



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR. Balıkesir University. Institute of Health Sciences



**SEMEN PARAMETRELERİNİN YAŞA BAĞLI
NOMOGRAMLARI: BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ ÖRNEĞİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GİZEM EYÜBOĞLU KÖSE

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1033



BALIKESİR
2023

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SEMEN PARAMETRELERİNİN YAŞA BAĞLI
NOMOGRAMLARI: BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÖRNEĞİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GİZEM EYÜBOĞLU KÖSE

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi FATMA BAHAR SUNAY

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1033

BALIKESİR
2023



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde Gizem EYÜBOĞLU KÖSE tarafından yürütülmüş ve
tamamlanmış olan

**“Semen Parametrelerinin Yaşa Bağlı Nomogramları: Balıkesir
Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Örneği”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim–Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/12/2023

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Yeter TOPÇU TARLADAÇALIŞIR
Trakya Üniversitesi
(Başkan)

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Bahar
SUNAY
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)

Dr. Öğr. Üyesi Sema SERTER
KOÇOĞLU
Uludağ Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 27/12/2023 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Ziya İLHAN
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir 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 ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

18/12/2023

Gizem EYÜBOĞLU KÖSE

İTHAF



Biricik Kızım İdil'e...

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmam boyunca her türlü yol gösterici olan ve bilgi birikimiyle bana ilham olan ve her zaman öğrencisi olmaktan gurur duyduğum sevgili danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Fatma Bahar SUNAY'a sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca histoloji ve embriyoloji bölümündeki değerli hocalarım Dr. Sema SERTER KOÇOĞLU, Dr. Pakize Nur AKKAYA ve Dr. Başak IŞILDAR'a sağladıkları huzurlu çalışma ortamı ve bana kattıkları bilgi birikimi için çok teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında olduğu gibi bu tez sürecinde de her daim desteğini ve sevgisini arkamda hissettiğim canım eşim Halil KÖSE iyi ki varsın. Tez sürecinde doğan ve büyüyen, bana en büyük mutluluk ve destek kaynağı olan canım kızım İdil KÖSE seni çok seviyorum. Bu noktaya gelmemde ki en büyük etken olan ve bana sonsuz sevgi ve anlayışla destek olan canım annem ve babam, biricik kahramanlarım Ayşe-Ömer EYÜBOĞLU'na ayrıca teşekkür ederim. Siz benim en büyük şansınısınız. Hayatıma girdikleri günden beri desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen, tez süreci boyunca her duyguyu benimle birlikte yaşayan güzel ailem Ayşegül-Abdullah KÖSE'ye, kardeşlerim Semiha ve Yavuz KÖSE'ye teşekkür ederim.

Son olarak canım arkadaşım Gizem DENİZ CÖMERT'e en zor anımda yardıma koşup destek verdiği tezime katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite.....	3
2.2. Spermiyogram	4
2.2.1. Semen Analizi için Hasta Kabulü ve Örneğin Toplanması	5
2.2.2. Semen Makroskopik Değerlendirilmesi	6
2.2.3. Semen Mikroskopik Değerlendirilmesi	9
2.2.4. Spermin Morfolojisinin Değerlendirilmesi	15
2.3. Nomogram	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hasta Seçimi	22
3.2. Spermiyogram Değerlendirmesi	23
3.3. Yaş Gruplarının Oluşturulması ve Nomogramların Çizimi	24
3.4. İstatistiksel Hesaplamalar	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	47
8. ÖZGEÇMİŞ	50
9. EKLER	51
EK–1. Etik Kurul Onayı	51

ÖZET

SEMEN PARAMETRELERİNİN YAŞA BAĞLI NOMOGRAMLARI: BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÖRNEĞİ

Klinik uygulamalarda semen analizi için Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı kılavuzun belirlediği referans limitleri temel alınarak spermiyogram yapılmaktadır. Ancak bugüne kadar DSÖ yaşı semen ile ilgili bir parametre olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışma; farklı yaş gruplarının semen parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Bu sayede semen analizi için başvuran hastaların verileri belirli bir yaş grubuna göre değerlendirilebilecek ve doktorların doğrudan ilgili yaş grubuna göre kişiyi değerlendirmesine olanak sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmaya 1 Ocak 2018 ve 31 Aralık 2022 tarihleri arasında 5 yıllık süreçte Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Androloji Laboratuvarına spermiyogram istemiyle başvuran 1844 hastanın verileri dahil edildi. 18 yaş altı bireyler ve azospermi tanısı olan bireyler veri setinden çıkarıldı. Bunun yanı sıra birden fazla analiz sonucuna sahip hastaların yalnızca ilk verileri çalışmaya dahil edildi. Bu kriterler uygulandığında retrospektif incelemeyi kalan 1391 hastanın spermiyogram sonuçları ile gerçekleştirdik. Hastaların spermiyogram verileri 2021 yılında DSÖ'nün yayınladığı “İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesi Sürecinin El Kılavuzu” na göre değerlendirildi. Kullanılan istatistiksel veriler SPSS yazılım programı ile analiz edildi. Her bir yaş grubuna ait değerler için persentil eğrileri içeren nomogramlar oluşturuldu.

Elde edilen bulgular incelendiğinde; parametrelerden; semen hacminde, ileri hareketli sperm oranında, toplam hareketli sperm oranında ve normal morfoloji verilerinde beklenildiği şekilde en yüksek oranlar en düşük yaş grubuna ait görüldü. Bu değerler benzer çalışmalarla tutarlılık göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Erkek yaşı, nomogram, semen analizi, semen parametreleri

ABSTRACT

AGE-RELATED NOMOGRAMS OF SEMEN PARAMETERS: BALIKESIR UNIVERSITY HEALTH APPLICATION AND RESEARCH HOSPITAL EXAMPLE

In clinical practice, spermiograms are performed based on the reference limits set by the guidelines published by the World Health Organization (WHO) for semen analysis. However; to date WHO has not considered age as a parameter related to semen. This study aims to investigate the effects of different age groups on semen parameters. In this way, we think that the data of patients who apply for semen analysis can be evaluated according to specific age group and will allow doctors to evaluate the patient directly according to the relevant age group.

This study included the data from 1844 patients who applied to Balikesir University Health Practice and Research Hospital Andrology Laboratory for spermiogram request in a 5-year period between January 1, 2018 and December 31, 2022. Individuals under 18 years of age and individuals diagnosed with azoospermia were excluded from the data set. In addition, only the first data of patients with more than one analysis result were included. When these criteria were applied, we performed the retrospective review with the spermiogram results of the remaining 1391 patients. The spermiogram data of the patients were evaluated according to the "Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen" published by WHO in 2021. The statistical data used were analyzed with SPSS software program. Nomograms with percentile curves were created for each age group.

When the findings obtained were analyzed; the highest rates in semen volume, progressive motility, total motility and normal morphology data were observed in the lowest age group as expected. These values were consistent with similar studies.

Keywords: *Male age, nomogram, semen analysis, semen parameters*

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANOVA: Analysis of Variance (Varyans Analizi)

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

F: İstatistik değerlerinin oranı

KT: Kareler Toplamı

KO: Kareler Ortalaması

Maks.: Maksimum değer

Min.: Minimum değer

n: Denek sayısı

p: İstatistiksel anlamlılık değeri

sd: serbestlik derecesi

SPSS: Statistical Program for Social Sciences (Sosyal Bilimler İstatistik Programı)

SS: Standart sapma

tzi: Teratozoospermi İndeksi

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

$\bar{X}$: Ortalama değer

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Balıkesir Üniversite Hastanesi Androloji Laboratuvarında kullanılan 37°C'lik karbondioksitli inkübatör	7
Şekil 2.2. Semen örneğinin viskozitesinin değerlendirilmesi (Resimde visküz bir örnek görülmektedir)	8
Şekil 2.3. Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Androloji Laboratuvarında kullanılan faz kontrast mikroskobu	9
Şekil 2.4. Sperm hareketliliğinin belirlenmesi için hazırlanmış ıslak preparata ait bir görüntü	11
Şekil 2.5. Balıkesir Üniversitesi Androloji Laboratuvarında vitalite boyaması yapılmış bir örneğe ait fotoğraf (Siyah yıldızlar ölü spermli, siyah daireler canlı spermli göstermektedir)	13
Şekil 2.6. Semen örneğinin Makler sayım kamerasına yerleştirilmesi	14
Şekil 2.7. Makler sayım kamerasına ait ekran görüntüsü	15
Şekil 2.8. Morfoloji incelemesi için Diff Quick ile boyanmış hasta preparatı	18
Şekil 2.9. Diff Quick ile boyanmış semen yayma preparatının ışık mikroskopik görünümü	19
Şekil 2.10. Balıkesir Üniversitesi Androloji Laboratuvarı semen analiz raporu	20
Şekil 4.1. Semen parametrelerinin yaş gruplarına göre oluşturulan kutu grafikleri ...	28
Şekil 4.2. Semen parametrelerinin yaş gruplarına göre 5., 25., 50., 75. ve 95. yüzdelik nomogram dağılımları	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. 200 spermin tekrarlı sayımı ile (toplamda 400 sperm) belirlenen ortalama hareketlilik değeri için kabul edilebilir farklar (%95 güven aralığında)	12
Tablo 2.2. Sperm morfolojisinin sınıflandırılması	16
Tablo 4.1. Uygulanan test sayısının aylara ve yıllara göre dağılımı	26
Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların spermiyogram verileri	27
Tablo 4.3. Hasta yaşına göre oluşturulan gruplar	27
Tablo 4.4. Farklı yaş gruplarındaki hastaların semen hacmi verileri	29
Tablo 4.5. Farklı yaş gruplarındaki hastaların sperm konsantrasyonu verileri	29
Tablo 4.6. Farklı yaş gruplarındaki hastaların toplam sperm sayısı verileri	30
Tablo 4.7. Farklı yaş gruplarındaki hastaların ileri hareketli (a+b) sperm oranı verileri	30
Tablo 4.8. Farklı yaş gruplarındaki hastaların toplam hareketli sperm (a+b+c) oranı verileri	31
Tablo 4.9. Farklı yaş gruplarındaki hastaların hareketsiz (d) sperm oranı verileri	31
Tablo 4.10. Farklı yaş gruplarındaki hastaların normal morfolojiye sahip sperm verileri	31
Tablo 4.11. Farklı yaş gruplarındaki hastaların tzi verileri	32
Tablo 4.12. Semen parametrelerinin yaş değişkenine bağlı olarak gerçekleştirilen tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) sonuçları	32
Tablo 4.13. Anlamlı fark bulunan parametrelerin LSD Posthoc testi sonuçları	35
Tablo 4.14. Semen parametrelerinin her yaş grubu için persentil değerleri	37

1.GİRİŞ

Dünya genelinde yaklaşık 6 çiftten birinde gebe kalma sorunları vardır (WHO, 2023). İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin %15'ini etkileyen yaygın bir durumdur. Erkek faktörü infertilitesi, gebe kalma sorunu yaşayan çiftlerin yaklaşık %30'unda doğrudan rol oynar ve vakaların %50'sinde etken faktördür (Kolettis, 2003).

Erkek üreme durumunun tayini ve klinik tedavisi için spermiyogram, laboratuvar testlerinde önemli bir yer tutmaktadır. 20.yüzyılın sonuna doğru üreme alanındaki hızlı gelişmelerin sonucu olarak spermiyogram testinin gerçekleştirilmesinde uygulanan metotlar düzenli olarak değişiklik göstermiştir (Inal et al., 2017).

Son 50 yıldır erkek fertilitésinin değerlendirilmesi taze semen örneğinin makroskopik ve mikroskobik analizine dayanmaktadır. Aslında bu yaklaşım ilk defa 1950'lerin başında tanımlanmıştır ve bu tarihten itibaren Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı teknikler genel hatları dışında düzenli olarak güncellenmektedir (Pacey, 2018). DSÖ semen örneğinin standardizasyonu için normal parametreleri ve analiz prosedürünü 1987, 1992, 2002 ve 2010 yıllarında 'İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesi Sürecinin El Kılavuzu' adı altında yayınlamıştır (Inal et al., 2017). Bahsi geçen kaynağın 6. baskısı ise 2021 yılında alanda çalışan profesyonellerin kullanımına sunulmuştur (WHO, 2021).

Son yıllarda finansal istikrar, ikinci aile kurulması dâhil olmak üzere çocuk sahibi olmanın ertelenmesi giderek artış göstermektedir. 1900'lerin ortalarında ortaya çıkan bebek patlaması döneminin tam aksine günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde ebeveynlik sosyoekonomik açıdan güvende olmak adına çabalayan yeni nesillerde büyük ölçüde ertelenmektedir. Özellikle son birkaç yılda; tamamlanan üniversite eğitiminin ardından finansal ve profesyonel istikrarı yakalayabilmek ve hedefleri gerçekleştirebilmek adına gereken zaman geç ebeveyn olmak ile sonuçlanmaktadır (Verón et al., 2018). Son yıllarda infertilitede gözlenen artışla birlikte infertilitenin

altında yatan nedeni anlayabilmek adına bu konuda yapılan çalışmalarda da artış gözlemlenmiştir. İncelenen yaşamsal faktörlerin yanı sıra anne baba olma yaşının artmasıyla birlikte özellikle erkeklerde, infertilitenin ve semen parametrelerinin yaş ile ilişkisi olup olmadığı merak kazanmaktadır.

Bu konuda şimdiye kadar yapılmış en büyük araştırma; toplam 90 çalışmadan elde edilen verilerin kullanıldığı 93.839 deneği içeren 2014 yılında yapılmış bir meta analizdir. Çalışmadan elde edilen sonuçlarda; semen hacmi, sperm motilitesi, ilerleyici motilite ve normal sperm morfolojisi parametrelerinde yaşa bağlı gerçekleşen istatistiksel olarak anlamlı düşüşleri ortaya koymuşlardır (Johnson et al., 2015).

Semen parametrelerinin incelenmesinde DSÖ'nün yayınladığı 'İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesi Sürecinin El Kılavuzu' temel alınarak spermiyogram verileri değerlendirilmektedir. Fakat DSÖ'nün belirlediği referans değerleri yaşı semen ile ilgili bir parametre olarak kabul etmemiştir. Böyle bir çalışmanın doktorların belirli bir semen örneğini doğrudan yaşa özgü bir aralıkla karşılaştırmasına olanak sağlayıp mevcut verileri tamamlayacağını düşünmekteyiz. Bu tez çalışması yaşın erkek üreme sistemi üzerindeki etkilerini inceleyip, klinik anlamda kolaylık sağlamayı amaçlamaktadır. Bu doğrultuda Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Androloji Laboratuvarına 2018 Ocak – 2022 Aralık tarihleri arasında 5 yıllık süreçte spermiyogram istemi ile başvuran 1844 hastanın verileri retrospektif olarak incelenerek bu çalışmaya dahil edilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

Son yıllarda; özellikle gelişmiş ülkelerde anne-baba olmayı erteleme gözlemlenmektedir. Bu değişimi geç evlilik yaşı, lisansüstü eğitimlerin artması, toplumda kadının rolünün değişimi gibi birçok faktör etkilemektedir. Bugüne kadar yaşlanmanın üreme üzerindeki etkileri büyük ölçüde kadına odaklanmıştır. Fakat son zamanlarda erkek infertilitesinin yaşlanmadaki etkileri üzerine çalışmaların arttığı görülmektedir. Öyle ki, 1993'ten 2003'e kadar 35 yaşın üzerinde baba olma yaşında %15 artış olduğu gözlemlenmiştir (Wu et al., 2016).

