



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**ERKEKLERDE ANOGENİTAL MESAFENİN
SEMEN KALİTESİ VE FERTİLİTE İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Zinar Aydoğan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**ERKEKLERDE ANOGENİTAL MESAFENİN
SEMEN KALİTESİ VE FERTİLİTE İLE İLİşKİSİNİN ARAşTIRILMASI**

Dr. Zinar Aydoğan

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2. 1. SEMEN	
2.1.1. Semen kalitesini etkileyen faktörler	
2.1.2. Motilite	
2.1.3. Sperm morfolojisi	
2.1.4. Semen analizi	
2. 2. GENİTAL SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ	
2. 3. ANOGENİTAL MESAFE	
2.3.1. Anogenital mesafe kısalığının sonuçları	
2. 4. İNFERTİLİTE	
2.4.1. İnfertiliteye sebep olan etkenler	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	18
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	19
7. KAYNAKÇA	20
8. ÖZGEÇMİŞ	23

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, saygıdeğer hocam, klinik şefim Sayın Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca' ya,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübelerini hoşgörüyü aktaran kliniğimizin eğitim kadrosuna ve değerli uzmanlarıma,

Bu süre zarfında birlikte çalıştığım, tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AGD_{AS}:	Anogenital distance(anüs-skrotum)
AGD_{AP}:	Anogenital distance(anopenil)
ASRM:	American Society for Reproductive Medicine
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GATA4:	GATA bağlayan protein 4
LH:	Lüteinizan hormon
PKOS:	Polikistik over sendromu
SF1:	Steroidojenik Faktör 1
SRY:	Sex determining region on the Y chromosome
TDF:	Testiküler determining factor
TDS:	Testiküler disgenezis sendromu
WHO:	World Health Organization
WT1:	Wilms Tümör 1

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Seminal sıvı komponentlerinin kökenleri.

Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı verileri.

Tablo 4.2. Hastaların BKİ ve semen kalitesi değişkenleriyle anogenital mesafe arasındaki farklılıklar.

Tablo 4.3. Total sperm sayısı ve ileri hareketli sperm yüzdesi ile anogenital mesafe arasındaki korelasyon.

Tablo 4.4. Anogenital mesafe ve fertilité arasındaki farklılıklar.



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Semen içeriği

Şekil 2: Normal sperm morfolojisi

Şekil 3: WHO'nun semen analizi için alt referans değerleri

Şekil 4: Cinsiyet gelişimi

Şekil 5: Dişi ve erkek fetusun haftalara göre anogenital gelişimi

Şekil 6: Anogenital mesafe ölçümü



ÖZET

Amaç: Deneysel çalışmalar, anogenital mesafenin, intrauterin androjen konsantrasyonlarını yansıttığını ve üreme fonksiyonlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın amacı; anogenital uzunluk ölçümünün sperm parametreleri ve fertilité ile ilişkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmamız tek merkezli bir prospektif çalışma olup, İstanbul E.A.H. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek (İnfertilite) polikliniğine başvuran 18-50 yaş arası, çocuk istemi olan subfertil çiftlerden erkek hastaların anogenital mesafe ve diğer antropometrik ölçümleri alınarak spermiogram sonuçları üzerinden çalışma yapılacaktır. Genital enfeksiyonu ve genital anomalisi olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Bulgular: AGD_{AP}/AGD_{AP} ile ileri hareketli sperm parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). TPMSS'leri yüksek olan bireylerin anogenital uzunluklarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Total sperm sayısı ile AGD_{AP} arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Total sperm sayısı ile AGD_{AS} arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). AGD_{AP}/AGD_{AS} ile ileri hareketli sperm oranı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) BKİ ile AGD_{AS} arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmamızda AGD_{AP}/AGD_{AS} ile infertilite özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, total sperm sayısı, ileri hareketli sperm sayısı gibi sperm parametreleriyle ve BKİ gibi antropometrik ölçümlerin anogenital uzunlukla ilişkisin tespit ettik. Bu bulgularla birlikte subfertil çiftlerde, non invaziv bir test olan anogenital mesafe ölçümünün bir ön test olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda, anogenital uzunluk ile fertilité arasında anlamlı bir ilişki saptanmamışsa da anogenital mesafe üzerine yapılmış tüm çalışmalar dikkate alındığında daha uzun vadede yapılacak daha geniş analizlerle birlikte, anogenital uzunluğun infertilitenin takip ve tedavisine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: AGD_{AP}/AGD_{AS} , anogenital mesafe, infertilite, fertilité, semen kalitesi.

ABSTRACT

Aim: Experimental studies have shown that anogenital distance reflects intrauterine androgen concentrations and is associated with reproductive functions.

The purpose of our study; to evaluate the relationship of anogenital length measurement with sperm parameters and fertility.

Method: Our study is a single-center prospective study and the anogenital distance and other anthropometric measurements of male patients between the ages of 18-50 who admitted to the Istanbul EAH Gynecology and Obstetrics Clinic IVF (Infertility) outpatient clinic with child request will be taken and the spermiogram results will be studied. Patients with genital infections and genital anomalies were excluded from the study.

Results: A statistically significant difference was found between AGD_{AP}/AGD_{AS} and advanced motile sperm parameters ($p<0,05$). It has been found that individuals with high TPMSC have more AGD_{AP} and AGD_{AS}. A positive correlation was found between total sperm count and AGD_{AP} ($p<0,05$). A positive relationship was found between total sperm count and AGD_{AS} ($p<0,05$). There was no significant correlation between AGD_{AP}/AGD_{AS} and the rate of advanced motile sperm ($p>0,05$). In our study, no statistically significant difference was observed between AGD_{AP}/AGD_{AS} and infertility characteristics ($p>0,05$).

Conclusion: In our study, we determined the relationship of anogenital length with anthropometric measurements such as BMI and sperm parameters such as total sperm count and sperm motility. With these findings, we think that measurement of anogenital distance, which is a non-invasive test, can be used as a pre-test in subfertile couples. In addition, no significant relationship was found between anogenital length and fertility in our study. Considering all the studies on anogenital distance, we think that anogenital length can contribute to the follow-up and treatment of infertility, together with wider analyzes to be made in the longer term.

Keywords: AGD_{AP}/AGD_{AS}, anogenital distance, infertility, fertility, semen quality.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite evli bireylerin 12 ay süresince planlı ve hiçbir koruma önlemi almadan cinsel ilişkiye girdikleri halde gebelik meydana gelmemesi olarak tanımlanmaktadır (1).

Üreme, canlıların nesillerini devam ettirmek için kendilerine benzer kişiler meydana getirmeleri olarak tanımlanmaktadır. Erkek fertilitasını belirleyen etkenlerin başında semen kalitesi gelmektedir (2).

Sperm kalitesinin, iç ve dış etkenlerden etkilenebilmekte olduğu belirtilmektedir. İç etkenler üzerinde; fizyolojik/biyokimyasal olgular ve kişinin yaşı son derece önemli rol almaktadır. Dış etkenleri bireyin yaşam biçimi belirlemektedir. Başka bir deyişle bireyin yaşadığı bölgenin, beslenme durumunun, kullandığı ilaç, sigara, alkol ve esrar gibi maddelerin semen kalitesini etkileyebildiği belirtilmektedir (3).

Anogenital mesafe(AGD), anüsten penisin tabanına olan mesafe olarak tanımlanır ve bu mesefadaki azalmanın, erkek üreme sisteminin anormal erkekleşmesinin bir göstergesi olduğu belirtilmektedir. İnsan bebeklerinde ve yetişkinlerde, AGD'yi ölçmek için birkaç genital işaret kullanılmaktadır ve en sık kullanılan iki ölçü bulunmaktadır. Erkeklerde en sık kullanılan iki ölçüden daha kısa olanı AGD_{AS} ; anoskrotal mesafe (anüs-skrotum posterior tabanı), daha uzun olan ise AGD_{AP} ; anopenil mesafe (anüs-penisin ön insersiyonu) (4).

Literatürde, erkeklerde anogenital mesafenin (AGD_{AP}/AGD_{AS}); diğer antropometrik ölçümlerle, FSH/LH/Androjen düzeyleriyle ve sperm parametreleriyle ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Mevcut çalışmalar, AGD'nin yetişkin erkeklerde genital gelişimi ve işlevi belirlemeye de yardımcı olabileceğini ortaya koymuştur (5, 6).

