T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

İNFERTİL HASTALARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ ARAŞTIRILMASI

Dr. Fatih ÖZKAYA

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Azam DEMİREL

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2015

İÇİNDEKİLER

ONAY ... **III**
TEŞEKKÜR ... **IV**
ÖZET ... **V**
ABSTRACT ... **VI**
TABLOLAR DİZİNİ ... **VII**
ŞEKİLLER DİZİNİ ... **VIII**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ... **IX**
1. GİRİŞ VE AMAÇ ... **1**
2. GENEL BİLGİLER ... **2**
2.1. Erkek Üreme Fizyolojisi ... 2
2.1.1. Hipotalamo-Hipofizo-Gonadal Aks ... 2
2.1.1.1. HHG aksın fizyolojik organizasyonu ... 3
2.1.2. Testis ... 4
2.2. Erkek İnfertilitesi ... 4
2.2.1. İnfertilite tanımı ... 4
2.2.2. İnfertil erkeğin değerlendirilmesi ... 6
2.2.2.1. Hikâye ve sistemlerin muayenesi ... 6
2.2.2.1.1. Anamnez ... 6
2.2.2.1.2. Fizik muayene ... 11
2.2.2.2. Laboratuar değerlendirmesi ... 12
2.2.2.2.1. Semen analizi ... 12
2.2.2.2.2. Endokrin ... 15
2.2.2.2.3. Genetik testler ... 16
2.2.2.2.4. Diğer testler ... 17
2.3. D Vitamini ... 17
2.3.1. D Vitamini metabolizması ... 17
2.3.2. D Vitamini eksikliği ... 19
2.3.3. D Vitamini ve üreme sistemi ... 20
2.3.4. D Vitamini ve erkek üreme sistemi ... 21
3. MATERYAL VE METHOD ... **24**
4. BULGULAR ... **26**

5. TARTIŞMA **30**
6. SONUÇ **35**
KAYNAKLAR **36**

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığının 02.05.2014 tarih ve 115 sayılı kararı ile **"İNFERTİL HASTALARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ ARAŞTIRILMASI**" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Fatih ÖZKAYA tarafından çalışılması uygun görülmüş Etik Kurul onayına sunulmuştur. Etik Kurul 01.10.2014 tarih ve 8 sayılı oturum ve 1 no'lu kararı ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 18.06.2014 tarih ve 3 sayılı oturum 13 no'lu kararı ile tez çalışması olarak uygun olduğuna karar verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım süresince daima büyük bir hoşgörü ve özveri ile tüm tıbbi birikim ve sanatını öğretmeye çalışan, ancak daha da önemlisi iyi bir hekim olmanın yanında iyi bir insan olmayı da sabırla öğreten, eğitimime büyük katkıda bulunan, tezimin hazırlanmasında her aşamada bana yardımcı olan, bilimsel eleştirilerini esirgemeyen tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Azam DEMİREL'e teşekkür ederim. Ayrıca Anabilim Dalı Eski Başkanımız sayın Prof. Dr. Güray OKYAR'a ve sayın hocalarım Prof. Dr. Özkan POLAT'a, Prof. Dr. İsa ÖZBEY'e, Prof. Dr. Yılmaz AKSOY'a, Doç. Dr. Turgut YAPANOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Tevfik ZİYPAK'a ve Yrd.Doç.Dr. Şenol ADANUR'a teşekkür ederim.

Her zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas süremi birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize ve tüm personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayat boyu benden desteklerini esirgemeyen aileme ve her an yanımda olan sevgili eşime ve tezimi hazırlarken bana enerji ve çalışma azmi veren oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih ÖZKAYA

ÖZET

Giriş: WHO tanımına göre "herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan cinsel aktif eşlerin 1 yıl içinde gebeliğe ulaşamaması" na infertilite denir ve tıbbi, psikososyal ve ekonomik yönleri ile karmaşık bir bozukluktur. Erkek üreme sisteminde D vitaminin de önemli etkileri olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır. Bu etkiler kalsiyum üzerinden ve D vitamininin direkt etkisi ile gerçekleşmektedir. Bu konuyu aydınlatmak için çok sayıda hayvan çalışmaları ve sınırlı sayıda insan çalışmaları mevcuttur.

Amaç: Bu çalışmamızda özellikle güneş ışınlarına maruziyetin daha az olduğu bölgemiz başta olmak üzere infertilite nedenleri arasında D vitamini yetersizliği de akılda tutularak serum D vitamini düzeyi ölçümü ile infertilite ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve method: 01.10.2014 ile 01.05.2015 tarihleri arasında infertilite nedeniyle başvuran 20-40 yaş arasında 103 hasta çalışma grubu, infertilite dışı nedenlerle başvuran 20-40 yaş arası fertil erkek hastalar ise kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaşı, evlilik süreleri, primer tanıları, ek hastalık varlığı sorgulandı, semen analizi yapıldı. Serum Testosteron, D vitamini, Ca (Kalsiyum), FSH ve LH düzeylerine 12 saat açlıktan sonra sabah saat 10:00 ile 12:00 arasında bakıldı. Çalışma grubunda D vitamini serum düzeyi normalin altında olan hastalar Grup 1 ve normal olanlar ise Grup 2 olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grupları arasında demografik özellikler açısından anlamlı fark yoktu, testosteron serum değerleri ortalaması açısından da anlamlı fark yoktu. Çalışma grubunda D vitamini eksikliği 89 (%86,4) hastada tespit edilmişken kontrol grubunda ise 33 (%66) hastada D vitamin eksikliği belirlendi. Gruplar arasında D vitamin eksikliği oranları açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: D vitamininin erkek üreme sisteminde önemli fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. D vitamini eksikliği tespit edilen hastalarda sperm parametreleri olumsuz etkilenmektedir ve vitamin replasmanı yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, yetersizlik, infertilite

ABSTRACT

Introduction: According to the WHO definition, infertility is "the failure of a sexually active, non-contracepting couple to achieve pregnancy in one year" and is a complicated disorder with its medical, psychosocial and economic aspects. There is some proof that shows vitamin D deficiency has important effects on the male reproductive system. There are numerous animal trials and a limited number of human trials investigating this topic.