İnfertilite, gelişmiş ülkelerin karşı karşıya olduğu en ciddi sosyal sorunlardan biridir. İnfertil birey sayısındaki artışın arkasında hem sosyal hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Genel olarak tüm infertilite vakalarının yaklaşık yarısı erkek partnerle ilgili faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bugüne kadar erkek infertilitesi için çeşitli tedaviler geliştirilmiştir ve bu tedaviler olumlu sonuç vermektedir (Miyamoto et al., 2012).

Yapılan araştırmalara göre doğal yollarla gebe kalmaya çalışan her 100 çiftten 84'ü denemeye başladıktan sonraki bir yıl içinde, 92'si 2 yıl içinde ve 93'ü 3 yıl içinde gebe kalmaktadır. Çiftler 3 yıl sonra başarılı olamadıysa, bir sonraki yıl içinde gebelik oluşma olasılığı %25'in altına düşmektedir (NHS, 2023).

2.1. İnfertilite

İnfertilite; düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca hamile kalamama durumuna verilen addır ve üreme dönemindeki evli çiftlerin %15'ini etkilemektedir (Inal et al., 2017). Nüfus bilimcinin bakış açısına göre ise; üreme çağındaki bir kadının (15 – 49 yaş) düzenli korunmasız cinsel ilişki ile canlı doğum yapamaması olarak tanımlanır (Abebe et al., 2020).

İnfertilite; insanları mental ve fiziksel olarak etkileyen oldukça yaygın bir sağlık sorunudur. DSÖ'ne göre infertilite oranı son 50 yılda %50 artış göstermiştir (Ilhan & Aydın, 2018).

İnfertilite birincil ve ikincil olarak sınıflandırılır. Birincil infertilite; daha önce gebe kalmamış kadınlar için kullanılmaktadır. İkincil infertilitede ise en az bir kez gebe kalma olur fakat tekrarlanamaz (Abebe et al., 2020).

İnfertilitenin bilinen yaygın sebepleri; düzenli yumurtlamanın olmaması, düşük kaliteli sperm ve tıkanmış ya da hasarlı fallop tüpleridir. Bunun yanında fertilitiyi etkileyebilecek çeşitli risk faktörleri vardır. Bunlar;

- Kadının yaşı– fertilitede yaşa bağlı düşüş gözlenmektedir.
- Kilo– aşırı kilo ya da obezite (vücut kitle endeksinin (BMI: body mass index) 30 ve üzerinde olması) durumlarında fertilitede düşüş gözlemlenir. Kadında aşırı kilo ya da aşırı zayıflığın da ovulasyonu etkilediği bilinmektedir.
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar– Klamidya gibi bazı hastalıklar fertilitiyi etkilemektedir.
- Sigara kullanımı– pasif içicilikte dahil olmak üzere sigara kullanımı üreme ihtimalini azaltıp, semen kalitesini etkileyebilmektedir.
- Alkol kullanımı– çok fazla alkol tüketimi sperm kalitesini etkilemektedir.
- Çevresel faktörler– bazı pestisitlere, solventlere, metallerle maruz kalma özellikle erkeklerde fertilitiyi etkileyebilmektedir.
- Stres– kritik durumlarda stres ovülasyonu ve sperm üretimini etkileyebilmektedir (NHS, 2023).

2.2. Spermiyogram

Erkek infertilitesinin klinik değerlendirmesi; ayrıntılı tıbbi geçmiş, fiziksel muayene, laboratuvar testleri, ultrasonografik inceleme ve karyotip analizini içerir. Değerlendirmenin iki ana amacı vardır. Bunlar; erkeğin doğurganlık durumunu iyileştirebilecek herhangi bir faktörü belirlemek ve ilk olarak kısırlık olarak ortaya

ıkan testis kanseri, osteoporoz ve endokrin veya genetik sorunlar gibi ciddi altta yatan durumları belirlemektir (Lipshultz et al., 2010).

Erkek infertilitesi sorunları, spermilerin sayı veya fonksiyon olarak sınırlı olduğu durumlarda ortaya çıkabilir (Kobayashi et al., 2012). Erkek fertilitenin laboratuvarında incelenmesi; semenin incelemesine dayanır ve spermatogenezin başlaması ile ejakölasyon arasında meydana gelen tüm olayların değeriendirilmesine olanak tanır. Sperm sayısı ve semen sitolojisi birinci basamak incelemelerdir fakat kadın genital sistemi boyunca geçiş ve oositin penetrasyonu ile ilgili spermatozoan fonksiyonlarının değeriendirilmesine izin veren daha spesifik incelemelerle tamamlanabilir. Ancak, azospermi dışında erkeğin infertil olarak kabul edilebileceği kesin bir kriter yoktur. Sonuçlar infertilite ile ilgili bütün incelemeler dikkate alınarak yorumlanmalı ve sonraki tedaviye yön vermelidir (Grizard & Jimenez, 1997).

Spermiyogram androlojik araştırmanın bir parçası olarak; ejakölata n fiziksel, morfolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesidir. Spermiyogram; anamnestik verilere ve klinik araştırmaya eşit olarak yetkilidir. Androlojide tüm parametrelerin birlikte değeriendirilmesi doğru tanıyı sağlar (Schirren, 1983). Spermiyogram; sperm sayısının, hareketli sperm yüzdesinin ve morfolojik olarak normal hücre yüzdesinin belirlenmesini içerir. Erkek kısırlığı, spermiyogram için en önemli göstergedir (Krause, 1993).

Erkek fertilitenin değeriendirilmesinde semen analizi prosedürü için DSÖ'nün yayınladığı kılavuzun verileri, işlemin dünya çapında standardizasyonunu hedefleyen referans değerieleri sağlamaktadır. İlk DSÖ kılavuzu 1980'de yayınlanmıştır ve bunu devam eden kırk yılda gelen beş baskı daha takip etmiştir. Kılavuzun 6. ve son baskısı Temmuz 2021'de yayınlanmıştır (Boitrelle et al., 2021).

2.2.1. Semen Analizi için Hasta Kabulü ve Örneğin Toplanması

Hastanın semen analizine uygun şekilde hazırlanabilmesi için laboratuvar personeli veya testi isteyen doktor ile doğrudan iletişime geçmesi gerekir. Hastalara

cinsel perhiz süresi, numune toplama ve taşıma, iletişim bilgileri içeren dokümantasyon ile ilgili bilgiler önceden verilmelidir (Baker, 2007).

Semen örneğinin ideal olarak laboratuvara yakın bir odada toplanması gerektiği belirtilmektedir. Ancak, hastaların numuneyi evde verirken kendilerini çok daha rahat hissettiklerini bildirmeleri yaygındır (Jequier, 2010). Bu durumda; laboratuvar dışında verilen numunelerin toplandıktan sonra 30 dakika içinde laboratuvara teslim edilmesi gerekmektedir. Semen kalitesi hem sıcak hem soğuktan olumsuz etkilenebildiğinden, hastanın numuneyi vücut sıcaklığına yakın bir sıcaklıkta taşınması söylenmelidir (Baker, 2007).

Hastalara verilen steril kap öncesinde tartılıp not edilmelidir. Numune verilirken kullanılan steril kaba dışarıdan sabun gibi yabancı bir madde bulaşmasının engellenmesi gerektiğine dair hasta bilgilendirilmelidir. Numunenin toplanma zamanı hasta bilgi formuna kaydedilmelidir. Ayrıca; ejakülatın herhangi bir kısmının numune toplama kabının dışına akması önlenmelidir. Spermatozoa ve prostatik sekresyonları içeren ilk kısım kaybedilirse; koagulum sıvılaşmayacak, pH artacak ve sperm konsantrasyonu azalacaktır. Ejakülatın seminal vezikül sıvısından oluşan son kısmı kaybolursa; koagulum oluşmayacak, pH düşecek, hacim azalacak ve seminal vezikül sıvısının seyreltici etkisinin kaybolması nedeniyle sperm konsantrasyonu yanlış bir şekilde yüksek hesaplanacaktır (Baker, 2007).

Numune laboratuvar personeline doğrudan teslim edilmelidir. Ek bilgi gerekip gerekmediğine karar vermek adına hasta bilgi formu tekrar incelenmelidir.

2.2.2. Semen Makroskopik Değerlendirilmesi

Semen örneğinin makroskopik değerlendirmesi yapılırken koagulum oluşumu, likefaksiyon, hacim, viskozite, görünüm ve pH değerlendirilir. Örneğin değerlendirmesi esnasında örnek 37°C'de tutulmalıdır.

Yardımcı seks bezlerinin salgı fonksiyonları hakkında bilgi verdiği için ejakülatın değerlendirilmesinde hacimin hassas ölçümü büyük önem taşımaktadır.

Hacim en doğru şekilde numunenin içinde toplandığı kapta tartılmasıyla ölçülmektedir (WHO, 2021). Hasta numuneyi teslim ettikten sonra steril kap tekrardan tartılıp boş kap ile farkından semen hacmi elde edilir ve hastanın semen analiz formuna not edilir.

Makroskopik değerlendirme; kesin bir sayısal değerlendirilmesi mümkün olmayan bir yöntemdir. Ancak yine de büyük klinik öneme sahip olabilen bir dizi önemli gözlemi içerir.



Şekil 2.1. Balıkesir Üniversite Hastanesi Androloji Laboratuvarında kullanılan 37⁰ C’lik karbondioksitli inkübatör.

Numunenin toplandığı steril kap içerisindeki ejakülat, ejakülasyondan hemen sonra yarı katı pıhtılaşmış bir jel formundadır. Likefaksiyon gerçekleştikçe ejakülat incelmeye ve daha heterojen bir forma dönmeye başlar. Numunenin toplanmasının ardından 37°C’lik inkübatörde 20 dakika semenin likefiye olması için beklenir (Şekil 2.1). Semen örneğinin likefiye olup olmadığını belirlemek için semen, örnek toplama kabında döndürülür. Likefiye olmuş bir numune kabın şeklini alacaktır (Baker, 2007). Eğer numune likefiye olmadıysa 10 dakika tekrar inkübatörde bekletilir. Likefiye

olmadığı durumda bu işlem maksimum 60 dakikaya kadar tekrarlanabilir. Eğer 60 dakikanın sonunda hala likefiye olmadıysa durum semen analiz raporunda belirtilir.



Şekil 2.2. Semen örneğinin viskozitesinin değerlendirilmesi (Resimde visküz bir örnek görülmektedir).

Likefaksiyon gerçekleştikten sonra makroskopik olarak ejakülatın viskozitesi değerlendirilmelidir (Şekil 2.2.). Geniş delikli plastik tek kullanımlık bir pipet yardımıyla nazikçe aspire edilen ejakülatın yer çekimiyle düşmesine izin verilir. Normal likefiye olmuş bir ejakülat semen toplama kabına küçük tek tek damlalar halinde düşecektir. Viskozite anormalse, damlalarda daha uzun iplikler halinde düşme gözlemlenir. Viskozitenin durumu normal/anormal olarak semen analiz raporuna not edilmelidir. Ejakülatın homojen, opalesan, grimsi-beyaz bir renkte olması beklenir. Bu nedenle makroskopik değerlendirmenin ilk aşamasında viskoziteyle birlikte ejakülatın rengi ve görünümü de incelenerek not edilmelidir (WHO, 2021).

Farklı bireylerin insan ejakülatının normal kokusunu algılama kabiliyetinde önemli ölçüde değişkenlik vardır. Güçlü bir idrar veya çürüme kokusu bilgisi klinik öneme sahip olabilir. Bu nedenle böyle durumlarda bunu not etmek önemlidir.

2.2.3. Semen Mikroskopik Değerlendirilmesi

Mikroskopik analiz; hareketlilik, canlılık, sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin değerlendirilmesini içerir. Analizin güvenilir sonuçlar vermesi için numunenin hava kabarcıkları oluşturmayacak şekilde iyi karıştırılması gerekmektedir.

Tüm boyanmamış taze semen preparatları için mikroskopik analizlerde bir faz kontrast mikroskobu kullanılarak yüksek mikroskopik büyütme altında (x40) veya sıradan bir ışık mikroskobunda kondansatör düşürülerek yapılmalıdır (Baker, 2007). Şekil 2.3.'de Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Androloji Laboratuvarında kullanılan faz kontrast mikroskobu görülmektedir.

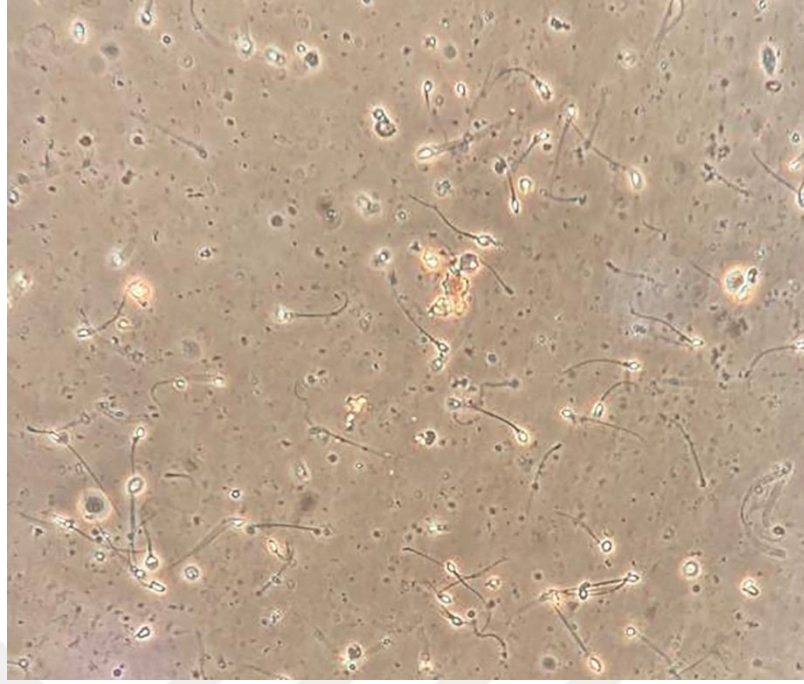


Şekil 2.3. Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Androloji Laboratuvarında kullanılan faz kontrast mikroskobu.

Mikroskopik değerlendirmenin ilk aşaması olarak motilite incelenmesinde, hareketli sperm yüzdesi ve ilerleme hızları belirlenir. Bu değerlendirmeye örnek toplandıktan sonraki 30 dakika içinde başlanmalı ve değerlendirme ejakülasyondan en geç bir saat sonra tamamlanmış olmalıdır (Baker, 2007).

Islak preparat; yani belirli bir semen hacminden ve kapak slip alanından seyreltilmemiş semen ile yapılan preparat, semen analizinin önemli bir bölümünü oluşturur. Islak preparat sperm konsantrasyonunun doğru ölçümünü sağlamak için gereken semen seyreltmesini belirlemek için de kullanılır (Franken & Oehninger, 2012).