Çalışmamızda subfertil çiftlerde, erkek nedenli infertilite faktörlerinin anogenital mesafe ölçümüyle ileri tetkikler öncesi belirlenebilirliği ve prospektif olarak gebelik sonuçlarıyla ne kadar ilişkilendirilebileceğini belirlemeyi hedefliyoruz. Bu çalışmada; “Antropometrik ölçümler ve Anogenital mesafe nedir?”, “Erkeklerde antropometrik ölçümler nasıl yapılır ve bu ölçümlerin sperm parametreleri ve fertilitate ile nasıl bir ilişki vardır?” sorularının cevaplanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEMEN

Ejakülat veya semen; hipotalamo-hipofizer aks ve testislerin belirleyici olduğu, eşey hücreleri ile posttestiküler boşaltım yolları ve aksesuar bezlerin salgılarından meydana gelen son ürün olarak tanımlanmaktadır. Normal bir bireyin semeni opak, beyazımsı bir salgıdan oluşmaktadır. Ortalama hacmi takriben 3 mL olup, 2-6 mL arasında değişmektedir ve iki komponenti bulunmaktadır (7).

Bu komponentler;

- Testisler vasıtasıyla oluşan spermatozoa ve
- Seminal plazmadan oluşmaktadır.

Normal semen hacminin %10'u spermatozoa, %90'ı seminal plazmadan meydana gelmektedir. Seminal plazmanın en hayati fonksiyonu; spermatozoa transportu ve tampon işlevi yaparak vajen pH oranını artırmasıdır. pH 6.2'nin altına düştüğünde spermatozoa yavaş olarak immobilize olmaktadır. Hacmin düşük olması, yeterli oranda tampon kapasitesi meydana getiremeyeceğinden spermatozoa immobilizasyonu meydana gelmekte, hacmin yüksek olması durumunda ise spermatozoa yoğunluğu düşmektedir. Bu durumun dezavantaj olarak görülmemesi gerekmektedir, zira spermatozoa semenin ilk bölümünde bulunmaktadır (7). Seminal plazma, semenin sıvı kısmıdır ve farklı salgı bezlerinin sekresyonundan meydana gelen bir sıvı olduğu belirtilmektedir. Aynı kişinin farklı ejakülatlarında, seminal plazma kompozisyonu mevsimsel farklılık gösterebilmektedir. İnsan ejakülatının birincil fraksiyonu sperm ve prostatik bir sekresyon olan sitrik asit bakımından oldukça zengindir. Fruktoz, seminal veziküllerin majör sekretuar bir salgısıdır ve semenin daha sonraki sekresyonlarında oransal artış göstermektedir. Vücuttaki diğer salgı ve sıvılarından ayrı olarak seminal plazmada yüksek yoğunluklarda potasyum, çinko, sitrik asit, - 2 -rüktoz, fosforilkolin, spermin, serbest amino asitler, prostaglandinlerle önemli seviyede asit fosfataz, betaglukuronidaz, laktik dehidrogenaz, alfa amilaz ve prostata özgün antijenler bulunmaktadır (7).

Seminal Sıvının Testiküler Kısmı: Sperm, rete testis sıvısı ve çok az oranda epididimis sıvısından oluşmaktadır. Ejakülatın %5'ini meydana getirmektedir. İntratestiküler, epididimis ya da vasa obstrüksiyonlarında ejakülatta seminal sıvının testisten kökenlenen kısmı

bulunmamaktadır. Fakat bu kısımların ejakülasyonunun sıvı kısmına desteği oldukça az olduğundan ejakülat oranında azalmaya sebep olmamaktadır (7).

Veziküla Seminalis Sıvısı: Semen sıvısının %40–80'i oluşturmaktadır. Ejakülatuvar yol obstrüksiyonlarında veziküla seminalis salgısı ejakülate dahil edilemediğinden ejakülat hacminde net bir azalmaya sebep olmaktadır (7).

Prostat Salgısı: Toplam ejakülat oranının %10–30'unu meydana getirmektedir. (7).

Bulboüretral ve Üretral Bezlerin Salgıları: Semen sıvısının %2–5'ini meydana getiren mukus salgılarıdır (7).

Madde	Konsantrasyon (mM)
Sodyum	43 - 112
Potasyum	14 - 28
Kalsiyum	5 - 7
Magnezyum	1.2- 5
Klorür	28 - 56
Bikarbonat	8
Fruktoz	2 - 33
Glukoz	0.4
Sorbitol	0.6
İnoзит	3 - 3.5
Laktik asit	2.2- 5.6
Pirüvik asit	3.4
Sitrik asit	5.2- 7.3
Glutamik asit	6.5
Askorbik asit	0.6
Karnitin	0.2- 1.3
Asetilkarnitin	0.06- 0.28
Gliserofosfokolin	2.0- 3.3
Fosfokolin	14- 21
Spermin	3
Spermidin	0.1
Putresin	0.2
Kreatin	1.5
Arjinin	5.2
Ergotionin	eser düzeyde
Ürik asit	0.1- 0.4
Protein (mg/mL)	35- 50

Şekil 1: Semen içeriği (8).

Şekil 1'de bildirilen bileşenlerin oranı pek çok etkenle ilişkili olarak artabilir ya da düşebilmektedir. Örneğin, laktik asit oranı egzersiz yapıldıktan hemen sonra net bir şekilde

artığı belirtilmektedir (8). 2-4 mL’lik meni içerisinde 60-100 milyon/mL spermatozoa bulunmaktadır. Hacim olarak spermatozoalar ejakülatın %1’ini meydana getirmektedir.

Erkek üreme sisteminde birkaç hafta hayatta kalabilen spermatozoaların, kadın üreme sistemine aktarıldıktan sonra sadece 2-3 gün hayatta kalabildikleri belirtilmektedir. Ejakülasyondan 2 saat sonraki örneklerde, spermatozoaların %80’inin hareket halinde olduğu gösterilmesine rağmen, 24 saat sonra ise yalnızca %15’inde hareket olduğu gözlemlenmiştir. Spermatozoaların hareketli ve morfolojik olarak normal olmaları, dölleme kabiliyetleri bakımından son derece önem taşımaktadır. Spermatozoalar, düşük ısılarda saklandıklarında, canlılıklarını ve dölleme yeteneklerini korumaktadırlar (9).

Tablo 2.1: Seminal sıvı komponentlerinin kökenleri ve oranları (8).

Köken	Total ejakulatın %’si	Karakteristik
Testis ve epididimis	%5	Sperm içermektedir.
Seminal kese	%40- 80	Jelatinöz
Prostat bezi	%10- 30	Asidik ve sulu
Bulboüretal ve üretral bez	%2- 5	Viskoz

Ejakülasyona uğramış spermatozoaların tamamı üzerinde gerçekleştirilen ölçümlerin, fertilizasyon kısmına ulaşabilenlerin fertilizasyon kabiliyetini tanımlamada yardımcı olmadığı belirtilmektedir. Bununla beraber semen analizi kişinin klinik durumu hususunda bilgi sağlamaktadır. Net şekilde bilgi edinmek için semenin analizinde gerçek manada standardize olmuş prosedürler kullanılmalıdır. WHO vasıtasıyla tavsiye edilen semen analizleri bu prosedürlerin içerisinde en standardize olan metot olarak belirtilmektedir (8).

2.1.1. Semen kalitesini etkileyen faktörler

Erkek fertilitasını belirleyen etkenlerin başında semen kalitesi gelmektedir. Semen kalitesini etkileyebilen faktörler ise;

- Cinsel perhiz süresi: Uzun cinsel perhiz süreleri artmış semen hacmi, sperm sayısı ve anormal morfoloji gösteren sperm oranlarına sebep olmaktadır. (10).
- Testis torbasının ısısı: Testislerdeki Sertoli hücreleri ısıya karşı dirençli değildir ve görevlerini yapabilmeleri için normal vücut ısısından biraz daha soğuk olmaları

gereklidir. Geçici veya kronik olarak testis torbasının ısını yükselmesine sebep olan herhangi bir durumun semen kalitesinin düşürdüğü belirtilmektedir. Ateş, sıcak su havuzları, yüksek ısıda çalışmak, uzun süre oturarak çalışmak zorunda olmak ve vb olguların sperm kalitesini etkilediği bildirilmiştir (10).

