



**Konu Yazarı**  
Prof. Dr. Serdar GÜNALP

**Yazışma adresi**  
Hacettepe Üniversitesi  
Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı  
ANKARA

**KADIN DOĞUM HEKİMİNİN  
ERKEK FAKTÖRÜNÜN  
ARAŞTIRILMASI VE  
DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ  
YAKLAŞIMI NE OLMADIR?**

**B**ir yıl içerisinde korunma olmaksızın yapılan normal cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftlerin oranı yaklaşık %15 kadardır.

Erkeğin bu durumdaki oranı saf olarak yaklaşık %20 iken, kadın eş ile beraber ve açıklanamayan grup da içine alındığında bu oran %50'lere varmaktadır.

Reproduktif yaştaki erkeklerin %6'sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık %90'ında da bozulmuş bir spermatogenez vardır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon adet sperm yapımı olmaktadır<sup>(1)</sup>.

## ETYOLOJİ

Aşağıda verilen seri çok geniş bir hasta popülasyonunun dağılımını vermektedir. Burada dikkat edilecek nokta yapılan tüm değerlendirmelere rağmen yaklaşık 1/3 hastada tanı konulamamaktadır. Bundan sonraki ikinci geniş grup ise varikozel grubudur<sup>(2)</sup> (Tablo 1).

**Tablo 1:** Erkek İnfertilitesinde Etiyoloji\*

1. Nedeni açıklanamayan grup	%31.1
2. Varikozel	% 15.6
3. Endokrin hipogonadizm	%9.0
4. Subklinik enfeksiyonlar	%8.0
5. İnmemiş testis	%7.8
6. Eretil disfonksiyon, hipospadias	%6.0
7. İmmünolojik	%4.5
8. Genel ve sistemik hastalıklar	%3.1
9. Obstrüktif patolojiler	%1.7
10. Jinekomasti	%1.1
11. Testis tümörleri	% 0.3
12. Malign hastalıklarda semen dondurulması	%6.5
13. Diğer çeşitli nedenler	%5.5

\*(10500 Hastanın dağılımıdır)

Testisler esas tutularak değerlendirme yapıldığında 3 ana başlık altında verilen bir diğer etyolojik yaklaşım ise gene aşağıda verilmiştir<sup>(3)</sup>.

- A) Pre-testiküler nedenler
- B) Testiküler nedenler
- C) Post-testiküler nedenler

### A) Pre-testiküler nedenler

- a. Kromozomal (Klinefelter's sendromu)
- b. Hormonal

Hipogonadotropik hipogonadizm

Hiperprolaktinemi

### c. Koital nedenler

Eretil disfonksiyon

Psikoseksüel

Endokrin/Nöral (Diyabetik nöropati, parapleji, ilaç)

Ejakülatuar yetmezlik (Psikoseksüel / Genito-üriner cerrahi / Nöral / İlaç)

### B) Testiküler nedenler

- a. Konjenital (İnmemiş testis / İmmotil silia sendromu)
- b. Enfeksiyon – Orşitis
- c. Vasküler – Torsiyon / Varikozel.
- d. Anti-spermatojenik ajanlar: Kemoterapi / X-ray / İlaç / Isı
- e. İmmünolojik
- f. İdiopatik

### C) Post-testiküler nedenler

- a. Obstrüktif
  - Epididimal (Konjenital / Enfeksiyon)
  - Vazal (Konjenital / Akkiz)
- b. Epididimal zararlı etkiler
  - Epididimal asthenozoospermia
- c. Aksesuar bez enfeksiyonları
- d. İmmünolojik

Erkek infertilitesi yukarıda sayıldığı gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Bunlardan bazıları tedavi edilebilir. Örnek: duktal obstrüksiyon, hipogonadotropik hipogonadizm. Bazıları tanımlanabilir ancak tedavi edilemez; örnek viral orşite bağlı testiküler atrofi. Normal semen analizinde sorumlu neden bulunamıyorsa bu durumda "idiopatik" tanımlaması kullanılır. Nadiren semen analizi sonuçlarının normal olmasına karşın fertilitiyi sağlayamayan spermlemlerle karşı karşıya olabiliriz.

Erkek infertilitesinin klinik geliş şekillerine göre de 5 ana grup sınıflandırılmaktadır<sup>(4)</sup>.

**Tip I-** Mekanik infertilite : (% 0.3-7)

**Tip II-** Azoospermia : (%0.9-16)

**Tip III-** İmmünolojik infertilite : (%3.4-25)

**Tip IV-** Anormal semen kalitesi: (%23-48)

**Tip V-** Sperm disfonksiyonu : (%0-25)

### Tip I- Mekanik infertilite

Yetersiz koitus söz konusudur. Bu anatomik bozukluklar, eretil veya ejakülatuar bozukluklar nedeniyle olabilir.

**Tip II- Azoospermi**

Ejakülatta spermin olmaması halidir. İnfertil erkeklerde %10-15 oranında gözlenir. Primer veya sekonder testiküler yetmezlik durumlarında (non-obstrüktif) veya genital trakt obstrüksiyonlarında ortaya çıkar (Obstrüktif).

**Tip III- İmmünolojik infertilite**

Sperm fonksiyonu antikör bağlanması ile bozulmuştur. Sperm sayısının normal olduğu izole hareket bozuklukları, sperm agglütinasyonu ya da anormal post koital test varlığında ASA (Anti Sperm Antikor) değerlendirilmesi yapılmalıdır.

**Tip IV- Anormal semen kalitesi**

3 ana parametre olan sayı hareket ve morfolojide ya tek tek ya da 2'li 3'lü kombinasyonlar şeklinde bozukluk vardır.