Purpose: In our study, the purpose is to consider vitamin D deficiency as a cause of infertility and investigate the relationship of serum vitamin D levels and infertility primarily in our region where exposure to sunlight is relatively low.

Materials and Methods: Between 01.10.2014 and 01.05.2015, 103 patients between the ages 20-40 that applied because of infertility were included in the study as the study group, and fertile male patients between the ages 20-40 that applied for reasons other than infertility were included as the control group. A detailed anamnesis was obtained and physical examinations were performed in all patients participating in the study. The ages, duration of marriage, primary diagnoses and presence of other diseases were questioned, semen analyses were performed. The serum testosterone, vitamin D, Ca (Calcium), FSH and LH levels were tested after a 12 hour fasting period between 10:00 and 12:00 in the morning. In the study group, patients with low serum vitamin D levels were defined as Group 1 and patients with normal levels were defined as Group 2.

Findings: There was no significant difference between the study group and control group in demographic features and serum testosterone levels. Vitamin D deficiency was identified in 89 (86.4%) patients of the study group and 33 (66%) of the control group. A significant difference of vitamin D deficiency rates was identified between the groups ($p<0.05$).

Results: It has been shown that vitamin D has important functions in the male reproductive system. In patients with vitamin D deficiency, the sperm parameters are affected negatively and vitamin replacement is mandated.

Keywords: Vitamin D, deficiency, infertility

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. İnfertil Erkeğin Değerlendirilmesinde Hikâye 7
Tablo 2. WHO 2010 Semen Analizi Referans Aralığı..... 15
Tablo 3. D Vitamini Serum Düzeyleri ve Yorumu..... 19
Tablo 4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Bulguları..... 26
Tablo 5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Hormon Profili..... 26
Tablo 6. Çalışma ve Kontrol Grubunun D Vitamini Serum Düzeylerine Göre Frekans ve Yüzde Dağılım Tablosu..... 27
Tablo 7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sperm Konsantrasyon Oranları..... 28
Tablo 8. Çalışma Grubunda D Vitamini Serum Düzeyi Düşük ve Normal Olan Hastaların Hormon Parametreleri..... 29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hipotalamo-Hipofizo-Gonadal Aks 2
Şekil 2. Spermin Morfolojik Değişiklikleri 15
Şekil 3. D Vitamini Metabolizması 19
Şekil 4. Vitamin D Eksikliği'ne Ait Risk Faktörleri ve İlişkili Hastalıklar 20

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ca:	Kalsiyum
HHG:	Hipotalamo-hipofizer-gonadal
GnRH:	Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
LH:	Lüteinize edici Hormon
FSH:	Folikül Stimülan Hormon
T:	Testosteron
SHBG:	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
E2:	Östradiol
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
SCOS:	Sertoli Cell Only Sendromu
HD:	Hodgkin hastalığı
CBAVD:	Congenital Bilateral Aplasia of the Vas Deferens
KS:	Klinefelter Sendromu
TSH:	Tiroid Stimülan Hormon
ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
NOA:	Non Obstrüktif Azospermi
CFTR:	Kistik Fibrozis Transmembran kondiktans Regülatör
TRUSG:	Transrektal Ultrasonografi
VDR:	D Vitamini Reseptörü
IVF:	İnvitro Fertilizasyon
AZF:	Azospermik Faktör
EMAS:	European Male Aging Study
FAI:	Free Androgen Index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, 1 yıl korunmasız cinsel birleşmeden sonra gebe kalamama olarak tanımlanır. Olguların % 40'ı erkek katılımı veya faktörünü, % 40'ı kadın faktörünü ve geri kalanı da her iki cinsiyeti ilgilendirir. Erkek infertilite nedenleri arasında hipotalamus ve hipofiz hastalıkları, kromozomlarla ilişkili nedenler, gonadotoksinler, sistemik hastalıklar, testis hasarlanmaları, kriptorşidizm, varikosel gibi nedenler bulunmakla birlikte D vitamini eksikliğinin de infertilite nedeni olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

D vitamini tüm yaşam boyunca organizmayı etkileyebilen en önemli hormonlardan birisidir. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerinedir. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95' i güneş ışınlarının etkisi ile deride yapılır. Birçok fizyolojik olayı gerçekleştirmesinin yanında, D vitamininin üreme fizyolojisinde de kritik rol aldığı düşünülmektedir. Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25 (OH) D düzeyine bakılmalıdır. Vitamin D eksikliği 25 (OH) D düzeyinin 30 ng/ml'den az olması olarak tanımlanmaktadır. D vitamini eksikliğinin erkek sıçanlarda semen parametrelerinde azalma, testiküler morfolojide bozulma yaparak fertilitede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda özellikle güneş ışınlarına maruziyetin daha az olduğu bölgemiz başta olmak üzere infertilite nedenleri arasında D vitamini yetersizliği de akılda tutularak serum D vitamini düzeyi ölçümünün infertilite araştırmasının bir parçası olması ve eksiklik saptananlara uygun dozlarda D vitamini replasmanı yapılması gerekliliğini amaçladık.

