sorunlar (ereksiyon ve boşalma sorunları)	<ul style="list-style-type: none">• Retrograd ve erken boşalma• Boşalma başarısızlığı• Erektile disfonksiyon• Seyrek ilişki• Omurilik yaralanması• Prostat cerrahisi• Sinir hasarları• Bazı ilaçlar
Hormonal problemler	<ul style="list-style-type: none">• Hipofiz tümörleri• Konjenital LH / FSH eksikliği (doğumdan kaynaklı hipofiz problemi)• Anabolik (androjenik) steroid istismarı
Sperm antikoru	<ul style="list-style-type: none">• Vazektomi• Epididimide yaralanma veya enfeksiyon• Bilinmeyen sebepler

Tablo 1: Erkek infertilitesi sebepleri (Kolesnikov ve ark., 2015)

Temelde erkek infertilitesi araştırmalarında hasta öyküsünün alınması, semen testlerinin uygulanması, testiküler doku örneklerinin değerlendirmesi için yapılan geleneksel testler ve histolojik tetkikler, spermatogenez bozukluğunun tespiti ve sınıflandırması yolu izlenmektedir (Nordkap, Carlsen, Fedder, & Jorgensen, 2012).Sperm analizi (spermogram), erkek infertilite tanı yaklaşımında önemli bir önemli diagnostik çalışma olup, genellikle infertil erkeklerde anormaldir. Dünya Sağlık Örgütü 2010 kriterlerine göre normal semen analizi bulguları Tablo 2’de belirtilmektedir.

Tablo 2: Semen karakteristik özelliklerinin alt referans limitleri (5. yüzdeleri ve % 95 güven aralıkları)

<u>Parametre</u>	<u>Alt referans limiti</u>
Semen hacmi (ml)	1,5 (1,4–1,7)
Toplam sperm sayısı (10 ⁶ /ejakülat)	39 (33–46)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ / ml)	15 (12–16)
Toplam motilite (PR+NP, %)	40 (38–42)
İleriye doğru hareketlilik (PR, %)	32 (31–34)
Vitalite (canlı spermiler, %)	58 (55–63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3,0–4,0)
<u>Uzlaşılan diğer eşik değerler</u>	
pH	≥ 7,2
Peroksidaz pozitif lökositler (10 ⁶ /ml)	< 1,0
MAR testi (partiküllere bağlı hareketli spermiler, %)	< 50
İmmunobead test (boncukların bağlandığı hareketli spermiler, %)	< 50
Seminal çinko (µmol/ejakülat)	≥ 2,4
Seminal fruktoz (µmol/ejakülat)	≥ 13
Seminal nötral glikozidaz (mU/ejakülat)	≥ 2

(Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 Kılavuzu)

Bu faktörlerden bir yada bir kaçının etkisiyle ortaya çıkabilen sperm anormalliklerinden en sık karşılaşılanlar; oligozoospermi, astenozoospermi ve oligoastenozoospermi olarak sayılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü parametrelerine göre oligozoospermi; sperm sayısının 15 milyon/ml'nin altında olmasıdır. Astenozoospermi; ileri hareketli spermatozoanın <%50 olması ya da ileri hızlı hareketli olanların <%25 olması anlamına gelmektedir. Oligoastenozoospermi; spermelerin hem sayı hem de hareket yönünden normal değerlerin altında olması şeklinde ifade edilir (WHO,2010). Tablo 3'de semen kalitesine ilişkin terminoloji bulunmaktadır.

Tablo 3: Semen kalitesine ilişkin terminoloji



Aspermi	Semen yoktur
Astenozoospermi	İleri hareketli spermilerin yüzdesi alt referans limitin altındadır
Astenoteratozoospermi	Hem ileri hareketli spermilerin hem de morfolojik olarak normal spermilerin yüzdesi alt referans limitlerinden düşüktür
Azoospermi	Ejakülatta hiç sperm yokur Taze preparatlarda sperm olmamasına rağmen santrifüjlenmiş pellette gözlenmektedir
Kriptozoospermi	Ejakülatta eritrositlerin varlığı görülür
Hemospermi	Ejakülatta eşik değer üstünde lökosit varlığı görülür
Lökospermi	Ejakülatta düşük yüzdede canlı ve yüksek yüzdede cansız spermeler bulunur
Nekrozoospermi	Alt referans limitlerine eşit veya yüksek toplam sperm sayısı ve morfolojik olarak normal spermatozoa yüzdeleri görülür
Normozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı bulunur
Oligoastenozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı görülür
Oligoastenoteratozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı bulunur
Oligoteratozoospermi	Alt referans limitinden düşük toplam sperm sayısı bulunur
Oligozoospermi	Alt referans limitinden düşük yüzdede morfolojik olarak normal spermeler bulunur
Teratozoospermi	

4.3. Erkek İnfertilitesinde Tanıya Yönelik Testler

Erkeğin infertilite değerlendirilmesine çeşitli tanı yöntemlerine yönelik uygulamalar bulunmaktadır. Bu yöntemlerin en başında semen analizi gelirken sperm dışı hücrelerin değerlendirilmesi ve fonksiyon testleri tanıya yönelik testler için oldukça önem taşımaktadır.

4.3.1. Semen Analizi

İnfertilitenin değerlendirilmesinde semen analizi oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Semen analizi için en az 48 saatlik cinsel perhizden sonra elde edilen taze semen değerlendirmeye alınır. Bu aşamada sperme ait morfoloji, sayı ve hareketlilik değerlendirilir. Semen analizi, fertilitate potansiyelini belirlemede infertil erkek bireyin değerlendirilmesinde çok önemli bir yere sahiptir.

4.3.2. Spermatozoonların Morfolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Normal fonksiyonlara sahip sağlıklı spermın morfolojik özellikleri Kruger kriterleri ve WHO kriterleri ile saptanmıştır. (WHO, 2010)

4.3.2.1 Kruger Kriterleri

Baş: Akrozom sperm başında %40-70 oranında bulunmalıdır. Baş, düzgün oval yapıda görülmelidir. Başın en ölçüsü 2-3µ civarında uzunluğu ise 3-5µ arasında olmalıdır. Sınırlarda bulunan ölçülerinde belirgin bir şekilsel bozukluk bulunmasa dahi bu tip baş şekilleri anormal kabul edilir.

Boyun: Başın uzun eksenini boyunca ve intakt olmalıdır.

Orta Kısım: Eni yaklaşık 1µ, boyu ise eninin 1,5 katı civarındadır Silindirik biçiminde ve baş kısmına uzun eksenini doğrultusunda bağlanmış bulunmalıdır. Baş büyüklüğünün yarısından fazla sitoplazmik artıklar anormal olarak kabul edilir.

Kuyruk: Uzunluğu 35-45µ arasında olmalıdır. Genel olarak düzgün yapıda olmalı ve orta kısımda herhangi bir ince kıvrım veya bükülme olmamalıdır. Bunun dışında diğer morfolojik özelliklere sahip olanlar anormal kabul edilir.

Kruger kesin kriterlerinde spermilerin durumuna göre dölllenme olasılıkları tabloda gösterildiği gibidir.

Tablo 4: Kruger Dölllenme Olasılıkları

>=%15	Fertilizasyon oranı %81-91
% 5-14	Fertilizasyon oranı %37
%0-4	Çok düşük dölllenme olasılığı.Tüp bebek mikroenjeksiyon gerekmektedir

4.3.2.2.WHO kriterleri

Baş; Akrozomal kısım baş yüzeyinin üçte birinden fazla olmamalıdır. düzgün kenarlı ve oval şekilli olmalıdır. Baş ölçümleri beklenen normal uzunluk 3-5µve en ise 2-3µarasında olmalıdır. Başın en ölçüsü boyunun yarısı ila üçte biri arasında olmalıdır.

Boyun: Boyun üzerinde bir değerlendirme WHO kriterlerinde bulunmamaktadır.

Orta kısım: Eni boyunun üçte birinden az olmamalıdır. Şekli silindir şeklinde olmalıdır. Etrafı düzenli olmalıdır. Baş büyüklüğünün yarısını geçen sitoplazmik artıklar anormal kabul edilir.

Kuyruk:Herhangi bir Kıvrım ve bükülme bulunmamalıdır. Yapısı silindir şeklindedir. uzunluğu 35- 45µolmalıdır. dış yapısının düzgün bir forma sahip olması gerekmektedir. Bunun dışında diğer değerler anormal olarak kabul edilir.

Morfolojik olarak değerlendirmenin kesin ve sağlıklı yapılabilmesi için en az 100, mümkünse 200 sperm incelenmesi gereklidir (30). Spermin tamamının morfolojik yapısı değerlendirilmelidir. Değerlendirme 100X büyütme alanında gerçekleştirilmelidir. Hücre kümeleşmelerinin olduğu bölgelerdeki spermier değerlendirme sırasında dikkate alınmamalıdır. Preparatın farklı bölgelerinde en az 100 hücre değerlendirilmelidir (26).

4.4. Erkek İnfertilitesinin İnsidansı

Alkol tüketimi, uyuşturucu kullanımı gibi çevresel kirleticilerin artan düzeyleri gibi yaşam tarzı faktörleri, spermada kalitenin düşmesinden sorumlu faktörler olarak öne sürülmüştür (Baska et al., 2008).

Batı dünyasında alkol tüketimi oldukça yaygın durumdadır. En son yayımlanan verilere göre vatandaşların ortalama % 76'sı son 12 ayda alkollü içki kullanmıştır; oranlar güney bölgelerinden (Portekiz'deki en düşük% 58) kuzey bölgelerine doğru yükseliş göstermektedir (Danimarka'da en yüksek% 93). ABD'de (NIH, 2013), vatandaşların% 70.7'sinin geçtiğimiz yıl alkol kullanmış olduğu ve % 56'sının bir önceki ay alkol aldığı bildirilmiştir (Sharma, Harlev, Agarwal, & Esteves, 2016).

Orta derecede alkol tüketimi, sürekli olmasa da, mortalite ve morbiditenin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Aşırı alkol alımı, diğer yandan, sağlık üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (örneğin, koroner kalp hastalığı, inme ve karaciğer hastalığı) (Dawson ve ark., 2008; Farke and Anderson, 2007).