**Tip V- Sperm disfonksiyonu**

3 ana parametre olan sayı hareket ve morfolojide bir bozukluk yoktur fakat spermiler fertilizasyon olayını gerçekleştirememektedirler. (Açıklanamayan infertilite) Bu konu Tablo 2'de verilmiştir:

**Tablo II: Erkek infertilitesinde geçerli moleküler mekanizmalar<sup>5</sup>**

1. Erkek genital traktüsündeki bazı patojenler Mycoplasma, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis
2. Enfeksiyonlar sonucu ortaya çıkan immün sonuçlar Sitokin aktivasyonu, ROS (Reaktif Oksijen Türleri) oluşumu gibi
3. Genetik bozukluklar Mitokondri DNA defektleri, Y-Kromozom defektleri, endokrin fonksiyonları kodlayan genlerdeki hatalar
4. Sperm reseptör-ligand ilişkilerindeki bozukluklar İntegrinler, fibronektin, vitronektin ve lamininlerde oluşan hatalar gibi
5. Sperme karşı oluşan çeşitli immün yanıtlar

Erkek infertilitesi değerlendirilirken tanımlanması gereken durumlar da şunlardır<sup>(6)</sup>:

1. Erkeğin spermi kullanılarak yardımcı üreme tekniklerinin uygulanabileceği, düzeltilemeyen sorunlar,
2. Yardımcı üreme tekniklerinin de uygulanamadığı düzeltilemeyen sorunlar,
3. İnfertilitenin altında yatan, sağlığı tehdit eden ve tıbbi tedavi gerektiren durumlar,
4. Yardımcı üreme teknikleri ile doğacak çocukların sağlığını etkileyebilecek genetik anormallikler.

**DEĞERLENDİRME**

Gebelik istemine karşın bir yıl korunmasız cinsel ilişki ile gebelik elde edilememesi durumunda çift infertilite açısından değerlendirilmelidir. Aşağıdaki durumlarda bir yılın dolması beklenmez<sup>(6)</sup>:

1. Bilateral kriptorşidizm öyküsü gibi erkek infertilitesi açısından risk faktörlerinin varlığı,
2. İleri kadın yaşı gibi (35 yaş üstü) kadın infertilitesi risk faktörlerinin varlığı,
3. Erkeğin fertilitite potansiyeli konusunda şüphe varsa.

Erkek infertilitesi değerlendirilirken tıbbi ve üreme öyküsü, bir ürolog ya da bu konuda uzman kişi tarafından yapılmış fizik muayene ve en azından iki semen analizi gereklidir.

Sonuca göre infertilitenin etyolojisine yönelik ek testler istenebilir. Bu testleri; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, postejakülatuvar idrar analizi, ultrasonografisi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sayabiliriz.

**Tıbbi Öykü**

Değerlendirmenin ilk aşamasında çiftin ayrıntılı üreme öyküsü alınır. Hastanın tıbbi öyküsünden yola çıkarak infertilite etyolojisinde önemli olabilecek risk faktörleri ve davranışlar saptanmaya çalışılır. Hastada:

1. Ayrıntılı tıbbi ve cerrahi öykü,
2. Kullanılan ilaçlar (reçeteli/reçetesiz), allerjiler
3. Ailevi üreme öyküsü,
4. Koitus sıklığı ve zamanlaması,
5. İnfertilite süresi ve önceki fertilitite durumu,
6. Çocukluk hastalıkları ve gelişim öyküsü,
7. Sistemik tıbbi hastalıklar (Örnek; DM, üst solunum yolu hastalıkları),
8. Geçirilmiş cerrahiler,
9. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü,
10. Cinsel öykü,
11. Isı gibi gonadal toksik durumlara maruz kalma, sorgulanmalıdır.

Erkeğin önceden fertil olması, yeni bir sekonder infertilite faktörünün varlığı olasılığını ortadan kaldırmaz.

Sekonder infertilitesi olan erkekler de primer infertilitede olduğu gibi değerlendirilmelidir.

**Tablo III: Erkek İnfertilitesi ile İlgili Hastalıklar<sup>(7)</sup>**

A. Konjenital Hastalıklar:	Mekanizma
Genetik hastalıklar:	
Kartagener sendromu	Hareketsiz sperm
Kistik fibrozis	Vaz deferens'in yokluğu ve Epididimide salgılanma bozuklukları
Androjen reseptör yokluğu	Genital organların gelişmemesi
Prune belly sendromu	Testis inişinde bozukluklar
Coeliac hastalığı	Testiküler hasar
Testis inişinde bozuk	Testiküler hasar
Von-Hippel-Lindau sendromu	Epididimide kistadenom
B. Sonradan Kazanılmış Hastalıklar:	
Enfeksiyonlar:	
Enfeksiyöz Parotitis(Kabakulak)	Orşit
Tüberküloz	Tıkanıklık ve Orşit
Bilharziyasis	Tıkanıklık
Gonore	Tıkanıklık ve orşit
Klamidial epididimitis	Tıkanıklık
Filariyasis	Tıkanıklık
Tifo	Orşit
Influenza (Grip)	Orşit
Brusellozis	Orşit
Syfiliz	Orşit
Endokrin hastalıklar:	
Tirotoksikozis	Hormonal bozukluklar
Diabetes Mellitus	Testiküler yetmezlik ve ejakülasyon bozuklukları.
Karaciğer yetmezliği	Hormonal bozukluklar
Böbrek yetmezliği	Testiküler yetmezlik ve cinsel isteğin kaybı
İkincil testiküler yetmezlikler	Hipofiz yetmezliği; Genellikle beraberinde androjen yetmezliği bulguları da vardır. Kromofob adenom/Astrositom/Hamartom/Teratoma/Sarkoidozis
Nörolojik hastalıklar:	
Parapleji	Eretil empotans / Ejakülasyon bozuklukları Spermatogenez ve aksesuar seks organlarında bozukluklar.
Kronik Solunum Sistemi Hastalıkları:	
Bronşiektazi /Kronik sinüzit	Hareketsiz titrek tüy sendromunda anormal sperm hareketi ile ilgili olabilir.
Kronik bronşit	Young's sendromunda da epididimde salgısal bozukluklar ve situs inversus ile beraber olabilir.

**Tablo IV: Erkekte Fertilitiyi Bozan İlaçlar ve Bunların Etki Yerleri<sup>(4)</sup>**

A. Hipotalamik-hipofizer-testiküler aksı bozanlar:	D. Spermatozoa
1. Androjenler: Testosteron veya anabolik steroidlerin enjeksiyonları*	1. Fertilizasyon:
2. Yüksek doz kortikosteroid kullanımı	a. Nifedipine
3. Luteinizan hormon salgılatıcı hormon agonistleri	b. Allopurinol
4. Anti-androjenler: Cyproterone, spironolaktone cimetidin	c. Kolşisin
5. Esrar*	d. Nikotin*
B. Testis:	2. Motilite:
1. Sitotoksik ajanlar: Methotreksat	a. Lignocaine, prokain
2. Kolşisin	b. Propranolol
3. Nitrofurantoin, niridazol	c. Kinin
4. Sulfasalazine	d. Klorpromazin
5. Kokain*	e. Minocycline, Klortetrasiklin
6. Alkol*	E. Ejakülasyon
C. Epididimis	1. Alfa-blokör ajanlar, ganglion blokörleri
1. Amiodarone	2. Trisiklik antidepressanlar
	3. Monoamine oksidaz inhibitörleri
	4. Fenotiazinler
	F. Eretil fonksiyon
	1. Beta-blokör ajanlar
	2. Tiazid diüretikleri

