T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE ESER ELEMENTLERİN ROLLERİ VE SEMEN PAREMETRELERİ İLE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sultan ALKOL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Doç. Dr. Esma MENEVŞE

KONYA-2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE ESER ELEMENTLERİN ROLLERİ VE SEMEN PAREMETRELERİ İLE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sultan ALKOL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Doç.Dr. Esma MENEVŞE

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 18202063 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2020

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR v

1.GİRİŞ 1

1.1. İnfertilite nedir? 1

1.1.1.İnfertilitenin Etiyolojisi 2

1.1.2. Erkek Fertilizasyonu 2

1.1.3 Fertilizasyon (Döllenme) nedir 7

1.1.4.İnfertiliteNedenleri 9

1.1.4.1. Kadın İnfertilitesini etkileyen faktör 9

1.1.4.2. Erkek infertiletisini etkileyen faktörler 10

1.2.Eser elementlerin tanıtımı 13

1.2.1 Eser Elementlerin Erkek İnfertilitesine Etkisi 14

1.3. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler 16

1.3.1 Semen Analizi 17

1.3.2 Semen Örneğinin Alınması 17

1.3.3 Semen Örneğinin Değerlendirilmesi 18

1.3.3.1 Makroskobik Değerlendirme 18

1.3.5.2.MikroskobikDeğerlendirme 20

2. GEREÇ ve YÖNTEM 24

2.1 Biyokimyasal Analizler 24

2.2.Sperm Örneklerinin Toplanması, Muhafaza Edilmesi ve Spermiyogramın Değerlendirilmesi 24

2.3. İstatiksel Değerlendirilmesi 26

3. BULGULAR 27

4. TARTIŞMA 36

5. SONUÇ ve ÖNERİLER..... 41

6.KAYNAKLAR 42

7. EKLER..... 46

EK A: Etik Kurul Kararı 47

8. ÖZGEÇMİŞ..... 48

SİMGELER VE KISALTMALARI

AC :Adenil siklaz

As :Arsenik

Al :Aliminyum

Ca :Kalsiyum

cAMP :Siklik Adenozin Monofosfat

Cd :Kadmiyum

Cu :Bakır

Co :Kobalt

CFTR :Kistik Fibroz Transmembran Regülatör

Cr :Krom

DNA :Deoksiriboz Nükleik Asit

EPA :Çevre Koruma Ajansı

FSH :Follikül Uyarıcı Hormon

GnRH :Gonadotropin-Releasing Hormon

LH :Lüteinizan hormon

Ni: Nikel

Pb :Kurşun

Ph :Asitlik Derecesi

ROS :Reaktif Oksijen Türleri

RNA :Riboz Nükleik Asit

Se :Selenyum

Zn :Çinko

TABLOLAR

Tablo 1.1.2.1. : Normal Spermin Morfolojik Özellikleri 7

Tablo 1.3.2.1: WHO 2010 Semen Parametreleri 17

Tablo 1.3.4.1: Kruger Kesin Kriterlerine Göre Sperm Morfolojisi..... 21

Tablo3.1: Grup 1 ve Grup 2'in Al, Cr, Co, Ni, Cu, Zn, As, Cd, Pb, Se Konsantrasyon Değerleri (ort±Std.Err) **..... 26**

Tablo3.2: Grup 1'in Spermiypogram Parametreleri ile Al, Cr, Co, Ni, Cu Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar **..... 28**

Tablo3.3: Grup 1'in Spermiypogram Parametreleri ile Zn, Pb, Se Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar..... 29

Tablo3.4: Grup 2'nin Spermiyogram Parametreleri ile Al, Cr, Co, Ni, Cu Düzeyleri Arasındaki Korelasyonları 30

Tablo3.5: Total Grubun Spermiyogram Parametreleri ile Al, Cr, Co, Ni, Cu Düzeyleri Arasındaki Korelasyonları..... 31

Tablo3.6: Total Grubun Spermiyogram Parametreleri ile Zn, Se, As Düzeyleri Arasındaki Korelasyonları 33

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.2.1: Memeli Spermatogenez Aşamaları 3

Şekil 1.1.2.2: Seminifer Tübüllerde Spermatogenezis 4

Şekil 1.1.2.3: Memeli Spermiyogenez Aşamaları 5

Şekil 1.1.2.4: Spermatogenezisin Hormonal Kontrolü 6

Şekil 1.1.2.5: Matür Spermin Şematik Görünüşü 7

Şekil 1.1.3.1: Memelilerde Fertilizasyon ve İmplantasyon 9

Şekil 1.3.4.1: Spermin Morfolojisi 20

Şekil 1.3.4.2: Spermin Şematik Görünümü 22

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ilede örnek aldığım öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı değerli hocam Doç.Dr. Esma MENEVŞE teşekkürlerimi sunarım.

Vakaların bulunmasını sağlayan, göstermiş oldukları anlayış, ilgi ve yardımseverlikten dolayı sayın Dr. Öğr. Üyesi Duygu DURSUNOĞLU' na ve S.Ü. Tıp Fakültesi Tüp Bebek ve Androloji laboratuvarı ekibine teşekkür ederim. İstatistikî analizlerde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA'ya saygılarımla teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her zorlukta ve güzelikte maddi manevi arkamda duran değerli ailem ve yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Fatma Zehra ERBAYRAM'a teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ERKEK İNFERTİLESİNDE ESER ELEMENTLERİN ROLLERİ VE SEMEN PAREMETRELERİ İLE İLİŞKİLERNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sultan ALKOL

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi/ KONYA-2020

İnfertilite insanlık tarihinin en büyük problemlerinden arasında güncelliğini devam ettirmekte olup, insanın gelecek nesillerde var olma isteği duygusal nedenlere bağlı olması durumun önemini ifade etmektedir. Son 50 yıl içerisinde infertilite çiftlerin yaklaşık %10-15 görülmektedir.. Tüm infertil çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde kadın faktörü etkilidir. Çiftlerin %15'nde ise bütün tanısal tetkikler sonucunda herhangi bir infertilite nedeni belirlenememekte olup, açıklanamayan infertilite olarak tanımlanmıştır.

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinin ilk basamağı semen analizidir. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte sperm sayısı, hareketi ve sperm morfolojisi daha detaylı olarak incelenmeye başlanmıştır. Sperm morfolojisi ile ilgili olarak 1980 yılından 2010 yılına kadar WHO tarafından pek çok tanım yapılmıştır. Özellikle 2000 yılı itibariyle fertilizasyonda rol alan biyolojik mekanizmaların araştırılması sonucunda anlamlı verilerin elde edilerek biyokimyasal biyobelirteçlerin tespiti sağlanmıştır. Diğer taraftan, ilgili biyolojik yolaklar araştırılarak sadece fertilizasyonun gerçekleşmesi değil aynı zamanda infertilite tedavilerinde de yeni yaklaşımlar sergilenmeye başlanmıştır.

Bu düşüncelerden yola çıkarak, erkek fertilizasyonunda önemli olan element düzeylerinin araştırılması ve infertil erkeklerde spermiyogram parametreleri ile eser element düzeyleri arasındaki ilişkinin tespiti amaçlanmıştır.

Tez çalışması, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi Androloji Laboratuvarına gelen gönüllülerden alınan ve biyoatık olarak nitelendirilmiş olan semen numuneleri üzerinde gerçekeleştirilmiştir. İki grup planlamıştır. Grup I; Normozoospermik bireylerden (n=35, 32,17±7,05 yaş), Grup II; Oligozoospermik bireylerden (n=35, 30,03±6,31 yaş) oluşturulmuştur. Seminal plazma da Kobalt, Nikel, Bakır, Arsenik, Kadmiyum, Kurşun, Selenyum, Aluminyum konsantrasyonları ICP-MS cihazı ile ölçülmüştür.

Aluminyum, Krom, Çinko düzeylerinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel açıdan önemli olarak tespit edilmemiştir. Kobalt, Nikel Bakır, Arsenik, Kadmiyum ve Kurşun konsantrasyonları oligozoospermik bireylerde normozoospermik bireylere göre önemli oranda yüksek bulunmuştur.

Diğer taraftan, Selenyum düzeyi oligozoospermik bireylerde (66,51±10,26 µg/L) normozoospermik (296,49 ±36,088 µg/L) bireylere göre anlamlı düzeyde düşüktür.

Sonuç olarak, fertilizasyonda rolleri olabileceği bilenen eser elementlerin seminal plazmadaki konstrasyonları, toksik etkilerinin olduğunu ve infertiliteye sebebiyet veren çeşitli biyolojik yolaklarda etkileri olduğunu göstermektedir. Elementlerin fazlalığının, infertilizasyon durumunun bir göstergesi olabileceği bu elementlerin spermiyogram sonuçları ile olan ilişkileri doğrultusunda söylenebilecek diğer bir bulgudur. Elde edilen verilerin, ileri çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: İnfertil erkek; Semen; Eser Elementler; Spermiyogram; Elementler ve Fertilizasyon

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

EVALUATION OF THE ROLES OF SEMI ELEMENTS IN MEN INFERTILITY AND THE RELATIONSHIP BETWEEN SEMEN PARAMETERS

Sultan ALKOL

Department of Medical Biochemistry

MASTER THESIS / KONYA-2020

Infertility continues to be one of the biggest problems of human history and the importance of human being, due to the emotional reasons of the desire to exist in future generations expresses the importance of the situation. It has been observed that infertile couples have reached approximately 10-15% in the last 50 years. 30-40% of male and 40-50% female factor is effective all infertile couples. In 15% of the couples, no cause of infertility could be determined by all diagnostic tests and it was defined as unexplained infertility.

The first step in the evaluation of male infertility is semen analysis. With the development of technology, sperm count, motility and sperm morphology have been investigated in more detail. From 1980 to 2010 years, several definitions of sperm morphology have been identified by WHO. As a result of researching biological mechanisms involved in fertilization as of 2000, significant data were obtained and biochemical biomarkers were determined. On the other hand, the relevant biological pathways have been investigated and new approaches have been introduced not only for fertilization but also for infertility treatments.

Based on these considerations, it was aimed to investigate possible important element levels in male fertilization and to determine the relationship between spermiogram parameters and trace element levels in infertile men.

The study was carried out on the semen samples taken from the volunteers who came to the Andrology Laboratory of the IVF Unit of Faculty of Medicine, Selcuk University. Two groups were planned: Group I; Normozoospermic individuals (n = 35, 32.17 ± 7.05 years old), Group II; Oligozoospermic individuals (n = 35, 30.03 ± 6.31 years old) were formed. Cobalt, Nickel, Copper, Arsenic, Cadmium, Lead, Selenium, Aluminum concentrations in seminal plasma were measured by ICP-
MS.

The differences between the groups according to data of aluminum, chromium and zinc were not statistically significant. Cobalt, Nickel Copper, Arsenic, Cadmium and Lead concentrations were

found to be significantly higher in oligozoospermic than in normozoospermic individuals. In addition to, Selenium levels were significantly lower in oligozoospermic individuals (66.51 ± 10.26 µg / L) than normozoospermic (296,49 ± 36,088 µg / L).

In conclusion, the trace elements which are known to play a role in fertilization, show that they have toxic effects in seminal plasma and have effects on various biological pathways causing infertility. Another finding is that these elements can be an indicator of infertilization status according to their relations with spermiogram results. The data obtained from this study are thought to contribute to further studies.

Key Words: İnfertilite male; semen; trace elements; spermyogram; elements and fertilization.

1.GİRİŞ

1.1. İnfertilite Nedir?

Doğurganlık ve üreme, insan ve toplum için eski çağdan beri önemli olmuştur. Litarütürde üreme ile ilgili pek çok çalışma vardır. Bunun sebebi gelecek nesilde var olma duygusudur. Fakat bu var olma duygusunun en büyük engellerinden bir tanesi infertilitedir. İnfertiliteyle ilgili çalışmalar eski Mısıra kadar dayanır (Morice ve Josset 1995).

Günümüzdeki infertilite tanımı, çiftlerin haftada 3 veya 4 kez cinsel ilişkiye girip, 1yıl korunmamasına rağmen çocuklarının olamaması olarak kabul edilmektedir. (Kraft ve ark 1980, Green ve ark 2001).

İnfertiliteyi primer infertilite, sekonder infertilite, fekundabilite, subfertilite ve sterilite olmak üzere 5 başlık adı altında inceleyebiliriz. Primer infertilite; 1 yıl boyunca hiçbir doğum kontrol yöntemi kullanılmamasına rağmen gebelik oluşmamasıdır. Sekonder infertilite; düşük gibi başarısız bir gebelik öyküsü, olan veya da ölü, sağ çocuk doğumlarından sonra bir yıldan fazla, hiçbir kontraseptif yol kullanmadan, cinsel ilişkiye girmelerine rağmen gebe kalınamamasıdır (Upkong ve Orji 2006, Clayton ve Hamilton 2009, Drosdzol ve Skrzypulec 2009).Bir menstrual siklusta gebe kalabilme olasılığı fekundabilite olarak ifade edilir. Metodik halde cinsel ilişkiye giren fertil bireylerin siklus başına fekundabilitesi yaklaşık %20-25 dir (Dunson ve ark 2002). Subfertilite; çift olan bireylerden birinin veya her ikisinin çeşitli sebeplerden ötürü fertilite oranını düşmesiyle çocuk sahibi olamamalarıdır (Dohle ve ark 2009).

1.1.1.İnfertilitenin etiyolojisi

Dünya üzerinde infertilite faktörü ülke ve bölgeler bazında değişiklik gösterir (Zhang ve ark 2014). İnfertilite prevalansını geniş bir coğrafya üzerinde açıklamak için 25 ülkeden yaklaşık 170 bin kadınla 2007 yılında araştırma yapılmıştır. Yapılan bu araştırmada infertilite prevalansının yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde %3.5 ile %16.7 arası olduğu, gelişlan ülkelerde ise bu oranın %6.9 ile %9.3 arası olduğu bildirilmiştir (Balen 2008).

İnfertilitenin yüksek oranla görüldüğü ülkelerden biri Türkiyedir (Rutstein ve Shah 2004).Türkiyede 1,5-2,0 milyon bireyin infertilite sorunundan dolayı hastanelere başvurduğu ve çocuk sahibi olamama sorunlarının olduğu ve bu sayının giderek çoğaldığı ifade edilmektedir (Amanak ve ark 2014).

2008 yılında yapılan bir araştırma ve çalışma sonucunda 6,1 milyon civarında çift bireylerin çocuk sahibi olamamaları sebebiyle hastanelere başvurmuştur (Erdemir ve Kılıç 2011). İnfertilitenin gelişmiş ülkelerde gelişmemiş ülkelere oranla daha fazla olduğu bulunmuştur (Arslan-Özkan ve Okumuş 2012).

Dolayısıyla infertiliteye çareler bulabilmek için öncelikle fertilizasyonu açıklamak ve fertilizasyonda rol alan mekanizmaları bilmek gerekmektedir.