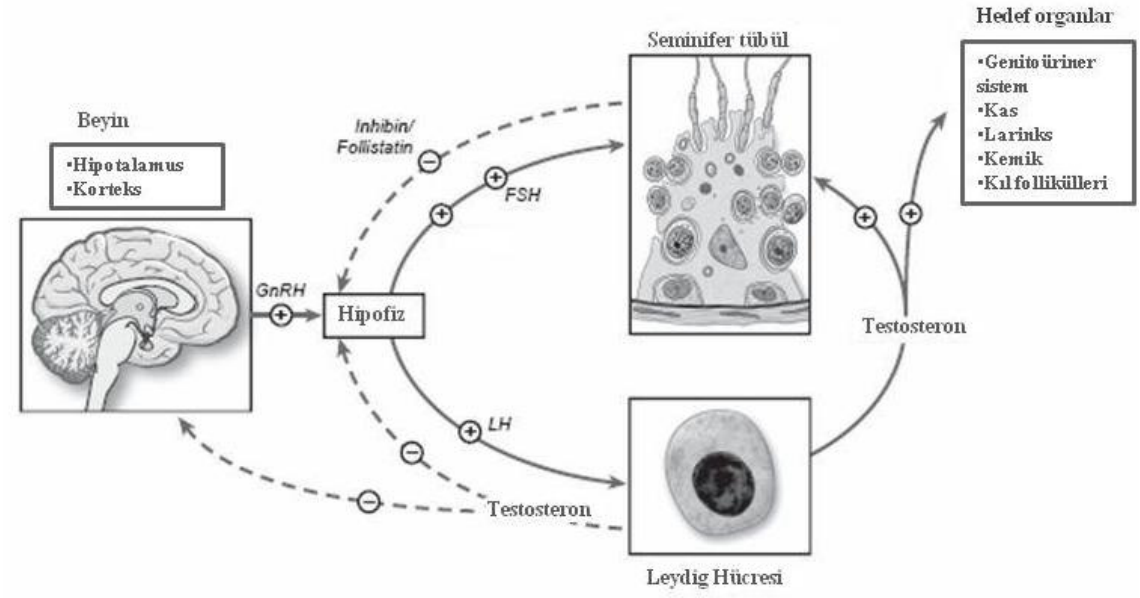
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Üreme Fizyolojisi

2.1.1. Hipotalamo-Hipofizo-Gonadal Aks

Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın iki temel görevi vardır. Birincisi reprodüksiyon için gerekli olan seks hormonlarının salgılanmasını kontrol etmek, ikincisi ise sağlıklı spermatogenetik hücrelerin oluşması ve olgunlaşmasını sağlamaktır [1]. Bu aksın hipotalamus, ön hipofiz ve testisler olmak üzere üç major komponenti vardır. Bu üç komponent çeşitli otokrin, parakrin ve endokrin etkileşimlerle birbirlerini etkilemektedirler.

Hipotalamustan Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salgılanmakta, portal dolaşımla yüksek konsantrasyonlarda ön hipofizdeki reseptörleri vasıtasıyla gonadotropik hücreleri uyarmakta ve bu hücrelerden lüteinize edici hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) salgılanmaktadır. FSH ve LH ön hipofiz ile testisler arasında portal dolaşım olmadığı için sistemik dolaşım ile testislere ulaşmaktadır. LH testislerde bulunan leydig hücrelerini uyarıp testosteron (T) salınımına yol açar. FSH sertoli hücrelerini uyararak seks-hormon-bağlayıcı-globulin (SHBG) ve inhibin başta olmak üzere birçok molekülün salgılanmasına yol açarak spermatogenezin başlaması ve devam etmesinde rol oynar.



Şekil 1. Hipotalamo-Hipofizo-Gonadal Aks

2.1.1.1. HHG aksın fizyolojik organizasyonu

GnRH'ın salınımı stres, egzersiz ve diyetle değişebilir ve düzenlenmesinde katekolamin, prostaglandin ve testiküler steroidler etkin rol oynarlar. HHG aksı bir geri dönüş mekanizması ile kontrol edilmektedir. GnRH pulsatil salındığı için gonadotropinler de buna bağlı olarak pulsatil bir şekilde salgılanırlar [1, 2].

FSH ve LH'nın ismi kadında yaptıkları fonksiyonlardan gelmekte ve erkeklerde testislerde spermatogenezi ve steroid sentezini kontrol etmektedirler. Bu gonadotropinleri salgılayan gonadotropik hücreler hipofiz bezinin adenohipofiz olarak bilinen ventral kısmında yer almaktadırlar. Gonadotropik hücrelerin %80'i LH ve FSH içerir [3]. Hem FSH hem de LH seviyelerindeki yükselmelerin gonadal hormonlar üzerine inhibitör etki yaptığı bugüne kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İnhibin'in FSH'un geri dönüş mekanizmasında önemli rolü olduğu insan ve hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir. İnsan sertoli hücresinden salgılanan inhibin ise inhibin B' dir [4].

Ön hipofize GnRH uyarısı ile birlikte buradan FSH ve LH salınmasına sebep olur. Kan yoluyla testise ulaşan FSH, sertoli hücreleri sitimülasyonu ile seminifer tübül epitelinde spermatogenezi indüklerken LH ise testise ulaştıktan sonra interstisyumdan leydig hücrelerinden testosteron salgılanmasını sağlar.

İnsan testisinde sentezlenen ana steroit kolesterolden sentezlenen testosterondur. Testosteron LH'nın primer inhibitörüdür. Testosteron periferik dokularda dihidrotestosterona ya da östrojen bileşiği olan östradiole metabolize olabilmektedir. Testosteronun LH sekresyonunu baskılayıcı etkisi öncelikle androjenlerin kendisi ile kontrol edilirken, FSH sekresyonunu baskılayıcı etkisi ise östradiol (E2) tarafından kontrol edilmektedir [5].

Prolaktin, GnRH üretimini inhibe etmektedir. Ayrıca yüksek prolaktin düzeyi androjen salgılamasını inhibe ettiği gibi santral sinir sistemini doğrudan da etkileyebilmektedir. Yüksek prolaktin düzeyi bulunanlarda cinsel fonksiyonun ve libidonun normale dönmediği gösterilmiştir.

2.1.2. Testis

Erkek genital organları dış ve iç genital organlar olmak üzere iki gruba ayrılır. İç genital organlar testis, epididim, spermatik kord, duktus deferens (vaz deferens), seminal keseler, ejakulator kanallar, bulbouretral (Cowper) bezler ve prostattan oluşurken, dış genitaller ise penis ve skrotumdan oluşmaktadır [6].