(\*İlaç suistimali yapıldığında)

**Tablo V: Erkekde İnfertiliteye Yol Açan Sistemik Hastalıklar<sup>(8)</sup>**

1. Böbrek yetmezliği
2. Karaciğer sirozu
3. Orak hücreli anemi
4. Hemakromatozis
5. Kabakulak: Erişkin çağda geçirenlerde %15-25 oranında orşit oluşur, bununda %10'u bilateraldir. Testis atrofisi 1-6 ay ile yıllar arasında sürebilir. İki taraflı orşit olanların 1/3'den azında sperm parametreleri düzelebilir.
6. Sigara: Sperm motilitesi düşer, Anormal şekilli germ hücreleri artar.
7. Alkol: Testis işlevi bozukluğu yaparak empotans ve infertilite yapar.
8. Esrar (Marijuana): Sperm sayı ve motilitesi azalır. Anormal morfoloji artar.

**Tablo VI: Endüstriyel Gonadotoksinler<sup>(8)</sup>**

1. Kimyasal Madde ve İlaçlar:
a. DBCP (Dibromokloropropan): Böcek zehiri olarak kullanılır.
b. Etülenidbromid: Böcek zehiridir.
c. Karbon distilfid: Çözücüdür.
d. Glikol eterleri : 2-metoksietanol / 2-etoksietanol
e. Sentetik östrojenler: Dietilstilbestrol / Oral kontraseptifler (Erkek fetus üzerinde)
2. Kurşun (Pb), Cadmium (Cd), Manganez (Mn), Cıva (Hg).
3. Hipertermi/Isı
4. Radyasyon (100-300 Rad) kalıcı hasar yapabilir. Tablo 7'i inceleyiniz.

**Tablo VII: Radyasyonun spermatogeneze etkileri<sup>(9)</sup>**

Doz (cGy)	Etki	Reversibilite
<10	Önemsiz etki	
10-50	Orta derecede oligozoospermia	6 ay
50-75	Şiddetli oligozoospermia	6 ay
75-100	Azoospermia	6 ay
200-300	Azoospermia	1-2.5 yıl
>300	Azoospermia	5 yıl ya da irreversibl

## Fizik Muayene

Genel fizik muayene değerlendirmenin önemli bir bileşenidir. Ürolog tarafından gerçekleştirilir. Burada cinsel organlarla ilgili şu özelliklere dikkat edilmelidir:

1. Penis muayenesi, üretral meatusun yeri,
2. Testislerin palpasyonu ve büyüklükleri,
3. Vazların ve epididimlerin varlığı ve yapısı,
4. Varikozel varlığı,
5. Vücut yapısı, kıl dağılımı ve meme gelişimi gibi sekonder seks karakterleri,
6. Dijital rektal muayene.

Konjenital bilateral vaz deferenslerin yokluğu fizik muayene ile saptanır. Tanı için cerrahi eksplorasyon gerekli değildir.

## Semen Analizi

Erkek infertilitesinde laboratuvar değerlendirilmesinin temel taşı semen analizidir. İki ayrı semen analizi, mümkünse en az bir ay ara ile yapılmalıdır.

Hastalara semen toplanmasına yönelik standart bilgiler verilmelidir. Toplama işleminden önce 2-3 günlük cinsel yoksunluk gerekliliği vurgulanmalıdır. Semen, mastürbasyon yolu ile ya da sperme zararlı maddeler içermeyen prezervatifler ile evde ya da laboratuvarında toplanabilir. Taşıma sırasında örnek, oda ya da vücut ısısında tutulmalı ve bir saat içinde laboratuvara getirilmelidir. Semen analizi sonuçlarının doğruluğunu artırmak için laboratuvarlarda standartlarla belirlenmiş kalite kontrol programları uygulanmalıdır<sup>(10)</sup>.

Semen analizi hacim, konsantrasyon, motilite ve morfoloji gibi önemli bilgiler verir. Azospermi tanısı koyarken örnek maksimum (tercihen 3000g) hızda 15 dakika santrifüje edilmeli ve bu oluşan pellet değerlendirilmelidir.

Son yirmi yılda sperm konsantrasyonu ve motilitesi değerlendirme yöntemlerinde fazla bir ilerleme olmasına karşın sperm morfolojisi değerlendirme yöntemlerinde önemli gelişmeler olmuştur. Sperm morfolojisi için geçerli Dünya Sağlık Örgütü kriterleri 11 Kruger'in (Tygerberg) strict kriterlerine<sup>(12,13)</sup> yakındır.

Sperm morfolojisi strict kriterleri, standart IVF şansları düşük ancak ICSI ile fertilizasyon şansları daha yüksek olan çiftlerin saptanması amacıyla kullanılır<sup>(12,14)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992'ye ait kriterleri rutin semen değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. Bu kriterlere göre değerlendirildiğinde normal kategoriye giren sperm sayısı daha fazla olmaktadır<sup>(15,16)</sup>.

Klinik literatüre dayalı semen parametrelerinin referans değerleri Tablo 8'de verilmiştir. Bu aralıkların dışındaki değerler erkek infertilitesini akla getirir ve ek klinik ve/veya laboratuvar değerlendirmesini gerektirir.

Semen parametreleri için verilen referans değerlerin döllenme için gerekli minimum değerler olmadığı ve semen değerleri bu aralıklarda olmayan erkeklerin de fertil olabileceği unutulmamalıdır. Buna karşın; referans değerlere göre normal olan bir erkekte de infertilite görülebilir.