- Mevsim: Semen kalitesini araştıran çalışmalar; sperm sayılarının bahar aylarında yüksek, yaz aylarında ise düşük olduğunu ve mevsimsel dalgalanmalar gösterdiğini belirtmektedir (10).
- Sigara içmek: Bir meta- analiz çalışması tarafından; sigara bağımlılarının sperm miktarında %13 ile 17 arasında düşüş meydana geldiği bildirilmiştir (10).
- Madde bağımlılığı: Yüksek doz opiat kullanılması libidoda ve ereksiyon işlevlerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu durum Lütein hormonu salgılatan hormonun (LHRH) azalmasına sebep olmaktadır, dolayısıyla LH ve LH'la bağlantılı olarak testosteronun azalmasına sebep olmaktadır. Birçok deney hayvanı ve insan araştırmaları; kronik marihuana kullanılmasının içerdiği tetrahidrokanabinol üzerinden, sperm miktarını ve diğer sperm parametrelerini olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Çalışmalar, eroin ve methadonun serum testosteron düzeylerini düşürdüğünü belirtmektedir. Kokain, primer olarak hipotalamo-hipofizer aksta değişimlere sebep olurken, sekonder olarak ise gonadal düzeyde negatif etki göstermektedir (10).

2.1.2. Motilite

Canlı ve hareketli sperm miktarının tanımlanması motilite olarak adlandırılmakta olup, semen kalitesinin belirlenmesinde en önemli parametrelerden biridir. Ejakülasyondan sonraki bir saat içerisinde, tercihen likefaksiyondan sonraki yarım saatte motilitenin değerlendirilmesi gerekmektedir (11).

Normal sperm yoğunluğunun >%50'sinin motil ve bu sayının %25'inin de progresif olması gereklidir. Motilitenin incelenmesi için spermleri progresif aktiviteli, nonprogresif aktiviteli ve hareketsiz olacak şekilde sınıflandıran basit bir metot önerilmektedir (11).

Progressif hareket: Sperm hücresinin, doğrusal ya da geniş bir dairevî düzlemde ilerleyici bir biçimde hareket etmesidir.

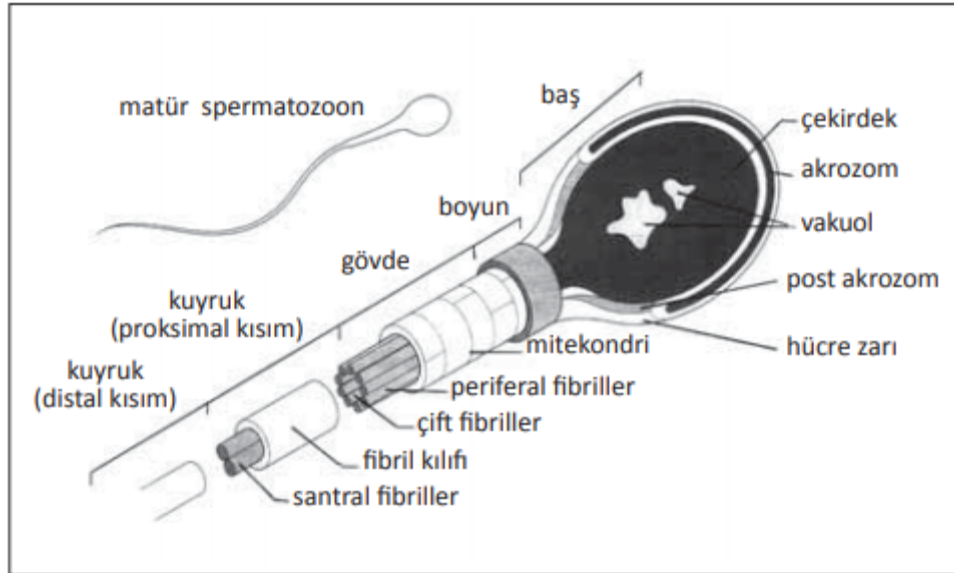
Nonprogresif hareket: İlerleyici olmayan aktivitelerin hepsini içermektedir. Örneğin çok küçük daireler biçiminde, kuyruğun hareket etmesiyle baş kısmının çok nadiren yer değiştirmesi, yalnızca kuyruğun hareket edebilmesi vb.

Hareketsiz: Hiçbir hareket durumunun bulunmaması (12).

Sperm motilitesi, yeterli ATP, uygun bir iyon ortamı ve işlevsel aksonemal dynein ATPaz gibi farklı hücresel etmenlerin etkileşime girmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu etkileşime engel olan her türlü dış etkenin sperm motilitesini bozabildiği belirtilmektedir (13).

2.1.3. Sperm Morfolojisi

Normal spermatozoa, babaya ait kalıtsal materyali içeren oval bir kafa ve itme sağlayan uzun bir kuyruktan oluşmaktadır. Yaklaşık 60 µm uzunluğunda olan bir sperm hücresi baş, boyun, orta parça ve kuyruk olarak 4 bölümden meydana gelmektedir (Şekil 2). Sperm boyutlarının bu boyutlardan büyük ölçüde farklılık gösterdiği durumlar vardır ve sperm hücreleri anormal derecede büyükse megalosperm veya anormal derecede küçükse mikrosperm olarak adlandırılmaktadır (14, 15).



Şekil 2: Normal sperm morfolojisi (15).

2.1.4. Semen Analizi

İnsan sperması, hücresel ve kimyasal elementleriyle, bu sıvıyı oluşturan organların fonksiyonel nitelikleri hususunda bilgi sağlamaktadır. Spermanın pH değerinin yaklaşık 7,5 olduğu bildirilmektedir. Semen; vas deferensten gelen sıvı ve sperm, vesicula seminalis, prostat bulboüretal bez ve diğer mukus bezlerinden gelen sıvıları içermektedir. Alkali olan prostatik sıvı, hafif asidik olan semen sıvısını nötralize etmektedir (16).

Yeni atılmış spermanın laboratuvar testlerine semen analizi denilmektedir. Spermilerin sayısı, morfolojisi ve hareketleri mikroskop ile ölçülmektedir. Bu test, erkek infertilitesinin tespit edilmesinde önemli bir bölümdür (17).

İnsan semeni analizlerinin standardize edilebilmesi amacıyla Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilk defa 1980’ de el kitabı yayınlamıştır. Bu el kitabı, o zamandan beri üç defa güncellenmiş ve pek çok dile çevrilmiştir.

<u>Parametre</u>	<u>Referans Değerleri</u>
• Hacim	1.5 ml (1.4-1.7)
• pH	≥7.2
• Sperm Konsantrasyonu	15x10 ⁶ (12-16)
• Total Sperm Sayısı	39x10 ⁶ (33-46)
• Motilite	%40 (38-42)
• Progresif Motilite	%32 (31-34)
• Morfoloji	%4 (3.0-4.0)
• Vitalite	%58 (55-63)
• Peroksidaz (+) Lökosit	< 1x10 ⁶

Şekil 3: WHO’nun semen analizi için alt referans değerleri (18)

İnfertilite şüphesi ile gelen çiftlerin analizleri yapılırken, erkeğe semen analizi testi uygulanmaktadır. Semen analizinin; WHO tarafında onaylanmış metotlarla çalışma yapan laboratuvarlarda yapılması gereklidir (19). Düzgün sperma analizi; sperm üretimi, sperm motilitesi ve canlılığı, erkek ejakülasyon yollarının açıklığı ve aksesuar organların salgıları hususunda sağlıklı bilgiler vermektedir. Bu analiz, infertil erkeğin ilk değerlendirilmesinde faydalı bilgiler ortaya çıkarsa da spermatozoonun fertilizasyonu hususunda yeteri kadar bilgi vermemektedir. Ortaya çıkan sonuçlar doğurganlık ile ilgili olabilir ancak direkt ölçüsünü vermemektedir (20).