Testisler skrotum içindedir ve funiculus spermatikusa asılı durumda bulunur. Testisler 10,5-14 gr ağırlığında, 4 cm uzunlukta, 2,5 cm genişlikte ve 3 cm kalınlığındadır. Sperm yapımını ve testosteron hormonu yapımını gerçekleştirmektedir. Leydig hücrelerini ve Sertoli hücrelerini içerir. Bu hücrelerin işlevleri hipofiz tarafından denetlenir. Leydig hücreleri tubüller arasındaki bağ dokuda (interstisyum) bulunurken, sertoli hücreleri seminifer tübüllerde germinal hücreler ile birlikte yerleşiktir. Kan-testis bariyerinin oluşumunu Sertoli hücreleri sağlar [7]. Bu bağlantıyı seminifer tübül bazal membranı, bunun dışında kalan kan damarının endotel hücresi ve sıkı bağlantı kompleksleriyle oluşturur.

2.2. Erkek İnfertilitesi

2.2.1. İnfertilite tanımı

Dünya sağlık örgütü (WHO) ’ nün tanımına göre “ herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan cinsel aktif eşlerin 1 yıl içinde gebeliğe ulaşamaması” na infertilite denir. Normal çiftlerde yapılan gebelik çalışmaları korunmasız ilişkilerde %60 ile %75’inin 6 ay içinde, %90’ının da 1 yılda gebe kalacağını göstermiştir [8, 9]. Az sayıda normal çift 1 ile 2 yıl arasında gebe kalacağı için, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) infertilite tanımında 24 aylık korunmasız ilişkinin tercih edilmesini önerir. Bir çiftin normal şartlarda bir ay içinde gebe kalma şansı %20-25, 6 ay içinde %75, bir yıl içinde %90'dır [9]. Son çalışmalar çiftlerin %15’inin ilk çocuk denemelerinde problem yaşadıklarını göstermektedir [10-13]. İnfertil olgularının % 20’sinde erkek faktörü tek başına sorumluyken, % 30-40’ında kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji bulunur [14]. Yani infertil çiftlerin % 50’ sinde bir erkek faktörü söz konusudur [15]. %50’ sinde ise hem erkek hem de kadın faktörü birlikte görülür [16]. Erkeğe ait bir faktör varsa bu genellikle sperm parametrelerinde bir bozulma ile ortaya çıkar. Oysa sperm

parametreleri normal olanlarda da penil deformiteler ya da cinsel fonksiyon bozuklukları gibi bozukluklar da infertiliteye neden olabilir.

Başlıca Erkek İnfertilite Nedenleri:

• **Hormonal Bozukluklar**

- İzole gonadotropin yetmezliği (Kallman sendromu),
- İzole LH (lüteinize edici hormon) ve FSH (folikül stimüle edici hormon) yetmezliği,
- Hiperprolaktinemi,
- Tiroid hastalıkları,
- Konjenital hipogonadotropik hastalık,
- Hipofizer yetersizlik (tümörler, infiltratif olay, ameliyat, radyasyon),
- Ekzojen hormonlar (androjen- östrojen, glukokortikoid fazla verilmesi)

• **Kalıtsal gen hastalıkları ve kromozom bozuklukları**

- Klinefelter Sendromu, XX erkek, XYY sendromu,
- Turner sendromu,
- Y kromozom mikrodelesyonları,
- Myotonik distrofi,
- Hemokromatozis,
- Orak hücre anemisi,
- Germ hücre aplazisi (SCOS: Sertoli cell only sendromu).

• **Gonadotoksinler**

- İlaçlar, insektisitler,
- Radyasyon, manyetik alanlar,
- Alkol, sigara ve uyuşturucu maddeler,
- Gıda katkı maddeleri.

• **Çeşitli metabolik hastalıklar**

- Testislere travma ve omurilik zedelenmesi,
- Böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı,
- İmmünolojik hastalıklar, enfeksiyonlar.

• **Anormal spermatogenez**

- Kriptoorşidizm (inmemiş testis),
- Varikosel,
- Sperm kanallarında tıkanıklık,
- Sperm motilite ve fonksiyon bozukluğu,
- Sperm morfoloji defekti (baş, kuyruk, akrozom vs),
- Maturasyon defekti.

2.2.2. İnfertil erkeğin değerlendirilmesi

İnfertilitenin değerlendirilmesi, detaylı tıbbi hikâye, sistemlerin gözden geçirilmesi, nedene yönelik fizik muayene ve temel laboratuar testlerini içeren daha fazla metodik bir yaklaşım gerektirir. Başlangıç için etkili bir yaklaşım hızlı, maliyet koruyucu ve noninvaziv olmalıdır. Erkek faktörünün başlangıç değerlendirmesi, doğru bir tanı ve tedavi planı yapılmasında daha ileri semen, genetik, endokrin ya da radyolojik testler gerekebilir.

2.2.2.1. Hikâye ve sistemlerin muayenesi

2.2.2.1.1. Anamnez

İnfertilite araştırılmasına hastanın üreme öyküsü alınarak ve 15 gün arayla 2 semen analizi yapılarak başlanır. Üreme öyküsünde;

- İnfertilite süresi ve varsa önceki fertilizasyon durumu,
- cinsel ilişki zamanlaması,
- cinsel ilişki sıklığı,
- sistemik hastalık ve geçirilen ameliyatlar,
- cinsel yaşamı,
- çocukluk ve puberte gelişimi,
- çocukluk çağı hastalıkları,
- cinsel yolla bulaşan hastalıklar,
- gonadal toksinlere maruziyet sorgulanmalıdır [17].

Eğer ilk değerlendirme sırasında üreme öyküsünde şüpheli bir durum veya semen analizinde bir bozukluk saptanırsa ileri tetkikler yapılmalıdır. İleri tetkiklerde tam detaylı medikal ve üreme öyküsü alınır, fizik muayene ile birlikte 15 günden az olmayan aralıklarla en az iki semen analizi yapılır. Takiben hikâye, fizik muayene veya semen analizi sırasında kaydedilen sorunları araştırmaya yönelik diğer ek testler de istenmelidir. Çok çeşitli spesifik nedenler sonuçta fertilite ve cinsel fonksiyonları etkileyebilir (Tablo 1).