**Tablo X: Semen analizi: Referans değerler<sup>6</sup>**

(En az iki değerlendirmede)	
Ejakülât hacmi	>2.0 mL
pH	>7.2
Likefaksiyon	15 dk
Viskozite	< 2 cm.
Sperm konsantrasyonu	>20 milyon/mL
Total sperm sayısı	>40 milyon/Ejakülât
Motilite yüzdesi (a+b)	>%50
	a (ileri hızlı)                      b (İleri yavaş)
	c (Yerinde hareketli)              d (Hareketsiz)
Normal morfoloji	>%30 normal **
	>%14 normal ***
Lökositler	1X10 <sup>6</sup> / ml'den az
Vitalite	> %75

\*\* Dünya Sağlık Örgütü, 199216

\*\*\* Kruger (Tygerberg) Strict Criteria, Dünya Sağlık Örgütü, 199911

### Sperm Morfolojisi Değerlendirilmesi

Şekilleri önemli ölçüde farklı olmasa da boyanmış insan spermatozoonlarının başları, orijinal semendeki canlı spermatozoonların başlarından hafifçe daha küçüktürler<sup>(17)</sup>. Spermilerin normal morfolojik değerlerini saptarken kesin kriterler kullanılmalıdır<sup>(13)</sup>. Bir spermatozoonun normal olarak kabul edilebilmesi için sperm başı, boynu, orta kısmı ve kuyruğu normal olmalıdır. Başın şekli oval olmalıdır. Fiksasyon ve boyama etkisinden kaynaklanan hafif azalmayı da hesaba katarak başın boyu 4.0-5.0  $\mu$ m ve genişliği de 2.5-3.5  $\mu$ m olmalıdır. Boyun, genişliğe oranı 1.5 ile 1.75 arasındadır.

Spermatozoo'nun boy ve genişlik değerlendirmesi oküler bir mikrometre ile yapılabilir. Baş bölgesinin %40-%70'ini kapsayan iyi belirlenmiş bir akrozomal bölge olmalıdır. Orta kısım ince uzun ve genişliği 1  $\mu$ m'den az, boyu baş uzunluğunun 1.5 katı ve başa aksiyel olarak bağlanmış olmalıdır. Sitoplazmik artıklar normal baş alanının yarısından az olmalıdır. Kuyruk düz, düzgün biçimli, orta kısımdan ince, kıvrılmamış ve yaklaşık 45  $\mu$ m uzunlukta olmalıdır. Bu sınıflandırma şemasına göre bütün sınırdaki şekiller anormal kabul edilir.<sup>11,12</sup> Bu sınıflandırma kriterlerini kullanarak in vitro şartlarda fertilizasyonu öngören sperm morfoloji değerleri bulunmaktadır<sup>(12,18-21)</sup>.

Aşağıdaki morfolojik defekt sınıflandırma kate-

gorileri dikkate alınmalıdır<sup>(22)</sup> (bkz Şekil 1).

### Baş defektleri

Bunlar sırasıyla geniş, küçük, yassı, armutlaşmış, yuvarlak, şekilsiz başlar; vakuollü başlar (baş alanının %20'den fazlası boyanmamış vakuoler alanlarla kaplı). Küçük akrozomal bölge içeren başlar (Baş alanının %40'ından azı) ve çift başlılar veya bunların herhangi bir kombinasyonu.

### Boyun ve orta kısım defektleri

Sırası ile bunlar; Bükük boyun (boyun ve kuyruk başın uzun eksenine 90°'den büyük bir açı yaparlar.), Orta kısmın başa asimetric girişi, kalın ve şekilsiz orta kısım, anormal derecede ince orta kısım (Örn: Hiç mitokondrial kılıf yok); veya bunların herhangi bir kombinasyonu.

### Kuyruk defektleri

Sırasıyla kısa, birden çok, u-şeklinde kıvrık, kırık veya bükük kuyruklar (>90°). Düzensiz genişlikte kuyruklar, halkalı kuyruklar, veya bunların herhangi bir kombinasyonu.

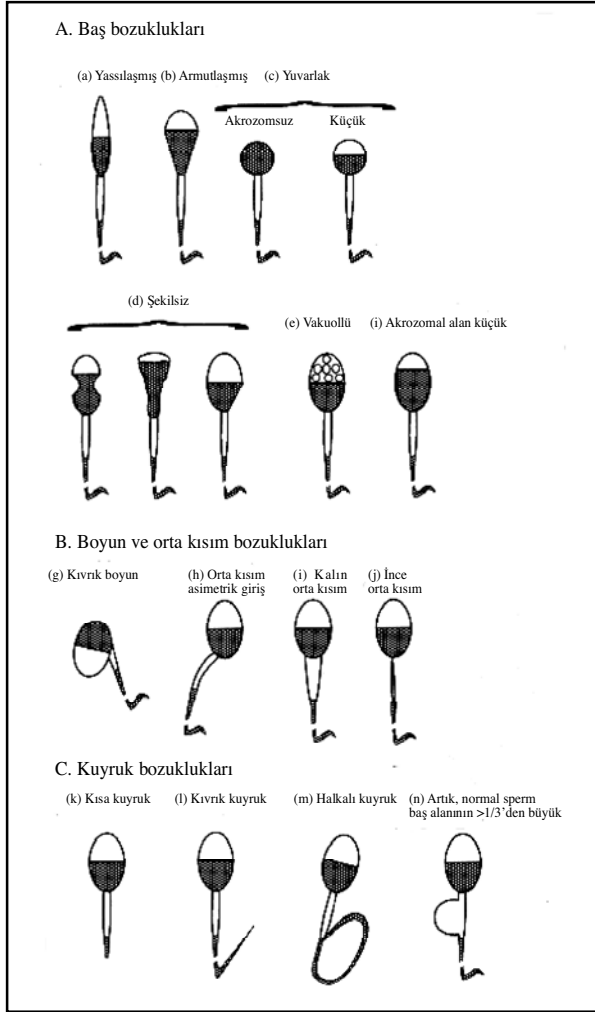
### Sitoplazmik artıklar

Normal bir sperm baş alanının 1/3'den büyük olanlar. Artıklar genelde orta kısım etrafında bulunurlar.

Sadece kuyruğu olan spermatozoalar ayrımsal bir morfoloji sayımı içinde değerlendirilebilirler; spermatid basamağına kadar olan ve bu basamaktaki yuvarlak immatür hücreler de dahil olmak üzere bunlar spermatozoa olarak kabul edilmezler. Kopuk veya serbest sperm başları spermatozoa olarak kabul edilemezler fakat ayrıca kayıt edilebilirler. Halkalı kuyruklar, düşük sperm motilitesi ile ilgili olabilir veya spermilerin hipoozmotik bir strese maruz kaldıklarını gösterebilir. Nadiren spermilerin çoğu spesifik bir yapısal bozukluğa sahip olabilirler, örn: küçük yuvarlak baş defektine veya "globozoospermi" ye neden olan akrozom oluşumunun yetersizliği gibi. Baştaki bazal plate'in akrozomun karşı kutbundaki nükleusa tutunmasındaki bozukluk spermiyasyonda başların ve kuyrukların ayrılmasına neden olur. Bu başlar absorbe edilir ve semende yalnız başına kalan kuyruklar 'pinhead' defektini oluştururlar. Pinheads (serbest kuyruklar) baş defektini olarak sayılmazlar çünkü bunlar nadiren bazal plate'in önünde herhangi bir kromatin veya baş yapısı bulundurlar. Eğer pinhead'ler çok miktarda görülürse bu durum ayrıca not edilmelidir (Şekil 1).