2.2. GENİTAL SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ

Genital sistem, primitif mezoderm ve endodermden oluşur. Genetik cinsiyet fertilizasyon sırasında belirlenir. İlkel gonadlar, altıncı haftada yolk kesesinden göç eden germ hücrelerinin proliferasyonu ile oluşur. Gonadlar, gelişimin yedinci haftasına kadar

erkek veya dişi morfolojik özelliklere sahip değildir, bu döneme farklılaşmamış evre denmektedir. Mezonefrik (Wollf kanalı) ve paramezonefrik (Mülleryan kanalı) kanalların yanında bulunmaktadır .

Genetik yapı fertilizasyonda belirlenir ve bu doğrultuda farklılaşmamış gonadlar over veya testis yönünde farklılaşır. Gonadal cinsiyete göre testis gelişimi olursa ürogenital trakt erkek yönünde şekillenirken; over gelişiminde ya da fonksiyon göstermeyen gonad varlığında dişi yönünde şekillenir. Testiküler hormonların varlığında iç genital organlar belirlenirken, dış genital organlar için de mutlak androjenizasyon gereklidir.

Embriyonel hayatın dördüncü haftasında primordial germ hücreleri yapılmaya başlanır. Altıncı haftada bu germ hücreleri, mezenkimin arka duvarına ulaşarak mezonefrozun hemen medialinde bir çift genital çıkıntı oluştururlar. Bu zamana kadar genital çıkıntı bipotanttır (21).

Y kromozomu kısa kolu üzerinde bulunan cinsiyet belirleyici bölge (sex determining region on the Y chromosome; SRY) tarafından kodlanan testiküler belirleyici faktör (testicular-determining factor; TDF), normalde overe farklılaşacak olan primitif gonadı testis yönüne farklılaştırır. SRY'nin; Sertoli ve Leydig hücrelerinin gelişimini sağlayan bir dizi geni aktive ettiği düşünülmektedir . XX kromozomlu ancak SRY taşıyan transgenik hayvan çalışmalarında, normal erkek iç ve dış genital organlarının gelişimi, memelilerde erkek yönünde farklılaşma için SRY geninin gerekliliği gösterilmiştir (22).

Testis farklılaşması gerçekleştikten sonra, Sertoli hücreleri anti müllerian hormon (AMH) salgılamaya başlar (6-8. Hafta). AMH erkek embriyoda paramezonefrik kanalın regresyonunu sağlar. AMH bir yandan da Leydig hücrelerinin farklılaşmasını uyarır ve Leydig hücrelerinden testosteron salgılanmaya başlar (7-9. Hafta). Testosteron mezonefrik kanalı uyararak erkek iç genital organların oluşmasını sağlar. TDF yokluğunda primitif gonadın medullası geriler ve primitif seks kordlarından primordial foliküller oluşur. Böylece primitif gonad overe farklılaşmış olur (8. Hafta). Overden AMH salgılanmadığı için paramezonefrik kanal regrese olmaz ve herhangi bir uyarıya ihtiyaç duymadan dişi iç genital organlar oluşur. Overden testosteron da salgılanmadığından mezonefrik kanal regrese olur.

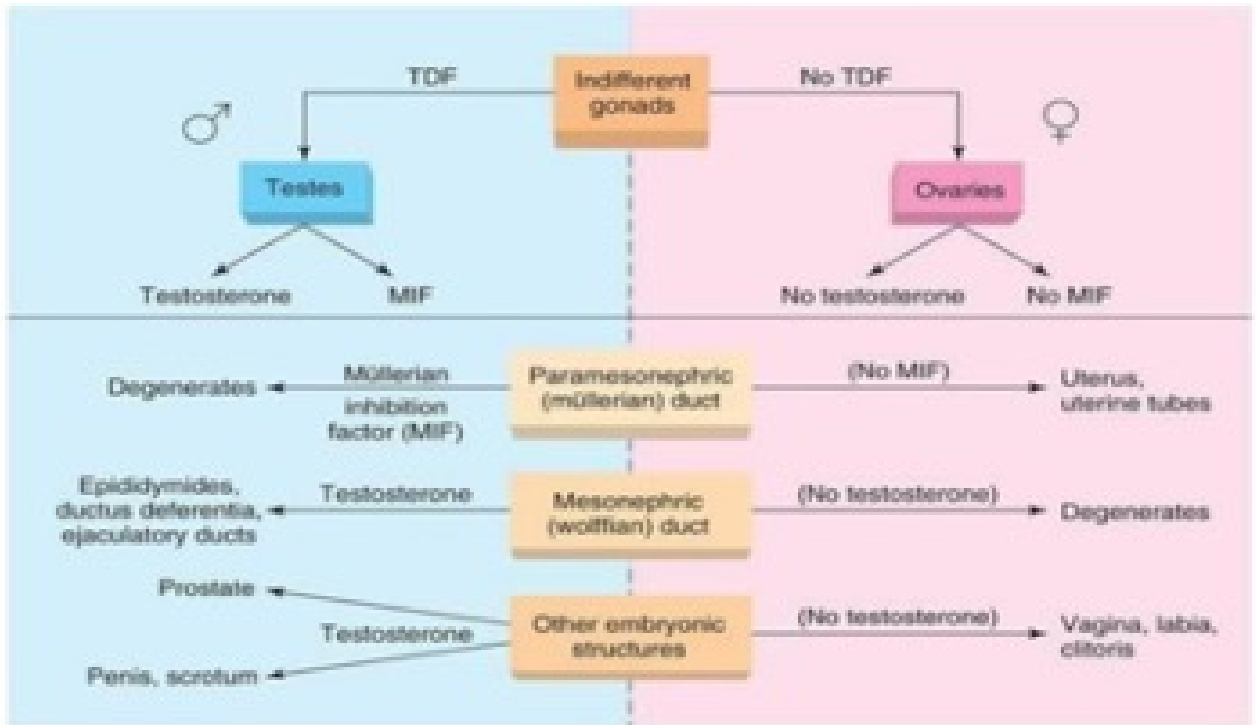
Cinsiyetin belirlenmesi dört komponentten oluşur (23).

1- Genetik cinsiyet(46XX, 46XY)

2- Gonadal cinsiyet(over, testis)

3- İç genital organlar

4- Dış genital organlar



Şekil 4: Cinsiyet gelişimi

Cinsiyet Farklılaşması, öncelikle Y kromozu varlığı veya yokluğuna bağlıdır. SRY; testis farklılaşması için en kiritik genin tek kopyası olarak Y kromozomunun kısa kolunda yer alır. SRY genel olarak memelilerde, gonadal farklılaşmanın yönünü belirleyen temel genetik sinyal olarak kabul edilir. Fakat SRY dışında cinsiyetin belirlenmesinden sorumlu başka genler de vardır.

Steroidojenik Faktör 1 (SF1) SRY nin önemli bir aktivatörüdür. Benzer şekilde Wilms Tümör 1 (WT1) ve GATA4 (GATA bağlayan protein 4) SRY ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. SRY, testis gelişimini kolaylaştıran diğer genleri aktif hale getiriyormuş gibi de görünmektedir. SRY hedef geninin SOX9 olduğuna dair ciddi

kanıtlar mevcuttur . XY genotipli fare embriyolarında SOX9 delesyonu durumunda overler gelişir, XX genotipli embriyolarda ise SOX9 ekspresyonu sağlanması durumunda erkek yönünde gelişim olur . Over gelişiminin; tamamen pasif bir yoldan ziyade, testis gelişiminde görevli bir veya birkaç genin baskılanmasıyla oluştuğu yönündeki kanıtlar artmıştır (24).