Tablo 1. İnfertil Erkeğin Değerlendirilmesinde Hikâye

İnfertilite hikâyesi
Süresi
Önceki gebelikler
Şimdiki ya da önceki eşinden
Sonucu
Önceki fertilite değerlendirmesi ve tedavileri
Cinsel hikâye
Erektil fonksiyon
Lubrikan kullanımı
İlişki sıklığı/zamanlaması
Geçmişe ait hikâye
Çocukluk dönemi
İnmemiş testis
Pubertenin başlangıcı
Testis patolojileri
Torsiyon
Travma
Orta hat defektleri (yarık damak)

Tablo 1. (devam)

Medikal
Diabetes mellitus
Nörolojik hastalıklar
Spinal kord travması
Multipl skleroz
Enfeksiyon
Üriner enfeksiyon
Cinsel yolla bulaşan hastalık
Epididimit/prostatit
Tüberküloz
Kabakulak orşiti
Yakın tarihli viral/ateşli hastalık
Böbrek hastalığı
Kanser
Kemoterapi/radyoterapi
Cerrahi
Orşiopeksi
Retroperitoneal/pelvik cerrahi
Vazektomi
Mesane boynu/prostat cerrahisi
İlaçlar
Gonadotoksinler
Çevresel ajanlara maruziyet (pestisidler, ağır metaller)
Radyasyon
Alışkanlıklar (Sigara, uyarıcı ilaçlar, anabolik steroidler)
Aile hikâyesi
İnfertilite
Kistik fibrozis
Androjen reseptör yetmezliği

İlk değerlendirmede üreme öyküsü özellikle önem taşır. Hastanın şimdiki ya da eski eşlerini daha önce gebe bırakma durumu, infertilite süresi, üreme zamanlaması için

metotları ve önceden kullandıkları doğum kontrol yöntemleri konularında detaylar öğrenilmelidir. Primer infertilite, eşlerinden hiç birisini o güne kadar gebe bırakamama durumu olarak tanımlanır; sekonder infertilite ise şimdiki ya da eski eşlerine önceden gebelik görüldüğünü ifade eder. Bu şekilde basitçe sınıflamak ayırıcı tanıda faydalı olabilir çünkü sekonder infertillerin üreme sistemlerinin ve genetik yapılarının embriyolojik olarak normal gelişime sahip olduğu düşünülür.

İnmemiş testis, puberte sonrası geçirilen kabakulak orşiti ve testis torsiyonu ya da travmayı içine alan çocukluk dönemine ait çok sayıdaki durum, ileride fertilite üzerinde önemli etkiler oluşturabilir. Puberteye girme yaşı altta yatan endokrinolojik bir bozukluğa işaret edebilir. Özellikle anozmi ile birlikte gelişen gecikmiş puberte hikâyesi Kallmann sendromunda ya da primer hipogonadotropik hipogonadizmde görülür. Diğer taraftan, erken puberte ise konjenital adrenal hiperplaziye sekonder olabilir ki bu da ileride fertiliteyi bozabilir.

Geçirilmiş skrotal, inguinal ya da retroperitoneal cerrahi girişimler kanallarda obstrüksiyona sebep olabilir veya spermin emisyonu ya da ejakülasyonunu bozabilir. Testis kanserinde yapılan klasik retroperitoneal lenfadenektomi sıklıkla sempatik sinirlerde yaralanmayla sonuçlanabilmekte ve bu da anejakulasyon veya retrograd ejakulasyona sebep olabilmektedir [18]. Mesane boynu cerrahisi ve transüretral prostat rezeksiyonu da mesane boynunda yetmezlik yaparak retrograd ejakulasyona yol açabilir.

Erişkin yaşlarda geçirilen sistemik hastalıklar bazı mekanizmalarla fertiliteyi etkileyebilir. Diabetes mellitus, spinal kord travmaları ve multipl skleroz hem ejakülasyon hem de ereksiyon fonksiyonlarını bozarak etki gösterir [19, 20]. Hipo veya hiperfonksiyonu olsun tiroid hastalıkları hem steroid hormon metabolizmasını hem de sperm kalitesini etkileyerek subfertilite ile birlikte görülebilir [21-23].

Genel olarak neoplazmlar; endokrinolojik bozukluk, beslenme bozukluğu, ateşle birlikte seyreden metabolizma artışı ve immünolojik faktörler nedeniyle spermatogenezde belirgin bozulma yapabilir [24, 25]. Hodgkin hastalığı (HD) ve testiküler germ hücreli tümör gibi spesifik maligniteler direkt olarak ciddi gonadotoksik etki de oluşturabilir [26, 27].

Detaylı bir hikâye fertiliteyi etkileyebilecek ilaç ve uyarıcı madde alımı ile çevresel ve mesleğe ait çevresel ajanlara maruziyet konularını da içermelidir. İlaçlar gonadositlere doğrudan etki ederek HHG aksını bozarak, ejakülasyon ve ereksiyon fonksiyonlarını etkileyerek ve libidoyu azaltarak fertiliteyi bozabilir. Nitrofurantoin, eritromisin, tetrasiklin ve gentamisin içeren antibiyotikler direkt olarak gonadotoksik etki gösterir ya da sperm fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Spironolakton, ketokonazol ve simetidin androjen yapımını baskılar. Ülseratif kolitin sülfasalazin gibi tedavilerinde sperm motilitesi ve sayısında geçici bir azalma eşlik edebilir [28]. Benign prostat hipertrofisi ve hipertansiyonda kullanılan alfa blokör tedavisi retrograd ejakülasyonla birlikte seyreder ve bu etki diğer selektif alfa blokörlere göre tamsulosinde daha belirgindir [29]. Dutasterid ve finasterid gibi 5 alfa redüktaz inhibitörleri testosteronun metabolik olarak aktif dihidrotestosterona dönüşümünü inhibe etmekle birlikte benign prostat hipertrofisinin tedavisinde sık kullanılırlar. Bu ilaçların kullanılması semen volümünde azalmanın yanında ereksiyon ve ejakülasyon fonksiyonunda bozulma ile de ilişkilidir [29]. İster tedavi ister uyarı amaçlı olsun, ekzojen testosteron ve steroidler medikal ajanlar arasında spermatogenez üzerine en fazla zararlı etkide bulunabilenlerdir. Androjenik ajanlar azoospermiyle sonuçlanan hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilirler. Çocuk isteyen hipogonadal erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisinden kaçınılmalı ve bunun yerine antiöstrojenler (klomifen sitrat, tamoksifen) gibi alternatifler düşünülmelidir.