Şekil 1: İnsan spermatozoonlarının bazı anormal şekillerinin şematik

çizimleri. (Kruger et al., 1993'den adapte edilmiştir<sup>(11)</sup>).



(A) Baş bozuklukları

(a) Yassılaştırmış (b) Armutlaştırmış (c) Yuvarlak, küçük ve akrozom var veya yok.

(d) Şekilsiz (e) Vakuollü (f) Akrozomal alan küçük.

(B) Boyun ve orta kısım bozuklukları

(g) Kıvrık boyun. (h) Orta kısmın asimetrik girişi. (i) Kalın orta kısım (j) İnce orta kısım.

(C) Kuyruk bozuklukları

(k) Kısa kuyruk (l) Kıvrık kuyruk (m) Halkalı kuyruk

(D) Sitoplazmik artık bozukluğu. (n)

Artık, normal sperm baş alanının 1/3'den büyük.

### Bazı Semen Değişkenleri İçin Terminoloji

Referans semen değişkenlerinden farkları tanımlamak için sıklıkla, sayılar yerine kelimeleri kullanmak daha kullanışlı olduğu için bir terminoloji önerilmiştir. Önemle akılda tutulmalıdır ki, bu terminoloji sadece bazı semen değişkenlerini tanımlamaktadır ve herhangi bir nedensel ilişkiyi belirlemez. Bu şart ile, terminoloji aşağıdaki şekilde kullanılmalıdır<sup>(11)</sup> (Tablo 9).

Tablo IX: Bazı semen değişkenleri için terminoloji<sup>(11)</sup>

Normozoospermi	Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
Oligozoospermi	Referans değerden düşük sperm konsantrasyonu
Asthenozoospermi	Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
Teratozoospermi	Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
Oligoasthenoteratozoospermi	Her üç değişkenin de bozukluğuna işaret eder (sadece iki ön-ekin kombinasyonu da kullanılabilir)
Azoospermi	Ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması
Aspermi	Hiç ejakülat elde edilememesi

### Endokrin Değerlendirme

Hipotalamo-pituiter-testiküler aksa bağlı hormonal anomaliler sık görülen erkek infertilitesi nedenleri değildir.

Semen parametreleri normal olan erkeklerde endokrin bozukluklar çok nadir görülür.

Şu durumlarda endokrin değerlendirme de yapılmalıdır<sup>(6)</sup>:

1. Anormal semen analizi, özellikle sperm konsantrasyonu  $10 \times 10^6/\text{mL}$ 'nin altında ise,
2. Seksüel işlevde bozulma,
3. Spesifik bir endokrinopatiji düşündürülecek diğer klinik bulgular.

Bazı uzmanlar her infertil erkeğe endokrin değerlendirme yapılmasını önermekle birlikte bu konuda görüş birliğine varılamamıştır. Minimal hormonal değerlendirmede serum folikül stimulan hormon (FSH) ve testosteron seviyeleri istenmelidir. Eğer testosteron seviyesi düşükse, total ve serbest testosteron, serum luteinizan hormon (LH) ve prolaktin seviyeleri de çalışılmalıdır.

Serum gonadotropin seviyeleri pulsatil salınımına bağlı değişken olabilmekle birlikte yapılacak tek bir ölçüm hastanın klinik endokrin durumu konusunda bilgi verir. Testosteron, LH, FSH ve prolaktin ilişkisi için Tablo 10'u inceleyiniz<sup>(6)</sup>. Spermatogenezin anormal olduğu çoğu erkekte serum FSH seviyesi normaldir. Bununla birlikte yüksek serum FSH seviyesi spermatogenez anomalisine işaret eder.

### SEMEN VE SPERME ÖZEL KLİNİK TESTLER

Bazı olgularda semen analizi erkeğin fertilitasını doğru belirlemede yetersiz kalabilir. Bu nedenle yeni

**Tablo 10.** Erkek endokrin değerlendirme<sup>(6)</sup>

Klinik durum	FSH	LH	Testosteron	Prolaktin
Normal spermatogenez	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük	Normal
Anormal spermatogenez	Yüksek/Normal	Normal	Normal	Normal
Tam testiküler yetmezlik/Hipogonadotropik hipogonadizm	Yüksek	Yüksek	Normal/Düşük	Normal
Prolaktin salan pitüiter tümör	Normal/Düşük	Normal/Düşük	Düşük	Yüksek

testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Prensipten erkek infertilitesinin nedeninin tanımlanması tedaviyi yönlendirebilecekse bu özel klinik testler uygulanabilir.

### Semende Lökosit Belirlenmesi

Semen artmış lökosit sayısı sperm fonksiyon ve motilitesindeki defekt ile ilişkili bulunmuştur. Hemen yapılan taze yaymanın mikroskopik incelenmesinde lökositler de immatür germ hücreleri de benzer görünür ve “yuvarlak hücre” adıyla anılır. Çoğu laboratuvarında yapılan bir hata tüm yuvarlak hücrelerin “lökosit” olarak rapor edilmesidir. Klinisyen bu iki tip hücrenin ayrılıp ayrılmadığından emin olmalıdır. Lökositleri immatür hücrelerden ayırt edebilmek için birçok yöntem vardır. Örneğin; sitolojik boyama, immünohistokimyasal tetkikler<sup>(23)</sup>.

Gerçek piyospermisi olan (mL’de 1 milyondan fazla lökosit) hastalar genital enfeksiyon ya da inflamasyon açısından araştırılmalıdır.

### Antisperm Antikor (ASA) Testleri

Semende antisperm antikorları (ASA) gebelik oranlarının düşmesine yolaçabilir. ASA için risk faktörleri duktal obstrüksiyon, geçirilmiş genital enfeksiyon, testiküler travma, geçirilmiş vazovazostomi ya da vazoepididimostomidir. Sperm konsantrasyonunun normal olduğu izole asthenozoospermilerde, sperm aglütinasyonunda ya da anormal postkoital test varlığında ASA değerlendirilmesi yapılmalıdır. Açıklanamayan infertilite olgularında da ASA değerlendirilmesini önerenler vardır. Sperm yüzeyinde direkt testle saptanan ASA, serum ya da seminal plazmada indirekt testle saptanan ASA’dan daha önemlidir. Eğer sperm ICSI için kullanılacaksa ASA değerlendirmesine gerek yoktur<sup>(24)</sup>.