1.1.2. Erkek Fertilizasyonu

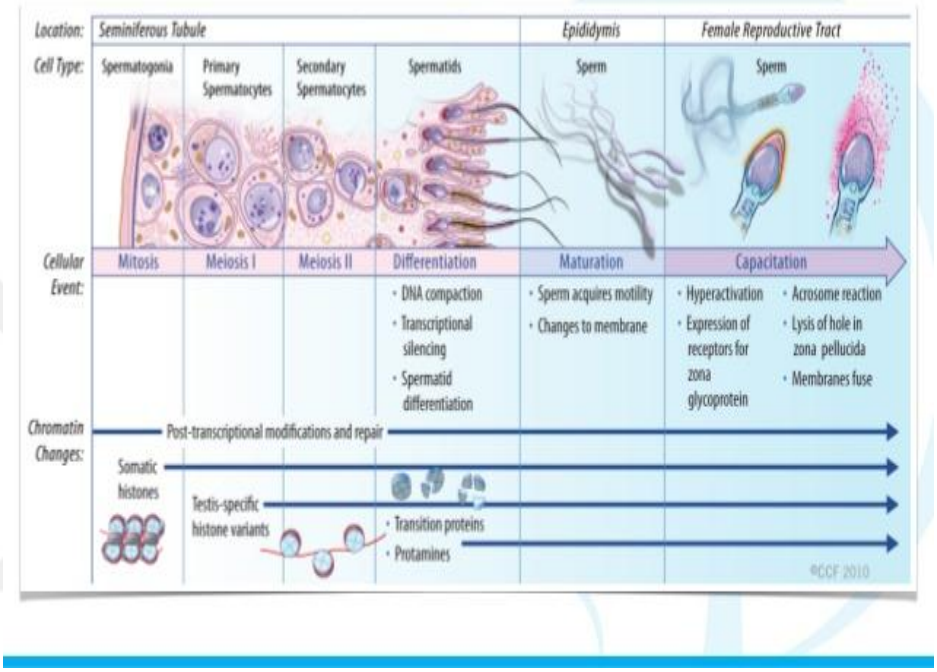
Erkeklerde fertilizasyonun oluşabilmesi için spermin spermatogenez aşamaları başarılı bir süreç gerçekleştirmesi gerekir. Bu süreçlerin başarılı olması için gereken basamaklar; hiperaktivasyon, zona pellusidaya bağlanma, spermatogenez basamakları; maturasyon, kapasitasyon, akrozom reaksiyonu, sperm-oosit membran füzyonu, kromatin dekondensasyonu ve erkek–kadın bireylerin pronükleuslarının füzyonunu içeren karmaşık durumlardan oluşur. (Sharlipm ve Jarow 2002)

Testiküler fonksiyon ve spermatogenez

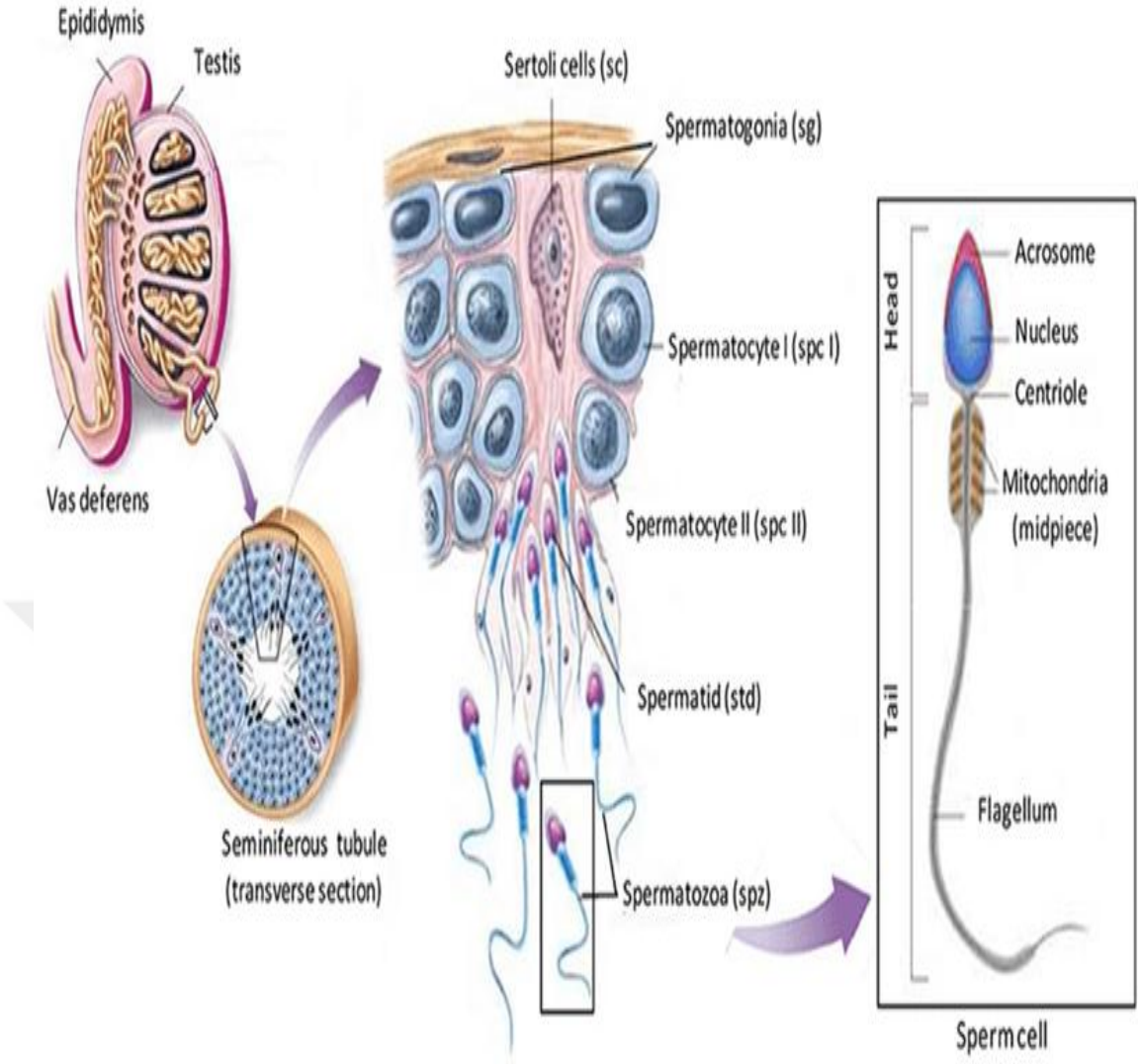
Erkeklerde testisler; spermatogonia ile sertoli hücrelerin bulunduğu seminifer tübül ve testeron hormoun üretiminin yapıldığı yer olan leydig hücrelerinden oluşan iki ayrı fizyolojik yapıdan oluşur. Sertoli hücrelerinin arasında var olan bu sıkı bağlantılar kan- testis bariyerini oluşturarak germ hücrelerini antikorlardan ve her türlü çevresel toksinlerden korur.

Spermatogenezis **(** Şekil 1.1.2.1, Şekil 1.1.2.2, Şekil 1.1.2.3),iki temel süreçten meydana gelir. Bunlar spermatositogenezis ve spermiyogenezisdir. Spermatositogenezis FSH ve testosteronun etkilenen seminifer tübüllerinde sperm sentezidir. Ardından anatomiksel olarak olgunlaşmasını bitirmeyen spermin, epiddimis ile seminifer tübüllerde fonksiyonel şekilde olgunlaşma sürecini tamamlamasına Spermiyogenezis denir. Sperm bu süreçte androjen bağımlıdır. Bu süreçle beraber Spermiyogenezisde sitoplazma kaybı, flajella ile akrozom başlığının

sentezi, kromatin kondesyonu gibi anatomik farklılaşma olaylarıda gerçekleşir. Spermin epididimise kadar olan süreçte, hareket yeteneği yoktur. Bu son aşamaların ve geçirdiği sürelerin ardından sperm hareket ve fertilizasyon kapasitesi kazanır. Prostat ile seminal vezikül sekresyonları seminal sıvı oluşumunu gerçekleştirir. Kolinerjik sistemin kontrolü ile Ejakülasyon androjen bağımlı olarak Ejakülasyon ve sekresyonu oluşur. (Mawhinney ve Mariotti 2013)



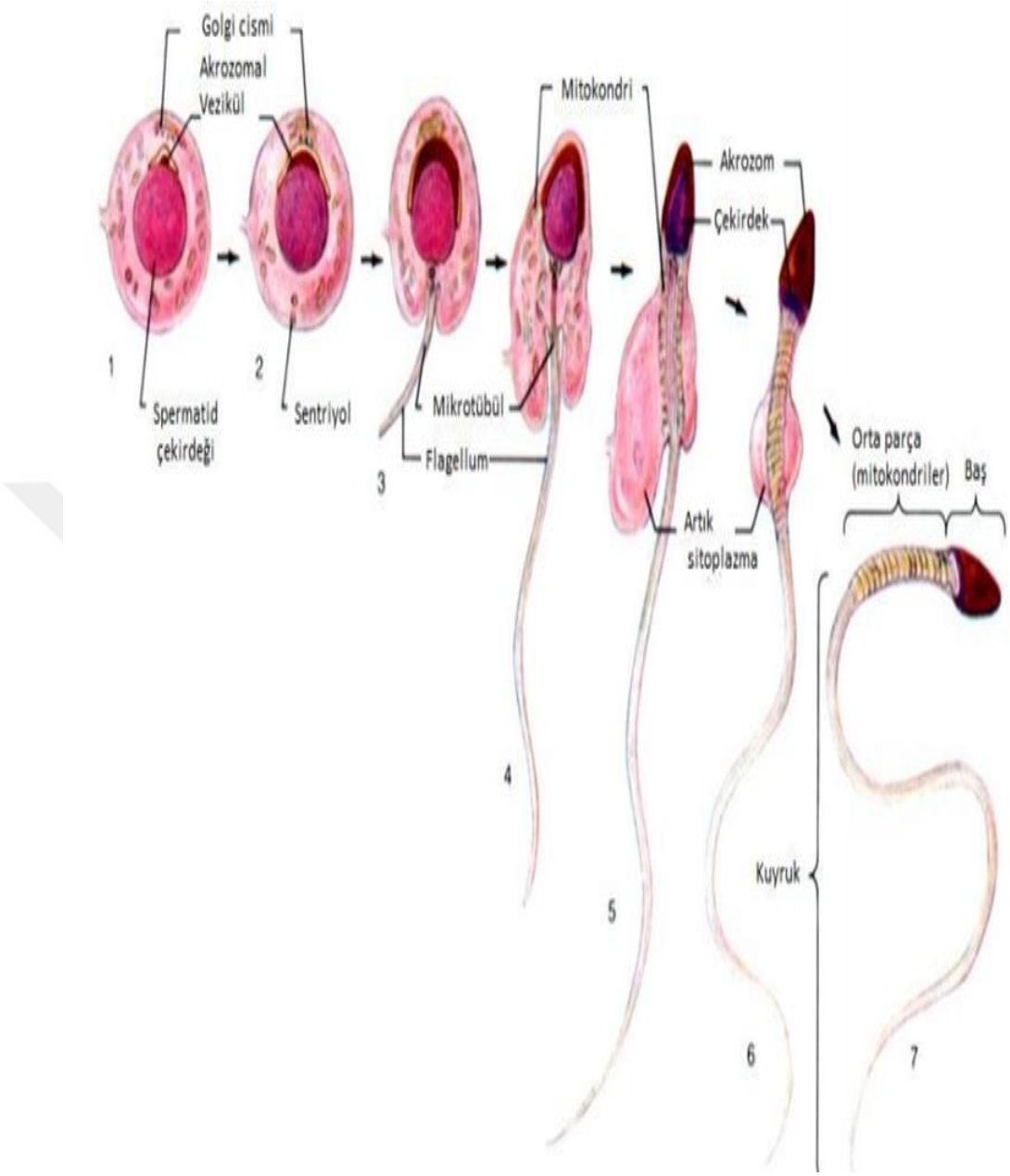
Şekil 1.1.2.1:Memeli Spermatogenez Aşamaları (Reproductive Andrology Surgery Workshop III 17-21 January 2016)



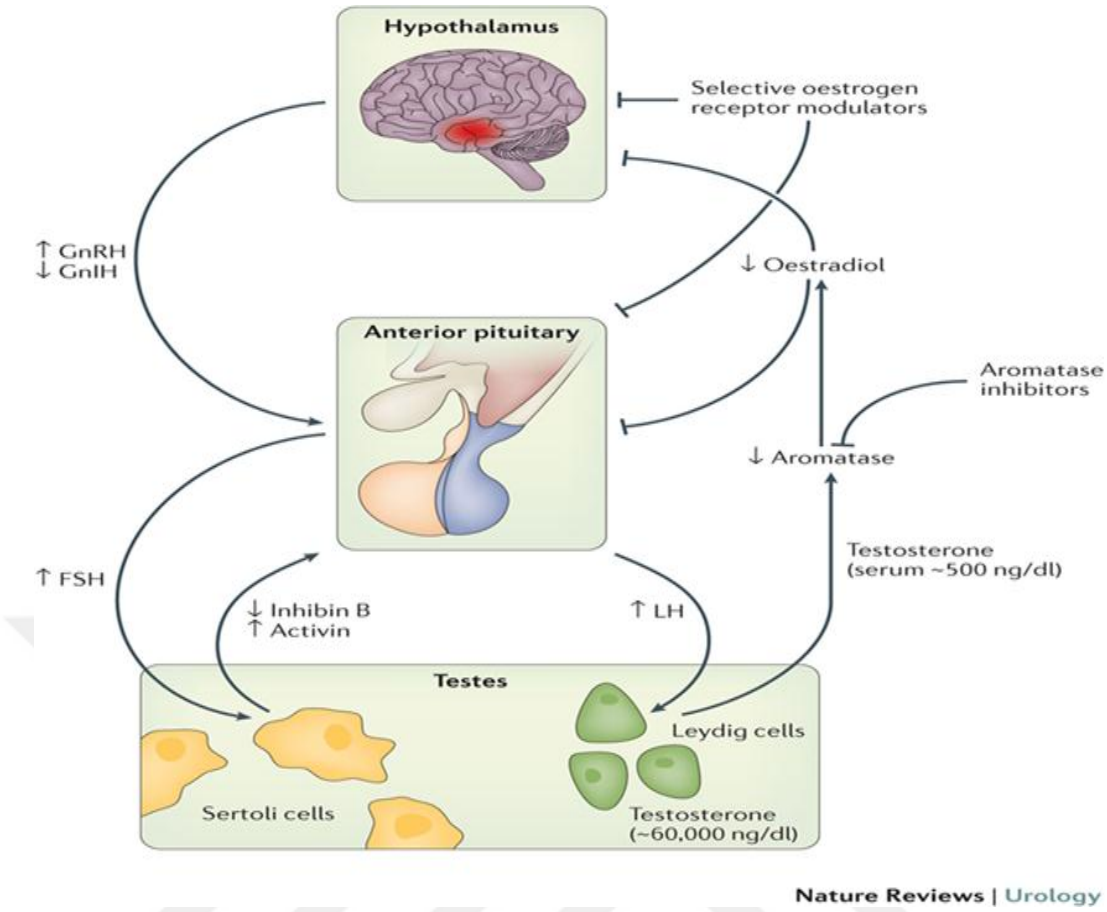
Şekil 1.1.2.2. Seminifer Tübüllerde Spermatogenezis (contraceptionformen.wordpres.com 02.12.2018)

Spermatogenezis süreci leyding hücrelerinin Luteinizan hormonunu uyararak testosteron ile FSH'nın germinal epitel ve Sertoli hücreleri üzerine olan etkileşimlerine bağlı olarak meydana gelir. (Şekil 1.1.2.4).

Bu olaylar Y kromozomunda var olan genlerin kontrolü ile tamamlanır. Seminifer tübüller, testisin hemen hemen hacminin %80'ini oluştururlar. Seminifer tübüller spermin üretimi ve farklılaşması için önemli bir yerdir. Terminal uç noktaları bir araya gelerdek l6 ve 12 kanal açılırlar. Bu şekilde gerçekleşen süreçlerin ardından seminifer tübüllerde; Diploid spermatogonianın (46 kromozomlu) mitozu ve farklılaşması ve haploid spermatosit (23 kromozomlu) sentezi ve ardındanda mayoz ve ileri farklılaşma gerçekleşmesiyle haploid spermatidlere dönüşümü tamamlanır.(Mawhinney ve Mariotti 2013).