Sigara içimi sperm konsantrasyonu, canlılığı, ileri motilitesi ve morfolojisi gibi temel semen parametrelerinin yanında spermin penetrasyon potansiyeli ve dolayısıyla fertilizasyon oranlarında da düşüş görülür [30-32]. Bu parametrelerin bozukluğu sadece doğal yolla gebe kalmayı etkilemekle kalmaz, aynı zamanda üremeye yardımcı tekniklerin başarı oranlarını da düşürür [33, 34].

Çevresel ve mesleksel toksik maddelerin spermatogenez üzerine etkilerinin kanıta dayandırılması ve derecelendirilmesi daha güçtür. Ağır metaller, dibromokloropropan gibi pestisitler, organik çözücüler ve sıcaklık gibi bazı ajanların gonadotoksik etkileri yaygın olarak bilinmektedir [35].

İnflamatuar hastalıkların genital sistemin bütünlüğü ve spermatozoa fonksiyonu üzerine önemli etkileri olabilir. Prostatit ya da Chlamidya veya Neisseria gonorrhea

benzeri cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi enfeksiyöz DNA fragmantasyonunda artış ve fertilitede azalma ile sonuçlanan yükselmiş seminal oksidatif stres ve lökositospermi ile karşılaşılabilir [36-38].

İnfertilitede genetik bozuklukların kalıtsal geçiş göstermediği şeklindeki yanlış anlayıştan dolayı aile hikâyesine ait sorulara ilk değerlendirmede fazla önem verilmez. Kistik fibrozise ait bir aile hikâyesi, vazal, epididimal ve seminal vezikül anomalilerinin de eşlik ettiği bilateral vaz deferenslerin yokluğunu (CBAVD) düşündürebilir. Aile hikâyesinde interseks bozuklukların bulunması durumunda androjen reseptör anomalileri düşünülmelidir.

Hikâye alınırken kadın fertilitesine dair konuların da sorgulanması gerekir, çünkü infertilitenin hemen hemen üçte ikisinde, ya tek başına ya da erkek faktörü ile birlikte kadın tarafı sorumlu tutulabilir. Değerlendirme ve tedavide bu faktörlerin dışlanması etkisiz ve gereksiz yere masraflı tedavi uygulamalarına yol açabilir. İleri yaş, düzensiz adet siklusları, endometriyozis ve pelvik enfeksiyon içeren pelvik patolojiler de akılda bulundurulmalıdır.

2.2.2.1.2. Fizik muayene

Genel muayene: Fizik muayene, genital bölgeye yoğunlaşmakla birlikte kapsamlı olmalıdır. Vücut görünümündeki azalmış vücut kıllanması, temporal tip kelliğin olmaması, jinekomasti veya önükoid yapı gibi bulgular, virilizasyonun yeterli olup olmadığı ve androjen eksikliğine dair ipuçlarını verirler. Bu bölgelerdeki anormallikler, düşük serum testosteronu, hiperprolaktinemi, östrojen/testosteron oranı bozukluğu, adrenal disfonksiyon gibi endokrinopatileri ve Klinefelter Sendromu (KS) gibi yetersiz virilizasyonla giden genetik sendromları akla getirmelidir. Puberte sırasında androjen düzeylerinin düşük olması, epifiz plaklarının geç kapanmasından dolayı orantısız şekilde uzun ekstremitelere yol açabilir. Tiroid hiperfonksiyon veya hipofonksiyonu, fertiliteyi etkileyebileceği için, tiroid palpasyonu bu durumlara yol açabilecek tiroid nodüllerini sıklıkla ekarte ettirir. Abdominal muayenede, hepatomegali palpe edilmesi, seks steroid mekanizmasını bozan hepatik disfonksiyonunu saptamaya yardımcı olabilir.

Genital muayene: Genital muayeneye fallusun dikkatli bir şekilde incelenmesiyle başlanır. Penil kurvatur, kordi ya da hipospadias olması vajene semen iletimine engel olabilir. Skrotumun dikkatlice incelenmesi, muayenenin önemli kısmıdır. Testis kremaster kasının gevşemesine yardımcı olmak amacıyla, sıcak bir odada, hem ayakta hem de supin pozisyonda muayene edilmelidir. İnfertilitenin testis kanseri için bir risk faktörü olduğu gösterildiği için, bütün testis yüzeyi, kıvamı değerlendirmek ve kitle varlığını ekarte etmek amacıyla özenle palpe edilmelidir [39]. Orşidometre, çap pergeli veya sonografi yardımıyla testis boyutu değerlendirilmelidir. Normal erişkin testis boyutları en az 4x3 cm ya da 20 ml olmalıdır [40]. Akım obstrüksiyonu veya epididimit gibi enflamatuar durumlara işaret edebileceği için, epididim hassas bir şekilde palpe edilmeli ve genişleme veya endurasyon varlığı kaydedilmelidir.

Spermatik kordun ayakta ve supin pozisyonda palpasyonu, anormal şekilde genişlemiş skrotal venler olarak tanımlanan varikoselin tanınmasını sağlar. Varikosel, palpasyonla, spermatik korda asimetri veya valsalva manevrası sırasında genişleme olarak tanımlanır. Varikosel normal erkeklerin %15'inde, primer infertillerin %19-41'inde, sekonder infertillerin ise % 81'inde görülür [41]. Spermatik kord muayenesinin önemli bir kısmı da vas deferensin dikkatli palpasyonudur. Vaz deferensin palpe edilmemesi, unilateral ya da bilateral vaz agenezisi ile uyumludur ve genetik veya renal problemlerin işareti olabilir. Vazda nodülarite olması tüberküloz gibi geçirilmiş enfeksiyonlara işaret edebilir.