Bazı çalışmalar alkol alımıyla semen kalitesi arasında negatif bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (Gaur ve ark., Martini ve ark., 2004; Muthusami ve Chinnaswamy, 2005; Stutz ve ark., 2004) ancak bazıları bu bulguları doğrulamamıştır (Hansen ve ark., 2012; López Teijón ve diğerleri, 2007). Bu bağlamda, araştırmalar arasında karşılaştırmalar yapmak zordur, çünkü popülasyonların yanı sıra alkol alımları da önemli farklılıklar göstermektedir. Buna ek olarak, çoğu çalışma sadece birkaç soruyu kullanarak ortalama alkol tüketimine değinmiştir ve yanıt kategorileri içinde tüketim önemli ölçüde değişebilir ve yetersiz kalması muhtemel gözükmemektedir.

Alkol tüketimi ile spermanın kalitesinin azaltılması arasında ilişki bulunan mekanizmaların, hem testosteron metabolizması hem de spermatogenezi üzerinde doğrudan bir advers etkiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Serbest östradiol ve serbest testosteron arasındaki oran alkol alımıyla modifiye edilir (Dawson, Li, & Grant, 2008) ve spermatogenetik arrest ve sertoli hücresi benzeri sendromun yüksek alkol tüketimiyle daha sık ilişkili olduğu saptanmıştır (J. Pajarinen et al., 1996).

Dünya Sağlık örgütüne göre, dünyanın 15 yaşından büyük nüfusunun yaklaşık üçte biri sigara içicidir. Kanıtlar hem erkeklerde hem de kadınlarda sigara kullanımının üreme sağlığını karşılaştırılabilir dozlarda kafein veya alkol tüketiminden daha fazla etkilediğini göstermektedir. Tütünün spermatozayı etkilediği mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Çalışmalardan bazıları, sigara içimi ile başlıca semen analizi arasındaki ilişkiye, konsantrasyon, morfoloji ve hareketlilik gibi değişkenlere odaklanmıştır (Ricci et al., 2017).

Sperm analizi erkek infertilite tanı yaklaşımında önemli bir önemli diagnostik çalışma olup, genellikle infertil erkeklerde anormaldir. Ne yazık ki, erkeklerin çoğunda infertilite idiyopatik olup, testis fonksiyonlarının farklı mekanizmasından ileri geldiği düşünülmektedir (Taszarek, Depa-Martynow, Derwich, Pawelczyk, & Jedrzejczak, 2005).

Isı, sigara, radyasyon, ağır metaller ve diğerleri gibi çevresel faktörler spermatogenezi etkileyebilir (Pappas, 2011). Febril hastalıklar, sperm sayımında kayda değer ancak geri döndürülebilir azalmaya neden olabilir. Bazı kuramlara dayanarak, uzun süre oturma (sürüş gibi) gerektiren işler gibi ısı üretici çevresel kaynaklar kısırlığa neden olabilir, ancak bunlar klinik araştırmalarla kanıtlanmamaktadır (Saleh, Agarwal, Sharma, Nelson, & Thomas, 2002).

Sigaranın sperm fonksiyonuna etkileri dikkatle saptanmış ancak mekanizma tam olarak anlaşılammıştır (Hassa et al., 2006). Birçok çalışmada, sigara ve sperma analiz parametreleri arasındaki ilişki (morfoloji, motilite ve konsantrasyon gibi) değişir ancak infertilitenin etyolojik nedeninin belirlenmesi veya sigara içme şiddeti ile infertilite arasındaki ilişki konusunda bazı tutarsızlıklar vardır. Sigara kullanımı elbette enflamatuar ajanları ve sperm genomu ve gonadları üzerindeki etkisini ve sperm-ovum fecundasyonundaki başarısızlığı ve doğurganlığı azaltabilir (Pasqualotto, Sobreiro, Hallak, Pasqualotto, & Lucon, 2006).

Sperm analizi kolay ucuz bir laboratuvar testidir ve her zaman infertil çiftlere yaklaşım için ilk tanısal testtir. Erkek infertilitesi genellikle anormal sperm analiziyle eşzamanlıdır (Sepaniak et al., 2006). Anormal testin daha ayrıntılı teşhis yaklaşımlarına ihtiyacı bulunmaktadır.

4.5. Tütün Bağımlılığı

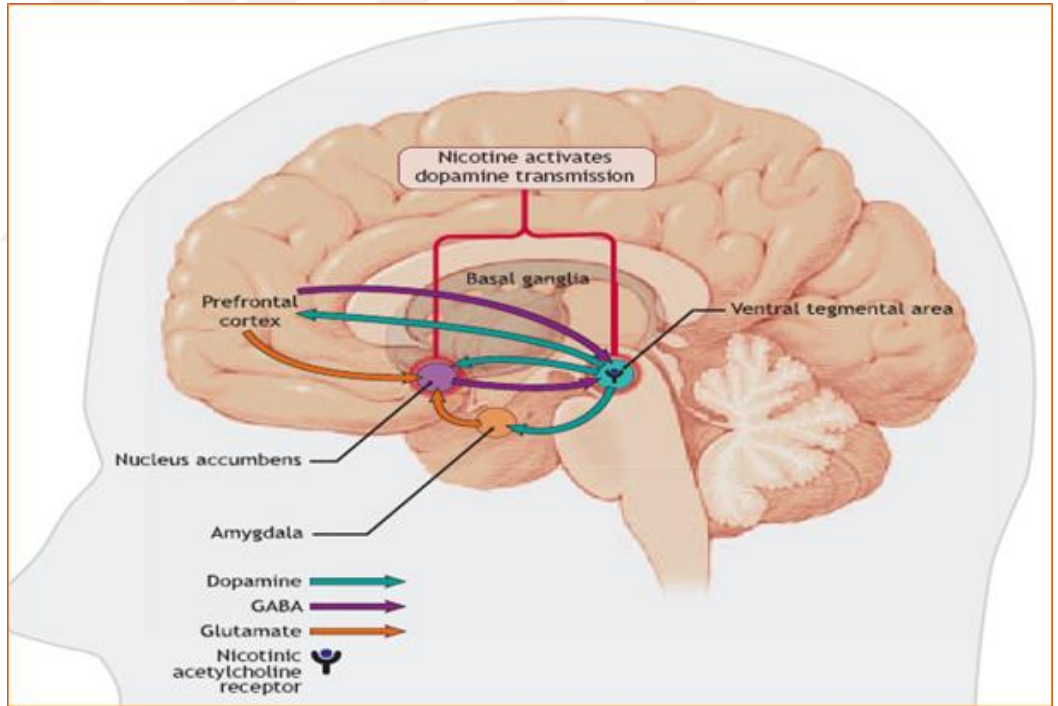
Nicotiana rustica ve *Nicotiana tabakum* adı verilen tütün bitkilerinden elde edilen tütün dünya çapında tek nikotin kaynağı olarak bilinmektedir. Tütün bitkisinin aktif etken maddesi 1809 yılında Nicolas Vauquelin tarafından ilk kez keşfedilmiştir. Tütün bitkisinin yapraklarınının kurtulup kıyılmasının ardından sigara şeklinde sarıldıktan sonra yakılarak dumanının inhale edilmesi en yaygın kullanım şeklidir (Uzbay T., 2015). Günümüzde sigara kullanımı, önemli bir halk sağlığı problem olarak karşımıza çıkmaktadır.



Şekil 2: *Nicotiana rustica* ve *Nicotiana tabakum* (<https://www.saltspringseeds.com>)

4.5.1. Nikotinin Nörofizyolojik etkileri

Kolinerjik reseptörler; nikotonik ve muskarinik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Muskarinik reseptörler muskarin ile uyarılır, atropine gibi antimuskarinik ajanlarla bloke edilirler. Nikotinik reseptörler ise nikotin ile uyarılmakta ve nikotin antagonistleri ile bloke edilmektedirler (Huang, Kandel, & Levine, 2008). Nikotinik reseptörler beyinde dopaminerjik ve nöradrenerjik nöronların gövdelerinde bulunmaktadır ve uyarılmaları sonucu dopamine ve nöradreanlin salıverilmesine sebep olmaktadır (Şekil 3). Ayrıca nikotinik reseptörler beyin korteksinde, ventral tegmental alanda ve nukleus akümbenste de bulunmaktadır (D'Souza & Markou, 2011).



Şekil 3: Nikotinin beyin ödül yolağı üzerinde etkisi

4.5.2 Nikotin bağımlılığı

En az bir deneme ile bağımlılık yapma potansiyeli bakımından tütün %32'lik oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Kullanmayı bırakanlarda ise yeniden başlama oranları oldukça yüksektir. Toleransın yanı sıra fiziksel bağımlılıkta zaman içinde oluşmaktadır (Uzbay T., 2015).

Dünya genelindeki erkek yetişkinlerin yaklaşık % 37'si başta sigara olmak üzere tütün ürünlerini kullanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde sigara içme oranları azalış yönünde ilerleme başlamıştır, ancak Avrupa ülkelerinde hala en yüksek bağımlılık türünün tütün kullanımı olduğu görülmektedir (Agaku, King, Dube, Centers for Disease, & Prevention, 2014).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirilen son veriler; 15 yaşından büyük nüfusun üçte biri yani dünyadaki toplam 1,3 milyar kişinin sigara kullanıcısı olduğunu göstermektedir (Kunzle et al., 2003). En son bilgilere göre, dünyadaki erkeklerin% 47'si kadınların% 12'si sigara içicidir (Davar, Sekhavat, & Naserzadeh, 2012).