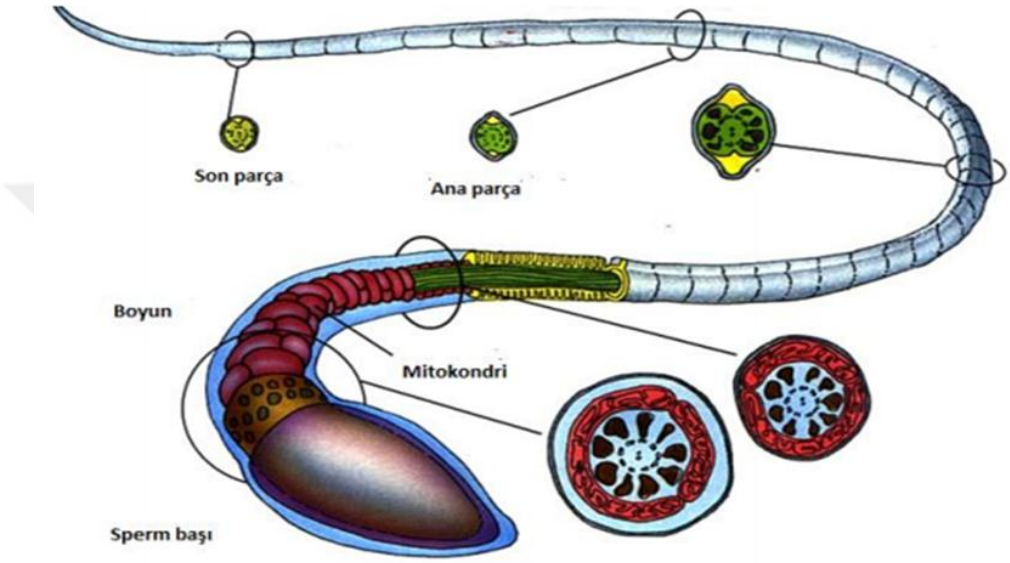
Şekil 1.1.2.3. Memeli Spermiyogenez Aşamaları
(http://www.austincc.edu/rfofi/NursingRvw/PhysText/Reproductive.html)



Şekil 1.1.2.4. : Spermatogenezisin Hormonal Kontrolü (Kathrins ve Niederberger, 2016)

Spermatogenezis olayı proliferatif/mitotik faz, mayotik faz, spermiyogenezis olmak üzere üç süreçten meydana gelmektedir. İlk evre (proliferatif/mitotik faz) olan spermatogenezdir. Spermatogenezi fazının başlamasıyla birlikte 46 kromozomlu spermatogonia; primer spermatosit oluşturmak için büyür ve olgunlaşır. Ardından İkinci faz olan mayotik fazda ve mayoz 1'in tamamlanmasının ardından 2 adet 23 kromozomlu sekonder spermatosit sentezlenir. Sentezlenen tüm sekonder spermatosit yapılar 2.mayoz bölünmeye uğrayarak 4 tane 23 kromozomlu spermatiti meydana getirir. En son evrede ise üçüncü fazda spermiyogenezisdir ve sentezi gerçekleştirilen spermatidlerin her biri bu fazın kendini tamamlayıp bitirmesinden sonra maturasyona uğrayarak olgun bir spermatozo haline gelir (Cheng ve Mruk 2010).

Sentezlenen spermatozoalar seminifer tübülününe salınarak bırakılır ve ardından kaput epidimise kadar taşınır. Epididimiste spermler maturasyona uğrayarak hareket ve yeteneklerini kazanırlar ve son olarakta ejakulasyon zamanına kadar burada depolanırlar. Yapılan araştırmalar sonucunda hareketli ve fertilizasyon özeliklerini kazanmış spermi saptanabileceği ilk yer epididimisin kuyruk bölgesi olduğu bilinmektedir (Samplaski ve Agarwal 2010). Spermin nerdeyse testisten ejakülatuar kanala taşınması 12-21 gün gibi bir süreçte gerçekleşir (Şekil 1.1.2.5),



Şekil 1.1.2.5. Matür spermin şematik görünümü (Gartner ve Hiatt 1997),

Tablo 1.1.2.1. : Normal Spermin Morfolojik Özellikler

1. Normal spermin morfolojik özellikleri:
2. Baş düzgün oval şekildedir.
3. Akrozom başın apikal (ön) kısmının %40-70'ini kaplar.
4. Başın en ve boy olarak ölçümleri kullanılan boyaya göre değişmesine rağmen ortalama 4-6µ x 2.5-3.5µ'dur.
5. Orta kısım başın tam alt ortasından aksiyal olarak birleşir ve silindir şeklinde olup eni < 1µ boyu ise baş uzunluğunun 1.5 katıdır. (6-10µ)

1.1.3 Fertilizasyon (Döllenme) nedir?

Fertilizasyon yani döllenme erkek üreme hücresi olan spermatoozon ve dişi üreme hücresi oosit`in birleşmesdir. Spermadaki spermatozoonların sadece %0,002 lik kısmı oosite ulaşıp fertilizasyonu sağlamaktır. Fertilizasyon olayı gerçekleşmeden önce sperm epididimiste kendisini tamamlayıp olgunlaşır. Bununla beraber dişi üreme kanallarındaki sperm kapasitasyonunun koşulları hazır hale gelmelidir

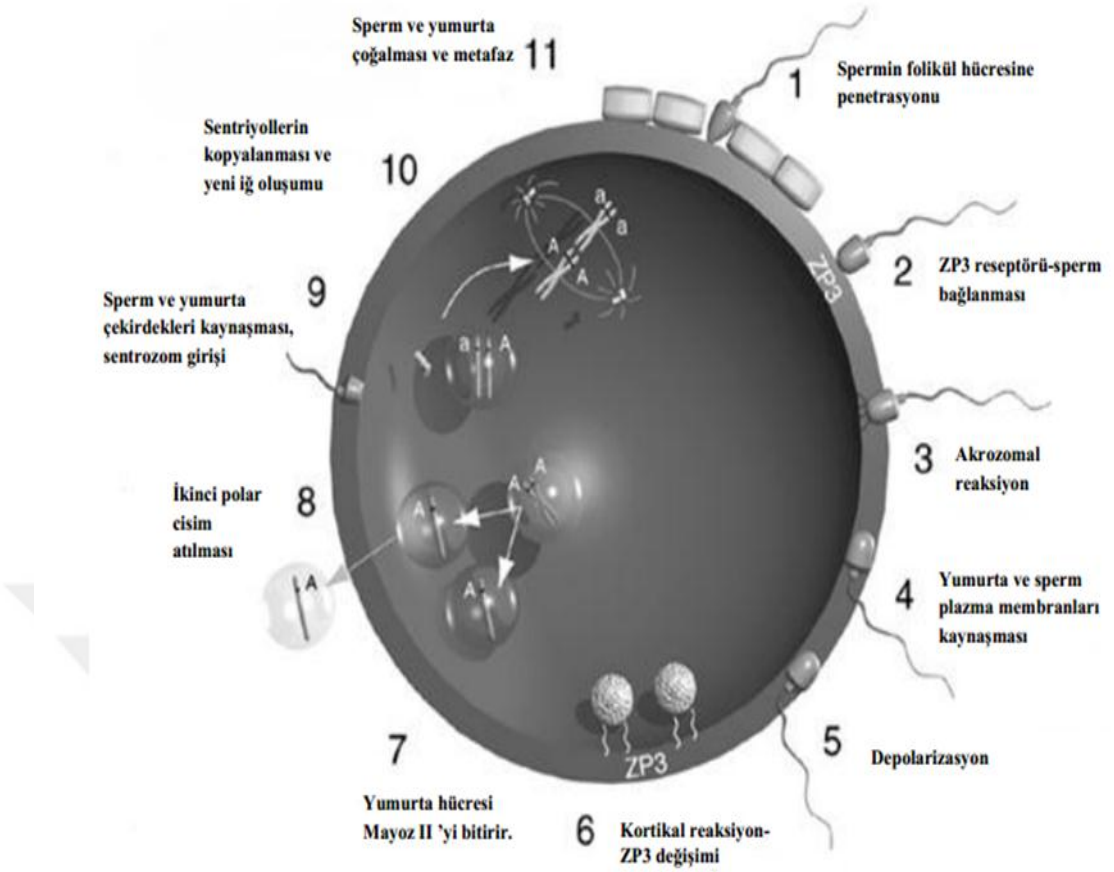
Seminifer tübüle aktarılan sperm epididimis kanalına girerek sirküler bir harekete sahip olur. Ejakülasyonun gerçekleşmesinin ardında sperm dişi üreme kanalı uterusda kapasitasyona uğrar. Kapasitasyona uğrayan sperm oosit fertilizasyonunu ovidukt kanalında geçirip süreci devam etirir. Kapasitasyon süreci yaklaşık 7 saat sürer. Bu süreç kadın bireylerde genital sistem mukozası ve erkek üreme hücresi spermatozoa arasında meydana gelir. Süreç spermiyumun fonksiyonel ve morfolojik farklılıklarını kapsar. Gerçekleşen kapasitasyon sürecinin ardından spermiyum Zp tabakasına tutunabilir. Hiperaktivite kazanır. Bu olayın gerçekleşmesi sürecinde spermin plazma membranında; cAMP miktarı ve adenil siklaz (AC) aktivitesinde büyük bir artış meydana gelir. Membranda meydana gelen tirozin fosforilasyon aktivasyonu ile Ca^{+} kanal aktivasyonundan dolayı intaselülel miktarında yükselme gerçekleşir. Geçen süreç ve durumlar sperm hareket artışını gösterir.

Maturasyon ve kapasitasyon olayları başarılı olarak gerçekleşirse, sperm oositi dölleyebilir. Döllenme için bu süreçler (Şekil 1.1.4.1.) önceden tamamlanmalıdır (Babayeva 2017).

a) Spermatozoon korona radiyataya ulaşmasına yakın hemen salgıladığı hiyaluronidaz enzimini ortama salıp, akrozom reaksiyonu meydana getirir

b) Zona pellusidaya ulaşabilen spermin ZP3'e bağlandıktan hemen sonra akrozomal iç membrandan akrozin salınımını gerçekleşir. Ardından spermin-zona pellusidaya kolay girer.

c) Sperm ve oositin plazma membranı birleşmesinin ardından plazma membranlarında füzyon gerçekleşir.



Şekil 1.1.3.1. : Memelilerde fertilizasyon ve implantasyon (http://docplayer.biz.tr/8227360-Fertilizasyon-yariklanma-ve implantasyon-bilaminar-disk-olusumu-prof-dr-murat-akkus.html)

1.1.4. İnfertilite Nedenleri

Çiftlerin %15'i infertiliteden etkilenmektedir. İnfertil çiftlerin %40-50'sinde kadın, %30-40'ında erkek faktörü etkilidir. Çiftlerin %15'nde tanısal tetkiklerin bütünü yapılmakta olmasına rağmen, herhangi bir infertilite nedeni belirlenememektedir. Bu durum, açıklanamayan infertilite olarak ifade edilmektedir (Teskereci 2010, Kadıoğlu ve ark 2010, Yanıkkerem ve ark 2008).

1.1.4.1. Kadın İnfertilitesini Etkileyen Faktörler

Gerçek bir tanı, tedaviyle ve yapılan kliniksel araştırmalarla kadın infertilitesine sebep olan faktörler bulunabilir. Kadına ait infertilite nedenleri birçok başlık altında incelenebilir. Bireylerde yaş oranı infertilite için büyük öneme sahiptir. Doğum kontrolünün yasaklandığı ülkeler genelinde yapılan bazı çalışmalarda yaş oranının artışıyla fertilitenin ters orantı gösterdiği kanıtlanmıştır (Tietche ark 1957). Kadınlarda fertilite ve doğurganlık 20-25 yaşlarında yoğundur, 35 yaşından sonra

kaliteli oosit oranı azalmasıyla bu durum azalır. 40 yaş üzeri ise minimuma inmektedir (Hugues ark 2020, Forti ve ark 1988).

Kadınların infertilitesini etkileyen diğer bir faktör sigaradır. Üreme çağındaki kadınlarda sigara kullanımı ve kulanım süresinin; doğurganlık ve üreme oranını olumsuz etkileyebileceği vurgulanmaktadır. Sigaranın içinde var olan nikotin maddesinin overlerdeki yumurtanın uterusa ilerlemesini durduğu, yumurtada genetik anomalilere sebep olduğunu ve bu nedenle kadının gebe kalma ihtimalini düşürdüğü belirtilmiştir

Yaşam biçimi, yeme alışkanlıkları ve toksinlere maruziyet gibi çevresel faktörlerde önemlidir. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) ve gonadotropin salgılanmasındaki bozukluklar, vücut kitle indeksinin 25'den büyük ya da 17'den küçük olması infertilite ile ilişkilendirilmiştir (Grodstein ve ark 1994, Hammarberg ve ark 2001).

Kadına ait diğer nedenler; Ovulatuar faktörler(%30-40) , Tubal/Peritoneal Faktör (%20-40), Servikal ve İmmünolojik Faktörler (%1-2) olmak üzere 3 faktörden oluşur. (Miller ve ark 1999, Lee ve ark 2001).

1.1.4.2. Erkek infertiletisini etkileyen faktörler

Erkeklerde infertilite üreme bozukluğu olmadan, düzenli ve korunmasız bir şekilde beraber olmasına rağmen bir yıl boyunca çocuk sahibi olamaması ve konsepsiyonun gerçekleşememesidir. (Greenhall ve Vessey 1990). Birçok faktörden kaynaklanan erkek infertilitesinde, endokrin sistem faktörü spermatogenezin oluşumunda etkilidir (Chuang ve ark 1998, Sokol 1999). Etiyolojik nedenlerde ise evli çiftlerde infertilitenin %30 faktörü erkek bireylerden kaynaklanmaktadır. Bu faktörler;

1. Cinsel faktörler % 1.7
2. Ürogenital enfeksiyonlar % 6.6
3. Konjenital anomalilern % 2.1
4. Varikosel % 12.3
5. Endokrin bozukluklar % 0.6

6. İmmünolojik faktörler % 3.1
7. Diğer hastalıklar % 3.0
8. İdiyopatik semen bozuklukları %75.1 şeklinde sıralanabilir (Rowe ve ark 1993).

Anotomisi ve Etiyolojisi: Etiyolojik sebeplerden kaynaklanan erkek infertilitesinin anatomik nedenlerini şu şekilde sıralayabiliriz; Pretestiküler, testiküler ve posttestiküler nedenler. Prestestiküler nedenlere Kromozomal olan rahatsızlıklar veya hormonal nedenler olan; hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi gibi hastalıklar sebep olur. Bunların yanında koital nedenler erektil disfonksiyon, endokrin, noral, ejakulatuar yetmezlik, psikoseksuel, ilaç, cerrahi gibi faktörlerde bu grubu etkiler. Testiküler nedenlere sebep olan rahatsızlıklar ise imümünolojik nedenler konjenital nedenler ve idiyopatik nedenler olarak üçe ayrılır. Posttestiküler nedenlere ise Obstruktif (epididimal, vazal) ve aksesuar bez infeksiyonları neden olmaktadır. (Yumru ve Özdeş 2011).

Dünya sağlık örgütünün (WHO) infertil bireyler üzerinde yapmış olduğu bir araştırma ve tanısı ile ilgili kaynaklarında; infertil erkek faktörleri grupları şu şekilde verilmektedir: Seksüel / Ejakülatuar disfonksiyon, İmmünolojik, atrojenik, sistemik, endokrin nedenler, Nedeni açıklanamayan grup, izole seminal plazma anormallikleri, konjenital anomaliler, sonradan kazanılmış testiküler hasar, varikosel, idiopatik oligozoospermi, aksesuar bezlerin enfeksiyonu, , İdiyopatik teratozoospermi, diopatik astenozoospermi, obstruktif kriptozoospermi, obstruktif azoospermi, idiopatik azoospermi (Rowe ve ark 1993).

Varikosel: Testiküler venlerin, spermatik kord içerisinde anormal kıvrımlar ile dilatasyon oluşturması olarak açıklanabilir. Bu durumun %90'ı sol kısımda bulunur (Zeren 2016). Bu sebepten dolayı varikosel sol kısımda daha fazla ve yoğun olarak görülmektedir (Reşorlu ve ark 2006).