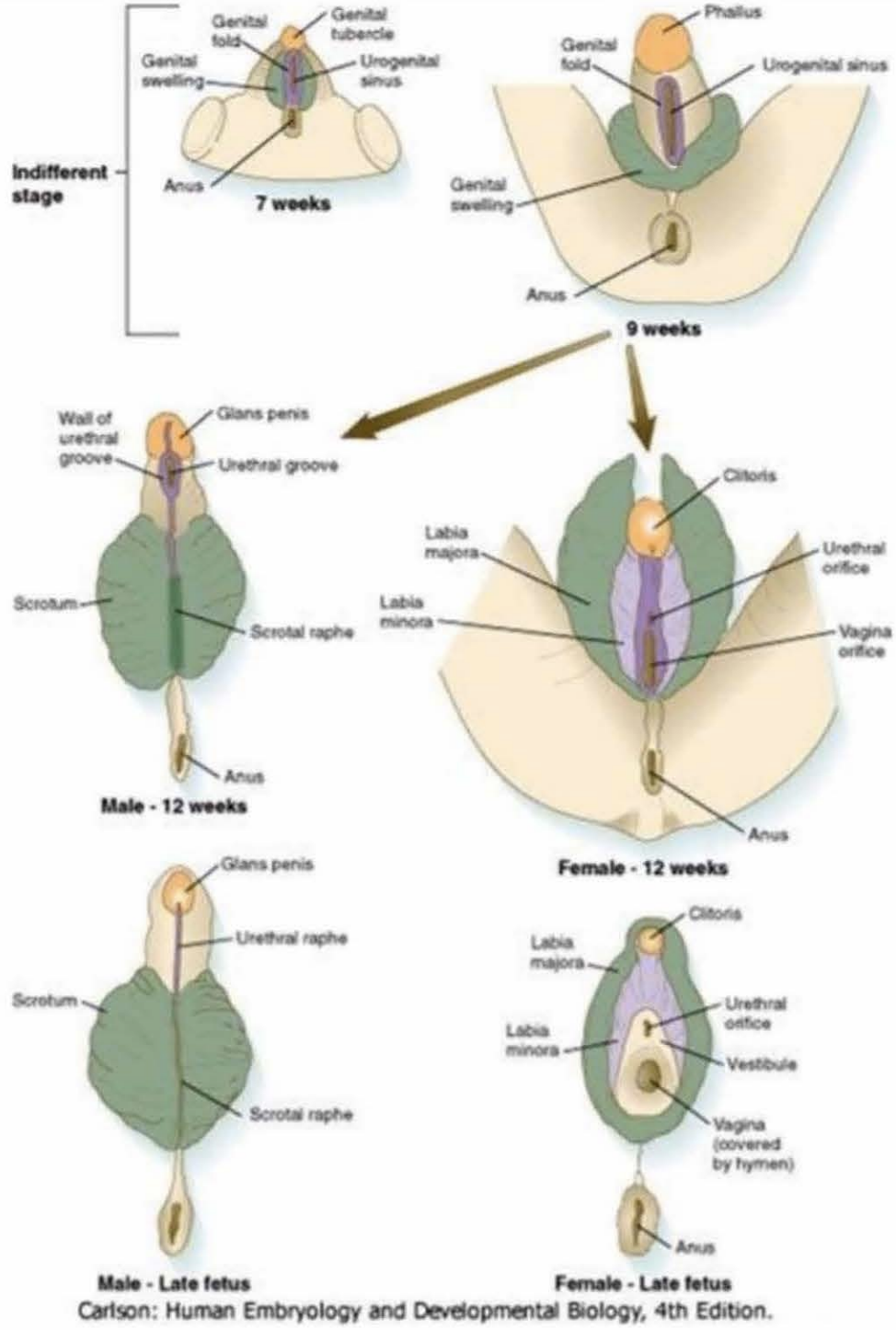
Embriyolojik olarak dış genital organlar her iki cinste de ürogenital sinüs ve genital tüberkülden gelişirler. Gestasyonel beşinci haftada genital tüberkül meydana gelir ve daha sonra uzayarak fallusu oluşturur. Yedinci haftada, ürektal septum kloakayı önde ürogenital sinusa, arkada ise anorektal kanala ayırır. 11. Gestasyonel haftaya kadar embriyolojik dış genital organlar cinsiyetler arası fark göstermez . Penis ve klitoris boyutları arasında anlamlı fark 14. Gestasyonel haftadan sonra görülür. Erkek dış genital organlarının gelişimi testosteron ve diğer androjenlerin etkisiyle olur . Maskülinizasyon; 11- 12.haftalarda, 5 alfa redüktaz enzimi ile testosteronun hedef dokularda DHT a dönüştürülmesi ile olmaktadır (25). DHT varlığında skrotum, prepsium, prostat ve penis gelişirken, DHT yokluğunda labium majus ve minus, vajen alt 1/3 kısmı, klitoris ve diğer vulvar oluşumlar gelişir.

2.3. ANOGENİTAL MESAFE

Anogenital mesafe(AGD), anüsten penisin tabanına olan mesafe olarak tanımlanır ve bu mesefadaki azalmanın, erkek üreme sisteminin anormal erkekleşmesinin bir göstergesi olduğu belirtilmektedir. İnsan bebeklerinde ve yetişkinlerde, AGD'yi ölçmek için birkaç genital işaret kullanılmaktadır ve en sık kullanılan iki ölçü bulunmaktadır. Erkeklerde en sık kullanılan iki ölçüden daha kısa olanı AGD_{AS} ; anoskrotal mesafe (anüs-skrotum posterior tabanı), daha uzun olan ise AGD_{AP} ; anopenil mesafe (anüs-penisin ön insersiyonu) (4).

Tüm anatomik yapılar gibi AGD de yaş ve vücut büyüklüğü ile beraber artmaktadır. Kemirgen modelinde, perineal büyüme dihidrotestosterona (DHT) bağlıdır ve kısaltılmış AGD'ye sahip erkeklerde hipospadias ve kriptorşidizm riskinin arttığı bildirilmiştir (26).

Hamilelik sırasında idrarında yüksek ftalat seviyeleri olan kadınların daha kısa AGD ve penis uzunluğu olan erkek çocuklara sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (27). Benzer çalışmalarda, AGD ayrıca diklorodifenildikloroetilen (DDE), BPA ve doğum sırasında maternal kandaki plazma dioksin benzeri aktiviteye prenatal maruz kalma ile ters olarak ilişkilendirilmiştir (28). Annelerin bu kimyasallara kombinasyon halinde maruz kalması, erkek çocuklarda AGD'de önemli seviyede düşüşlere sebep olduğu belirtilmiştir (29).



Şekil 5: Dişi ve erkek fetusun haftalara göre anogenital gelişimi

2.3.1. Anogential mesafe kısalığının sonuçları

AGD, kolayca erişilebilen ve noninvaziv bir antropometrik ölçümdür. AGD, plasentalı memelilerde cinsel bir dimorfizmdir ve erkeklerde kadınlardan neredeyse iki kat daha uzundur. Rahim içi hormonal ortamın bir belirteci olarak kabul edilmektedir (30). AGD, genital gelişimin kritik dönemlerinde endokrin bozululara ve androjenlere doğum öncesi maruziyetle ilişkilendirilmiştir (31).

Anogenital mesafe fetüsün kaudal ekstremitesi ile genital tüberkül tabanı arasındaki mesafe olarak tanımlanmaktadır ve bu mesafe cinsiyet ve testosteron bağımlıdır. Doğum öncesi konsültasyonlarda AGD, ilk trimesterde fetüsün cinsiyetini büyük bir doğrulukla belirlemek için faydalı olabilmektedir ve cinsiyet tayini amacıyla ilk kez *Arfi ve arkadaşları* tarafından tanımlanmıştır. Mid-sagital planda fetüs nötral pozisyonunda yatarken ölçüm yapılmıştır (32).

Yetişkin kadınlarda yapılan kesitsel çalışmalarda, daha uzun AGD, daha yüksek sayıda oosit folikülü ve daha yüksek testosteron seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (33). AGD'si daha uzun olan genç kadınların, düzensiz adet döngüleri olan annelere sahip olma olasılıkları birkaç kat daha yüksektir, bu da annenin potansiyel olarak hiperandrojenik intrauterin ortamının dişi yavrunun üreme sistemini değiştirmek için yeterli olduğunu göstermektedir (34). 2017'de yapılan bir çalışmada, polikistik over sendromu (PKOS) varlığının, daha uzun AGD ölçümleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (35). Ayrıca PKOS'lu kadınların yeni doğan kızlarında daha uzun AGD bildirilmiştir (36). Öte yandan AGD'nin, endometriozisin varlığı ve ciddiyeti ile güçlü bir şekilde negatif ilişkili olduğu ve AGD'nin gelişimsel antiandrojen/östrojen maruziyetinin bir biyobelirteci olabilecek potansiyelinin olduğu belirtilmiştir (37).