4.5.2. Tütün kullanımının zararlı etkileri

Sigara gibi tütün ürünlerinin kullanımının birçok hastalığa yakalanma riskini artırdığı ve erken ölümlere neden olduğu bilinmektedir. Sigara, karbon monoksit, azot oksit, hidrokarbonlar, katran, hidrojen siyanür, nikotin gibi yaklaşık 4000 kimyasal bileşene sahiptir. Bu bileşenlerin yaklaşık 40 türü kanserojendir (Pappas, Fresquez, Martone, & Watson, 2014). Sigara içmek, kardiyovasküler hastalıklar, akciğer kanseri, bronşit, idrar yolları maligniteleri ve birçoğu gibi yaklaşık 25 hastalık üzerinde kanıtlanmış etkilere sahiptir. Bulaşıcı olmayan hastalıkların% 60'ından fazlası risk faktörleri arasında sigara bağımlılığı sıralamaktadır ve her yıl altı milyondan fazla ölüm tütün tüketimi ve pasif içicilikten kaynaklanmaktadır (Yao & Mills, 2016). Zarar verici etkilerini destekleyen artan kanıtlara rağmen, Dünya Sağlık Örgütü'nün son raporlarında da kanıtlandığı gibi, sigara kullanımı hala yaygın bir fenomendir. Dünyadaki tüm erkek yetişkinlerin üçte birinden fazlası tütün kullanmaktadır (<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>); Benzer şekilde, üreme çağı sigara kadınlarının yaklaşık% 30'u tütün kullanmaktadır. Avrupa, tütün kullanımında hala önde gelen bir kıta iken, son yıllarda ABD'de sigara içme oranları kademeli olarak azalmıştır (Sansone et al.,

2018). Sigara içmek aynı zamanda erkek ve kadınların fertilitelerini etkileyebilmektedir, hatta sigara içenlerin eşleri sigara içme yan etkilerinden etkilenmektedir (Hakim, Gray, & Zacur, 1998).

4.5.4.Sigara Bağımlılığının Fertilité Üzerinde Etkisi

İnfertilite oranı dünya çapında yaklaşık% 10-% 15 arasında görülmektedir ve yaklaşık 50-80 milyon çiftte bu sorundan muzdarip yeni çalışmalara dayanarak sigaranın erkek infertilitesinin risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir (Davar et al., 2012).

Tütün yanması yaklaşık 4000 kimyasal bileşik üretir ve sigara içenler nikotin, karbon monoksit, kadmiyum ve diğer mutajenik bileşikler gibi toksinlerin tümünü soluduğundan erkek germ hücreleri üzerinde potansiyel zararlı etkilere neden olurlar (Zenzes, 2000). Sigara dumanı kaynaklı toksinler, sperm mitokondriyal aktivitesini düşürebilir ve insan spermindeki kromatin yapısına zarar verebilir, bu nedenle döllenme kapasitesini in vivo ve in vitro bozabilir (Calogero et al., 2009).

Sigara içimi, doğurganlığı değerlendirmek için klinik ortamda en sık kullanılan parametreler olan motilite, konsantrasyon ve morfoloji de dahil olmak üzere sperm kalitesinde bozulma ile ilişkilendirilmiştir (Kunzle et al., 2003). Bununla birlikte, kanıt kesin değildir ve bazı çalışmalar semen kalitesinde herhangi bir etki bulamamıştır (Trummer, Habermann, Haas, & Pummer, 2002).

Kanıtlar hem erkeklerde hem de kadınlarda sigara kullanımının üreme sağlığını karşılaştırılabilir dozlarda kafein veya alkol tüketiminden daha fazla etkilediğini göstermektedir (Ozgun, Isikoglu, Seleker, & Donmez, 2005). Tütünün spermatozayı etkilediği mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmalardan bazıları, sigara içimi ile başlıca semen analizi arasındaki ilişkiye, konsantrasyon, Morfoloji ve Hareketlilik gibi değişkenlere odaklanmıştır (Li et al., 2009).

4.6 Alkol Bağımlılığı

Alkol, kullanıcıları üzerinde ciddi bağımlılığa yol açan ve bireyleri alkol kullanmaya sevk eden bir maddedir. Tüm madde bağımlılığı çeşitlerinde olduğu şekilde psikotik belirtilerle etki göstermektedir. Alkol bağımlılığını, diğer bağımlılık çeşitlerinden ayıran özellik beyin, karaciğer ve kaslarda patolojik bozukluklar geliştirmesidir. Alkolizm, madde bağımlılığı ile birlikte dünya çapında oldukça önemli bir sosyal problem olarak bilinmektedir (Brousse, Geneste-Saelens, Cabe, & Cottencin, 2018).

Alkol bağımlılığının kronik toksik belirtileri;

Psikolojik Bozuklukları: Alkolün beyin üzerinde gerçekleştirdiği hasara bağlı olarak seyreder.

Karaciğer Rahatsızlıkları: Alkol kullanımına bağlı olarak ilk karşılaşılan karaciğer problemi geri dönüşümü olan karaciğer yağlanmasıdır. Alkol kullanım düzeyi artarak devam eden bireylerde karaciğer yağlanmasının arkasından alkol hepatititi adı verilen hastalık görülür. Alkolün devamlı olarak alınmasının akabinde ise karaciğer sirozu görülür.

Santral Sinir Sisteminde Dejenerasyon: Kronik alkol kullanan bireylerde özellikle beynin frontal bölgesinde atrofi bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle beyin dokusu dismorfoloji göstermektedir.

Alkolik Kalp Kası Rahatsızlığı: Fazla alkol alımı sonucunda atriyal ve ventriküler kaynaklı akut aritmiler gözlenmektedir. İler dönemlerde kalp yetmezliği sorunu ortaya çıkmaktadır. On sene boyunca yüksek dozlarda alkol kullanımının myokardı geri dönüşümsüz bozabildiği gösterilmiştir.

Alkolik Rabdomiopati: Yüksek dozlarda alkol alımı ve bundan kaynaklı yüksek miktarda asetaldehid çizgili kas hücrelerinde Ca^{2+} dengesini bozar. Böylelikle aktin-miyozin kenetlenmesini inhibe eder. Alkolik Rabdomiopati akut durumda aşırı miktarda miyoglobinin salınması sonucu gelişen miyoglobinüri sonucu akut böbrek yetmezliğine yol açarak ölüme sebebiyet vermektedir.

Kanser oluşumu: Alkolik bireylerde ağız, farenks, larenks, özofagus, mide ve karaciğer kanserlerine yakalanma oranlarının alkol kullanmayan bireyler ile karşılaştırıldığında ciddi düzeylerde yüksek olduğu gösterilmiştir.

Hipertansiyon: Özellikle hipertansiyon hastası bireylerin alkolün hipertansif özelliği göz önüne alınarak alkol kullanmaması gerekmektedir.

Kemikler üzerine etkileri: Yüksek miktarda alkol alımının aşırı kortizol salınmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple yüksek miktarda alkol alan bireylerin diş ve kemiklerinde aşırı hasar olduğu gösterilmiştir (Uzbaý T.,2015).

4.6.1 Alkol Tüketimi ve İnfertilite

Klinik ve deneysel çalışmalar, alkol tüketimini, erkek infertilitesi için potansiyel bir risk faktörü olarak incelemiş ve hem testosteron metabolizması hem de spermatogenez üzerinde doğrudan bir etkiye neden olduğunu göstermiştir (Sansone et al., 2018).

Alkol ve fertilite arasındaki bağlantı 1985 yılında ilk kez araştırıldı. Seminal sıvı örneklerinin analizi ve alkol bağımlılığı sendromlu 20 erkeğin hormonal değerlendirmesi, kronik alkoliklerde testosteron düzeylerinin, seminal sıvı hacminin ve sperm konsantrasyonunun kontrollere göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (Kucheria, Saxena, & Mohan, 1985). Daha sonra, prospektif otopsi çalışmasında, ağır alkol bağımlılarının önemli bir yüzdesinin (% 52.3) kısmi veya tam spermatogenik arrest olduğu ve ağır alkol bağımlılarının ortalama testiküler ağırlığının kontrollerle karşılaştırıldığında hafif fakat anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (J. T. Pajarinen & Karhunen, 1994). 2005 yılında Muthusami ve arkadaşları, kronik alkoliklerde FSH, LH ve E2 düzeylerinde anlamlı bir artış saptarken, testosteronun anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Semen hacmi, sperm sayısı, motilite ve morfolojik olarak normal sperm sayısı anlamlı olarak azalmıştır (Muthusami & Chinnaswamy, 2005). 2011 yılında 57 çalışma ve 29.914 denek içeren bir meta analizde alkol, sperm hacmi, sperm morfolojisi ve sperm motilitesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Li, Lin, Li, & Cao, 2011).

Bu nedenle, kronik ve aşırı alkol alımı, erkek üreme hormonları ve semen kalitesi üzerinde zararlı bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Bununla birlikte, düşük miktarlarda alkol alımının etkisi hala tartışılmaktadır (Sansone et al., 2018).

Hansen ve arkadaşları son 5 gün içinde alkol alımı, semen kalitesi ve üreme hormonları arasındaki ilişkiyi, 347 erkek arasında yapılan bir kesitsel çalışmada değerlendirmişler ve alkol alımının semen karakteristiğinin bozulmasıyla ilişkili, ancak tutarlı bir doz yanıtı paterni olmadığını göstermişlerdir. 5 gün içinde daha yüksek alkol alımında daha düşük sperm özellikleri ve daha yüksek östradiol / testosteron oranına doğru bir hormonal kayma eğilimi bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (Hansen et al., 2012). Alkol tüketiminin zamanlamasının önemi de Condorelli ve arkadaşları tarafından çalışılmış, orta dercede alkol kullananların sperm ve hormonal parametrelerini retrospektif olarak değerlendirilerek ve ara sıra alkol kullanan bireyler ile her gün alkol kullanan bireyler karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, günlük alkol kullananlar grubuna giren

infertil hastaların, semen kalitesi ve hormonal özelliklerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede kötü olduğunu göstermiştir (Condorelli, Calogero, Vicari, & La Vignera, 2015).

