

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

**İNSÜLİN REZİSTANSININ ERKEK
İNFERTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil Ferat ÖNCEL

**DANIŞMANLAR
Prof. Dr. Ayhan VERİT
Yrd. Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ**

**ŞANLIURFA
2011**

Halil Ferat ÖNCEL

ÜROLOJİ

UZMANLIK

ŞANLIURFA - 2011

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

**İNSÜLİN REZİSTANSININ ERKEK
İNFERTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil Ferat ÖNCEL

**DANIŞMANLAR
Prof. Dr. Ayhan VERİT
Yrd. Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ**

**ŞANLIURFA
2011**

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Ercan YENİ, Prof. Dr. Ayhan VERİT, Yrd. Doç. Dr. Murat SAVAŞ, Yrd. Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜLÜM'e; Anabilim dalında birlikte çalıştığım meslektaşlarım Dr. Adem ALTUNKOL, Dr. Mazhar UTANĞAÇ, Dr. Bülent ÇELEPKOLU, Dr. İsmail YAĞMUR, Dr. Kemal GÜMÜŞ ve Dr. Mehmet DEMİR'e; tezimin seçilme aşamasında ve hazırlanma aşamalarında her türlü yardımda bulunan sayın hocam Prof. Dr. Ayhan VERİT, Prof. Dr. Ercan YENİ ve Yrd. Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ'ye, tezim boyunca olguların temininde ve analizlerinde yardım eden Kadın Hastalıklar ve Doğum kliniğinden sayın Doç. Dr. Fatma Ferda VERİT'e, tezimin yazım ve basım aşamasında özveriyle yardım eden sayın Dr. Adem ALTUNKOL'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince çok büyük yardımlarını gördüğüm aileme, her türlü desteğiyle yanımda olan sevgili eşime ve oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	1
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	3
2.2. Erkek İnfertilitesinin Başlıca Nedenleri	4
2.3. Genital Embriyolojisi	5
2.3.1. Gonadların Gelişimi	6
2.3.2. Erkek Genital Yapıların Gelişimi	6
2.3.3. Dış Genitallerin Gelişimi	7
2.4. Erkek Üreme Fizyolojisi	9
2.4.1. Hipotalamo-Hipofizo-Gonadal Eksen	9
2.4.2. Testisler	11
2.4.2.1. Leyding Hücreleri	12
2.4.2.2. Seminifer Tübülleri	13
2.4.2.3. Sertoli Hücreleri	14
2.4.2.4. Germinal Hücreleri	15
2.5. Spermatogenez	15
2.5.1. Spermatogenezin Genetik Özellikleri	17
2.5.2. Endokrin Faktörler	18
2.5.3. Diğer Faktörler	18
2.6. İnfertil Erkeğin Değerlendirilmesi	19
2.6.1. Anamnez	20
2.6.2. Fizik Muayene	21
2.6.3. Semen Analizi	22
2.6.3.1. Semen Toplanması	22
2.6.3.2. Semen Makroskopik Değerlendirilmesi	24
2.6.3.3. Semen Mikroskopik Değerlendirilmesi	25
2.6.4. Endokrin İnceleme	29
2.6.5. Ejakulasyon Sonrası İdrarda Sperm Aranması	30
2.6.6. Radyolojik Değerlendirme	30
2.6.7. Sperm ve Semene Ait Spesifik Testler	31
2.6.8. Testis Biyopsisi	32
2.6.9. Genetik Araştırma	32
2.7. İnfertilite Tedavisi	34
2.7.1. Erkek İnfertilitesinde Medikal Tedavi	34
2.7.1.1. Spesifik Tedavi	34
2.7.1.2. Ampirik Tedavi	37
2.7.2. Erkek İnfertilitesinde Cerrahi Tedavi	40
2.7.2.1. Varikoselin Tedavisi	40
2.7.2.2. Obstruktif İnfertilitenin Tedavisi	40
2.7.3. Üremeye Yardımcı Teknikler	41

2.7.3.1. İntrauterin İnseminasyon	41
2.7.3.2. İn vitro Fertilizasyon	42
2.7.3.3. İntra Stoplazmik Sperm İnjektasyonu	42
2.8. İnsülin ve Etkisi	43
2.9. İnsülin Rezistansı	46
2.9.1. Tanım	46
2.9.2. İnsidans	46
2.9.3. Etiyopatogenez	47
2.9.3.1. Kalıtsal Faktörler	47
2.9.3.2. Edinsel Faktörler	49
2.9.4. İnsülin Rezistansının Anatomo-Patolojik Sınıflaması	50
2.9.4.1. İskelet Kasında İnsülin Rezistansı	50
2.9.4.2. Yağ Dokusunda İnsülin Rezistansı	50
2.9.4.3. karaciğerde İnsülin Rezistansı	51
2.9.5. İnsülin Rezistansının Hücre Düzeyinde Sınıflaması	51
2.9.6. İnsülin Rezistansının Ölçülmesi	56
3. GEREÇ ve YÖNTEM	60
3.1. Gereçler	60
3.2. Yöntem	61
3.3. İstatistiksel Analiz	62
4. BULGULAR	62
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	68
7. KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
ABP	Androjen Bağlayan Protein
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ASA	Anti Sperm Antikoru
ATP	Adenozin Tri Fosfat
AZF	Azoospermi Faktörü
β	Beta
BMI	Vücut Kitle İndeksi
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
CBAVD	Konjenital Bilateral Vaz Deferens Yokluğu
CIGMA	Sürekli Glikoz İnfüzyon Modeli
CPE	Korona Penetran Enzim
DHT	Dihidrotestosteron
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FABP	Yağ Asidi Balayan Protein
FABP-2	Yağ Asidi Balayan Protein 2
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
GLUT	Glikoz Taşıyıcı Protein
GH	Büyüme Hormonu
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HECT	Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
HHG	Hipotalamus-Hipofiz-Testis
hMG	İnsan Menapozal Gonadotropin
HNF	Hepatik Nükleer Faktör
HOMA	Homeostasis Değerlendirme Modeli
ICSI	İntra Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu
IgA1	İmmünglobulin A1
IFABP-2	İntestinal Yağ Asidi Bağlayan Protein 2
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IR	İnsülin Direnci
IRS	İnsülin Reseptör Substrat

IUI	Intra Uterin İnseminasyon
IVF	In Vitro Fertilizasyon
kDa	Kilo Dalton
KO	Knock Out
L	Litre
LH	Luteinize Edici Hormon
M	Molarite
Mb	Mega baz
Mg	Miligram
µg	Mikrogram
ml	Mililitre
MIF	Müllerian İnhibiting Factor
MIS	Müllerian İnhibitory Substance
µl	Mikrolitre
mM	Milimolar
µmol	Mikromol
mU	Mili Ünite
mRNA	Haberci Ribonükleik asit
mtDNA	Mitokondrial DNA
NO	Nitrik Oksit
ng	Nanogram
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
OPU	Oosit Pick Up
PgE	Prostoglandin E
PgF	Prostoglandin F
PI-3 K	Fosfoinositid 3 Kinaz
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PTH	Paratiroid Hormon
RNA	Ribo Nükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SDI	Sperm Deformite İndeksi
SCOS	Sertoli Cell Only Sendrom
SHBG	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
SRY	Y-kromozomu Seks Belirleyici Bölgesi

SOX9	SRY-box containing gene 9
T	Testosteron
TDF	Testis Farklılaştırıcı Faktör
TESE	Testikiküler Sperm Eldesi
TRUS	Trans Rektal Ultrasonografi
TNF-Alfa	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TUR-ED	Trans Üretral Rezeksiyon Ejekülatuar Kanal
TZI	Teratozoospermi İndeksi
ÜYT	Üremeye Yardımcı Teknikler
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
Yq	Y-kromozomu Uzun Kolu

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Hipotalamo-Hipofiz-Gonadal eksen	11
Şekil 2. İnsan testisinde seminifer tübüller, epididimler ve duktus deferentesler	14
Şekil 3. Spermatogenez	16
Şekil 4. Spermin morfolojik değişiklikleri	27

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. WHO 2010 semen analizi referans aralığı	23
Tablo 2. Kruger kesin kriterine göre sperm morfolojisi	28
Tablo 3. İnsülin rezistansı olan ve olmayan gruplarının klinik özellikleri	62
Tablo 4. İnsülin rezistansı olan ve olmayan gruplarının kan biyokimya değerleri ve sperm parametreleri	64

ÖZET

Öncel HF. İnsülin Rezistansının Erkek İnfertilitesi Üzerine Etkileri. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 2011.

Amaç: Çalışmamızda insülin rezistanslı erkeklerde yüksek insülin maruziyetinin semen parametreleri üzerine olası zararlı etkilerini tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2009 - Aralık 2010 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama hastanesi Üroloji polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran hastalarda yaş, evlilik süresi, vücut kitle indeksi (BMI), folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), testosteron (T), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), testis volümü, semen analizi, glikoz ve insülin değerlerine bakıldı. Homeostasis Değerlendirme Modeli (HOMA) ile insülin rezistansları (IR) hesaplandı.

Bulgular: Kriterlere uygun 68 kişi çalışmaya dahil edildi. HOMA-IR sonuçlarına bakılarak insülin rezistansı olan ve olmayan diye iki grup oluşturuldu. İnsülin rezistansı olan grubun (n=35) ortalama yaşı 31.1 ± 5.3 yıl (21-45) ve insülin rezistansı olmayan grubun (n=33) ise ortalama yaşı 29.5 ± 5.2 yıl (22-42) idi. Her iki grup arasında yaş, BMI, evlilik süresi, testiküler volüm, FSH, LH, T ve SHBG parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İnsülin rezistansı olan grupta 21 (%60) hastada sperm parametreleri kötü ve 14 (%40) hastada ise iyi idi. İnsülin rezistansı olmayan grupta 14 (%42,4) hastada sperm parametreleri kötü ve 19 (%57.6) hastada ise iyi idi. Sperm parametreleri açısından gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: İnsülin rezistansının semen parametreleri üzerinden etki ederek erkek infertilitesine yol açmadığı sonucuna varıldı. Ancak bu sonucu doğrulamak için doğum oranlarını da içeren uzun süreli takip gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelime: İnsülin direnci, erkek infertilite, HOMA-IR, semen analiz

ABSTRACT

Oncel HF, The effects of insulin resistance on male infertility. Harran University Faculty of Medicine, Department of Urology, Medical Specialization Thesis, Şanhurfa, 2011

Object: : In our study, we aimed to identify the possible harmful of the exposure of high insulin effect on semen parameters of men with insulin resistance.

Materials and Methods: Age, duration of marriage, body mass index (BMI), follicle - stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone (T), sex hormone binding globulin (SHBG), testicular volume, semen analysis, glucose and insulin values were examined in patients admitted for any reason in the Faculty of Harran University between January 2009 - December 2010. Insulin resistances (IR) were calculated by Homeostasis Model Assessment (HOMA).

Results: Sixty- eight patients agree with the criteria were included for this study. Two groups with and without insulin resistance was designed according to the results of HOMA - IR. Mean age in the insulin resistance group (n = 35) and non- insulin resistance group (n = 33) were 31.1 ± 5.3 years (21-45) and 29.5 ± 5.2 years (22-42), respectively. In terms of parameters such as BMI, duration of marriage, testicular volume, FSH, LH, T and SHBG were not important different statistically between two groups. In the group with insulin resistance, in 21 patients (60%) have poor sperm parameters, but in 14 (40%) have the best. In the group without insulin resistance, in 14 patient (42,4%) have poor sperm parameters, but in 19 (42,4%) have the best. There was no statistically significant difference in terms of sperm parameters.

Conclusion: We found that insulin resistance not caused male infertility by acting on semen parameters. However, long- term follow-up studies including birth rates are needed to verify this result.

Key words: Male infertility, Insulin resistance, HOMA-IR, Semen analysis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çiftlerin yaklaşık %15'i korunmasız geçen düzgün bir cinsel hayata rağmen ilk bir yıl içerisinde çocuk sahibi olamamaktadırlar. Olguların % 20'sinde erkek tek başına sorumlu bulunurken, % 30-40'ında kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji mevcuttur. Dolayısıyla, infertil çiftlerin yarısında bir erkek faktörü söz konusudur (1). İnfertilitede eğer erkeğe ait bir problem söz konusu ise, bu sıklıkla sperm parametrelerinde bozulma ile ortaya çıkar. Tedaviden yeterli sonuç alınabilmesi için, tanının iyi konması gerekir. Örneğin obstrüksiyon ve hipogonadotropik hipogonadizm tedavi edilebilir patolojiler arasında sayılırken, viral orşite bağlı sekonder bilateral testis atrofişi geri döndürülemez hasardır. Ayrıca, bazı azospermik erkeklerin testislerinde aktif spermatogenez odakları mevcut olup, tedavi ile sperm yapımı uyarılabilir. Eğer semen analizindeki bozulmanın nedeni ortaya konamaz ise "idiopatik infertilite" olarak tanımlanır. Erkek infertilitesinin yaklaşık %40-60'ında altta yatan neden bilinse de birçoğunda etken ortaya konamamakta ve idiopatik infertilite olarak kabul edilmektedir.

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Birbirine iki disülfür köprüsü ile bağlı 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Beta hücreleri pankreas kütesinin yaklaşık %1.ini oluşturur (2). İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen ve enerji homeostazisini sürdüren en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir. Glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini uyardıkları gibi birçok membran enzimini aktive ve inaktive edebilir, birçok protein ve mRNA'nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilirler (2). İnsülin rezistansı, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glikoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (3). İn vivo ortamda, plazma insülini belirli bir kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin rezistansından bahsedilir (4,5). Metabolik açıdan insülin rezistansı, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini

fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (6). Bacetti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin bağımlı diabeti olan infertil hastalar ile diabeti olmayan infertil hastalar karşılaştırılarak yapılan çalışmada insülin yokluğunun spermeler üzerinde ultrastrüktürel olumsuz etkileri olduğu ve ratlarda yapılan çalışmalarda insülin verildiğinde bu olumsuz etkilerin azaldığı tespit edilmiş (7). Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen, kronik anovulasyon, hiperandrojenizm infertilite ile karakterize kompleks metabolik bir hastalıktır (8). Bu sendroma sahip hastaların bir bölümü kompensatuvar hiperinsülinemiye yol açan insülin rezistansı gösterir. İnsülinin ayrıca direkt olarak karaciğerde seks hormonları bağlayan protein yapımını azalttığı bilinmektedir (9). Yapılan çalışmalarda insülin maruziyeti azaltılarak fertilizasyon oranlarının arttığı tespit edilmiştir. Pasquali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obezitenin infertilite üzerine olan etkilerini değerlendiren literatürdeki makaleleri derlemişlerdir. Obezite doğurganlığı olumsuz yönde etkiler. Kadınlarda erken başlangıçlı regl düzensizlikleri, kronik oligo-anovulasyon ve erişkin dönemlerde infertiliteye sebep olur. Ayrıca obezite kadınlarda düşük riskini artırır. Bunda ana faktörün insülin fazlalığı veya insülin rezistansı olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu etki PKOS'ta daha belirgindir. Erkeklerde obezite düşük testosteron düzeyi ile ilişkilidir. Ağır obez erkeklerde infertilite lehine şiddetli hipotestosteronemi ile ilişkili spermatogenezi azalttığı tespit edilmiştir (10). İnsülin rezistansı sonucu yüksek insülin düzeyide seks hormonu bağlayan protein seviyesini azalttığı da bilinmektedir (9). Ayrıca vücut kitle indeksi arttıkça erektil disfonksiyon sıklığı artmakta ve indirek olarak infertiliteye sebep olmaktadır (10).

Kadınlardaki bu insülin rezistansı-over disfonksiyonu ilişkisi bizi bu çalışmadaki insülin rezistansı-testis fonksiyonu ilişkisini araştırmaya itmiştir. Diyabetin erkek infertilitesi üzerine bilinen bu olumsuz etkilerine karşın diabetes mellitus'un daha hafif bir formu olan insülin rezistansının erkek infertilitesi üzerine etkisi izole olarak şu ana kadar incelenmemiştir. Biz bu çalışmamızda insülin rezistanslı erkeklerde yüksek insülin maruziyetinin semen parametrelerini üzerine olan etkilerini tespit etmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

Çiftlerin yaklaşık %15'i korunmasız geçen düzgün bir cinsel hayata rağmen ilk bir yıl içerisinde çocuk sahibi olamamaktadırlar. Olguların % 20'sinde erkek tek başına sorumlu bulunurken, % 30-40'ında kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji mevcuttur. Dolayısıyla, infertil çiftlerin yarısında bir erkek faktörü söz konusudur (1). İnfertilitede eğer erkeğe ait bir problem söz konusu ise, bu sıklıkla sperm parametrelerinde bir bozulma ile ortaya çıkar. Oysa sperm değerleri normal olsa da cinsel fonksiyon bozuklukları ya da penil deformiteler gibi sorunlarda infertilite nedeni olabilir. Ayrıca, spermin kalitatif bozuklukları da her zaman standart testlerle ortaya çıkarılamayabilir. Özellikle kromatin hasarları, fertilizasyon ve embriyo gelişim bozukluğu durumları da son yıllarda üzerinde sık durulan konular arasındadır. Ortadan kaldırılması ile sağlıklı gebeliklerin elde edilebileceği birçok çevresel faktör, değişik mekanizmalarla spermatozoanın kapasitasyonunu ve neticede oosit ile etkileşimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Tedaviden yeterli sonuç alınabilmesi için, tanının iyi konması gerekir. Örneğin obstrüksiyon ve hipogonadotropik hipogonadizm tedavi edilebilir patolojiler arasında sayılırken, viral orşite bağlı sekonder bilateral testis atrofisi geri döndürülemez hasardır. Ayrıca, bazı azospermik erkeklerin testislerinde aktif spermatogenez odakları mevcut olup, tedavi ile sperm yapımı uyarılabilir. Eğer semen analizindeki bozulmanın nedeni ortaya konamaz ise "idiopatik infertilite" olarak tanımlanır. Erkek infertilitesinin yaklaşık %40-60'ında altta yatan neden bilinse de birçoğunda etken ortaya konamamakta ve idiopatik infertilite olarak kabul edilmektedir. Moleküler düzeyde yapılan çalışmaların hız kazanması ile birlikte kromozom anomalileri (örn. Klinifelter sendromu) ve Y kromozom mikrolelesyonları gibi genetik nedenlerin erkek infertilitesindeki önemi giderek önem kazanmaktadır. Oligospermik olan erkeklerde kromozomal problemler %2,2 iken azospermik olanlarda %15 civarındadır (11,12). Tam değerlendirilmesi neticesinde, düzeltilmeyecek bir patolojiye sahip olduğunun anlaşılması, erkeğin gereksiz ve stres yaratacak uzun tedavi protokolleri içerisine girmesini önler. Böyle çiftler ejakülat spermi ya

da epididim veya testislerden elde edilecek spermelerin, in vitro fertilizasyon (IVF) / intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI)'nda kullanılması ile çocuk sahibi olabilirler. Bütün bunlara ek olarak, altta yatan nedenin genetik olduğunun bilinmesi, doğacak çocuğun maruz kalabileceği anomaliler hakkında ailenin önceden bilgilendirilmesi bakımından son derece önem taşır. Bütün bu nedenler sonucunda, infertilite olgularında erkeğin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir. Diğer yandan, sağlıklı bir gebeliğin başarılabilmesi için optimal değerlendirme protokolü içerisinde erkek faktörünün normal bulunmasının yanı sıra kadında ovulasyon, tubaların açıklığı ve fonksiyonel durumu, uterus kavitesinin durumu ile servikal faktörlerin de ortaya konmuş olması gerekir (13).

2.2. Erkek İnfertilitesinin Başlıca Nedenleri: (14,15)

• Hormonal Bozukluklar

- İzole gonadotropin yetmezliği (Kallman sendromu),
- İzole LH (luteinize edici hormon) ve FSH (folikül stimüle edici hormon) yetmezliği,
- Hiperprolaktinemi,
- Tiroid hastalıkları,
- Konjenital hipogonadotropik hastalık,
- Hipofizer yetersizlik (tümörler, infiltratif olay, ameliyat, radyasyon),
- Ekzojen hormonlar (androjen- estrogen, glukokortikoid fazla verilmesi)

• Kalıtsal gen hastalıkları ve kromozom bozuklukları

- Klinefelter Sendromu, XX erkek, XYY sendromu,
- Turner sendromu,
- Y kromozom mikrolelesyonları,
- Myotonik distrofi,
- Hemokromatozis,
- Orak hücre anemisi,
- Germ hücre aplazisi (SCOS: Sertoli cell only sendromu).

• Gonadotoksinler

- İlaçlar, insektisitler,

- Radyasyon, manyetik alanlar,
- Alkol, sigara ve uyuşturucu maddeler,
- Gıda katkı maddeleri.

• **Çeşitli metabolik hastalıklar**

- Testislere travma ve omurilik zedelenmesi,
- Böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı,
- İmmünolojik hastalıklar, enfeksiyonlar.

• **Anormal spermatogenez**

- Kriptoorşitizm (inmemiş testis),
- Varikozel,
- Sperm kanallarında tıkanıklık,
- Sperm motilite ve fonksiyon bozukluğu,
- Sperm morfoloji defekti (baş, kuyruk, akrozom vs),
- Maturasyon defekti

2.3.Genital Embriyoloji

Genetik organların gelişimi genetik programlanma, hücre farklılaşması, hormonal uyarı, enzimatik aktivite ve dokunun yeniden yapılanmasını içeren karmaşık bir süreçtir. Embriyo'nun cinsiyeti fertilizasyon esnasında, ovumdan gelen X kromozomu, spermden gelen X veya Y kromozomunun birleşmesi ile belirlenir. Genetik seks, gonadal seks belirler. Gonadal seks de daha sonra sırasıyla internal duktal sistem ve dış genitalerin uygun bir şekilde dönüşümünü sağlar. Ancak, genetik seks fertilizasyonda belirlenmesine rağmen, embriyonun erkek veya dişi morfolojik özellikleri yedinci haftaya kadar gelişmeye başlamaz (16).