Motilitenin değerlendirmesi iki farklı yeni hazırlanmış ıslak preparat üzerinde yapılmalıdır. Islak preparat hazırlanırken lam ve lamel 37°C'lik inkübatörde önceden ısıtılmış olmalıdır (Şekil 2.1.). Pipetaj yapılan semen örneğinden alınan 8 µl hacmindeki örnek 26mm x 76mm boyutundaki mikroskop lamına yerleştirilir. 22mm x 22mm boyutunda bir lamel damlanın üzerine dikkatlice yatay olarak bırakılarak yerleştirilir ve semen örneğinin lamelin ağırlığı ile yayılması sağlanır. Bu aşamada lam ve lamel arasında hava kabarcıklarının oluşmamasına dikkat edilmelidir. Yaklaşık 1 dakika boyunca semen akışının durması beklenilir. Akış durmaz ise tekrardan ıslak preparat hazırlanmalıdır. 1 dakikanın sonunda akış durduğu takdirde ıslak preparat faz kontrast mikroskobu altında değerlendirilir. Şekil 2.4.'de hareketlilik belirlenmesi için hazırlanmış bir ıslak preparat örneği görölmektedir. Visköz örneklerde ıslak preparat hazırlanırken yayma zor olacağı için örnek 1:1 oranında 0.17M NaCl ile karıştırılır ve ardından yayma yapılır (WHO, 2021).



Şekil 2.4. Sperm hareketliliğinin belirlenmesi için hazırlanmış ıslak preparata ait bir görüntü.

Islak preparat değerlendirilirken rastgele seçilen dört alanda görülen spermilerin hareket özellikleri incelenir. İstatistiksel sayım hatasını azaltmak adına en az 200 adet sperm hücresinin değerlendirilmesi gerekmektedir (Baker, 2007). DSÖ motilitenin değerlendirilmesinde dört farklı sınıflandırma yapılmasını önermektedir. İncelenen 200 sperm hareketi bu sınıflandırmaya göre belirlenir;

- İleri hızlı hareketli “a” ($25 \mu\text{m/s}$) – doğrusal olarak veya geniş bir daire içinde aktif olarak hareket eden, başlangıç noktasından bitiş noktasına bir saniyede en az $25 \mu\text{m}$ (veya $\frac{1}{2}$ kuyruk uzunluğu) mesafe kat eden spermatozodur.
- İleri yavaş hareketli “b” ($5 \text{ ila} < 25 \mu\text{m/s}$) – doğrusal olarak veya geniş bir daire şeklinde aktif olarak hareket eden, başlangıç noktasından bitiş noktasına kadar bir saniyede $5 \text{ ila} < 25 \mu\text{m}$ (veya en az bir baş uzunluğundan $\frac{1}{2}$ kuyruk uzunluğuna kadar) mesafe kat eden spermatozodur.
- Yerinde hareketli “c” ($< 5 \mu\text{m/s}$) – ilerlemenin olmadığı diğer tüm aktif kuyruk hareketlerinde başı başlangıç noktasından bitiş noktasına kadar $5 \mu\text{m}$ 'den (bir baş uzunluğu) daha az yer değiştiren spermatozodur.
- Hareketsiz “d” – aktif kuyruk hareketi olmayan spermatozodur.

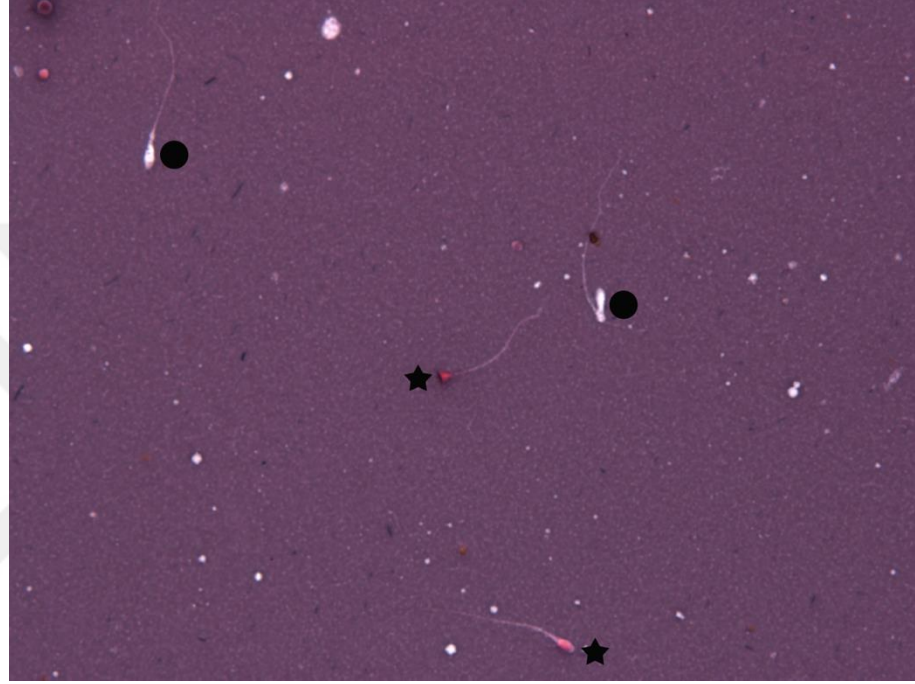
Sayım yapılan her dört kategori için yüzde hesaplanmalıdır. İleri hızlı “a” ve ileri yavaş “b” hareketli kategorilerinin yüzdelerinin toplamı bize ilerleyen hareketli sperm yüzdesini vermektedir. Hazırlanan iki farklı ıslak preparattan elde edilen hareketli sperm yüzdeleri birbirleri ile karşılaştırılmalıdır. Eğer iki yüzde arasındaki fark Tablo 2.1. de verilen kabul edilebilir maksimum fark değerinden düşük ise elde edilen yüzdelerin ortalaması alınır ve hareketli sperm yüzdesi olarak rapor edilir. Ancak, bu fark tabloda verilen değerlerden büyük ise bu durumda hareketlilik belirleme testinin yenilenmesi gerekir. İşlemin bu biçimde gerçekleştirilmesi ile hesaplanan hareketlilik değerinin %95 güven aralığında gerçekleştirilmiş olması sağlanır (Baker, 2007).

Tablo 2.1. 200 spermin tekrarlı sayımı ile (toplamda 400 sperm) belirlenen ortalama hareketlilik değeri için kabul edilebilir farklar (%95 güven aralığında) (WHO, 2021).

Ortalama (%)	1	2-3	4-6	7-9	10-13	14-19	20-27	28-44	45-55	56-72	73-80	81-86	87-90	91-93	94-96	97-98	99
Kabul edilebilir fark	2	3	4	5	6	7	8	9	10	9	8	7	6	5	4	3	2

Hücrelerin membran bütünlüğünün değerlendirilmesiyle belirlenen sperm canlılığı, tüm ejakülatlarda rutin olarak belirlenebilir. Ancak spermatozoanın en az %40'ı hareketli olduğunda gerekli değildir. Hareketliliğin zayıf olduğu örneklerde, vitalite testi hareketsiz ölü sperm ile hareketsiz canlı sperm arasında ayırım yapmak için önemlidir (WHO, 2021). Vitalite testi yaparken canlı ve ölü spermleri ayırt edebilmek için eosin–nigrosin boyaması yapılmaktadır. Canlı spermler sağlam bir hücre membranına sahiplerdir ve bu nedenle de hücre membranının geçirgen olmadığı eozin hücre içerisine giremez. Ölü spermlerde ise membran bütünlüğü bozulduğu için eozin boyası kolayca sperm içerisine girerek hücrenin pembe renkte boyanmasına neden olur (Şekil 2.5.). Bu işlem sırasında kullanılan negrosin, siyah renkte bir arka alan boyanması yaratarak boyanmamış canlı spermlerin ve pembe renkte boyanan ölü spermlerin daha kolay gözlemlenmesini ve sayılmasını sağlar.

Boyama işlemi kısaca şöyle gerçekleştirilir; iyi karıştırılmış semen örneğinden alınan 50 µl ile aynı oranda eosin–nigrosin süspansiyonu karıştırılır. 30 saniye bekleme süresinin ardından lamın üzerine yayma yapılır ve hava yoluyla kuruması beklenilir. Kurumanın hemen ardından X1000 büyütmede immersiyon yağı ile mikroskopta incelenir. Canlı ve cansız olan en az 200 sperm hücresi sayılıp, canlı hücrelerin yüzdesi belirlenir (WHO, 2021).

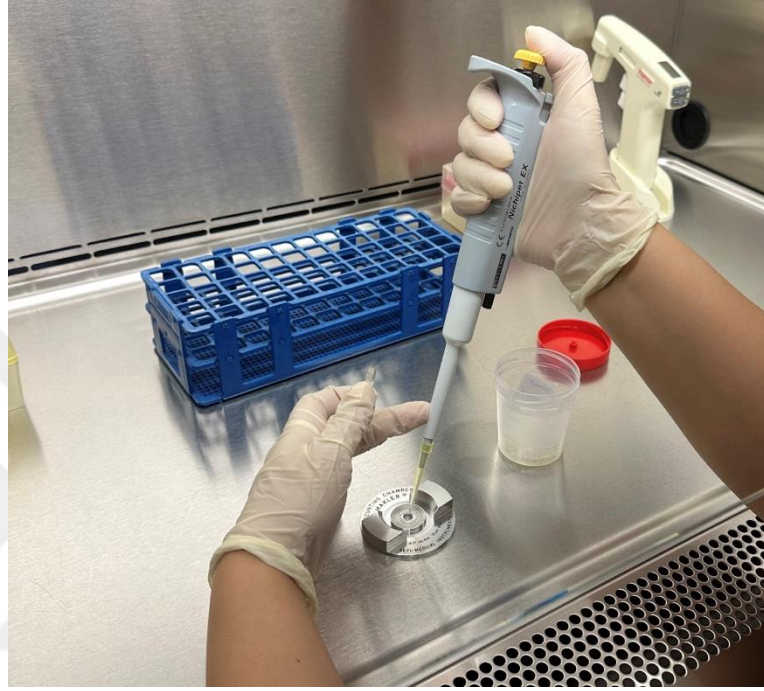


Şekil 2.5. Balıkesir Üniversitesi Androloji Laboratuvarında vitalite boyaması yapılmış bir örneğe ait fotoğraf (Siyah yıldızlar ölü spermleri, siyah daireler canlı spermleri göstermektedir).

Sperm konsantrasyonu ve toplam sperm sayısının hesaplanmasında birçok yöntem kullanılmaktadır. Makler sayım kamarası bunlardan biridir. Bu yöntemde sperm sayımı kapak camında bulunan bir ızgara alanındaki spermatozoanın sayılmasıyla, seyreltilmemiş bir örnekten hızlı ve doğrudan yapılabilir (Sukcharoen et al., 1994).

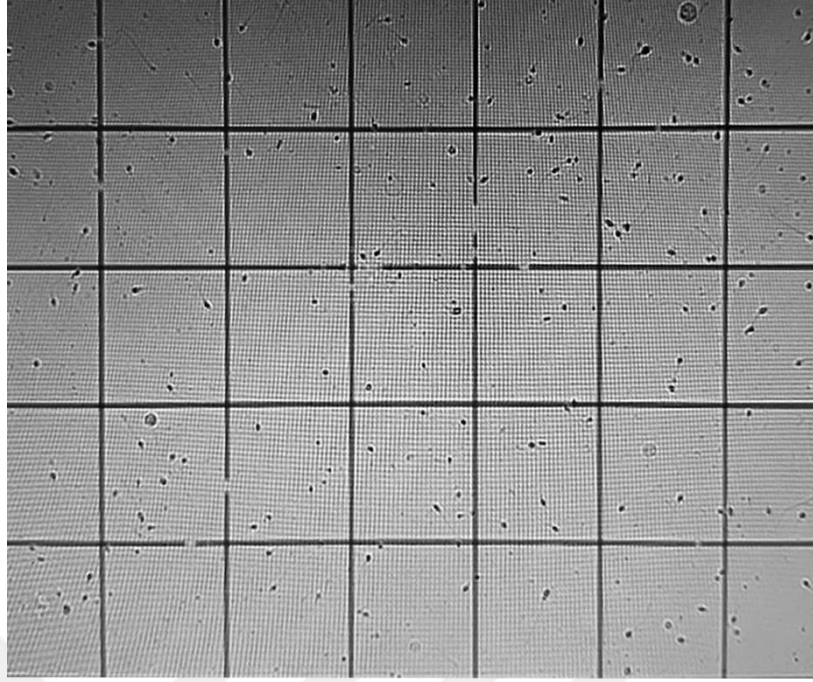
İyi karıştırılan semen örneğinden yaklaşık 8µl hacminde bir damla Makler sayım kamarasının haznesine yerleştirilir ve üzeri kapatılır (Şekil 2.5.). Mikroskopta x20 objektifle 15-20 saniye görüntüsü çekilip, hasta dosyasına kaydedilir. 35 karede yapılan çekimde bulunan spermler sayılır (Şekil 2.6.). Yapılan sayım sonucunda

toplam sperm sayısı*10/35 formülüyle 10 karedeki değeri bulunur. Belirlenen sayı 1 mililitre semende bulunan sperm sayısının milyon cinsinden değerini, yani semenin sperm konsantrasyonunu verir. Konsantrasyonun 20 milyonun altında çıktığı durumlarda morfoloji değerlendirmesinde daha rahat sayım yapabilmek için 3240 RCF’de 10 dakika santrifüj yapılır.



Şekil 2.6. Semen örneğinin Makler sayım kamarasına yerleştirilmesi.

Toplam sperm sayısı hesaplanırken sperm konsantrasyonu ve semen hacmi çarpılır. Elde edilen değer milyon cinsinden semen analiz raporuna not edilir.



Şekil 2.7. Makler sayım kamerasına ait ekran görüntüsü.

2.2.4. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi

Morfoloji, spermatozoanın boyut ve şeklinin değerlendirilmesidir. İnsan spermatozoasında önemli morfolojik değişkenlikler mevcuttur (Baker, 2007). Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi erkek bireyin fertilitésinin incelenmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü morfolojik inceleme sadece spontan gebelikler veya yardımcı üreme teknikleri ile ilgili prognostik bilgiyi değil, aynı zamanda erkek üreme organlarının özellikle testislerin ve epididimislerin fonksiyonel durumu hakkında da tanısal bilgi sağlar. Erkek üreme organlarının değerlendirilmesi için sadece normal spermatozoa oranının belirlenmesi yeterli değildir. Baş, boyun/orta parça ve kuyruğun spesifik morfolojisini ve anormal sitoplazmik kalıntıların olası varlığını değerlendirmek önemlidir (WHO, 2021). Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi ile ilişkili olarak DSÖ'nün 2021 kılavuzunda önerdiği noktalar Tablo 2.2.'de belirtilmiştir.