Alkolün doğurganlık üzerindeki zararı altındaki mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Close ve arkadaşları, yüksek dozda alkol kullananların, seminal sıvıda, alkol kullanmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek lökosit konsantrasyonlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir (Close, Roberts, & Berger, 1990). Bazı çalışmalar, hamilelik sırasında anne alkol tüketiminin, erkek çocuklarda semen kalitesini etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir. 1984-1987 yıllarında kurulan Danimarkalı hamile kadınlardan oluşan bir kohorttan, 2005–2006'da yürütülen bir takip çalışması için 347 genç yetişkin oğul seçilmiş ve bu çalışmanın sonucunda, prenatal alkol maruziyetinin artmasıyla erkek çocuklarda sperm konsantrasyonunun azaldığını göstermiştir. Sperm motilitesi, sperm morfolojisi veya testosteron da dahil olmak üzere üreme hormonlarının herhangi biri için bir ilişki bulunamamıştır (Ramlau-Hansen et al., 2010).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma grubunun seçilmesi

Biruni Üniversitesine 2016-2018 yılları arasında infertilite tedavisi için başvuran hastaların semen örnekleri WHO'nun kriterlerine göre değerlendirildi elde edilen veriler bu tez çalışmasında kullanıldı. 12 ay korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınmaması infertilite olarak tanımlandı (WHO, 2010). Tedavi için başvuran 426 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların androlojik ve ayrıntılı fizik muayenesi, biyokimyasal testleri ve semen analizi hastanemizde gerçekleştirildi. Hastalardan elde edilen verilerin, bu tez çalışmasında kullanılacağına dair bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışmamız için Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 26.04.2017 tarihli 2017/5-4 karar nolu "Etik Kurul Onayı" alınmıştır.

5.1.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Hastalardan; eşi normal olduğu halde, normal sıklıkta ve korunmaksızın cinsel ilişki sonucu bir yıl içinde çocuk sahibi olamayan erkeklerden, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, ek ilaç yada uyuşturucu madde kullanmayan İntrauterin inseminasyon (İÜİ) infertilite tedavi endikasyonuna sahip olan 20-50 yaş arası bireyler çalışmaya dahil edildi. Bireylerin sigara kullanımı ve alkol kullanımı özellikle takip edilmiş sadece sigara kullanan, hem sigara hem alkol kullanan ve her ikisinde kullanmayan bireyler belirlendi.

Sigara kullanımı:

En az bir yıldır sigara kullananlar 'sigara kullanan' hiç sigara kullanmamış yada 1 yıldan az kullananlar ' sigara kullanmayan' olarak sınıflandırıldı.

Alkol kullanımı:

En az bir yıldır alkol kullananlar 'alkol kullanan' hiç alkol kullanmamış yada 1 yıldan az kullananlar ' alkol kullanmayan' olarak sınıflandırıldı.

5.1.2 Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

Karyotip anomalisi, Y kromozom mikrolelesyonu ve vas deferens ve/veya seminal vezikül yokluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çiftlerin İÜİ infertilite tedavisi için endikasyonları değerlendirildi. Tedaviye başvuran çiftlerin kadın ve erkek yaşı, vücut kütle indeksi, infertilite süresi ve şekli, sigara ve alkol kullanımı ile ilgili bilgiler tarandı. Erkek bireylerin varikosel öyküsü, kronik rahatsızlıkları ve geçirdiği operasyonlar kayıt altına alındı. Sperm testi ile üroloji konsültasyonu yapıldı. Bireylerin sperm testi sonuçları, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve Kruger Morfolojisi kriterlerine göre sperm testi normal değerleri ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirme yapıldı.

5.2 Semen Örneklerinin Değerlendirilmesi

Biruni Üniversitesine infertilite tedavisi için başvuran 426 erkek hastadan elde edilen semen örneklerine ait sperm miktarı ve hareketli sperm yüzdesi 40x objektif ile ışık mikroskobu kullanılarak belirlendi.

Hastalardan elde edilen semen örnekleri 37 C derece sıcaklıkta bekletildi ve motilite yani hareketlilik değerlendirmesi ejakulasyonu takiben 1 saat içinde oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

Sperm miktar ve hareketlilik oranları Dünya Sağlık Örgütü ölçütlerine göre belirlendi. Her bir hasta için 100'er sperm sayıldı. Her bir spermin hareketliliği 4 sınıfa ayrılarak değerlendirildi. Hareketliliğe ait sınıflandırma Tablo 4 'te belirtildiği gibidir.

Tablo 4 : Sperm Hareketliliğine Ait Sınıflandırma

a	Hızlı ileri hareketli (+4)
b	Yavaş ileri hareketli (+3)
c	Yerinde hareketli (+2)
d	Hareketsiz (immotil) (+1)

Spermilerin ileri hareketli olarak değerlendirme kriteri mikroskop alanını doğrusal hareketlilik ile geçmeleridir. Doğrusal hareketliliği olan (a) ve olmayan (b) hareketli spermilerin toplam yüzdesi toplam hareketlilik (a+b) olarak belirlenmiştir.

Hastaların sperm örneklerinin değerlendirilmesinde Kruger'e göre 20 milyon/ml'den az sperm sayısı, %50'den az sperm motilitesi ve %4'den az normal sperm oranı olan bireylere ait örnekler anormal olarak değerlendirildi.

5.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences 15.0 (SPSS 15.0) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student's t-test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p \leq 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Vücut Kütle İndeksi (VKİ) hesaplanmasında [Vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)] formülü kullanıldı.

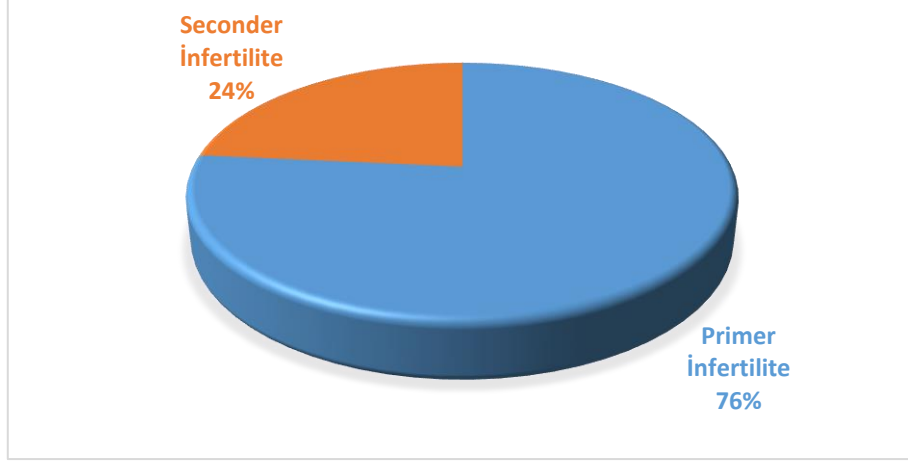
6. BULGULAR

Çalışmamıza 2016-2018 yılları arasında Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinden infertilite tanısı alan 426 erkek birey dahil edildi. Sigara ve alkol kullanımının durumlarına bağlı olarak oluşturulan çalışma grupları arasında korelasyonun tam olarak sağlanabilmesi için tüm bireylerde çalışmaya dahil edilme kriterleri belirlenerek uygulandı. İnfertil bireylere dair hastalarına ilişkin bazı demografik ve hormonal özelliklerine ait minimum, maksimum ve ortalama değerler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. IVF hastalarına ait demografik ve hormonal veriler

	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama
Kadın yaşı (426)	20	42	31,45±3,2
Erkek yaşı (426)	20	50	33,44±4,65
VKİ	13,04	40,7	25,42±4,42
İnfertilite Süresi (ay)	12	280	85,92
TSH	0,17	19,81	4,8

Çalışmaya dahil edilen hastaların %76'sinde primer infertilite görülürken, hastaların %24'ünün sekonder infertiliteye sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların primer ve sekonder infertilite karşılaştırmalı oranları Şekil '4de verilmiştir.



Şekil 4. Çalışma grubunda primer ve sekonder infertilite dağılımı

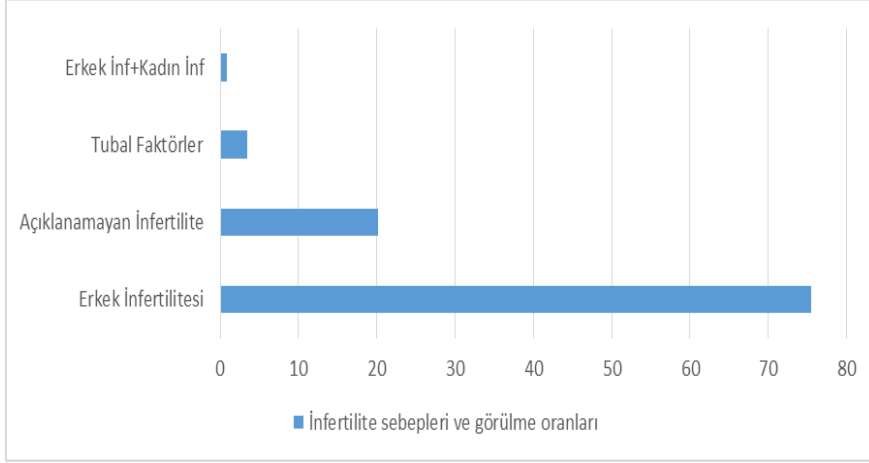
Çalışmaya dahil edilen bireylerin sigara ve alkol kullanımına bağlı olarak primer ve seconder infertilite dağılımında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma grubunda alkol ve sigara kullanımına bağlı primer ve sekonder infertilite dağılımı

İnfertilite Çeşidi	Primer inf.	Sekonder inf.
Alkol ve sigara kullananlar	%75	%25
Alkol ve sigara kullanmayanlar	%75,8	%24,2

$$\chi^2 = 0,007 \text{ p}=0,932$$

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda görülen infertilite nedenleri değerlendirildiğinde; çiftlerde en çok erkek infertilitesine görüldüğü en az görülen infertilite sebebinin ise kadın ve erkek infertilitesinin birlikte bulunması olduğu tespit edilmiş ve şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: İnfertilite sebepleri ve görülme oranları

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm erkek bireylere ait varikozel görülme Şekil 6'da belirtildiği gibidir.