Varikosel, erkek bireylerin %10-15'inde görülmektedir (Erdemir ve Kılıç 2011), erkek bireylerin infertilitesinde en fazla rastlanılan ve cerrahi yöntemlerle düzeltilebilen bir infertilite nedenidir (Benli 2010). Sperm motilitesi ve morfolojisinde anormallikler, sperm miktarında düşüş, testiküler hacimde ve leydig hücre fonksiyonlarında azalma gibi faktörler, varikoselin fertilite üzerinde etkileridir (Cayan 2005). İkinci kez çocuk sahibi olmak isteyen ancak başarılı olamayan erkek

bireylerde yapılan incelemelerde, erkek bireylere %53-80 arası varikosel tanısı konulduğu belirtilmektedir (Erdemir ve Kılıç 2011).

Ejekulasyon Problemleri: Retrograd ejakulasyon; orgazm sırasında bireydeki spermin penise değilde idrar torbasına boşalmasıdır. Bazı erkek bireylerin bağışıklık sistemleri spermi bir yabancı madde olarak algılayıp ona karşı savunmaya geçebilir.

Endokrin Bozukluklar: İnfertil erkekler ile infertil olmayan erkekler arasındaki önemli bir değişken ise endokrin bozuklukların infertil erkek bireylerde daha fazla görülmesidir. Semen parametrelerindeki anormalikler hormon testinde Follikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve testosteron düzeylerini bozabilir. Bu bozukluklar, azospermi veya aşırı oligo-asteno-teratozoospermi (OAT) tanısı bulunan infertil bireylerde, obstruktif ve non-obstruktif nedenlerin açıklanmasında belirteç olarak yer alır (Jungwirth ve ark 2012).

Genetik Hastalıklar: İnfertil erkek bireylerde kromozomal bozuklukların oranı %5,8'dir (Jungwirth ve ark 2012). Bu anormallikler trizomi, inversiyon ya da translokasyon olabilmektedir. Seks kromozomlarında rastlanan bozukluklardan en fazla ve sık görüleni Klinefelter sendromudur. Genetik faktörlerin içinde incelenecek bir diğer bir durum da hastada konjenital bilateral vaz deferens yokluğunun saptanmasıdır. Kistik fibroz transmembran regülatör (CFTR) genindeki AZF mutasyon en önemli etkenlerdendir (Işık 2015).

Enfeksiyonlar: Enfeksiyonlar sperm üretimini etkilemesinin yanında sperm geçişini de engellemektedir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, prostat iltihabı, kabakulak bu enfeksiyonlara örnek olarak verilebilir.

1.2.Eser elementler

Organizmada çok düşük miktarlarda var olan eser elementler, insanda kilogram başına miligram veya daha az konsantrasyonlarda ifade edilirler. Metabolizmada işlevlerin, düzenli bir şekilde gerçekleşmesi için gerekli olan eser elementler; enzimlerin, hormonların ve vitaminlerin biyolojik fonksiyonlarının kontrolünde yer almakla birlikte immün fonksiyonların devamı içinde hayati öneme sahiptirler. Oksijen taşınmasında ve serbest radikallerin olumsuz etkilerinin giderilmesinde yapı ve destek elementleri olarak kullanılırlar.

Son yapılan çalışmalarda karbon (C), oksijen (O), azot (N), hidrojen (H), fosfor (P), magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), potasyum (K), sodyum (Na), klor (Cl) ve kükürt (S) gibi elementlerin dışında insan vücudunda 40-50 civarı elementin var olduğu bilinmektedir. 70 kg lık yetişkin bir bireyde yaklaşık 10 mg lık element düzeylerinin olduğu bulunmuştur. Bunların 20 tanesinin yaşama katkıları bilinmektedir. Bunun dışındaki elementlerin vücuda alımları, faydaları ve zararları hakkındaki bilgiler hala araştırma aşamasındadır. Bununla birlikte, bazı elementlerin toksik, alerjik ve kanserojen etkisi olduğu kanıtlanmıştır. (Doğan 2002, Masso ve ark 2007).

Günümüzde eser elementler üzerindeki; biyolojik ve klinik çalışmalar çok önem kazanmıştır. Eser element konsantrasyonları üzerinde analitik çalışmalar hızlandırılmıştır. Bunun altında yatan şüphesiz en büyük sebep; eser elementlerin yetersiz alınıp, kullanılamaması nedeniyle birçok hastalık ve bozukluğun görülmesi ya da fazla alımlarından kaynaklanan toksik ve kansorojen vakalarının artmasıdır (Carvalho 2007, Zheng ve ark 2008).

1.2.1 Eser Elementlerin Erkek İnfertilitesine Etkisi

Sperm kapasitasyonu, fertilizasyon için gerekli olan spermatozoalardaki morfolojik ve metabolik değişimlerdir. Sperm kapasitasyonu prosesinde, protein fosforilasyonu dâhil olmak üzere birçok olayı tetikleyen ve regüle eden reaktif oksijen seminal plazması magnezyum, bakır (Cu), çinko (Zn), demir (Fe) gibi normal semen fonksiyonu ve kalitesi için esansiyel rollere sahip elementler içermektedir.

Ağır metaller çevrede yaygın olarak bulunmaktadır. Sanayi ürünleri, yiyecek ve içecekler, teneffüs edilen hava, alkol, sigara, gibi birçok faktörden dolayı hayatlarımıza etki etmektedir. Bu toksik maddelerden başlıcaları Kurşun (Pb), Civa (Hg), Kadmiyum (Cd), Arsenik (As) ve Krom (Cr)'dur.(Wirth ve ark 2010, Carette ve ark 2013, Kalender ark 2013).

Çevremizdeki ağır metallerin üreme sistemine olumsuz etkileri spermatogenezisin birçok basamağında ve testisteki hormonal dengede görülmektedir. Bununla beraber ROS miktarını da arttırarak DNA hasarına ve spermatozoa apoptozisine sebep olmaktadırlar. (Carette ve ark 2013, Rana 2014)

Bakır insan metabolizması için önemli bir elementir. Süperoksit dismutaz, serüloplazmin ve lizin oksidaz gibi metalloenzimlerin en önemli unsurudur. Cu barındıran enzimlere kuproenzim denir. Bunun yansıra, bakır, oksidatif tepkimelerde eritropoezde görev alır. Protein metabolizması sürecinde görev alır. Vitamin C yükseltgenmesinde, RNA oluşumunda, miyelin kılıfı sentezinde, kalp fonksiyonlarının düzenlenmesinde, kırık kemiklerin iyileşmesindeki rolleri önemlidir. Demir metabolizmasında yer alıp, Hemoglobin sentezinde ve demire yardımcı elemandır (Tokman 2007, Ademoğlu E, 2017). Fakat spermatozoolar gibi bazı hücrelerde toksik olabilmektedir. (Halliwell 2015, Kebeish 2014).

Çinkonun da sperm molitilesinde önemli etkilerinin olduğu, çinkonun sperm morfolojisini etkilediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla spermatozoo ve seminal plazmadaki çinko düzeylerinin diğer vücut sıvılarına göre yüksek konsantrasyon da olduğu tespit edilmiştir. Çinkonun, oksidasyon ve redüksüyon olaylarında demir ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (Kumar 2006, Kabata-Pendas 2007). Ancak bazı çalışmalar çinkonun seminal plazmadaki konstrasyonun sperm sayısı ve motilitesiyle ilişkili olmadığını da bildirmektedir. (Madding 1986)

Selenyum sitokrom P450 enzimlerini uyararak kanser hücrelerinin yok olmasında görev alır. Üreme fonksiyonlarında görev alır (Özen ve Tezcan 2007, Özkan 2009). Selenyum normal testiküler gelişim, spermatogenez ve spermatozoo motilitesi ve fonksiyonu için esansiyeldir. Dolayısıyla selenyumun sperm hücrelerini, oksidatif DNA hasarından koruduğu bilindirilmektedir. (Akinloye 2005, Agarwal 2011).

Kromun insanlarda kilo kaybına neden olup kas kütlesini artırdığı, belirlenmiştir. Bunun yanı sıra glikoz toleransının devamı için gerekli bir eser elementir. (Ademoğlu E, 2017). Krom üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda 1 mg/kg dozunda krom verildiğinde sperm abnormalitesinde artış, sperm sayısında ve sperm motile yüzdesinde azalma tespit edilmiştir. (Li 2001, Acharya 2006).

Anjum ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları çalışmada kurşuna maruz kalan ratların anlamlı düzeyde sperm sayısında azalma tespit etmişlerdir. Kurşunun spontan prematüre akrozon reaksiyonun oluşumunda etkili olduğu bildirilmiştir (Benoff, 2003).

Günlük diyetimizde az bir yer teşkil eden kobalt, eritrositlerin üretimini ve sinir düzenlenmesinde rol alan B-12 vitaminin bileşenidir (W. Mertz 1987, M.J. Kendrick ark 1992). Kobalt hakkındaki bilgiler sınırlı olmakla birlikte, kobalt maruziyetinde seminifer tübüllerde dejenerasyon tespit edildiğine dair bulgular mevcuttur. Bu dejenerasyon anormal spermatitlerinin oluşumuna, multi çekirdekli hücrelerin varlığına yol açar. (Anderson 1992)

Arsenik maruziyetinin, sperm sayısını ve spermin hareketliliğini azalttığı ve spermde anomalliklere neden olduğu belirtilmektedir. Düşük dozd arsenik maruziyeti testis sitotoksisitesine neden olmaktadır (Kumar ve ark 2001, Xia ve ark 2009). sunulan birçok vakada çevresel arsenik maruziyetinden kaynaklı sperm konsantrasyonunun azaldığı ve sperm kalitesinin düşürdüğünü bildirilmiştir (Xu ark 2012). Nikelin spermatozoa ve prostat bezi, seminal vezikül ve testisin yapı ve fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olduğunu kanıtlanmıştır. (Massanyi ve ark. 2005) Kadmiyum toksitesi kadmiyumun sülfidril, sülfat ve karbonil bölgelerinde DNA ve proteinlere bağlanmasıyla meydana gelmektedir. Bu durum DNA ve protein yapılarının bozulmasına ve çok çeşitli fizyolojik etkilerin ortaya çıkmasına sebep olur (Manyin ve Rowe 2008).

Kadmiyum, katalizör etkiye sahip olan demire bağlı birden fazla enzim üzerinde toksik bir etkiye sahiptir. Bu enzimlerden biri de sitokrom P450'dir. Leyding hücreleri, Sertoli hücrelerine göre on kat daha fazla P450 bulundurur. Bu sebepten Leyding hücreleri kadmiyuma karşı daha duyarlıdır (Akinoyle ve ark 2006).

Ağır metallerden en fazla üzerinde çalışma yapılmış olan kadmiyum radlara tek ve yüksek doz olarak verildiği zaman, erkek üreme sistemi üzerinde toksisite sebep olmuştur (Amanak ve ark 2014, Kaya ve ark 1998).

1.3. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Endokrin Testler: 5-10 milyon/ml'den düşük miktarlarda sperm konsantrasyonu, Cinsel fonksiyon anormalliği, Kıllanma azlığı, jinekomasti, galaktore, koku alma bozukluğu gibi özel endokrin bozuklukları, Endokrin testleri uygulandığı durumlardır. (Zeren 2016).

Ultrasonografi: İntraskrotal defektleri belirteç olarak ultrasonografi kullanılmaktadır. (Dohle ve ark. 2010b)

Testiküler biyopsi: Testiküler biyopsi endikasyonları; FSH değerlerinin ve testis hacminin normal olmasına rağmen azospermi veya aşırı OAT varlığı. Genital sistemindeki obstrüksiyonun ve testiküler miktarının yetersizliğinin ayırıcı tanısı biyopsi yapılarak anlaşılır.(Dohle ve ark 2010b).

1.3.1 Semen Analizi

İnfertil erkek bireylerde laboratuvar bölümünün en önemli kısmı semen analizinden oluşmaktadır. Minimum bir ay aralıkla iki farklı semen analizi yapılmalıdır. Bu işlem yapılmadan önce birey en az 2- 3 gün ilişkiye girmemelidir. (Lass ve ark 1997, Kupesic ve ark 2003)

1.3.2 Semen Örneğinin Alınması

Semen örneğin alımında semenin çevre şartlarından minumum etkilenmesi ve olası ısı değişimlerine maruz kalmaması için numunenin laboratuvara yakın bir bölgeden alınması gerekir. Numune 2-7 gün arası cinsel oruçtan sonra alınmalıdır. Eğer analizlerde numune yetersizliği olursa her seferinde cinsel perhiz süreleri stabil tutulmalıdır. Numune 2-7 günlük cinsel perhizden sonra alınmalıdır. İlâve numune gerektiği durumlarda ise, cinsel perhiz süresinin sabit tutulmasına dikkat edilmelidir.

Numune erkek bireylerde mastürbasyonla alınmalı ejakülat spermatozoa için toksik veya zararlı bir kimyasal içermeyen cam ve plastikten dezenktif ve geniş ağızlı bir kaba alınmalıdır. Ejakülasyon olayından bir süre daha spermatozoaya zarar verebilecek ısı değişimlerinden korunmak için numune saklayan materyal 20°C ilâ 37°C arasındaki sıcaklıkta tutulmalıdır.(Güneş 2017)

Tablo 1.3.2.1: WHO 2010 semen parametreleri

Semen Parametreleri	WHO 2010
Volume	1.5-5.0 ml
PH	>7.2
Viskozite	<3 (0-4)
Sperm Konsantrasyonu	>15 milyon/ml
Toplam Sperm Sayısı	>40 milyon/ ejakulat
Motilite Yüzdesi	>%50
İleri Hareket	>2(0-4)
Normal Morfolojİ	>%50 normal >%30 normal >%14 normal (kruger)
Yuvarlak Hücre	<5 milyon/ml
Sperm aglütasyonu	<2(0-3)
Seminal çinko (µmol/ejakülat)	>2.4
Seminal früktoz (µmol/ejakülat)	>13
Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakülat)	>20
Peroksidaz-pozitif lökositler (10^6 per ml)	<1.0

WHO'nun semen analizi için referans aralıkları ile toplanan numune arasındaki farkları tanımlamak için kullanılan terminoloji verilmiştir.

Normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat

Oligozoospermi: Konsantrasyon için referans değerden daha düşük değer

Asthenozoospermi: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer

Teratozoospermi: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer

Oligoasthenoteratozoospermi: Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder

Azoospermi: Ejakülatta hiç spermatozoa olmaması

Aspermi: Hiç ejakülat elde edilememesi (Kahraman 2000)

1.3.3. Semen Örneğinin Değerlendirilmesi

1.3.3.1. Makroskobik Değerlendirme

Semen analizi, likefaksiyondan hemen sonra basit inspeksiyonla (gözle muayene) yapılmalıdır. Dehidratasyon veya ısı değişikliğinin semen mentalitesini olumsuz etkilemesini önlemek için, ejakülasyondan sonra 30-60 dakika içinde analiz yapılmalıdır. Ejakülasyonun hemen ardından semen, tipik olarak yarı katı koagüle kitle şeklindedir. Oda sıcaklığında birkaç dakika içinde genellikle likefiye olmaya (incelmeye) başlar. Numunenin tümü oda sıcaklığında genellikle 15 dakika içinde likefiye olur, bu durum nadiren 60 dakikayı geçer.

Likefaksiyonun hemen ardından ejakülasyon olduktan sonraki 30- 60 dakika sonra semenin incelenip değerlerine doğru ulaşabilmesi için analizi yapılmalıdır. Likefaksiyon her ne kadar ilk 15 dakika görülebilirken, bir normal semenin likefaksiyonu oda sıcaklığında 60 dakikada civarında tamamlanır. Tam likefaksiyon 60 dakikada gerçekleşmese bu durum değerlendirilmelidir.