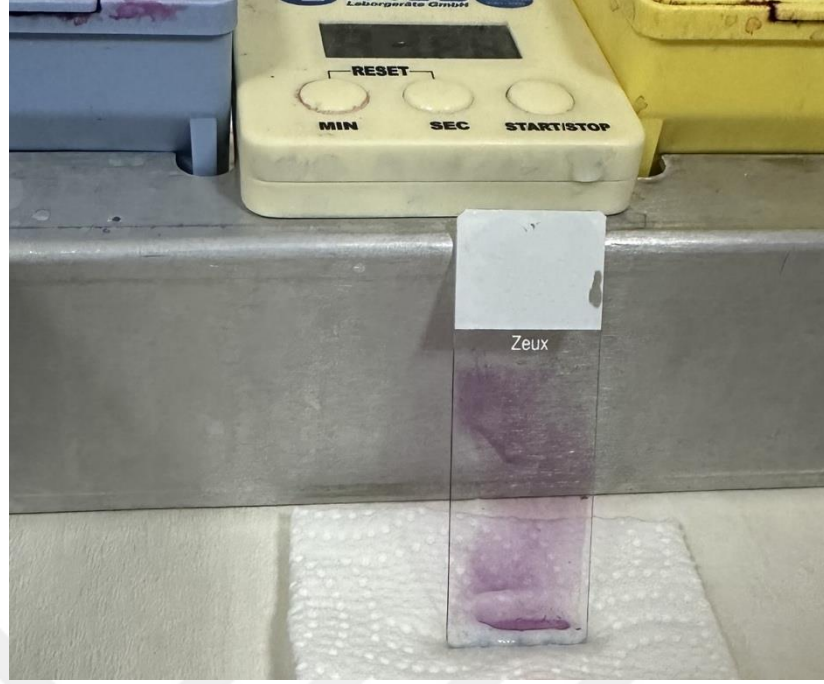
Tablo 2.2. Sperm morfolojisinin sınıflandırılması (WHO, 2021).

Bulunduğu Yer	Normal Görünüm	Anormal Görünüm
Baş	Baş pürüzsüz, düzenli şekilli ve genellikle oval olmalıdır. Baş bölgesinin %40–70'ini oluşturan iyi tanımlanmış bir akrozomal bölge bulunmalıdır. Akrozomal bölge büyük vakuoller içermemelidir. Küçük vakuoller ikiden fazla sayıda olmamalıdır ve sperm başının beşte birinden fazlasını kaplamamalıdır. Post–akrozomal bölge herhangi bir vakuol içermemelidir.	Akrozom normal bir baş bölgesinin %40'ından az veya %70'inden büyük ise. Başın uzunluk/genişlik oranı 1.5'ten küçük veya 2'den daha büyük ise. Baş; piriform (armut biçimli), amorf, asimetrik veya apikal kısımda oval olmayan şekilde ise. Vakuoller baş bölgesinin beşte birinden fazlasını oluştursa veya post–akrozomal bölgede bulunuyorsa Sperm çift başlıysa Yukarıda sayılanlar bir arada görülüyor ise.
Boyun/Orta parça	Orta parça ince, düzenli ve sperm başı ile yaklaşık aynı uzunlukta olmalıdır. Orta parçanın ana ekseni sperm başının ana ekseni ile aynı hizada olmalıdır.	Şekli düzensiz ise. İnce veya kalın ise. Baş bölgesiyle asimetrik veya açılı birleşiyor ise. Keskin bir şekilde bükülmüş ise. Yukarıda sayılanlar bir arada görülüyor ise.

Tablo 2.2. Sperm morfolojisinin sınıflandırılması (WHO, 2021) (devamı).

Bulunduğu Yer	Normal Görünüm	Anormal Görünüm
Kuyruk	Ana parça uzunluğu boyunca aynı çapa sahip olmalı, orta parçadan daha ince olmalı ve yaklaşık 45 µm uzunluğunda olmalıdır (baş uzunluğunun yaklaşık 10 katı). Kırılmış bir kuyruk değilse kendi üzerine geri dönebilir.	Keskin açılı kıvrımlar bulunuyorsa. Pürüzsüz u şeklinde bükülmeler varsa. Sarmal şeklindeyse. Kısaysa (kırılmış). Düzensiz genişlikteyse. Çoklu kuyruklar varsa. Yukarıda sayılanlar bir arada görülüyor ise.
Sitoplazmik kalıntılar	Boyutları normal sperm başı boyutunun üçte birinden daha az olması kaydıyla, sitoplazmik damlacıkların varlığı normaldir.	Normal sperm başı boyutunun üçte birinden büyük ise

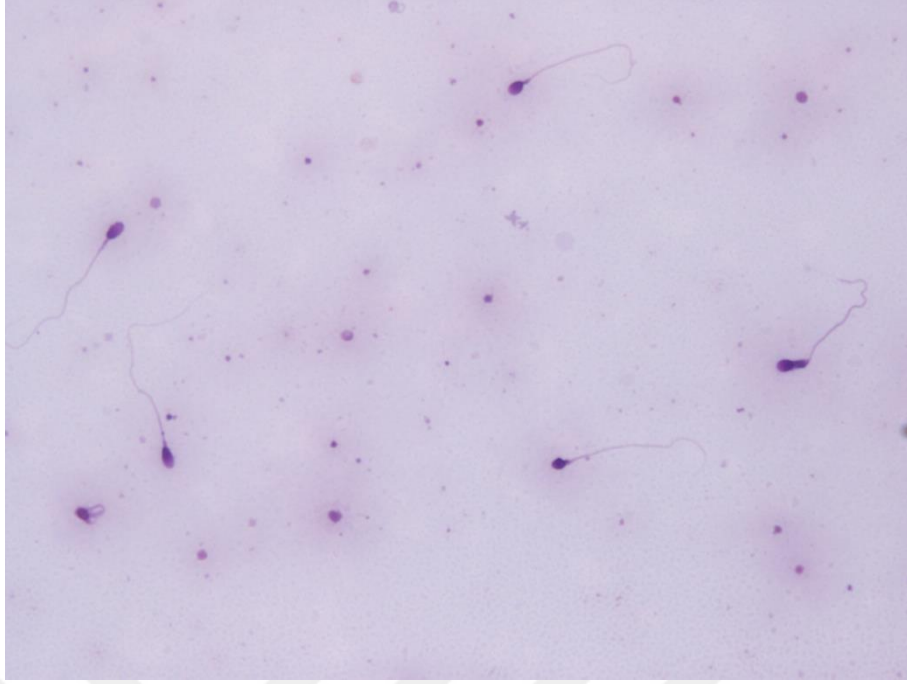
İnsan sperm morfolojisinin değerlendirmesi için öncelikle lam üzerine ejekülatın yayıldığı bir preparat hazırlanır. Semen örneği iyice karıştırıldıktan sonra alınan örnek, hızlı bir şekilde lamın üzerine yayılır. Boyama ile ilgili sorunlar olması veya bir lamın kırılması gibi durumlar olabileceği için taze semen örneğinden iki veya daha fazla yayma yapılması önemlidir. Normal karakteristiğe sahip ejekülatlar için yayma hazırlanırken lamların her iki yüzeyi etanol ile silinerek temizlenmelidir. Sperm konsantrasyonuna bağlı olarak 5–10 µl'lik bir semen örneği lamın ucuna uygulanır ve başka bir lam yardımıyla lamın yüzeyi boyunca çekilerek yayma yapılır. Analiz için fiksasyon ve boyamadan önce ejekülat yaymaları havada kurutularak hazır hale getirilir (WHO, 2021). Şekil 2.8.'de Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Androloji Laboratuvarında sperm morfolojisi analizi için Diff Quick ile boyanarak hazırlanmış bir hasta preparatı görülmektedir.



Şekil 2.8. Morfoloji incelemesi için Diff Quick ile boyanmış hasta preparatı.

Ejakulat yaymaları havada kurutulduktan sonra sabitlenmeli ve spermatozoanın ayrıntılarını vurgulamak için boyanmalıdır. Lamlar boyanmadan önce 30 dakika boyunca %95 eter:etanol fiksatifine yerleştirilmelidir. Okuma netliği için Papanicolaou boyası önerilir. Temizleme ajanı CitriSolv boyalı lamlar üzerinde hala ıslakken permount eklenir ve lamlar 37°C'lik inkübatörde bir gece kurumaya bırakılır (WHO, 2021).

Morfoloji incelenirken, lamın spermlerin eşit olarak dağıldığı bölgesine immersiyon yağı damlatılarak X1000 büyütmede en az 200 spermatozoa incelenmelidir. Papanicolaou yöntemi kullanılarak boyanan sperm, başın akrozomal bölgesinin açık mavi ve postakrozomal bölgesinin koyu mavi boyandığı standart bir model sergilemelidir. Orta kısım mavi veya kırmızı boyanabilir, orta kısım şişmedikçe veya anormal olmadıkça kırmızı boyanma anormal olarak kabul edilmez. Kuyrukta mavi boyanma ve sitoplazmik damlacıklarda yeşil boyanma gözlemlenir (Baker, 2007). Şekil 2.9.'da Balıkesir Üniversitesi Hastanesi Androloji Laboratuvarında Diff Quick ile boyanarak hazırlanmış bir semen yayma preparatından ışık mikroskobu ile alınmış bir fotoğraf görülmektedir.



Şekil 2.9. Diff Quick ile boyanmış semen yayma preparatının ışık mikroskopik görünümü.

DSÖ'nun yayınladığı sınıflandırmaya uygun olarak sperm morfolojisi not edilir. Popülasyonun %20'sinden fazlasının eksik veya anormal akrozomlara sahip olması gibi belirli bir kusurun çokluğu rapor edilmelidir. Normal sperm yüzdesi hem temel hem de tam değerlendirmeler için rapor edilir ve teratozoospermi indeksi (tzi) de tam değerlendirmenin bir parçası olarak rapor edilir. Tzi, spermatozoon başına ortalama defekt sayısıdır ve hem in vivo hem de in vitro sperm fonksiyonunun bir öngörücüsüdür. Tzi, toplam defekt sayısının toplam anormal sperm sayısına bölünmesiyle hesaplanır (Baker, 2007).

Özetle; doğru yapılmış bir spermiyogramda semenin hacmi, görünümü, rengi, kokusu, likefaksiyon süresi, viskozitesi, sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı, sperm hareketliliği gerekli ise sperm canlılığı ve sperm morfolojisi verileri mutlaka yer almalıdır. Bu bilgileri içeren bir rapor örneği; Balıkesir Üniversitesi Androloji Laboratuvarı spermiyogram raporu, Şekil 2.10.'da görülmektedir.

SEMEN ANALİZ RAPORU

T.C. KİMLİK NO : TARİH :
AD-SOYAD : RAPOR NO :
İstem Yapan Doktor :
Cinsel Perhiz Süresi :

SEMEN ÖZELLİKLERİ

Görünüm	:	Hacim	:	ml
Viskozite	:	Likefaksiyon süresi	:	dk
Sperm konsantrasyonu	:	milyon/ml		
Total sperm sayısı	:	adet		

MOTİLİTE (%)**CANLILIK (%)**

a tipi hareket	:	Canlı sperm oranı	:
b tipi hareket	:	Ölü sperm oranı	:
c tipi hareket	:		
d tipi hareket	:	NOT: Canlılık analizi sadece ilerleyici	
Total motilite (a+b+c)	:	hareketli sperm oranı %40'ın altında olan	
İlerleyici hareket (a+b)	:	hastalarda yapılmaktadır.	

MORFOLOJİ (Kruger, %)

Normal	:
Baş anomali	:
Orta parça anomali	:
Kuyruk anomali	:
Sitoplazmik damlacık	:
TZI	:
Notlar	:

Şekil 2.10. Balıkesir Üniversitesi Androloji Laboratuvarı
semen analiz raporu.

2.3. Nomogram

Nomogram, karmaşık hesaplamaları bilgisayar veya hesap makinesi olmadan hızlı bir şekilde yaklaşık olarak hesaplamak için tasarlanmış grafiksel bir araçtır. Nomogramlar 19. yüzyılda icat edilmiş olup hesap makinelerinin ve bilgisayarların rahat erişilip, kolayca kullanılabilir hale gelmesinden önce gelişmiştir. Ancak, dijital çağın gelişile birlikte nomogram popülerliğini yitirmiştir. Yüksek performanslı bilgisayarların gelişile birlikte karmaşık hesaplamaları daha hızlı yapabilir hale gelmiştir. Öyle ki akıllı telefon uygulamaları bile bir nomogramın sağlayabileceğinden daha hızlı ve doğru hesaplamalar sağlayabilmektedir (Park, 2018).

Fakat teknolojideki bu ilerleme sağlık hizmetlerinde daha büyük veriler kullanabilmemiz ve daha kesin tahmin modelleri oluşturabilmemiz açısından rahatlatılsa da; modelin karmaşıklığı genellikle yorumlanmasını zorlaştırmakta ve klinisyenlerin modeli pratikte kullanmasını engellemektedir. Bu sorunu önlemek ve modelleri klinisyenler tarafından daha kullanılabilir hale getirmek için bazen modeller daha basit bir puanlama sistemine dönüştürülür (Park, 2018).

İşte bu noktada nomogram, dijital çağda yeniden önemli bir rol oynar hale gelmiştir. Her bir verinin sonuç üzerindeki etkisini grafiksel olarak gözlemlemeye olanak sağlayarak, klinisyenlerin her bir değerin sonuç üzerindeki etkisinin daha somut bir şekilde yorumlamasını sağlar (Park, 2018). Bu nedenle günümüzde özellikle çocukların boy ve kilo gelişimlerini takip edebilmek adına doktorlar tarafından persentil eğrilerini içeren nomogramlar kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu çalışma; Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Androloji laboratuvarında, 1 Ocak 2018 ve 31 Aralık 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olan spermiyogram testi sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi.

Belirtilen tarih aralığında gerçekleştirilmiş olan spermiyogram analizi sayısı 1844 idi. Ancak, 18 yaşından küçük olma ve azospermi tanısı alma bu çalışmanın dahil edilmeme kriterleri olduğu için, bu özellikleri gösteren toplam 147 sonuç araştırmaya dahil edilmedi.

Yine aynı hastaya birden fazla spermiyogram yapılmış olması durumunda da hastanın gerçekleştirilen ilk spermiyogramına ait veriler çalışmaya dahil edildi. Sayısı 306 olan bu ikinci ve/veya daha sonraki analizler de çalışma dışı bırakıldığında, veriler toplam 1391 spermiyogram testine ait sonuç raporundan toplanmış ve istatistiksel analizler bu veriler ile gerçekleştirilmiş oldu.

Spermiyogram sonuçları çalışmaya dahil edilen hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldı. Sınıflandırma, yaşın 10 yıllık artışlarına göre yapıldı. Yani; 20 yaşından genç hastalar, 20-29 yaş arası, 30-39 yaş arası, 40-49 yaş arası ve 50-59 yaş arası hastalar ayrı birer grup oluşturdu.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak hazırlanmış olup, ilgili etik kurul izin belgesi alınmıştır (Ek-1).

3.2 Spermiyogram değ erlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm spermiyogram testleri Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Androloji laboratuvarında bir laboratuvar sorumlusu ve iki laboratuvar teknisyeni tarafından gerçekleştirildi.

Hastalardan semen örnekleri 2-12 gün arasındaki cinsel perhiz s resinden sonra Androloji laboratuvarında bulunan semen  rneği verme odasında mastürbasyon yoluyla steril bir kaba toplanarak gerçekleştirildi. Tüm örneklerin değ erlendirilmesi en fazla bir saat içerisinde tamamlandı.

Semen toplama kabının boş ve dolu iken ağırlıkları  l  l erek semen hacmi belirlendikten, semenin görünümü ve kokusu incelendikten sonra, örnekler 37  C'deki inkübatörde likefaksiyona bırakıldı.

Likefaksiyonu tamamlanan örneklerde öncelikle viskozite incelendi. Ardından Makler sayım kamarası ile sperm hücre konsantrasyonu belirlendi. Kısaca, toplam 10 adet küçük kare içerisinde bulunan sperm sayısı belirlendi ve milyon/ml cinsinden sperm konsantrasyonu olarak kayıt edildi. Bu veri, semen hacmi verisi ile çarpıldığında toplam sperm sayısı bulundu. Toplam 49 analizde sperm konsantrasyonu çok düşük olduğu için hastaların sperm konsantrasyonu ve total sperm sayısı verileri çalışmaya dahil edilemedi.