Şekil 6. Çalışma grubunda varikozel görülme oranları

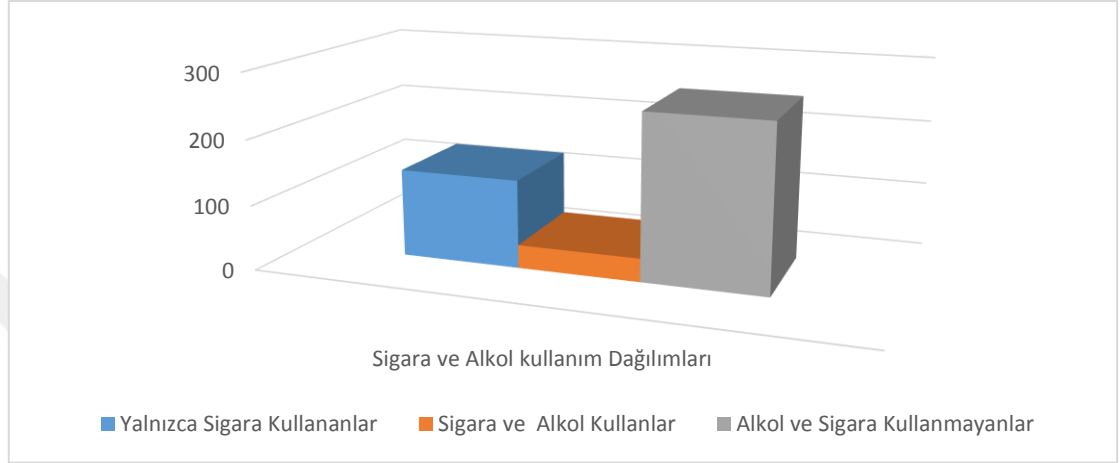
Bunula birlikte çalışmamıza dahil ettiğimiz bireyler arasında alkol ve sigara kullanan bireylerin diğer bireylere göre varikozel görülme oranı arasında anlamlı bir fark bulunamadığı tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo.6 Alkol ve sigara kullanıcılarının varikozel dağılımı

VARIKOSEL	Var	Yok
Alkol ve sigara kullananlar	%5,6	%94,4
Alkol ve sigara kullanmayanlar	%15,8	%84,2

$\chi^2 = 3,133$ $p=0,077$

Çalışmamıza dahil edilen hastaların alkol ve sigara kullanım dağılımı şekil 7’de gösterilmiştir. 426 infertil bireyden oluşan çalışma grubumuzda 136 erkek bireyin sigara kullanıcısı, 36 bireyin ise düzenli olarak hem alkol hemde sigara kullanmakta olduğu gösterilmiştir.



Şekil 7: Alkol ve sigara kullanım dağılımı

Çalışmamız kapsamında alkol kullanan ve kullanmayan bireylerin FSH değerleri, sperm sayısı, sperm hacmi, sperm hareketliliği, yıkama sonrası sperm sayıları, lökosit miktarları gibi değişkenleri ile ilgili ortalama ve standart sapma değerleri bağımsız iki grup ortalamasını test eden Student t testi ile karşılaştırıldı. Farklılığın istatistiksel olarak önemli bulunan değişkenleri sırasıyla FSH ($p=0,012$) sperm hızı ($p=0,047$) ve YKS ($p=0,01$) olarak bulunmuştur. Diğer değişken ortalamalarının arasında farklılığın önemli olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Alkol ve sigara kullanıcılarına ait sperm parametreleri değişimleri

Alkol ve Sigara Kullanımı	Var X ±SD	Yok X ±SD	t	p
FSH	7,050±3,380	5,87±2,00	2,524	0,012*
SPERMHACMİ	3,282±1,859	3,269± 2,169	0,036	0,972
HIZLI	28,371± 19,392	22,424±16,530	1,995	0,047*
YAVAŞ	5,914 ± 2,737	6,152 ± 5,019	-0,276	0,783
YERİNDE HAREKETLİ	2,963± 2,261	2,721±2,129	0,551	0,582
DURAN	63,571± 19,835	69,435± 18,007	-1,819	0,70
NORMAL	3,882± 2,590	3,381± 6,450	0,449	0,654
BAŞ	83,764±5,527	81,950±11,463	0,912	0,363
BOYUN	6,088± 3,423	7,413± 7,849	-0,974	0,331
KUYRUK	6,264 ± 3,165	7,419 ± 5,625	-1,117	0,240
YKS	2,030 ± 1,131	1,663 ± 0,515	3,371	0,01*
LÖKOSİT	2,000 .	2,862± 2,702	-0,314	0,756

Çalışmamız kapsamında sigara kullanan ve kullanmayan bireylerin FSH değerleri, sperm sayısı, sperm hacmi, sperm hareketliliği, yıkama sonrası sperm sayıları, lökosit miktarları gibi değişkenleri ile ilgili ortalama ve standart sapma değerleri bağımsız iki grup ortalamasını test eden Student t testi ile karşılaştırıldı. Farklılığın istatistiksel olarak önemli bulunan değişken sperm hacmi ($p= 0,012$) olarak bulunmuştur. Diğer değişken ortalamalarının arasında farklılığın önemli olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). (Tablo 8).

Tablo 8: Sigara Kullanıcılarına ait Sperm Parametreleri Değişimleri

Sigara kullanımı	Sigara kullanan X ±SD	Sigara kullanmayan X ±SD	t	p
FSH	5,919± 2,195	6,004± 2,137	0,335	0,738
SEMEN HACMİ	3,022± 1,702	3,966± 1,863	2,782	0,012**
HIZLI	21,264±14,031	24,540±14,237	2,211	0,22
YAVAŞ	6,130±5,456	6,130±4,332	-0,001	0,999
YERİNDE HAREKETLİ	2,763± 2,162	2,736±2,130	0,098	0,922
DURAN	70,311±16,146	67,7804±19,698	1,353	0,177
NORMAL	2,698±2,779	4,024±7,937	2,070	0,39
BAŞ	82,952±9,308	81,427±12,300	1,330	0,184
BOYUN	6,929±5,005	7,592±9,143	0,845	0,395
KUYRUK	7,349±5,690	7,286±5,269	0,111	0,912
YKS	1,732±0,521	1,668±0,662	1,015	0,311
LÖKOSİT	2,846±2,609	2,823±2,777	0,023	0,982

7. TARTIŞMA

İnsan sperminin değerlendirilmesinde kullanılan referans aralıkları ve laboratuvar yöntemlerindeki değişiklikler sebebiyle sigara ve alkol kullanımı ile semen kalitesi arasında ilişkinin aydınlatılması gerekmektedir (Borgerding & Klus, 2005). Bu tez çalışmasında sigara ve alkol kullanımının sperm üzerinde etkisini retrospektif olarak değerlendirdik.

Kemirgenler üzerine yapılan çalışmalarda sigara kullanımı sonucu kemirgenlerde DNA hasarı ve testiküler sitotokisitede oldukça önem taşıyan benzo(a)pirenin birikimi gösterilmiştir (Valenti et al., 2013).

Esakky ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sigara dumanına yoğun maruz kalan testislerde aril hidrokarbonun reseptörünün (Ahr) ifadesini önemli ölçüde azaldığı Fas, FasL BCL2 ve aktive kaspaz-3 proteinlerinin ekspresyon seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. (Esakky et al., 2016)

Ahr'ın azaltılmış ekspresyonu, germ hücrelerinin polisiklik aromatik hidrokarbonlara duyarlılığını arttırırken, kalan proteinlerin tümü, ekstrinsik (FAS, FASL) veya mitokondriyal süreçlerle (BCL, kaspaz-3) apoptozise neden olmaktadır. (Pasqualotto et al., 2008).

Sigara dumanına maruz kalmada sıçanlarda spermatogenez ve sperm olgunlaşması üzerinde, sorbitol dehidrojenaz ve laktat dehidrojenaz aktivitesinin bozulduğu bildirilmiştir (Abdul-Ghani, Qazzaz, Dabdoub, Muhammad, & Abdul-Ghani, 2014). Daha önemlisi, testislerin histomorfolojik değişiklikleri, sigara dumanına maruz kalan sıçanlarda epididimal spermatozoa ve sperm DNA hasarındaki anormalliklerin belirgin olarak arttığı gözlenmiştir (La Maestra, De Flora, & Micale, 2015). Hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda nikotin, sıçan Leydig hücrelerinde sperm motilitesinin ve apoptoz indüksiyonunun doğrudan bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir (Kim et al., 2005).

Sigara dumanına maruz bırakılan farelerde ayrıca ERK1 / 2, nükleer faktör-κB ve spermatogenezde rol oynayan çeşitli protein kinazlar da dahil olmak üzere hücre sinyal yolu ağlarında değişiklikler görülmüştür; ayrıca, modifiye edilmiş DNA metilasyon paternleri, PEBP1 geni için transkripsiyon başlangıç bölgelerinin yakınında gözlenmiştir. PEBP1 ekspresyonu, insanlarda C-Raf, MAP2K1 ve MAPK1 ile etkileştiği gösterilen bir

protein olan fosfatidiletanolamin-bağlayıcı protein 1'in üretimiyle sonuçlanmaktadır [(Yeung et al., 2000)] giderek artan nikotin konsantrasyonlarına maruz kalan yetişkin sıçanlarda bu yolak etkilenir ve sperm sayısında ve motilitesinde önemli bir azalmaya neden olur (Aprioku & Ugwu, 2016). Bozulmuş testiküler fonksiyon, aynı zamanda, testosteron düzeylerinde de anlamlı bir düşüşe işaret etmektedir (Oyeyipo, Raji, & Bolarinwa, 2013) ancak bu bulguların insanlarda ve kemirgenlerde geçerli olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Diğer taraftan sigarayı bırakma sonucu, uzun süreli erkek içicilerde cinsel sağlık endekslerini değiştirdiği gösterilmiştir ve hayvan modellerinde bulgulamaya dayalı olarak sperm parametrelerini iyileştirebildiği bildirilmiştir (Harte & Meston, 2012). Bununla birlikte, günümüze kadar, sigara bırakmayı takiben erkek fertilitesinde gerçek iyileşmeler hakkında kesin bir kanıt elde edilmemiştir (Oyeyipo, Raji, Emikpe, & Bolarinwa, 2011).