### Sperm Vitalite Testleri

Sperm vitalitesi, taze semeni eozin ya da tripan mavisi gibi supravital bir boyayla karıştırarak ya da

hipoozmotik şişme testi (HOS) ile değerlendirilebilir<sup>(11)</sup>.

Bu yöntemlerde hücre zarı intakt olan sperm saptanarak hareketsiz sperm canlı olup olmadığı belirlenir. HOS testi sonucunda canlı ancak hareketsiz sperm ICSI’de kullanılabilir.

### Sperm-Servikal Mukus Etkileşim Testleri

Postkoital test beklenen ovülasyondan hemen önce ve cinsel ilişkiden sonraki saatler içinde servikal mukusun mikroskopik olarak değerlendirilip mukus içinde motil sperm varlığının araştırılmasıdır. İnfertiliteye katkısı olan servikal faktörleri saptamaya yönelik geleneksel bir yöntemdir. Servikal mukus incelenmesinde servisit uyumlu görünüm saptanırsa tedavi gerekir. Bununla birlikte; anormal servikal mukus ya da anormal sperm/servikal mukus etkileşimi nadiren infertiliteden sorumlu ana faktördür. Testin tekniği, zamanlaması ve değerlendirilmesine yönelik devam eden görüş ayrılıkları vardır.

Postkoital test sonuçları subjektiftir ve önemli oranda intra ve inter gözlemci varyasyonu gösterir. Yararı sorgulansa da öykü ve fizik muayenede saptanmayan bir servikal faktörün ya da etkisiz koital tekniğin belirlenmesinde anlamlı olduğunu savunan görüşler de vardır.<sup>25,26</sup> Superovülasyon ve intrauterin inseminasyon ya da in vitro fertilizasyon gibi tedavi yöntemleri ile servikal faktörün önemi ortadan kalkmıştır. Bu nedenle postkoital testin rutin yapılması gereksizdir. Test ancak sonuçların tedavi stratejisini etkileyebileceği hasta grubunda anlamlı olabilir.

### Zona Free Hamster Oosit Testi

Hamster oositlerinin zona pellusidasi çıkarılınca insan spermi hamster oositi ile birleşebilir. Bu teste sıklıkla sperm penetrasyon testi (SPA) adı verilir. Bu test de sonuçların tedavi stratejisini etkileyebileceği hasta grubunda anlamlıdır. Penetrasyonun olabilmesi için sperm invitro ortamda kapasitasyona uğramalı, akrozom reaksiyonu, oolemma ile füzyon ve ooplazm içine inkorporasyon ger-



çekleşmelidir. Test sonuçlarının değeri laboratuvarın deneyimine dayanır. Standardize edilememiştir<sup>(11)</sup>.

### Bilgisayar Yardımlı Sperm Değerlendirme Sistemleri

Bilgisayar yardımcı sperm analizi (CASA) objektif olarak sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisinin değerlendirilmesi için kullanılabilir. CASA klinikte en çok sperm motilitesi ve bununla ilgili hareket parametrelerinin değerlendirilmesinde yararlıdır<sup>(11)</sup>.

### Daha Az Kullanılan Özel Testler

Özel boyama teknikleri ile insan spermi akrozom reaksiyonu değerlendirilebilir. İnsan zona pellusidasi bağlama testi ile sperm fonksiyonu değerlendirilebilir (HZA=Hemi Zona Assay). Sperm DNA matürasyon testleri ile kromatin yapı incelenebilir. Sperm kreatinin kinaz ölçümü, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) saptanması gibi biokimyasal sperm fonksiyon testleri uygulanabilir. ROS hem seminal lökositler hem de defektli sperm hücrelerince üretilir. Sperm lipid membranlarının peroksidasyonu ve toksik yağ asidi peroksidlerinin oluşumu sonucu sperm fonksiyonu etkileenebilir<sup>(27)</sup>.

## GENETİK DEĞERLENDİRME

Genetik anomaliler sperm üretimini ve taşınmasını etkileyerek infertiliteye yol açabilir. Erkek infertilitesi ile ilişkili sık görülen üç genetik faktör şunlardır<sup>(5)</sup>:

- 1) Vaz deferenslerin konjenital yokluğu ile bağlantılı kistik fibrozis gen mutasyonları,
- 2) Testiküler fonksiyonda bozulmaya yolaçan kromozomal anomaliler,
- 3) İzole spermatogenik bozulma ile bağlantılı Y-kromozomu mikrolelesyonları.

Azospermi ve şiddetli oligospermi genetik anomalilerle bağlantılı olabilir. Non-obstrüktif azospermili ya da şiddetli oligospermili erkekler, kromozomal anomali ya da Y-kromozomu mikrolelesyonu sahibi olabilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir. Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu olan erkeklerde kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör geninde (CFTR) bir anomali olabileceği konusunda uyarılmalıdır. Bir genetik anomali saptandığında genetik danışmanlık verilmelidir.

### Kistik Fibrozis Gen Mutasyonları

Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu ve 7.

kromozomda bulunan CFTR geni mutasyonları arasında güçlü bir ilişki vardır<sup>(28)</sup>. Klinik olarak kistik fibrozisli erkeklerin hemen hepsinde konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna rastlanır. Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu olan erkeklerinse yaklaşık 2/3'ünde CFTR geni mutasyonları ortaya konmuştur. Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu olan erkeklerde CFTR anomalisi saptanamaması rutin yöntemlerle saptanamayan bir mutasyonun varlığını ekarte ettirmez. Bu nedenle sperme yönelik bir tedavi uygulamadan önce, eşin de kistik fibrozis taşıyıcılığı açısından değerlendirilmesinde yarar vardır<sup>(29)</sup>.

Konjenital olaral epididimlerin bilateral obstrükte olduğu ya da unilateral vazal agenezin bulunduğu azospermik erkeklerde de CFTR geni anomalileri saptanabilir.

Bu nedenle söz konusu hastalarda CFTR geni anomalileri için genetik değerlendirme yapılmalıdır.

### Karyotipik Kromozomal Anomaliler

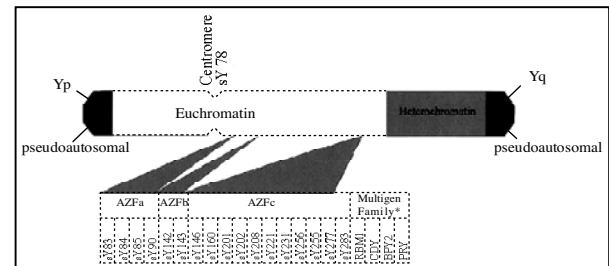
İnfertil erkeklerin %7'sinde karyotiplerde kromozomal anomali bulunur. Karyotip anomalisinin sıklığı sperm sayısı ile ters orantılıdır:

- Azospermide %10-15
- Oligospermide %5
- Normospermide %1'den az.30

İnfertil erkeklerde görülen kromozomal anomalilerin 2/3'ünü seks kromozomal anöploidisi oluşturur (Klinefelter's Sendromu, 47 XXY). Bu sendrom genel popülasyonda %0.1, infertil erkek popülasyonunda ise %3.1 görülür, azosperminin %14'ünden oligozoosperminin ise %0.7'sinden sorumludur. Genel popülasyona göre inversiyon, translokasyon gibi otozomal kromozomal yapısal anomaliler de infertil erkeklerde daha siktir. Erkeklerde büyük bir karyotipik anomali varsa çiftin düşük riski ve kromozomal ve konjenital anomalili çocuk doğurma şansı artacaktır.

Nonobstrüktif azospermili veya şiddetli oligospermisi olan erkeklere ICSI uygulaması öncesi karyotip değerlendirmesi yapılmalıdır<sup>(31)</sup>.

Şekil II: Y kromozomundaki mikrolelesyon bölgeleri<sup>(31)</sup>



### Y-Kromozomu Mikrodelesyonları

Azospemili ya da şiddetli oligospermisi olan erkeklerin %10-15'inde Y-kromozomu mikrodelesyonları bulunabilir<sup>(32)</sup>. Bu mikrodelesyonlar karyotip analizi ile saptanamayacak kadar küçüktürler. Ancak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak saptanabilirler.

Oligospermi ya da azospermiye yolaçan mikrodelesyonların çoğu Y kromozomu uzun kolu boyunca (Yq11) ve karşı karşıya gelmeyen bölgelerde oluşur (bkz Şekil 2):

- 1) Proksimal: AZFa
- 2) Merkezi: AZFb
- 3) Distal: AZFc

Bu bölgelerde spermatogenez için gerekli çok sayıda gen bulunmaktadır. Örneğin; bir transkripsiyon faktörünü kodlayan ve normal fertil erkeklerde bulunan DAZ (deleted azoospermia) geni AZFc bölgesinde yer almaktadır. Y kromozomundaki delesyon yerine göre spermatogenez üzerine önemli etkiler yapabilir. Y kromozomundaki delesyon AZFc bölgesinde ise çoğu hastada ejakülatta sperm bulunur; ancak sperm sayısı ciddi oranda azalmıştır. AZFc delesyonlu diğer hastalarda ise azospermi görülür. Bu hastalardaki sperm üretimi testiküler biyopsi ile ekstrakte edilebilecek yeterliliktedir. Eğer delesyon AZFb bölgesini etkiliyorsa geniş testiküler biyopsiler alınsa da sperm bulunma şansı çok düşük hatta hiç yoktur<sup>(32)</sup>. AZFa bölgesinde delesyon bulunan erkekler için de sperm toplama şansı düşük olabilir<sup>(34)</sup>.

Y-kromozom mikrodelesyonlu bir erkeğin oğul-

larında da mikrodelesyon görülecek ve infertilite saptanabilecektir<sup>(31)</sup>. Y-kromozomu mikrodelesyonlarının başka sağlık sorunlarına yolaçmadığı bilinmekle beraber, bu babaların oğullarına ait fenotipik özellikleri araştıran fazla çalışma yoktur.

Negatif bir Y-kromozomu mikrodelesyon değerlendirmesi bir genetik anomali riskini orta-dan kaldırmaz.

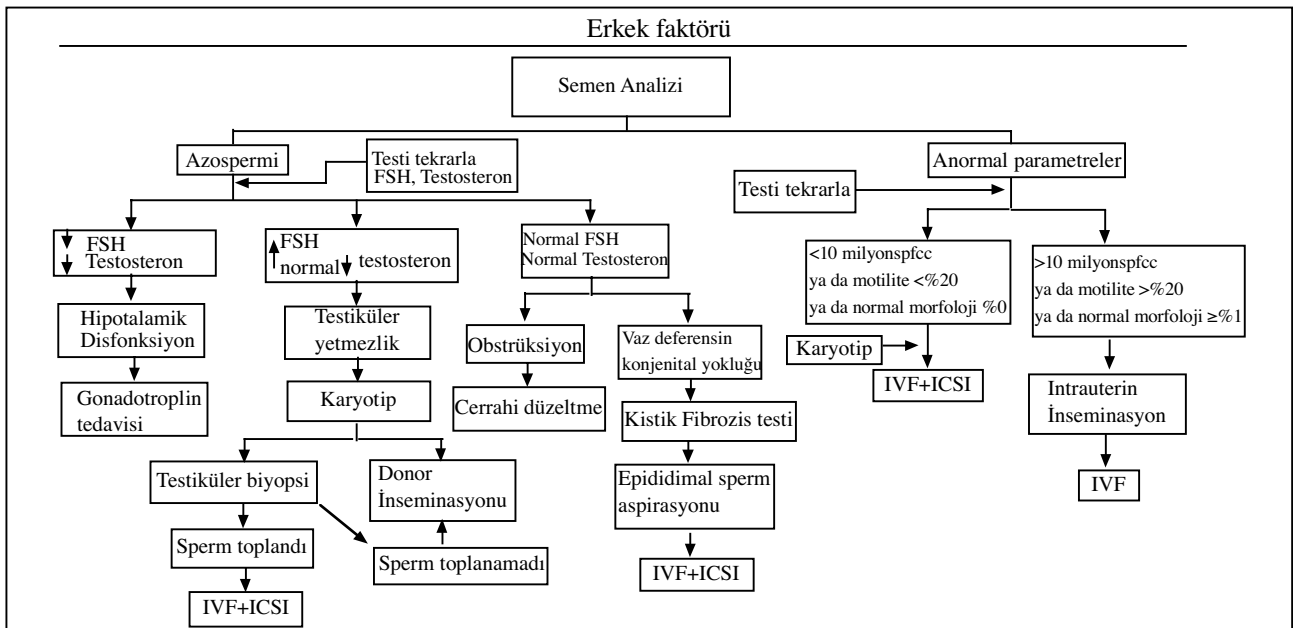
Y-kromozomu üzerinde spermatogenez için gerekli olan tanımlanamamış gen bölgeleri olabilir. İnfertil ya da subfertil çocuklu erkeklerde de Y-kromozomu mikrodelesyonları olabileceği gösterilmiştir<sup>(31-35)</sup>. Non-obstrüktif azospermili ya da şiddetli oligospermisi olan erkeklerle ICSI uygulamadan önce Y-kromozomu analizi yapılmalıdır.

### SONUÇ

Reprodüktif yaştaki erkeklerin %6'sında infertilite problemi ortaya çıkar. Bunların yaklaşık %90'ında da bozulmuş bir spermatogenez vardır. Erkek infertilitesi infertil çiftin yaklaşık yarısını oluşturmakta olup, bunların %30-50'sinde de etyoloji saptanamamaktadır.

Değerlendirmede semen analizi dikkatli ve düzgün yapıldığında çok kıymetli bilgi sağlayabilmekte ve tedaviyi yönlendirmektedir. Özel klinik testler prensip olarak erkek infertilitesinin nedeninin tanımlanmasında tedaviyi yönlendirebilecekse yapılmalıdır.

Şekil III: Erkek infertilitesinde tedavi algoritması<sup>36</sup>



**KAYNAKLAR**

1. Bernard Jégou, Charles Pineau, Jorna Toppari.. Spermatogenesis in vitro in mammals. In Assisted Reproductive Technology. Jonge CD, Barratt CLR, eds. Cambridge University Press: Cambridge. 2002;3-25.
2. Guidelines to prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. in The ESHRE Capri Workshop. 1996. Milan: Oxford University Press.
3. Kretser DM, Baker HWG. Human Infertility: The male factor. In Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology. Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. Lippincott-Raven: New York. 1996; 2031-61.
4. Anthony V Hirsh. The investigation and therapeutic options for infertile men presenting in assisted conception units. In: In vitro fertilization and assisted reproduction: the Bourn Hall guide to clinical and laboratory practice. Second ed, Brinsden PR, ed. New York: Parthenon Publishing. 1999; 27-52.
5. Jeremias J, Witkin SS. Molecular approaches to the diagnosis of male infertility. Mol Hum Reprod, 1996;2:195-202.
6. Report on optimal evaluation of the infertile male Infertility: American Urological Association, Inc. American Society for Reproductive Medicine, 2001.
7. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
8. Özdiler E. Erkeklerde infertiliteye neden olabilen sistemik hastalıklar ve gonadotoksinler. In: Klinik Androloji. Özdiler E, Aydos K, eds. Ankara Üniversitesi Basımevi: Ankara. 2000;525-36.
9. Brinkworth MH, Handelsman DJ. Environmental influences on male reproductive health. In: Andrology: Male reproductive health and dysfunction, Nieschlag E, Behre HM, eds. Springer-Verlag: New York. 2001;253-70.
10. Andrology: Male reproductive health and dysfunction. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. New York: Springer-Verlag,2001.
11. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. 1999, Cambridge: Cambridge University Press.
12. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril 1988;49:112-7.
13. Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. Hum Reprod 1990;5:586-92.
14. Pisarska MD, Casson PR, Cisneros PL, et al. Fertilization after standard in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in subfertile males using sibling oocytes. Fertil Steril 1999;71:627-32.
15. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 2nd ed. 1987, Cambridge: Cambridge University Press.
16. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 3rd ed. 1992, Cambridge: Cambridge University Press.
17. Katz DF, Overstreet JW, Samuels SJ, Niswander PW, Bloom TD, Lewis EL. Morphometric analysis of spermatozoa in the assessment of human male fertility. J Androl 1986;7:203-10.
18. Kobayashi T, Jinno M, Sugimura K, Nozawa S, Sugiyama T, Iida E. Sperm morphological assessment based on strict criteria and in-vitro fertilization outcome. Hum Reprod 1991;6:983-6.
19. Enginsu ME, Dumoulin JC, Pieters MH, Bras M, Evers JL, Geraedts JP. Evaluation of human sperm morphology using strict criteria after Diff-Quik staining: correlation of morphology with fertilization in vitro. Hum Reprod 1991;6:854-8.
20. Liu DY, Baker HW. Morphology of spermatozoa bound to the zona pellucida of human oocytes that failed to fertilize in vitro. J Reprod Fertil 1992;94:71-84.
21. Ombelet W, Menkveld R, Kruger TF, Steeno O. Sperm morphology assessment: historical review in relation to fertility. Hum Reprod Update 1995;1:543-57.
22. Acosta AA, Kruger TF. Human spermatozoa in assisted reproduction. New York: The Parthenon Publishing Company, 1996.
23. Wolff H, Anderson DJ. Immunohistologic characterization and quantitation of leukocyte subpopulations in human semen. Fertil Steril 1988;49:497-504.
24. Ayvaliotis B, Bronson R, Rosenfelt D, Cooper G. Conception rates in couples where autoimmunity to sperm is defected. Fertil Steril 1985;43:437-42.
25. Glatstein IZ, Harlow BL, Hornstein MD. Practice patterns among reproductive endocrinologists: further aspects of the infertility evaluation. Fertil Steril 1998;70:263-9.
26. Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. BMJ 1998;317(7157):502-5.
27. Kim JG, Parthasarathy S. Oxidation and the spermatozoa. Semin Reprod Endocrinol 1998;16:235-9.
28. Anguiano A, Oates RD, Amos JA, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. JAMA 1992;267:1794-7.
29. Report on evaluation of the azoospermic male Infertility: American Urological Association, Inc. American Society for Reproductive Medicine, 2001.
30. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. Hum Reprod 1991;6:245-50.
31. Kent-First MG, Kol S, Muallem A, et al. The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytop-

- lasmic sperm injection and their infertile fathers. *Mol Hum Reprod* 1996; 2:943-50.
32. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997;336:534-9.
33. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998;13:2812-5.
34. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000;15:1431-4.
35. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, et al. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev* 1999;53:27-41.
36. The Boston IVF Handbook of Infertility: a practical guide for practitioners who care for infertile couples. In: Bayer SR, Alper MM, Penzias AS, eds. New York: The Parthenon Publishing Group, 2002.