Hareketli sperm oranı DSÖ'n n son kılavuzunda bildirdiği biçimde gerçekleştirildi. Kısaca, semen örneğinden hazırlanan ıslak preparatta, faz kontrast mikroskobu ile ve X40'lık objektif büyütmesinde, lamın en az dört farklı alanında en az 200 sperm hücresi incelendi ve hareketlilikleri řu şekilde sınıflandırıldı: a=ileri doğru hızlı hareketli sperm, b=ileri doğru yavaş hareketli sperm, c=yerinde hareketli sperm, d=hareketsiz sperm. Bu işlem iki tekrarlı gerçekleştirildi ve tekrarların ortalaması alındı. Bulunan ortalamaya göre iki tekrar arasındaki fark kabul edilebilir olduğunda bu ortalama değ erler rapor edildi. Kabul edilebilir bulunmadığında ise işlem tekrarlandı. Toplam 6 hastada sperm sayısı çok düşük olduğu için sperm hareketliliği belirlenemedi ve bu hastaların ileri hareketli sperm oranı, total motilite oranı ve hareketsiz sperm oranı verileri çalışmaya dahil edilmedi.

Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi için semen yayma preparatları hazırlandı. Temiz bir lam üzerine yayılan spermler Diff Quick boyası ile boyandı. Morfoloji değerlendirmesi Kruger'in kriterlerine göre yapıldı. Her hasta için en az 1 lamda, en az 4 farklı bölge incelenerek en az 200 sperm değerlendirildi. Spermlerin baş, boyun/orta bölge, kuyruk anomalileri ile anormal nitelikteki sitoplazmik inklüzyonları sayıldı. Yine bu veriler kullanılarak her hasta için tzi değeri hesaplandı.

3.3. Yaş Gruplarının Oluşturulması ve Nomogramların izimi

Çalışmaya dahil edilen bireyler yaşlarına göre gruplandırıldı. Bu gruplandırma on yıllık artışlar ile gerçekleştirildi. Buna göre 20 yaşından genç, 20-29 yaş arası, 30-39 yaş arası, 40-49 yaş arası ve 50-59 yaş arası bireyleri içeren beş grup oluşturuldu.

Her yaş grubunun, değerlendirilen parametre için (semen hacmi, sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı, ileri hareketli, toplam hareketli ve hareketsiz sperm oranı, normal morfolojiye sahip sperm oranı ile tzi değeri), 5., 25., 50., 75. ve 95. persentil değerleri hesaplandı ve hesaplanan değerler ile polinom çizgileri içeren nomogramlar oluşturuldu.

3.4. İstatistiksel Hesaplamalar

Semen analiz sonuçları incelenerek hasta verileri üzerinden yaş, başvuru tarihi, cinsel perhiz süresi, sperm konsantrasyonu, semen hacmi, total sperm sayısı, ileri hareketli sperm oranı, total motilite oranı, hareketsiz sperm oranı, normal morfoloji ve tzi değerlerini aldık. Bu verilerin olduğu tablolar oluşturduk. Bu tablolar daha sonra SPSS yazılım programı ile incelenerek, analiz edildi. Yaş ile olası ilişkisi bulunan 9 parametrenin verilerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Yaş gruplarının ortalamaları One Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Anlamlı farkın bulunduğu değerler için Posthoc testi yapıldı.

4. BULGULAR

1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasındaki 5 yıllık sürede Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Androloji laboratuvarına başvuran ve yaşları 15 ile 57 arasında değişen hastalara toplam 1844 adet spermiyogram testi uygulandığı belirlendi. Uygulanan test sayısının yıllara göre dağılımı Tablo 4.1. de verilmiştir. Tablo incelendiğinde, 2018 yılında 335, 2019 yılında 346, 2020 yılında 270, 2021 yılında 443 ve 2022 yılında 450 spermiyogram analizinin gerçekleştirilmiş olduğu görülmektedir (Tablo 4.1.).

Çalışmaya dahil edilmeme kriterlerinden birisi hastanın spermiyogram sonucu azospermi tanısı almasıdır. Veriler incelendiğinde, belirtilen zaman aralığında spermiyogram yapılan hastalardan 83'ünün azospermi tanısı aldığı ve bu hastalarda toplam 102 kez spermiyogram analizi gerçekleştirildiği tespit edilmiştir. Bu rakam toplam analiz sayısından çıkartılmıştır.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterlerinden bir diğeri ise hasta yaşının 18'den küçük olmasıdır. Bu nedenle 18 yaş altı 27 hastada gerçekleştirilmiş olan toplam 45 spermiyogram testinin verisi de çalışmaya dahil edilmemiştir.

Yine, spermiyogram sonuçları incelendiğinde; 203 hastada birden fazla kez semen analizi gerçekleştirildiği ve buna bağlı olarak toplamda 509 adet tekrar edilmiş semen analiz raporu bulunduğu görüldü. Bu hastaların laboratuvarında gerçekleştirilen ilk analizlerine ait veriler kullanıldı. Tekrar raporları çalışmaya dahil edilmedi. Bu kriterlerdeki hastaları çıkardığımızda sonuç olarak bu çalışmamız 1391 hastaya ait semen analiz raporu ile gerçekleştirilmiş oldu.

Çalışmaya dahil olan hastaların spermiyogram verilerini incelediğimizde yaş ortalamasının 31.19 ± 6.37 olduğu, cinsel perhiz süresinin ortalama 4.08 ± 1.07 gün olduğu, sperm konsantrasyonu ortalamasının 70.18 ± 83.85 milyon/ml olduğu, semen hacmi ortalamasının 4.06 ± 1.79 ml olduğu, total sperm sayısı ortalamasının

255.45±283.06 milyon olduğu, ileri hareketli sperm ortalamasının % 43.94±16.57 olduğu, total motilite ortalamasının % 51.83±16.09 olduğu, hareketsiz sperm ortalamasının % 48.17±16.11 olduğu, normal morfoloji ortalamasının % 6.25±4.45 olduğu ve tzi ortalamasının 1.58±0.20 olduğu görüldü (Tablo 4.2.).

Tablo 4.1. Uygulanan test sayısının aylara ve yıllara göre dağılımı.

YIL	AY	SAYI	YIL	AY	SAYI	YIL	AY	SAYI
2018	Ocak	26	2019	Ocak	23	2020	Ocak	22
	Şubat	15		Şubat	32		Şubat	39
	Mart	34		Mart	27		Mart	23
	Nisan	24		Nisan	36		Nisan	0
	Mayıs	29		Mayıs	27		Mayıs	0
	Haziran	16		Haziran	17		Haziran	19
	Temmuz	32		Temmuz	39		Temmuz	27
	Ağustos	24		Ağustos	25		Ağustos	27
	Eylül	22		Eylül	30		Eylül	32
	Ekim	31		Ekim	30		Ekim	34
	Kasım	46		Kasım	30		Kasım	21
	Aralık	36		Aralık	30		Aralık	26
	TOPLAM	335		TOPLAM	346		TOPLAM	270
YIL	AY	SAYI	YIL	AY	SAYI			
2021	Ocak	41	2022	Ocak	40			
	Şubat	29		Şubat	37			
	Mart	43		Mart	33			
	Nisan	40		Nisan	34			
	Mayıs	21		Mayıs	31			
	Haziran	48		Haziran	40			
	Temmuz	24		Temmuz	28			
	Ağustos	38		Ağustos	38			
	Eylül	41		Eylül	49			
	Ekim	42		Ekim	42			
	Kasım	30		Kasım	37			
	Aralık	46		Aralık	41			
	TOPLAM	443		TOPLAM	450			

Çalışmaya dahil edilen 1391 hastanın tamamında yaş, cinsel perhiz süresi ve semen hacmi verilerine ulaşılmıştır. Ancak, sperm sayısının 1 milyonun altında olduğu durumlarda veriler sağlıklı bir şekilde sayılamadığı için sperm konsantrasyonu ve total sperm sayısı verilerine sadece 1338 örnekte ulaşılabilmektedir. Benzer şekilde; sperm hareketliliği 1385 analizden, sperm morfolojisi ve tzi ise 1363 analizden oluşmaktadır.

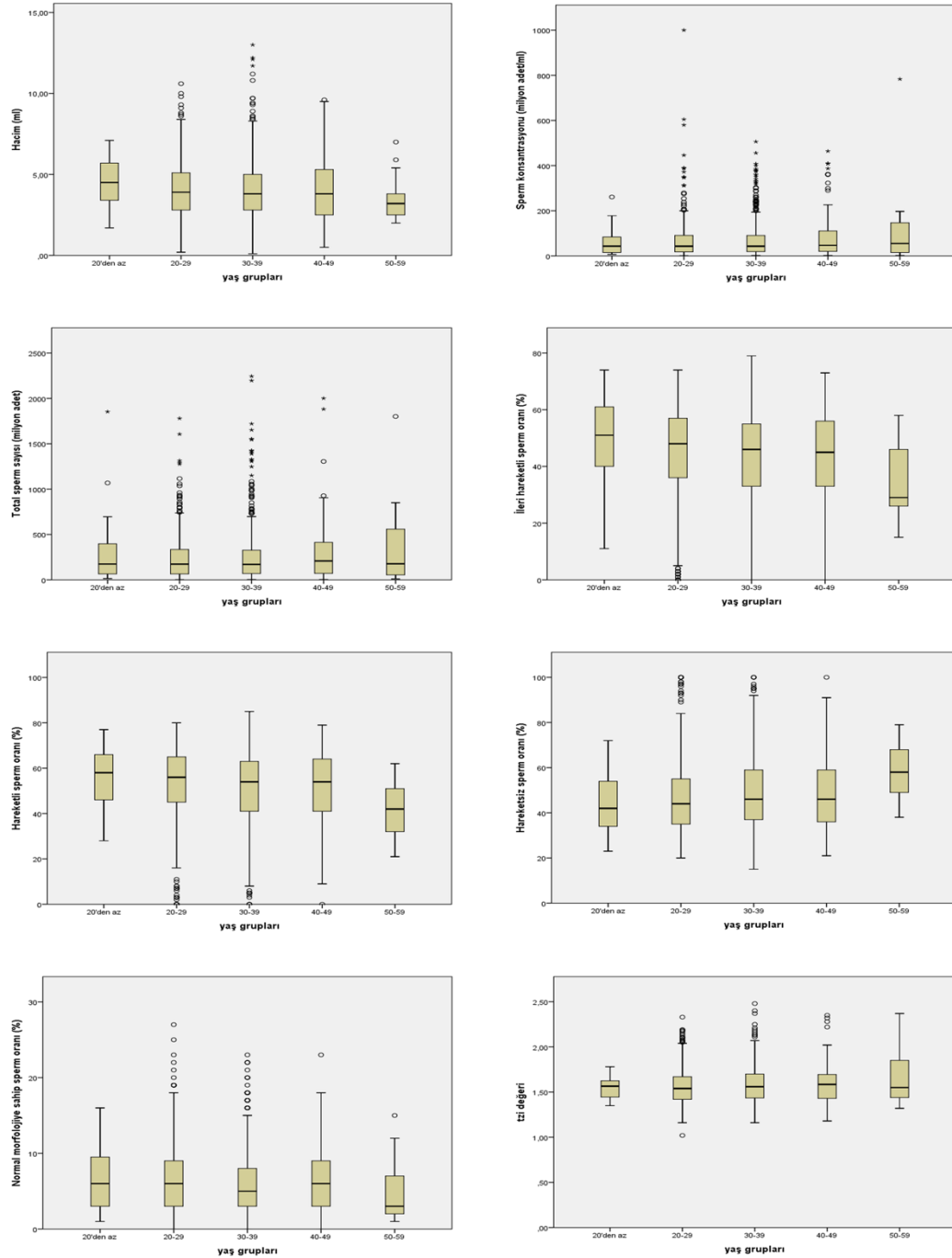
Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların spermiyogram verileri.

	n	$\bar{X}$	SS	Min.	Maks.
Yaş	1391	31.19	6.37	19	57
Cinsel perhiz süresi (gün)	1391	4.08	1.07	2	12
Sperm konsantrasyonu (milyon/ml)	1338	70.18	83.85	1	1000
Semen hacmi (ml)	1391	4.06	1.79	0.1	13.00
Toplam sperm sayısı (milyon)	1338	255.45	283.06	1	2244
İleri hareketli sperm oranı (%)	1385	43.94	16.57	0	79
Total motilite oranı (%)	1385	51.83	16.09	0	85
Hareketsiz sperm oranı (%)	1385	48.17	16.11	15	100
Normal morfoloji (%)	1363	6.25	4.45	0	27
tzi	1363	1.58	0.20	1.02	2.48

Çalışmaya dahil edilen 1391 hastanın yaş verileri incelendiğinde 658'inin (%47.3) 30-39 yaş grubunda olduğu görüldü. Hastaların 562'si (%40.4) 20-29 yaşında, 137'si (%9.8) 40-49 yaş grubunda, 21'i (%1.5) 20 yaş altında ve 13'ü (%0.9) 50-59 yaş grubundaydı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta yaşına göre oluşturulan gruplar.

Yaş	N	%
<20	21	1.5
20–29	562	40.4
30–39	658	47.3
40–49	137	9.8
50–59	13	0.9
TOPLAM	1391	100



Şekil 4.1. Semen parametrelerinin yaş gruplarına göre oluşturulan kutu grafikleri

10 yıllık yaş gruplarına ayrılan semen parametrelerinin istatistikleri hesaplandı. Parametrelerin veri yüzdelik dilimlerini ve ortalamalarını görüntüleyerek sayısal verilerin ve değişkenliğin görsel olarak dağılımını göstermek amacıyla kutu grafikleri oluşturuldu (Şekil 4.1.). Oluşturulan grafiklerde minimum değer, maksimum değer, ilk (%25) çeyrek, medyan, üçüncü (%75) çeyrek ve maksimum değerler gösterildi.

Semen hacmi verileri incelendiğinde, en yüksek ortalamanın en genç hastalara ait olduğu, (4.61 ± 1.47) ve genel olarak erkeklerde yaşın artmasıyla ters orantılı biçimde semen hacminin azalma eğilimi gösterdiği belirlendi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Farklı yaş gruplarındaki hastaların semen hacmi verileri.

Semen hacmi (ml)	n	$\bar{X}$	SS	Min.	Maks.
<20	21	4.61	1.47	1.70	7.10
20–29	562	4.09	1.75	0.20	10.60
30–39	658	4.04	1.81	0.10	13.00
40–49	137	3.99	1.87	0.50	9.60
50–59	13	3.60	1.56	2.00	7.00
TOPLAM	1391	4.06	1.79	0.10	13.00

Sperm konsantrasyonları incelendiğinde, konsantrasyon ortalamasının en yüksek olduğu grubun 127.69 ± 208.59 milyon/ml ile 50-59 yaş grubu olduğu görüldü. Genel olarak konsantrasyon verileri değerlendirildiğinde yaş ile beraber sperm konsantrasyonunun artma eğilimi gösterdiği dikkat çekti (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Farklı yaş gruplarındaki hastaların sperm konsantrasyonu verileri.