2.3.1. Gonadların gelişimi

Gonadlar (testisler ve overler) üç embriyoner kaynaktan köken alır: Mezotelyum (posterior abdominal duvarı döşeyen mezodermal epitel), mezenşim (mezotelyum altındaki embriyonik bağ dokusu), primordial germ hücreleri. Dördüncü haftanın başlarında, “yolc sac” ın endodermal hücreleri arasında büyük ve sferik olarak primitif seks hücreleri (primordial germ hücreleri) görünür hale gelir. Beşinci haftada mezonefrozun ventromedial kesimindeki mezoderm kalınlaşmaya başlar. Altında kalan mezenşimin proliferasyonu ile bir şişkinlik genital kabartı oluşur. Bu esnada “yolc sac”ın arka duvarındaki primordial germ hücreleri dorsal mezenter boyunca genital kabartının içine göç ederler. Embriyo katlanırken “yolc sac” ın dorsal kısmı da embriyonun içine katılır. Altıncı haftada genital kabartıdan uzanan parmaksı epitelyal kordlar (primer seks kordları) alttaki mezenşim içine doğru büyüyerek primordial germ hücreleri ile birleşir. Bu safhaya kadar gonadlar morfolojik olarak indifferansiyedir ve dışta korteks, içte medulla kısmı vardır. Bu sırada hem erkek, hem de dişi embriyolarda mezonefrik kanalların lateralinde paramezonefrik (Müller) kanal adı verilen yeni bir çift kanal gelişmeye başlar. Kalınlaşmış kölomik epitelin invaginasyonundan oluşan bu kanalların kaudal uçları yapışarak ürogenital sinüsle birleşir. Kranial uçları ise kölomik boşluğa (gelecekteki periton) açılır (16).

2.3.2. Erkek Genital Yapıların Gelişimi

SRY (“Y”kromozomunun seks belirleyici bölgesi)’nin etkisiyle primitif seks kordlarının medüller bölgesindeki hücreler Sertoli hücrelerine farklılaşmaya başlarken kortikal bölgedeki hücreler dejenerasyon olurlar. Seks kord hücreleri sadece SRY proteini varlığında Sertoli hücrelerine farklılaşırlar; aksi takdirde seks kordları ovaryan foliküllere farklılaşırlar. Yedinci haftada, farklılaşan Sertoli hücreleri testis kordlarını oluşturmak üzere organize olurlar. Germ hücreleri ile ilişki içindeki bu kordlar pubertede seminifer tübülleri oluşturacaklardır. Seminifer tübüllerin distalindeki testis kordları da bir lümen geliştirerek bir takım ince duvarlı kanallara dönüşerek rete testis’i oluştururlar. Gelişen gonadın medialinde, rete testisin tübülleri mezonefrik kanaldan gelişen 5–12 adet duktülü efferentes ile birleşirler. Vaz deferens

de mezonefrik kanaldan gelişir. Bu esnada, testis yuvarlak hale gelmeye başlar ve etrafındaki mezonefroza ilişkisi azalır. Testis geliştikçe, dejeneren olan kortikal seks kordları tunika albuginea adını alan ve giderek kalınlaşan bir bağ dokusu tabakası kölomik (periton) epitelyumdan ayrılır. Tunika albuginea'nın gelişmesi fetustaki testiküler gelişmenin karakteristik ve tanısal bir özelliğidir. Giderek büyüyen testis, mezorşium adı verilen kendi mezenterine asılı hale gelir. SRY'nin etkisiyle farklılaşp, gelişen Sertoli hücreleri MIF (Müllerian - Inhibiting Factor) adı verilen bir glikoprotein hormon salgılamaya başlar. MIF, 8 ile 10 haftalar arasında paramezonefrik (Müller) kanalların hızla gerilemesine yol açar. Erişkin erkekte Müller kanalı artıkları appendiks testis ve prostatik utrikul olarak görülebilir. Dişi embriyolarda MIF olmadığı için müler kanalları gerileme göstermez (17). Genital kabartının mezenşimal hücrelerinden 9. ve 10. haftalarda SRY proteinine yanıt olarak Leydig hücreleri gelişir. Bu endokrin hücreler testosteron üretirler. Gelişimin erken evrelerinde testosteron üretimi plasental koryonik gonadotropin tarafından kontrol edilirken, ilerleyen aşamada pitüiter gonadotropinler kontrolü ele alır. Leydig hücrelerinin testosteron salgılaması mezonefrik kanalların vaz deferense dönüşmesini uyarır. Duktuli efferenteslerin rete testisle birleşmesi 9. haftada başlayıp 3. aya kadar sürer (16). Seminal veziküller distal mezonefrik kanallardan gelişirken, prostat ve bulboüretal glandlar ürogenital sinüsten gelişir. Vezikula seminalisler 10. haftada filizlenme gösterirler. Prostat da aynı esnada pelvik üretradan endodermal tomucuklanmalar şeklinde gelişmeye başlar. Prostatın gelişimi testosteronun 5 α -redüktaz tarafından dihidrotestosterona dönüştürülmesine bağlı olarak etrafındaki mezenşim tarafından uyarılır. Prostatik tomurcuklanmalar başlangıçta 5 bağımsız solid prostatik kordlar şeklindedir. Bu kordlarda 11. haftada lümen ve glandüler asini gelişir; 13. haftada ise testosteron seviyesinin artması ile birlikte sekretuar aktivitesi başlar. Prostatın gelişimi, androjenlerin etkisi altında, mezenşim-epitel etkileşimine bağlıdır (18,19).

2.3.3. Dış Genitallerin Gelişimi

Dış genitallerin gelişimi 7. haftaya kadar her iki cinste de benzerdir. Ayırıcı cinsel özellikler 9. haftada görülmeye başlar, ancak dış genitaller 12. haftaya kadar tam olarak farklılaşmazlar. Dördüncü haftadan 7. haftanın başına kadar dış genitaller indifferansiyedir. Dördüncü

haftanın başında, her iki cinste de kloakal membranın kranial ucunda proliferen olan mezenşim, bir genital tüberkül oluşturur. Hemen akabinde, kloakal membranın her iki yanında labioskrotal kabartılar ve ürogenital katlantılar gelişir. Genital tüberkül uzayarak bir fallus oluşturur. Glans klitoris ve glans penisin primordiumu bir koroner sulkus ile fallusun gövdesinden ayırt edilebilir. Erkek ve dişi embriyolarda dış genitallerin görünümü 12. haftaya kadar birbirine benzerdir. İndiferansiye dış genitallerin erkekleşmesi fetal testislerin ürettiği testosteron tarafından indüklenir. Fallus penisi oluşturmak üzere büyüyüp uzarken, ürogenital katlantılar penisin ventral yüzünde üretral oluğun lateral duvarlarını oluşturur. Bu oluk, ürogenital sinüsün fallik kısmından uzanan endodermal hücrelerin proliferasyonu (üretral plate) kaplanmıştır. Ürogenital katlantılar spongios üretrayı oluşturmak üzere penisin ventral yüzeyi boyunca birbirleriyle birleşirler. Yüzey ektodermi penisin orta hattında birleşerek penil rafe'yi oluşturur ve spongios üretrayı penisin içine alır. Endodermal kökenli üretral katlantıların birbirleriyle orta hatta olan birleşmeleri glans düzeyine ulaşmadan önce durursa, ventralde yüzey ektodermi de bu yapıların üzerini örtecek şekilde gelişemez, yani ventral yüzde prepsiyum ve frenulum gelişmez. Spongios uretra ve frenulumun gelişimi tamamlandığında glans penisin ucundan başlayıp içeri doğru ilerleyen ektodermal hücreler spongios uretra ile birleştiğinde, distal uretra ve eksternal üretral meatusun da gelişimi tamamlanmış olur. Onikinci haftada glans penisin çevresindeki ektoderimde içeri doğru dairesel bir ilerleme başlar ve durduğunda prepsiyumu oluşturur. Korpus kavernozum ve korpus spongiosumlar fallus içindeki mezenşimden gelişirler. Labioskrotal kabartılar skrotumu oluşturmak için birbirlerine doğru büyüyerek birleşirler. Bu katlantıların birleşme hattı skrotal raphe olarak görülür. Fetal gelişim esnasında testisler 10. torasik seviyedeki pozisyonlarından aşağı doğru inerler. Gonadların başlangıçtaki inişleri gubernakulumla bağlıdır. Testisler üçüncü aydan sonra internal inguinal halka seviyesine iner ve 7 ile 9. aylar arasında skrotuma inişlerini tamamlarlar. Testiküler iniş:

Testislerin büyümesi ve mezonefrik böbreklerin atrofisinin karın arka duvarı boyunca testislerin hareketine olanak sağlaması,

MIF etkisiyle paramezonefrik kanalların atrofisi ve bunun testislerin transabdominal olarak internal inguinal halkaya hareketini sağlaması,

Prosessus vaginalisin büyüyerek inguinal kanal içinden skrotuma doğru testise kılavuzluk etmesi ile ilişkilidir.

Testisler 26. haftada retroperitoneal olarak karın arka duvarından internal inguinal halka seviyesine inmiştir. Bu iniş ve pozisyon değişikliği relatif bir iniştir ve daha ziyade abdomenin kranial kısmının kaudal kısmından daha fazla büyümesine bağlıdır. Testislerin inguinal kanalların içinden geçerek skrotuma inişleri fõtal testislerin ürettiği androjenlerin kontrolü altında gerçekleşmektedir. Testisin inguinal kanaldan geçişi esnasında gubernakulumun kılavuzluğu yanında, karın içi basıncındaki artışlarında katkısı olmaktadır. Testislerin inguinal kanallardan skrotuma inişleri 26. haftada başlamakta, 2 veya 3 gün sürmektedir. Testis skrotuma indikten sonra inguinal kanal spermatik kordun etrafında kontrakte olmaktadır. Doğumdan sonraki ilk üç ay içinde inmemiş testislerin çoğu skrotuma inebilmektedir. Bir yaşından sonra spontan iniş olmamaktadır (16).

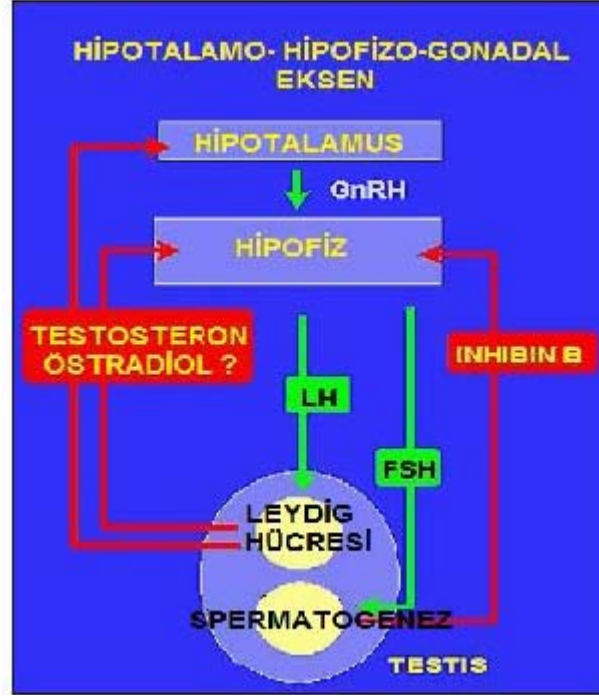
2.4 Erkek Üreme Fizyolojisi

İnsan testisi iki önemli fonksiyonu olan bir organdır. Birinci fonksiyonu; seminifer tübüllerde spermatogenez ile sperm oluşumunu sağlamak, ikinci fonksiyonu ise interstisyel dokudaki Leydig hücrelerinden steroid hormonlarının (androjenleri) salgılanmasını sağlamaktır. Bu salgılanan steroid hormonlarından biri testosterondur. Testosteron yalnızca sperm üretimi için değil, aynı zamanda sekonder cinsiyet karakterlerin gelişmesi ve normal cinsel aktivitenin sürdürülmesi için de gerekli olan bir hormondur. Testosteronun bu fonksiyonları ön hipofizden; gonadotropinler, LH ve FSH salgılanması yoluyla kontrol edilir. Normal üreme fonksiyonu, hipotalamo- hipofizo- gonadal eksen kapalı geri dönüşlü (feedback) kontrol mekanizmasına bağlı olarak sürdürülmektedir (15).

2.4.1. Hipotalamo - Hipofizo - Gonadal Eksen

Pek çok nukleus ünitelerinden oluşan ve beynin tabanında yer alan hipotalamus; retina, korteks ve talamus gibi birçok merkezden mesajlar alarak hipofizin endokrin fonksiyonlarını düzenler. Bu regülasyon hipotalamus ve hipofiz arasındaki bir vasküler portal ileti ile sağlanmaktadır. Hipotalamus ve hipofiz arasında gözlenen kapalı normal dolaşım, ön

hipofizin hormonal regülasyonunda etkin rol oynar. GnRH (Gonadotropin Releasing-Hormon) hipotalamustan salgılanan, hipofiz hormonlarını düzenleyen ve üreme fizyolojisinde önemli rol oynayan bir hormon olup ayrıca ön hipofizden LH ve FSH'nın salgılanmasını sağlar. Stres, egzersiz ve diyetle salınımı değişen GnRH'nın düzenlenmesinde katekolamin, prostaglandin ve testiküler steroidler etkin rol oynarlar. LH ve FSH hormonları hücrel metabolizmayı uyarmak için Leydig ve Sertoli hücrelerindeki reseptörlere bağlanırlar. Daha geniş dolaşım yapan FSH, LH'ya göre daha düşük konsantrasyondadır. Hipotalamo-hipofizogonadal eksen, kapalı bir geri dönüş kontrol mekanizmasıyla kontrol edilmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar hem serum FSH hem de LH'da meydana gelen yükselmelerin gonadal hormonların üzerinde inhibitör etkisi yaptığını göstermiştir. Testislerin önemli bir hormonu olan testosteron, erkeklerde LH sekresyonunun primer inhibitörüdür. Testosteron periferik dokularda güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona ya da östrojen bileşiği olan östradiol'e metabolize olabilmektedir. Bu androjenler ve östrojenler birbirinden bağımsız olarak LH salgılanmasını düzenlerler. İnsan ve hayvan çalışmalarıyla sertoli hücre faktörü olan İnhibin'in FSH'nın geri dönüş mekanizmasında önemli bir rol üstlendiği gösterilmiştir. Spermatogenetik aktivitenin düşmesi, İnhibin konsantrasyonunun azalmasına neden olurken, FSH düzeyinde artışa neden olabilmektedir (Şekil 1). Diğer önemli hormonlardan olan prolaktin, gonadotropinlerle karmaşık bir ilişki içersindedir. Hiperprolaktinemili ve testosteron yetersizliği olan erkeklerde, serum LH düzeylerinin tutarsız biçimde düşük oluşu bu hastalarda hipotalamo-hipofizer eksenin düşük testosteron düzeylerine yanıt veremediğini göstermektedir. Diğer yandan prolaktin, GnRH üretimini inhibe etmektedir ve prolaktin salgılayan tümörlü hastalarda GnRH enfüzyonun LH'yı yükselttiği gözlenmektedir. Ayrıca yüksek prolaktin düzeyi androjen salgılamasını inhibe ettiği gibi merkezi sinir sistemini de doğrudan etkileyebilmektedir. Androjen verilen, yüksek prolaktin düzeyi bulunan bireylerde, prolaktin seviyeleri yüksek olduğu sürece libido ve cinsel fonksiyonun normale dönmediği gösterilmiştir (15).



Şekil 1. Hipotalamo - Hipofizo - Gonadal Eksen

2.4.2. Testisler

Skrotum denen deri ve bağ dokudan yapılmış torbalar içinde sağ ve solda olmak üzere birer tane olan testislerin görevi, sperm ve hormonların oluşmasını sağlamaktır. Toplam ağırlığı 30-40 gram olan testisler bir bölme ile skrotumda ayrılmaktadırlar. Skrotum, testisleri taşımanın yanı sıra kasılıp - gevşeyerek testislerin belli bir ısıda kalmasını sağlamaktadır. Testisler çift katlı zarla çevrili olup, testisi ilk saran tunica albuginea elastik olmayan bir dokudur. Bunun iç kısmı damar ve sinir bakımından zengindir. Testisler 250 - 300 lob taşırlar ve her bir lobda 1-4 adet kıvrımlı seminifer tübül bulunmaktadır. Seminifer tübüller, kıvrıntılı borucuklar olup duvarlarında spermatogonium ve sertoli hücrelerini taşırlar. Spermatogonium hücreleri spermeleri, oluşturur, sertoli hücreleri ise spermatogenezin yolunda gitmesini sağlayan İnhibin hormonunu salgırlar (14).

2.4.2.1. Leydig Hücreleri

Testisin ara elemanlarından olan leydig hücreleri, toplam testis hacminin yaklaşık %5 – 12' lik kısmını oluştururlar. Genç bir erkekte yaklaşık 700 milyon leydig hücresi bulunmaktadır. Leydig hücreleri, LH ve testis içindeki parakrin faktörlerin etkisiyle prekürsör hücrelerden farklılaşan hücrelerdir. Leydig hücreleri içinde vücutta bulunan testosteronun büyük bir kısmı kolesterolden sentez edilir. Kolesterol ise ya dolaşımdan gelmekte ya da leydig hücreleri içindeki endoplazmik retikulumdan yeniden (*de novo*) veya hücre içindeki yağ damlacıklarında bulunan kolesterol esterlerinden sentezlenmektedir. Oluşan testosteron endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya, buradan da hücre dışına taşınarak kanda testosteron bağlayıcı proteine bağlanır. Testosteronun hücre dışına taşınması ve burada tutulması leydig hücresi dışında bulunan albumin, Androjen Bağlayıcı Protein (ABP) ve testosteron-östradiol bağlayan proteinler sayesinde gerçekleştirilmektedir. Leydig hücrelerinde testosteron yapımı primer olarak LH'ya bağımlı gerçekleşir. LH dışında FSH, prolaktin, LH-RH, aktivin, inhibin, Epidermal Growth Factor (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü - 1 (IGF-1), transforming growth factor b, prostaglandinler ve adrenerjikler gibi farklı otokrin ve parakrin faktörler de leydig hücrelerinde LH'a bağımlı steroid sentezinin gerçekleşmesinde rol oynarlar. Bununla beraber, östrojen ve androjenlerin leydig hücrelerindeki steroid sentezini engelleyici rolleri de bulunmaktadır (14,20,21). Ritmik LH salınımına cevaben belli aralıklarla salgılanan Testosteron'un günlük sekresyon düzeyi sabah erken saatlerinde doruk noktada, akşam saatlerinde ise en düşük seviyelerdedir. Bazı mekanizmalar leydig hücrelerinin LH'a cevaben üretilen testosteron üretim yeteneğini bozmakta ve testosteron üretimi için intratestiküler bir kontrol sistemi oluşturmaktadırlar. Sağlam testislerde eksojen LH uygulamasından sonra LH reseptörleri azalmaktadır. Yüksek dozlardaki GnRH ve analogları LH reseptörlerinin sayısını azaltır ve LH salgılanmasını inhibe etmektedir. Ayrıca östrojen, testosteron sentez yollarındaki enzimleri inhibe ederek testosteron üretimini doğrudan etkilemektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda prolaktin' in LH reseptör sayısını arttırdığı gözlenmektedir (15). Normal erkeklerde testosteronun % 2'si serbest (bağlanmamış) halde, % 44'ü Testosteron-Östradiol Bağlayıcı Globulin (TeBG) halinde ve % 54'ü albümin veya başka proteinlere bağlı olarak, seminifer tübüllerde ise androjen bağlayıcı proteine (ABP) bağlı olarak bulunur. Androjenlerin biyolojik etkileri, hücre

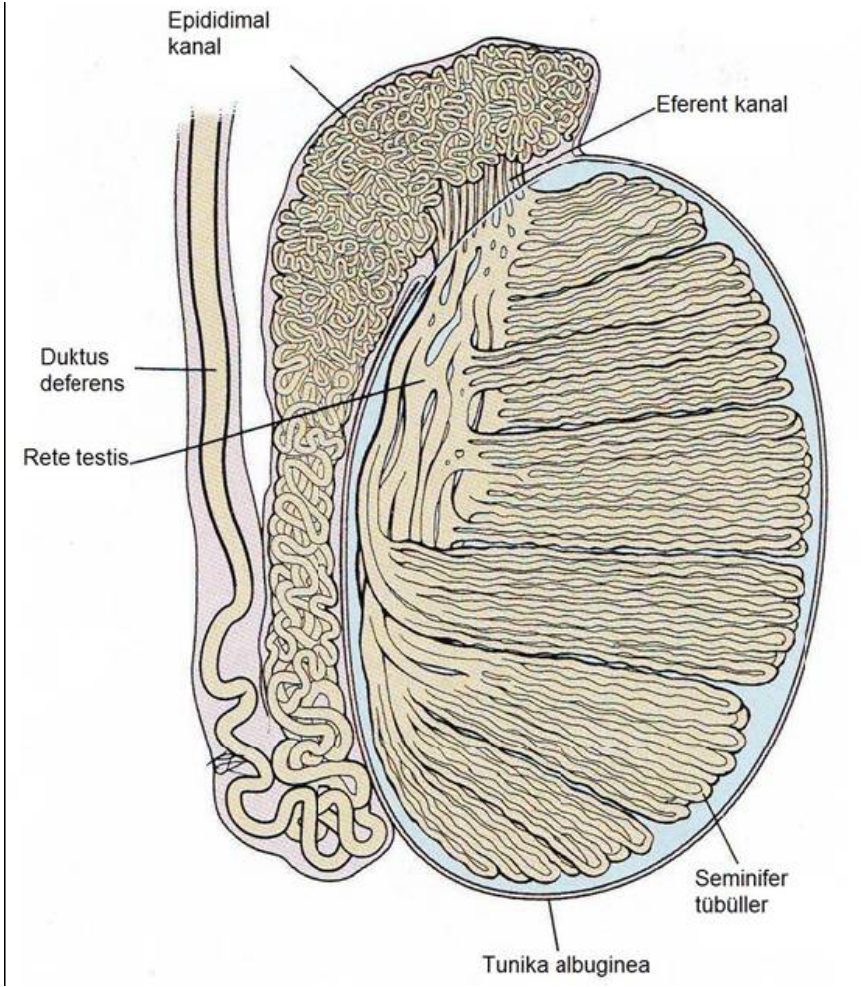
sitozolünde spesifik androjen reseptör proteini içeren hedef organlarda gözlenir. Testosteron dolaşımı terk ettikten sonra organizmadaki hedef hücelere girmektedir. Bu hücelerde 5- α redüktaz tarafından daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşebilir. Testosteron veya DHT, reseptör proteine bağlanarak bir kompleks oluşturur, bu kompleks de nükleer kromatine bağlanarak haberci RNA (mRNA) sentezine yol açmak üzere çekirdeğe aktarılır (translokasyon). mRNA, protein sentezine ve androjenik aktivitenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Androjenin hedef dokulardaki başlıca fonksiyonları:

- 1) Hipotalamo-hipofizer eksen tarafından gonadotropin salgılanmasının düzenlenmesi,
- 2) Spermatogenezin başlatılması ve sürdürülmesi,
- 3) Fötusun gelişmesi sırasında internal ve eksternal erkek genital sistemin farklılaşması ve
- 4) Pubertede cinsel gelişmenin endüksiyonudur (15).