2.4. İNFERTİLİTE

Doğurganlık ve üreyerek nesillerinin devamı sağlamak, insan ve toplum için eski çağlardan günümüze kadar son derece önem taşımıştır. Literatürde üreme konusuyla ilişkili birçok araştırma bulunmaktadır. Bunun nedeni gelecek nesillerde var olma isteğidir. Ancak bu var olma isteğinin önüne geçen en büyük engellerden bir tanesinin infertilite olduğu belirtilmektedir. İnfertilite konusundaki araştırmalar eski Mısır'a kadar dayanmaktadır (38).

Günümüz dünyasındaki infertilite tanımı, çiftlerin haftada 3 ya da 4 kez cinsel ilişkiye girip, 1 yıl korunmadığı halde çocuk sahibi olamamaları olarak tanımlanmaktadır (38). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin (ASRM) güncel infertilite tanımına göre, çiftlerin herhangi bir koruma yöntemi kullanmadan düzenli cinsel ilişkiye girmelerine rağmen en az 12 ay hamilelik gelişmemesi durumudur (39). İnertilitenin, üreme evresindeki çiftlerin neredeyse %15'ini etkilediği bildirilmektedir. 12 ay korunmasız cinsel ilişki ile çiftlerin %80'i ilk 6 ay içerisinde hamilelik elde edebilirken, geri kalan çiftlerin ise yalnızca %10'unun sonraki 6 ay içerisinde hamilelik elde edebildiği belirtilmektedir. (40).

Temel olarak infertilite; primer infertilite ve sekonder infertilite olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Primer infertilite; 1 yıl süresince herhangi bir doğum kontrol yöntemine başvurulmadığı halde gebelik oluşmaması durumudur. Sekonder infertilite ise herhangi bir gebelik öyküsü sonrası, 1 yıl süresince herhangi bir doğum kontrol yöntemine başvurulmadığı halde gebelik oluşmaması durumudur (41).

2.4.1. İnertiliteye sebep olan etkenler

Fertiliteyi etkileyen ana etkenler; çiftin yaşları, koitus sıklığı ve zamanlamasıdır. Kadın ve erkek için fertilitenin en fazla olduğu yaşların 24 ile 25 yaşları olduğu belirtilmektedir. Fertilite oranı kadınlarda 30 yaşından sonra, erkeklerde 40 yaşından sonra düşmektedir.

Yeteri kadar sık cinsel ilişkiye girmemek, infertilitenin en çok görülen sebeplerinin başında gelmektedir. Gebe kalma şansını yükselten önemli faktörlerden bir diğeri ise, ovulasyon evresinde cinsel ilişkiye girmektir. Spermin kadın vücudunda 72 saat hayatta kalabildiği, oositin ise 24 saat hayatta kalabildiği göz önüne alındığında, bir kadının 28 günlük bir siklusta gebe kalma şansının en yüksek olduğu periyotun, siklusun ortasına denk gelen 3 gün olduğu bildirilmektedir (42).

Fertiliteyi etkileyen etkenler içerisinde; kadın ve erkeğin yaşı, ilişkiye girme sıklığı ve dönemi, kadında ya da erkekte geçirilmiş pelvik ameliyatlar, alkol ve sigara gibi maddelerin kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, ilaçlar, zehirler, kimyasal maddeler, radyasyona maruz kalma ve stresin en etkili olanları olduğu belirtilmektedir (42, 43).

Erkeklerde testiküler fonksiyon kaynaklı nedenler dışında, ereksiyon ve ejakülasyon sorunları da infertilitenin esas sebeplerindendir. Bununla birlikte erkeklerde, bilinçsiz bir şekilde koitustan kaçınma veya psikolojik nedenli empotans görülebildiği, bu nedenle fertilite problemi yaşayabildiği belirtilmektedir (42)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi

Araştırmamız gözlemsel, prospektif bir çalışmadır.

3.2. Araştırma yerinin seçimi

S.B.Ü. İstanbul E.A.H. Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp bebek (İnfertilite) Polikliniği ve Üroloji Polikliniğinde tek merkezli prospektif bir çalışma yapılmıştır.

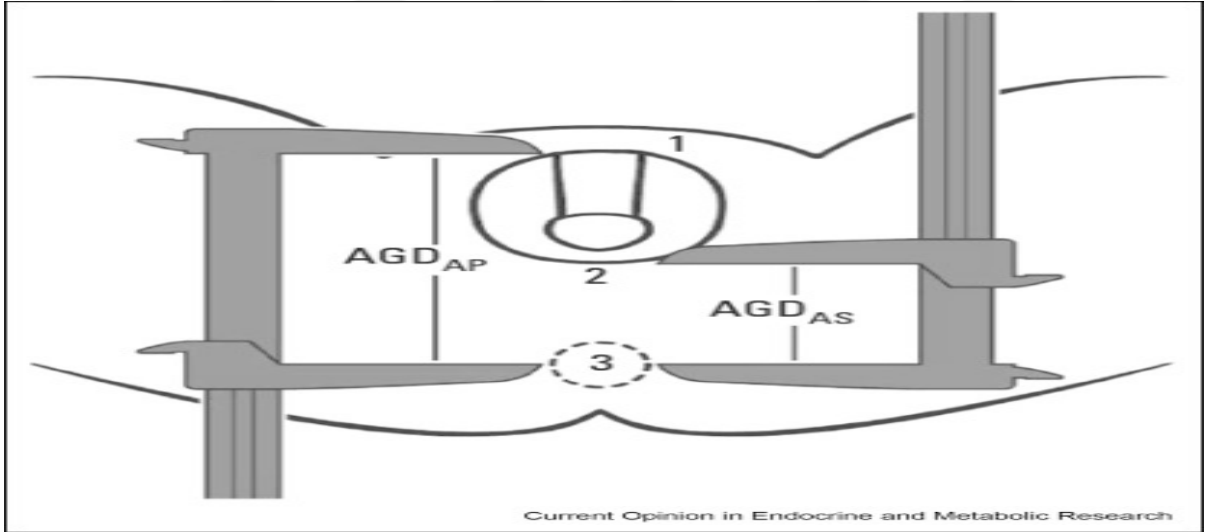
3.3. Araştırma Evreni ve Örneklemi

İstanbul E.A.H. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek (İnfertilite) polikliniğine başvuran 18-50 yaş arası, çocuk istemi olan subfertil çiftlerden, erkek hastaların anogenital mesafe ve diğer antropometrik ölçümleri alınarak spermiogram sonuçları üzerinden çalışma yapılacaktır. Genital enfeksiyonu ve anomalisi olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

3.4. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

Araştırmamızda hastaların demografik ve antropometrik verilerinin yer aldığı hekim tarafından doldurulan bir form kullanılmıştır. Hastaların semen parametreleri ve anogenital mesafeleri ölçülmüştür. Tüp bebek (İnfertilite) polikliniğine başvuran çocuk istemi olan subfertil-infertil çiftlerden gönüllü olan erkeklerin AGD_{AS}, AGD_{AP}, boy, kilo, BMI ve sperm parametreleri bakılarak bunların fertilite üzerinde etkisi ölçülmüştür.

Yaptığımız anogenital mesafe ölçümünde kullandığımız method; litotomi pozisyonunda bacaklar yanlara doğru 45° açılacak şekilde jinekolojik masada anogenital uzunluk ölçümü alındı. Tek kullanımlık bir cetvel kullanarak AGD_{AS} ve AGD_{AP} ölçümü alındı.



Şekil 6: Anogenital mesafe ölçümü

3.5. Veri Çözümlemesi ve Kullanılan İstatistiksel Testler

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS Version 25.0 programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve oran değerleri hesaplanmıştır. Verilerin normallikleri Shapiro Wilk testi ile sınanmıştır. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney u test kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza katılan hastaların yaş, BKİ ve sperm kalitesiyle ilgili verileri aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi hesaplanmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı verileri.

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	34,03	5,52	21	48
BKİ (kg/m²)	26,09	2,43	21	31,7
Sperm volümü (ml)	3,05	2,77	0,3	34
Total Sperm Sayısı	68652048,19	72802021,45	0	3,78E+08
İleri Hareketli Sperm (%)	12,48	10,27	0	30
TPMSS (milyon)	13,64	19,49	0	111,72
AGD_{AP} (mm)	136,74	4,05	120	148
AGD_{AS} (mm)	49	5,73	30	60

TPMSS: Toplam İlerleyici Hareketli Sperm Sayısı, AGD_{AP}: Penis ön tabanından hesaplanan anogenital mesafe, AGD_{AS}: Skrotum arka tabanından hesaplanan anogenital mesafe.