Sperm konsantrasyonu (milyon/ml)	n	$\bar{X}$	SS	Min.	Maks.
<20	20	61.95	64.87	7	261
20–29	535	67.50	83.69	1	1000
30–39	635	68.94	77.18	1	506
40–49	135	82.37	95.12	1	464
50–59	13	127.69	208.59	2	783
TOPLAM	1338	70.18	83.85	1	1000

Farklı yaş gruplarındaki hastaların toplam sperm sayısı verileri incelendiğinde ise, uç yaş gruplarında yer alan 50-59 yaş grubu hastalar ile 20 yaşından genç hastaların, sırasıyla 381.08 ± 502.67 milyon ve 335.25 ± 444.31 milyon ile en yüksek toplam sperm sayısına sahip olan hastalar olduğu izlendi (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Farklı yaş gruplarındaki hastaların toplam sperm sayısı verileri.

Toplam sperm sayısı (milyon)	n	$\bar{X}$	SS	Min.	Maks.
<20	20	335.25	444.31	14	1853
20–29	535	242.89	245.75	1	1780
30–39	635	252.27	290.56	2	2244
40–49	135	296.27	322.31	2	2001
50–59	13	381.08	502.67	11	1801
TOPLAM	1338	255.45	283.06	1	2244

Toplam 1385 analizden elde edilen ileri hareketli (a+b) sperm oranları, toplam hareketli sperm (a+b+c) oranları ve hareketsiz sperm (d) oranları verileri sırasıyla Tablo 4.7., 4.8. ve 4.9. da görülmektedir.

Tablo 4.7. Farklı yaş gruplarındaki hastaların ileri hareketli (a+b) sperm oranı verileri.

İleri hareketli sperm oranı (%)	n	$\bar{X}$	SS	Min.	Maks.
<20	21	48.90	15.54	11	74
20–29	558	44.84	16.67	0	74
30–39	656	43.25	16.58	0	79
40–49	137	43.65	16.34	0	73
50–59	13	34.62	12.69	15	58
TOPLAM	1385	43.94	16.57	0	79

Her üç tabloda da dikkati çeken bulgu; ileri hareketli sperm oranları ile toplam hareketli sperm oranlarının bireylerin yaşı arttıkça azalma göstermeleri ve buna bağlı olarak da hareketsiz sperm oranlarının da hastanın yaşı arttıkça artış göstermesiydi. Örneğin; 20 yaşından genç hastalarda ortalama 48.9 ± 15.54 olan ileri hareketli sperm oranı ile 56.90 ± 12.39 olan toplam hareketli sperm oranları 30-39 yaş grubunda sırasıyla 43.25 ± 16.58 'e ve 51.10 ± 16.14 'e düşerken bu oranlar 50-59 yaş grubu bireylerde 34.62 ± 12.69 ve 41.54 ± 13.34 idi. Hareketsiz sperm oranları ise 20 yaşından genç bireylerde 43.10 ± 12.39 , 30-39 yaş grubundaki bireylerde 48.9 ± 16.14 ve 50-59 yaş grubu bireylerde 58.46 ± 13.34 idi.

Tablo 4.8. Farklı yaş gruplarındaki hastaların toplam hareketli sperm (a+b+c) oranı verileri.

Toplam hareketli sperm oranı (%)	n	$\bar{X}$	SS	Min.	Maks.
<20	21	56.90	12.39	28	77
20–29	558	52.93	16.25	0	80
30–39	656	51.10	16.14	0	85
40–49	137	50.99	15.40	0	79
50–59	13	41.54	13.34	21	62
TOPLAM	1385	51.83	16.09	0	85

Tablo 4.9. Farklı yaş gruplarındaki hastaların hareketsiz (d) sperm oranı verileri.

Hareketsiz sperm oranı (%)	n	$\bar{X}$	SS	Min.	Maks.
<20	21	43.10	12.39	23	72
20–29	558	47.06	16.31	20	100
30–39	656	48.90	16.14	15	100
40–49	137	49.01	15.40	21	100
50–59	13	58.46	13.34	38	79
TOPLAM	1385	48.17	16.11	15	100

Farklı yaş gruplarında yer alan bireylerin normal sperm morfoloji yüzdeleri incelendiğinde, en yüksek oranın en genç hastalarda (6.60 ± 3.83) en düşük oranın ise en ileri yaş grubunda (5.08 ± 4.29) bulunduğu izlendi (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Farklı yaş gruplarındaki hastaların normal morfolojiye sahip sperm verileri.

Normal morfoloji (%)	n	$\bar{X}$	SS	Min.	Maks.
<20	20	6.60	3.84	1	16
20–29	550	6.39	4.46	0	27
30–39	644	6.07	4.42	0	23
40–49	136	6.57	4.64	0	23
50–59	13	5.08	4.29	1	15
TOPLAM	1363	6.50	4.45	0	27

Farklı yaş gruplarındaki hastaların tzi verilerine bakıldığında en yüksek ortalamanın 1.65 ± 0.30 ile 50-59 yaş grubuna ait olduğu gözlemlendi. En düşük tzi değerine ise 30 yaşından düşük bireyler sahipti (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Farklı yaş gruplarındaki hastaların tzi verileri.

tzi	n	$\bar{X}$	SS	Min.	Maks.
<20	20	1.56	0.11	1.35	1.78
20–29	550	1.56	0.20	1.02	2.33
30–39	644	1.58	0.20	1.16	2.48
40–49	136	1.59	0.23	1.18	2.35
50–59	13	1.65	0.30	1.32	2.37
TOPLAM	1363	1.58	0.20	1.02	2.48

Yaş gruplarının semen parametrelerinin ortalamaları arasında fark Tek yönlü varyans analizi testi ile incelendi. Test sonuçları Tablo 4.12. de verilmiştir.

Tablo 4.12. Semen parametrelerinin yaş değişkenine bağlı olarak gerçekleştirilen tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) sonuçları.

Parametre	n	$\bar{X}$	SS	Varyans kaynağı	KT	sd	KO	F	p	
Semen Hacmi	<20	21	4.61	1.47	G.arası	10.51	4	2.63	0.82	0.512
	20–29	562	4.09	1.75	G. içi	4439.35	1386	3.20		
	30–39	658	4.04	1.81	Toplam	4449.86	1390			
	40–49	137	3.99	1.87						
	50–59	13	3.60	1.56						
Sperm kons. (milyon /ml)	<20	20	61.95	64.87	G.arası	69239.66	4	17309.9	2.473	0.043
	20–29	535	67.50	83.69	G. içi	9331017.18	1333	700.01		
	30–39	635	68.94	77.18	Toplam	9400256.84	1337			
	40–49	135	82.37	95.12						
	50–59	13	127.69	208.59						

Tablo 4.12. Semen parametrelerinin yaş değişkenine bağlı olarak gerçekleştirilen tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) sonuçları (devamı).

Parametre	n	$\bar{X}$	SS	Varyans kaynağı	KT	sd	KO	F	p	
Total sperm sayısı (milyon)	<20	20	335.25	444.31	G.arası	648412.42	4	162103.1	2.029	0.088
	20-29	535	242.89	245.75	G. içi	106478816.1	1333	79879.08		
	30-39	635	252.27	290.56	Toplam	107127228.5	1337			
	40-49	135	296.27	322.31						
	50-59	13	381.08	502.67						
İleri hareketli sperm oranı (%)	<20	21	48.90	15.54	G.arası	2429.28	4	607.32	2.22	0.065
	20-29	558	44.84	16.67	G. içi	377772.00	1380	273.75		
	30-39	656	43.25	16.58	Toplam	380201.28	1384			
	40-49	137	43.65	16.34						
	50-59	13	34.62	12.69						
Toplam hareketli sperm oranı (%)	<20	21	56.90	12.39	G.arası	3032.95	4	758.237	2.95	0.019
	20-29	558	52.93	16.25	G. içi	355096.12	1380	257.32		
	30-39	656	51.10	16.14	Toplam	358129.07	1384			
	40-49	137	50.99	15.40						
	50-59	13	41.54	13.34						
Hareketsiz sperm oranı (%)	<20	21	43.10	12.39	G.arası	3047.67	4	761.92	2.95	0.019
	20-29	558	47.06	16.31	G. içi	356244.12	1380	258.15		
	30-39	656	48.90	16.14	Toplam	239291.79	1384			
	40-49	137	49.01	15.40						
	50-59	13	58.46	13.34						
Normal morfoloji (%)	<20	20	6.60	3.84	G.arası	65.74	4	16.44	0.830	0.506
	20-29	550	6.39	4.46	G. içi	26901.94	1358	19.81		
	30-39	644	6.07	4.42	Toplam	26967.68	1362			
	40-49	136	6.57	4.64						
	50-59	13	5.08	4.29						
tzi	<20	20	1.56	0.11	G.arası	0.24	4	0.06	1.41	0.229
	20-29	550	1.56	0.20	G. içi	56.82	1358	0.04		
	30-39	644	1.58	0.20	Toplam	57.06	1362			
	40-49	136	1.59	0.23						
	50-59	13	1.65	0.30						

Tablo 4.12.'de semen parametrelerinin yaş değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) sonucunda sperm konsantrasyonu ($p=0,043$), toplam hareketli sperm oranı ($p=0,019$) ve hareketsiz sperm oranı ($p=0,019$) parametrelerinin yaş gruplarıyla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Anlamlı fark bulunan semen parametrelerinin yaş değişkenine göre hangi alt gruplar arasında farklılaştığını belirlemek üzere yapılan ANOVA sonrası LSD Posthoc testi sonucunda (Tablo 4.13.) sperm konsantrasyonunda 50-59 yaş grubu ile <20, 20-29 ve 30-39 yaş grupları arasında 50-59 yaş grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu durum 50-59 yaş grubunun diğer gruplarına göre daha yüksek sperm konsantrasyonu değeri gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Hareketli sperm oranında 50-59 yaş grubunda diğer bütün yaş grupları ile anlamlı fark gözlenmiştir. Bakılan değerler hareketli sperm oranında yaşla birlikte her bir yaş grubu için anlamlı bir azalmayı ortaya koymuştur. Hareketsiz sperm oranında ise beklenildiği üzere hareketli sperm oranıyla ters şekilde 50-59 yaş grubunda diğer yaş gruplarıyla birlikte anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Tablo 4.13. Anlamlı fark bulunan parametrelerin LSD Posthoc testi sonuçları.

Parametre	Yaş Grubu (I)	Yaş Grubu (J)	I-J	Std. Hata	p
Sperm kons. (milyon /ml)	<20	20-29	-5.55	19.06	0.771
		30-39	-6.99	10.00	0.713
		40-49	-20.42	20.05	0.309
		50-59	-65.74*	29.8	0.028
	20-29	<20	5.55	19.06	0.771
		30-39	-1.44	4.91	0.770
		40-49	-14.87	8.06	0.065
		50-59	-60.19*	23.49	0.010
	30-39	<20	6.99	19.00	0.713
		20-29	1.44	4.91	0.770
		40-49	-13.43	7.93	0.090
		50-59	-58.76*	23.44	0.012
	40-49	<20	20.42	20.05	0.309
		20-29	14.87	8.06	0.065
		30-39	13.43	7.93	0.090
		50-59	-45.32	24.30	0.062
	50-59	<20	65.74*	29.81	0.028
		20-29	60.19*	3.49	0.010
		30-39	58.76*	23.44	0.012
		40-49	45.32	24.30	0.062
Hareketli sperm oranı (%)	<20	20-29	3.98	3.57	0.265
		30-39	5.80	3.56	0.103
		40-49	5.91	3.76	0.116
		50-59	15.37*	5.66	0.007
	20-29	<20	-3.98	3.57	0.265
		30-39	1.83*	0.92	0.048
		40-49	1.94	1.53	0.206
		50-59	11.39*	4.50	0.011
	30-39	<20	-5.80	3.56	0.103
		20-29	-1.83*	0.92	0.048
		40-49	0.11	1.51	0.941
		50-59	9.57*	4.49	0.033

Tablo 4.13. Anlamlı fark bulunan parametrelerin LSD Posthoc testi sonuçları (devamı).

Parametre	Yaş Grubu (I)	Yaş Grubu (I)	I-J	Std. Hata	p
Hareketli sperm oranı (%)	40-49	<20	-5.91	3.76	0.116
		20-29	-1.94	1.53	0.206
		30-39	-0.11	1.51	0.9412
		50-59	9.45*	4.66	0.033
	50-59	<20	-15.37*	5.66	0.007
		20-29	-11.39*	4.50	0.011
		30-39	-9.57*	4.49	0.033
		40-49	-9.45*	4.66	0.042
	<20	20-29	-3.97	3.57	0.267
		30-39	-5.80	3.56	0.104
		40-49	-5.91	3.77	0.117
		50-59	-15.37*	5.67	0.007
Hareketsiz sperm oranı (%)	20-29	<20	3.97	3.57	0.267
		30-39	-1.84*	0.93	0.047*
		40-49	-1.95	1.53	0.204
		50-59	-11.40*	4.51	0.012
	30-39	<20	5.80	3.56	0.104
		20-29	1.84*	0.93	0.047*
		40-49	-0.11	1.51	0.942
		50-59	-9.56*	4.50	0.034
	40-49	<20	5.91	3.77	0.117
		20-29	1.95	1.53	0.204
		30-39	0.11	1.51	0.942
		50-59	-9.54*	4.66	0.043
	50-59	<20	15.37*	5.67	0.007
		20-29	11.40*	4.51	0.012
		30-39	9.56*	4.50	0.034
		40-49	9.54*	4.66	0.043

Tablo 4.14. Semen parametrelerinin her yaş grubu için persentil değerleri

Semen Parametreleri	Yaş Grupları	5.	25.	50.	75.	95.
Hacim (ml)	<20	1.77	3.50	4.65	5.93	7.08
	20-29	1.60	2.80	3.90	5.10	7.33
	30-39	1.60	2.80	3.80	5.00	7.20
	40-49	1.66	2.50	3.80	5.40	7.02
	50-59	2.00	2.40	3.20	4.60	7.00
Toplam sperm sayısı (milyon)	<20	14.80	59.50	174.00	416.25	1813.75
	20-29	11.00	64.00	174.00	337.50	711.25
	30-39	10.00	68.00	170.00	327.00	783.80
	40-49	9.00	70.00	208.00	423.00	832.40
	50-59	11.00	39.50	176.00	594.50	1801.00
Sperm Konsantrasyonu (milyon/ml)	<20	7.05	15.00	43.50	86.00	56.85
	20-29	3.00	18.00	42.50	91.00	190.00
	30-39	3.00	19.00	43.00	91.00	40.00
	40-49	2.00	20.00	47.00	114.00	330.40
	50-59	2.00	12.50	55.00	158.00	783.00
İleri hareketli sperm oranı (%)	<20	11.90	40.00	52.00	61.00	73.90
	20-29	12.75	38.00	49.00	58.00	67.00
	30-39	14.00	34.00	47.00	55.00	67.00
	40-49	14.60	33.00	46.00	56.00	66.20
	50-59	15.00	25.00	29.00	46.00	58.00
Total motilite oranı (%)	<20	28.50	47.00	59.00	66.75	76.90
	20-29	23.00	46.00	57.00	65.00	73.00
	30-39	23.00	43.00	55.00	63.00	73.00
	40-49	25.80	41.00	54.00	64.00	70.20
	50-59	21.00	30.00	42.00	53.50	62.00
Hareketsiz sperm oranı (%)	<20	23.10	33.25	41.00	53.00	71.50
	20-29	27.00	35.00	43.00	54.00	77.00
	30-39	27.00	37.00	45.00	57.00	77.00
	40-49	29.80	36.00	46.00	59.00	74.20
	50-59	38.00	46.50	58.00	70.00	79.00
Normal morfoloji (%)	<20	1.10	3.00	6.00	10.25	15.75
	20-29	1.00	3.00	6.00	9.00	15.00
	30-39	1.00	3.00	5.00	8.00	15.00
	40-49	1.00	3.00	6.00	9.00	16.20
	50-59	1.00	3.00	3.00	7.00	15.00
tzi	<20	1.35	1.44	1.57	1.64	1.78
	20-29	1.28	1.42	1.54	1.66	1.95
	30-39	1.30	1.43	1.56	1.70	1.95
	40-49	1.25	1.43	1.58	1.69	1.95
	50-59	1.32	1.42	1.55	1.87	2.37

Her bir semen parametresi için persentil değerleri Tablo 4.14.'de gösterilmiştir. Tabloda gösterilen 5., 25., 50., 75. ve 95. yüzdeler dilimler her bir yaş grubu için ayrı olarak hesaplanmıştır. Örneğin; tabloda gösteriden parametrelerden hacim için yaşı 20'den az olan erkek bireylerin %95'inin hacim değişkeninin değeri ≤ 7.08 ml olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde her bir değişken için belirli bir yüzdeler değerde belirli bir yaş grubundaki değerini ifade etmektedir.