2.4.2.2. Seminifer Tübüller

Olgunlaşmanın farklı evrelerinde germ ve sertoli hücrelerini içeren seminifer tübüller, testis hacminin % 85 – 90' ını oluştururlar (14,15,21) (Şekil 2). Testis dokusu, içinde kan damarları, sinir lifleri ve kas hücreleri içeren bir kapsül tarafından çevrelenmiş bir yapının içindedir. Spermatogenez, testiste seminifer tübüllerin içinde gerçekleşir. Her bir testis içinde yaklaşık 500 seminifer tübül bulunur ve tek bir tübülün uzunluğu 30–70 santimetredir. Seminifer tübüller testis hacminin yaklaşık %80-90'ını oluştururlar. Bu nedenle testis hacmi kabaca sperm üretim potansiyeli hakkında fikir verir (22-24).



Şekil 2. İnsan testisinde seminifer tübüller, epididimler ve duktus defferens.

2.4.2.3. Sertoli Hücreleri

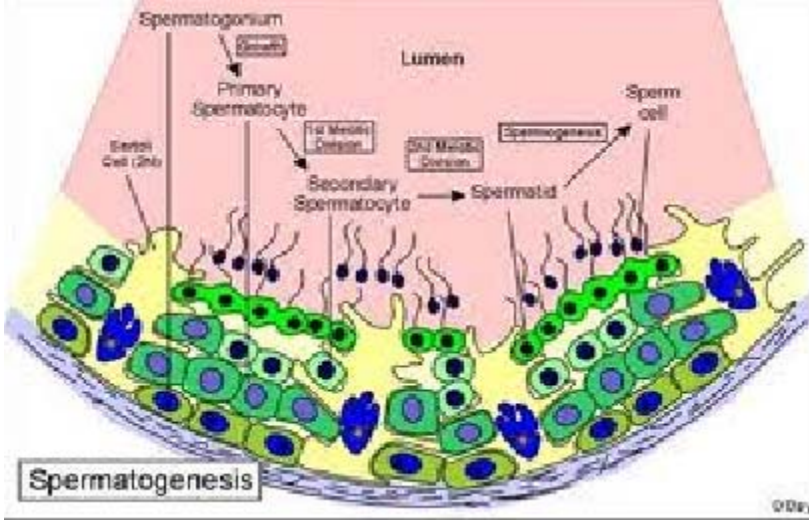
Seminifer tübüllerin bazal membranları üzerinde bulunan, lümenine doğru ipliksi sitoplazmik uzantılar veren, bölünemeyen ve sayıları sabit kalan destek hücreleridir. Bu hücreler birbirlerine, bazal ve lümene bitişik bir kompartıman olmak üzere ikiye bölen sıkı bileşiklerle bağlanırlar. Ayrıca peritübüler kontraktıl hücre tabakasının yakın ilişkide olduğu miyoid hücreleri ile birlikte kan-testis bariyerinin oluşturulmasına hizmet ederek spermatogenezi kolaylaştırırlar. Bunun başka gelişmekte olan germ hücrelerini beslerler ve fonksiyonunu kaybetmiş hücrelerin fagositozunu sağlarlar (14,15).

2.4.2.4. Germinal Hücreler

Spermatogenik hücreler; bazal membran üzerine yerleşmiş ve lümene doğru primer spermatosit, sekonder spermatosit ve spermatid şeklinde düzenli sıralanmış olan hücrelerdir. 1964 yılında Heller ve Clermont, gelişme sürecinin farklı evrelerini temsil ettiği düşünülen 13 farklı germ hücrelerini saptamış ve en düşükten en yüksek farklılaşma derecesine göre: koyu tip A spermatogonialar (Ad); soluk tip A spermatogonialar (A); tip B spermatogonia (B); preleptoten primer spermatositler (R); leptoten primer spermatositler (L); zigoten primer spermatositler (Z); pakiten primer spermatositler (P); sekonder spermatositler (I) ve Sa, Sb, Sc, Sd1 ve Sd2 spermatidler şeklinde adlandırmışlardır (14,15).

2.5. Spermatogenez

Sperm üretimi oldukça uzun ve karmaşık bir süreçtir. 72 günlük sikluslar halindeki insan spermatogenezi pubertede başlar, yaşam boyunca sürer. Germ hücrelerinin çeşitli aşamalardan geçtikten sonra sperm hücresi haline gelmesi "spermatogenez" olarak adlandırılır. Bu süreç içinde germ hücreleri mayoz bölünme sonrası 46 kromozomlu diploid halden 23 kromozomlu haploid hale gelirler ve yine 23 kromozom içeren haploid yumurta hücresi ile birleşerek yine 46 kromozomlu yeni bir bireyin oluşmasına olanak sağlarlar. Spermatogenez proliferasyon fazı, redüksiyon-bölünme fazı ve farklılaşma fazı olmak üzere üç aşamada incelenir (15,22-24) (Şekil 3). Her aşamada hücreler spermatogonia, spermatosit, spermatid gibi farklı isimler alırlar.



Şekil 3. Spermatogenez

Seminifer epitel farklı tip hücre grupları içermektedir. Germ hücreleri sperm yapımından sorumluyken sertoli hücreleri germ hücrelerinin etrafında destek dokusunu oluştururlar. Testislerde bulunan bir diğer hücre türü de erkek seks hormonu olan testosteron yapımını sağlayan Leydig hücreleridir. Seminifer tübül içinde spermatogenezin tüm aşamalarındaki sperm öncülü hücreler bulunur. Farklılaşma fazını tamamlayan hücreler seminifer tübül içine salınırlar. Bu nedenle testisin farklı kesimlerindeki alanlarda gelişimin değişik evrelerindeki sperm üretimi devam eder (22-24).

Proliferasyon Fazı: Germinal epitel içinde olgunlaşma evresinin ilk basamağındaki hücreler spermatogonyumlardır. Mitoz bölünme ile oluşan bu hücrelerin bir bölümü spermatogenezis sürecine girerken bir kısmı dejenere olur (22-24).

Redüksiyon-Bölünme Fazı: İnsanda, koyu tip A, açık tip A ve B spermatogonyumlar olmak üzere üç grup spermatogonyum ayırt edilmiştir. Koyu tip A spermatogonyumlar açık tip A spermatogonyumlara dönüşürler. Açık tip A spermatogonyumlar da tip B spermatogonyumlara dönüşürler. Tip B spermatogonyumlar ise farklılaşma sürecine girerek primer spermatositlerin öncüllerini oluştururlar. Primer spermatositler ise birinci mayoz bölünme ile sekonder spermatositleri oluşturur. Hemen arkasından ikinci mayoz bölünmeyi geçirerek haploid sayıda kromozom içeren spermatidleri meydana getirir. Spermatogenetik hücrelerin sertoli hücreleri arasındaki bölümde bulunması ile puberteden önce seminifer tübül lümenine geçişleri engellenir. Spermatosit adını alan hücreler DNA içeriklerini yani genetik materyallerini iki katına çıkardıktan sonra 4 ayrı hücreye bölünürler. Bu 4 hücreden her biri artık 23 kromozom içermektedir (22-24).

Farklılaşma Fazı: Bölünerek genetik materyallerini yarıya indiren bu yeni hücreler uzun bir süreç sonunda farklılaşırlar. Buna spermiyogenez adı verilir. Spermiyogenez süresince üreme hücreleri hem dölleme yeteneklerini kazanırlar hem de spermlerin hareket yeteneğini sağlayan kuyruk gelişir. Tüm bu fazlar sırasında sperm öncülü hücreler seminifer epitelinin derinliklerinden yüzeye yani seminifer tübüllerin iç boşluğuna doğru ilerler (22-24).

2.5.1. Spermatogenezin Genetik Özellikleri

Fötal dönemde gonadal dokuların farklılaşması ve çoğalmaları tamamen Y kromozomu tarafından organize edilir. Y kromozomunda SRY geni bulunur. Bu gen TDF (testis determining factor) olarak adlandırılan özel bir plazma proteini sentezine sebep olur. Testislerin morfogenezi TDF tarafından sağlanır. TDF proteininde oluşacak genetik defektler fenotipte ve fertilizasyonda değişik tablolarla kendini belli eder. Y kromozomunun uzun kolu (Yq) üzerinde spermatogenezden sorumlu 3 adet bölge vardır: Azoospermia Factor (AZF) olarak adlandırılan AZFa, AZFb ve AZFc (DAZ) bölgeleri. Bu bölgelerde spermatogenezi sağlayan çok sayıda gen yer alır. AZFa bölgesindeki genlerin kaybının Sertoli cell only sendromundan, AZFb matürasyon arrestinden, AZFc ise değişik derecede oligo-azoospermiden sorumludur. Her ne kadar, genotip/fenotip arasında kesin bir ilişki kurulamamış olsa da, çoğu çalışmalar bu görüşü desteklemektedir. Leydig hücrelerinde testosteronun sentezlenmesi LH'un stimülasyonu ile olur ve kolesterolü substrat olarak kullanır. Bu mekanizma içinde çeşitli enzimler yer alır. Enzimlerde bir defekt olduysa yetersiz virilizasyon ya da sadece infertilite ile sonuçlanabilir. Bunlarda ileri derecede oligozoospermi ya da azoospermi görülebilir. Testosteronun DHT'a çeviren 5 α redüktaz enzim defekti ve testosteron ya da DHT'u sitoplazmaya taşıyan veya ilgili sitoplazma/nükleus reseptörlerine bağlayan enzimler ve bu reseptörlerdeki defektler de neticede değişik klinik tablolar şeklinde virilizasyon bozukluğuna neden olabilir. Bunlarda sadece infertilite görülebilir. İdiopatik infertilite olgularının yaklaşık %40'ının androjen yetersizliği sonucu oluşan azoospermi ya da oligozoospermiye bağlı olduğu gösterilmiştir (14).

2.5.2. Endokrin Faktörler

Hipofizden salgılanan gonadotropinler olan FSH ve LH spermatogenezin esas düzenleyicileridir (25-29). LH, Leydig hücrelerini testosteron sentezlemesi için uyarır (25,26,28,30). Testosteronun, testiste dolaşımdakinin en az 200 katı kadar bulunması, spermatogenik hücrelerin çoğalması ve farklılaşması için gereklidir (30). FSH ve testosteron normal spermatogenez için yaşamsal önem taşır (26,28,41). Germ hücreleri FSH ve testosteron reseptörleri içermediklerinden, bunların esas etki alanı Sertoli hücreleridir (25,29,30). FSH'un spermatogonial proliferasyonu uyarıcı etkisi sayesinde, Sertoli hücreleri spermatogenezde primer düzenleyici olarak rol oynarlar (26,30). Testosteron, sertoli hücrelerinin spermatidlere yapışmasını, dolayısıyla spermiogenezi indükler, ayrıca peritübüler hücreleri de etkiler (25,26,28). Hem FSH hem de testosteronun, germ hücre apoptozisini Sertoli hücreleri aracılığıyla indirekt olarak baskıladığı gösterilmiştir (26,31). Seminifer epitelin hormonal uyarıya yanıtı, lokal faktörlerin etkisiyle düzenlenir (25). Primer spermatositler ve spermatidler, hem α hem de β östrojen reseptörü içermektedirler (27,29,32). Östrojen reseptör fonksiyonu, normal spermatogenezin gerçekleşmesi için gereklidir. Tiroid hormonlarının da Sertoli hücreleri aracılığıyla indirekt olarak spermatogenezini etkilediği bilinmektedir (33). Sertoli hücreleri tarafından salgılanan inhibin B ve testiküler volüm arasında bulunan korelasyon, inhibin B'nin spermatogenez için iyi bir endokrin belirleyici olduğunu ortaya koymuştur (34).

2.5.3. Diğer Faktörler

Endokrin kontrolün yanı sıra, birçok parakrin sinyalin germ hücresinin kaderinin belirlenmesinde önemli olduğu düşünülmektedir (29,31,33). Spermatogenezin kontrolünde, hücreler arası ilişkiler, sitokinler, büyüme faktörleri, enzimler, transport proteinleri ve adezyon molekülleri etkilidir (26,33). Kalsiyum, magnezyum, bakır ve çinkonun spermatogenez için önemli olduğu bilinmektedir. Çinko, spermium nükleusunun kromatin yoğunlaşmasında işlev görür (35). Testiküler makrofajlar, direkt ve indirekt yoldan Sertoli

hücreyi aktivasyonunu ve germ hücrelerinin yaşamını etkiler. Spermatogenezin hasarlandığı olgularda, testisteki makrofaj sayısının arttığı bildirilmiştir (36). Artan yaşla birlikte spermatogenezde bazı değişiklikler meydana gelir. Koyu ve açık TipA spermatogoniumların sayısında azalma, genetik bozukluklar ve spermatidlerde görülen malformasyonların yanı sıra, yaşla birlikte Sertoli hücrelerinin sayısında da azalma görülür. Spermatozoidler, spermatidler ve spermiumlar spesifik antijenler salarlar, fakat sperm hücresi yapımı pubertede başladığı için, bu antijenler, puberteye kadar oluşmazlar. Bu nedenle immun tolerans gelişmez. Daha sonra otoantikörlerin gelişimini ise kan-testis bariyeri engeller. Spermatogenik hücreler, özellikle spermatozoidler toksik ajanlara karşı çok duyarlıdır. Beslenme bozuklukları, sistemik hastalıklar, yaygın yada lokal infeksiyonlar, genetik bozukluklar, testiküler ısıнын yükselmesi, steroid hormonlar ve onlara benzer ilaçlar, kemoterapötik ilaçlar, antimetabolitler, kadmium tuzları, kurşun ve pestisitler gibi toksik ajanlar, mutajenler ve radyasyon spermatogenezini etkileyen faktörler arasında sayılabilir. Bu ajanlar, sperm üretimini azaltırlar, kromozomal ve morfolojik anomalilere yol açarlar (25–27,30,36–39).

2.6. İnfertil Erkeğin Değerlendirilmesi

İnfertilite, bir yıl korunmasız cinsel birleşmeden sonra gebelik oluşmaması olarak tanımlanır. Normal bir çiftin bir ay içerisinde gebe kalma şansları %20-25, altı ay içerisinde %75 ve bir yıl içerisinde ise %90' dır. Gebeliklerin çoğu ovulasyon günü veya ovulasyondan önceki altı gün içerisinde bulunan cinsel ilişki neticesinde görülür. Sadece ovulasyonu takip eden günlerde bulunulan cinsel ilişkilerin çok azı gebelikle sonuçlanır. Hem erkek hem de kadın için 24 yaşında fertilizasyon oranları en yüksektir. Fertilizasyon oranları bu yaştan sonra her iki cinste de azalmaya başlar. İnfertilite olgularının yaklaşık %20'si tamamıyla bir erkek faktöründen kaynaklanmaktadır. %30-40'ında ise hem erkek hem de kadın faktörleri birlikte görülür. Dolayısıyla infertil çiftlerin yarısında en az bir erkek faktörü söz konusudur (40). İnfertil erkeğin değerlendirilmesine öykü almak ile başlanır. İlk değerlendirme fizik muayene ve başlangıç laboratuvar incelemeleri ile tamamlanır. Öykü, fizik inceleme ve laboratuvar sonuçlarına göre ayırıcı tanı için ek özel testlere yönelinmelidir. Erkeklerde infertiliteye yol açan durum ve durumları tespit etmek değerlendirmenin temel amacıdır. İnfertiliteye yol açan

özel bir neden bulunursa tedavi ona yönlendirilerek sonuca gidilir. Ancak olguların çoğunda infertilitenin idiyopatik olduğu da unutulmamalıdır. Bilinen bir etyolojik faktör saptanamıyor ise ampirik tedavi, IUI (intrauterin inseminasyon) veya IVF (invitro fertilizasyon) gibi tedavi yöntemleri önerilebilir. Alternatif olarak donör inseminasyon ve evlat edinme unutulmamalıdır. Eşlere her türlü alternatif anlatılmalı, hasta uzun süreli ve sonuçsuz tedavilerle oyalanmamalıdır (41).

İnfertil erkeğin değerlendirilmesindeki hedefler:

- 1-düzeltililebilir durumların,
- 2-başka yöntemlerle düzeltilemeyen ancak erkeğin spermini kullanarak yapılan ÜYT (üremeye yardımcı teknikler) ile tedavi edilebilecek nedenlerin,
- 3-bu tekniklerle de tedavi edilemeyen ve donör inseminasyonu ya da evlat edinmeyi gerektirecek nedenlerin,
- 4-altta yatan önemli tıbbi patolojilerin,
- 5-hastayı veya çocuğunu etkileyebilecek genetik ve/veya kromozomal bozuklukların belirlenmesine yöneliktir (38).

2.6.1. Anamnez

İnfertilitenin araştırılmasına genel üreme hikayesinin alınarak ve 15 gün arayla 2 semen analizi yapılarak başlanır. Üreme hikayesinde

- cinsel ilişki sıklığı ve zamanlaması,
- infertilite süresi ve önceki fertilizasyon durumu,
- çocukluk hastalıkları,
- çocukluk ve puberte gelişimi,
- sistemik hastalıklar ve geçirdiği ameliyatlar,
- cinsel yaşam,
- cinsel yolla geçen hastalıklar,
- gonadal toksinlere maruz kalınımı sorgulanmalıdır (38).

Eğer erkekte temel değerlendirme sırasında üreme öyküsünde şüpheli bir durum veya semen analizinde bir bozukluk saptanırsa ileri araştırma yapılmalıdır. Açıklanamayan infertilite

olgularında ya da kadının tedavi edilmesine rağmen devam eden infertilite durumunda da erkeğin ayrıntılı araştırılması gerekir. İleri araştırmada tam detaylı medikal ve üreme hikayesi alınır, fizik muayene ile birlikte 15 günden az olmayan aralıklarla en az iki semen analizi yapılır. Bunları takiben, spesifik problemleri ya da hikaye, fizik muayene veya semen analizi sırasında kaydedilen sorunları araştırmaya yönelik diğer ek testler de istenmelidir (41).

2.6.2. Fizik Muayene

İnfertil erkeğin fizik incelemesi tüm sistemleri kapsamaktadır. Hastanın vücut yapısı ve virilizasyonu incelenir. Sekonder seks karakterlerinin gelişimine bakılır, jinekomasti araştırılır. Genital muayenede peniste kurvatür varlığı ve üretral meatusun yeri incelenir. Testis boyutları ölçülür. Normal erişkin testis volümü 24 ± 4 ml'dir. Testis volümünün düşük olması seminifer tübül sayısının da az olması anlamına gelecektir. Epididim muayenesinde endüryasyonlar, düzensizlikler ve kistik oluşumlar muayene ile saptanabilir. Spermatik kord ayakta muayene edilerek varikozel araştırılmalıdır. Klinik bulgusu olmayan hastalarda varikozel araştırmak için radyolojik görüntüleme gerekmez (42).

2.6.3. Semen Analizi

Hikaye ve fizik muayeneden sonra, erkeğe ait laboratuvar testleri yapılmalıdır. Her hastanın en az 15 gün aralıklarla yapılan, iki ya da üç semen analizi bulunmalıdır. İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde semen analizi çok önemli bir yer tutar. Azoospermi dışında semen analizi, hastaların steril ve fertil gruplar şeklinde kesin ayırımının yapılmasını sağlamaz. Semen parametrelerinin kalitesi azaldıkça istatistiksel olarak gebelik şansı da azalır ama sıfıra inmez. Buna rağmen doğru şekilde yapılmış bir semen analizi infertil erkeğin değerlendirilmesinde önemli bir araçtır (43)(Tablo 1).

2.6.3.1. Semen Toplanması

Semen en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrası toplanmalı ve bu süre 7 günü geçmemelidir. Semen laboratuvar yanında özel olarak hazırlanmış bir odada görsel cinsel uyarı ve masturbasyon yöntemi ile toplanmalıdır (44). Aynı hastaya ait farklı semen örneklerinin doğru biçimde karşılaştırılmasının yapılabilmesi için, örnek toplamadan önceki cinsel perhiz süresinin sabit tutulması önem taşır (43). Cinsel perhiz süresince gün başına sperm sayısında %25 artış olur, sperm motilite ve morfolojisinde değişiklik olmaz. Bu süre bir haftayı geçerse motilitede azalma bildirilmiştir. Sperm örneği dışarıdan laboratuvara getirilecekse vücut ısısında ve 1 saat içinde ulaştırılmalıdır (45).

Tablo 1. WHO 2010 semen analizi referans aralığı

PARAMETRE	REFERANS ARALIĞI
Hacim	1,5 ml (1,4–1,7)
Toplam sperm sayısı	39×10^6 (33–46)
Sperm konsantrasyonu	15×10^6 /ml (12–16)
Toplam motilite	% 40 (38–42)
İleri doğrusal motilite	% 32 (31–34)
Canlılık	% 58 (55–63)
Sperm morfolojisi	% 4 (3–4)

2.6.3.2. Semen Makroskopik Değerlendirilmesi

Semen toplandığında koagulum halindedir ve 5–25 dakika arasında PSA ve plazminojen aktivatör gibi prostat kökenli proteazlar nedeniyle likefiye olur. Koagulasyondan seminal veziküllerden salgılanan bir madde sorumludur. CBAVD’li (konjenital bilateral vas deferens agenezisi) hastalarda seminal veziküller ya yoktur ya da hipoplaziktir. Böyle hastalarda semen koagüle olmaz, asidik ve düşük hacimlidir. Semen örneğinde likefaksiyon bozukluğu var ise bunun, likefaksiyondan sonra hipervizköz kalan semenden ayırt edilmesi gerekir. Likefiye olmamış semen koagulum halinde kalırken, hipervizköz semenin koagulum hali azalır fakat kıvamı normalden daha koyu kalır (43). Likefaksiyon gelişmemiş hastaların semeninde doku plazminojen aktivatör düzeyleri normal semendekinden daha düşük bulunmuş olmakla birlikte (46), aynı ilişki PSA düzeyleri için geçerli değildir (47). Likefiye olmamış semenin erkekte fertilité üzerine etkisi açık değildir. Semende likefaksiyon yok veya hipervizkozite var ise postkoital testin yapılması önerilmektedir. Bu test sırasında servikal mukusta yeterli sayıda hareketli sperm var ise semenin kıvamının bir önemi yok demektir. Ancak servikal mukus kaliteli olmasına karşın az sayıda sperm var ise genellikle yapılacak olan artifisyel inseminasyondur. Semenine veya α amilaz ilave ederek likefaksiyonu artırmak mümkündür ancak bu yaklaşımın fertilitéyi artırdığına dair bilgi yoktur (48,49).