Likefaksiyonu ardından viskozitesi ölçülmek için (yaklaşık 1.5mm) plastik pipetle örnek alınmalıdır. Yerçekimin etkisiyle damlamasını gözlemleyip damla ile pipet arasında oluşum olan ince ipliğin uzunluğuna bakılır

Ejakülatın hacminin varlığında ağırlıklı olarak seminal vezikül, prostat salgıları, az bir miktarda bulboüretral bezler ve epididim katkıda bulunur. (Auger ve ark. 1995, Iwamoto ve ark. 2006)

Semen hacmi için minimum referans değeri 1.5 ml'dir. Düşük semen hacimlerinde ejakülatuvar kanal obstrüksiyonu veya seminal vazikül büyümenin yetersiz kaldığı konjenital bilateral vasdeferens agenezisinin karakteristiğidir. (Eckardstein ve ark 2000)

Hacmin düşük müktarlarda çıkması numune yeterince alım yapılamamasına, aynıparsiyel retrograd ejakülasyon ve androjen eksikliğini de gösterebilir. Büyük

miktardaki semen hacimleri, aksesuvar bezlerin aktif inflamasyonunda gözlenen aktif eksudasyonun kaynaklanabilir.

Semen pH'sı için alt referans değeri 7.2 olarak kabul edilmiştir. Düşük hacimli ve sperm sayısı az olan bir örnekte eğer pH 7.0'dan küçükse ejakülatuar kanal obstrüksiyonu veya seminal vezikül gelişiminin yetersiz olduğu konjenital bilateral vasdeferens agenezisi akla gelmelidir. (Eckardstein ve ark 2000)

1.3.3.2. Mikroskobik Değerlendirme

Sperm Motilitesi

Ejakülasyonu ardından bir saat aralığında, tercihe göre likefaksiyondan sonraki 30 dakikada 37°C'de ısıtılmış tabla üzerinde motilite değerlendirilmelidir.

Sperm Canlılığı

Sperm canlılığı hücre membranının kontrol edilmesi sağlanır. Progresif hareketli sperm miktarının %40'dan az olduğu şartlarda önemlidir. Normal şartlarda canlı hücrelerin miktarı motil hücrelerden fazladır.

Sperm Sayımı

Sperm konsantrasyonu semen volümü başına düşen sperm sayısını ifade ederken total sperm değeri tüm ejakülattaki sperm miktarını ifade eder. Ejakülat total sperm sayısı ile sperm konsantrasyonu dölleme becerisi, gebelik oluşumuna kadar geçen zaman ve gebelik oranları ile bağlantılıdır. (Slama ve ark 2002, Larsen ve ark 2000)

Normal bir erkek bireyde obstrüksiyon varlığı yoksa cinsel perhiz aralığı çok fazla değilse total sperm sayısı testis ölçümü korelel bir ilişki gösterir. Bu da testislerin sperm üretme yeteneğini gösterir (MacLeod ve Wang 1979)

Sperm Morfolojisi

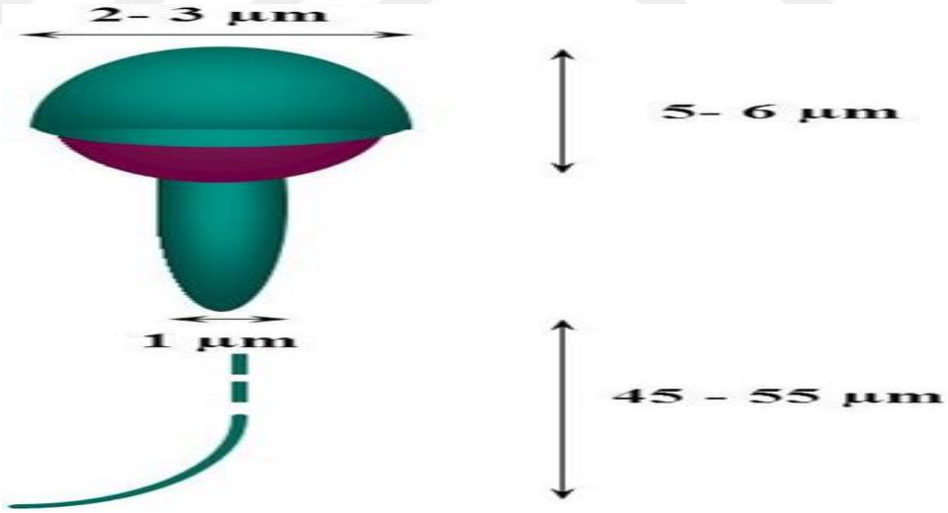
Sperm morfolojisinin esas alındığı birçok çalışma WHO tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalar ile ilgili olarak 1980- 2010 yılına kadar bir çok tanımlama

yapılmıştır. Yapılan tanımlarda sperm morfolojisi 4 kısma ayrılmıştır. Bu kısımlar, yaklaşık 60 µm uzunluğunda olan sperm hücresi baş, boyun, orta parça ve kuyruk kısmına ayırılmıştır. (Şekil 1.3.4.1)

Baş bölümünün büyük kısmını içerisinde paternal DNA'nın olduğu yoğun ve kompakt içerik çekirdeği kaplamaktadır. Bu yapıları saran akrozom kısmı bulunmaktadır.

Akrozom, baş ve ekvatoryal bölge olarak iki kısımdan oluşur. Spermatidin golgi cisimciğinden oluşan akrozomal yapı, fertilizasyon için gerekli hyaluronidaz ve proakrozin gibi hidrolitik enzimler içermektedir.

Spermin hareketini sağlayan kuyruk kısmı 45 µm uzunluğunda ve 0.4-0.5 µm çapındadır. Sperm kuyruğunda hareketin oluşumunu sağlayan temel yapı aksonemdir. Aksonem mikrotübüler ikililerden oluşmaktadır.(WHO 2010)



Şekil 1.3.4.1. Spermin Morfolojisi (WHO 2010).

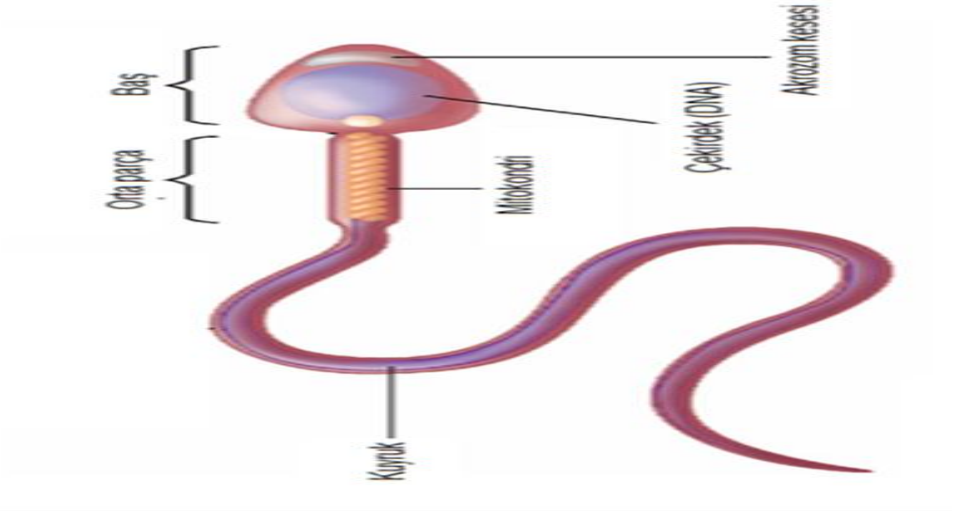
Kruger ve Menkveld (Kruger ve ark 1986, Menkveld ve ark 1997) ise Tygerberg yeni kriterlerini tanımlamışlardır. Tygerberg kriterleri esas alınarak, morfolojik değerlendirmenin bulgularını 3 kısma ayırmışlardır. Bunlar normal morfolojiye ait grup (%14'ten fazla normal form mevcut), iyi prognozlu grup (%4 -

14 arası normal form mevcut) ve kötü prognozlu grup (%4'ten az normal form mevcut) (Kruger ve ark 1988). (Tablo1.3.4.1)

Yaklaşık ölçüsü 60 mikrometre uzunluğunda var olan sperm hücresi baş boyun orta parça ve kuyruk olarak 4 kısımdan oluşmaktadır. Baş bölümünün en büyük kısmında yoğun kompakt yapıda paternal DNA bulunan nükleus sentezlenir. Nükleosu saran akrozom yapısı mevcuttur. Akrozom sperm başının %40-70 lik kısmını oluşturan yapıdır. Spermin boyun kısmı üçlü mikrotübüllerden sentezlenen 9 adet sentriolden oluşur. (Şekil 1.3.4.2). (Bulduk ve Cengiz 2015).

Tablo 1.3.4.1: Kruger Kesin Kriterlerine Göre Sperm Morfolojisi (Kruger ve ark 1988)

Baş
Uzunluk 5-6 mikron
Genişlik 2.5-3.5 mikron
Akrozom
Başın %40-%70'ini oluşturmalı
Orta parça
Genişlik 1 mikron
Uzunluk 1.5 x baş uzunluğu
Kuyruk
Boyu yaklaşık 45 mikron
Uniform
Orta parçadan daha ince
Kıvrılmamış
Kırık içermeyen
Sitoplazmik damlacık
Baş alanının %30-70'inden az
Sadece orta parçada lokalize



Şekil 1.3.4.2. Spermin şematik görünümü (Bulduk ve Cengiz 2015).

Bu bilinenlerden yola çıkarak, sunulan çalışmada erkek infertil bireylerin semen örneklerinde Cobalt, Nikel, Bakır, Arsenik, Kadmiyum, Kurşun, Selenyum, Aluminyum düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Spermiyogram sonuçları doğrultusunda tanımlanan normozospermik bireyler ile oligozospermik bireyler arasında element düzeyleri açısından farklılığın belirlenmesine çalışılmıştır. Bununla birlikte, bu elementlerin konsantrasyonları ile grup içi ve total grupta spermiyogram analiz sonuçları ile arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylelikle, infertilitede elementlerin azlığı ya da fazlalığı tespit edilerek çalışılarak literatüre katkı sağlanmaya çalışılacaktır.

2.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tez çalışması, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Karar no: 2018/363) kararı ile Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce (Proje no: 18202063) destkelenmiştir. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi Androloji Laboratuvarına başvuran kişilerden alınan semen numuneleri kullanılmıştır, gönüllü infertil hastaların yaşları 18-44 arasıdır. Numuneler, spermiyogram sonrasında biyoatık olan ve yeterli miktarda numuneye sahip olan gönüllü bireylerden alınmıştır.

Toplam 70 erkek birey üzerinde yapılan çalışmada bireyler iki farklı grup olarak ayrılmıştır. Grup 1; 35 Normozoospermik birey, grup 2 ise 35 Oligozoospermik bireyden oluşmaktadır.

Grup 1: 32,17±7,05 yıl (Ort± Std.Sp) yaş ortalamarında, sperm Konsantrasyonu ≥ 15 milyon / mL,

Grup II: 30,03±6,31 yıl (Ort± Std.Sp) yaş ortalamalarında, sperm konsantrasyonu < 15 milyon / mL olan bireylerden alınan örneklerden spermiyogram ve eser element tayinleri yapıldı.

2.1 Biyokimyasal Analizler

Biyo atık olan bu numuneler, eser element tayinleri için element kontaminasyonuna izin vermeyen lacivert kapaklı tüplere alındı. 2000 g de 20 dk santrifüj edildi. Numuneler; CEM marka Mars 5 modelli mikrodalgada sisteminde yüksek basınca dayanıklı teflon kaplar içerisinde eritiş işlemine maruz bırakıldı. HNO_3 ile numuneleri eritmede 1-5 oranında hazırlayıp ilave etik. Seminal Plazma da Selenyum (µg/L), Bakır (mg/L), Çinko (mg/L), Kurşun (µg/L), Kadmiyum (µg/L), Kobalt (µg/L), Krom (mg/L), Arsenik (µg/L), Nikel (mg/L), Alüminyum (mg/L) element düzeylerinin analizi Perkin Elmer Elan DRC-e ICP-MS (İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma Kütle Spektrometresi) cihazında gerçekleştirilmiştir. Bu analizler Selçuk Üniversite bünyesinde olan İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında gerçekleşmiştir.

2.2.Sperm Örneklerinin Toplanması, Muhafaza Edilmesi ve Spermiyogramın Değerlendirilmesi

2-7 gün cinsel birleşme yasağı sonrasında hastanede mastürbasyon ile elde edilen sperm numune özel steril plastik bir kapta toplandı. Likefaksiyon için 37 ^{0}C de 20 dakika inkübatörde bekletildikten sonra numuneler değerlendirilmeye başlandı. Numunelerde 20 dk. İçerisinde likefaksiyon gerçekleşmediyse 15 dk. daha inkübatörde bekletildi. Sperm numunesinden sperm konsantrasyon, motilite ve progresif motilite, immotilite gibi fiziksel özellikler mikroskop altında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre değerlendirildi. Numunelerin aynı zamanda morfolojik değerlendirilmeleride yapılarak, Spermiyogram analizi sonuçları kaydedildi. Analizler Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Androloji Laboratuvarında yapıldı.

2.3. İstatistik Değerlendirme

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences (22.0 Veri Analizi SPSS) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar; Ort±Std.Sp olarak verildi. $p<0,05$ düzeyi istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığını gözlenebilmesi için One-Sample Kolmogrov Smirnov testine bakılmış $p> 0,05$ olması durumunda verilerin normal dağılım gösterdiği kabul edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için iki grubun kıyaslanmasında non-paremetrik istatiksel analizi yöntemi olan Mann –Whitney U testi, normal dağılım gösterenler için ise Independent t testi yapıldı. Elementler ile spermiyogram sonuçlarının ilişkilerinin değerlendirilmesinde normal dağılıma uymayan parametreler için Spearman korelasyon katsayısı, normal dağılıma uyan parametreler için Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı.

3.BULGULAR

Çalışmamızda, Normozoospermik grubun yaşı 32,17±7,05 yıl (Ort± Std.Sp), Oligozoospermik grubun yaşı ise 30,03±6,31 yıl (Ort± Std.Sp) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatiksel açıdan önemli fark bulunmamaktadır. (p=0,184).

Aşağıdaki Tablo 3.1 de eser element konsantrasyon sonuçları p=0,000≤α=0,05 önemlilik düzeyinde ifade edilmiştir. Buna göre; Oligozoospermili bireylerde Co, Ni, Cu, As, Cd, Pb, Se düzeyleri Normozoospermili gruba göre anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Diğer elementler, Al, Cr, Zn ise gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık göstermemiştir. Normozoospermili grubun semen As ve Cd düzeyleri ölçülebilir limitin altında tespit edilmiş olup, infertil bireylerin değerlerinden anlamlı düzeyde düşüktür. Se ve Cu düzeyleri normozoospermik grupta anlamlı düzeyde yüksek iken; Co, Ni, Cu ve Pb düzeyleri ise önemli düzeyde düşüktür.

Tablo: 3.1: Grup 1 ve Grup 2'in Al, Cr, Co, Ni, Cu, Zn, As, Cd, Pb, Se Konsantrasyon Değerleri (ort±Std.Err)

	Grup1 (Normozoospermik)	Grup 2 (Oligozoospermik)
Al (mg/L)	1,972±0,299	2,004±0,348
Cr (mg/L)	0,59±0,070	0,803±0,067
Co (µg/L)	0,02±0,002	10,96±2,53*
Ni (mg/L)	0,110±0,035	0,357±0,088*
Cu (mg/L)	0,749±0,224	0,367±0,052*
Zn (mg/L)	129,92±11,076	157,011±15,825
As (µg/L)	<0,0004	4,951±1,354*
Cd (µg/L)	<0,00007	0,134±0,108*
Pb (µg/L)	0,0051±0,000514	50,60 ±4,87*
Se (µg/L)	296,49±36,088	66,51±10,26*

* $p = 0,000 \leq \alpha = 0,05$

Tablo 3.1'e Aluminyum düzeyine bakıldığı zaman Normozoospermik bireyler (1,972 ± 0,239 mg/L) ve oligozooospermik bireyler (2,004±0,348 mg/L) arasında herhangi bir anlamlılık görülmemiştir. Krom düzeyleri Normozoospermik bireylerde (0,59± 0,070 mg/L) oligozoospermik bireylere (0,803 ± 0,067 mg/L) arasında bir anlamlılık bulunamamıştır.

Kobalt düzeyleri oligozoospermik bireylerde (10,96±2,53 µg/L) normozoospermik bireylere (0,02 ± 0,002 µg/L) göre anlamlı düzeyde yüksektir. Nikel düzeyi olgozoospermik bireylerde (0,357±0,088 mg/L) normozoospermik bireylere (0,110±0,035 mg/L) göre anlamlı düzeyde yüksektir. Bakır düzeyi normozoospermik bireylerde (0,749±0,224 mg/L) oligozoospermik bireylere (0,367±0,052 mg/L) yüksek düzeyde anlamlıdır.

Oligozoospermik bireyler (157,011± 15,825 mg/L) ile normozoospermik (129,92±11,076 mg/L) çinko düzeyleri arasında fark önemsizdir. Arsenik düzeyi oligozoospermik bireylerde (4,951±1,354 µg/L) normozoospermik bireylere (<0,0004 µg/L) göre anlamlı düzeyde yüksektir. Kadmiyum düzeyi oligozoospermik bireylerde (0,134± 0,108 µg/L) normozoospermik bireylere (< 0,00007µg/L) göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Kurşun düzeyi oligozoospermik bireylerde (50, 60 ± 4,87*µg/L) normozoospermik (0,0051 ± 0,000514) bireylere göre yüksektir. Selenyum düzeyi oligozoospermik bireylerde (66,51±10,26 µg/L) normozoospermik (296,49 ±36,088 µg/L) bireylere düşüktür.

Tablo 3.2: Grup 1'in Spermiypogram Parametreleri ile Al, Cr, Co, Ni, Cu Düzeyleri Arasındaki Korelasyonlar

SEMEN PAREMETRELERİ	Al (r)	Cr (r)	Co (r)	Ni (r)	Cu (r)
PH		-0,042	0,063	0,164	0,125
Hacim (ml)	**0,384***	-0,074	-0,092	0,089	**0,342***
Konsantrasyon (Milyon/ml)	**0,368***	-0,138	0,116	-0,097	0,190
Total Sayı (Milyon)	**0,523****	-0,162	0,014	-0,082	0,329
Motilite	**0,389***	-0,084	0,203	-0,142	-0,092
Progresif Motilite	**0,471****	-0,023	0,192	-0,027	0,105
Non Progresif Motilite	-0,275	-0,111	-0,028	-0,215	**-0,405***
İmmotilite	**-0,389***	0,084	-0,203	0,142	0,092
TPMSS (Milyon)	0,137	0,073	-0,036	-0,044	0,043
Normal Morfoloji(%)	0,087	0.099	-0,080	0,014	0,044
Baş Anomalisi(%)	-0,010	-0,305	0,011	-0,096	0,032
Amorf Baş(%)	0,193	-0,198	-0,138	0,063	-0,032
Büyük Baş(%)	-0,106	-0,060	-0,045	0,089	-0,062
Küçük Baş(%)	-0,037	0,036	0,013	-0,279	-0,014
Uzun Baş(%)	-0,168	0,240	**0,402***	0,090	0,247
Multiple Baş(%)	0,012	-0,107	-0,117	-0,147	-0,080
Boyun veya Kuyruk Anomalisi(%)	-0,176	0,243	-0,043	-0,097	-0,134
Boyun Orta Anomalisi(%)	0248	0,009	-0,125	-0,201	-0,015
Kuyruk Anomalisi(%)	-0,266	-0,057	**0,344***	0,098	0,076
Çift Kuyruk (Şiddetli Kuyruk Defekti) (%)	0,004	0,116	0,157	-0,035	-0,256
Tail Stump(%)	-0,212	0,016	-0,107	-0,009	0,193
Dag Defekt(%)	-0,222	-0,198	**0,364***	-0,081	0,137
Uzun Kuyruk(%)	0,047	0,222	-0,080	-0,017	-0,179
Kısa Kuyruk(%)	-0,166	-0,008	0,160	0,296	0,114
Teratozospermi İndeksi	0,228	-0,042	0,095	0,182	0,149
Sigarakullanım (paket)	0,145	-0,095	-0,138	0,077	-0,110

***p≤0,05**
****p≤0,01**

Tablo 3.3 Grup 1'in Spermiyogram Parametreleri ile Zn, Pb, Se Düzeyleri Arasındaki Korelasyonları

SEMEN PAREMETRELERİ	Zn (r)	Pb (r)	Se (r)
PH	**0,343***	0,076	**0,380***
Motilite	0,153	-0,155	0,282
Progresif Motilite	0,060	-0,061	0,332
Non Progresif Motilite	0,164	-0,165	-0,179
İmmotilite	-0,153	0,155	-0,282
TPMSS (Milyon)	0,062	-0,037	-,0241
Normal Morfoloji(%)	0,207	**-0,360***	-0,049
Baş Anomalisi(%)	-0,192	0,205	-0,091
Amorf Baş(%)	-0,055	-0,095	-0,109
Uzun Baş(%)	0,114	-0,067	-0,078
Multiple Baş(%)	-0,134	0,069	0,146
Boyun veya Kuyruk Anomalisi(%)	-0,202	-0,111	-0,253
Boyun Orta Anomalisi(%)	-0,079	0,210	0,000
Kuyruk Anomalisi(%)	-0,134	0,123	-0,017
Çift Kuyruk (Şiddetli Kuyruk Defekti) (%)	0,074	-,0118	-0,005
Tail Stump(%)	-0,332	-0,107	**-0,337***
Dag Defekt(%)	0,063	**0,364***	**0,387***
Kısa Kuyruk(%)	-0,268	-0,077	**-0,345***
Teratozospermi İndeksi	**0,356***	0,095	**0,383***
Sigara miktarı(paket)	-0,211	0,057	0,017

***p≤0,05**

****p≤0,01**

Tablo 3.2 ve 3.3'de ifade edildiği üzere Normozoospermili bireylerin semen paremetrelerinin element düzeyleri arasındaki ilişkilerin korelasyonları incelendiğinde; Al düzeyleri ile semen hacmi, konsantrasyonu, total sayı, motilite, Progresif motilite, immobilite arasındaki ilişkiler önemlidir. Diğer taraftan, Cu düzeyleri ile hacim, non progresif motilite ve Co düzeyleri ile uzun baş anomalisi, kuyruk anomalisi ve dag defekt arasındaki ilişkilerde anlamlı bulunmuştur. Se ile Zn düzeyleri semen pH ile korelasyon gösterirken, kurşun düzeyleri normal sperm morfolojisi ile ilişki göstermiştir. Dag defekt paremetresi ile Pb ve Se düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır. Se düzeyleri aynı zamanda tail stump ile de

negatif ilişki göstermiştir. Tetratozospermi indeksi ise Zn ve Se ile pozitif ilişki göstermiştir.

Tablo 3.4: Grup 2'nin Spermiypogram Parametreleri ile Al, Cr, Co, Ni, Cu Düzeyleri Arasındaki Korelasyonları

SEMEN PAREMETRELERİ	Al (r)	Cr (r)	Co (r)	Ni (r)	Cu (r)
PH	0,017	-0,004	0,122	0,081	0,092
Hacim (ml)	**0,368***	-0,120	-0,033	-0,001	-0,071
Konsantrasyon (Milyon/ml)	-0,070	-0,027	-0,141	-0,91	-0,036
Total Sayı (Milyon)	**0,398***	0,005	-0,041	-0,162	0,048
Motilite	0,305	-0,037	0,189	-0,090	-0,006
Progresif Motilite	0,217	-0,120	0,183	-0,274	0,040
NonProgresif Motilite	0,196	0,281	0,009	**0,385***	0,128
İmmotilite	-0,311	0,027	-0,199	0,074	-0,016
TPMSS (Milyon)	**0,485****	-0,059	-0,008	-0,175	-0,033
Normal Morfoloji(%)	0,603	-0,824	-0,466	0,145	-0,846
Baş Anomalisi(%)	0,018	-0,589	0,447	-0,443	0,026
Amorf Baş(%)	-0,578	0,059	0,162	0,115	0,581
Büyük Baş(%)	0,740	-0,460	0,590	-0,516	-0,273
Küçük Baş(%)	-0,334	-0,518	-0,671	0,208	-0,419
Uzun Baş(%)	-0,722	0,674	-0,474	0,493	0,398
Multiple Baş(%)	0,532	0,120	0,382	-0,450	-0,218
Boyun veya Kuyruk Anomalisi(%)	-0,120	0,723	-0,342	0,447	0,163
Boyun Orta Anomalisi(%)	-0,194	0,128	0,820	-0,682	0,473
Kuyruk Anomalisi(%)	0,053	0,703	0,172	-0,201	0,119
Çift Kuyruk (Şiddetli Kuyruk Defekti)	-0,571	**0,980****	0,242	-0,037	0,707
Tail Stump(%)	-0,404	**0,952***	-0,087	0,104	0,377
Teratozospermi İndeksi	-0,060	0,544	0,723	-0,649	0,392
Sigara miktarı(paket)	0,064	-0,159	0,174	0,104	-0,068

***p≤0,05 ;**

****p≤0,01**

Tablo 3.5: Total Grubun Spermiyogram Parametreleri ile Al, Cr, Co, Ni, Cu Düzeyleri Arasındaki Korelasyonları

SEMEN PAREMETRELERİ	Al (r)	Cr (r)	Co (r)	Ni (r)	Cu (r)
PH	0,158	0,044	0,123	0,146	0,184
Hacim (ml)	**0,372****	-0,057	0,044	0,063	0,109
Konsantrasyon (Milyon/ml)	0,131	**-0,258***	**-0,379****	**-0,284***	**-0,372****
Total Sayı (Milyon)	**0,260***	**-,0261***	**-0,332****	**-0,246***	**-0,296***
Motilite	**0,284***	-0,156	-0,069	-0,217	**-0,243***
Progresif Motilite	**0,256***	-0,195	-0,111	**-0,334****	**-0,273***
NonProgresif Motilite	0,032	0,161	0,102	**0,303***	0,117
İmmotilite	**-0,286***	0,151	0,061	0,205	**0,236***
TPMSS (Milyon)	0,088	-0,001	-0,093	-0,076	-0,092
Normal Morfoloji(%)	0,100	-0,041	**-0,380***	-0,027	-0,255
Baş Anomalisi(%)	0,043	-0,239	**0,338***	-0,069	0,215
Amorf Baş(%)	0,092	-0,189	-0,029	0,060	-0,015
Büyük Baş(%)	0,200	-0,050	**0,365***	0,048	0,086
Küçük Baş(%)	-0,117	-0,042	-0,229	-0,256	-0,144
Uzun Baş(%)	-0,268	0,308	0,120	0,143	**0,325***
Multiple Baş(%)	0,038	-0,121	-0,099	-0,170	-0,144
Boyun veya Kuyruk Anomalisi(%)	-0,190	0,194	-0,276	-0,109	-0,252
Boyun Orta Anomalisi(%)	0,178	0,113	**0,514****	-0,161	0,311
Kuyruk Anomalisi(%)	-0,206	-0,013	-0,003	0,072	0,029
Çift Kuyruk (Şiddetli Kuyruk Defekti)	-0,083	0146	-0,030	-0,044	-0,180
Tail Stump(%)	-0,234	0,038	-0,120	-0,020	0,088
Dag Defekt (%)	-0,183	-0,157	-0,038	-0,105	0,037
Uzun Kuyruk(%)	0,150	0,256	**0,367***	-0,027	0,069
Kısa Kuyruk(%)	-0,090	-0,015	-0,016	0,301	0,068
Teratozospermi İndeksi	0,209	0,001	0,175	0,193	0,218
Sigara miktarı(paket)	0,100	-0,114	0,125	0,095	-0,047

***p≤0,05 ;**

****p≤0,01**

Tablo 3.4. ise Oligozoospermik bireylerin elementler ile semen parametreleri arasındaki korelasyon (r) katsayıları bulunmaktadır. Elde edilen verilere göre, Al düzeyleri total sayı, hacim, TSS paremetreleri ile Cr düzeyleri Çift kuyruk anomalisi ve tail stump ile korelasyon göstermiştir. Ni düzeyleri ile nonprogresif motilite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu grupta Zn, As, Cd, Pb, Se düzeyleri ile semen parametreleri arasındaki ilişkiler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadığı için tabloda ifade edilmemiştir.

Tablo 3.5'göre total grubun Al değerleri ile semen paremetreleri; total sayı hacim(ml), motilite, progresif motilite, arasındaki ilişkiler önemlidir. Ayrıca Aluminyum ile immotilite negatif korelasyon gösterirken, Cr değerleri ile konsantrasyon (milyon/ml) total sayı (milyon) negatif korelasyonu önemli bulunmuştur. Co değerleri ile Boyun Orta Anomalisi Büyük Baş, boyun orta kuyruk, uzun kuyruk paremetreleri arasında anlamlılık vardır. Bununla beraber, Konsantrasyon (Milyon/ml), Total Sayı (Milyon), Normal Morfoloji negatif korelasyon görülmüştür.

Ni değerleri, non progresif motilite arasında ise pozitif korelasyon, progresif motilite, konsantrasyon ve total sayı arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Total grupta, bakır değerleri ile uzun baş, immolite paremetreleri arasındaki korelasyonlar anlamlılık göstermiştir. Bakır değerleri konsantrasyon, total sayı molilite, progresif motilite paremetreleri arasında negatif korelasyon vardır.

Tablo 3.6' e göre total grupta Zn değeri ile teratozospermi indeksi arasında pozitif bir ilişki varken, tüketilen sigara paketi sayısı ile arasında negatif bir korelasyon görülmüştür. Diğer bir element olan Arsenik elementi ile sigara paketi sayısı arasında anlamlılık görülmektedir. Bununla beraber, Arsenik düzeyleri, konsantrasyon ve total sayı paremetreleri arasında negatif bir korelasyon görülmektedir. Total grupta, Selenyum elementi düzeyleri konsantrasyon, total sayı, molilite, progresif motilite, dag defekti paremetreleri arasında korelasyon vardır. İmmolilite arasında ise negatif korelasyona sahiptir. Cd ve Pb düzeyleri ve semen paremetreleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Tablo 3.6: Total Grubun Spermiyogram Parametreleri ile Zn, As, Se Düzeyleri Arasındaki Korelasyonları

SEMEN PAREMETRELERİ	Zn (r)	As (r)	Se (r)
PH	0,232	0,114	0,114
Hacim (ml)	-0,028	0,136	0,107
Konsantrasyon (Milyon/ml)	-0,048	**-0,342****	**0,526****
Total Sayı (Milyon)	-0,047	**-0,295***	**0,553****
Motilite	-0,141	-0,049	**0,337****
Progresif Motilite	-0,138	-0,013	**0,398****
NonProgresif Motilite	0,026	-0,106	-0,194
İmmotilite	0,128	0,042	**-0,340****
TPMSS (Milyon)	0,000	-0,081	-0,063
Normal Morfoloji(%)	0,104	-0,050	0,086
Baş Anomalisi(%)	-0,166	0,165	-0,179
Amorf Baş(%)	-0,058	-0,005	-0,082
Büyük Baş(%)	-0,013	-0,051	-0,030
Küçük Baş(%)	-0,051	0,190	0,052
Uzun Baş(%)	0,162	0,135	-0,123
Multiple Baş(%)	-0,139	-0,107	0,166
Boyun veya Kuyruk Anomalisi(%)	-0,180	-0,153	-0,132
Boyun Orta Anomalisi(%)	-0,056	0,086	-0,197
Kuyruk Anomalisi(%)	-0,102	-0,132	-0,015
Çift Kuyruk (Şiddetli Kuyruk Defekti)	0,077	-0,110	0,011
Tail Stump(%)	-0,291	-0,097	-0,275
Dag Defekt (%)	0,036	-0,041	**0,341***
Uzun Kuyruk(%)	0,071		-0,192
Kısa Kuyruk(%)	-,211	-0,074	-0,299
Teratozospermi İndeksi	**0,349***	0,057	0,291
Sigara miktarı(paket)	**-0,284***	**0,354****	-0,008

4.TARTIŞMA

Günümüzde eser elementler üzerinde yapılan çalışmalar klinik açıdan çok önem kazanmıştır. Organizmada çok düşük miktarlarda var olan eser elementler, insanda kilogram başına miligram veya daha az konsantrasyonlar da ifade edilirler. Metabolizmada işlevlerin, düzenli bir şekilde gerçekleşmesi için gerekli olan eser elementler; enzimlerin, hormonların ve vitaminlerin biyolojik fonksiyonlarının kontrolünde yer almakla birlikte, immün fonksiyonların devamı içinde hayati öneme sahiptirler. Metabolik süreçte rol alan bu elementlerin eksikliği veya fazlalığı çeşitli hastalıklara sebebiyet vermektedir.

Dolayısıyla, eser element konsantrasyonları üzerinde analitik çalışmalar hızlandırılmıştır. Bunun altında yatan şüphesiz en büyük sebep; eser elementlerin yetersiz alınıp, kullanılamaması nedeniyle birçok hastalık ve bozukluğun görülmesi ya da fazla alımlarından kaynaklanan toksik ve kansorojen vakalarının artmasıdır. (Carvalho 2007, Zheng ark 2008)

Eser elementler günlük ihtiyaç miktarı 100 mg'dan küçük olan ve dokularda mg/kg civarında olan elementlerdir. Bunlar Demir(Fe), Çinko Zn, Bakır (Cu), Kobalt (Co), Mangan (Mn) krom (Cr), molibden (Mo), Selenyum (Se) , Flor (F) ve İyot(I) elementleridir (Ademoğlu 2017). İhtiyacı günde 100µg olan ve dokularda 100 µg/ kg doku düzeyinde bulunan elementler "Ultra eser element" lerdir. Ultra eser elementler ise Arsenik (As), Brom (Br), Kalay(Sn), Kadmiyum (Cd), Vanadyum (Va), Silisyum (Si), Nikel (Ni), Stronsiyum (Sr), (Ademoğlu 2017).

Diğer taraftan, eser elementlerin infertilite üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Çoğunlukla infertil bireylerin kan örneklerinde veya deneysel hayvanların doku ve kan örneklerinde analizleri yapılarak rolleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Günümüze kadar gelen bilimsel çalışma verileri farklılık göstermektedir. Ancak, bilinen şu dur ki birçok eser element spermatozoit, semen kalitesi ve erkek infertilitesi ile ilişkilidir.

Bu düşüncelerden yola çıkarak bu tez çalışmasında spermde eser element düzeylerine bakılmıştır. Bu eser elementler; Selenyum, Bakır, Çinko, Kurşun, Kadmiyum, Kobalt, Krom, Arsenik, Nikel, Aluminyumdur. Normozoospermili bireylerde Co, Ni, As, Cd ve Pb düzeyleri istatiksel açıdan önemli düzeyde düşük

iken, Cu ve Se konsantrasyonları anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla birlikte, seminal plasma Al ve Cr ile Zn düzeyleri düşük tespit edilmiş olmasına rağmen, bu fark istatistiksel açıdan önemli değildi.

Bakırın, spermatozoolar gibi bazı hücrelerde toksik etki gösterebildiğini belirten (Halliwell 2015, Kebeish 2014) çalışma verileriyle bulgularımız örtüşmemektedir. Verilerimize göre, infertil bireylerde Cu düzeyleri anlamlı olarak düşüktür. Bu element eksikliğinin, spermatogenez sürecinde aksaklıklara yol açabileceği düşünülmektedir.

Çinkonun sperm molitilesinde önemli etkilerinin olduğu, sperm morfolojisini etkilediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla spermatozoo ve seminal plasmadaki çinko düzeylerinin diğer vücut sıvılarına göre yüksek konstrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir. (Madding 1986). Çinko verilerimiz değerlendirildiğinde ise, gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bu durumun vaka sayısından kaynaklı olabileceği söylenebilir.

Selenyum normal testiküler gelişim, spermatogenez ve spermatozoo motilitesi ve fonksiyonu için esansiyeldir. Dolayısıyla selenyumun sperm hücrelerini, oksidatif DNA hasarından koruduğu bildirilmiştir. (Akinloye 2005, Agarwal 2011). Selenyum düzeyleri çalışmamızda, normozoospermili bireylerde infertil bireylere göre 4 kat daha fazla yüksek bulunmuştur. Bu durum, infertil bireylerde olası oksidatif hasarın bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Krom üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda radlara1 mg/kg dozunda krom verildiğinde radlarınsperm anormalitesinde artış, sperm sayısında ve sperm motile yüzdesinde azalma tespit edilmiştir. (Li 2001, Acharya 2006). Nitekim verilerimiz bunu doğrulamaktadır. İnfertil bireylerde krom düzeyleri yüksek ancak istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur.

Diğer taraftan, Anjum ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları çalışmada kurşuna maruz kalan ratların sperm sayısında anlamlı düzeyde azalma tespit etmişlerdir.(Benoff 2003). Deneysel çalışma verilerini destekleyici olarak bulduğumuz sonuçlarda, Pb düzeyleri infertil bireylerde belirgin oranda yüksek tespit edilmiştir. Normal morfoloji ve dag defek ile göstermiş olduğu korelasyon, kurşunun toksik etki gösterebildiğini kanıtlamaktadır.

Kobalt hakkındaki bilgiler sınırlı olmakla birlikte kobalta maruziyete seminifer tübülerde dejenerasyon tespit edildiğine dair bulgular mevcuttur. (Anderson 1992). Bulgularımız infertil bireylerin seminal plazmalarında Co maruziyetini göstermektedir. Dolayısıyla, infertilizasyona sebep olan toksik ajanlardan birisi olduğunu söyleyebiliriz.

Arsenik düzeylerinin gruplar arasındaki önemli farklılığı, Kumar ve ark 2001 ile Xia ve ark 2009 bildirimlerini destekler niteliktedir. Arsenik maruziyetinin sperm sayısını ve spermin hareketliliğini azalttığı ve spermde anormalliklere neden olduğu ve düşük dozda arsenik maruziyetinde testis sitotoksisitesine yol açtığı bildirilmiştir (Kumar ark 2001, Xia ark 2009).

Nikelin spermatozoa ve prostat bezi, seminal vezikül ve testisin yapı ve fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olduğu kanıtlanmıştır. (Massanyi ve ark. 2005). Nikel verilerimiz, seminal plazmadaki fazlalığının infertiliteye yol açabildiğini göstermektedir.

Ağır metallerden en fazla üzerinde çalışma yapılmış olan kadmiyumun, tek ve yüksek doz olarak radlara verildiği zaman, erkek üreme sistemi üzerinde toksisitesi söz konusudur. (Amanak ark 2014, Kaya ark 1998). Cd verilerimiz bu sonuçlarla uyumlu olup, yüksek Cd düzeylerinin infertilite sebeplerinden biri olabileceğini göstermektedir.

İnfertiliteyi teşhis etmede birçok yol vardır. Semen analizi, seminal sıvının makroskobik (koagülasyon renk, vizkozite, pH ve hacim) ile mikroskobik (sperm sayısı, konsantrasyon, motilite morfolojik ve canlılık) paremetrelerinin incelenmesi en önemli yollardan biridir (Turek ve ark 2012). Fakat bazen standart olarak yapılan bu testler ve paremetreler infertil ve fertil vakaları ayırt etmede yetersiz kalabilmektedir (Siu ve Cheng 2004). Bunun en önemli sebeplerden biri seminal plazma kompozisyonunun çevresel etmenlerden, enfeksiyonlardan ve patolojilerden etkilenmesidir (Guzick ve ark 2001).

Çalışma verimizin en önemli bulgularından birisi, Grup 1'deki As ve Cd düzeylerinin ölçülebilir limitin altında olması ve de bu iki elementin Oligozoospermili bireylerde anlamlı düzeyde yüksek çıkmasıdır. Elementlerin tablo

3.2, 3.3 ve 3.4 belirtildiği şekilde semen parametreleri ile göstermiş olduğu korelasyonlar, elementlerin sperm oluşumunun her aşamasında etkili olduğunu vurgulamaktadır. Co düzeyleri kuyruk anomalisi (r=0,344) ve uzun baş anomalisi (r=0,402), dag defekt (r=0,364) ile ilişki gösterirken, bakır düzeyleri nonprogresif motilite ile r=-0,405 korelasyon katsayısı ile negatif ilişki göstermiştir. Zn ve Se konsatrasyonlarının semen pH değerleri ile olan ilişkileri de dikkat çekicidir.

Diğer taraftan, Teratozospermi İndeksi Zn ve Se ile anlamlı ilişki göstermiştir. Sperm başına düşen anomali sayısını ifade eden bu indeks, normozoospermik grupta korelasyon göstermiştir.

Grup 2'nin verilerine bakıldığında Al düzeylerinin hacim ile total sayı, TPMSS ve çift kuyruk anomalisi ile gösterdiği ilişki dikkat çekicidir. Cr'un çift kuyruk anomalisi, tail stump ile korelasyonu önemlidir. Bu grupta Zn, As, Cd, Pb ve Se semen parametreleri ile anlamlı ilişki göstermemiştir.

Total gruba bakıldığı zaman Aluminyum değerleri total sayı hacim(ml), motilite, progresif motilite, arasında ilişki önemlidir. Bununla beraber, Aluminyum düzeyleri ile immotilite arasında negatif korelasyon vardır. Cr değerleri ile konsantrasyon (milyon/ml) total sayı (milyon) negatif korelasyon gösterir. Co değerleri ile Boyun Orta Anomalisi Büyük Baş, boyun orta kuyruk, uzun kuyruk paremetreleri arasında anlamlılık dikkat çekicidir.

Konsantrasyon (Milyon/ml), Total Sayı (Milyon) Normal Morfoloji negative korelasyon gösterir. Nikel değerleri non progesif motilite paremetresi arasında bir anlamlılık ve nikel düzeyi ile progesif motilite, konsantrasyon ve total sayı arasında negatif bir korelasyon söz konusudur. Bakır elementinin uzun baş ve immolitede ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca konsantrasyon, total sayı molilite ve progresif paremetreleriyle aralarında negatif korelasyon vardı.

Total grupta Zn değeri ile teratozospermi indeksi arasında anlamlı ilişki vardı. Total grupta, Selenyum elementi ile konsantrasyon, total sayı, molilite, progresif motilite, dağ defekti paremertreleri arasında korelasyon dikkat çekicidir.

Çalışma bulgularımız, Normospermik ve Oligospermik bireylerin seminal plazmalarında eser element (Selenyum, Bakır, Çinko, Kurşun, Kadmiyum, Kobalt, Krom, Arsenik, Nikel, Alüminyum) konsantrasyonları ile semen parametreleri

arasında bu anlamlıkların ve korelasyonların, açıklanamayan infertiliteye yeni bir bakış açısı kazandıracağını düşündürmektedir. Bununla birlikte sperm anormalliklerinin, biyokimyasal yolakları regüle eden eser element düzeyleriyle ilişkisi olduğunu ve infertilite tedavisinde eser element düzeyinin sebep olduğu anormalilerin belirlenmesinde değerlendirilmesinin yararlı olabileceği söylenebilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Birçok araştırma ve elde etiğimiz bilgilerden yararalanarak sunulan bu çalışmada eser elementlerin erkek infertilitesiyle olan ilişkisini ve buna sebep olan biyokimyasal yolakları açıklamaya çalıştık. Çalışmamızda semendeki eser element (Aliminyum, Krom, Nikel, Kobalt, Arsenik, Çinko, Kadmiyum, Bakır, Kurşun, Selenyum) konsantrasyonlarını en güncel analitik metodlar ile analiz ettik. Bu bağlamda, sonuçlarımızın önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu elementlerin semen paremetreleriyle ilişkilerinin, infertiliteye yeni bir bakış açısı kazandıracağına inanmaktayız.

Yaptığımız çalışma sonucunda yukarda açıkladığımız ve ortaya koyulan bulgularla eser elementlerin semendeki birçok yolakta işlevsel olduğu ve son zamanlarda azalmaya doğru giden sperm sayısının eser elementlerin miktarıyla ilişkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte sperm anormalliklerin, biyokimyasal yolakları regüle eden eser element düzeyleriyle ilişkisi olduğunu gördük

Eser elementlerin (Aliminyum, Krom, Nikel, Kobalt, Arsenik, Çinko, Kadmiyum, Bakır, Kurşun, Selenyum) eksik veya fazla miktarlarının spermatogenezin fizyolojisinde önemli, erkek üreme hücrelerindeki fonksiyonların ve fertilizasyon kademelerinin anlaşılmasında rolleri büyük olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmada iki grup arasındaki farklı element düzeylerinin; eser element miktarlarının infertileyi teşhis etmede belirteç olabileceğini düşündürmüştür. Yakın gelecekte semen analizini ve fertil- infertil bireylerin tanısının yanısıra infertil erkeklerde semen eser element analizlerinin önemli olacağını ve de yeni tedavi yollarının araştırılmasında yardımcı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

Acharya UR, Mishra M, Tripathy RR, Mishra I (2006) Testicular dysfunction and antioxidative defensesystem of Swiss mice after chromic acid exposure. Reprod Toxicol 22(1):87

AdemoğluE, 2007, Eser ve ultra eser elementler, ın: Tıbbi biyokimya, Figen gördöl, 3, İstanbul Nobel tıp kitabevleri 513-524)

Akinloye O, Arowojolu AO, Shittu OB, Anetor JI. Cadmium toxicity: a possible cause of male infertility in Nigeria. Reprod Biol 2006;6:17–30,

Amanak K, Karaöz B, Sevil Ü, 2014. Modern Yaşamın İnfertilite Üzerine Etkisi. Taf Preventiv Medicine Bulletin, 13, 4.

Anderson MB, Pedigo NG, Katz RP, George WJ (1992) Histopathologyoftestesfrommice chronicallytreatedwithcobalt. Reprod Toxicol 6(1):41–50

Arslan-Özkan İ, Okumuş H, 2012. Bakım Ve İyileşmenin Kesiştiği Bir Model: Watson'ın İnsan Bakım Modeli. Turkish Jurnal Of Research & Development İn Nursing, 14, 2.

Auger J, Kunstmann Jm, Czyglik F, Jouannet P, 1995. Decline In Semen Quality Among Fertile Men In Paris During The Past 20 Years. New England Journal Of Medicine, 332, 5, 281-5.

Babayeva G, 2017. Açıklanamayan İnfertilitesi Olan Hastalarda Serum Amh Seviyeleri İle Tedavi Cevabı Ve Fertilite Sonuçları İlişkisi, Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İstanbul Bakırköy Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Balen Ah, 2008. Infertility İn Practice, Crc Press, P.Bar-Noy S,Gorlatov Sn, Stadtman Tc, 2001. Overexpression Of Wild Type And Secys/Cys Mutant Of Human Thioredoxin Reductase İn E. Coli: The Role Of Selenocysteine İn The Catalytic Activity. Free Radical Biology And Medicine, 30,1,51-61.

Becker K, Gromer S, Schirmer Rh, Müller S, 2000. Thioredoxin Reductase As A Pathophysiological Factor And Drug Target. European Jurnal Of Biochemistry, 267, 20, 6118-25.