Tablo 4.1.'e göre hastaların ortalama yaşları $34,03 \pm 5,52$ ve BKİ'leri $26,09 \pm 2,43$ 'tür. Sperm volümü ortalamaları $3,05 \pm 2,77$ ml, total sperm sayıları $68652048,19 \pm 72802021,45$, ileri hareketli sperm yüzdesi $12,48 \pm 10,27$, TPMSS yüzdesi $13,64 \pm 19,49$, AGD_{AP} (mm) $136,74 \pm 4,05$ mm, AGD_{AS} (mm) $49 \pm 5,73$ mm olarak hesaplanmıştır.

4.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin ShapiroWilk testi ile yapılan normallik analizleri sonucunda değerlerin normal dağılmadığı gözlenmiştir ($p=0,000$). Bu nedenle verilerin analizinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4.2. Hastaların BKİ ve sperm parametreleri ile anogenital mesafe arasındaki farklılıklar.

Değişkenler	AGD _{AP}	AGD _{AS}
	p	p
BKİ	0,758	0,346*
Sperm volümü	0,780	0,522
Total Sperm Sayısı	0,044*	0,002*
İleri Hareketli Sperm	0,018*	0,008*
TPMSS	0,534	0,197

Tablo 4.2.'de AGD_{AP} ve AGD_{AS} ile total sperm sayısı ve ileri hareketli sperm parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Yapılan analizlere göre ileri hareketli sperm sayısı fazla olan bireylerin AGD_{AP} ve AGD_{AS}'leri de yüksek bulunmuştur. TPMSS ile AGD_{AP} ve AGD_{AP} parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Total sperm sayısı ve ileri hareketli sperm yüzdesi ile anogenital mesafe arasındaki korelasyon.

Değişkenler	AGD _{AP}		AGD _{AS}	
	Pearson korelasyon kat sayısı (r)	p	Pearson korelasyon kat sayısı (r)	p
Total Sperm Sayısı	0,189	0,015*	0,202	0,009*
İleri Hareketli Sperm	0,127	0,103	0,128	0,101
Sperm volümü	0,110	0,157	0,034	0,662
TPMSS	-0,06	0,938	0,146	0,061
Fertilite	0,007	0,931	0,036	0,646

Tablo 4.3.'te yapılan analiz sonucunda total sperm sayısı ile AGD_{AP} arasında pozitif yönlü çok zayıf anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Total sperm sayısı ile AGD_{AS} arasında ise pozitif yönlü zayıf anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). AGD_{AP} ve AGD_{AS} ile ileri hareketli sperm oranı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. ($p>0,05$) Diğer değişkenler ile de AGD_{AP} ve AGD_{AS} arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 4.4. Anogenital mesafe ve fertilite arasındaki farklılıklar.

	FERTİLİTE	N	Ortalama	Standart sapma	P
AGD _{AP}	Evet	78	136,71	4,06	0,931
	Hayır	88	136,77	4,06	
AGD _{AS}	Evet	78	48,78	5,85	0,646
	Hayır	88	49,19	5,65	

Tablo 4.4.'te infertil ve fertil bireylerin anogenital mesafeleri arasındaki farklılık bağımsız örneklem t testi ile sınanmıştır. Analiz sonucunda bireylerin AGD_{AP} ve AGD_{AS}'leri ile fertilite özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Testiküler disgenezis sendrom(TDS) diye adlandırılan, kriptorşidizm ve hipospadias gibi konjenital genital anomaliler, üreme bozuklukları, düşük semen kalitesi ve tüm bu sorunlarla ilişkilendirilen sendromla ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur (44,45).

Bu hipotez, testis oluşumu ve organizasyonu aşamasında, genetik, enfeksiyon, yaşam tarzları ve çevresel maruziyet gibi bazı endokrin bozukluk nedenlerinin anormal testis gelişimine (disgenezis) neden olabileceğini ve üreme bozuklukları riskinde artışa yol açabileceğini önermektedir (46). Hayvanlarda ekzojen östrojen ve antiandrojenlerin neden olduğu genital gelişim bozukluklarının gösterilmesi ile de desteklenmiştir (47).

Bu nedenle, fetal androjen maruziyetini tahmin edebilmek ve TDS bozukluklarının kökenine ilişkin daha fazla bilgi sağlamak için hassas bir göstergeye ihtiyaç vardır. Anogenital mesafe (AGD), anüs merkezi ile üreme organları arasındaki mesafedir ve fetal androjen maruziyetine yönelik geriye dönük bir ölçüm yöntemi olarak hizmet edebilir (48,49,50).

Deneyisel çalışmalar, anogenital mesafenin (AGD); prenatal gelişim sırasındaki androjen konsantrasyonlarını yansıttığını ve yetişkin hayatta üreme fonksiyonlarını öngördüğünü göstermiştir (51,52,53).

Çalışmamızda, subfertil çiftlerin erkek partnerlerinde anogenital mesafenin, semen kalitesi ve fertilite ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Çocuk istemi ile kliniğimize başvuran çiftler arasından 166 erkekte anogenital mesafenin iki varyantı AGD_{AS} ; anoskrotal mesafe (anüs-skrotum posterior tabanı) ve daha uzun olan AGD_{AP} ; anopenil mesafe (anüs-penisin ön insersiyonu) değerlendirildi. Semen parametreleri (semen hacmi, sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, motilite ve morfoloji) WHO yönergelerine göre belirlendi. Çiftlerin mevcut ve araştırma süresince gelişen fertilite durumları tespit edildi. AGD ölçümleri, fertilite ve semen kalitesi arasındaki ilişkiler, uygun ortak değişkenleri kontrol eden çoklu regresyon analizleri kullanılarak test edildi. AGD_{AS}/AGD_{AP} ölçümleri ile toplam sperm sayısı ve ileri hareketli sperm sayısı arasında önemli pozitif ilişkiler tespit edildi (p-değerleri <0.05). Anogenital mesafenin, daha yüksek sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı ve ileri hareketli sperm sayısı olan erkeklerde önemli ölçüde daha uzun olduğu tespit edildi. Bireylerin, fertil ve infertil olarak ayırımında ise ilişki saptayamadık (p>0,05).

Mevcut bulgularımız, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur ve anogenital mesafenin, çocuk istemiyle başvuran subfertil erkeklerde üreme işlevini belirlemede yardımcı olabileceğini desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneyisel çalışmalar, anogenital mesafenin (AGD) intrauterin androjen konsantrasyonlarını yansıttığını ve yetişkin hayatta üreme fonksiyonlarını öngörebildiğini göstermiştir. Bu nedenle, yaşam tarzı ve fizyolojik faktörlerden etkilenmeyen, üreme potansiyelini ve intrauterin androjen maruziyetini belirlemek için, kullanışlı ve non-invaziv bir test olan anogenital mesafe ölçümü, duyarlı bir biyobelirteç olarak fayda sağlayabilir.

Bu çalışmada, AGD'nin genç yetişkin erkeklerde seminal parametreler ile ilişkili olduğunu gösterdik ve erkek fertilitasını öngörebilmek için faydasını belirlemeye çalıştık. Örneklem büyüklüğü görece küçüktü ve etnik olarak sınırlıydı, bu da AGD ölçümü ile semen kalite parametreleri arasındaki ilişkileri saptama yeteneğimizi sınırlamış olabilir, ancak önemli ilişkiler bulduk.

Bildiğimiz kadarıyla, Türkiye’de potansiyel subfertil erkeklerde AGD ile semen kalitesi ve fertilitate arasındaki ilişkiyi araştıran hiçbir çalışma yoktur. Çalışmamız potansiyel infertil Türk erkeklerde, anogenital uzunluk ve semen parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren ilk analizi temsil etmektedir.