Semen volümü WHO’ya göre 1,5 ml.’nin üzerinde olmalıdır. Bunun altındaki değerlerde retrograt ejakülasyon ve distal kanal patolojileri akla gelmeli ve buna yönelik araştırmalar yapılması gerekmektedir. Seminal sıvının tam yokluğuna aspermi denilmektedir. Bu durum ya retrograt ejakülasyona ya da emisyon olmamasına bağlıdır. Emisyon olmamasının en sık nedeni spinal kord yaralanmasıdır. Diabet ve multipl skleroza bağlı olarak sıklıkla görülmektedir. Retroperitoneal cerrahi ejakülasyonu kontrol eden sempatik ganglionlara zarar vermektedir, ancak bugün sıklıkla uygulanan sinir koruyucu tekniğe bağlı olarak bu komplikasyon azalmıştır. Asperminin diğer bir nedeni de orgazm olunamaması gibi psikolojik bozukluklardır. Ancak düşük ejakülat volümünün en sık nedeni spesmenin doğru toplanamamasıdır. Bu yanılığı ortadan kaldırmak için test tekrarının yapılması önemlidir. Diğer bir sık neden de parsiyel retrograt ejakülasyona bağlıdır. Bunun nedenleri ise nörolojik bozukluklar, ilaçlar, mesane boynu cerrahisi ve bazı sebebi açıklanamayan durumlardır. Seminal sıvının büyük çoğunluğunu seminal vezikül salgıları oluşturmaktadır. Parsiyel ve

total ejakülatuar kanal tıkanıklıklarında düşük ejakülat volümü görülmektedir. Vazal agenezde seminal vezikül sıklıkla yok olduğu için ejakülat hacmi azdır. Seminal veziküller semendeki fruktozun kaynağıdır. Normal semende fruktoz konsantrasyonu 120–450 mg/dl'dir. Seminal vezikül inflamasyonlarında, androjen eksikliğinde, parsiyel veya total distal ejakülatuar kanal patolojilerinde seminal fruktoz konsantrasyonu 120 mg/dl'nin altındadır. Düşük volümlü semende fruktoz tayini mutlaka yapılmalıdır (45).

Semen pH'sı 7,2 veya üzerinde olmalıdır. pH, asidik prostat salgıları ve alkalin seminal vezikül salgılarının karışım oranına bağlı olarak değişebilir. Normal pH ile beraber düşük semen volümü normal olabileceği gibi tam olmayan toplama veya retrograd ejakülasyon sonucu da olabilir. Düşük ejakülat volümü ve/veya asidik pH ejakülatuar kanal patolojilerini veya vaz deferens yokluğunu akla getirmelidir (44).

2.6.3.3. Semen Mikroskopik Değerlendirmesi

Sperm sayısı

Fertil popülasyonda bildirilen ortalama sperm sayısı mililitrede 70–100 milyondur. WHO'nun referanslarına göre olması gereken en az sperm sayısı 15 milyon/ml'dir. Bu değer altı oligospermi olarak adlandırılmaktadır. İzole oligospermi nadirdir, çoğu zaman sebebi bilinmez ve bazen androjen eksikliğine bağlı olabilir. Sayı 10 milyon/ml'den az olursa testosteron ve FSH düzeylerinin bakılması önerilmektedir. Sadece FSH yüksekliği spermatogenezdeki sıkıntıyı gösterir ve tam bir endokrinolojik değerlendirmeye gerek yoktur. Oligospermiye neden olabilecek saptanabilir en sık neden varikoseldir, bunda da seminal parametrelerde multipl defekt vardır. Ejakülatta spermatozoa hücrelerinin hiç görülmemesi azospermi olarak adlandırılır. Azospermi; yetersiz hormonal stimülasyon (hipogonadotropik hipogonadizm), spermatogenez anormallikleri ya da obstrüksiyon nedeniyle meydana gelebilir. Azospermik hastanın değerlendirilmesi, azosperminin spermatogenez eksikliğinden mi yoksa duktal obstrüksiyondan mı kaynaklandığını saptamaya yönelik olmalıdır. Santrifüj edilmiş semen örneğinde sperm saptanması bilateral duktal obstrüksiyonu ekarte ettirir. Fizik muayenede testisin büyüklüğü ve kıvamı, epididimin dolgunluğu ve vazların varlığı veya yokluğu yol göstericidir. Obstrükte testisler genellikle

normalden büyük, epididimler belirgin olmaktadır. Genel bir kaide olmamakla birlikte, testiküler yetmezliği olan hastalarda testisler normalden küçüktür. Hipogonadotropik hipogonadizimli olgularda virilizasyon ve sekonder seks karakterleri azalmıştır, testisler oldukça küçüktür. Bu olgularda serumda LH, PRL ve testosteron düzeyi mutlaka bakılmalıdır (44).

Sperm motilitesi

Motilite kuyruk hareketi gösteren sperm yüzdesidir. Motilitenin değerlendirilmesi likefaksiyondan sonra 1 saat içinde yapılmalıdır. Bu süre içerisinde semen oda sıcaklığında saklanmalıdır. Spermin ileri hareketinin kalitesi değerlendirilerek kaydedilmelidir. Sık kullanılan bir metoda göre sperm hareketleri 5 skalaya ayrılır. 0 hiç motilitenin olmadığını gösterir; 1 ileri progresyon göstermeyen, tembel hareketi; 2 yavaş, doğrusal olmayan, dolambaçlı ileri hareketi; 3 oldukça doğrusal ama orta hızda hareket eden spermi; 4 ise doğrusal ve hızlı hareketi belirtir (50). Spermde en fazla görülen hareket kategorisi değerlendirmeye alınır. Alternatif bir sistem spermi 4 kategoride ele alır: A ileri hızlı hareketi; B yavaş ya da tembel ileri hareketi; C ileri olmayan hareketi ve D hareketin bulunmadığını belirtir. Bu sistemde, her bir kategoriye giren sperm yüzdesi değerlendirmeye alınır. WHO 'a+b' motilitenin %40'nin, sadece 'a' kalite motilitenin ise %32'in üzerinde olması gerektiğini belirtmiştir (51). Sperm hareket bozukluğu (astenospermi) motilitede ya da ileri harekette veya her ikisinde birden azalmayı ifade eder. Bu olgularda spermatozoanın yapısal defektlerinden, uzamış cinsel perhiz süresi, genital sistem enfeksiyonları, antisperm antikolar, parsiyel duktal obstrüksiyon, varikozel ve idiyopatik faktörler sorumlu olabilir. Astenospermi bulgusu ya da şiddetli sperm aglütinasyonu immunolojik infertilite olasılığını akla getirir. Bu durumda antisperm antikör testi yapılmalıdır. Semen analizinde lökosit sayısı artmışsa enfeksiyondan şüphe edilmelidir ve bu durumda gerekli ileri tetkikler yapılmalıdır. Varikozel, infertil erkeklerde cerrahi olarak düzeltilebilen en sık anomali olup, sperm sayı ve şekil bozukluklarının yanı sıra sperm motilite bozukluğundan da sorumlu olabilir. Astenospermik hastalarda, özellikle ejakulat volümü düşük ve sperm canlılığı azalmış olgularda, parsiyel ejakulatör kanal tıkanıklığı düşünülebilir. Bu hastalarda TRUS yapılabilir. Sperm motilitesinin hiç bulunmadığı ya da motilitenin %5' in altında olduğu olgular sperm canlılık testleri ile değerlendirilmelidir. Motilitenin hiç olmadığı ya da azaldığı durumlarda yüksek fraksiyonda canlı sperm bulunması, immotil silia sendromu ve Kartagener sendromunda olduğu gibi ultrastrüktürel bir anomaliye işaret eder. Spermatozoanın

elektronmikroskopik tetkiki böyle olguları ayırt eder. Bazen cinsel perhiz süresinin fazla uzaması da motilitede ciddi azalmayla sonuçlanabilir. Son olarak, sperm toplama kaplarındaki toksik kalıntılar ya da sıcak veya soğuk ortam azalmış motiliteden sorumlu olabilir (44).

Yuvarlak hücre sayısı

Semendeki yuvarlak hücreler immatür spermatozoalar, genitoüriner sistem epitel hücreleri, prostatik hücreler ve lökositlerden oluşur. Normal semende yuvarlak hücre sayısı < 5 milyon/ml olmalıdır. Yuvarlak hücrelerden klinik olarak önemli olan lökositlerdir. Yuvarlak hücre sayısı >1 milyon/ml. olduğunda lökosit sayısını değerlendirmek için myeloperoksidaz testi (Endtz testi) yapılmalıdır. Normal semende lökosit sayısı <1 milyon/ml olmalıdır (44). Artmış yuvarlak hücre sayısı olanların ancak 1/3'ünde gerçekten pyospermi vardır ve semende bakteri bulunan olgularda her zaman pyospermi saptanmamaktadır. Bu nedenle pyospermili birçok hastada genital trakt enfeksiyonu yoktur (45). Semende lökosit enfeksiyon haricinde, anormal spermatogenez, çevresel faktörler, seks alışkanlıkları ve cinsel perhiz süresi ile ilgili olabilir (44).

Sperm morfolojisi

Sperm morfolojisi değerlendirmesi, taze semende elektron mikroskop ile, taze semende faz kontrast mikroskop ile ve spermleri çeşitli yöntemlerle boyayarak yapılabilir. Post-koital mukustan ya da zona pellusida yüzeyinden elde edilen spermler normal kabul edilir (Şekil 4).



Şekil 4. Spermin morfolojik değişiklikleri

Doğru bir morfolojik değerlendirme için spermin boyanması gereklidir. Bunun için en fazla kullanılan boyama yöntemleri “Papanicolau” yöntemi ve “Diff- Quick” yöntemidir. Değerlendirmede birçok kriter kullanılmasına karşın en fazla kullanılanlar WHO kriterleri ve Kruger’in kesin kriterleridir (52). Bir sperm normal kabul edilebilmesi için baş, boyun, orta

kısım ve kuyruğun normal olması gereklidir. Normal sperm başı, oval, boyu 5–6 μ , eni 2,5–3,5 μ , boyunun genişliğine oranı 1.5- 1.75 olmalıdır. Baş bölgesinin %40-70'ini kapsayan akrozomal bölge olmalıdır. Orta kısım ince uzun ve genişliği <1 μ , boyu başın 1,5 katı ve başa aksiel olarak bağlanmış olmalıdır. Sitoplazmik artıklar normal baş alanının yarısından az olmalıdır. Kuyruk düz, orta kısımdan ince ve yaklaşık 45 μ uzunluğunda olmalıdır. WHO kriterlerine göre ara formlar normal, Kruger'in kesin kriterlerine göre anormal kabul edilir (44,45,) (Tablo 2).

Tablo 2. Kruger kesin kriterlerine göre sperm morfolojisi

Baş	Uzunluk: 5–6 μ Genişlik: 2,5–3,5 μ
Akrozom	Başın % 40-70'ini oluşturmali
Orta parça	Genişlik 1 μ Uzunluk 1,5 x baş uzunluğu
Kuyruk	Boyu yaklaşık 45 μ Uniform Orta parçadan daha ince Kıvrılmamış Kırık içermeyen
Sitoplazmik artık	Baş alanının % 30-70'inden az Sadece orta parçada lokalize

Spermde yaygın görülen defektler:

Baş defektleri: Büyük, küçük, yassı filiform, yuvarlak, amorf, vakuollü, küçük akrozomlu, çift baş ve bunların kombinasyonları.

Boyun ve orta kısım defektleri: Bükük boyun, başa düzensiz bağlanma, kalın boyun, ince boyun ve bunların kombinasyonları.

Kuyruk defektleri: Kısa, birden fazla, ince, kırık, kıvrık, düzensiz genişlikte ve bunların kombinasyonları şeklindedir.

Spermde normal morfolojiye sahip sperm oranı WHO'ya göre $> \%4$, Kruger' in kesin kriterlerine göre $\geq \%14$ olmalıdır (64). Kruger'in kesin kriterleri kullanılarak yapılan çalışmada, sperm konsantrasyonu 15 milyon/ml. üzerinde ve hareket $\% 30$ 'un üzerinde olan popülasyonda, normal morfolojili sperm oranı $\% 14$ 'ün üzerinde olanlarda IVF'de $\% 91$, $\% 14$ 'ün altında olanlarda ise $\% 37$ oranında fertilizasyon saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise $\% 4$ 'ün altında $\% 7,6$ $\% 4-14$ arasında $\% 63$ fertilizasyon oranları bildirilmiştir (53). Rutin semen analizlerinde genelde bakılmayan fakat klinik olarak kullanılabilen çoğul sperm defekti indeksleri de vardır. Teratospermik indeks (multipl anomali indeksi) (TZI) defekt sayısının, defektli sperm sayısına bölünmesi ile elde edilir. $TZI > 1,6$ ise gebelik şansı düşüktür. Defekt sayısının toplam sperm sayısına bölünmesi ile de sperm deformite indeksi (SDI) hesaplanır. $SDI > 1.6$ ise fertilizasyon oranı düşmektedir (64). Özellikle amorf ve baş anomali taşıyan spermelerin yapısal kromozom anomali sıklığı da artmaktadır. Böyle olgularda sperme ait kromozom anomalilerinin fertilizasyon bozukluğundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Normal sperm değerleri, gebeliği sağlamak için gerekli olan minimum değerler değildir. Bu değerlerin dışında da olursa erkek fertil olabilir. Aksine sperm parametreleri normal sınırlar içinde bulunan erkeklerde infertil olabilirler (14).

2.6.4. Endokrin İnceleme

Erkeklerde istenecek temel hormonlar serum FSH, testosteron ve östradiol'dür (54). Testosteron düşük bulunursa total ve serbest testosteron ölçümlerinin tekrarı yanı sıra LH ve prolaktine de bakılmalıdır. Spermatogenezi bozuk olan erkeklerin çoğunda serum FSH değerleri normal bulunmakla birlikte, FSH aşırı yükselmiş ise büyük olasılıkla spermatogenez bozukluğuna işaret eder. Her ne kadar serum gonadotropin düzeyleri pulsatil salınımlarından dolayı değişkenlik göstermekteyse de, olgunun endokrinolojik yönden klinik durumunu aydınlatmada sabah tek ölçümleri yeterli olabilir. Testosteron, FSH, LH ve prolaktin arasındaki ilişki klinik durum hakkında bilgi verir (13). Özellikle sperm sayısının düştüğü (<10 milyon/ml) veya morfoloji bozukluğu görülen sperm analizi bozukluklarında, cinsel

fonksiyon bozukluğu olan ya da spesifik bir endokrinopatiye işaret eden hastalığın varlığı durumlarında hormonal inceleme gereklidir. Sperm analizi normal olan erkeklerde endokrinolojik bir bozukluk çok nadir görülür. Bazı araştırmacılar infertil erkeklerin tetkikinde endokrin değerlendirmenin rutin olarak yapılmasını önermekteyseler de bu konuda fikir birliği yoktur (13).

2.6.5. Ejakülasyon Sonrası İdrarda Sperm Aranması

Bilateral vaz deferens agenezisi ya da klinik olarak hipogonadizm belirtileri bulunmayan erkeklerde, ejakülat volümü <1 ml. ise ejakülasyon sonrası idrarda sperm aranmalıdır. Azospermik veya aspermik bir hastada ejakülasyon sonrası idrarda sperme rastlanması, retrograt ejakülasyona işaret eder. Ejakülat volümünde düşüklük ya da aspermiye, retrograt ejakülasyon dışında emisyon yokluğu, ejakülatuar kanal tıkanıklığı, hipogonadizm ve bilateral vaz deferens agenezi olgularında da rastlanır. Ejakülasyon sonrası idrarda sperm aranması için, idrar örneği santrifüj edilerek, pellet mikroskop altında incelenir. İnceleme sonucunda en az bir sperm görülmesi retrograt ejakülasyona işaret eder (13).

2.6.6. Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik değerlendirmenin amacı parsiyel veya total duktal obstrüksiyonun olup olmadığı, özellikli olgularda varikoselin tespiti ve gerekli hallerde testis volümünü saptamaktır. Ancak parsiyel duktal obstrüksiyonu infertilitenin diğer nedenlerinden, özellikle sebebi bilinmeyen oligospermiden ayırt etmek çok zordur.

Vazografi: Testis biopsisi ile spermatogenezi ispatlanmış azospermik olgularda obstrüksiyonun yerini saptamak için kullanılmaktadır.

Transrektal Ultrasonografi: Vaz deferensleri palpe edilen ve ejakülat volümü azalmış azospermik erkeklerde ejakülatör kanal tıkanıklığını araştırmak amacıyla TRUS uygulanır. Normalde seminal veziküllerin ön-arka çapı <1,5 cm.'dir. TRUS sırasında seminal veziküllerde, ejakülatör kanallarda dilatasyon ve/veya prostat içinde orta hat kisti saptanması

parsiyel ya da komplet ejakülatör kanal tıkanıklığı için kesin olmasa da, olası bir tanı koydurur (55). Total ejakülatör kanal tıkanıklığı olan erkekler düşük hacimli, fruktoz negatif, asit pH'lı, azospermik ejakülat çıkarırlar. CBAVD'li olgular da sıklıkla seminal vezikül agenezisine ya da atrofisine sahip olduklarından, aynı bulguları gösterebilir. Düşük ejakülat hacimli, oligospermik erkeklerde ve spermin ileri motilitesi bozulmuş bazı erkelerde parsiyel ejakülatör kanal darlığı bulunabilir. Bu nedenle, düşük ejakülat hacimli, vaz deferensleri palpe edilebilen ve normal testis volümü bulunan oligospermik erkeklerde de parsiyel ejakülatör kanal darlığı düşünülerek TRUS istenebilir (13).

Skrotal Ultrasonografi: Varikosel, spermatosel, vaz deferens yokluğu, epididimlerde sertlik ve testiküler kitle gibi skrotal patolojilerin çoğu fizik muayene sırasında anlaşılabilir. Testislerin yukarı pozisyonda lokalize olduğu ya da küçük skrotumu bulunan ve fizik muayene bulgularının şüphede bıraktığı durumlar ile, skrotum ve spermatik kordonun muayenesini engelleyen hidrosel ya da diğer anatomik anormallik durumlarında da skrotal ultrasonografi yapılması gerekir. Skrotal ultrasonografi testiste kitle bulunan olgularda da endikedir. Her ne kadar muayene ile saptanamayan varikoseller skrotal renkli Doppler ultrasonografi ile tanınabilirse de bunların klinik önemi tartışmalıdır (13).

2.6.7. Sperm ve Semene Ait Spesifik Testler

Erkek infertilitesinin standart araştırmasında sperme ait spesifik testlerin yapılması gerekmez. Ancak sperm analizi de her zaman erkeğin fertilitite potansiyelini tam olarak yansıtmayabilir. Bu durumlarda tanı koyabilmek için diğer spesifik testlere gerksinim vardır. Açıklanamayan infertilite olgularında erkek faktörünün de eşlik edip etmediğini ortaya koymak için, ya da ÜYT ile tedavi seçimi yapılmasında sperm ve semene ait spesifik testler yararlı olabilir. Bu testler arasında; antisperm antikor tayini, sperm vitalite testleri, sperm-servikal mukus etkileşim testleri, sperm penetrasyon testi, akrozom reaksiyonu, hemizona testi, sperm kreatin kinaz ölçümü, ROS tayini, sperm yüzeyinde mannoz reseptör tayini gibi nadiren gereken testler bulunur. Eğer tedavinin yönlendirilmesinde faydalı olacaksa bu testlerin yapılması önerilir (13).

2.6.8. Testis Biyopsisi

Testiste sperm üretiminin varlığını göstermek amacıyla, perkütan testis biyopsileri uzun süre rutin olarak kullanılmıştır. Ayrıca obstrüktif azospermi olgularında da sperm elde edilmesi amacıyla biyopsi uygulamaları yapılmıştır. Bununla birlikte özellikle son yıllarda mikrocerrahi konusunda sağlanan gelişmelerin ardından, testisten mikrodiseksiyon yöntemi ile sperm elde edilmesi ve elde edilen bu hücrelerin mikroenjeksiyonda kullanılması gündeme gelmiştir. Mikrocerrahi yöntemlerin kullanılması ile elde edilen canlı sperm hücre yoğunluğu, klasik perkütan yöntemlerle elde edilen sayıdan çok daha fazladır (56). Bundan dolayı klasik yöntemin tanı amacıyla kullanılması günümüzde oldukça azalmıştır. Testis biopsisinin histopatolojik değerlendirmesinde Levin'in tanımlamaları esas alınmaktadır (57).

Normal spermatogenez: Normal testis yapısı gözlenir. Kanseri veya karsinoma in situ bulgusu yoktur. Bütün seminifer tübül kesitlerinde spermatogenez aktivitesi izlenir. Bazı klinisyenlere göre tübül başına >20 spermatid sayılması kantitatif olarak normal kabul edilir.

Matürasyon duraklaması (arrest): Sperm hücresi matürasyonu, birçok basamakta duraksamaya maruz kalabilir ve arrest paternleri oluşur. Erken evrelerde mayoz bölünmeyle, geç evrelerde spermiogenez regülasyonu ile ilgili bir sorun olabilir.

Hipospematogenez: bu paternde, tüm germ hücreleri bulunur ancak sayısal olarak azdır. Bunun sonucunda ejakülatta az sayıda sperm bulunabilir.

Germ hücresi yokluğu veya aplazisi: Germ hücresine hiç rastlanılmayan bu durum "Sertoli Cell Only" sendromu olarak da adlandırılır.

Diğer patternler: Seminifer tübüllerin skar ya da sklerotik dokuyla tamamen veya kısmen yer değiştirmesi ile karakterizedir (58).

2.6.9. Genetik Araştırma

Erkek infertilitesi ile ilişkili olarak üç genetik faktör bilinmektedir.

1. Konjenital vaz agenezi nedeni olan kistik fibrozis gen mutasyonları
2. Testis fonksiyonlarını bozan kromozom anomalileri

3. İzole spermatogenez defekti yapabilen Y kromozom mikrolelesyonları (14).