Müller kanalı kistleri gibi orta hat kistlerini saptamak ve prostat anatomisini değerlendirmek üzere rektal muayene yapılmalıdır. Akut veya kronik prostatitte hassasiyet veya prostatik endurasyon tespit edilebilir. Normal şartlarda seminal veziküller palpe edilemez ancak ejakülatuar kanal obstrüksiyonlarında belirginleşebilir.

2.2.2.2. Laboratuar değerlendirmesi

2.2.2.2.1. Semen analizi

Bir erkeğin fertilite potansiyelinin belirlenmesindeki en önemli belirteçlerden birisi semen analizidir. İnfertilite nedeniyle başvuran bir erkeğin değerlendirilmesinde semenin laboratuarda uygun bir şekilde incelenmesi çok önemli role sahiptir. Ancak

azospermi olması halinde semen analizi hastaların infertil ya da fertil olduğunu ayırt etmede başarısızdır. Semen kalitesinin bozulmasıyla beraber konsepsiyon şansının da azaldığının, ancak tamamen kaybolmadığının bilinmesi önemlidir. Semen analizi, spermatozoanın, seminal plazmanın ve sperm dışı hücrelerin özellikleri gibi birçok parametrenin değerlendirilmesini sağlar.

Toplama ve zamanlama: Toplama öncesinde 2-7 gün cinsel perhiz süresi gereklidir. En az 7 gün arayla iki farklı örnek incelenmelidir. Mümkünse perhiz süresi uzun olmalıdır, çünkü her geçen gün sperm konsantrasyonunu %25'e kadar arttırabilmektedir [42]. Bazı erkeklerde olması gereken şekilde ereksiyon ve ejakülasyon olmayabilir. Bu durumda işlemden 30-60 dakika önce fosfodiesteraz 5 inhibitörü gibi ilaçlar yardımcı olması açısından oral olarak verilebilir.

Semen örneği alındıktan ve laboratuara verildikten sonraki 1 saat içinde incelenmelidir. Bazı parametreler incelemedeki gecikmeden etkilenebilir. 2 saat sonunda motilitede anlamlı bir şekilde azalma görülür ve bu süreden sonra serbest radikal aktivitesi arttığı için progresif olarak bozulur. Semen analizindeki özellikler makroskobik ve mikroskobik olarak iki grupta incelenebilmektedir.

Makroskobik değerlendirme: Normal insan semeni, sarı-yeşil ile kirli beyaz arası renge sahip, mat görünümlü sıvıdır. Spesimen genellikle 30 dakika içinde likefiye olur. Viskozite, örneğin sıvı durumunu tanımlayan bir terimdir. Artmış viskozite, genellikle infertilite ile ilişkilidir, çünkü sperm hareketini bozduğu bilinmektedir. Normal pH aralığı 7.2-8.0 olarak belirlenmiştir.

Mikroskobik Değerlendirme

Sperm sayısı: WHO referanslarına göre sperm sayısı en az 15 milyon/ml'dir. Bu değerin altı oligospermi olarak adlandırılır ve çoğu zaman sebebi bilinmez. Oligospermiye sebep olan en sık sebep varikoseldir. Sperm sayısı 10 milyon/ml'den az ise serum testosteron ve FSH düzeylerine bakılması önerilmektedir. Ejakulatta spermatozoanın hiç görülmemesi ise azoospermi olarak adlandırılır. Azoospermi; spermatogenez anormallikleri, hipogonadotropik hipogonadizm ve ya da obstrüksiyon anormallikleri sebebiyle meydana gelebilir. Azoospermik hasta değerlendirilirken spermatogenezin yetersiz olmasından mı yoksa duktal obstrüksiyondan mı

kaynaklandığını saptamaya yönelik incelenmelidir. Santrifüj edilen semen örneğinde sperm bulunması iki taraflı duktal obstrüksiyonu ekarte ettirir.

Sperm motilitesi: Motilite, kuyruk hareketi olan spermlerin yüzdesidir. Likefaksiyondan sonra 1 saat içinde yapılmalıdır. Sperm hareketleri 5 skalaya ayrılır [43];

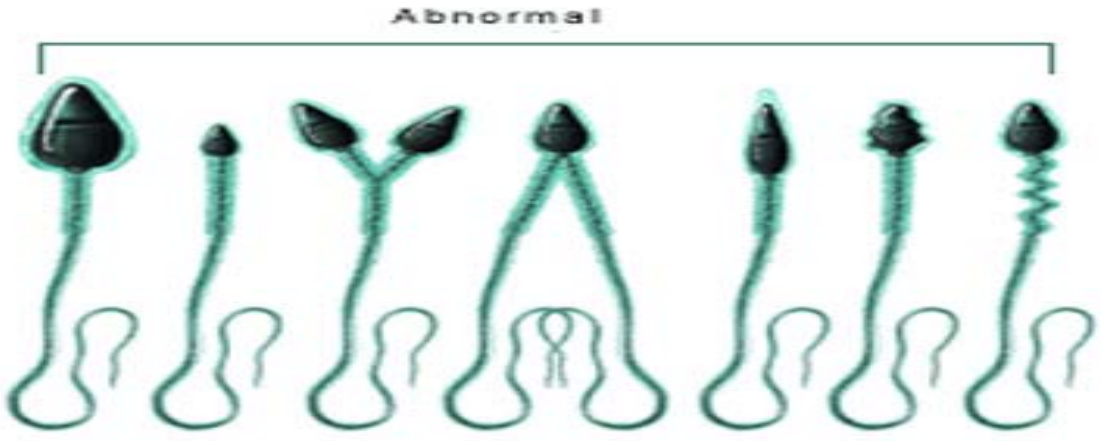
0- Hiç motilite yok,
1- İleri progresyon göstermeyen, tembel hareket,
2- Yavaş, doğrusal olmayan, dolambaçlı ileri hareket,
3- Oldukça doğrusal ama orta hızda hareket,
4- Doğrusal ve hızlı hareket.