Oluşturulan persentil değerleri (Tablo 4.14.) üzerinden 20-60 yaş arası bireylerde her bir değişken için nomogramlar oluşturduk. Bu nomogramlarda yaş fonksiyonunun 5., 25., 50., 75. ve 95. yüzdeler dilimlerinin polinom çizgileri gösterilmiştir (Şekil 4.2.).

Her bir parametre için gösterilen yüzdeler dağılım nomogramlarını incelediğimizde semen hacminde tüm yüzdeler dilimlerde en yüksek değeri 20 yaş altında göstermektedir. Yaşla birlikte azalma gösteren bu değerler 39 yaşından sonra tekrar bir artış dalgası göstermiştir. Benzer bir deseni sperm hareketlilik oranlarında ve normal morfoloji yüzdelerinde de gözlemliyoruz. Hareketsiz sperm oranında ise beklenildiği şekilde tam ters bir patern gösterdi.

Sperm konsantrasyonunda yaşla birlikte 5. yüzdeler dilimde 20'li yaşlarda artışın ardından gözlenen azalma 30'lu yaşlardan sonra sürekli bir artış gösterip 50'li yaşlarda zirve yapmaktadır. 5. yüzdeler dilim dışında diğer persentil değerlerinde sabit bir patern gözlenmektedir. Tzi değeri de sperm konsantrasyonuyla benzer bir patern sergilemekteydi.



Şekil 4.2. Semen parametrelerinin yaş gruplarına göre 5., 25., 50., 75. ve 95. yüzdalık nomogram dağılımları

5. TARTIŞMA

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Androloji Laboratuvarında 1 Ocak 2018 ve 31 Aralık 2022 tarihleri arasında beş yıllık bir zaman aralığında gerçekleştirilen 1844 semen analizinin retrospektif olarak incelendiği bu çalışmada, erkek yaşının semen hacmi, sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, hareketli ve hareketsiz sperm oranları ve sperm morfolojisi üzerindeki etkileri incelendi. 10'ar yıllık süreçlerde 20-60 yaş arası 5 farklı grup oluşturuldu. İstatistiksel olarak anlamlılıkları değerlendirildi ve farklı yaş grupları ile her bir semen parametresi için persentil eğrileri içeren nomogramlar oluşturuldu.

Ülkemizde gerçekleştirilen spermiyogram analizi sonuçlarının klinikte değerlendirilmesi genellikle her bir parametre için belirlenmiş olan referans değerleri dikkate alınarak yapılmaktadır. Nitekim DSÖ tarafından yayınlanan el kitapçığının ilk beş baskısında da sonuçların bu şekilde değerlendirilmesinin önerildiği görülmektedir. Ancak, basitçe bir referans değerinin üzerinde yer alan değerleri normal kabul ederken altındakileri anormal kabul etmek, ya da tam tersi normal kabul etmek, hatalı klinik kararların alınmasına neden olabilir.

Hatanın birden fazla kaynağı olabilir. Sperm konsantrasyonu ve toplam sperm sayısı gibi normal kabul edilen referans değerlerinin çok geniş bir makasa sahip olduğu ve bir üst limitinin bulunmadığı verilerde, hatalı klinik değerlendirme olasılığı oldukça yüksektir. Örneğin; sperm konsantrasyonu 15 milyon/ml olan bir erkek ile bundan 30 kat fazla olan yani sperm konsantrasyonu 450 milyon/ml olan bir erkek normal değerlendirilirken, üçüncü bir erkek sadece bir milyon eksik değer ile, ki bu 15 milyon/ml'ye oranla Makler sayım kamarasının on karesinde sadece bir tane spermin daha az bulunması demektir, anormal olarak değerlendirilmektedir.

Hatanın bir diğer önemli nedeni de semen analiz sonucunun erkeğin yaşını dikkate almadan değerlendirilmesi olabilmektedir. Çünkü bazı semen parametrelerinin erkeğin yaşından etkilendiğini bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz bu

çalışmaya dahil ettiğimiz spermiyogram sonuçlarından yola çıkarak, bireyin sonuçlarının normal veya anormal olduğunu söylemek yerine, başka bir deyişle kişiyi fertil veya infertil olarak sınıflandırmak yerine kendi yaş grubundaki erkekler ile karşılaştırıldığında kaçınıcı persentil diliminde yer aldığını belirlemeyi amaçladık.

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Androloji Laboratuvarı'na başvuran bireylerin sayıları incelendiğinde, en yüksek sayıda başvurunun 450 kişi ile 2022 yılında, en az sayıda başvurunun ise 270 kişiyle 2020 yılına gerçekleştiği görüldü. 2020 yılında spermiyogram sayılarındaki bu ani düşüşten Corona virüs pandemisi nedeniyle 2020 yılında laboratuvarların 3 ay boyunca hizmet verememesi ve devamında yıl sonuna kadar, toplumun enfeksiyon nedeniyle daha çekingen tutum sergilemesine bağlı olarak hastaneye başvuruların azalmış olmasından kaynaklı olduğu düşüncesindeyiz. Nitekim devam eden senelerde spermiyogram analizi sayılarının yeniden 443 ve 450'e yükseldiği ve en yüksek sayıları gösterdiği görülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen semen analizi verilerinin 18–59 yaş arası 1391 örnekten çoğunluğu %47.3'ü 30 ile 39 yaş arasındadır. %40.4'ü 20 ile 29, %9.8'i 40 ile 49, %1.5'i 20'den az ve %0.9'u 50 ile 59 yaş aralığında bulunmaktadır.

Elde ettiğimiz 1391 veriyi detaylı olarak incelediğimizde; semen hacmi, ileri hareketli sperm oranı ve toplam hareketli sperm oranı parametrelerinin yaşla birlikte azaldığı sonucunu bulduk. Semen hacminde, ileri hareketli sperm oranında ve toplam hareketli sperm oranında yaşla birlikte azalma gözlemledik. Normal morfoloji ve toplam sperm sayısı değerinde ise belirsiz bir model gözlemledik.

Semen hacminde çalışmamızda erkek yaşındaki artışla birlikte gördüğümüz azalma 2006 yılında Hellstrom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bulgularıyla tutarlıdır. Bunun yanı sıra çalışmamızda gözlemlenenle benzer şekilde Levitas ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı 35 yaşın üzerinde 6022 semen örneğini içeren çalışmasında semen hacminde yaşa bağlı olarak kademeli ve anlamlı bir şekilde azalma olduğu sonucuna varmışlardır.

Johnson ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı 90 çalışmadan elde edilen 93.839 erkek deneğin verilerini içeren meta-analiz çalışmasında da 7 ejakülat özelliğini incelemişlerdir. Bu alanda yapılmış en büyük çalışmalardan biri olup sonuçlarında erkeğin yaş artışının semen hacminin azalması ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Ramasamy ve arkadaşlarının da 2015 yılında yaptığı çalışmada semen hacminde yaşla birlikte azalma gözlemlemişlerdir.

2020 yılında Pino ve arkadaşları semen parametrelerinin hangi yaş grubunun üzerinde anormal değerler sergilemeye başladığını değerlendirmişlerdir. Özellikle 50 yaş üzeri grupta 20'li yaşlara göre anormal semen hacimleri göstererek, 2 katın üzerinde bir azalma gösterdiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda gördüğümüzden farklı olarak Minguez-Alarcona ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada ise; semen hacminin çalışma dönemi boyunca sabit kaldığını gözlemişlerdir. Bu konudaki bir diğer görüş ise Perheentupa ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada semen hacminde yaşa bağlı buldukları artıştır. Fakat yazarlar on yıllık bir süre boyunca gerçekleştirdikleri bu uzunlamasına takip çalışmasında iki bağımsız grubu test etmişlerdir ve semen hacminde artış buldukları bu gözlemi yalnızca bir grupta görmüşlerdir. (Salmon-Divon et al., 2020), (Levitas et al., 2007), ve (Kumar et al., 2017) ise semen hacminin yaşla birlikte arttığını, 40'lı yaşlarda zirve yaptığını ve ardından yaşla birlikte azaldığını gözlemlemişlerdir.

Sperm konsantrasyonu ile ilgili farklı makalelerde farklı görüşler bulunmaktadır. Çalışmamızla benzer şekilde Pino ve arkadaşlarının 2020 ve Levitas ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmalarda yaşlanmaya bağlı olarak sperm konsantrasyonunda kademeli bir artış gözlemlemişlerdir. Fakat Levitas ve arkadaşlarının bu çalışmalarından önce 2005 yılında yaptıkları bir başka çalışmada; bulguları normal olarak kabul edilen 3 ila 6 gün arasında olan cinsel perhiz süresinin artışının da sperm konsantrasyonu ile pozitif ve anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle, çalışmamızda gözlemlenen sperm konsantrasyonundaki yaşla birlikte bu artışın, başvuran hastaların bir kısmının cinsel perhiz sürelerinin uzun olmasından kaynaklı olabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Minguez- Alarcona ve arkadaşlarının 2000-2017 yılları arasında 17 yıllık süreçte gerçekleştirdikleri çalışmada ise sperm konsantrasyonunda çalışma dönemi boyunca yaşla birlikte önemli ölçüde azalma gözlemlenmiştir. Sperm konsantrasyonu ile ilgili bir diğer görüş ise Johnson ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada gözlemlenmiştir. Çalışılan semen özellikleri arasında erkek yaşının sperm konsantrasyonu üzerinde tutarlı bir etkisi olmadığını bulmuşlardır. Hellstrom ve arkadaşlarının da 2006 yılında 45 yaş üzeri erkeklerde yaptığı çalışmanın bulgularında benzer şekilde sperm konsantrasyonunda yaş aralığı boyunca önemli ölçüde bir değişim olmadığını bildirmişlerdir.

Sperm konsantrasyonunun yaşa bağlı değişimi hakkında bilgi sağlayan bir diğer çalışma da Salmon-Divon ve arkadaşları (2020) tarafından gerçekleştirilmiş olup bulgularında sperm konsantrasyonunun yaşla birlikte arttığını, 40'lı yaşlarda zirve yaptığını ve ardından yaşla birlikte azaldığını bildirmişlerdir. Gözlemledikleri bu bifazik model benzer şekilde (Levitas et al., 2007) ve (Kumar et al., 2017)'nin yaptığı çalışmanın verileriyle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda ulaştığımız sperm konsantrasyonunun erkeğin yaşı arttıkça artması sonucunun semen hacminin azalmasına bağlı olarak spermlerin daha az hacimli bir sıvıda daha konsantre bulunmalarına bağlı oldukları görüşündeyiz. Yine bir diğer neden de, özellikle artışın çok yüksek olduğu 50-59 yaş grubunda yer alan birey sayısının diğer gruplara oranla çok az olması ve bu grupta uç değerlere sahip bireylerin bulunmasından kaynaklı olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda toplam sperm sayısında en yüksek değeri 50 yaş üzeri grupta gözlemledik fakat onu takip eden 20 yaş altı grup oldu. Geri kalan değerlerde düzenli olarak yaşla birlikte artış gözlemlenmemize rağmen 20 yaş altındaki bu dengesizliğin sebebinin o grupta sayıca daha az sayıda hasta bulunmasından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra çalışmamızda yaşla birlikte semen hacminde azalma gözlemlenmemize rağmen toplam sperm sayısındaki artışın 50 yaş üzeri bireylerin sayıca az bulunup içlerindeki bir hastanın değerinin çok yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

5 yıllık kesitsel örneklemimiz, semen kalitesindeki çevresel ve yaşam tarzı gibi seküler eğilimleri hesaba katmamaktadır. Bu nedenle toplam sperm sayısında görülen düzensizliğin bu duruma da bağlı olabileceği göz ardı edilmemelidir.

2015 yılında Johnson ve arkadaşları, 2018 yılında Minguez-Alarcona ve arkadaşları toplam sperm sayısında yaşla birlikte azalma gözlemlemişlerdir. Fakat bu durumun toplam sperm sayısının, sperm konsantrasyonu ve semen hacminin çarpımıyla hesaplanmasından dolayı, yaşla birlikte toplam sperm sayısında gözlenen düşüşün, yaşla birlikte sperm konsantrasyonundaki düşüşten ziyade, esas olarak yaşla birlikte semen hacmindeki düşüşten kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir. 2006 yılında Hellstrom ve arkadaşlarının yaptığı 45 yaş üzeri erkeklerden elde edilen 1499 veriyi içeren çalışmada da benzer şekilde toplam sperm sayısının yaşla birlikte azaldığı görülmüştür. Bu görüşten farklı olarak Perheentupa ve arkadaşlarının 2016 yılında iki gruba test ederek yaptıkları uzunlamasına takip çalışmasında bir grupta toplam sperm sayısında yaşa bağlı bir artış bulmuşlardır. (Salmon-Divon et al., 2020), (Levitas et al., 2007) ve (Kumar et al., 2017) çalışmalarında toplam sperm sayısının yaşla birlikte arttığı, 40'lı yaşlarda zirve yaptığı ve ardından yaşla birlikte azaldığı bifazik bir model gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda sperm hareketliliği parametrelerinde gördüğümüz erkek yaşına bağlı olarak azalma yeni bir bulgu değildir. Bulgularımızla benzer şekilde; on yıllık bir süreçte gerçekleştirilen Perheentupa ve arkadaşlarının 2016 yılında iki bağımsız gruba test ettiği çalışmada her iki grupta da hareketlilik parametrelerinde önemli bir artış bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra (Hellstrom et al., 2006), (Johnson et al., 2015), (Pino et al., 2020), (Ramasamy et al., 2015) ve (Mínguez-Alarcón et al., 2018) yaptıkları çalışmalarda bulgularının erkek yaş artışının hareketlilik yüzdelerinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Literatürde incelediğimiz çoğu çalışmanın verileri çalışmamızla benzer şekilde hareketlilik oranlarındaki azalmayı desteklemektedir. Çalışmamızda hareketsiz sperm oranı verilerinde ise beklenildiği üzere erkek yaşının artışıyla birlikte kademeli ve anlamlı bir artış gözlemlenmiştir.

Bu konudaki bir diğer görüş ise yakın zamanda gerçekleştirilen Salmon-Divon ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir nomogram çalışmasındaki bulgularıdır. Sperm hareketliliği ve ilerleyici hareketlilik değerlerinin yaşla birlikte arttığını, 40'lı

yaşlarda zirve yaptığını ve ardından yaşla birlikte azaldığını gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde bu bifazik model (Levitas et al., 2007) ve (Kumar et al., 2017)'nin yaptığı çalışmalarda da görülmektedir.

Çalışmamızda normal morfoloji değerlerinde dengesizlik gözlemlendi; en yüksek değeri 20 yaş altı bireylerde, onu takip eden çok yakın bir değeri 40 – 49 yaş arası grupta gördük. Yaşla birlikte sperm morfolojisindeki değişime ilişkin önceki verileri incelediğimizde ise bu konuda çelişkili sonuçlar mevcuttur: (Colasante et al., 2018) ve (Pino et al., 2020) sperm morfolojisinin yaşla birlikte sabit kaldığını, herhangi bir anlamlı fark gözlenmediğini; (Stone et al., 2013) 40 yaşına kadar sabit kaldığını ve daha sonra bozulduğunu; (Perheentupa et al., 2016) yaşla birlikte arttığını, birkaç çalışma ise sperm morfolojisinin yaşla birlikte azaldığını bildirmiştir ((Johnson et al., 2015), (Kumar et al., 2017), (Verón et al., 2018), (Hellstrom et al., 2006), (Mínguez-Alarcón et al., 2018) , (Ramasamy et al., 2015)).Bu çalışmada normal sperm morfolojisi oranlarını gözlemlediğimizde gördüğümüz tutarsızlıkların gelecekteki çalışmalarda doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Yaptığımız çalışmada neden 20 yaş altında en yüksek değeri gözlemlediğimizi düşündüğümüzde; 20 yaş altında sayıca daha az birey bulunmasının bu duruma yol açabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle gelecekte yapılacak çalışmalar için bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.

2015 yılında Ramasamy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada o zamana kadar erkek infertilitesini araştıran kısıtlı sayıda çalışma olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde bulunan 62 çalışmanın sadece 32si yaş eşiği tanımlayıp değerleri yaşla ilişkilendirmiştir ve semen kalitesinde yaşla birlikte ne gibi farklılıklar gözlemlendiğini belirtmiştir. Bunlardan 5 çalışma eşiği 30 yaş üzeri, 2 çalışma 32 yaş üzeri, 9 çalışma 35 yaş üzeri, 14 çalışma (çoğunluk) ise 40 yaş üzeri ve birer çalışma da 45 veya 50 yaş olarak tanımlamıştır. Her ne kadar 40 yaş diğer yaşlardan daha fazla eşik olarak kullanılmış olsa da, çalışma sayısı ezici bir fikir birliği anlamına gelecek kadar fazla değildir (Ramasamy et al., 2015).

İncelediğimiz literatürlerde çoğunluk yaşlanmanın spermin bozulmasıyla ilişkili olduğu yönündedir fakat bazı kanıtlar net bir korelasyon eksikliği olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bu alandaki kısıtlı sayıda çalışma hala kesin bir sonuca

varabilmek adına yeterli değildir. Bu eksikliğin ileriki çalışmalarda desteklenmesi ve genişletilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, numuneler Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin Androloji laboratuvarına yönlendirilen bireylerden elde edilmiştir. Bu nedenle elde ettiğimiz veriler genel popülasyonu temsil etmemektedir ve dikkatle ele alınmalıdır. Özellikle, DSÖ kriterlerine göre spermleri 'normal' olarak sınıflandırılan bazı erkeklerde doğurganlık yetersiz olabilir. İkinci olarak, verilerin dağılımının uç noktalarındaki bireylerden (20 yaş altı ve 50-59 yaş grubu) elde edilen numune sayısı daha seyrek ve bu nedenle 5. ve 95. yüzdelerdeki verilerin doğruluğunun diğer yüzdelerdeki verilerden daha düşük olmasıdır. Son olarak, semen parametrelerindeki yaşa bağlı değişiklikler mutlaka doğurganlıktaki değişiklikleri ifade etmez. Sigara, alkol tüketimi, beslenme, ortam radyasyonu vb. gibi dış faktörlerle ilişkili sebepler veya DNA parçalanması gibi doğurganlığı etkileyebilecek diğer faktörler burada ele alınmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Geç ebeveyn olma yaşının artışıyla birlikte gözlenen infertilitedeki artışla birlikte bu durumun yaşla ilişkisi merak kazanmıştır. Bu alanda özellikle erkeklerde semen parametrelerinin yaştan nasıl etkilendiği üzerine makalelerdeki artış gözden kaçmamıştır. Bu doğrultuda yaptığımız çalışmada; Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Androloji Laboratuvarına spermiyogram istemiyle başvuran hastaların verilerinde bulunan semen parametrelerini değerlendirerek erkek yaşının parametreler üzerinde ne gibi bir etkisi olduğunu görmeyi amaçladık. Laboratuvardan elde ettiğimiz 1391 analizin 9 farklı semen parametresi üzerinde yaşla ilişkisini inceledik.

Bunun sonucunda elde ettiğimiz en önemli bulgular; sperm konsantrasyonu ve hareketsiz sperm oranında yaşla birlikte anlamlı olarak gözlenen artış ve toplam hareketli sperm oranında yaşla birlikte gözlenen anlamlı azalma oldu.

Elde ettiğimiz bütün veriler üzerinden öncelikle her yaş grubu için persentil değerleri gösteren tablolar oluşturduk. Ardından bu tablolar üzerinden yüzdelik tabanlı nomogramlar oluşturduk.

Yaşın üreme süresi boyunca farklı semen parametrelerine nasıl etki ettiğini gösteren yüzdelik tabanlı bir nomogramın doktorların belirli bir semen örneğini doğrudan yaşa özgü bir aralıkla karşılaştırmasına olanak sağlayıp mevcut verileri tamamlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamız yalnızca laboratuvara gelen bireyleri içerdiği için 20 yaş altı ve 50 yaş üstü gruplarda sayıca daha az bireylerden oluşmaktaydı. Bunun geniş güven aralıklarına yol açabileceğinin farkındayız. Bu nedenle de bulgularımızın gelecekte yapılabilecek daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- Abebe, M. S., Afework, M., & Abaynew, Y. (2020). Primary and secondary infertility in Africa: systematic review with meta-analysis. *Fertility Research and Practice*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00090-3>
- Baker, D. J. (2007). *Semen Analysis* (Vol. 20, pp. 172–187). Clinical Laboratory Science. <http://hwmaint.clsjournal.ascls.org/>
- Boitrelle, F., Shah, R., Saleh, R., Henkel, R., Kandil, H., Chung, E., Vogiatzi, P., Zini, A., Arafa, M., & Agarwal, A. (2021). The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. In *Life* (Vol. 11, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/life11121368>
- Colasante, A., Minasi, M. G., Scarselli, F., Casciani, V., Zazzaro, V., Ruberti, A., Greco, P., Varricchio, M. T., & Greco, E. (2018). The aging male: Relationship between male age, sperm quality and sperm DNA damage in an unselected population of 3124 men attending the fertility centre for the first time. *Archivio Italiano Di Urologia e Andrologia*, 90(4), 254–259. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.4.254>
- Franken, D. R., & Oehninger, S. (2012). Semen analysis and sperm function testing. In *Asian Journal of Andrology* (Vol. 14, Issue 1, pp. 6–13). <https://doi.org/10.1038/aja.2011.58>
- Grizard, G., & Jimenez, C. (1997). The examination of sperm in the study of male fertility. *Progres En Urologie : Journal de l'Association Francaise d'urologie et de La Societe Francaise d'urologie*, 496–504.
- Hellstrom, W. J. G., Overstreet, J. W., Sikka, S. C., Denne, J., Ahuja, S., Hoover, A. M., Sides, G. D., Cordell, W. H., Harrison, L. M., & Whitaker, J. S. (2006). Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older. *Journal of Andrology*, 27(3), 421–428. <https://doi.org/10.2164/jandrol.05156>
- Ilhan, H. O., & Aydin, N. (2018). A novel data acquisition and analyzing approach to spermiogram tests. *Biomedical Signal Processing and Control*, 41, 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2017.11.009>
- Inal, Z. O., Inal, H. A., Aksoy, E., & Kucukkendirci, H. (2017). İnfertilite nedeni ile IVF merkezimize başvuran hastaların spermiyogram sonuçları. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 8(5), 365–369. <https://doi.org/10.4328/JCAM.4891>

- Jequier, A. M. (2010). Semen analysis: A new manual and its application to the understanding of semen and its pathology. In *Asian Journal of Andrology* (Vol. 12, Issue 1, pp. 11–13). <https://doi.org/10.1038/aja.2009.12>
- Johnson, S. L., Dunleavy, J., Gemmell, N. J., & Nakagawa, S. (2015). Consistent age-dependent declines in human semen quality: A systematic review and meta-analysis. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 19, pp. 22–33). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.10.007>
- Kobayashi, H., Nagao, K., & Nakajima, K. (2012). Focus issue on male infertility. In *Advances in Urology*. <https://doi.org/10.1155/2012/823582>
- Kolettis, P. (2003). Evaluation of the Subfertile Man. *American Family Physician*, 67(10), 2165–2173.
- Krause, W. (1993). The significance of the “routine spermogram”. A critical analysis. *Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*, 44(5), 269–274.
- Kumar, N., Singh, K., Choudhari, A. R., & Gandhi, M. (2017). Impact of age on semen parameters in male partners of infertile couples in a rural tertiary care center of central India: A cross-sectional study. In *Int J Reprod BioMed* (Vol. 15, Issue 8).
- Levitas, E., Lunenfeld, E., Weisz, N., Friger, M., & Potashnik, G. (2007). Relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: Analysis of 6022 semen samples. *Andrologia*, 39(2), 45–50. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00761.x>
- Lipshultz, L., Howards, S., & Niederberger, C. (2010). *Infertility in the Male* (L. Lipshultz, S. Howards, & C. Niederberger, Eds.; 4th ed.). Cambridge University Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/CBO9780511635656>
- Mínguez-Alarcón, L., Williams, P. L., Chiu, Y. H., Gaskins, A. J., Nassan, F. L., Dadd, R., Petrozza, J., Hauser, R., & Chavarro, J. E. (2018). Secular trends in semen parameters among men attending a fertility center between 2000 and 2017: Identifying potential predictors. *Environment International*, 1297–1303. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.052>
- Miyamoto, T., Tsujimura, A., Miyagawa, Y., Koh, E., Namiki, M., & Sengoku, K. (2012). Male Infertility and Its Causes in Human. In *Advances in Urology*. <https://doi.org/10.1155/2012/384520>
- NHS. (2023, August 9). *Health A to Z: Infertility*. NHS Choices. <https://www.nhs.uk/conditions/infertility/>
- Pacey, A. (2018). Is sperm DNA fragmentation a useful test that identifies a treatable cause of male infertility? In *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 53, pp. 11–19). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.09.003>

- Park, S. Y. (2018). Nomogram: An analogue tool to deliver digital knowledge. In *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (Vol. 155, Issue 4, p. 1793). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.12.107>
- Perheentupa, A., Sadov, S., Rönkä, R., Virtanen, H. E., Rodprasert, W., Vierula, M., Jørgensen, N., Skakkebak, N. E., & Toppari, J. (2016). Semen quality improves marginally during young adulthood: A longitudinal follow-up study. *Human Reproduction*, 31(3), 502–510. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev328>
- Pino, V., Sanz, A., Valdés, N., Crosby, J., & Mackenna, A. (2020). The effects of aging on semen parameters and sperm DNA fragmentation. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, 24(1), 82–86. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190058>
- Ramasamy, R., Chiba, K., Butler, P., & Lamb, D. J. (2015). Male biological clock: A critical analysis of advanced paternal age. In *Fertility and Sterility* (Vol. 103, Issue 6, pp. 1402–1406). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.011>
- Salmon-Divon, M., Shrem, G., Balayla, J., Nehushtan, T., Volodarsky-Perel, A., Steiner, N., Son, W. Y., & Dahan, M. H. (2020). An age-based sperm nomogram: The McGill reference guide. *Human Reproduction*, 35(10), 2213–2225. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa196>
- Schirren, G. (1983). What is a spermiogram? *Andrologia*.
- Stone, B. A., Alex, A., Werlin, L. B., & Marrs, R. P. (2013). Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertility and Sterility*, 100(4), 952–958. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.046>
- Sukcharoen, N., Ngeamjirawat, J., Chanprasit, Y., & Arffiarg, A. (1994). *A Comparison of Makler Counting Chamber and Improved Neubauer Hemocytometer in Sperm Concentration Measurement*.
- Verón, G. L., Tissera, A. D., Bello, R., Beltramone, F., Estofan, G., Molina, R. I., & Vazquez-Levin, M. H. (2018). Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics. *Fertility and Sterility*, 110(1), 68-75.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.016>
- WHO. (2021). *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth Edition* (World Health Organization & HRP, Eds.; 6th ed.). human reproduction programme. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>
- WHO. (2023). *Infertility prevalence estimates 1990-2021*.
- Wu, C., Lipshultz, L., & Kovac, J. (2016). The role of advanced paternal age in modern reproductive medicine. *Asian Journal of Andrology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27056352/>

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Gizem EYÜBOĞLU KÖSE
Telefon	[REDACTED]
E-mail	[REDACTED]
Eğitim	
Lise	Ted Kdz. Ereğli Koleji (2010)
Lisans	Sabancı Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Moleküler Biyoloji, Genetik ve Biyomühendislik (2010–2017)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı (2020–2023)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	İyi derecede (YDS: 77, Mayıs 2023)

9. EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 17.05.2023-E.252511



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-94025189-050.04-252511
Konu : Etik Kurul Karar Formu

17.05.2023

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma Bahar SUNAY

12.04.2023 başvuru tarihli dilekçeniz.
"Semen Parametrelerinin Yaşa Bağlı Nomogramları:Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve
Araştırma Hastanesi Örneği" başlıklı çalışmanız hakkında Etik Kurulumuzun bilimsel ve etik yönden
oluşturduğu görüş ekteki karar formunda belirtilmiştir.
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Fuat EREL
Başkan

Ek:Karar Formu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS4K98F9L5 Pin Kodu :01562

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/balikesir-universitesi-ebys>

Adres:Tıp Fakültesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir

Telefon:0266 6121461-1122 Faks:0266 6121459

e-Posta:etik.bautip@gmail.com Web:http://www.balikesir.edu.tr/index.php/baun/birim/tip_fakultesi

Kep Adresi:balikesiruniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Belgin Topçu

Unvanı: Bilgisayar İşletmeni

Tel No: 0266 6121461 - 6707



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Semen Parametrelerinin Yaşa Bağlı Nomogramları:Balıkesir Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Örneği”
-----------------------	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	05529368867
	FAKS	
	E-POSTA	baukliniket@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Fatma Bahar SUNAY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR (BAÜN TIP FAKÜLTESİ)			
	VARSA İDARI 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	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUŞAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Semen Parametrelerinin Yaşa Bağlı Nomogramları:Balıkesir Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Örneği”
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2023/58	Tarih:19.04.2023
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 merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının 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:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	[İmza Alanı]
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan KORKUT	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ÇOLAK	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

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



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