Azoospermik erkeklerin %10-15'inde, oligozoospermik erkeklerin %5'inde, normal erkeklerin ise % 1'inden azında karyotip anomalisi bulunur (59). İnfertilite nedeni ile tetkik edilen erkekler arasında en sık rastlanılan karyotip anomalisi Klinefelter sendromudur. Y-kromozom mikrolelesyonuna azoospermik veya şiddetli oligozoospermik erkeklerin %10-15'inde rastlanır (76). TESE yapılacak olgularda daha önceden Ykromozomundaki delesyona uğramış bölgenin tespit edilmesinin, TESE sırasında hücre bulma şansını tahmin etmede prognostik öneme sahip olduğu ortaya konmuştur. AZFc bölgesini de içine alan kombine delesyonlarda (AZFb+c, AZFa+b+c) testiküler spermatozoaların total yokluğu söz konusudur. AZFb delesyonlarının prognozu ise oldukça kötüdür. AZFb bölgesinin total yokluğunda, TESE ile hücre elde etme oranı sıfıra yakındır. Tek başına AZFc delesyonlarında ise % 50 olguda matür spermatozoa bulunmaktadır (14). Bu nedenle, nonobstrüktif azoospermisi ya da şiddetli oligozoospermisi bulunan erkeklerin, kromozom anomalisi veya Y-kromozomu mikrolelesyonu taşıyabilecekleri konusunda bilgilendirilmeleri gerekir. Böyle erkeklerden spermleri ICSI'de kullanılmadan önce karyotip analizi ve Y-kromozom mikrolelesyonu testleri istenmelidir. Erkek ya da kadında genetik bir bozukluktan şüphelenilirse, genetik danışma verilmelidir (13). Görüldüğü gibi, erkek infertilitesi, etyolojisinde genetik faktörlerin de yer aldığı kompleks bir hastalıktır. Erkek infertilitesi olgularının büyük oranda idiopatik olarak adlandırılması, spermatogenez ve sperm fonksiyonlarının temel mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi ve etyolojinin bu nedenle karanlık kalması sebebiyledir. Genetik infertilite olgularında spermatogenik bozukluğun altında yatan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılacak geniş tabanlı assosiasyon çalışmaları, testiküler ve spermatozoal ekspresyon çalışmaları, spermatogenezin moleküler mekanizmalarını aydınlatacak, gelecekte bu konudaki tanı ve tedavinin doğru yönlendirilmesini sağlayacaktır (61).

2.7. İnfertilite Tedavisi

İnfertil erkeklerin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlarla spermatogenez kalitesinin iyileştirilmesi amaçlanırken, cerrahi olarak ürolojik sorunlar ortadan kaldırılır. Hastaların

büyük kısmında başlangıçta spesifik bozukluklar düzeltilerek ya da ampirik yöntemler kullanılarak semen kalitesinin iyileştirilmesi düşüncesiyle tedaviye başlanılmaktadır. Ancak, farmakolojik bir tedavi planlanıyorsa bunun en az bir spermatogenez siklusu içine alacak şekilde 3 ay veya daha fazla süreyle kullanılması gerektiği unutulmamalıdır (62).

2.7.1. Erkek İnfertilitesinde Medikal Tedavi

Erkek infertilitesinde medikal tedavi nedene yönelik (spesifik) ve ampirik olarak uygulanabilir (63).

2.7.1.1. Spesifik Tedavi

Endokrin bozukluklar, lökospermi, immunolojik infertilite, gonadotoksinlere maruziyet gibi durumlarda, bozukluğa yönelik medikal tedaviler uygulanır (63).

Endokrin bozukluklar

a) Hipogonadotropik hipogonadizm: Gonadotropin yetmezliğinde normal spermatogenezin başlatılması dışarıdan gonadotropik hormon veya gonadotropin releasing hormon verilmesiyle mümkün olabilir. Human koryonik gonadotropin (hCG) LH aktivitesine, Human menopozal gonadotropin (hMG) ise hem FSH hem de LH aktivitesine sahiptir. Spermatogenezin başlaması ilk 3–6 ay içerisinde görülürse de, bu süre 20 ay veya daha uzun da sürebilir. Sperm sayısı genellikle 10 milyonun üzerine çıkmaz. Birçok hastada sperm sayısı az olmasına rağmen gebelik sağlanabilmektedir. Spontan gebelik sağlanamayan olgularda sperm parametreleri göz önünde bulundurularak yardımcı üreme teknikleri uygulanır (14,62). Leydig hücre yetmezliğine bağlı primer hipogonadizm nadir görülen bir infertilite nedenidir. Serum

testosteronunun normal düzeylere çıkarılabilmesi için testosteron replasmanı yapılır. Libido ve seksüel fonksiyonlarda düzelme de görülebilir, ancak bu olgularda testosteron replasmanının spermatogeneze katkısı yoktur (62).

b) Hiperprolaktinemi: Hiperprolaktinemide spermatogenez inhibe olur. Posterior hipofizden aşırı prolaktin salgılanması infertilite ve seksüel fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Hiperprolaktinemili infertil hastalarda prolaktin inhibitörleriyle tedaviden olumlu sonuçlar alınmakta ve olgular fertil hale gelmektedir (62).

c) Konjenital adrenal hiperplaziler: Kortizol mekanizmasında enzimatik defekt sonucu böbreküstü bezlerinde üretilen aşırı miktardaki androjenler testiküler gelişimi engellemektedir. Puberte prekoks gelişir. Tam kan ve idrar tetkikleri ile konur. Kortikosteroid tedavisi ile spermatogenez sağlanabilir (64).

d) Tiroid fonksiyon bozuklukları: Hipertiroidizm de spermatogenez üzerine etkilidir % 0,6 oranında erkekte infertiliteye neden olabilir. Tiroksin replasman tedavisi genellikle fertilitenin tekrar kazanılması ile sonuçlanır (62,63,64).

Lökospermi

Erkek infertil hastaların %10-20'sinde lökospermi vardır. Genital sistem infeksiyonuna ait semptomu olan olguların değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir (63).

İmmunolojik infertilite

Antisperm antikorlar erkek infertilitesinin %3-7'sinde immunolojik infertilite nedeni olarak görülürler. Sperm immünizasyonu gelişen infertil erkeklerin çoğunda sperm analizi normal olmasına karşın, spontan sperm aglütinasyonu ve motilite azlığı gibi durumlarda antisperm antikorların varlığı akla gelmelidir (63). İmmunolojik infertilitenin tedavisinde en çok başvurulan yöntem düşük doz sistemik kortikosteroidlerle yapılan immünsüpresyondur. Mekanizma tam olarak anlaşılmasa da steroidlerin inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini

engellediği sitokinler veya lenfosit büyüme faktörü salınımını önlediği, antikor üretimini azalttığı ve antijen-antikor birleşmesini bloke ettiği bilinmektedir. Kortikosteroid tedavisi ile gebelik görülme oranları % 6–50 arasında değişmektedir (62). İmmunolojik infertilite tedavisinde kortikosteroidlere alternatif olarak siklosporin kullanılabilir. Altı ay süreli kullanımlarında başarılı sonuçlar alındığı görülmüştür (62). Sperm yıkama yöntemleri kullanılarak sperm yüzeyinde ve seminal plazmada bulunan antisperm antikorlar uzaklaştırılabilir. Ancak, spermin sadece dilüe edilerek yıkanması spermatozoa üzerine yapışık antikorları tamamen uzaklaştırmaz. Son zamanlarda IgA1 proteaz enzimi kullanılarak IgA grubu antisperm antikorları sperm yüzeyinden ayırmak mümkün olmuştur. Bu yöntem ve yardımcı üreme tekniklerinin birlikte kullanılması immunolojik infertilite tedavisinde ümit vermektedir (62,65).

Gonadotoksinler

Endüstriyel toksinlerin erkekte fertilitiyi azalttığı düşünölmektedir. Toksisitenin mekanizmasının germinal epitele direkt etki yoluyla olduğu gösterilmiştir. Değişik mesleklere özgü spesifik gonadotoksinler tanımlanmıştır. Bunlar değişik pestisitler, organofosfatlar, organoklorinler, karbamatlar, fumigantlar, herbisitler ve fungusitlerdir. Tedavi stratejisi bu etkenlerden uzak kalma ya da korunmadır. Erkek infertilitesinde endüstriyel ve tarımsal gonadotoksinlere maruz kalımın en aza indirilmesiyle infertilite riski azaltılabilir (63).

2.7.1.2. Ampirik Tedavi

Belirgin patolojinin saptanmadığı oligozoospermi ve açıklanamayan infertilite varlığında, çok sık kullanılmamakla ve ayrıca sonuçları tartışmalı olmakla birlikte kullanılan çeşitli ampirik tedavi yöntemleri mevcuttur. Bu grupta hormonal ve non-hormonal tedaviler uygulanmaktadır (63).

a) Antiöstrojenler

Klomifen sitrat: Sentetik, steroid olmayan bir antiöstrojendir. Hipotalamus ve hipofizdeki östrojen reseptörlerine bağlanarak feed back inhibisyonu önler. GnRH, FSH ve LH sekresyonları yükselir. Bunların leydig hücrelerinden testosteron salgısını artırarak ya da FSH yoluyla sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezi düzeltmesi beklenir (66,67). Olguların % 4-89'unda sperm konsantrasyonlarında düzelme, % 0-70'inde ise motilitede düzelme bildirilmiştir. Buna bağlı olarak gebelik oranlarında % 0-90 arasında değişmektedir. WHO'nun yaptığı bir değerlendirmede seminal parametrelerde ve gebelik oranlarında anlamlı bir düzelme bulunmamıştır (62).

Tamoksifen: Klomifen sitrattan daha az etkiye sahip bir antiöstrojendir. Etki mekanizması klomifen sitrata benzer. Serumda östrojene duyarlı bağlayıcı protein konsantrasyonunda artış yapmaz. Sperm konsantrasyonunda % 0-100 arasında artış bildirilirken, gebelik sıklığı genelde % 11-40 olmaktadır. Motilite üzerine fazla bir etkisi bulunmaz (62).

b) Androjenler

Yüksek doz testosteron gonadotropin sekresyonunu baskılar, intratestiküler testosteron üretimini durdurur ve spermatogenezi bozar. Bu tedavi yaklaşık 5 ay içerisinde azoospermi geliştirebilir. Tedavinin birden bırakılmasıyla spermatogenezin 4 ay içerisinde tekrar başlaması ve sperm sayısının artması amaçlanır (66,67,68). Wang ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü çalışmada semen parametrelerinde düzelme olmadığı ve gebelik oranlarının kontrol grubu ile aynı olduğu görülmüştür (69). Günümüzde testosteron rebound tedavisi erkek infertilitesinin ampirik medikal tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır.

c) Gonadotropinler

Hipogonadotropik hipogonadizmde hormonal tedavi ile başarılı sonuçların alınması normogonadotropik oligozoospermi olgularında gonadotropinlerin kullanımını gündeme getirmiştir (66). Burada amaç testislerde testosteron yapımını artırarak spermatogenezi uyarmak ya da bilinmeyen bazı mekanizmalarla germinal epitel üzerine etkide bulunulmasını sağlamaktır. Çok sayıdaki çalışmalara göre; tek başına hCG kullanılarak sperm konsantrasyonunda ortalama % 17-35, motilitesinde ise % 22-94 düzelme elde edilmektedir. Gebelik oranları ise % 6-47 arasındadır. hCG ile birlikte hMG de eklendiğinde sperm konsantrasyonundaki artış % 50'ye çıkabilmektedir. Bununla birlikte geniş serilerde kombine tedavi ile seminal parametrelerde, serum gonadotropinleri ile serum testosteron düzeylerinde

plasebodan farklı sonuçların elde edilemediği de bildirilmektedir. Ampirik gonadotropin tedavisi ekonomik profili ve sonuçlarının çok iyi olmaması nedeniyle ancak seçilmiş bir grup hastada kullanılabilir (62). Ciddi seminal parametre bozukluğu gösteren ya da daha önce IVF uygulamalarında başarısız kalınmış olgularda pür FSH kullanılması ile fertilizasyon oranlarında artış gözlemlenmiştir. Burada seminal parametrelerde düzelme gözlenmemekle birlikte kalitatif bir etki söz konusudur. Bu şekilde yardımcı üreme tekniklerinde başarıyı artırmak ya da spontan gebelik şansını yükseltmek amacıyla pür FSH kullanımı tavsiye edilmektedir (70).

d) Gonadotropin Releasing Hormon

Alternatif bir tedavi yöntemi sentetik GnRH analogları kullanarak hipofizer gonadotropin salınımını artırmaktır. Normalde GnRH 90 dakika aralıklarla salgılanır ve 4–9 dakika gibi kısa bir yarı ömrü vardır. Bu nedenle taşınabilir infüzyon pompası ile aralıklı hormon verilmesi normal GnRH salgılanmasını en iyi taklit eden sistem olmuştur. 90–120 dakika aralıklarla 5µg GnRH'un subkutan olarak 12–24 hafta boyunca kullanılması önerilir. Bu yöntemle alınan sonuçlar çelişkilidir. Uygun doz ve salınım sıklığı atarlanabildiğinde yeterli cevap alınması mümkün olabilir (62).

e) Aromataz İnhibitörleri

Aromataz, testosteronun periferde östradiole çevrilmesini sağlayan bir enzimdir. Östrojenlerin spermatogenez üzerine olumsuz etkileri vardır. Östrojen seviyesinin düşürülmesi veya testosteron östrojen dengesindeki bozuklukların düzeltilmesi ile idiopatik oligozoosperminin düzelebileceği düşünülerek aromataz inhibitörleri denenmiştir. Plasebodan farklı sonuçlar alınamayan çalışmaların yanı sıra, % 33'lük gebelik oranları da gözlemlenmiştir. Sperm motilitesi ve semen volümü üzerine belirgin etkisi bulunmamaktadır (62,71).

f) Diğer İlaçlar

Kallikrein: Kallikrein, kininojenin bradikinin ve kallidine dönüşümünü sağlayan polipeptid yapıda bir enzimdir. Koagülasyon ve fibrinolizis sisteminde rol oynayan bradikinin ve kallidin lokal inflamatuvar cevaptan da sorumludur. Aynı zamanda spermatogenezde rol oynayan bradikinin ve kallidin spermin servikal mukusa penetrasyon ve migrasyonunu artırır. Kininlerin ayrıca vasküler permeability artırıcı, glukoz taşınmasını kolaylaştırıcı, düz kas kasıcı ve testislere kan akımını artırıcı özellikleri de ortaya konmuştur (72–75). Kallikrein'in esas kaynağı pankreas olmakla birlikte, kallikrein kinin sisteminin komponentleri kadın ve erkek üreme sistemi sekresyonunda da bulunmaktadır. Yan etkileri oldukça az olan kallikrein,

prostat ve epididimin inflamatuvar hastalıklarında kinin serbestlenmesine bağlı alevlenmeler yapabilmektedir (74–76). İnfertilite tedavisinde kallikrein kullanımına ait farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte, sperm parametrelerinde düzelme ve gebelik oranlarında artma olduğu görülmektedir (77).

Prostoglandin sentez inhibitörleri: Prostogalandinlerin spermatogenez, steroidogenez ve sperm motilitesi üzerine bozucu etkileri vardır. PgE ve PgF seminal veziküllerde ve seminal plazmada yüksek konsantrasyonda bulunur. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçların seminal prostogalandinleri düşürdükleri gösterildikten sonra indometazin ve ketoprofen oligospermik erkeklerde kullanılmaktadır (78–80). Sperm sayısını %25, sperm motilitesini %35 oranında artırdığı bildirilmektedir. İndometazin veya ketoprofen 3–6 ay süre ile kullanılır (89,81,82).

Pentoksifilin: Erkek infertilitesinde testis ve epididimiste mikrosirkülasyonu düzenleyici etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca, fosfodiesteraz inhibisyonu da yaptığından hücre içi cAMP düzeyi yükselir (66,72,76,83). Sonuçta hücrede glikoliz ve endojen ATP yapımı artar. Bunun da sperm motilitesini artırması beklenir. Sonuçlar çelişkilidir. İnvitro kullanımda sperm yıkama solüsyonlarına pentoksifilin eklenmesi ile normozoospermik ve oligozoospermik olgularda sperm aktivasyonunda artış gözlenir. Pentoksifilin akrozom reaksiyonunu uyardığı ve reaktif oksijen radikallerinin yapımını azalttığı ortaya konmuştur. Ancak embriyogenez üzerine zararlı etkilerinden dolayı inseminasyon öncesi spermin yıkanarak temizlenmesi gerekir (62).

Antioksidanlar: İdiopatik infertilite bulunan hastaların bir kısmında, semende reaktif oksijen radikallerinde artış gösterilmiştir. Buna paralel olarak spermoosit füzyonunda bozulama ortaya çıkmaktadır. Klinikte bazı ilaçların reaktif oksijen radikallerinin etkisini elimine ettiği gösterilmiş ve infertilite tedavisinde kullanılmaya başlanılmıştır. E vitamini antioksidan etkisinden faydalanılarak invitro kullanımında sperm-oosit füzyonunu düzelttiği gösterilmiştir. Ama oral kullanımında seminal plazma parametrelerinde sabit bir düzelme elde edilememiştir. Glutathione, lipid peroksidasyonunu önleyen bir antioksidandır ve özellikle astenospermide tavsiye edilmektedir (62).

2.7.2. Erkek İnfertilitesinde Cerrahi Tedavi

İnfertilitenin cerrahi tedavisi; varikozel, inmemiş testis gibi sorunların ameliyatla düzeltilmesi yanında vazo-vazostomi, vazo-epididimostomi ve ejakülatuar kanallara yapılan cerrahi girişimleri kapsar.

2.7.2.1. Varikozel Tedavisi

Erkek infertilite tedavisinde varikoselektomi en çok uygulanan cerrahi metoddur (84). Varikozel ameliyatından sonra hasta başka bir tedavi yöntemi uygulanmaksızın en az 6 ay süreyle 3 ayda bir spermiogram yapılarak izlenmelidir. Spermiogramdaki düzeltilmeler bazen bir yıla kadar uzamaktadır. Genellikle varikozel cerrahisinden sonra ilk 12 ay içinde spermiogram parametrelerindeki düzeltilme oranı % 30–90, gebelik oranı % 10–55 arasında değişmektedir. Ameliyat ile gebelik oluşumu arasında geçen süre 6–12 ay olarak kabul edilmektedir (62).

2.7.2.2. Obstrüktif İnfertilite Tedavisi

İnfertilite nedeniyle polikliniğe başvuran hastaların % 3,5'i obstrüktif infertilite vakalarıdır. Bu olguların % 85'inde olay epididimdedir. Obstrüksiyon saptanan olgularda yapılacak tedavi yöntemleri vazo-vazostomi, vazoepididimostomi, veziküla seminalis kist aspirasyonu ve ejakülatör kanallara yapılan girişimler olarak sayılabilir (62).

a) Vazo-vazostomi: Duktus deferenste obstrüksiyon olduğunda bunun proksimalinde kalan tübüler yapılarda genişleme meydana gelir. Eksplozasyon sırasında epididim tübülüsündeki genişlemelerin görülmesi obstrüksiyonu gösteren önemli bir bulgudur. Vazo-vazostomi duktus deferensin kısa tıkanmalarında yapılan kısa bir girişimdir (62).

b) Vazo-epididimostomi: Makroskopik vazoepididimostomiden sonra elde edilen anatomik başarı %50, gebelik oranı ise en fazla %30 civarındadır. Yayınlanan mikroskopik vazo-epididimostomi sonuçlarına göre hastaların %75,3'ünde hücre görülmüş, %29 oranında gebelik elde edilmiştir (62).

c) Ejakülatör kanallara yapılan girişimler: Ejakülatör kanallar ya doğmalık olarak kapalıdır, ya da edinsel olarak tıkanabilir. Edinsel olarak tıkanmalar enfeksiyon, iatrojenik, travmatik, taş, kist ya da veziküla seminalis kistlerinin baskısı ile olabilir. Hastalarda perineal ağrı, hemospermi ya da epididimit olabilir. Ejakülatör kanal tıkanıklarının tedavisi transüretal kanal ağzılarının rezeksiyonudur. (TUR-ED) Alternatif diğer bir yaklaşım şekli transüretal balon dilatasyondur. Uzun dönem takipler balon dilatasyon öncesi TUR-ED uygulamasının daha faydalı olduğunu göstermektedir. Genel olarak bakıldığında ejakülatör kanal tıkanıklığı saptanan hastalarda cerrahi tedavi ile semen parametrelerinde düzelme oranı %49, gebelik oluşma oranı ise %25'dir (62).

2.7.3. Üremeye Yardımcı Teknikler

İnfertilite sebebiyle başvuran çiftlerin ilk arzusu fizyolojik yoldan çocuk sahibi olabilmektir. Erkeklerde tedaviyi takiben fizyolojik yoldan eşlerinde gebeliğin sağlanabileceği birçok düzeltilbilir faktör bulunmaktadır. Buna rağmen olguların önemli bir kısmında fizyolojik yollardan gebelik sağlanamamaktadır. Böyle durumlarda üremeye yardımcı tekniklerin (ÜYT) kullanılması gerekmektedir. ÜYT'in kullanılması ile infertilite olgularında sorun büyük oranda çözümlenebilmektedir. Günümüzde 3 çeşit ÜYT uygulaması yapılmaktadır. IUI, IVF ve ICSI (85).

2.7.3.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI)

Kısaca, spermin yıkanarak iyi motilite ve morfolojideki spermatozoanın konsantre halde uterus içerisine bir kanül vasıtasıyla verilmesidir(85).

2.7.3.2. İnvitro Fertilizasyon (IVF)

Kadından toplanan oositlerin (OPU: oocyt pick up) bir petri kutusu içerisinde spermatozoa ile 24–48 saat inkübe edilmesi, arkasından oluşan embriyoların uterus kavitesine transferini içerir (85).

2.7.3.3. İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI)

Tek bir spermatozoanın oosit sitoplazması içerisine mikroskop altında mikroenjesiyonudur. IUI için ileri motil en az 5 milyon spermatozoa gerekmektedir, ICSI’de tek bir spermatozoa bile yeterli olur. Ancak gerek kanıta dayalı tıp gerekse maliyetaçısından her infertilite olgusunda ICSI yapılması hatadır. Özellikle tetkik sonuçları erkek faktörüne işaret ediyorsa veya daha önceki fertilizasyon denemeleri başarısız kalmışsa ICSI düşünölmeli, izah edilemeyen infertilite ve kadın faktörü olgularında doğrudan ICSI’ye geçilmeyip, diğeryöntemler denenmelidir.

Aşağıdaki durumlarda ÜYT endikasyonu vardır:

- a. Ürolojik ya da medikal tedavilerin başarılı olmadığı durumlar
- b. Açıklanamayan infertilite olguları
- c. Temel sperm parametrelerinde orta ya da şiddetli bozukluk bulunması
- d. Sperm fonksiyon testlerinde patolojik sonuç alınması

ÜYT’de kullanılmadan önce semenin hazırlanması gerekir. Bu yöntemlerin hepsinde de seminal plazma ortamdan uzaklaştırılırken, motilitesi bulunmayan sperm ve lökositler elimine edilerek motil sperm seçimi yapılır. Spermin yıkanarak hazırlanmasında sıklıkla 4 metod kullanılır:

- 1- Swim-up (yüzdürme) tekniğı
- 2- Standart yıkama yöntemi (santrifüj ve yüzdürme)
- 3- Gradient tekniğı
- 4- Mini- gradient yöntemi

Sperm yıkandıktan sonra ileri motil (a+b katogorisinde) total sperm sayısı 5milyondan fazla ise en az 3 en çok 6 siklus IUI ile tedaviye başlanır. Ancak kadının yaşı >35 ise, IVF/ICSI tercih edilebilir. Total motil sperm sayısının 5 milyondan az ve morfolojisinde % 4–14 arasında olduğu olgularda IVF önerilir. Total motil sperm sayısının < 1,5 milyon ve kesin morfolojinin < %4 olması durumunda ise ICSI uygundur. Ancak bazı otörler geniş serilerine dayanarak, total motil sperm sayısı 1milyonunu altına inmedikçe ve normal morfoloji > % 4 kaldıkça IUI'dan vazgeçilmemesini önermektedirler (85).

IUI'da gebeliklerin büyük kısmı ilk üç siklus sırasında görülür. Bundan sonraki sikluslarda özel indüksiyon şemaları uygulanarak çok az sayıda gebelik gelişebilmektedir. Kadında klomifen sitrat ile indüksiyon yapıldığı zaman siklus başına sıklıkla % 5-8 arasında değişen gebelik oranları elde edilmektedir. Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılmış IUI'larda ise siklus başına ortalama % 10–15 gebelik görülmektedir (85).

IVF ve ICSI yöntemleriyle nakledilen embriyoların sadece % 20-30'u implante olur ve klinik gebelikle sonuçlanır. Son yıllarda, embriyolar kültür ortamında 5 gün bekletilerek blastosist safhasına geldikten sonra transfer edilmeye başlanmıştır. IVF'de gebelik oranları üzerine kadın yaşının önemli etkisi bulunur. Otuzbeş yaş altı kadınlarda gebelik oranları % 35,7 iken 40 yaş üzerindeki de % 13,2 olarak bildirilmiştir. ICSI ile de benzer ya da kısmen daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Her ne kadar bu teknoloji infertil erkeklerin tedavisinde büyük üstünlük sağlamaktaysa da bu tekniklerin kısmen yeni oldukları ve uzun dönem güvenilirliklerinin henüz belirlenmediği de akılda tutulmalıdır. ICSI sikluslarından doğan çocuklarda seks kromozom anomalilerinde artış olduğunu gösteren kanıtlar vardır (14,85).

2.8. İnsülin ve Etkisi

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Birbirine iki disülfür köprüsü ile bağlı 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Beta hücreleri pankreas kütlelerinin yaklaşık %1'ini oluşturur (2). İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen ve enerji homeostazisini sürdüren en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir.

Glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini uyardıkları gibi birçok membran enzimini aktive ve inaktive edebilir, birçok protein ve mRNA. nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilirler (2).

İnsülinin sentezi şu şekilde gerçekleşir:

- 1) Nükleusta insülini kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu gerçekleşir.
- 2) Oluşan mRNA sitoplazmaya gelerek kaba endoplazmik retikulumda translasyona uğrar.
- 3) Polipeptit sentezi, N-Terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.
- 4) Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru uzayarak sonuçta preproinsülini oluşturur.
- 5) Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsülin oluşur.
- 6) Proinsülin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınarak orada proteazların etkisiyle c-peptid segmentini kaybeder ve insüline dönüşür. Dönüşüm golgi cisimciğinden oluşan depo veziküllerinde devam eder.
- 7) İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C-peptid de salgılanır (2).

Proinsülinin bir kısmı intakt olarak dolaşıma verilir. Dolaşımdaki insülin benzeri immün reaktivitenin %20'sini teşkil eder. Proinsülinin biyolojik etkinliği insülininkinin %10'u kadardır (2). C-peptid insülin sekresyonunun periferik göstergesidir ve insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz (86). İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glikoz, aminoasitler (özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaktif intestinal peptit, kolesistokinin), büyüme hormonu, glikokortikoidler, prolaktin, plasental laktojen hormon, cinsiyet hormonları ve parasempatometik ajanlardır. Hipertroidi, β hücrelerinin glikoza duyarlılığını artırır. PTH düşük dozlarda beta hücrelerini uyarırken yüksek dozlarda inhibe eder. Somatostatin ve epinefrin insülin sekresyonunu inhibe ederler. İnsülinin glikoz metabolizması üzerine etkileri özellikle üç dokuda belirginleşir: karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glikoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde, glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glikoz taşıyıcılarını arttırarak glikoz alımını çoğaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür. İnsülin, yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini

azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır (2). İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çoğu dokuda, hücre membranlarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörü, tek bir polipeptit olarak sentezlenir, glikozillenir ve alfa-beta subünitlerine ayrılır. Bunlar daha sonra disülfid bağlarıyla bağlı bir tetramer oluşturmak üzere bir araya gelirler. Her beta subunitinin hidrofobik bölümü plazma membranı içinde yer alır. Hücre dışında bulunan alfa subunitini insülin bağlanma bölgesi içerir. Beta subunitinin sitozolik bölümü, bir tirozin kinazdır ve insülin ile aktive olur. İnsülinin kendi reseptörünün alfa subunitlerine bağlanması, konumsal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, beta subunitlerine iletilir ve beta subunitindeki özgün bir tirozin biriminin hızlı otofosforilasyonuna neden olur. Ancak, reseptör tirozin kinazın, insülinin hücre içi etkileriyle bağlantısını sağlayan birçok aracı molekül vardır (2). İnsülin aktivitesinin bir kısmının, hedef proteinlerin serin veya treonini birimlerinin fosforilasyonu veya defosforilasyonu ile olduğu bilinmektedir. Bu nedenle reseptör tirozin kinaz aktivitesiyle insülin reseptör substratı (IRS-1, IRS-2) adı verilen bir peptidin tirozinlerinin fosforile edildiği düşünülmektedir. IRS-1 geni silinmiş farelerde glikoz homeostazının bozulduğu, glikoza intoleransın geliştiği bulunmuştur. Belirgin diyabet oluşmaması, kaybolan IRS-1 yerine, kısmen IRS-2 tarafından tutulmasıyla açıklanmıştır. Birçok dokuda insülin varlığında glikoz taşınımı artmaktadır. İnsülin glikoz taşıyıcılarının (glikoz transport molekülleri, GLUT) hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine devamlı hareketini sağlamaktadır. Çizgili kas ve yağ dokusunda insülin GLUT-4 yardımıyla transloke olur. İnsülin bağlandıktan sonra, hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır. Hücre içinde, insülin lizozomlarda yıkılır. Reseptörler de yıkılabilir, fakat çoğu hücre yüzeyine geri döner. Yüksek insülin düzeyleri reseptör yıkımını artırır, böylece yüzey reseptörlerinin sayısı azaltılır (down regülasyon) (2). İnsülinin bağlanması çok geniş etkilere yol açar. En erken yanıt, glikozun hücre içine girişinin artmasıdır. Bu olay, membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde olmaktadır. İnsülinin neden olduğu fosforilasyonla ilişkili enzimatik aktivite değişiklikleri ise, dakikalar ve saatler içinde meydana gelir. İnsülin aynı zamanda birçok enzimin miktarını da artırır. Bunun için ise saatler veya günler gereklidir. İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit, plasentada yıkılır. Pankreastan salındıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkılır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar, tubulus hücrelerinde

kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içinde yıkımında birçok enzim rol alır, bunların en önemlisi. Glutation insülin transhidrojenazdır (2).

2.9. İnsülin Rezistansı

2.9.1. Tanım

İnsülin rezistansı, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glikoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (3). İn vivo ortamda, plazma insülini belirli bir kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin rezistansından bahsedilir (4,5). Metabolik açıdan insülin rezistansı, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (6). Normalde insülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin rezistansında insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşın direnç oluşarak hepatik glikoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glikoz kullanımı azalır.

2.9.2. İnsidans

İnsülin rezistansı toplumda sık rastlanan bir fenomendir. Tip 2 Diabetes mellitus ve obezitede sık görülmekle birlikte non-obeze ve normal glikoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25

oranında insülin rezistansı tespit edilmiştir (87). İnsüline karşı duyarlılık normal glikoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin rezistansının prevalansı tam olarak bilinmemektedir (3).

2.9.3. Etiyopatogenez

İnsülin rezistansına yol açan etkenler iki ana başlıkta incelenebilir: kalıtsal faktörler ve edinsel faktörler

2.9.3.1. Kalıtsal Faktörler (Tip 2 Diabette İnsülin Rezistansının Genetiği)

Tip 2 diyabette genetik penetrans oldukça yüksektir ve insülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutar. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda hastalığa duyarlılığın %60–90’ından genetik faktörlerin sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Bazı ailelerde insülin rezistansının kuşaklar boyu iletilmiş olması, insülin rezistansında genetik faktörlerin önemine işaret etmektedir. Yine de bu veriler Tip 2 diyabet vakalarının tümünü açıklamaya yetmez (107). Tip 2 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında insülin rezistansını belirleyen tek bir otozomal ko-dominant genin olabileceği ileri sürülmüştür (89). İnsülin reseptör geninde bugüne dek 50’den fazla mutasyon tanımlanmış olmakla beraber, bunların insülin rezistansında önemli bir rolü gösterilmemiştir ve bunların hiçbiri genel anlamda Tip 2 diyabetli olguların tamamında patogenezi açıklamakta tek başına yeterli değildir (90, 91). IRS- 1 geni ile ilgili mutasyonların insülin rezistansı ve buna bağlı diyabetteki rolüne ilişkin veriler çelişkilidir (88). Yapılan birkaç çalışma neticesinde GLUT–4 geni ile ilişkili mutasyonların insülin rezistansında bir rolü olmadığı düşünülmüştür (88). Genetik kökenli insülin rezistansının sık rastlanan bir şekli glikojen sentetaz geni mutasyonudur. Glikojen sentetaz aktivitesindeki bozukluklar hem Tip 2 diyabetiklerde, hem de onların insüline dirençli birinci derece akrabalarında gösterilmiştir (88). Finlilerde yapılan bir çalışmada, glikojen sentetaz geninin bir intronundaki Xbal polimorfizminin Tip 2 diyabet ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (88). A2 alleli taşıyıcılarında, A1 alleli

taşıyıcılarına göre ailede daha güçlü bir diyabet öyküsü, daha sık hipertansiyon ve glikojen sentezinde daha ağır bir defekt olduğu saptanmıştır. Ancak bu polimorfizm başka ırklara mensup diyabetik hastalardaki insülin rezistansı ile ilişkilendirilememiştir. Bu nedenle, glikojen sentetaz genindeki mutasyonlarla insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi araştırarak daha ileri çalışmalara gerek vardır. Tip 2 diyabetin sık görüldüğü Pima yerlilerinde yağ asidi bağlayan protein-2 (FABP-2) ile açlık insülin düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğu ortaya konmuş (88); ancak Pima yerlilerindeki bu bulgu beyaz ırkta gösterilememiştir. İnsülin rezistansının ailesel geçiş özelliği Pima yerlileri, Meksika kökenli Amerikalılar ve Kafkas ırkına mensup bireylerin birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (92). İnsülin rezistansında rol oynayabileceği tespit edilmiş daha birçok gen defekti vardır (93). Ancak bu tür defektler teorik olarak Tip 2 diyabete yatkınlığın poligenik kalıtsal özelliğine katkıda bulunmasına rağmen etiyolojik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır.

İnsülin rezistansında rol alan gen defektleri

1. Anormal beta hücre ürünleri (Hatalı insülin veya proinsülin yapımı)
 - a) Değişik yapıda insülin molekülleri
 - b) Proinsülinin insüline dönüşümünde hatalar
2. Hezokinaz (Glikokinaz) gen defektleri
 - a) Enzimi kodlayan genlerde hata: GCK (7p; MODY 2)
 - b) Hepatosit nükleer faktör (HNF) gen polimorfizmi
 - i. HNF-4 alfa (20q; MODY-1)
 - ii. HNF-1alfa (12q; MODY-3)
3. İnsülin reseptör kompleksini kodlayan genlerde polimorfizm
4. Glikoz taşıyıcılarına ait moleküler biyolojik hatalar
5. Glikojen sentetaz geni mutasyonu
6. Glukagon reseptör geni mutasyonu
7. Lipid metabolizması bozukluğu ve obezite ile ilgili gen hataları
 - a) İntestinal yağ asidi bağlayan protein (IFABP-2) mutasyonu
 - b) Beta-3 adrenerjik reseptör gen defekti
 - c) Leptin ve reseptörü defektleri
 - d) Nöropeptid Y
 - e) Tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- α)
8. Mitokondriyal DNA hastalıkları

2.9.3.2. Edinsel Faktörler

Günümüzde insülin rezistansına zemin hazırlayan birçok edinsel faktör olduğu bilinmektedir. Sanayileşme ve teknolojiye yeni gelişmelerin beraberinde getirdiği daha sedanter yaşam tarzı, sağlıksız beslenme alışkanlığı ve özellikle bunların zemininde gelişerek çağımızda adeta salgın haline gelen obezite insülin rezistansına yol açan en önemli edinsel faktörlerdir. Bu patolojik nedenlerin yanı sıra bazı fizyolojik süreçlerde de insülin rezistansı gelişebilir. İnsülin rezistansı ile ilişkili bu edinsel faktörler kısaca aşağıdaki gibi özetlenebilir (96).

Fizyolojik Nedenler

- 1- Puberte
- 2- Gebelik
- 3- Yaşlılık
- 4- Uzun süreli immobilizasyon

Metabolik Nedenler

- 1- Tip 2 diyabet
- 2- Obezite
- 3- Hipoglisemi
- 4- Ciddi malnütrisyon

Endokrin Nedenler

- 1- Tirotoksikozis
- 2- Cushing sendromu
- 3- Feokromasitoma
- 4- Akromegali

Diğer Nedenler

- 1- Sedanter yaşam
- 2- İnfeksiyonlar
- 3- Cerrahi
- 4- Sepsis
- 5- Yanık
- 6- Travma
- 7- Kronik inflamasyon

8- İlaçlar (steroid, diüretik, oral kontraseptif, beta bloker)

2.9.4. İnsülin Rezistansının Anatomo-patolojik Sınıflaması

Artık günümüzde insülin rezistansının vücudun birçok dokusunda geliştiği kabul edilmekte ise de başlıca görüldüğü üç hedef doku iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir. İnsülin kas ve yağ dokusunda glikozun hücre içine alınmasını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise hem glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlar, hem de glikoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek sonuçta glikoz üretiminin azalmasına yol açar.

2.9.4.1. İskelet Kasında İnsülin Rezistansı

Sağlıklı insanlarda glikoz kullanımının %75-80'inden iskelet kasının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada Tip 2 diyabette insülin ile uyarılmış glikoz kullanımındaki defektin en yoğun görüldüğü dokunun iskelet kası olduğu gösterilmiştir (3,94, 95). Özellikle beslenme sonrasında insülin rezistansının primer yeridir. İskelet kasında insüline bağlı glikoz kullanımında defekt Tip 2 diyabetikler dışında nondiyabetiklerde de görülmektedir. İnsülin rezistansı çoğunlukla post-reseptör düzeydedir ve insülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glikozun oksidasyonu bozulmuştur.

2.9.4.2. Yağ Dokusunda İnsülin Rezistansı

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Bu nedenle yağ dokusundaki lipoliz insüline hassastır. Tip 2 diyabet ve şişmanlıkta ise insülinin bu antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. İnsülin rezistansı ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artar ve

esterleşmemiş yağ asidi salınmasını arttırır. Esterleşmemiş yağ asitleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına neden olur. Büyük miktarlarda artan plazma esterleşmemiş yağ asidi konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glikoz tutulumunu azaltmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş bu esterleşmemiş yağ asidi düzeyleri beta hücresinin insülin salgılama kapasitesi üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır (96). İnsülin rezistansının post-reseptör düzeyde olduğu gösterilmiştir (96).

2.9.4.3. Karaciğerde İnsülin Rezistansı

Karaciğer açlık durumunda insülin rezistansının primer bölgesidir. Hepatik glikoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glikoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glikoz yapımı glikojenoliz veya glikoneogenez yolu iledir. Hepatik glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Hepatik glikoz üretimi çok bariz bir şekilde yükselmekte ve özellikle, hafif-orta derecedeki hiperglisemili hastalardaki açlık hiperglisemisini tek başına açıklayamamaktadır. Ancak, ağır hiperglisemili vakalarda hepatik glikoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glikozun yükselmesine katkıda bulunacaktır; çünkü üretilen glikoz özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılmamaktadır. Ayrıca Tip 2 diyabetik hastalarda hepatik glikoz çıkışının normal olması karaciğerin normal metabolik fonksiyon gösterdiği anlamına gelmez; çünkü hiperglisemi sağlıklı kişilerde hepatik glikoz üretimini baskılar (96).

2.9.5. İnsülin Rezistansının Hücre Düzeyinde Sınıflaması

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden salınması, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyel aralığa geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle

ilişkiye girmesi gerekmektedir. Reseptörü ile birleşen insülin internalize edilir ve bir dizi postreseptör olayı tetikler. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşecek bir aksama, organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır. Yakın zamana kadar insülin rezistansının karaciğer, kas ve yağ dokusuna sınırlı olduğu düşünülürken bugün, yapılan deneysel hayvan çalışmaları neticesinde artık beta hücresi hatta sinir hücrelerinde bile insülin rezistansı olduğu bilinmektedir (97). İnsülin reseptörü, 300-400 kilodalton büyüklüğünde bir glikoprotein olup birbirine disülfid bağlarıyla bağlı 2 alfa, 2 beta subunitesinden oluşan bir komplekstir. Alfa subunitesi 130 bin kilodalton ağırlığında olup hücre dışında bulunur ve dolaşımında bulunan insülini yakalar. Beta subunitesi ise 90 bin kilodalton ağırlığındadır ve hücre dışında, hücre duvarında ve hücre içerisinde bölümleri olan daha büyük bir subunitedir. Alfa subunitesinin insülinle temasından sonra bu ileti beta subunitesine iletilir ve beta subunitesinin intraselüler bölümünde yer alan tirozin rezidülerinin fosforilasyonu sonucu İnsülin Reseptör Substrat proteinleri aktive olur. IRS protein grubunda 4 ana protein vardır; IRS-1, 2, 3 ve 4. IRS-1 ve 2 intraselüler sinyal ileti sisteminde en belirgin rol oynayan proteinlerdir. IRS-1 öncelikle kas ve yağ dokusunda glikoz transportu ve hücre büyümesinde etkin iken; IRS-2, daha ön planda karaciğer dokusunda glikoz transportundan sorumludur. Etkileri tam olarak henüz anlaşılamamış olan diğer IRS molekülleri olan IRS-3 yağ dokusu, beta hücresi ve muhtemelen karaciğerde; IRS-4 ise timus, beyin ve böbreklerde eksprese edilmiştir (97). Bir sonraki basamak fosfoinositid-3 kinaz (PI-3-K) proteininin devreye girerek hücre içi glikoz taşıyıcılarını hücre düzeyine doğru transloke etmesidir. Şu anda bilinen 13 GLUT vardır. İnsülinin yokluğunda GLUT-4'lerin %90'nı, insüline yanıtı bir aminopeptidaz olan. synaptobrevin. (.vesicle-associated membrane protein-2. veya. V-SNARE olarak da bilinir) ve. the small guanosine triphosphate-binding protein Rab-4.ü içeren proteinlerin de yapısında yer aldığı veziküller şeklinde hücrenin iç taraflarında yer alır. İnsülinin etkisiyle veziküller hücre yüzeyine hareketlenir ve hücre membranında yarı oluşturarak membrandaki GLUT moleküllerinin sayısını artırır. Sonuçta hücre içine glikoz girişi hızlanır. Ayrıca insülin uyarısıyla Rab-4 vezikülden uzaklaşır ve sitozole doğru hareket eder. İnsülin uyarısının ortadan kalkması ile GLUT, veziküller oluşturarak daha sonra tekrar kullanılmak üzere hücre içine geri döner (97). İnsülin rezistansının varlığında hücre yüzeyindeki insülin reseptörü sayısı azaldığı için 1970'lerde insülin rezistansındaki temel sorunun reseptör düzeyinde gelişen bir defekt olduğu düşünülmüştür. Oysa daha sonra bunun. downregulation olduğu, yani neden değil bir sonuç

olduğu anlaşılmıştır. İnsülin reseptörü yapısındaki defektlere bağlı gelişen insülin rezistans sendromları çok nadirdir ve klinikte daha farklı tablolar gösterir. Metabolik sendromda görülen insülin rezistansı postreseptör düzeydedir (97). İnsülin rezistansının öncelikle kas ve yağ dokusunda, daha geri planda karaciğerde olduğu yolundaki bilgilerimiz artık değişmeye başlamıştır. Gen knockout (KO) teknolojisi ile homozigot veya heterozigot olarak genlerin inhibisyonu neticesinde proteinlerin sentezinin engellenebilmesi, insülin uyarısı sonrası hücre içi sinyal iletiminde görevli proteinlerin insülin rezistansındaki yeri ve önemi hakkında önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Bu yöntem ile yapılan çalışmalar insülin rezistansının birçok dokuda olduğunu göstermiştir. İnsülin reseptör geni homozigot inhibisyona uğratılmış farelerin hayatlarının ilk haftasında öldükleri görülmüştür. Birçok hücrede insülin reseptör (IR) kinazların major substratları IRS-1 ve IRS-2'dir. Farelerde IRS-1'in tahrip edilmesi diyabet gelişimine neden olmazken IRS-2'den yoksun farelerde diyabetin daha erken geliştiği görülmüştür. Bu nedenle IRS-2'nin daha önemli olduğu düşünülmüştür. Ancak bugüne kadar Tip 2 diyabetik insanlarda IRS-2 geninde mutasyon gösterilememiştir. IRS proteinleri hücre içi bir enzim olan PI3-kinaz ile etkileşirler. PI3-kinaz insülinin hedef dokulardaki metabolik etkilerinde merkezi bir rol oynar (97). İnsülin rezistansı ön planda yalnızca kaslarda ve yağ dokusunda değil vücudun birçok dokusunda gelişmiş olan bir intraselüler patolojidir. Tip 2 diyabet gelişiminde diyabetogenler arasında kompleks ve poligenik bir ilişki vardır (97). Bu genel bilgiler eşliğinde insülin rezistansını hücre bazında; pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör düzeyde sınıflandırabiliriz.

1) Pre-reseptör Düzeyde İnsülin Rezistansı

a) Beta hücre anormal salgı ürünleri (defektif proinsülin ve insülin molekülü) gen yapısındaki mutasyonlar sonucu defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülindeki yapısal anomaliye bağlı olarak da proinsülin insülin dönüşümü tam olmaz. Bu şekildeki anormal beta hücre salgı ürünleri fazla salgılansa bile sağlam insülin nisbeten az olacağından doku düzeyinde istenen sonuç alınmaz.

b) Dolaşan insülin antagonistleri (kontraregülatuar hormonlar, insülin ve reseptörüne karşı oluşmuş antikorlar) kortizon, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin, serbest yağ asitleri, antiinsülin antikorlar ve insülin reseptör antikorları gibi insülin antagonistleri de insülin rezistansına katkıda bulunur.

c) İskelet kası kan akımında ve lif tipinde değişiklikler (daha çok sayıda GLUT-4 içeren tip 1 liflerin kaybı ve tip 2 liflerinde artış) prereseptör düzeydeki insülin rezistansından asıl

sorumlu olan mekanizmadır. İnsüline duyarlı hedef dokuların kan gereksinimindeki bozukluklar insülinin etkisi için önemlidir (98).

2) Reseptör Düzeyinde İnsülin Rezistansı

- a) İnsülinin reseptörüne bağlanmasında anormallikler
- b) Hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin orta veya hafif derecede down-regülasyonu
- c) İnsülin reseptörü sayısında azalmaya neden olan IR gen mutasyonları
- d) İnsülin reseptör komplekslerinin internalizasyonunda ve insülinin intraselüler degradasyonunda yavaşlama (98).

3) Post-reseptör Düzeyde İnsülin Rezistansı

- a) İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde akkiz defektler
- b) İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini azaltan insülin reseptör genindeki (beta subunit) mutasyonlar
- c) Protein tirozin fosfataz aktivitesinin anormal ekspresyonu ve regülasyonu
- d) IRS-1'in insülin aracılı fosforilasyonunda azalma
- e) Dokularda GLUT-4 proteinlerinin sayı, subselüler dağılım, işlev, translokasyon ve aktivitesindeki anormallikler
- f) Glikojen sentetaz aktivitesinde azalma
- g) Pirüvat dehidrogenaz aktivitesinde azalma
- h) Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- i) Glikoz fosforilasyonunda azalma
- j) Glikoliz ve glikoz oksidasyonunda defektler (98).

1- İnsülin Reseptör Tirozin Kinaz Aktivitesinde Azalma

Tirozin kinaz, insülinin reseptörlerine bağlanması sonucunda ortaya çıkan sinyallerin iletiminde rol üstlenir. Tip 2 diyabette reseptör tirozin kinaz aktivitesinin, reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleriyle insülin rezistansında sağlanan düzelme ve tirozin kinaz aktivitesinin normalleşmesi, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını, bu durumda insülin rezistansının bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak Tip 2 diyabette insülinin reseptör tirozin kinaz aktivitesini uyarması bozulmuş ve buna bağlı olarak da reseptördeki bu kinazın otofosforilasyonu azalmıştır (96).

2- Reseptör Sinyal İleti Sisteminde Anomaliler

İnsülinin reseptöre bağlanmasından sonra oluşan sinyallerin iletiminde rol alan hücre içi aracı substratların en önemlisi insülin reseptör substrat-1 olup diğerleri fosfotidil inozitol 3-kinaz ve Rad (ras associated with diabetes)'dır. İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS-1'deki spesifik tirozin kalıntılarını fosforlar ve insülin sinyalleri oluşur. Bu sinyaller hedef hücre membranlarına glikozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta bu uyarı bozulmuştur (99).

3- Glikoz Transportunda Azalma

İnsülin rezistansında hedef hücrelere yönelik glikoz taşınması spesifik transporter proteinlerinin azalmasına bağlı olarak bozulmuştur (99). Tüm hücrelerde glikoz tutulumu plazma membranlarında glikozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren GLUT proteinlerince yürütülür. Çeşitli dokulara yayılmış en az 5 farklı transporter tanımlanmıştır. Hem yağ dokusu hem de kas dokusunda major transporter olan GLUT-4 ekspresyonunun azalması insülin rezistansına neden olmaktadır (99).

4- Glikoz Fosforilasyonunda Azalma

Glikoz, hücre içi transportundan sonra fosforilasyona uğrar. Hekzokinaz enzimleri ile glikoz 6 fosfata dönüşür. Hekzokinaz enzimlerinden I-II ve III glikoz afinitesi yüksek olup glikoz 6 fosfataz tarafından inhibe edilir. Glikokinaz olarak da bilinen heksokinaz IV'ün ise glikoz afinitesi düşüktür ve glikoz 6 fosfataz tarafından inhibe edilmez. Tip 2 diyabetlilerde hücre içi glikoz fosforilasyonu bozulmuştur. Hekzokinaz II'nin aracılık ettiği bu bozulmuş glikoz fosforilasyonu insülin etkisi için hız kısıtlayıcı adımdır (99).

5- Glikojen Sentetaz Aktivitesinde Bozulma

Glikoz hücre içinde oksidasyon ve glikojen oluşumu yolu ile iki şekilde kullanılır. Hem obezitede hem de Tip 2 diyabette insülinin glikojen sentezlenmesini stimüle etmesi bozulmuştur. Glikojen sentetaz kasta glikojen oluşumunu insüline bağımlı olarak düzenleyen bir enzimdir. Tip 2 diyabette glikojen sentetaz aktivitesi azalmış ve insülinin glikojen sentetazı aktive etme gücü ciddi olarak bozulmuştur (99).

6- Glikoliz / Glikoz Oksidasyonunda Defektler

İnsülin aracılığı ile glikoz kullanımının diğer major yolu olup diyabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber bu defektin insülin rezistansına katkısı azdır (99).

2.9.6. İnsülin Rezistansının Ölçülmesi

1- İndirekt Metodlar

(İnsülin rezistansının kalitatif değerlendirilmesi)

1. Açlık insülin düzeyi
2. Açlık insülin/glisemi oranı
3. Açlık insülin/c-peptid oranı
4. OGTT de 1. saat insülin düzeyi
5. OGTT de 1. saat insülin/glisemi oranı

2- Direkt Metodlar

(İnsülin rezistansının kantitatif değerlendirilmesi)

A- İnsülin Rezistansını ve Sekresyonunu Birlikte Ölçen Metodlar:

1. Homeostasis model assesment (HOMA)
2. Continuous infusion of glucose with model assesment (CIGMA)
3. Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
4. Hiperglisemik klemp

B- Sadece İnsülin Rezistansını Ölçen Metodlar:

1. Öglisemik hiperinsülinemik klemp (HECT)
2. İnsülin tolerans testi.

HOMA yönteminde kararlı metabolik durumda açlık insülin ve glikoz düzeyinden yararlanılır. Diğer testlerde ise dışarıdan uygulanan glikoza karşın insülin sekresyon kapasitesi ve insülin rezistansı hesaplanır.

İnsülin Rezistansının İndirekt Ölçümü

Açlık İnsülin Düzeyleri

Son yıllarda yapılan gözlemler, açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin rezistansını doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glikoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi 13 mU/ml olanların %74'ünde, ≥ 18 mU/ml olanların da tümünde, insülin rezistansı saptanmıştır. Açlıkta normal insülin düzeyi 2–10 mikroU/ml. dir (100).

İnsülin, Glikoz ve C-peptid Oranları

Klinik pratikte, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen, açlık insülin, c-peptid ve glikoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin rezistansı varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin rezistansı ölçümünde, altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ($p < 0.01$). İnsülin (pM) / glisemi oranı (pM) > 22 veya glisemi (mg/dl) / insülin (mU/ml) oranı < 6 veya insülin (pM) / c-peptid (pM) oranı $> 0,1$ bulunması, hastada periferik insülin rezistansı olduğunu göstermektedir (101,102).

OGTT' de 1.Saat İnsülin Düzeyi

Normal bireylerde OGTT'de, glikoz verilmesinden 1 saat sonra, insülin düzeyi 150mU/ml. nin altındadır. Bunun üzerindeki insülin değerleri insülin rezistansını gösterir. Bu hiperinsülinemik yanıt insülin sekresyonu bozulmaya başlayıp, hiperglisemi ön plana geçtiğinde kaybolur (103).

İnsülin Tolerans Testi

İnsülinin, İV verilmesini izleyerek, lineer olarak azalan glisemi düzeyi, insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası, bazal kan örneği alınıp, nondiyabetiklerde 0,05 ve diyabetiklerde 0,1 IU/kg dozunda, kısa etkili insülin, İV verildikten sonra, 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glikoz değerlerinden, glikoz yarılanma zamanı (T1/2), Least Square Analysis yöntemi ile bulunur. KITT: $0,693/T1/2$ (%dk-1) olarak hesaplanır (101,102).

İnsülin Rezistansının Direkt Ölçümü

Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Bireyden alınan, glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin rezistansını değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan üçer kan örneğinin ortalaması, glikoz mmol/litre, insülin mU/ml, c-peptid mmol/litre birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda, Beta hücre fonksiyonlarında (%B), ve insülin rezistansı (IR) hakkında bir bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde ($r: 0.83$, $p < 0,000$) ve diyabetik hastalarda ($r: 0.92$, $p < 0,001$) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur. (%B için 32; R için %31) (104).

Sürekli Glikoz İnfüzyon Modeli (CIGMA)

Hem glikoz intoleransı, insülin rezistansı, hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven arteriyalize edilir (60 C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek). Diğer koldan vücut yüzey alanına göre, 180 mg/metrekaire/dk dozunda %20 glikoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değerın ortalamasından elde edilen rakamlar (glikoz, mmol/l.ye; insülin, mU/ml. ye; c-peptid, mmol/l.ye dönüştürülerek), hastanın beta hücre fonksiyonunu, insülin rezistansını değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır (normal bireylerde r: 0,79, p<0,002; diyabetik hastalarda r: 0,91, p<0,002) (108).

Minimal Model (Sık Aralıklı İVGTT)

İntravenöz glikoz tolerans testi yapılarak elde edilen, glikoz ve insülin (veya c-peptid) değerlerinden, glikoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. 08.00.de 10 saatlik açlık sonrası başlatılır ve -15, -10, -5, -1 ve 0. dakikalarda insülin ve glikoz için kan örnekleri alınır. 300 mg/kg glikoz 2 dakika içinde İ.V verildikten sonra 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160 ve 180. dakikalarda kan örnekleri tekrar alınır. Bergman ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir bilgisayar programı (MINMOD) yardımıyla glikoz duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Minimal model, daha az invaziv oluşu, yapılıını için çok kompleks donanım ve özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle özellikle bilimsel çalışmalarda yaygın kullanılan değerli bir testtir. Ancak; programın kullanım bedeli pahalıdır (105,106).

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp

İlk kez DeFronzo tarafından tarif edilmiştir. Periferik insülin rezistansını belirlemede altın standart olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemik insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat sonra infüzyona son verilir. Kan örneklerinin alınacağı ven arteriyalize edilir, bu damara retrograd yönde 18–20 numara musluklu anjiyotet takılır. Diğer damardan hem insülin, hem de glikoz infüzyonu yapılacak şekilde sistem hazırlanır ve testin ilk 10 dakikasında 127,6 mU/m²'den başlayıp 1 dakikalık azalan periyodlar halinde 40

mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır. Testin 4. dakikasında glikoz infüzyonu 2mg/kg/dk hızında başlatılır. 10. dakikadan sonra test bitimine kadar insülin hızı sabit kalır; ancak 5–10 dakikalık periyodlarla hastadan glisemi ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glikoz infüzyon miktarı gerektiğinde değiştirilir. Test süresi 120 dakikadır. Normal bireylerde glikoz kullanım hızı 4,7–8,8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. Periferik insülin rezistansı olan bireylerde glikoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv bir işlem olduğu için, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (107).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Gereçler

Kullanılan Gereçler

Cetvel

Steril semen toplama kabı

Nüve EN 400 marka etüv

Nüve NF 615 marka santrfüj

Otomatik pipet

Lam

Lamel

Makler Counting Chamber Sefi-Medical İstrumantes Ltd.

Ph paper

Kronometre

Dikey şale

Spermac Stain Fixatuer

Spermac Stain Colorant A

Spermac Stain Colorant B

Spermac Stain Colorant C

Kurutma kağıdı

Olympus CX 21 Biokuler Mikroskop

Enjektör

Biyokimya tüpü

3.2.Yöntem

Çalışmanın yapılabilmesi için Harran Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Ocak 2009 - Aralık 2010 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran 19-45 yaş aralığında, erektil disfonksiyonu olmayan, en az bir yıldır evli olan, sigara ve alkol kullanmayan, daha önceden tanı almış kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olmayan, kalıtsal hastalık tanısı almamış olan, düzenli multivitamin preparatları kullanmayan, eşinde adet düzensizliği, hormonal dengesizlik, tubal obstruksiyon gibi kadın kaynaklı infertilite öyküsü olmayan erkeklere çalışma ile ilgili bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülere bilgilendirilmiş onam formu onaylatıldı.

Çalışmaya katılanlardan ayrıntılı öykü alındı, fizik muayeneleri yapıldı, BMI'leri hesaplandı ve skrotal USG (Pro Serius Logiq 200) ile testiküler volümleri ölçüldü. FSH, LH, T, SHBG, glukoz ve insülin, ölçümleri için 12 saat açlık sonrası 5'er dakika ara ile 3 defa periferel venöz 3 ml kan alınarak biyokimya tüpüne konuldu, glukoz ve insülin ortalama değerleri tespit edilerek HOMA-IR yöntemi ile insülin rezistansı değerlendirildi. Biyokimya tüpüne alınan kanda Roche marka Cobas İntegra 800 biyokimya analizatörü ölçüm kiti ile glukoz, Siemens İmmulate 2000 cihazı insülin ölçüm kiti ile insülin değeri Roche marka Elecys and Cobas e analyzers biyokimya analizatörü ölçüm kiti ile FSH, LH, T ve SHBG değerleri hesaplandı. İnsulin resistans indeksi (HOMA-IR). İnsulin resistansı: glukoz (mg/dl) x insülin (uU/ml) x 0.056./22.5. formül ile hesaplandı. Çalışmaya alınan gönüllülerden en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrası 15 gün ara ile iki defa semen analizi yapıldı.

Semen örneği steril toplama kabına masturbasyon yöntemi ile kayganlaştırıcı kullanılmadan alındı. Alındıktan hemen sonra 37°C deki etüve yerleştirildi. 45 dakika dinlendirildikten sonra otomatik pipet yardımı ile hacmi hesaplandı. Macler kameraya bir damla damlatılarak mikroskopta X20 büyütmede incelenerek sayı ve motilitesine bakıldı. Lamel üzerine bir damla semen örneği damlatılıp lamel yardımı ile yayma yapıldı. Oda havasında 5 dakika kuruttuktan sonra Spermac Stain Fixatuer'de 10 dakika bekletildikten sonra Spermac Stain Colorant A solüsyonuna alındı 2 dakika bekletilip distile su ile yıkandı ve Spermac Stain Colorant B solüsyonuna alındı 2 dakika bekletilip distile su ile yıkandı ve Spermac Stain Colorant C solüsyonuna alındı 2 dakika bekletilip distile su ile yıkandı.

Ardından oda havasında kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra mikroskopta x100 büyütmede morfolojileri incelendi. Sperm parameterlerinden sayı, morfoloji ve motiliteden herhangi biri WHO kriterlerine göre normalden düşük ise semen analizi patolojik kabul edildi.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 istatistik programı ile bilgisayarda yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. İnsülin rezistansı olan ve olmayan grupların klinik, biyokimyasal ve sperm parametreleri unpaired student's t testi ile hesaplandı. İnsülin rezistansı olan ve olmayan grupların sperm parametre bozukluğu açısından karşılaştırılmaları ki kare testi ile yapıldı. P değerinin 0.05 den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma şartlarına uygun 68 kişi çalışmaya dahil edildi. Bunların 35'inde insülin rezistansı belirlenirken 33'ünde insülin rezistansı yoktu.

Tablo 3. İnsülin rezistansı olan ve olmayan gruplarının klinik özellikleri

	İnsülin rezistansı olan grup (n=35)	İnsülin rezistansı olmayan grup (n=33)	P
Yaş (yıl)	31.1 \pm 5.3	29.5 \pm 5.2	0.22
BMI (kg/m ²)	25.6 \pm 3.5	25.0 \pm 3.5	0.54
Evlilik süresi (yıl)	4.9 \pm 2.5	4.4 \pm 2.6	0.44
Testiküler volüm (cm ³)	19.0 \pm 7.8	19.1 \pm 7.7	0.95

İnsülin rezistansı olan grubun ortalama yaşı 31.1 \pm 5.3 yıl (21–45) ve insülin rezistansı olmayan grubun ise ortalama yaşı 29.5 \pm 5.2 yıl (22–42) idi. Her iki grup arasında yaş, BMI,

evlilik süresi ve testiküler volüm açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3) ($p<0.05$).

İnsülin rezistansı olan grup ile insülin rezistansı olmayan grup arasında FSH, LH, Testosteron ve SHBG ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İnsülin rezistansı olan grubun ortalama glikoz değeri $107,7\pm 11,2$ mg/dL insülin rezistansı olmayan grupta $89,2\pm 10,9$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). İnsülin rezistansı olan grubun ortalama insülin değeri $21,3\pm 4,4$ μ IU/mL insülin rezistansı olmayan grupta $6,2\pm 4,2$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). İnsülin rezistansı olan grubun ortalama HOMA-IR $5,7\pm 1,2$ insülin rezistansı olmayan grupta $1,4\pm 0,9$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4) ($p<0.05$).

Çalışmaya katılan toplam 68 kişinin 35'inde sperm parametreleri kötüydü. İnsulin rezistansı olan grupta 21 hastanın sperm parametresi kötü (%60) ve 14 hastanın ise iyi (%40)'idi. İnsulin rezistansı olmayan grupta ise 14 hastanın sperm parametresi kötü (%42.4) ve 19 hastanın ise iyi (%57.6)'idi. Yapılan ki-kare testinde, insulin rezistansı olan ve olmayan grupta hastaların sperm parametrelerinin kötü ve iyi olup olmamaları arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanamadı ($p=0.14$).

Tablo 4. İnsülin rezistansı olan ve olmayan gruplarının kan biyokimya değerleri ve sperm parametreleri

	İnsülin rezistansı olan grup (s=35)	İnsülin rezistansı olmayan grup (s=33)	<i>P</i>
<i>Biyokimya</i>			
FSH (mIU/mL)	6.3 ± 3.0	5.9 ± 2.9	0.61
LH (mIU/mL)	7.7 ± 2.8	7.0 ± 2.8	0.31
Total testosteron (ng/dL)	422.5 ± 69.3	416.1 ± 70.3	0.70
SHBG (nmol/L)	23.3 ± 5.4	25.4 ± 5.2	0.10
Glikoz (mg/dL)	107.7 ± 11.2	89.2 ± 10.9	<0.0001
İnsülin (µIU/mL)	21.3 ± 4.4	6.2 ± 4.2	<0.0001
HOMA-IR	5.7 ± 1.2	1.4 ± 0.9	<0.0001
<i>Sperm parametreleri</i>			
Volüm (ml)	2.6 ± 1.3	2.7 ± 1.3	0.83
Total sperm sayısı (sperm × 10 ⁶)	50.2 ± 40.6	59.9 ± 41.1	0.33
Motilite (%)	41.1 ± 26.2	47.5 ± 26.0	0.32
Morfoloji (%)	26.6 ± 18.6	32.7 ± 19.1	0.19

TARTIŞMA

Çiftlerin yaklaşık %15'i korunmasız bir cinsel hayata rağmen ilk bir yıl içerisinde çocuk sahibi olamamaktadırlar. Olguların % 20'sinde erkek tek başına sorumlu bulunurken, % 30-40'ında kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji mevcuttur. Dolayısıyla, infertil çiftlerin yarısında erkek faktörü söz konusudur (1). Etyolojik olarak olguların %75'inde varikosel, proksimal veya distal kanal obstrüksiyonları, hormonal, genetik ve immunolojik patolojiler gibi nedenler ortaya konulmuştur. Olguların yaklaşık %25'inde ise hala herhangi bir neden belirlenememiş ve erkek infertilitesini açıklamaya yönelik araştırmalar devam etmiştir (11,12).

İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen ve enerji homeostazisini sürdüren en önemli hormonlardan biridir. İnsülin rezistansı, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glikoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (3). İnsülin rezistansı toplumda sık rastlanan bir fenomendir. Tip2 DM ve obezitede sık görülmekle birlikte non-obeze ve normal glikoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında insülin rezistansı tespit edilmiştir (87). İnsüline karşı duyarlılık normal glikoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin rezistansının prevalansı tam olarak bilinmemektedir (3). Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen, kronik anovulasyon, hiperandrojenizm, infertilite ile karakterize kompleks metabolik bir hastalıktır (8). Bu sendroma sahip hastaların bir bölümü kompensatuvar hiperinsülinemiye yol açan insülin rezistansı gösterir. PKOS'ta insülin rezistansının primer nedeni bilinmemekle birlikte, insülinin P450c17alfa enzim sistemini indükleyip teka ve adrenal hücrelerden androjen yapımını arttırarak PKOS'un kliniğinde rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (109). Sergio ve arkadaşlarının yaptığı PKOS tanısı konmuş kadınların erkek çocuklarının testiküler fonksiyonlarını değerlendirdiği çalışmada bu erkek çocukların prepubertal dönemde anti müllerien hormon düzeyinin, sertoli hücre sayısının veya fonksiyonunun kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiş. Fakat bu artışın sperm üretimi ve fonksiyonu üzerine zararlı etkilerinin olmadığı görülmüştür (113). PKOS'lu kadınlardaki bu insülin rezistansı - over disfonksiyonu ilişkisi nedeniyle biz de bu çalışmada insülin rezistansının semen parametrelerini etkileyip etkilemediği sorusuna yanıt bulmayı amaçladık.

Bu alanda Bacetti ve arkadaşlarının, insülin bağımlı diabeti olan infertil hastalar ile diabeti olmayan infertil hastalar karşılaştırılarak yaptıkları çalışmada insülin yokluğunun sperm üzerinde ultrastrüktürel olumsuz etkileri olduğu, ratlarda yapılan çalışmalarda insülin verildiğinde bu olumsuz etkilerin azaldığı tespit edilmiş (7). Sanjay ve ark. tarafından yapılan ve 2008 yılında yayınlanan bir derlemede metabolik sendrom ile erkek üreme sağlığı ile ilgili literatürler değerlendirilmiş, değerlendirmede obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin rezistansı arasındaki ilişkiler ile erkek üreme üzerine zararlı etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak bu derleme yeni bir metabolik sendrom ve erkek infertilite paradigmasını öne çıkarmakta ve terapötik müdahale için bu çalışmalara yön verilmesi gerektiğini belirtmektedir (112). Pasquali ve arkadaşlarının obezitenin infertilite üzerine olan etkilerini değerlendiren literatür tarama çalışmaları, obezite kadınlarda erken başlangıçlı regl düzensizlikleri, kronik oligo-anovulasyon, düşük riskini ve erişkin dönemlerde infertiliteye sebep olur. Bunda ana faktörün insülin fazlalığı veya insülin rezistansı olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu etki PKOS'ta daha belirgindir. Ağır obez erkeklerde infertilite lehine şiddetli hipotestosteronemi ile ilişkili spermatogenezi azalttığı tespit edilmiştir (10). La Vignera çalışmasında yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde insülin rezistansı ve obezite gibi komorbiteleri olan tip 2 DM'nin semen parametrelerini bozduğu ve testosteron seviyesini düşürdüğünü bildirmişlerdir (114). Ayrıca obezite ve şişmanlık artan skrotal sıcaklık hipogonadizme bağlı olarak spermatogenezi, sperm konsantrasyonunu, motilitelitesini ve sperm DNA'sı üzerindeki hasarı arttırabilir. Benzer şekilde insüline bağımlı olmayan DM veya insülin rezistansı da bu senaryoya katkıda bulunabilir sonucunu bildirmişlerdir (112).

Obezite, şişmanlık ve BMI'in infertilite üzerindeki etkileri ile ilgili olarak 2003–2005 yılları arasında ağır sanayide çalışan 2400 işçi üzerinde yapılan bir araştırmada düşük vücut kitle indeksinin bebek sahibi olma ile ilgili bağlantılı olduğu. Yüksek vücut kitle indeksinin ise tek başına çocuk sahibi olmama riskini arttırdığını göstermiştir (111). Bizim çalışmadaki insülin rezistansı pozitif olan grup ile negatif olan grup arasında BMI istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için (BMI ortalaması 25,6) yukarıdaki çalışmanın aksine sadece BMI'in sperm parametrelerini etkileyip erkek infertilitesine neden bir etyolojik faktör olduğunu düşünmüyoruz.

Yine yapılan literatür çalışmalarda insülin maruziyeti azaltılarak fertilizasyon oranlarının arttığı tespit edilmiştir (114). Agbaje ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik olan hastalar ile diyabeti olmayan kontrol gruplarını karşılaştırılmış. Bu çalışmanın sonucuna

göre diyabetik grubun semen hacmi diğer gruba göre anlamlı düşük bulunmuş, diğer semen parametrelerinde anlamlı fark bulunmamış. Diyabetik grupta anlamlı derecede nükleer DNA fragmantasyonları yüksek bulunmuş, mitokondrial DNA delesyonlarında kontrol grubuna göre yine anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diyabetin sperm nükleer ve mitokondriyal DNA üzerine hasar yaptığı bununda erkeklerin üreme yeteneği üzerine olumsuz etki bıraktığı anlaşılmıştır (110). Semen parametreleri ile DM arasındaki ilişkiyi inceleyen farklı bir çalışmada, Tip 1 DM'nin germ hücre apoptozisine ve spermatogenezdeki dengesizliklere lokal otoimmün hasar ile ilişkili olabileceği bulunmuş, bununla ilişkili hayvan çalışmalarında ise diyabetik ratlara insülin tedavisi uyguladıktan sonra sperm miktarının, hareketliliğinin ve seminal fruktoz miktarının arttığını tespit etmiştir (114). Benzer bir çalışma Kim ve arkadaşlarının çalışması olup, diyabetik farelerde sperm kalitesi ve fertilizasyon kapasitesinin tedavi sonrası değişimlerini incelemişler ve insulin tedavisi öncesi düşük olan sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinin tedavi sonrası yükseldiğini bulmuşlar. Bartak ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada tip 1 DM'li hastaların sperm parametrelerini düşüklüğü yönünde bir eğilim olduğu ve sağlıklı bireylere göre yalnızca sperm hareketliliğinin ve morfolojisini önemli derecede kötü olduğunu tespit etmiştir. Ali ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 1 ve tip 2 DM'li hastaların sperm parametrelerini sağlıklı bireylerin parametreleri ile karşılaştırmıştır. Semen volümünün ve sperm total motilitesinin düşük olduğunu tespit etmiş. Fakat sperm konsantrasyonu ile sperm kaliteli motilitesinin etkilenmediğini tespit etmiştir (114). Literatürde her iki cins ile yapılan çok parametrelili çalışmalarda insülin rezistansının olması ya da yüksek insülin maruziyetinin olması üreme üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği yönündedir.

Bizim çalışmamızda ise doğrudan erkek infertilitesi ve insülin rezistansı ilişkisine odaklanılmış, ancak yukarıdaki çalışmaların aksine insülin rezistansı pozitif ve insülin rezistansı negatif grupta sperm parametrelerin tümünde anlamlı fark gözlenmemiştir. Sonuçlarımıza göre, izole insülin rezistansı ya da yüksek insülin maruziyeti semen parametrelerini anlamlı düzeyde bozmamış olup insülin rezistansının infertilitenin olası nedenlerinden birisi olmadığı görüşüne varılmıştır.

SONUÇ

Diabetin gerek erkek gerek kadın infertilitesi üzerine olumsuz etkileri öteden beri bilinmektedir. DM'nin daha hafif versiyonu olan insülin rezistansı son zamanlarda araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Yapılan çalışmalar bu durumun klinik önemini arttırıcı yöndedir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda insülin rezistansının de kadın infertilitesi üzerine PKOS üzerinden olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir. Ancak bildiğimiz kadarı ile insülin rezistansının erkek infertilitesi üzerine etkileri izole olarak literatürde şu ana kadar incelenmemiştir. Bizim yaptığımız bu öncü çalışma literatürdeki bu boşluğu doldurmayı amaçlamıştır. Çalışmamızdan elde edilen sonuca göre insülin rezistansı varlığı sperm parametreleri üzerine olumsuz bir etki yapmamaktadır. Ancak insülin rezistansının erkek faktör infertilite üzerine olası etkisini net olarak ortaya koyabilmek için doğum oranlarını da içeren uzun süreli izlem ve daha geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Ferti Steril.* 1991; 56: 192-193.
- 2) Kayaalp SO. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Cilt 2. Ankara, Feryal Matbaacılık 2000; 1252-1272.
- 3) Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insülin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 607-1595.
- 4) Beck-Nielsen H. Clinical disorders of insülin resistance. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 1st edition. Chichester, John Wiley&sons 1992;Vol:1, Chap:20: 531-550.
- 5) Simonson DC, Rossetti L, Giaccari A. Glucose toxicity. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 1st edition. Chichester, John Wiley&sons 1992;Vol:1, Chap:23: 635-667.
- 6) Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insülin action and insülin resistance. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;7: 785-873.
- 7) Bacetti B, Piamboni P, İnsulin dependent diabetes in men associated with hypothalamo pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Human reproduction* vol. 17 No:10pp 2673-2677, 2002
- 8) Frank S. Polycystic ovary syndrome, *N.Engl J Med* 1995; 333: 853-861
- 9) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment insülin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insülin concentration in man. *Diabetologia* 1985: 28: 412-419

- 10) Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(6): 482-487.
- 11) Revelli A, Tur Kasoa I, Holte JG, Massobrio M. *Biotechnology of Human Reproduction*. Parthenon Publishing, 2003.
- 12) Delilbaşı L. *İn vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvar yöntemleri*. Öncü Basımevi, Ankara, 2007.
- 13) Aydos K. Subfertil erkeğin değerlendirilmesi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği*; 2004.s.74–172.
- 14) Aydos K. Erkek infertilitesi. İç: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N editörler. *Temel Üroloji* 3. baskı; Güneş Tıp Kitabevleri; 2007.s.967-1012
- 15) Turek P, Erkek infertilitesi. *Smith Genel Üroloji*. Nobel Tıp Kitabevleri: 2004.s.678-712
- 16) Sarıkaya Ş. *Genital embriyoloji*. TÜYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Ünal Ofset; 2007.s.4-42.
- 17) Park JM. Ürogenital Sistemin Normal ve Anormal Gelişimi. Alan BR, E Darracott V, Alan JW, editörler. *Campbell Üroloji*. Güneş Kitabevi; 2005.s.1737-1764.
- 18) Chung LW, Cunha GR. Stromal-epithelial interactions: II Regulation of prostatic growth by embriyonic urogenital sinus mesenchyme. *Prostate*. 1983; 4: 503-511.
- 19) Cunha GR, Chung LW. Stromal-epithelial interactions: I Induction of prostatic phenotyp in urothelium of testicular feminized (Tfm_y) mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1981; 14: 1317-1324.

- 20) Davidoff M. S, Schulze W, Middendorff R, Holstein AF. The Leydig cell of the human testis – a new member of the diffuse neuroendocrine system, *Cell Tissue Res*,1993 271: 429-439
- 21) Holstein A. F. Schulze W. And Davidoff M. Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2003: 1: 107-108
- 22) Işık AZ, Vicdan K. *İn Vitro Fertilizasyon Uygulamalarında Laboratuvar*. Çağdaş Medikal, Ankara, 1999.
- 23) Bras M, Lens JW, Piederiet MH, Rijnders PM, Verveld M, Zeilmaker GH. *İvf Lab-Laboratory aspects of in vitro fertilization*. N.V. Organon, 1996.
- 24) Delilbaşı L, Balaban B, Ayaş B. Gametler (sperm/oosit) fertilizasyon ve embriyoner gelişim. Serano yayınları. 01-2000.
- 25) Barrat CLR. Spermatogenesis. In: Grudzinkas JG, Yovich JL(eds): *Gametes- The Spermatozoon*. Cambridge, Cambridge University Pres, 1995. p.250-267.
- 26) Parks JE, Lee DR, Huang S, Kaproth MT. Prospects for spermatogenesis in vitro. *Theriogenology*. 2003; 59: 73-86.
- 27) Syed V, Hecht NB. Disruption of germ cell-Sertoli cell interactions leads to spermatogenic defects. *Mol Cell Endocrinol*, 2002. 186: 7-155.
- 28) Sairam MR, Krishnamurthy H. The role of Follicle-Stimulating Hormone in spermatogenesis: Lessons from knockout animal models. *Arch Med Res*. 2001; 32: 8-601.
- 29) Hedger MP, Meinhardt A. Cytokines and immune-testicular axis. *J Rep Immunol*. 2003; 58: 1-26.

- 30) Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, 4th edn, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia; 2003.p.689-696.
- 31) Print CG, Lakoski Loveland K. Germ cell suicide: New insights into apoptosis during spermatogenesis. *Bioessays*. 2000; 22: 423-430.
- 32) Carreau S, Bourguiba S, Lambard S, Galeraud-Denis I, Genissel C, Bilinska B, Benahmed M, Levallet J. Aromatase expression in male germ cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2001; 79: 203-208.
- 33) Niederberger CS, Lamb DJ. Spermatogenesis in the Adult. In: Lipshultz LI, Howards SS (eds), *Infertility in the Male*, 3rd edn. Mosby, St Louis, 1997.p.106-122.
- 34) Hipler UC, Hochheim B, Knöll B, Tittelbach J, Schreiber G. Serum inhibin B as a marker for spermatogenesis. *Arch Androl*. 2001; 46: 217-222.
- 35) Wong WY, Flik G, Groenen PMW, Swinkels DW, Thomas CMG, Copius- Peereboom JHJ, Merkus HMWM, Steegers-Theunissen RPM. The impact of calcium, zinc, and Cooper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Rep Toxicol*. 2001;15: 131-136.
- 36) Cooke HJ, Hargreave T, Eliot DJ. Understanding the genes involved in spermatogenesis: A progress report. *Fertil Steril*. 1998; 69: 989-995.
- 37) Adler ID. Spermatogenesis and mutagenicity of environmental hazards: Extrapolation of genetic risk from mouse to man. *Andrologia*. 2000; 32: 233-237.
- 38) Gazvani MR, Wilson EDA, Richmond DH, Howard PJ, Kingsland CR, Lewis- Jones DI. Role of mitotic control in spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2000;74: 251-256.
- 39) Meistrich ML, Wilson G, Shuttlesworth GA, Porter KL. Dibromochloropropane inhibits spermatogonial development in rats. *Rep Toxicol*. 2003; 5515: 1-9.

- 40) Kayıgil Ö. Erkek infertilitesinde tanı yöntemleri. TÜYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Kongre Basımevi; 2006.s.253-261.
- 41) Aşçı R. İnfertil çiftte erkeğin sorgulanması. Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Erkek İnfertilitesi Özel Sayısı. 2008, 1(1):1-6.
- 42) Çulha M. Erkek infertilitesinde tanı. TUYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Ünal Ofset; 2007.s.292-296.
- 43) Sigman M, Jonathan P J. Erkek infertilitesi. İç: Alan BR, E Darracott V, Alan JW, editörler. Campbell Urology. Güneş Kitabevi; 2005.s.1475-1531.
- 44) Kandıralı E. Semen analizi ve sperm morfolojisi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.317-323.
- 45) Emir L. Erkek infertilitesinde tanı yöntemleri. TUYK Ders Notları Kitabı; 2008; 291-298.
- 46) Arnauld A, Scheved JF, Gris JC, Costa P, Navratil H, Hurneau C. Tissue-type plasminogen activator level is decreased in human seminal plasma with abnormal liquefaction. Fertil Steril. 1994; 61: 741-745.
- 47) Dube JY, Gaudreault D, Tremblay RR. The concentration of immunoreactive prostat spesific antigen is not decreased in viscous semen samples. Andrologia. 1989; 21: 136-139.
- 48) Syner FN, Moghtsii KS, Yanez J. Isolation of a factor from normal human semen that accelerates dissolution of abnormally liquefying semen. Fertil Steril. 1975;26: 1064-1069.
- 49) Wilson VB, Bunge RG. Infertility and semen non-liquefaction. J Urol. 1975; 113: 509-510.

- 50) Amelar RD, Dubin L, Schoenfeld C. Semen analysis: An Office technique. *Urology*. 1973; 2: 605-611.
- 51) World health organization Manual for semen analisis, 5th. ed, 2010
- 52) Ombelet W, Pollet H, Bosmans E, Vereecken A. Results of questionnaire on sperm morphology assessment. *Hum Reprod*. 1997; 12: 1015-1020.
- 53) Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lambard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA, Smith K. Sperm morphology features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1986; 46: 118-123.
- 54) Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol*. 2001; 165: 837-841.
- 55) Jarrow JP. Transrectal ultrasonography of infertile men. *Fertil Steril*. 1993; 60: 1035-1039.
- 56) Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ 'mapping' for mature sperm in azoospermic men. *Urology*. 1997; 49: 743-748.
- 57) Levin HS. Testicular biopsy in the study of male infertility. Its current usefulness, histologic techniques, and prospects for the future. *Hum Pathol* 1979; 10: 569-570.
- 58) Kefi A, Esen A. Testis biopsisi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. *Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği*; 2004.s.238-239.
- 59) De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod*. 1991; 6: 245-250.

- 60) Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. N Engl J Med. 1997;336: 534-539.
- 61) Aydos S. Erkek infertilitesi ve genetik. Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Erkek İnfertilitesi Özel Sayısı. 2008 1(1): 34-40.
- 62) Özgök Y. İnfertilite tedavisi. TUYK Ders Notları Kitabı; 2008.s.299-305.
- 63) Çayan S. Erkek infertilitesinde medikal ve cerrahi tedavi. TÜYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Kongre Basımevi; 2006.s.262-263.
- 64) Biri H. Erkek infertilitesinde medikal ve cerrahi tedavi. TUYK Ders Notları Kitabı. Ankara: Ünal Ofset; 2007.s.297-298.
- 65) Semerci B. Erkek infertilitesinin spesifik medikal tedavisi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.396-401.
- 66) Jarow JP. Nonsurgical treatment of male infertility: Emprical therapy. In: Lipshultz LI, Howards SS (eds): Infertility in the Male, 2 nd Edition. St Louis, Mosby-Year Book, 1991,
- 67) Charny CW, Gordon JA. Testosterone rebound therapy: A neglected modality. Fertil Steril. 1978;29: 64-68.
- 68) Lamensdorf H, Compere D, Begley G. Testosterone rebound therapy in the treatment or male infertility. Fertil Steril. 1975; 26: 46-72.
- 69) Wang C, Dahl KD, Leung A, Chan SY, Hsueh AJ. Serum bioaktive folliclestimulating hormone in men with idiopatic azoospermia and oligospermia. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65: 627-633.

- 70) Acosta AA, Khalifa E, Oehninger S. Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction: Norfolk's total experience. Hum Reprod.1992; 7: 1067-1072.
- 71) Vigersky RA, Glass AR. Effects of delta-1-testolactone on the pituitaritesticular axis in oligospermic men. J Clin Endocrinol Metab. 1981; 52: 897-902.
- 72) Göğüş O. Ampirik medikal tedavi. İç: Özdiler E, Aydos K(ed). Klinik Androloji. Ankara Üniversitesi Basımevi. 2000, pp.597-612.
- 73) Schill WB. Treatment of idiopathic oligozoospermia by kallikrein: Results of double-blind study. Arch Androl. 1979; 2: 163-170.
- 74) Homonai ZT, Shilon M, Paz G. Evaluation of semen quality following kallikrein treatment. Jinecol Obstet Invest. 1978; 9: 132-138.
- 75) Keck C, Behre HM, Jockenhovel F. Ineffectiveness of kallikrein in treatment of idiopathic male in fertility: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hum Reprod. 1994; 9: 325-329.
- 76) Bozkırlı İ. Erkek İnfertilitesi. Bozkırlı İ (eds), Yeni Üroloji. Türk Hava Kurumu Basımevi, Ankara. 1999, pp583-602.
- 77) Bozkırlı İ, Tunç L. Erkek İnfertilitesinde Ampirik Medikal Tedavi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.410.
- 78) Aparicio NJ, Schwarzstein L, Turner EA, Turner D, Mancini R, Schally AV. Treatment of idiopathic normogonadotropic oligoasthenospermia with syntetic lüteinizing hormone-releasing hormone. Fertil Steril. 1976;27: 549-552.

- 79) Dubin L, Amelar RD. Varicocelelectomy as therapy in male infertility: A study of 504 cases. J Urol. 1975;113:640-641.
- 80) Willis KC, London DR, Bevis MA. Hormonale effects of tamoxifen in oligospermic men. J Endocrinol. 1977; 73: 171-174.
- 81) Barkay J, Harpas-Kerpel S, Ben-Ezra S, Gordon S, Zuckermann H. The prostoglandin inhibitor effect of anti-inflammatory drugs in the therapy or male infertility. Fertil Steril. 1984; 42: 406-411.
- 82) Cohen MS, Colin MJ, Golimbu M. The effects of prostoglandins on sperm motility. Fertil Steril. 1977; 28: 78-85.
- 83) Tesarik J, Thebault A, Testart J. Effect of pentoxifilline on sperm movement characteristics in normozoospermic and asthenozoospermic specimens. Hum Reprod. 1992; 7: 1257-1263.
- 84) Oktar T, Ahmedov İ, Kadioğlu A. Varikosel Tedavisi. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği; 2004.s.463.
- 85) Aydos K. Erkeğin üremeye yardımcı teknikler için hazırlanması. Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Erkek İnfertilitesi Özel Sayısı.2008 1(1): 57-66.
- 86) Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition. New York, McGraw-Hill Companies 2001;Vol. 2: 2109-2137.
- 87) Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insülin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1169-1173.

- 88) Gürlek A. İnsülin Rezistansında Genetik Faktörler. Çorakçı A. (ed). Klinik Endokrinoloji. İzmir, Meta Basım 2001; 5(1): 49-53.
- 89) Chin KC, McCarthy JE. Promotor variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insülin dependent diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 614-618.
- 90) O.Rahilliy S, Choi WH, Patel P, et al. Detection of mutations in insülin receptor gene in NIDDM patients by analysis of single-stranded conformation polimorphisms. *Diabetes* 1991; 40: 777-782.
- 91) Rahilliy S, Krook A, Morgan R, et al. İnsülin reseptor and insülin responsive glucose transporter (GLUT 4) mutations and polymorphisms in a Welsh type 2 diabetic population. *Diabetologia* 1992; 35: 486-489.
- 92) Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992;41: 1575-1586.
- 93) Beler B. 10. Prof. Dr. E. Frank'ı anma panelleri: İnsülin rezistansının klinik önemi. İstanbul, Dr. Bedi Beler Diyabet Merkezi Yayını 2000; 53.
- 94) Kahn R. İnsülin resistance, insensitivity and unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism* 1987; 27(2): 1893-1902.
- 95) Yki-Jarvinen H. Role of insülin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 1378-1388.
- 96) Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001; 237-243.

- 97) Karşıdağ K. İnsülin direnç mekanizmaları. Hatemi H. (ed), Endokrinolojide Yönelişler: İnsülin rezistansı ve Tip 2 Diyabet. Cilt:1. İstanbul, Yüce Yayım A.Ş. Tavashı Matbaacılık 2004; 15-17.
- 98) Kutlu M. İnsülinin Etkileri. Çorakçı A. (ed), Klinik Endokrinoloji. İstanbul, Meta Basım 2001; 5(1): 1-15.
- 99) Karşıdağ K. İntrasellüler glikoz transporter ölçüm metodolojisi ve klinik önemi. Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. (eds), Diyabetolojiye Giriş. İstanbul, Fatih Ofset 1996; 79-86.
- 100) Hermans MP, Levy JC, Morris JC, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. Diabetes 1999; 48(9): 1779-1786.
- 101) Caro JF. İnsülin resistance in obese and nonobese man. J Clin Endoc and Metab 1991; 73(4): 691-695.
- 102) Altuntaş Y. İnsülin Rezistansı ve Ölçüm Metodları. Yenigün M, Altuntaş Y. (eds), Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001; 839-852.
- 103) Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. MJA 1998; 169: 537-40.
- 104) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Turner RC. Homeostasis model Assessment: insülin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insülin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 401-411.
- 105) Bergman RN, Ider ZY, Bowden CR, Cobbelli C. Quantitative estimation of insülin sensitivity. Am J Physiol 1979; 26: 667-677.

- 106) Scheen AJ, Paquot N, Castillo MJ, Lefebvre PJ. How to measure Insulin Action in Vivo? *Diab Met Rew* 1994;10(2): 151-188.
- 107) DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237 (3): 214-223.
- 108) Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia* 1985; 28: 401-411.
- 109) Dunaif A, Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997; 18: 774-800.
- 110) Agbeje IM, Rogers D. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Human Reproduction* 2007 Vol.22, No.7pp. 1871-1877.
- 111) Ohwaki K, Endo F, Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia* 2009; 41(2): 100-104.
- 112) Sanjay S.K, Tannir J. The Metabolic Syndrome and Male Infertility *Journal of Andrology*, 2008; 29; 3: 101-109.
- 113) Sergio E. Recabarren T, Pituitary and testicular function in sons of women with polycystic ovary syndrome from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 93: 3318-3324.
- 114) La Vignera S, Condorelli R. Vicari E. Diabetes mellitus and sperm parameters. *Journal of Andrology* 2011. 10: 2164-2168.