Bununla birlikte, klinik uygulamaya yararı hala belirsizdir, bu nedenle bu bulguları doğrulamak ve genişletmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Güngör E.S, Seval O, İlhan G, Verit F.F. Effect of intrauterine insemination treatment on sexual function and quality of life for infertile women. *Pakistan journal of medical sciences* 2018; 34(4): 891–896.
2. Shiva M, Gautam A.K, Verma Y, Shivgotra V, Doshi H, Kumar S. Association between sperm quality, oxidative stress, and seminal antioxidant activity. *Clinical biochemistry*, 2011, 4(4); 319-324.
3. Fish H. Declining Worldwide Sperm Counts: Disproving a Myth. *Urol Clin N Am*, 2008, 35;137–146.
4. Swan S.H, Kristensen D.M.. Anogenital Distance: A Marker of Steroidal Endocrine Disruption. *Encyclopedia of Reproduction*, 2018, 1;588–593.
5. Christiansen S, Scholze M, Axelstad M, Boberg J, Kortenamp A, et al. Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *Int J Androl*, 2008, 31(2); 241–248.
6. Scott H.M, Hutchison G.R, Mahood I.K, Hallmark N, Welsh M, et al. Role of androgens in fetal testis development and dysgenesis. *Endocrinology*, 2007, 148(5); 2027–2036.
7. Karababa G, Erkeklerdeki Semen Kalitesindeki Değişimin Yıllara Göre Araştırılması, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2012.
8. Taşçı A.İ, Samastı M. İnfertilite Laboratuvar ve Uygulamaları. İstanbul: Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı; 1997, 1-30.
9. Yıldırım M. İnsan Anatomisi. Erkek Üreme Sistemi. İstanbul: Beta Basım Yayın; 1994.
10. Berul C.I, Harclerode J.E. Effects of cocaine hydrochloride on the male reproductive system. *Life Sci*, 1989, 45(1); 91-95.
11. Günalp S. WHO Laboratuvar El Kitabı İnsan semeni ve sperm-servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara: Tıp Teknik Kitabevi; 2002.
12. Gökçe A. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre standart semen analizi. 2011, 2;1-7.
13. Perk H, Soyupek S, Oksay T. Erkek infertilitesine neden olan fiziksel ajanlar, ilaçlar ve toksinler. *Urol Clin N Am*, 2002, 29; 965-973.
14. Marx Adelman M. Sperm Morphology. *Laboratory Medicine*, 1986, 17(1);32–34.
15. Erdemir F, Fırat F, Gençten Y. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi. *Türk Urol Sem*, 2011, 2;11-17.
16. Hall J. EGuyton and Hall textbook of medical physiology e-Book, Elsevier Health Sciences, 2015, 1168.
17. Gök N, İnfertil erkeklerde obeziteye bağlı sperm apoptozunun ve DNA hasarının değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2017.
18. WHO, 2010. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.
19. Kolesinska Z, Ahmed S.F, Niedziela M, Bryce J, Molinska-Glura M, Rodie M, et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. *Pediatrics*, 2014, 134(3); 710-715.
20. Vasan S.S. Semen analysis and sperm function tests: How much to test? *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India*, 2011, 27(1), 41-48.
21. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*.2007 Feb;3(2):103-11.
22. Sadler TW. “Langman’s Medical Embryology.” 12th ed. Baltimore: Lippincott

- Williams&Wilkins, 2012; 232-259.
23. Moore KL, Persaud TVN, Chabner D-EB. The genital system. In: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1999;271– 297
 24. Brassard M, Ainmelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am*. 2008;92:1163-92
 25. Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *International Journal of Andrology* 2012; 35: 330–339
 26. Darbre P.D. Endocrine Disruption and Male Reproductive Health. Chapter 6, *Endocrine Disruption and Human Health*, 2015, 159-175
 27. Bustamante-Montes L.P, Hernandez-Valero M.A, Flores-Pimentel D, Garcia Fabila M, Amaya-Chavez A, Barr D.B, et al. Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *J Dev Orig Health Dis*, 2013, 4(4);300-306.
 28. Miao M, Yuan W, He Y, Zhou Z, Wang J, Gao E, et al. In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2011, 91(10); 867-872.
 29. Christiansen S, Scholze M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Kortenkamp A, et al. Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. *Environ Health Perspect*, 2009,117; 1839-1846.
 30. Sánchez-Ferrer M.L, Prieto-Sánchez M.T, Moya-Jiménez C, Mendiola J, García-Hernández C.M, et al. Anogenital Distance and Perineal Measurements of the Pelvic Organ Prolapse (POP) Quantification System. *Journal of Visualized Experiments*, 2018, 139; 1-7.
 31. Dean A, Sharpe R.M. Clinical review: Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: relationship to male reproductive development and its disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2013, 98 (6); 2230-2238 .
 32. Sipahi M, Tokgöz V.Y, Alanya Tosun Ş. An appropriate way to predict fetal gender at first trimester: anogenital distance. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2018, 1-5.
 33. Mira-Escolano M.P, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas-Tolín A, Roca M, et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2014, 121 (11);1359-1364.
 34. Mira-Escolano, M.P. Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas-Tolín A, Jose S, et al. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. *Reproductive BioMedicine Online*, 2014, 28 (2); 209-215.
 35. Wu Y, Zhong G, Chen S, Zheng C, Liao D, Xie, M. Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a mark.er of prenatal androgen exposure. *Human reproduction (Oxford, England)*, 2017, 32 (4); 937-943.
 36. Barrett E.S, Hoeger K.M, Sathyanarayana S, Abbott D.H, Redmon J.B, Nguyen H.N, et al. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 2018, 9(3); 1-8.

37. Mendiola J, Sánchez-Ferrer M.L, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Hernández-Peñalver A.I, Corbalán-Biyang S, et al. Endometriomas and deep infiltrating endometriosis in adulthood are strongly associated with anogenital distance, a biomarker for prenatal hormonal environment. *Human reproduction* (Oxford, England), 2016, 31 (10); 2377-2383.
38. Alkol S, Erkek İnfertilitesinde Eser Elementlerin Roller ve Semen Parametreleri İle İlişkilerinin Değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya, 2020.
39. Cousineau T.M, Domar A.D. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* ,2007, 21(2);293-308.
40. Yumru A.E, Öndeş B. İnfertil Çifte Yaklaşım ve İn Vitro Fertilizasyon’a Doğru Hasta Seçimi. *Journal of Academic Research in Medicine*, 2011, 1;57-60.
41. Clayton A.H, Hamilton D.V. Female Sexual Dysfunction. *Psychiatric Clinics of North America*, 2010, 33(2); 323–338.
42. Kırca N, Pasinlioğlu T. İnfertilite Tedavisinde Karşılaşılan Psikososyal Sorunlar, *Current Approaches in Psychiatry*, 2013, 5(2);162-178.
43. Akyüz A. IVF tedavisinin negatif sonucuna adaptasyonda hemşirelik. Ankara, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Doktora tezi, Ankara, 2001.
44. Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res* 2003;**60**:3–49.
45. Mitchell RT, Mungall W, McKinnell C, Sharpe RM, Cruickshanks L, Milne L, Smith LB. Anogenital distance plasticity in adulthood: implications for its use as a biomarker of fetal androgen action. *Endocrinology* 2015;**156**:24–31.
46. Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD, Boobis AR, Voulvoulis N. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008;**116**: 149 – 157
47. Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM. Human ‘testicular dysgenesis syndrome’: a possible model using inutero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod* 2003;**18**:1383.
48. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LS. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep* 2008;**9**:137 – 142.
49. Scott HM, Hutchison GR, Jobling MS, McKinnell C, Drake AJ, Sharpe RM. Relationship between androgen action in the “male programming window,” fetal sertoli cell number, and adult testis size in the rat. *Endocrinology* 2008; 149:5280–5287.
50. Welsh M, Saunders PT, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, Sharpe RM. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest* 2008;**118**:1479 – 1490.
51. Kurzrock EA, Jegatheesan P, Cunha GR & Baskin LS. (2000) Urethral development in the fetal rabbit and induction of hypospadias: a model for human development. *J Urol* 164, 1786–1792.
52. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP & Hernandez-Avila M. (2004) Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, crosssectional study. *Environ Health* 3, 8.
53. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL & Hughes IA. (2009) Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect* 117, 1786–1790.

8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Zinar Aydoğan

Doğum tarihi: 04.06.1987

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta adresi: znraydgn@gmail.com

Telefon: 05339179967

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2012

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Yok

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar: Muş Devlet Hastanesi- Pratisyen Hekim

Beylikdüzü Toplum Sağlığı Merkezi- Pratisyen Hekim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum /kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz: Yok

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok

Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok