



**VARİKOSEL DERECELERİ ARASINDA SPERM VİTALİTE VE  
MORFOLOJİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Halil Çağrı AYBAL**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEMMUZ 2020**

Halil Çağrı Aybal tarafından hazırlanan “Varikosel Dereceleri Arasında Sperm Vitalite Ve Morfolojilerin Karşılaştırılması”adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim DalındaYÜKSEK LİSANS TEZİ olarak

kabul edilmiştir.

**Danışman :**Prof. Dr. Çiğdem Elmas

Gazi Üniversitesi Histoloji ve  
Embriyoloji AnabilimDalı

Butezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum .....

**Başkan :** Prof. Dr. Çiğdem Elmas

Gazi Üniversitesi Histoloji ve  
Embriyoloji AnabilimDalı

Butezin, kapsam ve kalite olarakYüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum .....

**Üye :**Prof. Dr. Gülnur Take Kaplanoğlu

Gazi Üniversitesi Histoloji ve  
Embriyoloji AnabilimDalı

Butezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum .....

**Üye :**Doç.Dr. Dilara Zeybek

Hacettepe Üniversitesi Histoloji ve  
Embriyoloji AnabilimDalı

Butezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum .....

Tez Savunma Tarihi: 10/07/2020

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Halil Çağrı AYBAL

30/06/2020

# VARİKOSEL DERECELERİ ARASINDA SPERM VİTALİTE VE MORFOLOJİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Halil Çağrı AYBAL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2020

## ÖZET

Erkeklerde primer ve sekonder infertilitenin en sık sebebi varikoseldir. Çalışmamızda varikosel hastalarında spermelerin vitalite ve morfolojisini Eosin/ Nigrosin boyası ve Diff - Quick testiyle değerlendirerek varikosel dereceleri arasındaki vitalite ve morfoloji farklılığının belirlenmesini amaçladık. 01 Mart 2019 ile 01 Haziran 2019 tarihleri arasında infertilite şikayetiyle başvuran toplam 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Birinci derece olan varikosel hastaları grup 1, ikinci derece olan hastalar grup 2 ve üçüncü derece varikosel hastaları grup 3 içinde değerlendirildi. Fizik muayeneyle varikosel tanısı alan hastaların spermiogram verileri üç varikosel derecesi arasında karşılaştırıldı. Sperm morfolojilerinin Teratozoopermi İndeksi(TZI) ve Sperm Deformite İndeksi(SDI) değerleri hesaplanarak gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldı. Sperm morfoloji parametreleri ve vitalite oranları gruplar arasındaki ayrı ayrı değerlendirmeye göre normal morfolojiye sahip sperm yüzdeleri, baş anomali sayısı, boyun anomali sayısı, kuyruk anomali sayısı, ARS'ya sahip sperm sayısı ile TZI ve SDI değerleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Sperm vitalite oranları açısından karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken; grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda varikosel derecesi arttıkça SDI ve TZI'lerinin arttığını tespit ettik. Varikoseli olan hastalarda sperm morfolojilerini değerlendirmede TZI ve SDI'lerin kullanılmasının hastaların cerrahiye ya da in vitro fertilizasyona yönlendirilmesinde yarar sağlayarak zaman kaybını önleyebileceğini düşünmekteyiz.

Bilim Kodu : 1033  
Anahtar Kelimeler : varikosel, derece, morfoloji, vitalite.  
Sayfa Adedi : 61  
Danışman : Prof. Dr. Çiğdem ELMAS

# COMPARISON OF SPERM VITALITY AND MORPHOLOGY BETWEEN VARICOCELE GRADES

(M. Sc. Thesis)

Halil Çağrı AYBAL

GAZI UNIVERSITY  
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

July 2020

## ABSTRACT

Varicocele is the most common cause of primary and secondary infertility in men. In our study, we aimed to determine that the vitality and morphology difference between varicocele grades by evaluating sperm vitality and morphology in varicocele patients with Eosin / Nigrosin stain and Diff - Quick test. Total of 72 patients who applied with the complaint of infertility between 01 March 2019 and 01 June 2019 were included in the study. First degree varicocele patients were evaluated in group 1, second degree patients were evaluated in group 2 and third degree varicocele patients were evaluated in group 3. Spermogram data of varicocele patients diagnosed by physical examination were compared between three varicocele grades. Teratozoospermia Index(TZI) and Sperm Deformity Index(SDI) values of sperm morphologies were calculated and statistical analyze was made between groups. Sperm morphology parameters and vitality ratios were analyzed separately between the groups. There was a statistically significant difference was found between the three groups in terms of sperm percentages with normal morphology, number of head anomalies, number of neck anomalies, number of tail anomalies, number of sperms with ARS, TZI and SDI values ( $p < 0,05$ ). While there was a statistically significant difference was found between group 1/ 2 and groups 1/ 3 in terms of sperm vitality rates; there was no statistically significant difference between groups 2 and 3. In our study, we determined that SDI and TZI values increased as varicocele grade increased. We think that while evaluating sperm morphology in patients with varicocele, using of TZI and SDI is helpful in determining whether patients are referred to varicocele surgery or in vitro fertilization.

Science Code : 1033  
Key Words : varicocele, grade, morphology, vitality.  
Page Number : 61  
Advisor : Prof. Dr. Çiğdem ELMAS

## TEŞEKKÜR

Histoloji ve Embriyoloji eğitimimde teorik /pratik bilgi vetecrübeleri ile gelişimimde büyük katkıları olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Çiğdem ELMAS ve yüksek lisans sürecinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU hocalarıma teşekkürlerimi sunmak isterim.

Mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan ve yüksek lisans eğitimim sürecinde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Halil BAŞAR hocama teşekkür ederim.

Tez çalışmamın hazırlık sürecinde bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Ece DİRİM ve Öğr. Gör. Dr. Süheyla Esra SAVARI ÖZKOÇER'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığımız, ailemden birileri haline gelen başta cankardeşim Dr. Emin Taha KESKİN, Dr. Rıdvan ÖZBEK, Dr. Meriç Doğan GÜVEN, Dr. Murat BEYATLI, Dr. Mehmet DUVARCI, Dr. Barış MÜLDÜR ve Dr. Batuhan AKINCI'ya her durumda yanımda oldukları, kardeşlik ruhunu devamlı kıldıkları için çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, desteğini her zaman hissettiğim, haklarını ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her türlü zor durumda yanımda dimdik duran, hayat enerjimi sağlayan sevgili eşim Dr. Merve PUL AYBAL'a sonsuz teşekkürlerimi ve sonsuz sevgilerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                                     | Sayfa |
|-----------------------------------------------------|-------|
| ÖZET .....                                          | iv    |
| ABSTRACT.....                                       | v     |
| TEŞEKKÜR.....                                       | vi    |
| İÇİNDEKİLER .....                                   | vii   |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....                           | ix    |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....                            | x     |
| RESİMLERİN LİSTESİ .....                            | xi    |
| SİMGELER VEKISALTMALAR.....                         | xii   |
| 1. GİRİŞ.....                                       | 1     |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                              | 3     |
| 2.1. Spermium .....                                 | 3     |
| 2.1.1. Spermiumun oluşumu .....                     | 3     |
| 2.1.2. Seminal plazma .....                         | 6     |
| 2.1.3. Spermiumun yapısı .....                      | 7     |
| 2.2. İnfertilite.....                               | 8     |
| 2.2.1.İnfertilitenin tanımı .....                   | 8     |
| 2.2.2.Erkek hastalarda infertilite nedenleri .....  | 8     |
| 2.2.3.Varikosel .....                               | 9     |
| 2.3.Semen Analizi .....                             | 12    |
| 2.3.1. Semen örneğinin alınması .....               | 12    |
| 2.3.2. İlk makroskopik değerlendirme .....          | 13    |
| 2.3.3.İlk mikroskopik değerlendirme .....           | 14    |
| 2.3.4. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi ..... | 16    |
| 2.3.5. Sperm vitalite değerlendirilmesi .....       | 22    |

|                                                   | <b>Sayfa</b> |
|---------------------------------------------------|--------------|
| 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER .....                       | 25           |
| 3.1.Araştırma Yöntemi.....                        | 25           |
| 3.2. Semen Analizi .....                          | 25           |
| 3.3. Makroskopik Değerlendirme .....              | 26           |
| 3.4. Mikroskopik Değerlendirme. ....              | 26           |
| 3.5. Sperm Morfolojisi Değerlendirilmesi .....    | 27           |
| 3.5.1 Diff-Quick testi boyama prosedürü.....      | 27           |
| 3.6.Sperm Vitalitesi Değerlendirilmesi.....       | 27           |
| 3.6.1 Eosin-nigrosin testi boyama prosedürü ..... | 28           |
| 3.7.Grupların Karşılaştırılması.....              | 28           |
| 3.8.İstatistiksel Analiz.....                     | 28           |
| 4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....                      | 31           |
| 5. TARTIŞMA.....                                  | 39           |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....                         | 47           |
| KAYNAKLAR .....                                   | 49           |
| EKLER.....                                        | 57           |
| Ek-1: Etik Kurul onay formu .....                 | 58           |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                    | 60           |

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge                                                                                      | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Çizelge 2.1. İnfertilite Nedenleri .....                                                     | 9     |
| Çizelge 2.2. Semen parametrelerinin normal değerleri .....                                   | 12    |
| Çizelge 2.3. Spermogramdaki ortalama yüzdeler arasındaki kabul edilebilir farklılıklar ..... | 20    |
| Çizelge 2.4. MAI ve TZI'ne göre çiftlerin fertilite durumuna göre indeks puanları .....      | 21    |
| Çizelge 2.5. Çoklu sperm defekti indekslerinin örneklerle hesaplanması .....                 | 22    |
| Çizelge 4.1. Grupların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi .....                        | 31    |
| Çizelge 4.2. Grupların Spermogram Parametrelerinin Karşılaştırılması .....                   | 32    |
| Çizelge 4.3. Grupların Morfoloji ve Vitalite Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....        | 33    |
| Çizelge 4.4. Gruplar Arası Morfoloji ve Vitalite Parametrelerinin Karşılaştırılması .....    | 36    |
| Çizelge 4.5. Gruplar Arası Sperm Morfoloji ve Vitalite Parametrelerinin Korelasyonu .....    | 38    |

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil                                                                                            | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 2.1. Primordial germ hücrelerin migrasyonu .....                                           | 3     |
| Şekil 2.2. Spermatogenez aşamaları .....                                                         | 4     |
| Şekil 2.3. Geç spermatidin başının sertoli hücre sitoplazması ile çevrelenmiş<br>görüntüsü ..... | 5     |
| Şekil 2.4. Spermiogenez aşamaları .....                                                          | 6     |
| Şekil 2.5. Spermiumun şematik görüntüsü .....                                                    | 7     |
| Şekil 2.6. İnsan spermatozoasının anormal formlarının şematik resmi .....                        | 18    |

## RESİMLERİN LİSTESİ

| Resim                                                                                                                                                                    | Sayfa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Resim 4.1. Eosin/Nigrosin boyasıyla grup 1’deki hastanın canlı ve cansız spermlerin gösterilmesi(x100) a: canlı sperm; b: ölü sperm .....                                | 34    |
| Resim 4.2. Eosin/Nigrosin boyasıyla grup 3’teki hastanın canlı ve cansız spermlerin gösterilmesi(x40) a: canlı sperm; b: ölü sperm .....                                 | 35    |
| Resim 4.3. Diff-Quick testiyle grup 2’deki hastanın sperm boyun ve kuyruk defektlerinin gösterilmesi(x100) a: boyun defekti; b: kuyruk defekti.....                      | 36    |
| Resim 4.4. Diff-Quick testiyle grup 3’teki hastanın sperm baş, boyun ve kuyruk defektlerinin gösterilmesi(x100) a: boyun defekti; b: kuyruk defekti; c baş defekti ..... | 37    |
| Resim 4.5 Diff-Quick testiyle grup 3’teki hastanın sperm baş ve boyun defektlerinin gösterilmesi(x100) a: baş defekti; b: anormal rezidüel sitoplazma .....              | 38    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| Kısaltmalar   | Açıklama                                 |
|---------------|------------------------------------------|
| <b>ARS</b>    | : Aşırı Rezidüel Sitoplazma              |
| <b>ASA</b>    | : Antisperm Antikor                      |
| <b>ASRM</b>   | : Amerika Üreme Tıbbı Derneği            |
| <b>CI</b>     | : Güven Aralığı                          |
| <b>CRISPs</b> | : Sisteinden Zengin Sekretuar Proteinler |
| <b>EAA</b>    | : Eğri Altında Kalan Alan                |
| <b>EAU</b>    | : Avrupa Üroloji Birliği                 |
| <b>Fn-2</b>   | : Protein Taşıyan Fibronektin Tip 2      |
| <b>HOST</b>   | : Hipoozmotik şişme testi                |
| <b>ICSI</b>   | : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection      |
| <b>IUI</b>    | : Intrauterin İnseminasyon               |
| <b>IVF</b>    | : In-Vitro Fertilisation                 |
| <b>MAR</b>    | : Mikst Antiglobulin Reaksiyon           |
| <b>RKÇ</b>    | : Randeomize kontrollü Çalışma           |
| <b>VKİ</b>    | : Vücut Kitle İndeksi                    |
| <b>WHO</b>    | : World Health Organization              |
| <b>YÜT</b>    | : Yardımcı Üreme Teknikleri              |

## 1. GİRİŞ

İnfertilitenin tanımı Amerika Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından; düzenli, korunmasız ilişkilere rağmen 12 ay içinde gebelik görülmemesi şeklinde tanımlanmıştır. Normal çiftlerin korunmasız ilişkiyle 6 ay içinde %60-75'inin; 1 yılda %90'ının gebe kalabileceği gösterilmiştir [1]. Eski çalışmalarda infertilite olgularının %30-40'ının hem erkek hem de kadın faktörlü olduğu; %20'sinin tek başına erkek faktörlü olduğu şeklindeydi [2]. Daha sonra yapılan çalışmalarda infertilitenin tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen, erkek faktörünün infertilitede %50'den fazla rolü olduğu gösterilmiştir [3].

Erkeklerde primer ve sekonder infertilitenin en sık sebebi varikoseldir. Varikosel; gonadal venlerdeki yetersiz valv mekanizmasından dolayı ayakta dururken testiküler venlerdeki geri akımla venlerin kıvrılması sonucu oluşur. Sol testiküler venin sol renal vene açılı girişi sonucunda oluşan türbülant akımdan dolayı varikosel sol tarafta daha fazla görülmektedir [4].

İleri derecede düşük motilite varlığında nekrospermi veya ölü sperm hücrelerinin varlığı akla gelmektedir. Bu durumda sperm vitalite testi yapılması gerekir [5]. Vitalite testinde Eozin/Nigrosin veya hipoozmotik şişme testi kullanılabilir. Hipoozmotik şişme testi canlı spermin hücre membranının intakt olması prensibine dayanmaktadır. Sperm hipoozmotik sıvıya maruz kaldığında canlı hücrelerin içine su dolar ve sperm kuyruğunda kıvrılma meydana gelir. Canlı olmayan ve hücre membranı fonksiyon göstermeyen spermelerde osmotik gradient oluşmayacağı için bu durum görülmez. Bu test özellikle kriyoprezervasyon yapılmış numunelerde, in-vitro fertilizasyon (IVF) veya intra-sitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) için kullanılabilecek canlı spermin saptanmasında yararlıdır. Eosin/Nigrosin testinde ise hücre membranı sağlam olan canlı sperm, boyayı almayacak ve boyanmadan kalacaktır. Bu test hareketsiz spermi nekrospermiden ayırt etmede yararlıdır [6].

Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi; subjektif özellik taşıdığı için standardizasyonu en zor olan sperm parametresidir. Morfoloji değerlendirmesinin gebeliğin gerçekleşmesinde prediktif değeri yüksek olduğu için infertil erkeğin değerlendirilmesinde büyük öneme

sahiptir. Sperm morfolojisini değerlendirmede en sık Kruger kriterleri ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanılır. Teratozoospermisi olan erkek hastada infertilitenin düzeltilebilir nedeni saptanmamışsa; çiftler intrauterin inseminasyondan (IUI) ziyade, IVF veya ICSI'a yönlendirilebilir. Sperm morfolojisini saptamak çocuk sahibi olmak isteyen bireylerin sorununu çözmede belirleyici rol oynamaktadır [7].

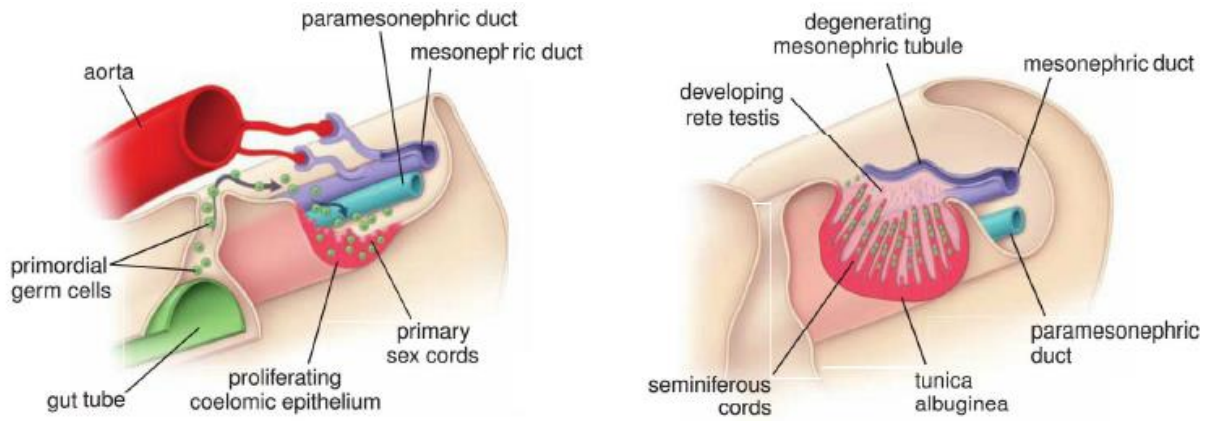
Çalışmamızda varikozel dereceleri arasındaki sperm vitalite ve morfoloji farklılığını Eosin/Nigrosin boyası ve Diff - Quick testiyle değerlendirdik. Varikozel dereceleri arasındaki canlılık ve morfoloji farklılığının belirlenmesini amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Spermium

#### 2.1.1. Spermiumun oluşumu

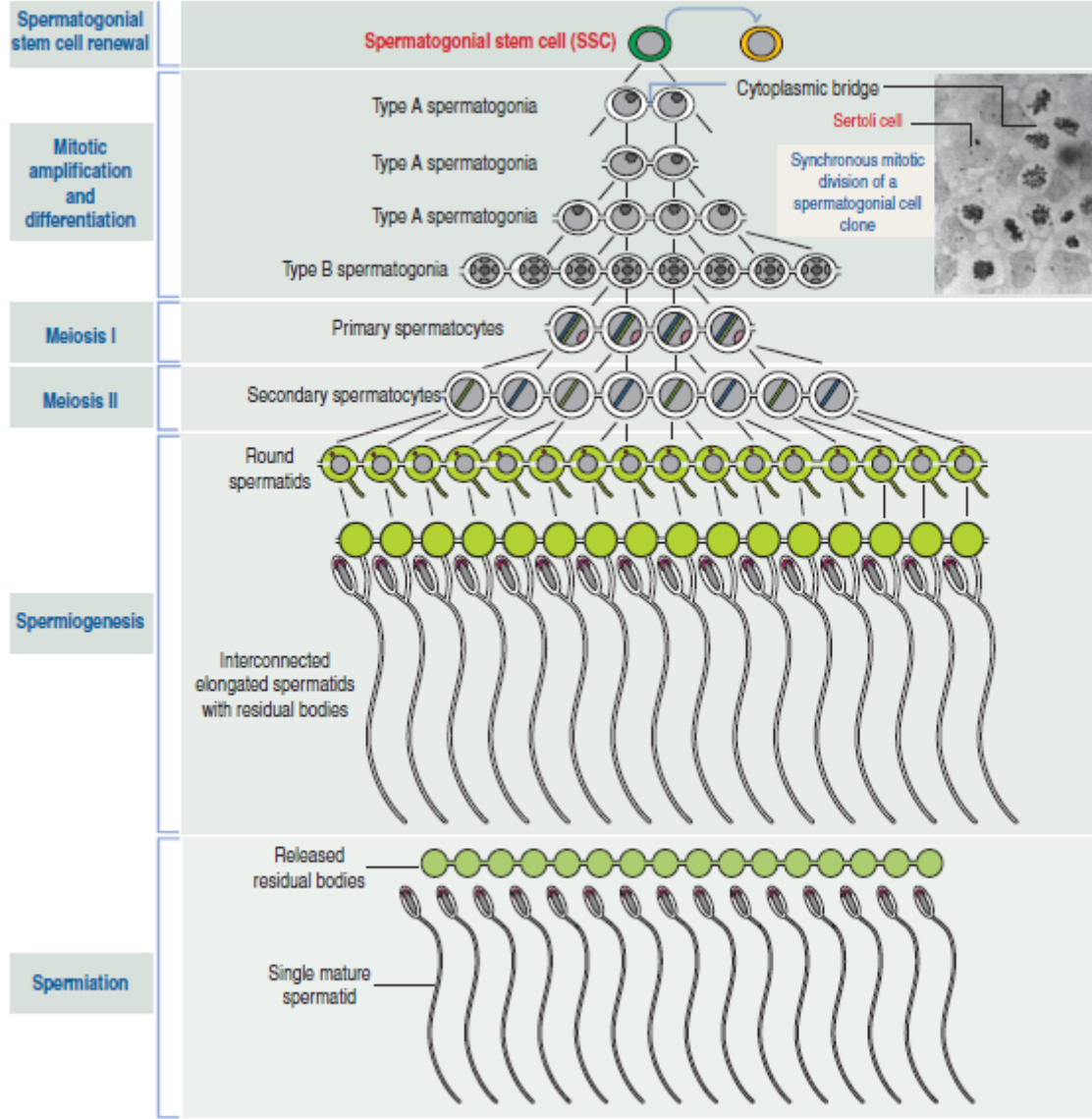
Primordial germ hücreleri gelişimin 2. haftasında embriyonik ektodermden (epiblast) gelişir. Daha sonra epiblasttan ayrılır ve ameboit hareketlerle yolk sac'ın ekstraembriyonik yapılarına göç eder. İlk olarak embriyonun kaudal bölgesinde bulunan ekstraembriyonik mezodermden görülürler. Daha sonra yolk sac'ın endoderminde görülürler. Dördüncü hafta boyunca yolk sac'tan gelişmekte olan gonadlara doğru migrasyon olur. Beşinci haftanın sonunda migrasyon tamamlanır. Şekil 2.1'de primordial germ hücrelerinin migrasyonu gösterilmiştir [8].



Şekil 2.1. Primordial germ hücrelerin migrasyonu [8]

Spermatogenez spermatogoniumların spermatozoa haline gelmesidir. Spermatogenez pubertede başlar. Puberte başlamadan önce seks kordonlarının içi boşalarak seminifer tübülleri meydana getirir. Spermium testislerdeki seminifer tübüllerde üretilir. Spermatogonial kök hücrelerden düzenli aralıklarla ayrılan tip A spermatogonial hücreler kısıtlı sayıdaki mitotik bölünmeler sonucunda tip B spermatogonium hücrelerini meydana getirirler. Tip B spermatogoniumların bölünmesiyle de primer spermatosit oluşur. Primer spermatositler yaklaşık 22 gün süren profaz evresinin ardından 1. mayoz bölünmesini tamamlayarak sekonder spermatosite dönüşürler. Bu hücrelerden mayozun 2. bölünme

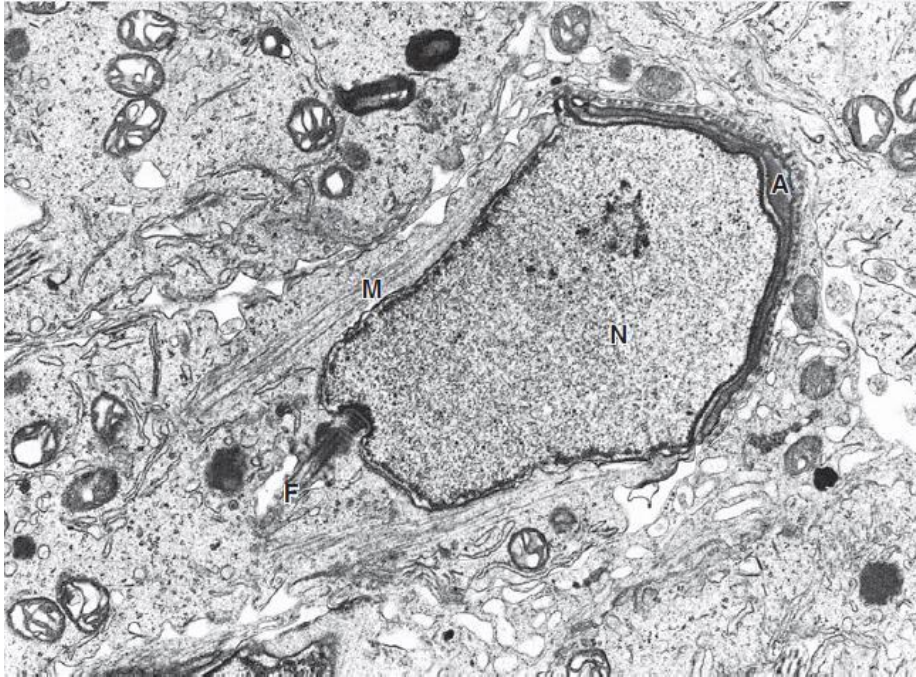
sonunda 23 haploid kromozom içeren spermatidler meydana gelir [9]. Şekil 2.2’de spermatogenezin aşamaları gösterilmiştir [10].



Şekil 2.2. Spermatogenez aşamaları [10]

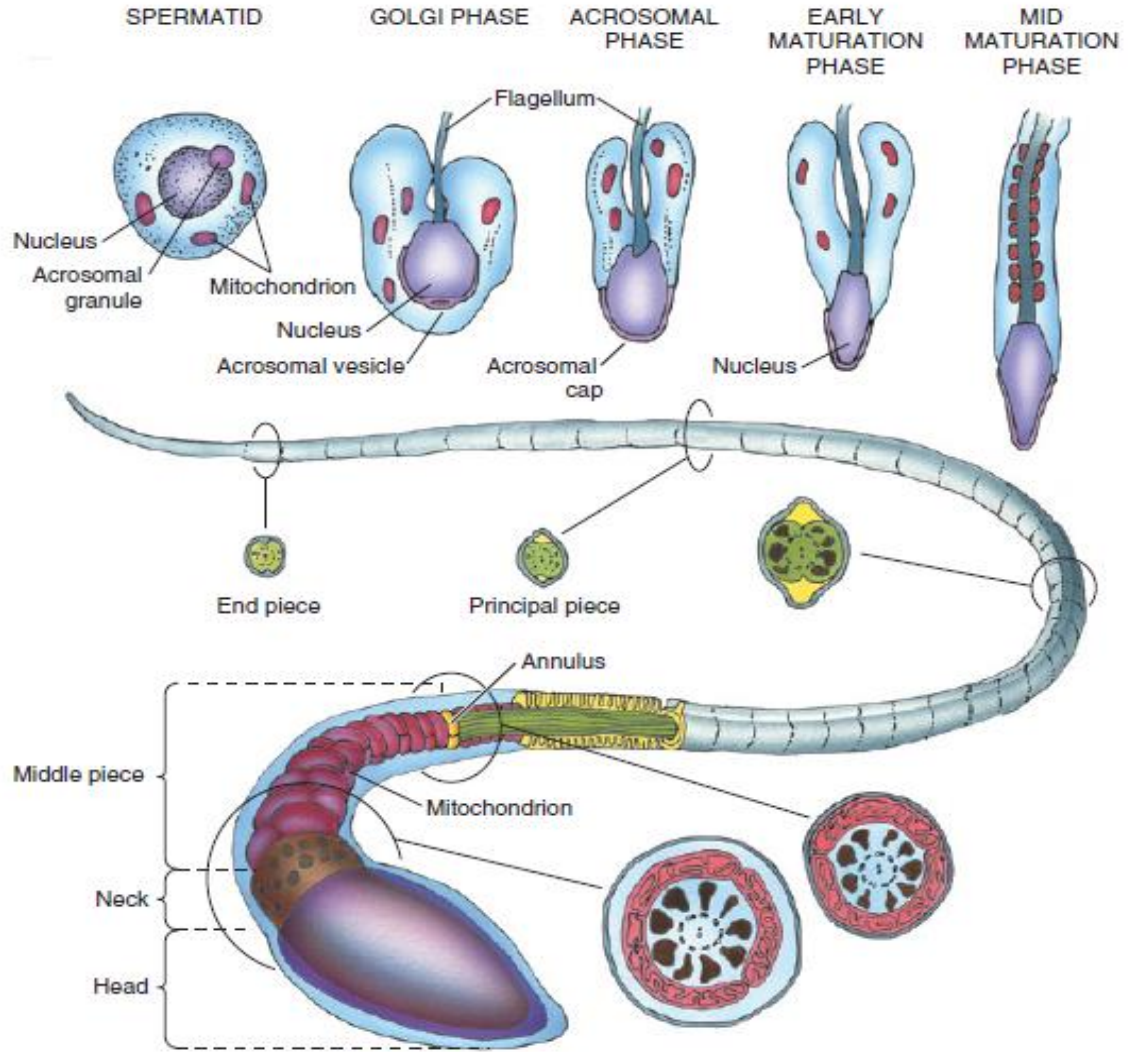
Spermatidlerin spermatozoalara dönüşüm sürecine spermiogenez adı verilir. Spermiogenez sürecinde; akrozom oluşur, çekirdek yoğunlaşır, boyun, orta parça ve kuyruk gelişir. Spermatogoniumun olgun bir spermatozoa haline gelene kadar yaklaşık 74 gün geçer [9]. Spermiogenez; golgi aşaması, kap aşaması, akrozomal faz ve maturasyon aşaması olmak üzere dört aşamadan oluşur. Spermiogenezin golgi fazı sırasında granüllü endoplazmik retikulum üzerinde hidrolitik enzimler oluşur. Oluşan enzimler golgi aygıtında modifiye edilerek membrana bağlı preakrozomal granüller olarak paketlenir. Akrozomal vezikül

nükleer zarfla temas eder ve ona bağlanarak spermatozonun ön kutbu oluşur. Kap fazı sırasında akrozomal vezikül boyutu artar ve çekirdek akrozomun zarı tarafından kısmen çevrenir. Vezikül boyutu genişledikçe akrozom adını alır. Akrozomal fazda hücre çekirdeği yoğunlaşır, hücrenin boyu uzar ve mitokondrisi yer değiştirir. Mikrotübüller bir araya gelerek manşeti oluşturur. Manşet; spermatidin uzamasına yardımcı olur. Uzayan sitoplazma kuyruk aksoneminin mikrotübüllerine ulaştığında manşet mikrotübülleri ayırır. Ayrılan mikrotübüllerin yerinde yüzük şeklinde, elektron içeriği açısından yoğun spermatozonun orta ve ana parçası meydana gelir. Spermatozon kuyruğunun orta parçasının aksoneminin çevresinde mitokondriyal kılıf oluşur. Şekil 2.3'te spermiyogenez sırasında geç spermatidin başının sertoli hücre sitoplazması ile çevrenmiş görüntüsü gösterilmiştir [11].



Şekil 2.3. Geç spermatidin başının sertoli hücre sitoplazması ile çevrenmiş görüntüsü[11]

Matürasyon aşamasında spermatid sitoplazmasının atılması gerçekleşir. Fazla sitoplazma atıldıkça spermatozoalar tek tek büyük hücresel kitleden ayrılır. Sitoplazmik kalıntılar Sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Sitoplazmadan ayrılan spermatozoalar seminifer tübülün lümenine geçiş yapar. Bu aşamaya spermiyasyon adı verilir. Spermiyogenez süreci sonunda oluşan spermatozoa hareketsizdir. Spermatozoa epididimdeyken motilite yeteneği kazanır. Spermatozoa kapasitasyona dişi üreme sistemine girdikten sonra spermatozoa kapasitif hale gelir[12]. Şekil 2.4'te spermiyogenez aşamaları gösterilmiştir [12].



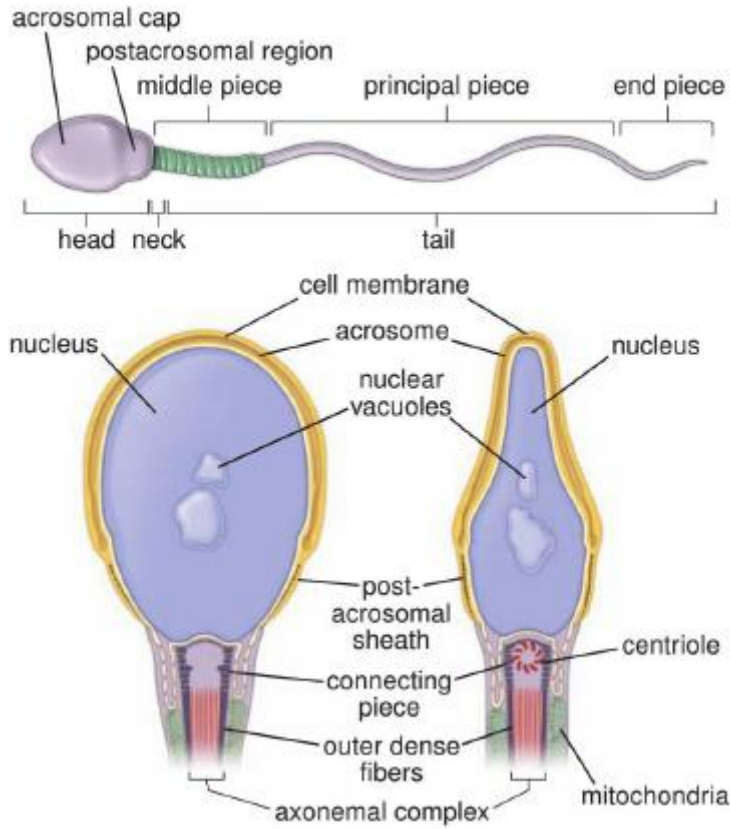
Şekil 2.4. Spermiogenez aşamaları [12]

### 2.1.2. Seminal plazma

Seminal plazma spermatozoonların canlılığını sürdürmesini ve taşınması sağlayan bir ortamdır. Seminal plazmadaki sitokinler, kemokinler ve immüoglobulinleri de içine alan çok sayıda immün regülatör içermektedir. Bu regülatörler erkek gametlerine karşı dışının immün toleransını arttırmaktadır [13]. Seminal plazmanın majör proteinleri; spermadhezinler, sisteinden zengin sekretuar proteinler (CRISPs) ve protein taşıyan fibronektin tip 2 (Fn-2) modülleri olmak üzere üç ana gruptan oluşur. Spermadhezinler spermatozoanın plazma membranına bağlanarak membran stabilizasyonunu sağlanmasında, kapasitasyonda ve spermatozoanın zona ile etkileşiminde rol alırlar [14].

### 2.1.3. Spermiumun yapısı

Olgun insan spermatoozonu baş, orta parça ve kuyruk kısımlarından oluşur. Spermatozoon yaklaşık olarak 60  $\mu\text{m}$  uzunluğundadır. Baş kısmı 4,5  $\mu\text{m}$  uzunluğundadır ve baş kısmında ileri derecede küçülmüş kromatine sahip çekirdek ve ovuma penetrasyonu kolaylaştıran akrozomdan bulunur [15]. Boyun kısmında proksimal sentriol ve bağlantı parçası bulunur. Boyun kısmı baş ve kuyruk arasındaki bağlantıyı sağlar. Kuyruk kısmı esas parça, orta parça ve son parçadan oluşur [16]. Orta parça kuyruğun en proksimal bölümüdür; periferinde yoğun fiberlerle çevrili 9 çiftli ve merkezinde 2 adet tekli mikrotübül düzenine sahip aksonem içerir [17]. Esas parça kuyruğun orta kısmındadır ve fibröz kılıfa sahiptir. Son parça kuyruğun en distal bölümüdür, aksonemal yapılar ve fibröz kılıf içerir [18]. Şekil 2.5'te spermiumun şematik görüntüsü gösterilmiştir [8].



Şekil 2.5. Spermiumun şematik görüntüsü [8]

## **2.2 İnfertilite**

### **2.2.1. İnfertilitenin tanımı**

İnfertilite WHO tarafından “cinsel olarak aktif ve kontraseptif yöntemi kullanmayan bir çiftin bir yıl içinde spontan hamileliği sağlayamaması” şeklinde tanımlanmaktadır [19]. Çiftlerin yaklaşık %15'i bir yıl içinde hamileliğe ulaşamamakta ve infertilite için tıbbi tedavi aramaktadır. Sekiz çiftten biri birinci çocuğa gebe kalmaya çalışırken, altı çiftten biri ikinci çocuğa hamile kalmaya çalışmaktadırlar. Çocuğu olmayan çiftlerin %50'sinde anormal sperm parametreleri olan erkek kaynaklı infertilite saptanmıştır [20].

### **2.2.2. Erkek hastalarda infertilite nedenleri**

Erkek infertilitesi; doğuştan veya edinilmiş ürogenital anormallikler, ürogenital sistem enfeksiyonları, artmış skrotal sıcaklık (varikoselin bir sonucu olarak), endokrin bozukluklar, genetik anormallikler veya immünolojik faktörlerden kaynaklanabilir [21]. Erkek hastaların % 30-40'ında fizik muayenesinin, endokrin, genetik ve biyokimyasal laboratuvar testlerinin normal olduğu ve infertiliteyi etkileyen hastalık öyküsü olmadığı için infertilite sebebi bulunamamıştır (idiopatik erkek infertilitesi). İdiopatik erkek infertilitesinin tanısında semen analizi ile spermiyogramdaki patolojik bulgular ortaya çıkarılabilir (Çizelge2.1) [22].

Çizelge 2.1. İnfertilite Nedenleri [22]

| Tanı                                     | Toplam Hasta Sayısı<br>(n = 12 945)(%) | Azospermik<br>Hasta Sayısı<br>(n = 1 446) (%) |
|------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Nedeni Bilinen İnfertil Hastalar         | 42,6                                   | 42,6                                          |
| İnmemiş Testis                           | 8,4                                    | 17,2                                          |
| Varikosel                                | 14,8                                   | 10,9                                          |
| Sperm Otoantikör                         | 3,9                                    | -                                             |
| Testis Tümörü                            | 1,2                                    | 2,8                                           |
| Diğer                                    | 5                                      | 1,2                                           |
| İdiyopatik İnfertilite                   | 30                                     | 13,3                                          |
| Hipogonadizm                             | 10,1                                   | 16,4                                          |
| Klinefelter Sendromu (47, XXY)           | 2,6                                    | 13,7                                          |
| XX Kromozomlu Erkek                      | 0,1                                    | 0,6                                           |
| İdiyopatik Primer Hipogonadizm           | 2,3                                    | 0,8                                           |
| Sekonder (Hipogonadotropik) Hipogonadizm | 1,6                                    | 1,9                                           |
| Kallmann Sendromu                        | 0,3                                    | 0,5                                           |
| İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm | 0,4                                    | 0,4                                           |
| Hipofiz Cerrahisi Sonrası Rezidü         | <0,1                                   | 0,3                                           |
| Geç Başlangıçlı Hipogonadizm             | 2,1                                    | -                                             |
| Geç Başlangıçlı Puberte                  | 1,4                                    | -                                             |
| Diğerleri                                | 0,8                                    | 0,8                                           |
| Sistemik Hastalık                        | 2,2                                    | 0,5                                           |
| Malign Hastalığa Bağlı Kriyoprezervasyon | 7,8                                    | 12,5                                          |
| Testis Tümörü                            | 5                                      | 4,3                                           |
| Lenfoma                                  | 1,5                                    | 4,6                                           |
| Lösemi                                   | 0,7                                    | 2,2                                           |
| Sarkom                                   | 0,6                                    | 0,9                                           |
| Ereksiyon/Ekejülasyon Sorunları          | 2,4                                    | -                                             |
| Obstrüksiyon                             | 2,2                                    | 10,3                                          |
| Vazektomi                                | 0,9                                    | 5,3                                           |
| Kistik Fibrozis                          | 0,5                                    | 3,0                                           |
| Diğer                                    | 0,8                                    | 1,9                                           |

İnfertil çiftlerin iki yıllık takibinde gebelik oranı %27'dir. İnfertilitenin primer nedeninin oligozoospermi olduğu gösterilmiştir [23]. Nedeni bilinen infertilite etyolojileri arasında en fazla yüzdeye (%14,8) sahip olan varikoseldir.

### 2.2.3. Varikosel

Varikosel pleksus pampiniformis ve internal spermatik venin dilatasyonu sonucunda intravasküler kanın testise doğru reflüsü sonucunda oluşur. Sol tarafta daha fazla görülür.

Sol testiküler venin, sol renal vene açılı girişi sonucunda türbülant akımdan dolayı sol tarafta daha fazla görüldüğü düşünülmektedir. Etyolojisinde gonadal venlerde yetersiz valv mekanizması olmasıyla ayakta dururken testiküler venlerdeki geri akımla venlerin kıvrılması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Braedel ve diğerleri varikoseli olan 659 erkeğe retrograd venografi tetkiki yapıldığında hastaların % 73'ünün venöz valvlerinin bulunmadığını göstermişlerdir [4]. Kapakçıklar olmasına rağmen oluşan venöz kollaterallerdeki kan akımı gonadal venöz sisteme reflü olarak varikosele neden olabilir [24].

Varikoselin hayvanlarda ve insanlarda zamanla artış gösteren testis hasarına yol açtığı bilinmektedir [25]. Varikosele bağlı spermatogenez bozulmasında ana teoriler venöz göllenmeyle intraskrotal sıcaklık artışı ve venöz dönüş yer alır. Varikoseli olan oligospermik hastalarda intratestiküler sıcaklığın 0,78°C daha fazla olduğu gösterilmiştir [26]. Saypol ve diğerleri deneysel ortamda tek taraflı varikosele oluşturulan hayvanlardaki incelemelerinde spermatogenezde bozulma ve testiküler ısının her iki testiste de artışa neden olduğunu tespit etmiştir. İntraskrotal ısı artışıyla ejakülattaki sperm kalitesinde bozulma olduğu gösterilmiştir [27]. Green ve diğerleri deneysel olarak varikosele oluşturulan hayvan modelinde varikoselin intraskrotal ısı artışına neden olduğunu ve varikoselektomi sonrasında intraskrotal ısının normal seviyeye döndüğünü göstermiştir [28]. İntratestiküler sıcaklık arttığında leydig hücrelerinde testosteron sentezini bozulur, sertoli hücrelerinde androjen bağlayıcı protein ve inhibin salınımı azalır, seminifer tübüllerde ve leydig hücrelerinde nükleer DNA ve RNA bağlayıcı proteinlerde termal hasar oluşur ve germinal hücre membranlarında hasarlanma meydana gelir [29].

Shafik ve diğerleri varikoselektomi yapılan 60 hastayı içeren çalışmada, ameliyat sonrasında hastaların % 88'inde intratestiküler venöz basınç değerlerinde azalma olduğunu göstermiştir [30]. İntratestiküler basınçta artış, testis sıcaklığında artma ve venöz göllenme sonucunda sperm sayısında, hareketliliğinde azalma ve morfolojisinde bozulma meydana gelir [31].

#### Varikosel tanı:

Varikosel yetişkin erkeklerin % 11,7' sinde fiziksel bir anormallikle bulgu vermekte; %25,4'ünde anormal semen analizine neden olmaktadır [32]. Tanı fizik muayene ve

görüntüleme yöntemleri ile birlikte konur. Varikosel derecelendirmesi 1970 yılında Dubin ve Amelar tarafından yapılmıştır [33]:

- Derece (grade) I: Varikosel sadece valsalva manevrası ile spermatik kordda venöz dilatasyon/geri akım palpe edilebilmektedir.
- Derece (grade) II: Varikosel gözle görülmeyip dinlenme anında ve normal solunumda palpasyonla spermatik kordaki ven dilatasyonu palpe edilebilmektedir.
- Derece (grade) III: Varikosel dinlenme anında ve normal solunumda gözle venöz dilatasyon görülebilmektedir.

Fizik muayenede inspeksiyonla görülemeyen ya da palpasyonla hissedilemeyen; USG ile valsalva manevrası sırasında plexus pampiniformislerdeki dilatasyonun görülmesiyle alınan tanıya subklinik varikosel denir.

#### Varikosel tedavi:

Varikosel tedavisinde dilate gonadal venler bağlanır ya da oklude edilir. Cerrahi ligasyon subinguinal, inguial veya retroperitoneal olarak yapılırken; embolizasyon radyolojik bir işlemdir. Erkek fertilitesindeki azalmayla varikosel arasındaki kesin ilişki bilinmemektedir, ancak Agarwal ve diğerlerinin yayınladığı bir meta-analizde, varikosektomi sonrasında semen analizinde iyileşme olduğu gösterilmiştir [34].

Subklinik varikoseli olan hastalarda varikosektominin endikasyonu yapılan çalışmalarla belirlenmeye çalışılmıştır. Meta-analizlerde varikosektominin obstrüktif olmayan azospermik hastalardan sadece klinik varikoseli olan hastaların semen parametrelerini anlamlı şekilde geliştirdiğini gösterilmiştir [35]. Yamamoto ve diğerlerinin yayınladığı randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'da, subklinik varikoseli olan erkeklerde varikosektominin spontan gebelik olasılığını arttırmada etkisiz olduğu tespit edilmiştir [36]. Bu çalışmanın aksine Cochrane derlemesinde, açıklanamayan subfertilitesi olan çiftlerde varikosel tedavisinin spontan gebelik şansını artırabileceği bildirilmiştir. Beş RKÇ'nın alt grup analizine göre klinik varikoseli olan oligozoospermik erkeklerde tedavinin gözlem grubuna göre sperm parametrelerinde 2,39 (% 95 CI 1,56-3,66) kat üstün olduğu gösterilmiştir [37].

Varikoselin yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısına etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Kirby ve diğerlerinin yayınladığı meta-analize göre oligozoospermik erkeklere varikoselektomi yapılmasının YÜT'nin sonuçlarını iyileştirebileceği bildirilmiştir [38].

### 2.3. Semen Analizi

Sperm parametrelerindeki bozulmalar hastalara tedavi yaklaşımında büyük önem taşımaktadır. İnfertilite şikayetiyle başvuran erkeğin değerlendirilmesinde semenin uygun şekilde incelenmesi önemli role sahiptir. Temel sperm analizi pahalı olmayan ve erkek infertilitesinin araştırılmasında anamnez ve fizik muayeneden sonra ilk yapılan tetkiktir. Semen analiziyle spermatozoanın sayısı, seminal plazmanın ve sperm dışı hücrelerin özellikleri gibi parametreler değerlendirilebilir. Çizelge 2.2.'de semen parametrelerinin normal değerleri görülmektedir [39].

Çizelge 2.2. Semen parametrelerinin normal değerleri [39]

| Parametreler                                | Referans Alt Limiti (Aralığı) |
|---------------------------------------------|-------------------------------|
| Semen hacmi (mL)                            | 1,5 (1,4-1,7)                 |
| Toplam sperm sayısı( $10^6$ /ejekülat)      | 39 (33-46)                    |
| Sperm konsantrasyonu ( $10^6$ /mL)          | 15 (12-16)                    |
| Toplam hareketlilik (PH + NH)               | 40 (38-42)                    |
| Progresif hareketlilik (PR, %)              | 32 (31-34)                    |
| Vitalite (canlı spermatozoa, %)             | 58 (55-63)                    |
| Sperm morfoloji (%)                         | 4 (3-4)                       |
| pH                                          | > 7,2                         |
| Peroksidaz pozitif lökositler ( $10^6$ /mL) | < 1                           |
| MAR testi (%)                               | < 50                          |
| Immunobead testi (%)                        | < 50                          |
| Semendeki çinko ( $\mu$ mol/ ejakülat)      | $\geq 2,4$                    |
| Semendeki fruktoz ( $\mu$ mol/ ejakülat)    | $\geq 13$                     |
| Semendeki nötral glukozidaz (mU/ ejakülat)  | $\leq 20$                     |

#### 2.3.1.Semen örneğinin alınması

Sperm toplama öncesinde cinsel perhiz süresinin 2-7 gün olması gereklidir. İki farklı semen örneği en az bir hafta arayla incelenmelidir [21]. Cinsel perhiz süresi uzadıkça sperm konsantrasyonu %25'e kadar artabildiği için perhiz süresi uzatılabilir [40]. Kayganlaştırıcı kullanımından motilite sonuçlarını değiştirebileceği için kullanılmamalıdır.

Hastaların klinik ortamında yapılan mastürbasyonla sperm toplaması önerilmelidir. Glans ve korpus penis, ıslak kağıt mendille silinmeli; temizlikte sabun kullanılmamalıdır. Mastürbasyon sonrası spesimen temiz vesterilbir kaba alınmalıdır [41]. Bazı hastalarda ereksiyon ve ejakülasyon problemi yaşanabilir. İşlemden 30 - 60 dakika önce fosfodiesteraz 5 inhibitörü oral olarak verilerek ereksiyon sorununa yardımcı olunabilir. Vakum ereksiyon cihazları penis etrafında basınç farkına sebep olur ve korpusları kanla doldurarak ereksiyonu sağlamada kullanılabilir. Spinal kord hasar seviyesi T8 ve üzerinde olan hastalarda vibrasyonla stimülasyon kullanılabilir [42].

Semen sıvısının likefaksiyonuna ve karışmasına yardımcı olmak için 37 C'de inkübatör kullanılabilir. Semen örneği laboratuvara alındıktan sonraki 1 saat içinde incelenmelidir. İki saat sonunda motilite anlamlı olarak azalır ve bu süreden sonra serbest radikal aktivitesi arttığı için motilite progresif olarak bozulur. Semen analizindeki özellikler makroskopik ve mikroskopik olmak üzere iki grupta incelenebilir.

### **2.3.2.İlk makroskopik değerlendirme**

Makroskopik olarak standart semen analizinde koagülasyon, likefaksiyon, görünüm, hacim, viskozite ve pH değerlendirilir.

- a) Görünüm: normal insan semeni kirli beyaz ile sarı-yeşil arası renge sahip bir sıvıdır. İdrarla kontaminasyon durumunda semen sıvısının rengi sarıya döner. Üretral kanaması olan hastalarda pembe renkte olabilirken, sarılık hastalarında sarımsı renkte görülebilir.
- b) Likefaksiyon: spermatozoa ejakülasyon zamanına kadar prostat sekresyonları, seminal veziküller, bulboüretral bezler ve diğer aksesuar bezler içinde beklerken çökelti oluşturur. Spesimen likefaksiyon süresi ortalama 30 dakikadır. Bilateral konjenital vaz deferensi olmayan hastalarda semen çökelti oluşturmaz ve genellikle asidiktir. Likefaksiyon, prostat tarafından salgılanan proteolitik bir enzim olan fibrinolizin tarafından kolaylaştırılır. Uzamış bir likefaksiyona azalmış prostatik sekresyonlar veya ejakülatuar kanal obstrüksiyonu neden olabilir.
- c) Viskozite: örneğin sıvı durumunu tanımlamaktadır. Semen örneğini, pipet yardımıyla bir taşıyıcı kaba damlatmak ve bu esnada oluşan ipliksi uzantının

boyunu tespit edilerek ölçülür. Artmış viskozitede sperm hareketi bozulduğu için genellikle infertilite ile ilişkilidir.

- d) Koagülasyon: oda sıcaklığında ilk 20 dakikada koagülasyon olur.
- e) pH: normal aralığı 7,2-8'dir. Belirleyiciliğini seminal veziküllerin ve prostatın sekresyonları oluşturur. Seminal vezikül sekresyonları alkali olduğu için, azoospermik hastalarda asidik pH saptanması, konjenital vaz yokluğu ile birlikte görülen seminal vezikül hipoplazisini düşündürür.
- f) Hacim: semen hacmi 2-4 mL arasında olmalıdır. Bu değerlerin dışında olması durumunda retrograd ejakülasyon, kısa seksüel aralıklar ya da uzun süreli seksüel yoksunluk düşünülür [43].

### 2.3.3. İlk mikroskopik değerlendirme

Sperm sayısı, konsantrasyonu, motilitesi ve vitalitesi tespit edilir. Bu amaçla çeşitli sayım kameraları mevcuttur (Makler, Neubauer). Mikroskopik değerlendirme bir damla semenin lam ve lamel arasına konularak ıslak yayma oluşturulması ve 100x büyütme altında incelenmesi ile başlar.

- a) Aglütinasyon: Sperm dışı yapılara sperm adezyonu (non-spesifik aglutinasyon) aksesuar bezlerin enfeksiyonuyla ilişkili olabilir. Spermilere adezyon (spesifik aglutinasyon) anti-sperm antikorlardan kaynaklı olabilir. Spermatozoa aglütinasyon oranının % 10-15 olması antisperm antikor (ASA) varlığını gösterir. ASA; sperm motilitesini azaltır ve spermatozoanın servikal mukusa penetrasyonunu engeller. Aglütinasyon saptandığı takdirde semen kültürü ve antikor değerlendirmesi yapılması gerekir.
- b) Sayım ve konsantrasyon: Oligospermi değerlendirmesine başlamadan önce cinsel perhiz süresinden ve örneğin kurallara uygun olarak toplandığından emin olunmalıdır. Sperm sayımı için bölünmüş yapılı çoklu hazneler kullanılır. Normal sperm konsantrasyonu, 15 milyon sperm/mL ve üzeri olarak tanımlanır. Toplam sperm sayısı uygun tedavi seçiminde yol göstericidir. Polispermi anormal olarak artmış sperm konsantrasyonudur. Cinsel perhiz süresinin uzamasına bağlı olarak görülebilir ve bu spermilerin kalitesi genellikle kötüdür. Azoospermi sperm konsantrasyonunun 5 milyon sperm/mL'den daha az olması durumudur. Anormal spermatogenez, ejakülatuar disfonksiyon veya ejakülatör obstruksiyonu sonucu azoospermi görülebilir. Oligospermi sperm konsantrasyonunun 15 milyon

sperm/mL'den daha az olması durumudur. Oligospermi saptandığında spermelerin motilitesi ve morfoloji düzeyleri önem kazanır. Ağır oligospermi ve azospermi durumlarında hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Y kromozomunda fokal mikrodelesyon varlığında spermatogenez bozulabilir ve testis biyopsisiyle sperm elde etme şansı düşer. Doğacak çocuğun kalıtsal olarak etkileneceği için Y mikrodelesyonu ve karyotip analiziyle hastanın anormal sperm parametrelerinin etyolojisine yönelik araştırma yapılması önerilir [44].

- c) Motilite: Spermatozoanın fonksiyonel yönünün en önemli belirteci olarak kabul edilir. Sperm motilitesi, aksonemin normal olarak geliştiğinin ve epididimdeki maturasyonun yeterli olduğunun göstergesidir. Astenospermi sperm motilitesinin WHO kılavuzuna göre eşik değerlerinin altında olması durumudur. Sperm motilitesinin progresif hareketlilik sınırı % 32 (31-34), progresif ve non-progresif hareketlilik sınırlarının toplamı %40'tır [39]. Varikosel, uzamış cinsel perhiz süresi, genital trakt enfeksiyonu ve parsiyel duktus obstruksiyonu astenosperminin organik sebeplerindendir. Kayganlaştırıcı, spermisit veya kauçuk kondom kullanımı gibi nedenlere bağlı astenospermi oluşabilir. Spermatozoalarda %5-10'dan daha düşük motilite olması; nekrospermi veya aksonemin dynein kollarının eksikliği gibi ultrastrüktürel defektlere bağlı olabilir [5].
- d) Vitalite: İleriye doğru hareketli spermilerin % 40'tan az olduğu sperm örneklerinde vitalitenin değerlendirilmesi gereklidir. Canlı hücrelerin yüzdesi normalde hareketli spermilerin yüzdesinden daha fazladır. Ölü hücrelerin yüzdesi hareketsiz spermatozoa yüzdesini geçmemesi gerektiği için, bu test motilite değerlendirmesinin doğruluğunu kontrol edebilir. Semen numunesi likefiye olur olmaz spermilerin canlılık derecesi 30. dakikada değerlendirilmelidir. Ancak ısı değişikliklerinin veya dehidratasyonun sperm vitalitesi üzerine etkilerini sınırlandırmak için vitalite değerlendirmesi ejakülasyondan sonraki 1 saatigeçmemelidir [39]. Motilite %5-10 arasında olduğunda nekrospermi olabileceği için vitalite testi önerilmektedir [5]. En sık kullanılan vitalite testi; Eozin Y ile boyama sonrasında yapılan Nigrosin karşı boyamasıdır. Sperm kuyruğu ile sperm başı arasındaki kontrastı artırmak ve baş ve kuyruğun fark edilmelerini kolaylaştırmak için nigrosin kullanılır. Bu yöntemle lamalar yeniden değerlendirilebilir ve kalite kontrolü amacıyla lamalar saklanabilir. Hücre membranı sağlam olan canlı sperm, boyayı almayacak ve boyanmadan kalacaktır. Hücre membranı sağlam olmayan spermier boyayı alarak pembe-kırmızı renkte olacaktır.

Hipoozmotik şişme testi (HOST) sperm vitalitesini değerlendirmede alternatif bir metoddur [39]. Eosin /Nigrosin testi gibi canlı spermin hücre membranının sağlam olması prensibine dayanmaktadır. Spermiler hipo-ozmotik sıvıya maruz kaldığında 5. dakikada canlı hücrelerin içine su dolar ve ve flagellaların tümü 30 dakika içinde stabilize olur. Fonksiyonel hücre membranı olmayan spermelerde osmotik gradient oluşmadığı için bu durum görülmez. Bu test hareketli sperm saptanmadığı durumlarda, kriyoprezervasyon yapılmış örneklerde, IVF veya ICSI için kullanılabilecek örneklerde canlı spermin saptanmasında faydalıdır [6].

- e) Morfoloji: Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi subjektif olduğu için standardizasyonu en zor olan parametredir. Gebeliğin anlamlı bir belirleyicisi olabileceği için morfoloji değerlendirmesinde ve infertil erkeğin değerlendirilmesinde öneme sahiptir. Sperm morfolojisini değerlendirmek üzere en sık WHO ve Kruger kriterleri kullanılır. Teratozoospermi; varikosel, ateş ve stres gibi birçok faktöre bağlı ortaya çıkabilir. Spermatogenezi etkileyen bazı ilaçlar da morfolojik bozukluklara yol açabilir. Teratozoospermisi olan ve WHO kriterlerine göre sperm normal morfoloji %15'in altında olan çiftlerde; erkek infertilitesinin düzeltilebilir nedenlerinden biri saptanmamışsa hastalar IVF ve ICSI'a yönlendirilebilirler. ICSI'un yapılabilmesi için sadece bir adet morfolojik ve fonksiyonel olarak normal spermatozoa yeterlidir [7].

#### **2.3.4.Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi**

##### Normal sperm morfolojisinin sınıflandırılması:

Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi; spermatozoadaki anormalliklerin yerleşim yerinin kaydedilmesiyle yapılır. Normal sperm sayısının ejakülattaki toplam sperm sayısına oranının referans alt sınırı % 4'tür (5. yüzdelerde % 95 CI: 3.0–4.0) [45-47].

Sperm; bir baş, boyun, orta parça, ana parça ve son parçadan oluşur. Son parçayı ışık mikroskopuyla değerlendirmek zor olduğu için mikroskop altında sperm hücresinin bir baş ve kuyruktan oluştuğu düşünülebilir. Spermin normal kabul edilebilmesi için baş ve kuyruğunun normal olması gerekir.

Baş; düzgün sınırlı ve genellikle oval şekillidir. Sperm başının ortalama uzunluğu 4,1  $\mu\text{m}$  (3,7–4,7), ortalama genişliği 2,8  $\mu\text{m}$  (2,5–3,2), ortalama uzunluğunun genişliğe oranı 1,5'tir (1,3–1,8). Başın % 40–70'ini kaplayan akrozom bölgesi olmalıdır. Akrozom bölgesinde büyük vakuol olmamalı veya akrozom bölgesi iki küçük vakuolden fazlasını içermemelidir. Vakuoller sperm başının % 20'sinden fazla alanını kaplamamalıdır. Post-akrozomal bölgede vakuol bulunmamalıdır. Belirgin derecede anormal olmadıkça sperm başının şekli boyutlarından daha önemlidir. Sperm başlarını ayırt etmede oküler mikrometre kullanılabilir [48].

Orta parça; ince, düzgün sınırlı ve sperm başıyla aynı uzunlukta olmalıdır. Orta parça ile sperm başının ana eksenleri aynı hizada olmalıdır. Spermatozoanın orta parçasının ortalama uzunluğu 4  $\mu\text{m}$  (3,3–5,2), ortalama genişliği 0,6  $\mu\text{m}$ 'dir (0,5–0,7). Orta parça sperm başının üçte birinden daha fazla alanı işgal ederse rezidüel sitoplazmayla ilgili bir anomali olduğu düşünülür [49].

Sitoplazmik damlacıklar spermatozoanın orta parçasındaki membrana bağlı keseciklerdir. Fonksiyonel insan sperminin normal bileşenleridir. Şiştiklerinde sperm orta parçasına kadar uzanabilir [50-51].

Ana parça; orta parçadan ince ve yaklaşık 45  $\mu\text{m}$  uzunluktadır. Uzunluğu boyunca aynı genişlikte olmalıdır. Kuyruk kendi üstüne doğru halka şeklinde kıvrılabilir. Kıvrımlı, >360° kıvrılmış sarmal kuyruklar epididim işlev bozukluğundan kaynaklanabilir [52].

#### Anormal sperm morfolojisinin sınıflandırılması:

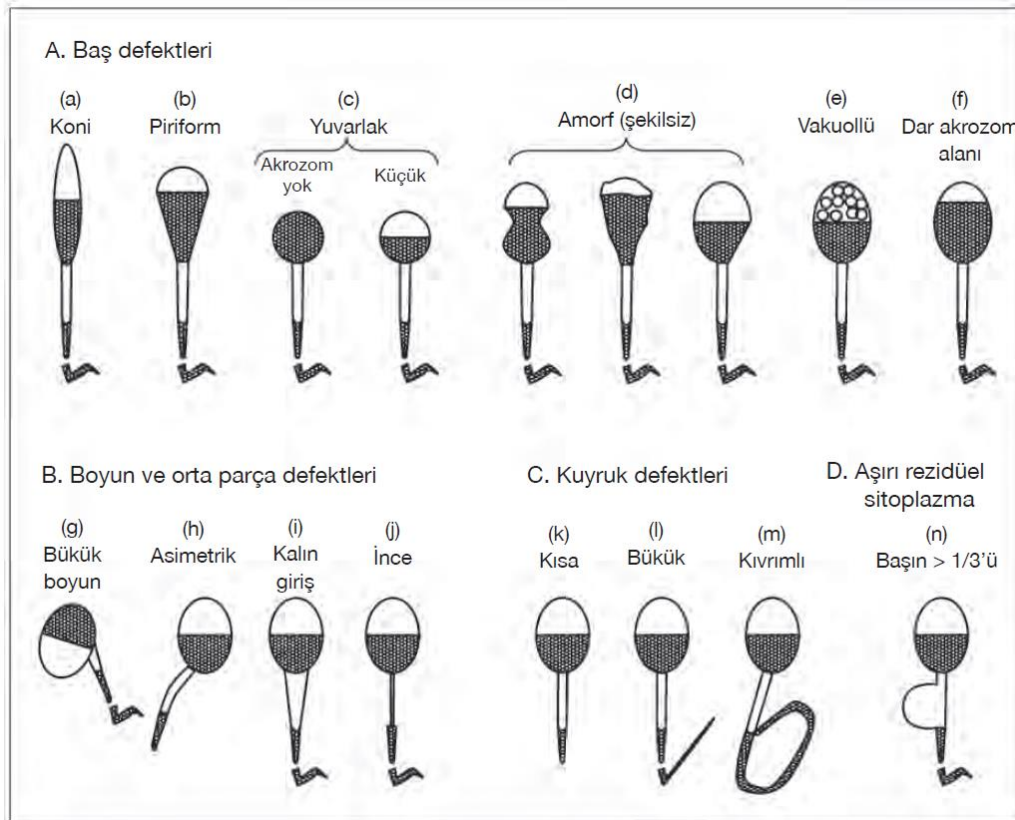
Spermatogenezdeki bozukluk ve bazı epididim patolojileri anormal şekilli sperm oluşumuna neden olur. Anormal spermlerin fertilizasyon potansiyeli düşüktür. Morfolojideki bozukluklar genellikle birden çok faktörün etkisine bağlı oluşur. Morfolojideki bozukluklar yapılan çalışmalarda yapısal kromozom anormallikleri, anöploidi, DNA yıkım sürecinin artış ve immatür kromatin insidansındaki artışla ilişkilendirilmiştir [53-54].

Baş defektleri: başın büyük veya küçük, çift, yuvarlak, armut şeklinde, sivri, vakuollü, küçük veya geniş akrozom alanlara sahip (baş alanının < % 40 veya > % 70'ini işgal etmiş)

ya da amorf şekilde olmasıdır. Sperm başında boyanmamış vakuollü alanların başın %20'sinden fazlasını işgal etmiş olması, ikiden fazla vakuol olması ya da post-akrozomal bölgede vakuoller olması durumunda anormal olarak değerlendirilir.

Boyun ve orta parça defektleri; kalın veya düzensiz şekil, orta parçanın başa asimmetrik bağlanması, keskin açılı şekilde kendi üzerine kıvrılması ve anormal derecede ince olması durumlarıdır.

Ana parça defektleri: kısa, birden fazla sayıda, keskin açılı kıvrımlar, düzensiz genişlikte olması durumlarıdır [49]. Şekil 2.1'de insan spermatozoasının anormal formları şematize edilmiştir [55].



Şekil 2.6. İnsan spermatozoasının anormal formlarının şematik resmi [55]

### Diff-Quick testi boyama prosedürü:

Diff-Quick hızlı boyama kiti içinde; fiksatif reaktifi (metanol içinde çözünmüş triarilmetan boyası), 1. boyama çözeltisi (eozinofilik ksanten) ve 2. boyama çözeltisi (bazofilik tiazin) bulunur.

- Semen sürüntüsünün havada fiksasyonu sağlanır.
- Tüm aşamalarda lamaları emici filtre kâğıdı üzerine dikerek fazla çözelti akıtılır.
- Lamalar metanol tespit çözeltisi için her saniye batırılıp çıkarılarak 10 saniye tutulur.
- Lamalar art arda 1. ve 2. boyama çözeltisine 5'er saniye batırılır.
- Distile su içinde fazla boyayı atmak için 1 dakika boyunca batırılarak fazla çözelti emici filtre kâğıdına akıtılır.
- Arka plan çok boyandıysa, semen numunesinden yeni örnek yıkanarak lama alınmalı ve boyanmalıdır.

### Yayma preperatında normal sperm morfolojisinin değerlendirmesi:

Sperm morfolojisini değerlendirirken belli spermilerin subjektif seçiminden kaçınmak için lamın sistematik olarak seçilen birkaç alanında morfolojik değerlendirme yapılmalıdır. Lam; immersiyon yağ objektifi, aydınlık alan oküleriyle 100x büyütmede incelenmelidir. Kabul edilebilir bir örneklem hatası sağlamak için aynı numuneden alınan 2 örnekte en az 200 sperm değerlendirilmelidir. İki bağımsız değerlendirmedeki normal morfolojik formların ortalamaları ve normal formların yüzdeleri arasındaki farklılık hesaplanır. İki örneğin ortalama değerindeki yüzdeler arasındaki fark kabul edilebilir düzeydeyse normal morfolojik formlara ait olduğuna karar verilir. Farklılık çok yüksekse, aynı lamlar tekrar değerlendirilmelidir. Çizelge 2.3'te spermiogramların ortalama değeri ve kabul edilebilir fark düzeyi gösterilmiştir [55].

Sperm konsantrasyonunu değerlendirirken başı ve kuyruğu olan spermier değerlendirilmeli; immatür germ (yuvarlak) hücreler değerlendirmeye alınmamalıdır. Karelerin kenarına başını yaslamış spermier ve birbirleri üzerine binmiş spermier değerlendirilmemelidir [55].

Çizelge 2.3. Spermogramdaki ortalama yüzdelere arasındaki kabul edilebilir farklılıklar[55]

| Ortalama (%) | Kabul edilebilir farklılık | Ortalama (%) | Kabul edilebilir farklılık |
|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|
| 0            | 1                          | 66-76        | 9                          |
| 1            | 2                          | 77-83        | 8                          |
| 2            | 3                          | 84-88        | 7                          |
| 3-4          | 4                          | 89-92        | 6                          |
| 5-7          | 5                          | 93-95        | 5                          |
| 8-11         | 6                          | 96-97        | 4                          |
| 12-16        | 7                          | 98           | 3                          |
| 17-23        | 8                          | 99           | 2                          |
| 24-34        | 9                          | 100          | 1                          |
| 35-65        | 10                         |              |                            |

Yayma preparatında anormal sperm morfolojisinin değerlendirilmesi:

Spermin tüm anormal formlarını sayarken çok anahtarlı sayıcı kullanılabilir. Defektlerin niteliği baş, orta parça veya ana parçadefektleri ve aşırı miktarda rezidüel sitoplazma şeklinde kaydedilebilir. Bir anahtar normal, biri anormal ve dört anormal kategorinin her biri için bir anahtar kullanılabilir. Böyle her bir sperm ve anomali ayrı ayrı yalnızca bir kez sayılır. Dört yüz spermin son değerlendirmesinden normal ve anormal sperm yüzdesi ve her bir anormalliğin tipinin yüzdeleri elde edilebilir. Defekli olan spermelerin sayısının, toplam sperm sayısına bölünüp 100 ile çarpımıyla anormallik sınıflarının yüzdesi elde edilir [55].

Çoklu sperm defektlerinin göstergeleri:

Morfolojik açıdan anormal spermatozoalarda baş, orta veya ana parçanın kombinasyonları şeklinde birden fazla defekt görülebilir. Çok girişli sistemde değerlendirilen sperm sayısına göre anormal spermelerin ortalama sayısı verilir. Çok girişli sistemde baş, orta parça ve ana parça anormalliklerinin kayıtlarından üç indeks elde edilebilir:

- Sperm deformitesi indeksi (SDI)
- Çoklu anomaliler indeksi (MAI)
- Teratozoospermi indeksi (TZI)

MAI ve TZI'lerinin in vivo fertilizasyonla; SDI'nin IVF'la korele olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda bu indekslerin bazı patolojik durumların değerlendirmesinde de yararlı olabileceği WHO tarafından önerilmiştir [48] [56-59].

#### Çoklu morfolojik defekt indekslerinin hesaplanması:

Her anormal spermatozon; baş, orta ve ana parça ile ARS açısından değerlendirilir.

- MAI; her anormal spermatozon için ortalama anomali sayısını ifade eder. Hesaplamaya baş, orta parça ve ana parça anomaliler dahil edilir.
- TZI; MAI'ye benzerdir. Her anormal sperm için baş, orta parça, ana parça ve aşırı miktarda rezidüel sitoplazma için birer tane olmak üzere en fazla 4 defekt sayılarak hesaplanır.
- SDI; defektli sperm sayısının toplam sperm sayısına bölünmesiyle elde edilir. Birkaç baş anomali kategorisi, ancak bir orta ve ana parça defektini hesaba katar. Çizelge 2.4'te çiftlerin fertilite durumuna göre MAI ve TZI değerleri; Çizelge 2.5'te çoklu giriş hesaplamaya göre 3 indeks arasındaki farklar gösterilmiştir [55].

Çizelge 2.4. MAI ve TZI'ne göre çiftlerin fertilite durumuna göre indeks puanları [55]

|                | İnfertil çiftler |          | Fertil çiftler |          |
|----------------|------------------|----------|----------------|----------|
|                | MAI [60]         | TZI [48] | MAI [61]       | TZI [48] |
| Ortalama       | 1,94             | 1,81     | 1,58           | 1,51     |
| Standart Sapma | 0,37             | 0,3      | 0,2            | 0,2      |
| Minimum        | 1,12             | 1,26     | 1,04           | 1,17     |
| Maksimum       | 3,9              | 2,64     | 2,38           | 2,07     |
| Toplam         | 4900             | 103      | 994            | 107      |

Çizelge 2.5. Çoklu sperm defekti indekslerinin örneklerle hesaplanması [55]

|                                                                                                        | MAI           | TZI           | SDI              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|------------------|
| Maksimal değer                                                                                         |               | 4             | 3                |
| Payda                                                                                                  | anormal sperm | anormal sperm | spermilerin tümü |
| (A) Sayılan sperm (n)                                                                                  |               |               |                  |
| Normal sperm (N)                                                                                       |               |               |                  |
| Normal sperm (%)                                                                                       |               |               |                  |
| (B) Defekli sperm sayısı (200–46)                                                                      |               |               |                  |
| (1) Baş defektlerinin (MAI, SDI) veya $\geq 1$ baş defekti olan spermilerin sayısı (TZI)               |               |               |                  |
| (2) Orta parça defektleri (MAI) veya $\geq 1$ orta parça defektine sahip spermilerin sayısı (TZI, SDI) |               |               |                  |
| (3) Ana parça defektleri (MAI) veya $\geq 1$ ana parça defekti olan spermilerin sayısı (TZI, SDI)      |               |               |                  |
| (4) Aşırı miktarda rezidüel sitoplazmalı spermilerin sayısı                                            |               |               |                  |
| (C) Defektlerin toplamı MAI: $(1)+(2)+(3) = (C)$                                                       |               |               |                  |
| (D) Defektlerin toplamı TZI, SDI: $(1)+(2)+(3)+(4) = (D)$                                              |               |               |                  |
| İndeksin hesaplanması                                                                                  | C/B           | D/B           | D/A              |

### 2.3.5.Sperm vitalite değerlendirilmesi

Spermilerin canlılık derecesi hücre membranlarının bütünlüğüyle değerlendirilir. İleriye doğru hareketli spermilerin % 40'tan az olduğu örneklerde vitalitenin değerlendirilmesi özellikle önemlidir. Canlı hücrelerin yüzdesi normalde hareketli spermilerin yüzdesini geçmektedir. Ölü hücrelerin yüzdesinin hareketsiz spermatozoa yüzdesini geçmemesi gerektiğinden vitalite testi motilite değerlendirmesinin doğruluğunu kontrol edebilir.

Canlı spermilerin yüzdesi eosin/nigrosin boyasıyla spermilerin boyayı tutmaması veya HOST'yle sağlam membranlı hücrelerin belirlenmesiyle değerlendirilir. Hücre membranına penetre olmayan boyaların hücre içine girmesine izin vermesi, o hücrelerin ölü olduğunu gösterir. HOST'nde yalnızca membranları sağlam olan canlı hücreler hipotonik sıvı içinde şişecektir.

Spermilerin canlılık derecesi semen numunesi sıvılaşır sıvılaşmaz tercihen 30. dakikada değerlendirilmelidir. Sperm vitalitesi üzerine dehidratasyonun veya ısı değişikliklerinin zararlı etkilerini sınırlandırmak için ejakülasyondan sonraki 1 saat içinde değerlendirme tamamlanmalıdır. Sperm hareketliliği ve canlılığı aynı semen numunesinde birlikte değerlendirilmelidir. Canlı olmayan ve hareketsiz olan spermier epididim patolojisine

işaret edebilir [62-63]. Canlı, ancak hareketsiz hücrelerin olması sperm kuyruğunda yapısal kusurların göstergesi olabilir [64].

#### Eosin–nigrosin boyasıyla sperm vitalite testi:

Eosin-nigrosin ile boyama tekniği tek aşamalıdır. Tek başına eosin ile de vitalite değerlendirilebilir; arka planla sperm başları arasındaki kontrastı arttırarak spermelerin fark edilmelerini kolaylaştırmak için nigrosin boyası kullanılmaktadır. Lamların yeniden değerlendirilebilmesi ve kalite kontrol amacıyla saklanması tekniğin avantajıdır.

Aydınlık alanlı optikte ölü spermelerin başı kırmızı veya koyu pembe renkte; canlı spermelerin başları beyaz renkte görünür. Hafif pembe başlı spermeler canlı olarak değerlendirilir. Boya yalnızca boyun bölgesiyle sınırlı ve başın geri kalan bölümü boyanmamışsa bu durum sızıntılı boyun membranının göstergesidir; bu durumda hücreler canlı hücreler kategorisinde değerlendirilmelidir [65].

#### Eosin nigrosin testi boyama ve değerlendirme prosedürü:

- Semen numunesini iyice karıştırılır.
- Semen numunesinden 50 µl örnek pipetle alınır ve eşdeğer hacimde eosin-nigrosin süspansiyonuyla test tüpü içinde karıştırılarak 30 saniye beklenir.
- Semen numunesini yeniden karıştırılır.
- Süspansiyondan 1 damla alarak, lam üzerine yayma preparatı hazırlanır ve havada kurumaya bırakılır.
- Kuruduktan hemen sonra incelenir.
- Aydınlık alanlı optik altında 40x büyütmede ve immersiyon yağıyla incelenir.
- Bir laboratuvar hücre sayıcısıyla, boyayı tutan ölü hücreler veya boya tutmamış canlı hücreler sayılır.
- Her iki eş örnekte, kabul edilebilir düzeyde düşük örneklem hatası sağlamak için 200 sperm değerlendirilmelidir.
- Lamlarda ikişer kez hazırlanan canlı hücrelerin ortalaması ve iki yüzde değer arasındaki farklılık hesaplanmalıdır.

- Yüzdeler arasındaki farklılık kabul edilebilir düzeylerde ise, canlı spermilerin ortalama yüzdesi kayıt formuna en yakın tamsayı şeklinde işlenmelidir. Farklılık çok yüksekse, aynı örnekten iki taze preparat hazırlanarak değerlendirme tekrarlanmalıdır.

Skorlama: Canlı hücrelerin referans alt oran değeri % 58'dir (5. yüzdelerde, % 95 CI 55–63) [55].

### 3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

#### 3.1. Araştırma Yöntemi

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'nun 06/02/2019 tarih ve 2019-02/196 numaralı onayı ile Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği'nde yapılan randomize prospektif çalışmadır. Çalışmamıza 01 Mart 2019 ile 01 Haziran 2019 tarihleri arasında inferitilite şikayetiyle başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 72 hasta dahil edildi.

Fizik muayenede valsalva manevrası ile spermatik kordda venöz dilatasyon/geri akım palpe edilen hastalar 1. derece; palpasyonla spermatik kordaki ven dilatasyonu hissedilen hastalar 2. derece ve inspeksiyonla venöz dilatasyon görülen hastalar 3. derece olarak değerlendirildi. Birinci derece olan varikozel hastaları grup 1, ikinci derece olan hastalar grup 2 ve üçüncü derece varikozel hastaları grup 3 içinde değerlendirildi. Varikozel tanısı alan hastaların spermiogram verileri üç grup arasında karşılaştırıldı.

Gönüllülerin çalışmaya alınma kriterleri; 18-65 yaş arası erkek, infertil olan gönüllü tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Gönüllülerin çalışmadan çıkarılma kriterleri; varikosektomi operasyonu öyküsü olan, sekonder infertilite öyküsü, 3 günden az veya 7 günden fazla cinsel perhiz öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.2. Semen Analizi

Semen numuneleri laboratuvar yakınındaki bir odada mastürbasyonla steril ve geniş ağızlı bir kaptan toplandı. Semen likefaksiyonu için 30 dakika beklenerek ejakülatlar değerlendirildi. Tüm olgulara makroskopik değerlendirme yapıldıktan sonra mikroskop ile sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi değerlendirildi. Sperm vitalitesini değerlendirmede Eosin / Nigrosin testi; sperm morfolojisini değerlendirmede Diff-Quick testi kullanıldı.

### 3.3. Makroskopik Değerlendirme

Semen örneği viskozitesinin semikantitatif olarak değerlendirilmesi için yaklaşık 1,5 mm çapında 5 mL kapasiteli pipet kullanıldı. Likefaksiyondan sonra ejakülat 5 mL' lik pipetle aspire edildi. Viskoziteyi değerlendirirken yerçekimiyle damlamaya bırakıldığında oluşan iplikçiğin boyu gözlemlendi. Geçerli viskozite 30 dakikalık likefaksiyon sonrasında 2 cm veya daha az viskoziteye sahip semen kabul edildi.

Örneklerde pH ölçümü pH kağıdı üzerine bir damla semenin damlatılması ile yapıldı. Semen volümü dereceli pipetle ölçülerek saptandı.

### 3.4.Mikroskopik Değerlendirme:

Faz kontrast mikroskobu(Leica)ile değerlendirme yapıldı. Sperm konsantrasyonu ve motil sperm yüzdesinin belirlenmesi için “Makler Sayım Kamarası“ kullanıldı.

Semen örnekleri 37° C 'de inkübatörde bekletildi. Motilite değerlendirmesi ejakülasyondan sonra 30- 60 dakika içinde oda sıcaklığında yapıldı. Sperm konsantrasyonu ve motil sperm yüzdesi WHO kriterlerine göre belirlendi. Toplam 200 sperm sayıldı.

Her bir spermin motilitesi hızlı ileri hareketli, yavaş ileri hareketli, yerinde hareketli ve hareketsiz (immotil) olmak üzere 4 kategoride sınıflandırıldı. Mikroskopta makler kamaradaki alanı lineer motilite ile geçen spermiler ileri hareketli olarak değerlendirildi. Lineer motilitesi olmayan spermilerle, lineer motilitesi olan spermilerin toplam yüzdesi ise toplam hareketlilik yüzdesi olarak belirlendi.

### 3.5. Sperm Morfolojisi Değerlendirilmesi

Sperm morfolojisinin değerlendirilmesinde Diff-Quick boyası kullanıldı. Toplam 72 olguya Diff- Quick boyama yöntemi ile normal sperm, baş anomalisi, boyun anomalisi, kuyruk anomalisive anormal rezidüel sitoplazma yüzdelerinin ortalaması hesaplandı. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesinde WHO kriterleri kullanıldı.

#### 3.5.1.Diff-quick testi boyama prosedürü

Diff-Quick hızlı boyama kiti içinde; fiksatif reaktifi, 1. boyama çözeltisi ve 2. boyama çözeltisi bulunmaktadır. Fiksatif reaktifi metanol içinde çözünmüş triarilmetan boyasıdır. Birinci boyama çözeltisinde eosin y'nin tamponlu çözeltisi, ikinci boyama çözelti içerisinde metilen mavisi ve azure A'dan oluşan tiazin çözeltisi bulunmaktadır.

- Semen numunesinden 50 µL örnek pipetle alındı. Lam üzerine yayma preparatı hazırlandı ve havada kurumaya bırakıldı
- Tüm aşamalarda lam emici filtre kâğıdı üzerine dikilerek fazla çözelti akıtıldı.
- Lam tespit çözeltisi içinde 10 saniye tutuldu.
- Lam art arda 1. ve 2. boyama çözeltisine 5'er saniye batırıldı.
- Distile su içinde fazla boyayı atmak için 1 dakika batırılarak fazla çözelti emici filtre kağıdına akıtıldı.

### 3.6. Sperm Vitalitesi Değerlendirilmesi

Sperm vitalite değerlendirilmesinde Eosin ve Nigrosin boyaları kullanıldı. Spermilerin canlılık derecesi semen numunesi sıvılaşır sıvılaşmaz 30.- 60. dakikalar arasında değerlendirildi. Toplam 72 olguya Eosin/Nigrosin boyama yöntemiyle canlı ve ölü spermilerin yüzdelerinin ortalaması hesaplandı. Sperm vitalite değerlendirilmesinde WHO kriterleri kullanıldı.

### 3.6.1.Eosin-nigrosin testi boyama prosedürü

- Semen numunesi iyice karıştırıldı.
- Semen numunesinden 50 µl örnek pipetle alındı ve eşdeğer hacimde eosin-nigrosin süspansiyonuyla test tüpü içinde karıştırılarak 30 saniye beklendi.
- Semen numunesi yeniden karıştırıldı.
- Süspansiyondan 1 damla alarak, lam üzerine yayma preparatı hazırlandı ve havada kurumaya bırakıldı.
- Kuruduktan hemen sonra preperat incelenmeye başlandı.
- Aydınlık alanlı optik altında 40x büyütmede ve immersiyon yağıyla incelendi.
- Boyayı tutan ölü hücreler veya boya tutmamış canlı hücreler sayıldı.
- Her iki eş örnekte, kabul edilebilir düzeyde düşük örneklem hatası sağlamak için 200 sperm değerlendirildi.
- Lamalarda ikişer kez hazırlanan canlı hücrelerin ortalaması ve iki yüzde değer arasındaki farklılık hesaplandı.
- Yüzdelere arasındaki farklılık kabul edilebilir düzeylerde ise, canlı spermilerin ortalama yüzdesi kayıt formuna en yakın tamsayı şeklinde işlendi. Farklılık çok yüksekse, aynı örnekten iki taze preparat hazırlanarak değerlendirme tekrarlandı.

### 3.7.Grupların Karşılaştırılması

Varikosel derecelerinin pH derecesi, viskozite özelliği, sperm motilite verileri kayıt formuna yazılarak kaydedildi. Morfoloji ve vitalite değerlendirilmesi sonrasında 3 gruptaki spermilerin canlılık oranları, normal sperm morfoloji yüzdesi, baş anomalisi, boyun anomalisi, kuyruk anomalileri ve anormal rezidüel sitoplazma verileri kayıt formuna yazılarak kaydedildi. Sperm morfoloji parametreleri TZI ve SDI ile hesaplanarak kayıt formuna kaydedildi.

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Örneklem büyüklüğü ve standart etki büyüklüğü hesaplanırken bu konu ile ilgili önceden yapılmış olan bir çalışmadaki (Chhabra T, Dalal S, Prakash S, Nara N, Bhatia C, Beniwal JP. Effect of varicocele on seminogram in patients with clinical varicocele. Int Surg J. 2018 May;5(5):1831-1837) değerler referans alınarak % 5 hata payı, % 80

güç ile standart etki büyüklüğü 0,48 olarak belirlenmiş olup çalışmaya 72 hasta alınması planlandı. Tüm veriler SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Çalışma kapsamında toplanan veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve çeyrekler arası fark (IQR) biçiminde özetlendi. Tüm veriler programa girildikten sonra öncelikle verilerin dağılımlarına Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normalite testi ile bakıldı. Normal dağılan veriler parametrik testler ile normal dağılmayan veriler ise non-parametrik (parametrik olmayan) testler ile değerlendirildi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde parametrik dağılanlar One-Way ANOVA ve Student t-test, non-parametrik dağılanlar ise Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. Gruplar arası korelasyonu analizde parametrik test ön şartları sağlandığında Pearson Korelasyon testi; sağlanmadığında Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Analiz sonuçlarında  $p < 0,05$  altında ise istatistiksel anlamlı kabul edildi.



#### 4.ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları grup 1’de  $29,5 \pm 5,97$ ; grup 2’de  $31,5 \pm 6,55$  ve grup 3’te  $27 \pm 6,78$  yılıdır. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,15$ ). Grup 1’deki hastaların vücut kitle indeksi (VKİ)  $25,46 \pm 1,97$ ; grup 2’deki hastaların  $24,99 \pm 2,27$  ve grup 3’teki hastaların VKİ’i  $25,74 \pm 2$  idi. Gruplar arasında VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,42$ ). Gruplardaki hastaların yaş ve VKİ arası ilişkiler Çizelge 4.1’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. Grupların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi

|      | Grup 1 (N:24)    | Grup 2 (N: 24)   | Grup 3 (N:24) | p - değeri |
|------|------------------|------------------|---------------|------------|
| Yaş  | $29,5 \pm 5,97$  | $31,5 \pm 6,55$  | $27 \pm 6,78$ | 0,15       |
| VKİ* | $25,46 \pm 1,97$ | $24,99 \pm 2,27$ | $25,74 \pm 2$ | 0,42       |

\*Student t-test ile; diğerleri Mann Whitney U tes ile analiz edildi

N: Hasta sayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi

$p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Hastaların spermiogram verileri değerlendirildiğinde grup 1’deki hastaların sperm hacmi  $3 \pm 1,47$  mL, grup 2’deki hastaların sperm hacmi  $4 \pm 1,67$  mL ve grup 3’teki hastaların sperm hacmi  $3 \pm 1,7$  mL olarak tespit edildi. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,18$ ). Hastaların spermlerinin likefaksiyon zamanları değerlendirildiğinde grup 1’deki hastaların  $30 \pm 6,88$  dk, grup 2’deki hastaların  $30 \pm 7,58$  dk ve grup 3’teki hastaların likefaksiyon zamanları  $30 \pm 3,8$  dk olarak tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,56$ ). Üç grubun pH değeri ortalaması 8’di ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 1$ ). Hastalar toplam sperm sayısı açısından değerlendirildiğinde grup 1’deki hastaların  $60 \pm 44,89$  milyon, grup 2 ‘deki hastaların  $40 \pm 64,88$  milyon ve grup 3 ‘teki hastaların toplam sperm sayıları  $25 \pm 43,59$  milyon olarak tespit edildi. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p= 0,09$ ). Hastaların sperm hareketlilik yüzdeleri yavaş ileri hareketli, hızlı ileri hareketli, yerinde hareketli ve hareketsiz olarak gruplar arasında ayrı ayrı değerlendirildi. Hızlı ileri hareketli sperm yüzdeleri grup 1’de  $\%30 \pm 12,97$ ; grup 2’de  $\%10 \pm 6,91$  ve grup 3’te  $\%5 \pm 6,19$  idi. Yavaş ileri hareketli sperm yüzdeleri grup 1’de  $\%30 \pm 11,22$ ; grup 2’de  $\%20 \pm 8,68$  ve grup 3’te  $\%10 \pm 7,29$  idi. Yerinde hareketli sperm yüzdeleri grup 1’de  $\%20 \pm 9,54$ ; grup 2’de  $\%25 \pm 10,37$  ve grup 3’te  $\%25 \pm 15,21$  idi. Hareketsiz sperm yüzdeleri grup 1’de  $\%10 \pm 16,99$ ; grup 2’de  $\%40 \pm 18,97$  ve grup 3’te

%55  $\pm$  18,99 idi. Hızlı ileri hareketli, yavaş ileri hareketli, ve hareketsiz spermilerin yüzdeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p= 0,001$ ). Yerinde hareketli sperm yüzdeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,64$ ). Gruplardaki hastaların spermiogram parametreleri arasındaki karşılaştırmalar Çizelge 4.2’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.2. Grupların Spermiogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

|                          | Grup 1<br>(N:24) | IQR  | Grup 2 (N:<br>24) | IQR  | Grup 3<br>(N:24) | IQ<br>R | p-<br>değeri |
|--------------------------|------------------|------|-------------------|------|------------------|---------|--------------|
| Hacim (mL)               | 3 $\pm$ 1,47     | 2    | 4 $\pm$ 1,67      | 1,7  | 3 $\pm$ 1,7      | 2       | 0,18         |
| Likefaksiyon (dk)        | 30 $\pm$ 6,88    | 10   | 30 $\pm$ 7,58     | 8    | 30 $\pm$ 3,8     | 0       | 0,56         |
| Ph                       | 8                | 0    | 8                 | 0    | 8                | 0       | 1            |
| Toplam Sperm Sayısı      | 60 $\pm$ 44,89   | 62,5 | 40 $\pm$ 64,88    | 79,7 | 25 $\pm$ 43,59   | 63      | 0,09         |
| Hızlı İleri Hareketli(%) | 30 $\pm$ 12,97   | 30   | 10 $\pm$ 6,91     | 10   | 5 $\pm$ 6,19     | 8       | <b>0,001</b> |
| Yavaş İleri Hareketli(%) | 30 $\pm$ 11,22   | 20   | 20 $\pm$ 8,68     | 18   | 10 $\pm$ 7,29    | 5       | <b>0,001</b> |
| Yerinde Hareketli(%)     | 20 $\pm$ 9,54    | 19   | 25 $\pm$ 10,37    | 10   | 25 $\pm$ 15,21   | 29      | 0,64         |
| Hareketsiz(%)            | 10 $\pm$ 16,99   | 20   | 40 $\pm$ 18,97    | 24   | 55 $\pm$ 18,99   | 31      | <b>0,001</b> |

Kruskal Wallis test ile istatistiksel analiz yapıldı

ARS: Anormal Rezidüel Sitoplazma; IQR: Interquartile Range; N: hasta sayısı

$p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Hastaların sperm morfolojileri ve vitaliteleri değerlendirildiğinde grup 1’deki hastaların sperm vitalite yüzdesi %80  $\pm$  13,26; grup 2’deki hastaların %60  $\pm$  14,21 ve grup 3’teki hastaların vitalitesi %60  $\pm$  15,48 olarak tespit edildi. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p= 0,004$ ). Şekil 4.1 ve 4.2’de Eosin/Nigrosin boyasıyla canlı ve cansız spermier gösterilmiştir. Normal morfolojiye sahip yüzdesinin grup 1’de %60  $\pm$  44,89; grup 2’de %40  $\pm$  64,88 ve grup 3’te %25  $\pm$  43,59 olduğu tespit edildi. Baş anomalisi açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1’de 87  $\pm$  22,16; grup 2’de 116  $\pm$  15,79 ve grup 3’teki 136  $\pm$  24,93 spermde baş anomalisi tespit edildi. Boyun anomalisi açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1’de 30  $\pm$  13,6; grup 2’de 46  $\pm$  12,77 ve grup 3’te 68  $\pm$  10,37 spermde boyun anomalisi tespit edildi. Kuyruk anomalisi açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1’de 6  $\pm$  4,75; grup 2’de 12  $\pm$  4,87 ve grup 3’te 46  $\pm$  10,9

spermde kuyruk anomalisi tespit edildi. Şekil 4.3, şekil 4.4 ve şekil 4.5'te Diff-Quick testiyle sperm boyun ve kuyruk defektlerinin gösterilmiştir. Gruplardaki ARS'sı olan sperm değerlendirildiğinde grup 1'de  $6 \pm 4,76$ ; grup 2'de  $12 \pm 4,35$  ve grup 3'te  $40 \pm 8,81$  spermde boyun anomalisi tespit edildi. TZI açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1'dekilerin TZI değerinin  $1,03 \pm 0,07$ ; grup 2'dekilerin  $1,09 \pm 0,08$  ve grup 3'tekilerin  $1,71 \pm 0,11$  olduğu tespit edildi. SDI açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1'dekilerin SDI değerinin  $0,66 \pm 0,21$ ; grup 2'dekilerin  $0,99 \pm 0,16$  ve grup 3'tekilerin  $1,64 \pm 0,17$  olduğu tespit edildi. Normal morfoloji yüzdesi, baş anomali sayısı, boyun anomali sayısı, kuyruk anomali sayısı, ARS'lı sperm sayısı, SDI ve TZI değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p = 0,001$ ). Gruplardaki hastaların spermiogram morfoloji parametreleri ve vitalite oranları arasındaki karşılaştırmalar Çizelge 4.3'te gösterilmektedir.

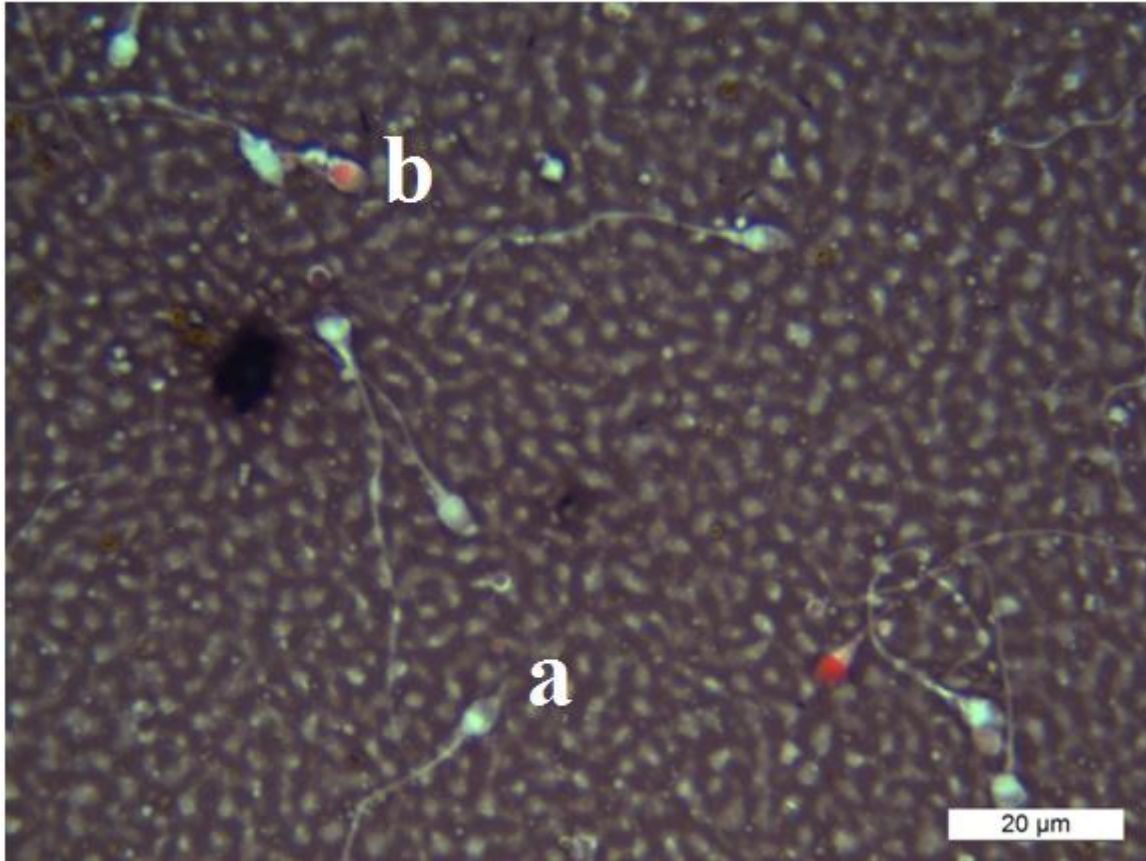
Çizelge 4.3.Grupların Morfoloji ve Vitalite Parametrelerinin Değerlendirilmesi

|                      | Grup 1 (N:24)   | IQR  | Grup 2(N: 24)   | IQR  | Grup 3 (N:24)   | IQR  | p - değeri   |
|----------------------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|--------------|
| Normal Morfoloji(%)  | $60 \pm 44,89$  | 23   | $40 \pm 64,88$  | 9    | $25 \pm 43,59$  | 7    | <b>0,001</b> |
| Baş Anomalisi (N)    | $87 \pm 22,16$  | 26   | $116 \pm 15,79$ | 23   | $136 \pm 24,93$ | 24   | <b>0,001</b> |
| Boyun Anomalisi (N)* | $30 \pm 13,6$   | 18   | $46 \pm 12,77$  | 17   | $68 \pm 10,37$  | 17   | <b>0,001</b> |
| Kuyruk Anomalisi (N) | $6 \pm 4,75$    | 5    | $12 \pm 4,87$   | 6    | $46 \pm 10,9$   | 8    | <b>0,001</b> |
| ARS (N)              | $6 \pm 4,76$    | 5    | $12 \pm 4,35$   | 5,5  | $40 \pm 8,81$   | 7    | <b>0,001</b> |
| TZI                  | $1,03 \pm 0,07$ | 0,08 | $1,09 \pm 0,08$ | 0,07 | $1,71 \pm 0,11$ | 0,13 | <b>0,001</b> |
| SDI                  | $0,66 \pm 0,21$ | 0,2  | $0,99 \pm 0,16$ | 0,17 | $1,64 \pm 0,17$ | 0,12 | <b>0,001</b> |
| Vitalite (%)         | $80 \pm 13,26$  | 10   | $60 \pm 14,21$  | 10   | $60 \pm 15,48$  | 10   | <b>0,004</b> |

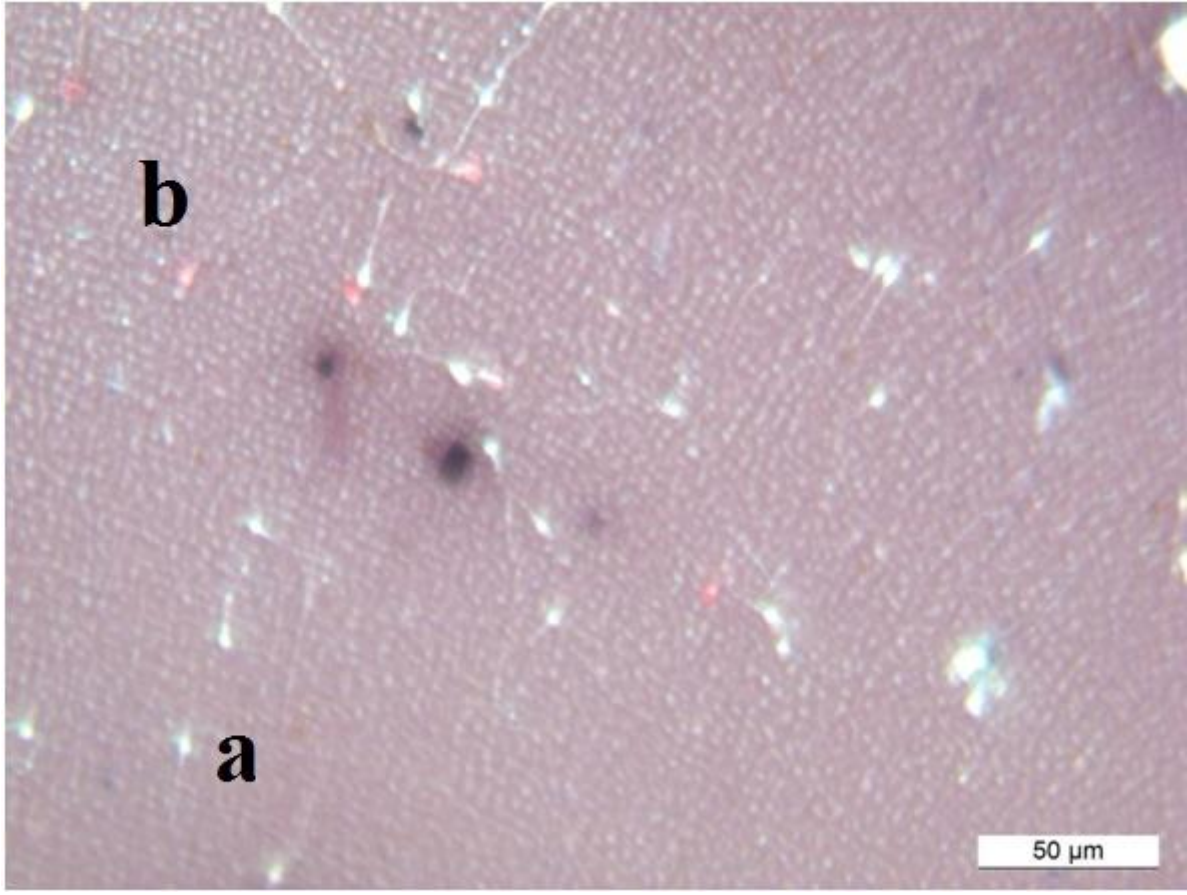
Kruskal Wallis test ile istatistiksel analiz yapıldı

ARS: Anormal Rezidüel Sitoplazma; IQR: Interquartile Range; N: hasta sayısı

$p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



Resim 4.1. Eosin/Nigrosin boyasıyla grup 1'deki hastanın canlı ve cansız spermilerin gösterilmesi(x100) a: canlı sperm; b: ölü sperm



Resim 4.2. Eosin/Nigrosin boyasıyla grup 3'teki hastanın canlı ve cansız spermilerin gösterilmesi(x40) a: canlı sperm; b: ölü sperm

Sperm morfoloji parametreleri ve vitalite oranları gruplar arasında ayrı ayrı değerlendirildi. Normal morfolojiye sahip sperm yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p= 0,001$ ). Baş anomali sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p= 0,001$ ). Kuyruk anomali sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla  $p= 0,001$ ,  $p= 0,001$  ve  $p= 0,008$ ). Anormal rezidüel sitoplazmaya sahip sperm sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p= 0,001$ ). TZI değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla  $p= 0,012$ ;  $p= 0,001$  ve  $p= 0,001$ ). SDI değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p= 0,001$ ). Sperm vitalite oranları açısından karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p= 0,001$  ve  $p= 0,002$ ). Grup 2

ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,6$ ). Gruplar arasındaki spermogram morfoloji parametreleri ve vitalite oranları arasındaki karşılaştırmalar Çizelge 4.4'te gösterilmektedir.

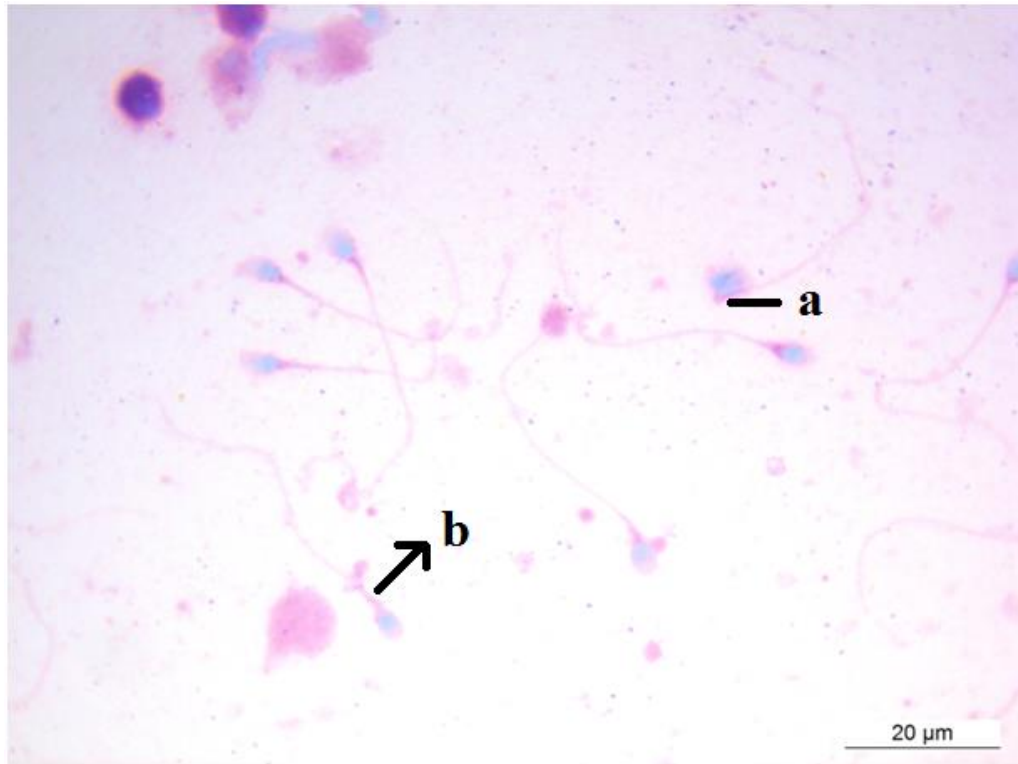
Çizelge 4.4. Gruplar Arası Morfoloji ve Vitalite Parametrelerinin Karşılaştırılması

|                                 | Grup 1 ve 2  | Grup 1 ve 3  | Grup 2 ve 3  |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Normal Morfoloji (%)            | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> |
| Baş Anomalisi (N)               | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> |
| Boyun Anomalisi (N)             | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> |
| Kuyruk Anomalisi (N)            | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> |
| Anormal Rezidüel Sitoplazma (N) | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> |
| TZI                             | <b>0,012</b> | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> |
| SDI                             | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> | <b>0,001</b> |
| Vitalite (%)                    | <b>0,001</b> | <b>0,002</b> | 0,6          |

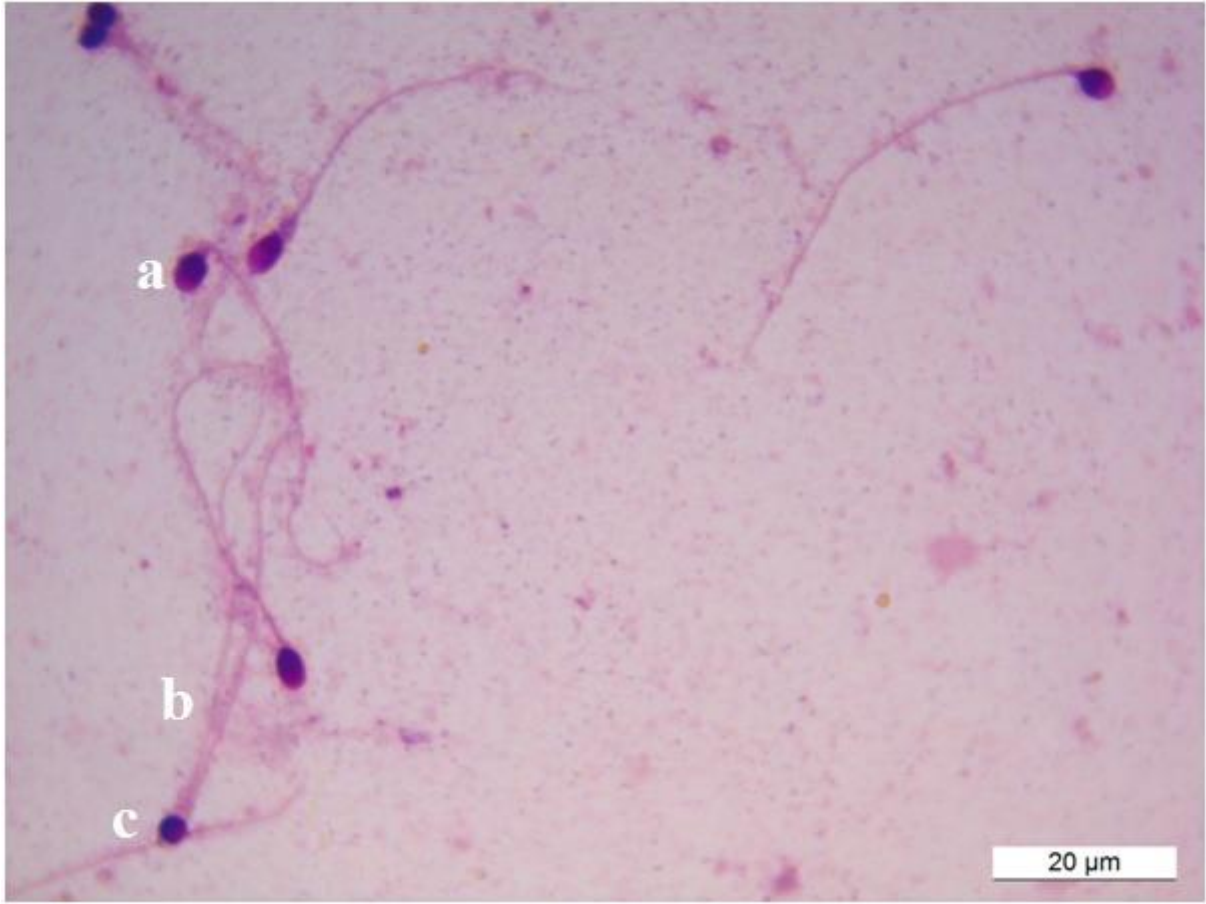
Mann Whitney U test ile istatistiksel analiz yapıldı

N: hasta sayısı; SDI: Sperm Deformite İndeksi; TZI: Teratozoospermi İndeksi

$p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



Resim 4.3. Diff-Quick testiyle grup 2'deki hastanın sperm boyun ve kuyruk defektlerinin gösterilmesi(x100) a: boyun defekti; b: kuyruk defekti



Resim 4.4. Diff-Quick testiyle grup 3'teki hastanın sperm baş, boyun ve kuyruk defektlerinin gösterilmesi(x100) a: boyun defekti; b: kuyruk defekti; c baş defekti

Sperm morfoloji parametreleri ve vitalite oranları arasındaki korelasyon grup 1 ve 2; grup 1 ve 3; grup 2 ve 3 arasında ayrı ayrı değerlendirildi. Normal morfolojiye sahip sperm yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p= 0,001$ ). Baş anomali sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p= 0,001$ ). Boyun anomali sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p= 0,001$ ). Kuyruk anomali sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p= 0,001$ ). Anormal rezidüel sitoplazmaya sahip sperm sayısı açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p= 0,001$ ). TZI değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında grup 1 ve 2; grup 1 ve 3; grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla  $p= 0,01$ ,  $p= 0,001$  ve  $p= 0,001$ ). SDI değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p= 0,001$ ). Sperm vitalite oranları açısından

korelasyon karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p= 0,011$  ve  $p= 0,001$ ). Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,61$ ). Gruplar arasındaki spermiogram morfoloji parametreleri ve vitalite oranlarının korelasyonu Çizelge 4.5'te gösterilmektedir.

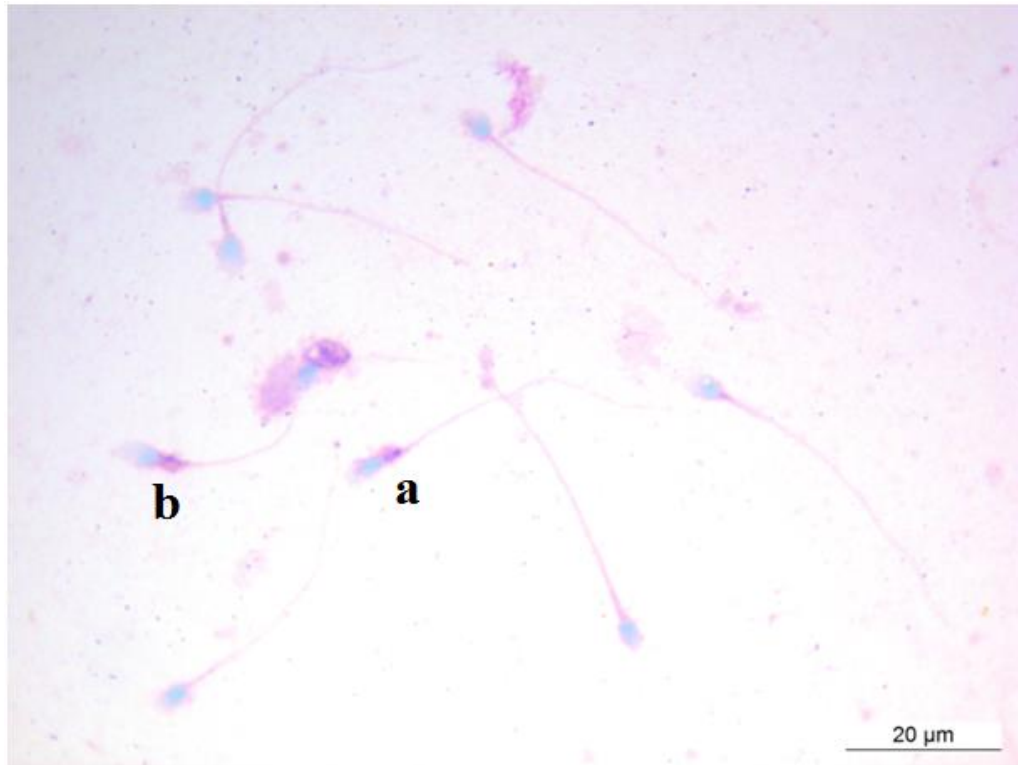
Çizelge 4.5. Gruplar Arası Sperm Morfoloji ve Vitalite Parametrelerinin Korelasyonu

|                      | Grup 1 ve 2  | rho faktörü | Grup 1 ve 3  | rho faktörü | Grup 2 ve 3  | rho faktörü |
|----------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| Normal Morfoloji (%) | <b>0,001</b> | - 0,57      | <b>0,001</b> | - 0,71      | <b>0,001</b> | - 0,46      |
| Baş Anomalisi (N)    | <b>0,001</b> | 0,55        | <b>0,001</b> | 0,84        | <b>0,001</b> | 0,82        |
| Boyun Anomalisi (N)* | <b>0,001</b> | 0,54        | <b>0,001</b> | 0,82        | <b>0,001</b> | 0,68        |
| Kuyruk Anomalisi (N) | <b>0,001</b> | 0,48        | <b>0,001</b> | 0,85        | <b>0,001</b> | 0,82        |
| ARS (N)              | <b>0,001</b> | 0,48        | <b>0,001</b> | 0,85        | <b>0,001</b> | 0,81        |
| TZI                  | <b>0,01</b>  | 0,36        | <b>0,001</b> | 0,86        | <b>0,001</b> | 0,86        |
| SDI                  | <b>0,001</b> | 0,54        | <b>0,001</b> | 0,85        | <b>0,001</b> | 0,81        |
| Vitalite (%)         | <b>0,011</b> | - 0,36      | <b>0,001</b> | - 0,45      | 0,61         | - 0,07      |

\*Student t-test ile analiz edildi; diğerleri Mann Whitney U testi ile istatistiksel analiz yapıldı

ARS: Anormal Rezidüel Sitoplazma; N: hasta sayısı; SDI: Sperm Deformite İndeksi; TZI: Teratozoospermi İndeksi

$p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir



Resim 4.5. Diff-Quick testiyle grup 3'teki hastanın sperm baş ve boyun defektlerinin gösterilmesi(x100) a: baş defekti; b: anormal rezidüel sitoplazma

## 5.TARTIŞMA

Erkek infertilitesinin en önemli faktörlerinden biri varikoseldir. Varikosel; gonadal venlerdeki yetersiz valv mekanizmasından dolayı ayakta dururken testiküler venlerdeki geri akımla venlerin kıvrılması sonucu oluşur [4]. Testis içi olması gereken sıcaklık yükseldiğinde sperm sayısında, hareketliliğinde azalma ve morfolojisinde bozulma meydana gelebilir.

EAU (Avrupa Üroloji Birliği) 2019 kılavuzlarında progresif testiküler gelişim bozukluğu ile birlikte testis hacminde azalma olan adölesanlarda, klinik varikoseli olan oligozoospermili hastalarda ve başka nedenlerle açıklanamayan infertilite varlığında varikosektomi önerilmektedir. Subklinik varikosel tanısı almış normal semen analizi olan infertil hastalarda varikosel ameliyatı önerilmemektedir [66].

Spermium morfolojisi, infertilite durumunu en iyi biçimde gösteren parametredir. Morfolojik açıdan anormal spermatozoalarda baş, orta veya ana parçanın kombinasyonları şeklinde birden fazla defekt görülebilir. Çok girişli sistemde değerlendirilen sperm sayısına göre anormal spermilerin ortalama sayısı verilir. Çok girişli sistemde baş, orta parça ve ana parça anormalliklerinin kayıtlarından SDI, MAI ve TZI'leri elde edilebilir. Bu indekslerden MAI ve TZI'lerinin in vivo fertilizasyonla; SDI'nin IVF'la korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu indekslerin bazı patolojik durumların değerlendirmesinde de yararlı olabileceği WHO tarafından önerilmiştir [48] [55-59].

İlerleyen kadın yaşı ile birlikte erkekte varikosel nedeniyle infertilite varlığı varikosektomi endikasyonu üzerinde tartışmalara yol açmaktadır. Varikosektomi sonrası spermatogenezde iyileşme için en az üç ay geçmesi gerekmektedir. Sağlıklı ovumun gametogenezde erken dönemde görev alması için kadın yaşının ileride olduğu vakalarda erkeğin sağlıklı spermi sağlaması önem kazanmaktadır. Varikoseli olan hastaların sperm morfolojilerini ve vitalitelerini değerlendirerek hastaları cerrahi endikasyona ya da IVF'e yönlendirerek zaman kaybını önlemede TZI ve SDI'lerin etkisini araştırmak amacıyla çalışmamızı tasarladık.

Çalışmamızda spermiyumlar üzerinde yaptığımız incelemeye göre anormal morfolojiye sahip spermiyumları baş, boyun, kuyruk anomalilerini, anormal rezidüel sitoplazmalarını ve spermiyumların vitalite yüzdelerini üç varikozel derecesi arasında karşılaştırdık.

İnsan spermatogenezindeki hasarın derecesini inceleyen çalışmalarda çok girişli sistemlerle; morfolojik olarak baş, orta parça ve ana parça anormallikleri ile normal spermlerin insidansının ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi morfolojik olarak normal spermlerin yüzdesinin basit olarak değerlendirilmesinden daha yararlı olabileceği belirtilmiştir [57] [67]. Biz çalışmamızda varikozel dereceleri arasındaki morfolojileri SDI ve TZI'leri ile değerlendirerek üç varikozel derecesindeki morfoloji farklılığını araştırmayı amaçladık.

IVF'un başarısını etkileyen semen parametrelerinin belirlenmesi bazı çalışmaların hipotezini oluşturmuştur. Chen ve diğerlerinin yayınladığı çalışmada IVF uygulaması sonrası gebelik başarısına ulaşan 264 çift ile gebelik başarısına ulaşamayan 532 çiftin sperm parametreleri sperm parametrelerini belirlemek için karşılaştırılmış. Erkek partnerlerin tümü azospermik olmayan hastaları; kadın partnerleri minimal tubal problemler dışında etyolojisi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Semen parametreleri açısından iki grup arasında yapılan karşılaştırmaya göre normal morfoloji, motilite, progresif motilite, hızlı progresif motilite ve sperm konsantrasyon yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. SDI ve TZI'leri arasında yapılan karşılaştırmaya göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiş (sırasıyla  $p = 0.017$  ve  $p = 0.043$ ) (sırasıyla ortalama değerleri  $1.11 \pm 0.19$  ve  $1.15 \pm 0.17$ ). Çalışmada WHO 1999 yılının kriterlerine göre yapılan semen analizi parametrelerinin IVF başarısını belirlemede rolünün iyi olmadığını; TZI ve SDI'lerinin rutin semen parametrelerine göre daha çok bilgi sağladığını belirtmişler [68].

WHO semen analizi kılavuzunda sperm morfolojisi %4'ün üzerinde olmasının inferilite için yeterli olduğu belirtilmiştir. Bu oranın yeterliliği ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Jensen ve diğerlerinin yayınladığı 253 hastayı içeren çalışmada infertiliteye neden olabilecek etyolojik faktörü olan hasta sayısı 170'miş. Sperm morfolojisi %5-14 arasında olan hastaların 96 tanesi varikozel hastasıymış. Varikozel hastalarının 8 tanesi 1. derece, 67 tanesi 2. derece ve 21 tanesinin 3. derece olduğu görülmüş. Varikozeli olan hastaların sperm morfolojileri  $8,1 \pm 2$  iken herhangi bir etyolojisi olmayanların

morfolojileri  $8,1 \pm 2,6$ 'ydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş. Bu çalışmaya göre %4 olan sperm morfoloji sınırının daha alt seviyeye düşürülebileceği önerilmiştir [69]. Bizim çalışmamızda varikozel derecesi 1 olan hastaların normal sperm morfoloji yüzdesi  $60 \pm 44,89$ , varikozel derecesi 2 olan hastaların yüzdesi  $40 \pm 54,88$  ve varikozel derecesi 3 olanların normal morfoloji yüzdesini  $25 \pm 43,59$  olarak tespit ettik. Üç varikozel derecesi arasında normal morfoloji yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu tespit ettik ( $p=0,001$ ). Varikozel derecelerinin normal morfoloji yüzdeslerinin %4'ün altında olanlarını değerlendiren alt grup analizinde grup 1'de hiçbir hastada tespit edilemezken; grup 2'de 1, grup 3'te 9 hastada tespit edildi.

Deveneau ve ark. yayınladığı çalışmada sperm normal morfoloji yüzdesi  $\leq 4$  ile  $>4$  olan hastaların intrauterin inseminasyon (IUI) sonrası gebelik oranları araştırılmış. 352 hastanın normal sperm morfoloji yüzdesi  $\leq 4$  iken 504 hastanın 4'ün üzerindeymiş. 408 çiftin 856 siklusu değerlendirilmiş. İstatistiksel olarak gebelik oranları açısından iki grup arasında fark saptanmamış [70]. Bizim çalışmamızdaki sperm verilerine göre grup 1'deki spermilerin  $\%60 \pm 44,89$ 'unun, grup 2'deki spermilerin  $\%40 \pm 54,88$ 'inin ve grup 3'teki spermilerin  $\%25 \pm 43,59$ 'unun normal morfolojiye sahip oldukları tespit edildi. Normal morfoloji yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ).

Sperm parametreleri hastanın yaş, BMI, sigara içme öyküsü ve komorbiditelerinden etkilenebilir. Pallotti ve diğerlerinin yayınladığı 4230 hastayı içeren çalışmada varikozel hastalarında yaş, sigara içme öyküsü ve BMI'nin sperm parametreleri üzerine etkisi araştırılmış. Varikozel hastası olan 2113 kişi ile kontrol grubunda 2117 kişi çalışmaya dahil edilmiş. Artan yaş ve BMI ile sigara içme öyküsünün sperm parametrelerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiş [71].

Vivas-Acevedo ve diğerlerinin yayınladığı çalışmada varikozel derecesinin ve hastaların yaşının sperm parametreleri üzerine etkisini araştırılmış. Varikozeli olmayan ve normospermik 155 hasta ile 363 varikozel hastası çalışmaya dahil edilmiş. Artan yaş ve varikozel derecesi ile anormal morfolojili sperm sayısının arttığı; sperm motilite yüzdesinin ve vitalite yüzdesinin azaldığı gösterilmiş. Birinci derece varikozelli hastalarda en çok sperm motilite yüzdesinin etkilendiği ve bunu sperm morfoloji yüzdesinin takip ettiği gösterilmiş. İkinci derece varikozelde sperm motilite ve anormal morfolojili sperm

yüzdesinin birlikte etkilendiği gösterilmiş. İkinci derece varikoseli olan hastalarda oligoastenozoospermi yüzdesinin %15,3 olduğu belirtilmiştir. Üçüncü derece varikoseli olan hastalarda en çok sperm morfolojisinin etkilendiği gösterilmiş. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşları varikoselel derecesi 1 olan hastalarda  $29,5 \pm 5,97$ ; varikoselel derecesi 2 olan hastalarda  $31,5 \pm 6,55$  ve derecesi 3 olan hastalarda  $27 \pm 6,78$  yıldır. Gruplar arası yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,15$ ) [72].

Adölesan yaş grubunda varikoselin sperm parametrelerine etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Vasquez ve diğerlerinin yayınladığı 87 hastayı içeren çalışmada 12-18 yaş aralığındaki adölesanlardaki sperm morfolojisi ISAS v1 CASA bilgisayar yardımlı sperm analiz sistemi ile değerlendirilmiştir. Sperm morfolojisini değerlendirmek için Diff-Quick boya seti kullanılmış. Varikoselel hastası olan 46 kişi ile kontrol grubunda 41 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar iki basamaklı kümeleme işlemi ve Kaiser normalizasyon metodunun varimax uygulamasına göre oluşturulmuş. Sperm morfolojisi değerlendirildiğinde sperm uzunluğu, genişliği, yüzey alanı ve elipstisite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ). CASA morfoloji sisteminin ve multivariate küme analizinin sperm morfolojisini değerlendirmede kullanışlı olduğunu belirtilmiştir [73]. Bilgisayar yardımlı sperm analiz sistemi spermin baş, boyun ve kuyruk uzunluğunu hesaplamada büyük yarar sağlamaktadır. Cihazın maliyetini ve bakım masraflarını da göz önünde bulundurduğumuzda her merkezde tedarik edilebilebilmesi zordur.

Sperm parametrelerinde bozulma durumunda ve klinik varikoselel varlığında varikoselektomi yapılması önerilmektedir. Varikoselektomi sonrası sperm parametrelerindeki değişimi değerlendiren çalışmalar yer almaktadır. Zhou ve diğerlerinin yayınladığı 7 çalışmayı inceleyen meta-analizde adölesan yaş grubunda varikoselektomi yapılmasının semen parametreleri ve testis hacmi üzerine etkisi incelenmiştir. Preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki sperm parametreleri kendi aralarında değerlendirildiğinde sperm motilite ve normal morfoloji yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirtilirken ( $p < 0,05$ ); tüm parametreler birlikte değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir ( $p > 0,05$ ). Testis hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir ( $1,5 \text{ mL}$ , %95 güven aralığı  $0,3-2,7$   $p < 0,05$ ) [74]. Bizim çalışmamız sadece preoperatif veriler içermektedir. Postoperatif verilerin preoperatif verilerle karşılaştırılarak varikoselel dereceleri arasında sperm motilitesi, konsantrasyonu,

morfolojisi ve vitalite değişimleri değerlendirilerek varikoselektomi endikasyonu açısından ek bilgiler sağlanabilir.

Palmisano ve diğerlerinin yayınladığı 228 infertil hastayı içeren çalışmada varikoselektominin semen analizine etkisini araştırmışlar. Varikoselektomi sonrası sperm konsantrasyonunun, progresif motil sperm yüzdesinin ve normal sperm morfoloji yüzdesinin arttığı gösterilmiş. Üçüncü derece varikoseli olan hastaların 1. ve 2. dereceye göre sperm konsantrasyonunun postoperatif dönemde 3 kat fazla olduğu gösterilmiş [75].

Preoperatif hasta verilerinin postoperatif semen parametrelerini belirleyeciliği ilgili çalışmalar mevcuttur. Wang ve diğerlerinin yayınladığı 44 hastayı içeren çalışmada preoperatif varikozel derecesinin postoperatif semen parametreleri üzerine etkisi araştırılmış. Üç grup birlikte değerlendirildiğinde sperm motilite yüzdesinin ve sperm sayısının arttığı gösterilmiş (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p = 0,02$ ). Normal morfolojili sperm yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş ( $p = 0,2$ ). İkinci ve 3. derece varikoseli olan hastaların verileri karşılaştırıldığında sperm motilite değişim yüzdesi ve sperm sayı değişim yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiş (sırasıyla  $p = 0,65$  ve  $p = 0,4$ ) [76]. Çalışmada hastaların preoperatif verileri farklı varikozel dereceleri arasında karşılaştırılmamış olup sadece sperm parametrelerinin varikoselektomi sonrası değişimi karşılaştırılmış. Biz çalışmamızda gruplar arasındaki sperm motilitesi hızlı ileri hareketli, yavaş ileri hareketli ve hareketsiz spermlerin yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ( $p = 0,001$ ). Normal morfolojiye sahip sperm yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ( $p = 0,001$ ). Sperm vitalite oranları açısından karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 ile grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik (sırasıyla  $p = 0,004$  ve  $p = 0,001$ ). Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi ( $p = 0,6$ ).

Samplaski ve diğerleri yayınladığı çalışmada varikoselektomi sonrası sperm parametrelerini öngörme ile ilgili yapılan 322 mikroskopik varikoselektominin 83 tanesi 1.derece; 142 tanesi 2.derece ve 64 tanesi 3.dereceymiş. Preoperatif ve postoperatif verilerin değerlendirilmesi Lin' konkordans korelasyon ve Pearson korelasyon testleri ile yapılmış. Postoperatif sperm konsantrasyonunu belirlemede varikozel derecesi, sperm konsantrasyon düzeyi ve sperm motilitesinin etkisinin belirleyici olduğu gösterilerek

nomogram hazırlanmış. Postoperatif sperm motilitesini belirleyen faktörlerin yaş, varikosel derecesi, sperm motilite ve normal morfoloji yüzdesi olduğu gösterilerek nomogram hazırlanmış. Postoperatif sperm morfolojisini belirlemede yaş, varikosel derecesi, normal sperm morfoloji yüzdesinin belirleyici olduğu gösterilerek nomogram hazırlanmış. Hazırladıkları nomogramların postoperatif sperm parametrelerini öngörmeye kullanılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamız postoperatif verileri içermemesi nedeniyle Samplaski ve diğerlerinin yayınladığı nomogramlarla karşılaştırma yapılamamıştır. Bizim çalışmamızda preoperatif TZI değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik (sırasıyla  $p=0,01$ ,  $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ). SDI değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ( $p=0,001$ ). Postoperatif verilerin değerlendirildiği bir başka çalışma ile SDI ve TZI'lerini içeren nomogramlar oluşturulabilir [77].

Varikosektomi sonrası spermatogenezde iyileşme için ameliyattan sonra en az 3 ay geçmesi gerekir. Fukuda ve diğerlerinin yayınladığı 71 varikosel hastasını içeren çalışmada postoperatif 3. ve 12. aylardaki semen analizinin preoperatif semen analiziyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Sperm konsantrasyon, motilite ve toplam motilite yüzdeleri açısından preoperatif semen analiziyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir ( $p<0,05$ ). Üçüncü ve 12. aydaki semen analizi ve anormal morfoloji sperm sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiş (sırasıyla  $p=0,16$  ve  $p=0,06$ ) [78]. Çalışmada hastaların preoperatif ve postoperatif verileri arasındaki fark varikosel derecelerinden bağımsız olarak karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak varikosel derecesi arasındaki farka yorum getirilmemiştir.

Çoklu sperm girişleri ile sperm morfolojilerini değerlendirmek amacıyla MAI, SDI ve TZI'leri kullanılmaktadır. Çoklu sperm indeksleri IVF tedavisi uygulanan hastalarda subfertilite eşik değerini belirlemek için birçok çalışmada araştırılmıştır. Menkveld ve diğerleri yayınladıkları çalışmada subfertilite parametrelerinin eşik değerlerini belirlemeyi amaçlamışlar. Çalışmaya 107 fertil 103 infertil hastadahil edilmiştir. Fertil ve subfertil hastaların semen parametreleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Normal morfoloji yüzdesi WHO kriterlerine göre 30 olarak belirlenmesinin fertiliteyi belirleme sensitivitesinin %74,5 ve spesifitesinin %76,6 olduğu tespit edilmiştir. Tespit edilen bu değer 21'e çekildiği zaman yanlış pozitifliğin %10,6 olduğu, yanlış negatifliğin %32,2 olduğu tespit edilmiştir. Normal morfoloji yüzdesi Kruger kriterlerine göre değerlendirildiğinde sperm morfoloji yüzdesi

%4 olarak belirlenmesinin fertilitiyi belirleme sensitivitesinin %74,5 ve spesifitesinin %77,4 olduğu tespit edilmiş. Tespit edilen bu değer 21'e çekildiği zaman yanlış pozitifliğin %18,2 olduğu, yanlış negatifliğin %29,7 olduğu tespit edilmiş. TZI'nin eğri altında kalan alan (EAA) 0,794 iken eşik değer olarak 1,64 olduğu belirlenmiş ve bu değer fertilitiyi belirlemede sensitivitesinin %73,8 ve spesifitesinin %71,7 olduğu tespit edilmiş. TZI eşik değeri 2,09 olarak değerlendirildiğinde fertilitiyi belirleme yanlış pozitifliğinin %11,5 ve yanlış negatifliğinin %46,5 olduğu tespit edilmiş [48]. Bizim çalışmamızdaki hastaların tamamı infertil hasta olup kontrol grubu bulunmamaktadır. Varikozel derecelerinin vitalite ve morfoloji farklılıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların sperm morfolojileri değerlendirildiğinde grup 1'deki spermelerin TZI değerinin  $1,03 \pm 0,07$ ; grup 2'dekilerin  $1,09 \pm 0,08$  ve grup 3'tekilerin  $1,71 \pm 0,11$  TZI değerine sahip olduğunu tespit ettik. Varikozel derecesi üç olan hastaların TZI değeri Menkveld ve diğerlerinin yayınladığı çalışmadaki TZI eşik değerinin üzerindedir. Varikozel derecesi 3 olan hastaların postoperatif dönemdeki sperm morfoloji yüzdeleri ve yüzdeler arası değişim; TZI ile değerlendirilerek varikosektomi endikasyonu açısından fikir oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Aziz ve diğerlerinin yayınladığı çalışmada IVF'un başarısını belirlemede SDI'nin rolünü değerlendirmeyi amaçlamışlar. Fertilizasyona ulaşan 112 çift ile ulaşamayan 46 çiftin sahip olduğu semen analizleri çalışmaya dahil edilmiş. Fertil olan hasta grubunda SDI'i 1,4 (1,1-1,9) iken; infertil hasta grubunda 1,65(1,2-2,4) idi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark izlenmiş ( $p < 0,001$ ). Çalışmada SDI ile normal morfolojinin  $> \%4$  olmasının fertilizasyonu belirleme yüzdeleri de karşılaştırılmış. SDI'nin sensitivitesi %96, spesifitesi %72, pozitif prediktif değeri %90 ve negatif prediktif değeri %86 olarak tespit edilirken; normal sperm morfolojisi yüzdesinin sensitivitesi %87, spesifitesi %69, pozitif prediktif değeri %89 ve negatif prediktif değeri %69 olarak tespit edilmiş. ROC eğrisinin altındaki alan SDI için 0,875 iken normal sperm morfolojisinde 0,622 olarak tespit edilmiş. SDI'nin IVF sonucunda fertilitiyeye ulaşmada normal sperm morfolojisinin oranından daha güvenilir gösterge olduğu belirtilmiş ve ICSI'ya ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceği önerisinde bulunulmuş [58]. Bizim çalışmamızda grup 1'deki spermelerin SDI değerinin  $0,66 \pm 0,21$ ; grup 2'dekilerin  $0,99 \pm 0,16$  ve grup 3'tekilerin  $1,65 \pm 0,17$  değerine sahip oldukları tespit edildi. Aziz ve diğerlerinin yayınladığı çalışmada infertil grupta tespit edilen 1,65(1,2-2,4) SDI değerinden dolayı varikozel

derecesi 3 olan hastalarda postoperatif semen analizinde SDI değişimi araştırılarak varikoselektomi endikasyonu açısından fikir oluşturabileceğini dūřünmektayız.

Morselli ve diğerlerinin yayınladığı çalışmada köpek spermatozoalarının semen analizleri SDI, MAI ve TZI'leri ile değerlendirilerek sperm parametreleri ve in vitro sperm fonksiyonları değerlendirmede indekslerin güvenilirlikleri araştırılmış. Çalışmaya 1-10 yaş ve 6-85 kg aralığında sağlıklı köpekler dahil edilmiş. Birinci grupta 47 köpekten elle manipülasyonla sperm alınırken; ikinci grupta 6 köpekten elle manipülasyonla, 6 köpekten elle manipülasyon sonrası spermlere dondurma işlemi uygulanmış ve kalan 8 köpeğe orşiektomi sonrası epididimlerden sperm elde edilerek değerlendirilmiş. Normal sperm morfoloji yüzdesi  $\geq 70$  olanlar yüksek, 50-69 olanlar orta ve  $\leq 49$  olanlar düşük kaliteli sperm olarak değerlendirilmiş. Sperm morfolojisi Bengal Rose ve Victoria Blue B ile boyandıktan sonra değerlendirilirken; membran bütünlüğü HOS testi ile değerlendirilmiş. Ayrıca akrozom bütünlüğü floresan izotiyosiyanat ve propidium iodid boyları ile değerlendirilmiş. Birinci gruptaki köpeklerin spermatozoları WHO kriterlerine göre çoklu sperm defektlerine MAI, TZI ve SDI uygulanarak değerlendirildiğinde; MAI ve TZI değerleri farklı normal morfolojili sperm yzdellerinde benzer değerlerdeyken; normal sperm morfoloji yüzdesi dşke SDI değerinin önemli lde artış gösterdiği tespit edilmiş. İkinci gruptaki köpeklerin taze ve dondurulma sonrası elde edilen spermatozolar ile epididimden elde edilen spermatozolaraoklu sperm defekt indeksleri uygulandığında sadece SDI grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gösterilmiş ( $p < 0,05$ ) (sırasıyla  $0,57 \pm 0,35$ ;  $1,21 \pm 0,44$  ve  $0,63 \pm 0,27$ ). Bu çalışmaya göre SDI normal ve anormal spermleri ayırt ederek IVF potansiyelinin prognostik göstergesi olarak kullanılabileceği önerilmiş [79]. Bizim alışmamızda infertiliteye sebep olabilecek ve bilinen nedenler arasında önemli yer tutan varikozel hastalarında farklı derecelerdeki sperm morfolojilerini SDI ve TZI'leri ile değerlendirdik. Varikozel derecesi arttıkça TZI ve SDI değerlerinin arttığını, özellikle 3. derece varikozel hastalarının TZI ve SDI değerlerinin IVF ile ilgili çalışmalardaki infertilite eşik değerinin üzerinde olduğunu tespit ettik. Varikozeli olan hastaların sperm morfolojilerinin TZI ve SDI ile değerlendirilmesi hastaları cerrahi endikasyona ya da IVF'e yönlendirerek zaman kaybını önleyebilir. Elde ettiğimiz verileri postoperatif dönemdeki semen analizi ve paternite sonuçlarıyla daha sonraki araştırmalarda karşılaştırarak gereksiz ameliyatların önüne geçilebilir ve daha erken dönemde paternite sağlanabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Varikosel dereceleri arasında hastaların spermiyumlarını sayı, hareket, vitalite ve morfoloji açısından incelediğimizde varikosel derecesi arttıkça sayının, normal morfolojili spermlerin, hızlı ve yavaş ileri hareketli spermlerin yüzdesinin azaldığını; hareketsiz spermlerin yüzdesinin ve çoklu sperm girişi ile hesapladığımız TZI ve SDI'lerinin değerlerinin arttığını tespit ettik. Sperm vitalite yüzdesinin varikosel derecesi 1 olan hastalar ile diğer gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken; varikosel derecesi 2 ile 3 olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit ettik.

Sperm morfolojileri arasında yaptığımız alt grup analizinde varikosel derecesi arttıkça baş, boyun, kuyruk anomalisi ve ARS miktarının arttığını tespit ettik. İnfertilite ve IVF ile ilgili yapılan çalışmalarda çoklu sperm girişi ile hesaplanan indeksler kullanılarak fertilizasyonu sağlamada sağlıklı sperm için eşik değeri tespit edilmeye çalışılmıştır. Biz çalışmamızda varikoseli olan hastaların sperm morfolojilerini ve vitalitelerini değerlendirerek hastaları cerrahi endikasyona ya da IVF'e yönlendirerek zaman kaybını önlemede TZI ve SDI'lerin etkisini araştırmak amacıyla tasarladığımız çalışmamızda varikosel derecesi arttıkça SDI ve TZI'lerinin arttığını tespit ettik. Çalışmamızdaki varikosel derecesi 3 olan hastaların indeks değerlerinin daha önce IVF uygulamalarında belirlenen eşik değerlerinin üzerinde olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızın geliştirilebilecek yönü postoperatif dönemdeki semen analizi ve fertilizasyon yüzdelerini içeren çalışmalarla ve daha çok hasta sayısını içeren randomize prospektif çalışmalarla daha kapsamlı sonuçlar elde edilebilir. Bu bulgularımızın gelecekte yapılacak araştırmalara yol gösterebileceğini düşünüyoruz.



## KAYNAKLAR

1. Spira, A.(1986). Epidemiology of human reproduction. *Human Reproduction*, 1(2),111-115.
2. Simmons, F.A. (1956). Human infertility. *New England Journal of Medicine*, 255(24),1140-1146.
3. Mosher, W.D. and W.F. Pratt. (1991). Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertility and Sterility*, 56(2), 192-193.
4. Braedel, H. U., Steffens, J., Ziegler, M., Polsky, M. S. and Platt, M. L. (1994).A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *The Journal of Urology*, 151(1), 62-66.
5. McLachlan, R. I., Baker, H. G., Clarke, G. N., Harrison, K. L., Matson, P. L., Holden, C. A., and De Kretser, D. M. (2003). Semen analysis: its place in modern reproductive medical practice. *Pathology*, 35(1), 25-33.
6. Check, J., Check, M. and Katsoff, D. (2002). Prognosis for sperm fertilizability: analysis of different variables in men. *Archives of Andrology*, 48(1),73-83.
7. Zinaman, M. J., Brown, C. C., Selevan, S. G., and Clegg, E. D. (2000).Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *Journal of Andrology*, 21(1),145-153.
8. Ross, M.H. and W. Pawlina. (2016). *Histology: A Text and Atlas : with Correlated Cell and Molecular Biology*. Wolters Kluwer Health, 792-802.
9. Sadler, T.W. and J. Langman. (2011). *Langman's Medical Embryology*. Lippincott Williams & Wilkins, 29-31.
10. Kierszenbaum, A.L. and L. Tres. (2015). *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. Elsevier Health Sciences,608-618.
11. Mescher, A. (2013). *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, Thirteenth Edition: Text and Atlas*, Thirteenth Edition. McGraw-Hill Education, 437-447.
12. Gartner, L.P. (2017). *Textbook of Histology*. Elsevier, 566-567.
13. Souček, K., Slabáková, E., Ovesná, P., Malenovská, A., Kozubík, A., and Hampl, A. (2010). Growth/differentiation factor-15 is an abundant cytokine in human seminal plasma. *Human Reproduction*, 25(12), 2962-2971.

14. Rodríguez-Martínez, H., Kvist, U., Ernerudh, J., Sanz, L., and Calvete, J. J. (2011). Seminal plasma proteins: what role do they play. *American Journal of Reproductive Immunology*, 66, 11-22.
15. Yanagimachi, R. (1978). Sperm-egg association in mammals. *Current Topics in Developmental Biology*, 12,83-105.
16. Zamboni, L. (1992). Sperm structure and its relevance to infertility. An electron microscopic study. *Archives of Pathology & Laboratory medicine*, 116(4),325-344.
17. Oko, R. and Clermont, Y. (1990). Mammalian spermatozoa: structure and assembly of the tail. *Controls of Sperm Motility: Biological and Clinical Aspects*, 3-27.
18. Friend, D.S. (1989). Sperm maturation: membrane domain boundaries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 567(1),208-221.
19. Rowe, P. J., Comhaire, F. H., Hargreave, T. B. and Mellows, H. J. (1993). WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. *Cambridge University Press*.
20. Greenhall, E. and M. Vessey. (1990). The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertility and Sterility*, 54(6), 978-983.
21. Rowe, P. J., Comhaire, F. H., Hargreave, T. B., and Mahmoud, A. M. (2000). WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male. *Cambridge University Press*.
22. Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S. (2013). Andrology: male reproductive health and dysfunction. *Springer Science & Business Media*.
23. Snick, H. K., Snick, T. S., Evers, J. L., and Collins, J. A. (1997). The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 12(7),1582-1588.
24. Comhaire, F. and A. Vermeulen. (1974). Varicocele sterility: cortisol and catecholamines. *Fertility and Sterility*, 25(1), 88-95.
25. Nagler, H. M., Li, X. Z., Lizza, E. F., Deitch, A., and White, R. D. (1985). Varicocele: temporal considerations. *The Journal of Urology*, 134(2),411-413.
26. Sigman, M. and S. Howards. (1998). Male infertility: Campbell's Urology. *Philadelphia, Saunders*.

27. Saypol, D. C., Howards, S. S., Turner, T. T. and Miller, E. D. (1981). Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. *The Journal of Clinical Investigation*, 68(1), 39-45.
28. Green, K. F., Turner, T. T. and Howards, S. S. (1984). Varicocele: reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocele repair. *The Journal of Urology*, 131(6), 1208-1211.
29. Fujisawa, M., Yoshida, S., Kojima, K. and Kamidono, S. (1989). Biochemical changes in testicular varicocele. *Archives of Andrology*, 22(2), 149-159.
30. Shafik, A. (1983). Venous tension patterns in cord veins. II. After varicocele correction. *The Journal of Urology*, 129(4), 749-751.
31. Khera, M. and Lipshultz, L.I. (2008). Evolving approach to the varicocele. *Urologic Clinics of North America*, 35(2), 183-189.
32. World Health Organization. (1992). The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertility and Sterility*, 57(6), 1289-1293.
33. Dubin, L. and Amelar, R.D. (1977). Varicolectomy: 986 cases in a twelve-year study. *Urology*, 10(5), 446-449.
34. Agarwal, A., Deepinder, F., Cocuzza, M., Agarwal, R., Short, R. A., Sabanegh, E. and Marmar, J. L. (2007). Efficacy of varicolectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*, 70(3), 532-538.
35. Esteves, S. C., Miyaoka, R., Roque, M., and Agarwal, A. (2016). Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*, 18(2), 246.
36. Yamamoto, M., Hibi, H., Hirata, Y., Miyake, K. and Ishigaki, T. (1996). Effect of varicolectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *The Journal of Urology*, 155(5), 1636-1638.
37. Kroese, A. C., De Lange, N. M., Collins, J. and Evers, J. L. (2012). Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10.
38. Kirby, E.W., Wiener, L.E., Rajanahally, S., Crowell, K. and Coward R.M. (2016). Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 106(6), 1338-1343.

39. Menkveld, R.(2010). Clinical significance of the low normal sperm morphology value as proposed in the fifth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. *Asian Journal of Andrology*,12(1),47.
40. Carlsen, E., Petersen, J. H., Andersson, A. M. and Skakkebaek, N. E. (2004). Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. *Fertil Steril*, 82(2),358-66.
41. World Health Organisation. (1999). WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction: *Cambridge university press*.
42. Brown, D.J., Hill, S. and Baker, H. (2006). Male fertility and sexual function after spinal cord injury. *Progress in Brain Research*, 152, 427-439.
43. Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Novick, A. C., Partin, A. W. and Peters, C. A. (2011). *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set*. Elsevier Health Sciences, 610-625.
44. Krausz, C., Quintana-Murci, L. and Mc Elreavey, K. (2000). Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Human Reproduction*, 15(7),1431-1434.
45. Kruger, T. F., Menkveld, R., Stander, F. S., Lombard, C. J., Van der Merwe, J. P., Van Zyl, J. A. and Smith, K. (1986). Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 46, 1118-1123.
46. Menkveld R. and Kruger TF. (1990). Basic semen analysis. In: Acosta AA et al., eds. *Human spermatozoa in assisted reproduction*. Baltimore, Williams & Wilkins: 68-84.
47. Coetzee, K., Kruge, T. F. and Lombard, C. J. (1998). Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Human Reproduction Update*, 4(1), 73-82.
48. Menkveld, R., Wong, W. Y., Lombard, C. J., Wetzels, A. M., Thomas, C. M., Merkus, H. M. and Steegers-Theunissen, R. P. (2001). Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Human Reproduction*, 16(6), 1165-1171.

49. Mortimer, D. and Menkveld, R. (2001). Sperm morphology assessment—historical perspectives and current opinions. *Journal of Andrology*, 22(2), 192-205.
50. Abraham-Peskir, J. V., Chantler, E., Uggerhøj, E. and Fedder, J. (2002). Response of midpiece vesicles on human sperm to osmotic stress. *Human Reproduction*, 17(2), 375-382.
51. Fetic, S., Yeung, C. H., Sonntag, B., Nieschlag, E. and Cooper, T. G. (2006). Relationship of cytoplasmic droplets to motility, migration in mucus, and volume regulation of human spermatozoa. *Journal of Andrology*, 27(2), 294-301.
52. Pelfrey, R. J., Overstreet, J. W. and Lewis, E. L. (1982). Abnormalities of sperm morphology in cases of persistent infertility after vasectomy reversal. *Fertility and Sterility*, 38(1), 112.
53. Devillard, F., Metzler-Guillemain, C., Pelletier, R., DeRobertis, C., Bergues, U., Hennebicq, S. and Rousseaux, S. (2002). Polyploidy in large-headed sperm: FISH study of three cases. *Human Reproduction*, 17(5), 1292-1298.
54. Martin, R. H., Rademaker, A. W., Greene, C., Ko, E., Hoang, T., Barclay, L. and Chernos, J. (2003). A comparison of the frequency of sperm chromosome abnormalities in men with mild, moderate, and severe oligozoospermia. *Biology of Reproduction*, 69(2), 535-539.
55. World Health Organization. (2010). *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*, 50-70.
56. Menkveld, R. and Kruger, T. F. (1996). Evaluation of sperm morphology by light microscopy. *Human Spermatozoa in Assisted Reproduction*, 89-107.
57. Jouannet, P., Ducot, B., Feneux, D. and Spira, A. (1988). Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. I. Study of sperm characteristics. *International Journal of Andrology*, 11(5), 379-394.
58. Aziz, N., Buchan, I., Taylor, C., Kingsland, C. R. and Lewis-Jones, I. (1996). The sperm deformity index: a reliable predictor of the outcome of oocyte fertilization in vitro. *Fertility and Sterility*, 66(6), 1000-1008.

59. Aziz, N., Saleh, R. A., Sharma, R. K., Lewis-Jones, I., Esfandiari, N., Thomas Jr, A. J. and Agarwal, A. (2004). Novel association between sperm reactive oxygen species production, sperm morphological defects, and the sperm deformity index. *Fertility and Sterility*, 81(2), 349-354.
60. David, G. (1975). Anomalies morphologiques du spermatozoïde humain. I. Propositions pour un système de classification.
61. Auger, J., Eustache, F. and David, G. (2000). Standardisation de la classification morphologique des spermatozoïdes humains selon la méthode de David modifiée. *Andrologie*, 10(4), 358-373.
62. Correa-Pérez, J. R., Fernández-Pelegrina, R., Aslanis, P. and Zavos, P. M. (2004). Clinical management of men producing ejaculates characterized by high levels of dead sperm and altered seminal plasma factors consistent with epididymal necrostermia. *Fertility and Sterility*, 81(4), 1148-1150.
63. Wilton, L. J., Temple-Smith, P. D., Baker, H. G. and De Kretser, D. M. (1988). Human male infertility caused by degeneration and death of sperm in the epididymis. *Fertility and Sterility*, 49(6), 1052-1058.
64. Chemes, H. E. and Rawe, V. Y. (2003). Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Human Reproduction Update*, 9(5), 405-428.
65. Björndahl, L., Söderlund, I. and Kvist, U. (2003). Evaluation of the one-step eosin-nigrosin staining technique for human sperm vitality assessment. *Human Reproduction*, 18(4), 813-816.
66. Jungwirth, A., Diemer, T., Kopa, Z., Krausz, C., Minhas, S., Tournaye, H. (2019). European Association of Urology Male Infertility Guideline.
67. Auger, J., Eustache, F., Andersen, A. G., Irvine, D. S., Jørgensen, N., Skakkebaek, N. E. and Jouannet, P. (2001). Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities. *Human Reproduction*, 16(12), 2710-2717.

68. Chen, X., Zhang, W., Luo, Y., Long, X. and Sun, X. (2009). Predictive value of semen parameters in in vitro fertilisation pregnancy outcome. *Andrologia*, 41(2), 111-117.
69. Jensen, C. F. S., Khan, O., Nagras, Z. G., Sønksen, J., Fode, M. and Østergren, P. B. (2019). Male infertility problems of patients with strict sperm morphology between 5–14% may be missed with the current WHO guidelines. *Scandinavian Journal of Urology*.3,1.
70. Deveneau, N. E., Sinno, O., Krause, M., Eastwood, D. and Sandlow, J. I. (2014). Impact of sperm morphology on the likelihood of pregnancy after intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 102(6), 1584–1590.
71. Pallotti, F., Paoli, D., Carlini, T., Vestri, A. R., Martino, G., Lenzi, A. and Lombardo, F. (2018). Varicocele and semen quality: a retrospective case–control study of 4230 patients from a single centre. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(2), 185-192.
72. Vivas-Acevedo, G., Lozano, J. R. and Camejo, M. I. (2010). Effect of varicocele grade and age on seminal parameters. *Urologia Internationalis*, 85(2), 194-199.
73. Vásquez, F., Soler, C., Camps, P., Valverde, A. and García-Molina, A. (2016). Spermogram and sperm head morphometry assessed by multivariate cluster analysis results during adolescence (12-18 years) and the effect of varicocele. *Asian Journal of Andrology*, 18(6), 824.
74. Zhou, T., Zhang, W., Chen, Q., Li, L., Cao, H., Xu, C. L. and Sun, Y. H. (2015). Effect of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*, 17(6), 1012.
75. Palmisano, F., Moreno-Mendoza, D., Ievoli, R., Veber-Moisés-Da Silva, G., Gasanz-Serrano, C., Villegas-Osorio, J. F. and Ruiz-Castañé, E. (2019). Clinical factors affecting semen improvement after microsurgical subinguinal varicocelectomy: which subfertile patients benefit from surgery?. *Therapeutic Advances in Urology*, 11.

76. Wang, H., Wang, X., Fu, D., Zhu, H., and Lai, M. K. (2015). Does varicocele grade predict the postoperative changes of semen parameters following left inguinal micro-varicocelectomy? *Asian Journal of Urology*, 2(3), 163-166.
77. Samplaski, M. K., Yu, C., Kattan, M. W., Lo, K. C., Grober, E. D., Zini, A. and Jarvi, K. A. (2014). Nomograms for predicting changes in semen parameters in infertile men after varicocele repair. *Fertility and Sterility*, 102(1), 68-74.
78. Fukuda, T., Miyake, H., Enatsu, N., Matsushita, K. and Fujisawa, M. (2015). Assessment of time-dependent changes in semen parameters in infertile men after microsurgical varicocelectomy. *Urology*, 86(1), 48-51.
79. Morselli, M. G., Colombo, M., Faustini, M., and Luvoni, G. C. (2019). Morphological indices for canine spermatozoa based on the World Health Organization laboratory manual for human semen. *Reproduction in Domestic Animals*, 54(7), 949-955.

## **EKLER**

## EK-1. Etik Kurul onay formu

|                                  |  |                                                                                    |  |
|----------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |  | Varikozel Dereceleri Arasında Sperm Vitalite ve Morfolojilerinin Karşılaştırılması |  |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |  |                                                                                    |  |

|                      |                  |                                                                                                                                                                                                                      |  |
|----------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ                                                                                              |  |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA |  |
|                      | TELEFON          | 0 312 336 96 81                                                                                                                                                                                                      |  |
|                      | FAKS             | 0 312 336 96 81                                                                                                                                                                                                      |  |
|                      | E-POSTA          | cavidetoprak6@gmail.com                                                                                                                                                                                              |  |

|                                                                                |                                                                                        |                                       |                                 |                                       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ                                                              | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof. Dr. Çiğdem ELMAS                |                                 |                                       |  |
|                                                                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Histoloji ve Embriyoloji              |                                 |                                       |  |
|                                                                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi       |                                 |                                       |  |
|                                                                                | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  |                                       |                                 |                                       |  |
|                                                                                | DESTEKLEYİCİ                                                                           |                                       |                                 |                                       |  |
|                                                                                | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                       |                                 |                                       |  |
|                                                                                | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       |                                       |                                 |                                       |  |
|                                                                                | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | FAZ 1                                 | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | FAZ 2                                 | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | FAZ 3                                 | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
| FAZ 4                                                                          |                                                                                        | <input type="checkbox"/>              |                                 |                                       |  |
| Gözlemsel ilaç çalışması                                                       |                                                                                        | <input type="checkbox"/>              |                                 |                                       |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 |                                                                                        | <input type="checkbox"/>              |                                 |                                       |  |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları |                                                                                        | <input type="checkbox"/>              |                                 |                                       |  |
| İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input checked="" type="checkbox"/>                                                    |                                       |                                 |                                       |  |
| Diger ise belirtiniz                                                           |                                                                                        |                                       |                                 |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                  | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                         | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## EK-1. (devam) Etik Kurul onay formu

|                                  |                                                                                    |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Varikosel Dereceleri Arasında Sperm Vitalite ve Morfolojilerinin Karşılaştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                    |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tarihi                   | Versiyon Numarası | Dili                                                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |                   | Açıklama                                                                                                     |
|                                | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | ILAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | DİĞER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
| KARAR BİLGİLERİ                | Karar No: 2019-02/196                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tarih: 06.02.2019        |                   |                                                                                                              |
|                                | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                          |                   |                                                                                                              |

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI       | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                          |                                                                  |                                                                  |                                                                  |      |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:  | Doç. Dr. Lütfi DOĞAN                                                                                   |                          |                                                                  |                                                                  |                                                                  |      |
| Unvanı/Adı/Soyadı                | Uzmanlık Alanı                                                                                         | Kurumu                   | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişkisi                                           | Katılım *                                                        | İmza |
| Doç. Dr. Lütfi DOĞAN             | Genel Cerrahi                                                                                          | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Olcay KANDEMİR         | Patoloji                                                                                               | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Necati ALKİŞ           | Tıbbi Onkoloji                                                                                         | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Mustafa ARSLAN         | Fizyoloji/Anestezi                                                                                     | Gazi Üniversitesi        | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Nur AKSAKAL            | Halk Sağlığı                                                                                           | Gazi Üniversitesi        | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Tolga Reşat AYDOS       | Farmakoloji                                                                                            | Bağkent Üniversitesi     | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Aşkın Esen HASTURK      | Beyin Cerrahi                                                                                          | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Neriman SARI            | Hematoloji                                                                                             | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Eşref Oğuz GÜVEN        | Üroloji                                                                                                | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR       | Hematoloji                                                                                             | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK | Radyoloji                                                                                              | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Op. Dr. Hakan BULAK              | Genel Cerrahi                                                                                          | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Uz. Dr. Özlem ŞEN                | Anestezi                                                                                               | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Av. Arzu BATUR                   | Avukat                                                                                                 | Ankara İl Sağlık Md      | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |
| Sos. Hiz. Seyit ULUPINAR         | Sosyal Hizmet Uzm                                                                                      | SBU Ankara Onkoloji SUAM | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |      |

\* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Lütfi DOĞAN  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : AYBAL, Halil Çağrı  
 Uyuğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 01.01.1990 / Alaşehir  
 Medeni hali : Evli  
 Telefon : 0 312 212 47 71  
 e-mail : halilcagri@hotmail.com



### Eğitim Derecesi tarihi

### Eğitim Birimi

### Mezuniyet

|               |                                                                          |                 |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Yüksek Lisans | Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri<br>Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji | Devam<br>Ediyor |
| İhtisas       | Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara<br>Onkoloji SUAM/Üroloji                | 2020            |
| Lisans        | Gazi Üniversitesi/Tıp Fakültesi                                          | 2014            |
| Lise          | Denizli Servergazi Fen Lisesi                                            | 2008            |

### İş Deneyimi, Yıl

### Çalıştığı Yer

### Görev

|           |                                                      |                  |
|-----------|------------------------------------------------------|------------------|
| 2020      | Ankara Kahramankazan Hamdi<br>Eriş Devlet Hastanesi  | Üroloji Uzmanı   |
| 2015-2019 | SBÜ Dr.Abdurrahman Yurtaslan<br>Ankara Onkoloji SUAM | Üroloji Asistanı |
| 2014-2015 | Kırklareli Babaeski Toplum<br>Sağlığı Merkezi        | Pratisyen Tabip  |

### Yabancı Dili

İngilizce

## Yayınlar

1. Aydoğan TB, Kaya E, Gazel E, Yalçın S, Aybal HÇ, Tunç L. Impact of metabolic syndrome on pre- and postoperative parameters in patients undergoing a HoLEP surgery. *Turk J Urol* 2019; DOI: 10.5152/tud.2019.88027
2. Gazel, E., Kaya, E., Yalcin, S., Aybal, H. Ç., Aydogan, T. B., & Tunc, L. (2019). Comparison of the Efficacy of Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Treating Prostate Volumes of  $\leq 80$  and  $> 80$  mL. *Urologia Internationalis*, 1–5. doi:10.1159/000496173
3. Kaya, E., Gazel, E., Yalcin, S., Tokas, T., Aydogan, T. B., Aybal, H. C., & Tunc, L. (2019). The effect of prostatic tissue density on the perioperative outcomes of Holmium laser enucleation of prostate (HoLEP): a pilot study. *World Journal of Urology*. doi:10.1007/s00345-019-02802-x
4. Gazel E, Kaya E, Yalçın S, Tokas T, Yılmaz S, Aybal HÇ, Aydoğan TB, Tunç L. The role of laparoscopic experience on the learning curve of HoLEP surgery: A questionnaire-based study. *Turk J Urol*. 2019;46(2):129-133. Published 2019 Oct 25. doi:10.5152/tud.2019.19102
5. Yalçın, S., Yılmaz, S., Gazel, E., Kaya, E., Aydoğan, T. B., Aybal, H. Ç., & Tunç, L. (2020). Holmium laser enucleation of the prostate for the treatment of size-independent BPH: A single-center experience of 600 cases. *Turkish journal of urology*, 46(3), 219–225. doi.org/10.5152/tud.2020.19235
6. Tunc, L., Yalcin, S., Kaya, E., Gazel, E., Yılmaz, S., Aybal, H. C., Yılmaz, M., & Tokas, T. (2020). The "Omega Sign": a novel HoLEP technique that improves continence outcomes after enucleation. *World journal of urology*, 10.1007/s00345-020-03152-9. Advance online publication. doi.org/10.1007/s00345-020-03152-9
7. Aybal, H. Ç., Yikilmaz, T. N., Hizli, F., Basar, H., & Keskin, E. T. (2017). Incidentally Found Paratesticular Rhabdomyosarcoma: Case Report. *Uroonkoloji Buelteni= Bulletin of Urooncology*, 16(1), 28.



*“GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR”*