Yakın zamanda yapılan genom çalışmaları, sigara içenlerde 95 bölgenin metilasyon profilinde değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur (Shenker et al., 2013). Sigara ile ilgili DNA hasarı ve metilasyon paternleri, dolaylı sistemik maruziyet nedeniyle direkt olarak maruz kalmayanlar bireylerin bazı dokularında gözlenmiştir (Cui, Jing, Wu, Wang, & Li, 2016). DNA adduktları ve DNA hasarı sperm parametreleriyle, çoğunlukla konsantrasyon ve motilite ile ters orantılıdır ve her ikisi de ovum tarafından tamir edilme şansı az olan zigota gönderilir (Harlev, Agarwal, Gunes, Shetty, & du Plessis, 2015). Sperm DNA fragmentasyonu ayrıca artmış spontan abortus oranları (Agarwal et al., 2016) ile bağlantılıdır ve bu nedenle yardımcı üreme teknikleri uygulanan deneklerde dikkatle değerlendirilmelidir. Tütün tüketiminden kaynaklanan oksidatif DNA hasarı (Loft et al., 2003) ve daha yüksek kadmiyum seviyeleri (Schou, Molbak, Schnor, Gronbaek, & Tolstrup, 2017) benzer şekilde doğurganlık ile ilişkilidir ve bu da çiftler için hamileliğin daha uzun sürmesine neden olur (Oyeyipo, Maartens, & du Plessis, 2014).

Sigara kullanmanın sperm kreatin kinaz aktivitesini azaltmakta olduğu ve buna bağlı olarak sperm motilitesini ve enerji homeostazisini bozduğu gösterilmiştir. (Ghaffari & Rostami, 2013). *In vitro* çalışmalar dahilinde, olası suçlular olarak nikotin, kotinin ve kadmiyum olarak göstermiştir; *in vivo* olarak, hem sigara içme süresi hem de günde sigara içilen sigara miktarının, sperm içindeki kreatin kinaz aktivitesini azaltabildiği bildirilmiştir (Sofikitis et al., 2000). Sigara içmenin intrauterin inseminasyon sonuçlarını

olumsuz etkilediği ve sperm kromatin kondansasyon oranını düşürdüğü gösterilmiştir(İrez ve ark., 2013).

Klinik ve deneysel çalışmalar, alkol tüketimini, erkek infertilitesi için potansiyel bir risk faktörü olarak incelemiş ve hem testosteron metabolizması hem de spermatogenez üzerinde doğrudan bir etkiye neden olduğunu bildirmiştir. Alkol ve fertilité arasındaki bağlantı 1985 yılında ilk kez araştırılmış seminal sıvı örneklerinin analizi ve alkol bağımlılığı sendromlu 20 erkeğin hormonal değerlendirmesi, kronik alkoliklerde testosteron düzeylerinin, seminal sıvı hacminin ve sperm konsantrasyonunun kontrollere göre anlamlı düzeyde azaldığını gösterilmiştir (Kucheria et al., 1985).

Daha sonra, prospektif otopsi çalışmasında, ağır alkol içicilerin önemli bir yüzdesinin tam spermatogenez arrest olduğu ve ağır içicilerin ortalama testiküler ağırlığının kontrollerle karşılaştırıldığında hafif fakat anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (J. T. Pajarinen & Karhunen, 1994). 2005 yılında Muthusami ve ark., kronik alkoliklerde FSH, LH ve E2 düzeylerinde anlamlı bir artış saptarken, testosteron düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmanın sonuçlarında semen hacmi, sperm sayısı, motilite ve morfolojik olarak normal sperm sayısının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (Muthusami & Chinnaswamy, 2005). 2011 yılında 57 çalışma ve 29.914 denek içeren bir meta-analizde alkol ile sperm hacmi, sperm morfolojisi ve sperm motilitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Li et al., 2011).

Bu nedenle, kronik ve yüksek dozda alkol alımı, erkek üreme hormonları ve semen kalitesi üzerinde zararlı bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Tersine, ölçülü düzeylerde alkol alımının etkisi ise günümüzde hala tartışılmaktadır.

Jensen ve ark. 8344 sağlıklı erkekte, orta derecede alkol alımının (medyan haftalık alım 8 ünite), sağlıklı erkeklerde semen kalitesi ile ters orantılı olmadığı, daha yüksek serum testosteron düzeyleri ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (Jensen et al., 2014). Ayrıca, kronik alkol tüketimi, doğurganlığı akut alkol tüketiminden daha fazla etkilemektedir. Hansen ve ark. 347 erkek arasında kesitsel bir çalışmada alkol alımı, semen kalitesi ve üreme hormonlarının son 5 günü arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmada alkol alımının genelde semen karakteristiğinin bozulmasıyla ilişkili, ancak tutarlı bir doz yanıtı paterni olmadığını bildirmiştir. 5 gün içinde daha yüksek alkol alımında daha düşük sperma özelliklerine ve daha yüksek östradiol / testosteron oranına doğru bir hormonal kayma eğilimi olduğunu göstermiştir. Alkol tüketiminin

zamanlamasının önemi de Condorelli ve ark. Tarafından ılımlı alkol kullananların sperma ve hormonal parametrelerini retrospektif olarak değerlendirmiş ve ara sıra içenleri günlük içenler ile karşılaştırdıkları çalışmalarının sonucunda, "günlük içiciler" grubuna giren infertil hastaların semen kalitesi ve hormonal özellikleri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur (Condorelli et al., 2015).

Erkek eşin haftalık bazda 20'den fazla alkol tükettiği çiftlerde hamilelik süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (Hassan & Killick, 2004) ancak daha ılımlı alkollü içecek tüketimi ile ilgili literatürde ciddi bir eksiklik bulunmaktadır. Alkolün doğurganlık üzerindeki zararı ile ilgili mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Close ve ark., mevcut ağır alkol kullananların, seminal sıvıda, kullanmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek lökosit konsantrasyonlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve çok değişkenli bir modelde çoklu madde maruziyetleri kontrol edildikten sonra, alkol kullanıcıları seminal sıvıda sadece lökositlerde artış eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (Close et al., 1990).

Alkol tüketiminin sıklıkla testiküler hasara neden olabilecek β -endorfin düzeylerindeki artışla ilişkili olduğu ve sperm apoptozunu indüklediği bilinmektedir ayrıca, deneysel bir çalışma, erişkin ve pubertal erkek sıçanlarda nalokson ve naltrekson ile yapılan tedavinin alkol ile indüklenen testosteron inhibisyonunu önleyebileceğini göstermiştir (Gianoulakis, 1990). Apoptoz, spermatozoal kromatin bozuklukları için sorumlu faktörlerden biridir. Birkaç çalışma, etanol tüketiminin çekirdek olgunluğu ve spermatozoanın DNA bütünlüğünü bozduğunu göstermiştir. Talebi ve arkadaşları, etanol tüketiminin sıçanların kauda epididiminden aspire edilen spermatozoaların sperm parametreleri ve kromatin bütünlüğü üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, etanol tüketen sıçanların sperm progresif ve progresif olmayan motilitesinin ve nükleer olgunluk ve DNA bütünlüğü değişimine kontrol hayvanları ile kıyasla önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuştur (Talebi, Sarcheshmeh, Khalili, & Tabibnejad, 2011).

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), DNA reaktif metabolitlerine aktive olduklarında DNA eklentileri oluşturabilen, çevrede bulunan her yerde bulunan kirleticilerdir. DNA eklentilerinin ölçümü, çevresel kirleticiler tarafından tetiklenen DNA hasarının yaygın olarak kullanılan bir işaretçisidir.

Gaspari ve arkadaşları spermalarında morfolojik anormallikleri olan 182 erkekte (PAH) -DNA adduktları ile ilgili verileri değerlendirmiş; günlük alkol tüketimi ile spermde PAH-DNA adduktları arasında anlamlı negatif ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir (Gaspari et al., 2003). Benzer şekilde, Rossi ve meslektaşları artan alkol tüketiminin fertilizasyon başarısızlığı ve her iki partnerin haftada 4 üniteden daha fazla içtiği çiftlerde% 21'lik bir düşüş ile azalan canlı doğum oranları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Rossi et al., 2011).Bu çalışmaların aksine, Horak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, alkol kullanımı ile sperm DNA fragmentasyon arasında korelasyon bulunmamıştır (Horak, Polanska, & Widlak, 2003).

Son olarak, genetik arka planın, alkolün spermatogenez üzerindeki etkisini modüle edebileceği düşünülmektedir. Glutasyon S-transferaz (GST) -M1 genotipi, testiküler seviyedeki doğrudan mekanizmanın, alkol kaynaklı spermatogenez bozuklukları yoluyla daha fazla miktarda ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda infertil erkeklerde alkol ve sigara kullanımına bağlı olarak semen analiz sonuçlarının değerlendirilmesi gerçekleştirildi.

Sigara ve alkol bağımlılığının insan sağlığı ve üzerine bilinen bir çok olumsuz etkisi bulunmaktadır. Günümüzde artış gösteren bağımlılık türlerinin fertilité üzerinde negatif etkiler yarattığı bilinmektedir. Dünya üzereninde en yaygın kullanılan ve erişimi en kolay gerçekleşen tütün ürünlerinden sigaranın gerek tek başına kullanımı gerek alkol kullanımında eşlik edilmesi sonucu semen analizinde kullanılan parametrelerde değişiklik yarattığı düşünülmektedir.

Araştırmamızın boyunca ; infertilite tedavisi için başvuran çiftlerden erkek eşlere ait yaş, vücut kütle indeksi, infertilite süresi ve şekli, sigara ve alkol kullanımı ile ilgili bilgiler taranırken, erkek bireylerin varikosel öyküsü, kronik rahatsızlıkları ve geçirdiği operasyonlar kayıt altına alındı. Üroloji konsültasyonu yapılarak hormonal değerlendirme, sperm sayısı, hacmi, motilitesi gibi semen analizi parametreleri değerlendirildi. Bu veriler kapsamında;

1. Alkol ve sigara kullanıcısı bireyler ile alkol ve sigara kullanıcısı olmayan bireyler arasında FSH, sperm hızı ve YKS arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı.
- 2.Sonuçlarımız alkol ve sigara birlikte kullanımının FSH değeri, sperm hızı, YKS üzerinde anlamlı şekilde azalma gösterdiğini kanıtlamaktadır.
3. Sadece sigara kullanan bireyler ile sigara kullanıcısı olmayan bireyler arasında sperm hacmi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olduğu görüldü.
- 4.Sonuçlarımız sigara kullanımının sperm hacmi üzerinde anlamlı bir azalış meydana getirdiğini göstermektedir.
- 5.. Vücut kitle indeksi ile sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
6. İnfertilite süresi ve infertilite şekli ile sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.
- 7.Sperm morfolojisi ile sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında, bir sonraki aşamada, aynı parametrelerin farklı protokollerdeki ilişkisi karşılaştırılabilir. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen verilerin, daha fazla örnekle yapılacak daha kapsamlı çalışmalara zemin oluşturacağına inanmaktayız.

9.KAYNAKLAR

- Abdul-Ghani, R., Qazzaz, M., Dabdoub, N., Muhammad, R., & Abdul-Ghani, A. S. (2014). Studies on cigarette smoke induced oxidative DNA damage and reduced spermatogenesis in rats. *J Environ Biol*, 35(5), 943-947.
- Agaku, I. T., King, B. A., Dube, S. R., Centers for Disease, C., & Prevention. (2014). Current cigarette smoking among adults - United States, 2005-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 63(2), 29-34.
- Agarwal, A., Majzoub, A., Esteves, S. C., Ko, E., Ramasamy, R., & Zini, A. (2016). Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol*, 5(6), 935-950. doi:10.21037/tau.2016.10.03
- Aprioku, J. S., & Ugwu, T. C. (2016). Tobacco smoke exposure induces irreversible alteration of testicular function in prepubertal rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 27(6), 577-584. doi:10.1515/jbcpp-2015-0153
- Arafa, M., Agarwal, A., Al Said, S., Majzoub, A., Sharma, R., Bjugstad, K. B., . . . Elbardisi, H. (2018). Semen quality and infertility status can be identified through measures of oxidation-reduction potential. *Andrologia*, 50(2). doi:10.1111/and.12881
- Asare-Anane, H., Bannison, S. B., Ofori, E. K., Ateko, R. O., Bawah, A. T., Amanquah, S. D., . . . Ziem, J. B. (2016). Tobacco smoking is associated with decreased semen quality. *Reprod Health*, 13(1), 90. doi:10.1186/s12978-016-0207-z
- Baska, K. M., Manandhar, G., Feng, D., Agca, Y., Tengowski, M. W., Sutovsky, M., . . . Sutovsky, P. (2008). Mechanism of extracellular ubiquitination in the mammalian epididymis. *J Cell Physiol*, 215(3), 684-696. doi:10.1002/jcp.21349
- Borgerding, M., & Klus, H. (2005). Analysis of complex mixtures--cigarette smoke. *Exp Toxicol Pathol*, 57 Suppl 1, 43-73.
- Brousse, G., Geneste-Saelens, J., Cabe, J., & Cottencin, O. (2018). [Alcohol and emergencies]. *Presse Med*. doi:10.1016/j.lpm.2018.06.001
- Calogero, A., Polosa, R., Perdichizzi, A., Guarino, F., La Vignera, S., Scarfia, A., . . . Vicari, E. (2009). Cigarette smoke extract immobilizes human spermatozoa and induces sperm apoptosis. *Reprod Biomed Online*, 19(4), 564-571.
- Close, C. E., Roberts, P. L., & Berger, R. E. (1990). Cigarettes, alcohol and marijuana are related to pyospermia in infertile men. *J Urol*, 144(4), 900-903.

- Condorelli, R. A., Calogero, A. E., Vicari, E., & La Vignera, S. (2015). Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. *Andrologia*, *47*(4), 368-379. doi:10.1111/and.12284
- Cui, X., Jing, X., Wu, X., Wang, Z., & Li, Q. (2016). Potential effect of smoking on semen quality through DNA damage and the downregulation of Chk1 in sperm. *Mol Med Rep*, *14*(1), 753-761. doi:10.3892/mmr.2016.5318
- D'Souza, M. S., & Markou, A. (2011). Neuronal mechanisms underlying development of nicotine dependence: implications for novel smoking-cessation treatments. *Addict Sci Clin Pract*, *6*(1), 4-16.
- Davar, R., Sekhavat, L., & Naserzadeh, N. (2012). Semen parameters of non-infertile smoker and non-smoker men. *J Med Life*, *5*(4), 465-468.
- Dawson, D. A., Li, T. K., & Grant, B. F. (2008). A prospective study of risk drinking: at risk for what? *Drug Alcohol Depend*, *95*(1-2), 62-72. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.12.007
- Dohle, G. R., Colpi, G. M., Hargreave, T. B., Papp, G. K., Jungwirth, A., Weidner, W., & Infertility, E. A. U. W. G. o. M. (2005). EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol*, *48*(5), 703-711. doi:10.1016/j.eururo.2005.06.002
- Dunson, D. B., Baird, D. D., & Colombo, B. (2004). Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol*, *103*(1), 51-56. doi:10.1097/01.AOG.0000100153.24061.45
- Esakky, P., Hansen, D. A., Drury, A. M., Felder, P., Cusumano, A., & Moley, K. H. (2016). Paternal exposure to cigarette smoke condensate leads to reproductive sequelae and developmental abnormalities in the offspring of mice. *Reprod Toxicol*, *65*, 283-294. doi:10.1016/j.reprotox.2016.08.017
- Fisch, H., Ikeguchi, E. F., & Goluboff, E. T. (1996). Worldwide variations in sperm counts. *Urology*, *48*(6), 909-911.
- Fuks, A. B., Jones, P. C., Michaeli, Y., & Bimstein, E. (1991). Pulp response to collagen and glutaraldehyde in pulpotomized primary teeth of baboons. *Pediatr Dent*, *13*(3), 142-150.
- Gaspari, L., Chang, S. S., Santella, R. M., Garte, S., Pedotti, P., & Taioli, E. (2003). Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in human sperm as a marker of DNA damage and infertility. *Mutat Res*, *535*(2), 155-160.
- Ghaffari, M. A., & Rostami, M. (2013). The effect of cigarette smoking on human sperm creatine kinase activity: as an ATP buffering system in sperm. *Int J Fertil Steril*, *6*(4), 258-265.

- Gianoulakis, C. (1990). Characterization of the effects of acute ethanol administration on the release of beta-endorphin peptides by the rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol*, *180*(1), 21-29.
- Hakim, R. B., Gray, R. H., & Zacur, H. (1998). Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril*, *70*(4), 632-637.
- Hansen, M. L., Thulstrup, A. M., Bonde, J. P., Olsen, J., Hakonsen, L. B., & Ramlau-Hansen, C. H. (2012). Does last week's alcohol intake affect semen quality or reproductive hormones? A cross-sectional study among healthy young Danish men. *Reprod Toxicol*, *34*(3), 457-462. doi:10.1016/j.reprotox.2012.06.004
- Harlev, A., Agarwal, A., Gunes, S. O., Shetty, A., & du Plessis, S. S. (2015). Smoking and Male Infertility: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health*, *33*(3), 143-160. doi:10.5534/wjmh.2015.33.3.143
- Harte, C. B., & Meston, C. M. (2012). Association between smoking cessation and sexual health in men. *BJU Int*, *109*(6), 888-896. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10503.x
- Hassa, H., Yildirim, A., Can, C., Turgut, M., Tanir, H. M., Senses, T., & Sahin-Mutlu, F. (2006). Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol*, *33*(1), 19-22.
- Hassan, M. A., & Killick, S. R. (2004). Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*, *81*(2), 384-392. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.06.027
- Horak, S., Polanska, J., & Widlak, P. (2003). Bulky DNA adducts in human sperm: relationship with fertility, semen quality, smoking, and environmental factors. *Mutat Res*, *537*(1), 53-65.
- Howards, S. S. (1995). Treatment of male infertility. *N Engl J Med*, *332*(5), 312-317. doi:10.1056/NEJM199502023320507
- Huang, Y. Y., Kandel, E. R., & Levine, A. (2008). Chronic nicotine exposure induces a long-lasting and pathway-specific facilitation of LTP in the amygdala. *Learn Mem*, *15*(8), 603-610. doi:10.1101/lm.975308
- Jensen, T. K., Gottschau, M., Madsen, J. O., Andersson, A. M., Lassen, T. H., Skakkebaek, N. E., . . . Jorgensen, N. (2014). Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open*, *4*(9), e005462. doi:10.1136/bmjopen-2014-005462
- Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G., . . . European Association of Urology Working Group on Male, I. (2012). European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*, *62*(2), 324-332. doi:10.1016/j.eururo.2012.04.048

- İrez, T., Ocal, P., İdil, M., Kaleli, S., Uyar, Y., Sahmay, S., Effects of smoking cigarette on intrauterine insemination outcomes. *Basic Clin.Sciences* 2013;2,20-24
- Kim, K. H., Joo, K. J., Park, H. J., Kwon, C. H., Jang, M. H., & Kim, C. J. (2005). Nicotine induces apoptosis in TM3 mouse Leydig cells. *Fertil Steril*, 83 Suppl 1, 1093-1099. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.12.013
- Kolesnikova, L. I., Kolesnikov, S. I., Kurashova, N. A., & Bairova, T. A. (2015). [Causes and Factors of Male Infertility]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*(5), 579-584.
- Kucheria, K., Saxena, R., & Mohan, D. (1985). Semen analysis in alcohol dependence syndrome. *Andrologia*, 17(6), 558-563.
- Kunzle, R., Mueller, M. D., Hanggi, W., Birkhauser, M. H., Drescher, H., & Bersinger, N. A. (2003). Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*, 79(2), 287-291.
- La Maestra, S., De Flora, S., & Micale, R. T. (2015). Effect of cigarette smoke on DNA damage, oxidative stress, and morphological alterations in mouse testis and spermatozoa. *Int J Hyg Environ Health*, 218(1), 117-122. doi:10.1016/j.ijheh.2014.08.006
- Lewin, A., Gonen, O., Orvieto, R., & Schenker, J. G. (1991). Effect of smoking on concentration, motility and zona-free hamster test on human sperm. *Arch Androl*, 27(1), 51-54.
- Li, Y., Lin, H., Li, Y., & Cao, J. (2011). Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril*, 95(1), 116-123. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.031
- Li, Y., Lin, H., Ma, M., Li, L., Cai, M., Zhou, N., . . . Cao, J. (2009). Semen quality of 1346 healthy men, results from the Chongqing area of southwest China. *Hum Reprod*, 24(2), 459-469. doi:10.1093/humrep/den399
- Loft, S., Kold-Jensen, T., Hjollund, N. H., Giwercman, A., Gyllemborg, J., Ernst, E., . . . Bonde, J. P. (2003). Oxidative DNA damage in human sperm influences time to pregnancy. *Hum Reprod*, 18(6), 1265-1272.
- Muthusami, K. R., & Chinnaswamy, P. (2005). Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril*, 84(4), 919-924. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.04.025
- Nordkap, L., Carlsen, E., Fedder, J., & Jorgensen, N. (2012). [Male infertility]. *Ugeskr Laeger*, 174(41), 2444-2448.
- Oyeyipo, I. P., Maartens, P. J., & du Plessis, S. S. (2014). In vitro effects of nicotine on human spermatozoa. *Andrologia*, 46(8), 887-892. doi:10.1111/and.12169