Benli S, 2010. İnfertil Kadınlarda Depresyon Ve Anksiyete Durumu Ve Ilişkili Faktörler, Selçuk Üniversitesi Sağık Bilimleri Enstitüsü

Benoff S,Centola GM,Millan C,Napolitano B,Marmar JL,Hurley IR(2003) Increased seminalplasma lead levels adversely affectthe fertility potential of sperm in IVF. Hum Reprod 18(2):374–383

Bulduk O, Cengiz N, 2015. İnfertiliteye Morfolojik Bakiş: Sperm Baş Defektleri Ve Fertilizasyon. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, 2, 2, 78-87.

Carette D, Perrard M-H, Prisant N, Gilleron J, Pointis G, Segretain D, et al. Hexavalent chromium at low concentration alters Sertoli cell barrier and connexin 43 gap junction but not claudin-11 and N-cadherin in the rat seminiferous tubule culture model. Toxicology and applied pharmacology. 2013;268(1):27–36

Cayan S, 2005. Kadıoğlu A. Varikoselin Tanı Ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Türk Üroloji Dergisi, 31, 5763.

Carvalho ML, Magalhães T, Becker M, Bohlen A. Trace elements in human cancerous and health

Cheng Cy, Mruk Dd, (2010). The Biology Of Spermatogenesis: The Past, Present And Future, The Royal Society.

Chuang At, Howards Ss, 1998. Male Infertility: Evaluation And Nonsurgical Therapy. Urologic

Clinics, 25, 4, 703-13. Clayton, A. H., et al. (2009). "Female sexual dysfunction." **36**(4): 861-876.

Doğan M. Sağlıklı Yaşamın Kimyası. Popüler Bilim Dergisi, 2002; 32–36,

Dohle, G.R., Zsolt, K., Jungwirth, A., Diemer, T., Giwercman, A., Krausz, C. (2010b). Erkek İnfertilitesinin Tetkik ve Tedavi Kılavuzu. http://uroweb.org/wpcontent/uploads/Male-Infertility.pdf Erişim Tarihi: 21.02.2016.

Dohle, G.R. Weidner, W., Jungwirth, A., Colpi, G., Papp, G. et al. (2010a). EAU İnfertilite Kılavuzu pp. 7-10 2009; 36; 861-876

Drosdzol A, Skrzypulec V. Depression and anxiety among Polish infertile couples an evaluative prevalence study. Jurnal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology 2009; 30(1): 11– 20,

Dunson, D. B., et al. (2002). "Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle." **17**(5): 1399-1403.

Eckardstein S, Cooper Tg, Rutscha K, Meschede D, Horst J, Nieschlag E, 2000. Seminal Plasma Characteristics As Indicators Of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (Cftr) Gene Mutations In Men With Obstructive Azoospermia. Fertility And Sterility, 73, 6, 1226-31

Erdemir F, Kılıç Ş, 2011. Varikosel. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2, 1-11.

Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:4177-4188.

Gartner Lp, Hiatt Jl: Color Textbook Of Histology. Pennsylvania, W.B.Saunders Company, 1997; 493-98. Kathrins M, And Niederberger C. Diagnosis And Treatment Of İnfertility Related Male Hormonal Dysfunction. Nature Reviews Urology. Doi:10.1038/Nrurol.2016.62, 2016 Spermatogenez (Contraceptionformen.Wordpres.Com 02.12.2018).

Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: A review of the current confucion and a report of two new studies. Fertil Steril 1990; 54: 978

Green JA, Robins JC, Scheiber M. Racial and economic demographics of couples seeking infertility treatment. Jurnal of Obstetrics Gynaecology 2001; 184:1080-1082.

Grodstein F, Marlene B, Daniel W, Cramer MD. Infertility in women and moderate alcohol use. American Journal of Public Health 1994; 84 (9).

Güneş K, 2017. Apopitozis Yolak Proteinleri İle İnfertilite Arasındaki İlişkinin İnsan Sperm Hücrelerinde Araştırılması., Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü., Tokat.

Halliwell B, GutterdIge JMC. The chemistry of free radicals and related reactive species. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford Science Publications; p. 36– 104. , 2015

Hammarberg K, Astbury J, Baker H. Women's experience of IVF: a follow-up study. Human Reproduction 2001; 16 (2):374- 83. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C, Infertility Ewgom, 2012. European Association Of Urology Guidelines On Male Infertility: The 2012 Update. European Urology, 62, 2, 324-32

.

Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction: Report of a WHO Meeting (Eds E Vayana, PS Rowe, PD Griffin):102-105. Geneva, WHO, 2002

Kabata -pendıas A., MukherJee AB. Trace elements from soil to human. New York: Springer-Verlag; 2007

Kadıoğlu A, 2011. Who Laboratuvar El Kitabı. İnsan Semeninin İncelenmesi Ve İşlemlerden Geçirilmesi. Türk Üroloji Derneği, 1-50.

Kalender S, Uzun FG, Demir F, Uzunhisarcıklı M, Aslanturk A. Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. Food and chemical toxicology. 2013;55:456–62

Kahraman S, 2000. Yakın K. Ovülasyon Indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri Ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi.

Kaya S, Pirinçci İ, Bilgili A. Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. Ankara: Medisan; 1998

KebeIıshr, El-ayouty, Husaın A. Effect of copper on growth, bioactive metabolites, antioxidant enzymes and photosynthesis-related gene transcription in Chlorella vulgaris. World Journal of Biology and Biological Sciences (WJBBS). 2014; 2(2):34-43. 10

Kraft AD, Palombo J, Mitchell D. The psychological dimensions of infertility. Am J Orthopsychiatry 1980; 50:618-628

Kumar N, Verma R P., Sıng LP., Varshney VP., Dads RS. Effect of different levels and sources of zinc supplementation on quantitative and qualitative semen attributes and serum testosterone level in crossbred cattle (Bosindicus $\ bf\ times $ Bostaurus) bulls. Reprod Nutr Dev. 2006; 46(6):663-75. 13

Kruger Tf, Acosta Aa, Simmons Kf, Swanson Rj, Matta Jf, Oehninger S, 1988. Predictive Value Of Abnormal Sperm Morphology In In Vitro Fertilization. Fertility And Sterility, 49, 1, 112-7.

Kruger Tf, Menkveld R, Stander Fs, Lombard Cj, Van Der Merwe Jp, Van Zyl Ja, Smith K, 1986. Sperm Morphologic Features As A Prognostic Factor In In Vitro Fertilization. Fertility And Sterility, 46, 6, 1118-23

Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S, 2003. Three-Dimensional Ultrasonographic Ovarian Measurements And In Vitro Fertilization Outcome Are Related To Age. Fertility And Sterility, 79, 1, 190-7.

Kumar N, Verma R P., Sıng LP., Varshney VP., Dads RS. Effect of different levels and sources of zinc supplementation on quantitative and qualitative semen attributes and serum testosterone level in crossbred cattle (Bosindicus $\ bf\ times $ Bostaurus) bulls. Reprod Nutr Dev. 2006; 46(6):663-75. 13

Larsen L, Scheike T, Jensen Tk, Bonde Jp, Ernst E, Hjollund Nh, Zhou Y, Skakkebæk Ne, Giwercman A, Team Dfpps, 2000. Computer-Assisted Semen Analysis Parameters As Predictors For Fertility Of Men From The General Population. Human Reproduction, 15, 7, 1562-7

Lass A, Silye R, Abrams D-C, Krausz T, Hovatta O, Margara R, Winston R, 1997. Follicular Density In Ovarian Biopsy Of Infertile Women: A Novel Method To Assess Ovarian Reserve. Human Reproduction (Oxford, England), 12, 5, 1028-31.

Lee TY, Sun GH, Chao SC. The effect of aninfertility diagnosos on the distress, marital and sexual satisfaction between husbands and wives in Taiwan. Human Reproduction 2001; 16 (8): 1762-1767

Li H, Chen Q, Li S, Yao W, Li L, Shi X, Wang L, Castranova V, Vallyathan V, ErnstE, ChenC (2001)Effect ofCr(VI) exposure on sperm quality: human and animal studies. Ann Occup Hyg 45(7): 505–511 48: 835-850

Işık S, 2015. Intra Uterin Inseminasyon (Iui) Hastalarında, Sperm Dna Statüsünün Gebelik Sonuçları Ile Değerlendirilmesi, Trakya Üniversitesi

Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M, Hoshino T, Baba K, Matsushita T, Tanaka S, Naka M, Skakkebaek N, Jørgensen N, 2005. Semen Quality Of 324 Fertile Japanese Men. Human Reproduction, 21, 3, 760-5.

Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C, Infertility Ewgom, 2012. European Association Of Urology Guidelines On Male Infertility: The 2012 Update. European Urology, 62, 2, 324-32

Macleod J, Wang Y, 1979. Male Fertility Potential In Terms Of Semen Quality: A Review Of The Past A Study Of The Present. Fertility And Sterility, 31, 2, 103-16.

Maddıngc CI., Jacop M., Ramsa V., Sokol R. Serum and semen zinc levels in normozoospermic and oligozoospermic men. Ann Nutr Metab. 1986; 30(4):213-8

Masso´ EL, Corredor L, Antonio MT. Oxidative damage in liver after perinatal intoxication with lead and/or cadmium. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2007; (21): 210–216 Mertz W, Roginski EE, Reba RC: Biological activity and fate of trace quantities of intravenous chromium (III) in the rat. Am J Phys, 209, 489494, 1965.)

Massanyi, P.Trandzik, J. Nad, P., Skalicka, M., Korenekova, B., Lukac, N., et al. (2005). Seminal concentration of trace elements in fox and relationships to spermatozoa quality. Journal of Environmental Science and Health, 40, 1097–1105

Manyin, CL Rowe - Comparative Biochemistry and Physiology Comparative Biochemistry and PhysiologyVolume 88, Issue 2 pages 95-154 2008

Mawhinney M, Mariotti A, 2013. Physiology, Pathology And Pharmacology Of The Male Reproductive System. Periodontology 2000, 61, 1, 232-51.

Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. Journal Obstetrics Gynecology 1999; 181:952

M.J. Kendrick, M.T. May, M.J. Plishka, K.D. Robinson, "Metals in Biological Systems", 1992

Morice P, Josset P, Dubuisson JB. History of sterlity in ancient times. Contracept Fertil Sex 1995; 23:423-427.

Özen H, Tezcan Ş, Bebeklerin bağışıklık sisteminin güçlenmesinde beslenmenin önemi. Clinic Pediatri 2007;(2;6);1-63. 81,

Rana S. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals—a review. Biological trace element research. 2014;160(1):1–14. 66. Rignell-Hydbom A, Axmon A, Lundh T, Jönsson BA, Tiido T, Spano M. Dietary exposure to methyl mercury and PCB and the associations with semen parameters among Swedish fishermen. Environmental Health. 2007;6(1):14.

Reşorlu B, Yaman Ö, Özayar A, Özden E, Yeşil M, 2006. Bilateral Intratestiküler Varikosel. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 59, 02, 77-

Rowe P, Comhaire F, Hargreave T, Mellows H, 1993. Who Manual For The Standardized Investigation And Diagnosis Of The Infertile Couple. Press Syndicate Of The University Of Cambridge, Cambridge, 1993

Rutstein So, Shah Ih, 2004. Infecundity Infertility And Childlessness In Developing Countries. Samplaski Mk, Agarwal A, Sharma R, Sabanegh E, 2010. New Generation Of Diagnostic Tests For İnfertilityReview Of Specialized Semen Tests. International Journal Of Urology, 17, 10, 839-47

Sharlip Id, Jarow Jp, Belker Am, Lipshultz Lı, Sigman M,Thomas Aj, Schlegel Pn, Howards Ss, Nehra Damewood Md, 2002. Best Practice Policies For Male İnfertility Fertility And Sterility,77,5-87

Slama R, Eustache F, Ducot B, Jensen Tk, Jørgensen N, Horte A, Irvine S, Suominen J, Andersen A, Auger J, 2002. Time To Pregnancy And Semen Parameters: A Cross-Sectional Study Among Fertile Couples From Four European Cities. Human Reproduction, 17, 2, 503-15.

Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. Fertil Steril 1957; 8:89-97,

Teskereci G, 2010. İnfertilite Tedavisi Gören Çiftlerde Yaşam Tarzının, Yaşam Kalitesine Etkisi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antalya.

Tokman N. Çeşitli örneklerde eser element analizinde faklı çözme tekniklerinin karşılaştırılması Yüksek Lisans Tezi İstanbul 2007

Upkong D, Orji EO. Nijerya'daki infertil kadınlarda ruh sağlığı. Türk Psikiyatri Dergisi 2006; 17(4):259- 265.

Yanıkkerem, E., et al. (2008). "İnfertil Çiftlerin Yaşadiklari Sorunlar ve Hemşirelik Yaklaşimi." **11**(4): 112-121.

Yumru Ae, Öndeş B, 2011. İnfertil Çifte Yaklaşım Ve İn Vitro Fertilizasyon'a Doğru Hasta Seçimi.

Zeren F, 2016. İnfertilite Tedavisi Alan Çiftlerde, Çift Uyumunun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi, Esogü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Zhang H, Wang S, Zhang S, Wang T, Deng X, 2014. Increasing Trend Of Prevalence Of İnfertility İn Beijing. Chinese Medical Journal, 127, 4, 691-5

Zheng Y, Li X K, Wang Y, Cai L. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: Therapeutic effects by chelators. Hemoglobin, 2008; 32 (1–2):135–145.

Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. Systems Biology in Reproductive Medicine. 2010;56(2):147–67.

,

Who, 2001. Laboratory Manual Of The Who For The Examination Of Human Semen And Sperm-Cervical Mucus İnteraction. Annali Dell'ıstituto Superiore Di Sanita, 37, 1, I.

W. Mertz,"Trace Elements In Human and Animal Nutrition-Fifth Edition", Vol. 1, Academic Pres,1987-4

W. Xu, H. Bao, F. Liu, L. Liu, Y.-G. Zhu, J. She, S. Dong, M. Cai, L. Li, C. Li, Environmental exposure to arsenic may reduce human semen quality: associations derived from a Chinese cross-sectional study, Environ. Health 11 (2012) 46, https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-46.

ÖZGEÇMİŞ SULTAN ALKOL

Selçuk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD

Doğum Tarihi ve Yeri: 06.09.1991 – Midyat /TÜRKİYE
Medeni Hali: Bekar
Yabancı Diller: İngilizce
İletişim: sultanalkolteacher@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

2017–
(Yüksek Lisans Programı) Selçuk Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyokimya ABD
Tez Çalışması: Erkek infertilitesinde Eser Elementlerin Rolleri Ve Semen Paremetreleri ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi
Eğitim Türü: Türkçe Eğitim

2011–2016
(Lisans Programı) Necmettin Erbakan Üniversitesi
Kimya Öğretmenliği bölümü
Eğitim Türü: Türkçe Eğitim
Mezuniyet Tarihi: Temmuz 2016

2005-2009
(Lise Programı) Midyat İMKB Anadolu lisesi
Eğitim Türü: Türkçe Eğitim
Mezuniyet Tarihi: Haziran 2009

1997-2005
(ilk ve ortaöğretim) Vali Kemal Nehrezoğlu İlköğretim Okulu

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR:

2019 İdil Özel Teknokent Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi
Kimya ve Teknoloji Öğretmeni

2018 İsmil İmam Hatip Anadolu lisesi
Kimya ve Teknoloji Öğretmenliği

2017	Konya Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi Kimya ve Teknoloji Öğretmenliği
2016	Midyat Telkari Mesleki ve Anadolu Lisesi Kimya ve Teknoloji Öğretmenliği

BİLİMSEL ÇALIŞMALAR:

ESER ELEMENTLER (Seminer, 2018)

ULUSLARARASI KONGREDE POSTER OLARAK SUNULAN BİLDİRİLER

1) Menevse E., Dursunoğlu D., Kose H., Erbayram F. Z. , Sıvrıkaya, A., **ALKOL Sultan .** "Association Between Nötrofil Lenfosit Ratio Levels and Semen Analysis ", 1.Euroasia Bıochemical Approaches Techologıes Congress, TURKEY, Antalya, 27-30 October 2018.