- Oyeyipo, I. P., Raji, Y., & Bolarinwa, A. F. (2013). Nicotine alters male reproductive hormones in male albino rats: The role of cessation. *J Hum Reprod Sci*, 6(1), 40-44. doi:10.4103/0974-1208.112380
- Oyeyipo, I. P., Raji, Y., Emikpe, B. O., & Bolarinwa, A. F. (2011). Effects of nicotine on sperm characteristics and fertility profile in adult male rats: a possible role of cessation. *J Reprod Infertil*, 12(3), 201-207.
- Ozgun, K., Isikoglu, M., Seleker, M., & Donmez, L. (2005). Semen quality of smoking and non-smoking men in infertile couples in a Turkish population. *Arch Gynecol Obstet*, 271(2), 109-112. doi:10.1007/s00404-003-0572-z
- Pajarinen, J., Karhunen, P. J., Savolainen, V., Lalu, K., Penttila, A., & Laippala, P. (1996). Moderate alcohol consumption and disorders of human spermatogenesis. *Alcohol Clin Exp Res*, 20(2), 332-337.
- Pajarinen, J. T., & Karhunen, P. J. (1994). Spermatogenic arrest and 'Sertoli cell-only' syndrome--common alcohol-induced disorders of the human testis. *Int J Androl*, 17(6), 292-299.
- Pappas, R. S. (2011). Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke: inflammation and sensitization. *Metallomics*, 3(11), 1181-1198. doi:10.1039/c1mt00066g
- Pappas, R. S., Fresquez, M. R., Martone, N., & Watson, C. H. (2014). Toxic metal concentrations in mainstream smoke from cigarettes available in the USA. *J Anal Toxicol*, 38(4), 204-211. doi:10.1093/jat/bku013
- Pasqualotto, F. F., Sobreiro, B. P., Hallak, J., Pasqualotto, E. B., & Lucon, A. M. (2006). Cigarette smoking is related to a decrease in semen volume in a population of fertile men. *BJU Int*, 97(2), 324-326. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05906.x
- Pasqualotto, F. F., Umezu, F. M., Salvador, M., Borges, E., Jr., Sobreiro, B. P., & Pasqualotto, E. B. (2008). Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*, 90(2), 278-283. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.02.123
- Ramlau-Hansen, C. H., Toft, G., Jensen, M. S., Strandberg-Larsen, K., Hansen, M. L., & Olsen, J. (2010). Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. *Hum Reprod*, 25(9), 2340-2345. doi:10.1093/humrep/deq140
- Ricci, E., Al Beitawi, S., Cipriani, S., Candiani, M., Chiaffarino, F., Vigano, P., . . . Parazzini, F. (2017). Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 34(1), 38-47. doi:10.1016/j.rbmo.2016.09.012
- Rossi, B. V., Berry, K. F., Hornstein, M. D., Cramer, D. W., Ehrlich, S., & Missmer, S. A. (2011). Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*, 117(1), 136-142. doi:10.1097/AOG.0b013e31820090e1

- Saleh, R. A., Agarwal, A., Sharma, R. K., Nelson, D. R., & Thomas, A. J., Jr. (2002). Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*, 78(3), 491-499.
- Sansone, A., Di Dato, C., de Angelis, C., Menafrà, D., Pozza, C., Pivonello, R., . . . Gianfrilli, D. (2018). Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 16(1), 3. doi:10.1186/s12958-018-0320-7
- Schou, A. L., Molbak, M. L., Schnor, P., Gronbaek, M., & Tolstrup, J. S. (2017). Alcohol consumption, smoking and development of visible age-related signs: a prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health*, 71(12), 1177-1184. doi:10.1136/jech-2016-208568
- Sepaniak, S., Forges, T., Gerard, H., Foliguet, B., Bene, M. C., & Monnier-Barbarino, P. (2006). The influence of cigarette smoking on human sperm quality and DNA fragmentation. *Toxicology*, 223(1-2), 54-60. doi:10.1016/j.tox.2006.03.001
- Sharma, R., Harlev, A., Agarwal, A., & Esteves, S. C. (2016). Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol*, 70(4), 635-645. doi:10.1016/j.eururo.2016.04.010
- Sharpe, R. M. (2000). Environment, lifestyle and male infertility. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 14(3), 489-503. doi:10.1053/beem.2000.0093
- Shenker, N. S., Ueland, P. M., Polidoro, S., van Veldhoven, K., Ricceri, F., Brown, R., . . . Vineis, P. (2013). DNA methylation as a long-term biomarker of exposure to tobacco smoke. *Epidemiology*, 24(5), 712-716. doi:10.1097/EDE.0b013e31829d5cb3
- Silber, S. J., Nagy, Z., Devroey, P., Tournaye, H., & Van Steirteghem, A. C. (1997). Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod*, 12(11), 2422-2428.
- Sofikitis, N., Miyagawa, I., Dimitriadis, D., Zavos, P., Sikka, S., & Hellstrom, W. (1995). Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *J Urol*, 154(3), 1030-1034.
- Sofikitis, N., Takenaka, M., Kanakas, N., Papadopoulos, H., Yamamoto, Y., Drakakis, P., & Miyagawa, I. (2000). Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro. *Urol Res*, 28(6), 370-375.
- Tayfun Uzday, Madde Bağımlılığı (2015), İstanbul Tıp Kitapevi
- Talebi, A. R., Sarcheshmeh, A. A., Khalili, M. A., & Tabibnejad, N. (2011). Effects of ethanol consumption on chromatin condensation and DNA integrity of

epididymal spermatozoa in rat. *Alcohol*, 45(4), 403-409.
doi:10.1016/j.alcohol.2010.10.005

- Taszarek, H. G., Depa-Martynow, M., Derwich, K., Pawelczyk, L., & Jedrzejczak, P. (2005). [The influence of cigarette smoking on sperm quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples]. *Przegl Lek*, 62(10), 978-981.
- Trummer, H., Habermann, H., Haas, J., & Pummer, K. (2002). The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod*, 17(6), 1554-1559.
- Valenti, D., La Vignera, S., Condorelli, R. A., Rago, R., Barone, N., Vicari, E., & Calogero, A. E. (2013). Follicle-stimulating hormone treatment in normogonadotropic infertile men. *Nat Rev Urol*, 10(1), 55-62.
doi:10.1038/nrurol.2012.234
- Yao, D. F., & Mills, J. N. (2016). Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian J Androl*, 18(3), 410-418.
doi:10.4103/1008-682X.175779
- Yeung, K., Janosch, P., McFerran, B., Rose, D. W., Mischak, H., Sedivy, J. M., & Kolch, W. (2000). Mechanism of suppression of the Raf/MEK/extracellular signal-regulated kinase pathway by the raf kinase inhibitor protein. *Mol Cell Biol*, 20(9), 3079-3085.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., . . . World Health, O. (2009). International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*, 92(5), 1520-1524. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.009
- Zenzes, M. T. (2000). Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update*, 6(2), 122-131.
- Zinaman, M. J., Brown, C. C., Selevan, S. G., & Clegg, E. D. (2000). Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *J Androl*, 21(1), 145-153.

10.ETİK KURUL KARARI

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

26.04.2017

Sayın: Göksun Demirel

Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu yapılan inceleme sonucunda “İnfertil erkeklerde alkol ve sigara kullanımına bağlı olarak semen analiz sonuçlarının değerlendirilmesi” isimli araştırmanızın kurulumuzun 26/04/2017 tarihli toplantısında etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr. Tülay İrez



**T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

Tarih:26.04.2017 Toplantı Sayısı:5	Karar No: 2017/5-4 Araştırmacı Göksun Demirel'nin planladığı "İnfertil erkeklerde alkol ve sigara kullanımına bağlı olarak semen analiz sonuçlarının değerlendirilmesi" konulu araştırma incelendi, yapılan inceleme sonucunda araştırmanın etik yönden uygun olduğuna karar verildi.
---------------------------------------	--

ÜYELER

Adı soyadı	Alanı	Bölümü	Katılım	İmza
Prof.Dr.Tülay İrez	Temel Tıp Bilimleri	Histoloji ve Embriyoloji	Etik kurul Başkanı	Katılmadı
Doç.Dr.Leman Şenturan	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Hemşirelik	Etik Kurul Başkan Yardımcısı	L. Şenturan
Prof.Dr.Fatma Çelik	Sağlık Bilimleri Fakültesi	Beslenme ve Diyetetik	Üye	Fatma Çelik
Doç.Dr.Şölen Himmetoğlu	Tıp Fakültesi Temel Bilimler	Tıbbi Biyokimya	Raportör	Şölen Himmetoğlu
Yrd.Doç.Dr.Ayşe Tuğba Ceyhan Duman	Eğitim Fakültesi	Zihin Engelliler	Üye	Ayşe Tuğba Ceyhan Duman
Yrd.Doç.Dr.Belen Şirinoğlu Çapan	Diş Hekimliği Fakültesi	Pedodonti	Üye	Belen Şirinoğlu Çapan

11.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Göksun	Soyadı	Demirel
Doğ.Yeri		Doğ.Tar.	
Uyruğu		TC Kim No	
Email	Goksun_karakus@hotmail.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans		
Lise		

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

İNTİHAL RAPORU

tez

ORJİNALLIK RAPORU

% 12	% 10	% 4	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	apps.who.int İnternet Kaynağı	% 2
2	www.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Andrea Sansone, Carla Di Dato, Cristina de Angelis, Davide Menafra et al. "Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility", Reproductive Biology and Endocrinology, 2018 Yayın	% 1
5	www.utd.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
8	www.geciktiricispreystag.net	