Alternatif bir sistemle sperm hareketi 4 kategoride ele alınır;

A- İleri hızlı hareket,
B- Yavaş ya da tembel ileri hareket,
C- İleri olmayan hareket,
D- Hareket yok.

Bu sisteme göre her bir kategoriye giren sperm yüzdesi değerlendirilir. WHO'ya göre 'a+b'nin %40'ın üstünde, sadece 'a'nın ise %32'nin üzerinde olması gerekmektedir [44]. Hareket bozukluğu (astenospermi), motilitede veya ileri harekette ya da her ikisinde de azalmayı belirtir. Bu hastalarda spermatozoanın yapısal anomalileri, uzamış cinsel perhiz süresi, genital enfeksiyonlar, antisperm antikorlar, varikosel, parsiyel duktal obstrüksiyon ve idiopatik faktörler sorumlu olabilir.

Sperm morfolojisi: Doğru bir morfolojik değerlendirme için spermin boyanması gerekmektedir. Boyama için en sık kullanılan yöntem 'Papanicolau' yöntemi ve 'Diff-Quick' yöntemidir. Sperm morfolojisi değerlendirilirken en fazla kullanılan kriterler WHO kriterleri ve Kruger'in kesin kriterleridir [45]. Spermin normal olarak kabul edilmesi için spermin baş, boyun, orta kısım ve kuyruğunun normal olması gerekmektedir. Spermde normal morfolojiye sahip olan spermlerin oranı Kruger'in kesin kriterlerine göre ≥%14, WHO'ya göre > %4 olmalıdır. Semen analizindeki normal değerler fertiliteyi sağlamak için gereken minimum değerler değildir. Bu değerler dışında da erkek fertil olabilir. Ancak, sperm parametreleri normal aralıklarda olanlar da infertil olabilirler [46].



Şekil 2. Spermin Morfolojik Değişiklikleri

Tablo 2. WHO 2010 Semen Analizi Referans Aralığı

PARAMETRE	**REFERANS ARALIĞI**	
Hacim	1,5 ml	(1,4–1,7)
Toplam sperm sayısı	$39x10^6$	(33–46)
Sperm konsantrasyonu	$15x10^6$ /ml	(12–16)
Toplam motilite	% 40	(38–42)
İleri doğrusal motilite	% 32	(31–34)
Canlılık	% 58	(55–63)
Sperm morfolojisi	% 4	(3–4)

2.2.2.2.2. Endokrin

İnfertil erkeklerin yaklaşık %3'ünde altta yatan bir endokrinopati mevcuttur [47]. Test için endikasyonu olan hastalarda, başlangıç endokrin değerlendirmeleri, serum FSH ve serum testosteron düzeylerini içermelidir. Testosteron düzeyleri gün içinde normal fizyolojik bir düşüş gösterdiği için sabah örnekleri tercih edilmektedir. Normal şartlar altında FSH salgılanması Sertoli hücreleri tarafından salgılanan inhibin B tarafından negatif geribildirim altındadır. Serum FSH düzeyindeki artış primer testiküler yetmezlik (hipergonadotropik hipogonadizm) gibi spermatogenez bozukluklarına işaret eder ancak normal FSH düzeyleri spermatogenez bozukluğunu ekarte ettirmez. Obstrüktif azoospermide genellikle normal testosteron ve gonadotropin düzeyleri mevcuttur. Düşük testosteron düzeyleri, hipofiz ve hipotalamus kaynaklı

hipogonadizmin veya primer testiküler yetmezliğin bir işareti olabilir. Başlangıç testleri anormal ise, serbest ve total testosteron düzeylerini içerecek şekilde testosteron ölçüm tekrarı, serum LH ve prolaktin düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Düşük FSH ve LH düzeyleri, Kallmann sendromu gibi hipogonadotropik hipogonadizm sebeplerine işaret eder ve tiroid stimülan hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve büyüme hormonu ölçümlerini de içerecek şekilde tam bir hipofiz değerlendirmesini gerektirir. Çoğu klinisyen klinik kullanımının sınırlı olduğunu düşünse de, serum inhibin düzeyi ölçümleri, spermatositik durum hakkında FSH'dan daha güvenilir bilgi sağlayabilir [48].

Hiperprolaktinemide, sıklıkla LH düzeylerinde yükselme olmaksızın düşük serum testosteronu mevcuttur ve bu da artmış serum prolaktin düzeylerinde hipotalamo-hipofizer aksın rolü olmadığını akla getirmektedir [49].

Prolaktin düzeyi persistan olarak yükseliyorsa, görme alanı testi ve hipofizer fossanın manyetik rezonans görüntülemesi gibi yöntemlerle prolaktinoma gibi bir hipofiz tümörü olup olmadığı ortaya konulmalıdır. Östrojen fazlalığı, klinik olarak jinekomasti, azalmış libido, erektil disfonksiyon ve düşük testosteron düzeyleri ile ortaya çıkabilir.

Artmış serum östradiol düzeyleri, ekzojen alıma bağlı olabilirse de, daha sık olarak morbid obezite ve adipöz dokularda testosteronun östradiole aromatizasyonuna bağlıdır. Östradiol, karaciğerde biyoyararlanılabilir testosteron seviyesini düşüren seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini artırır.

Nadiren de, adrenal veya tiroid fonksiyonlarını bozan endokrinopatiler, erkek subfertilitesi ile karşımıza çıkabilir. İnfertil erkeklerde tiroid fonksiyon testlerinin rutin taranmasına gerek yoktur ve tiroid fonksiyonunun klinik semptomları olan hastalar için kullanılmalıdır.

2.2.2.2.3. Genetik testler

Genetik testler, infertilite etiyolojisinin araştırılması, hastayı gelecekte bekleyen potansiyel medikal sorunların belirlenmesi, varikosel onarımı ve sperm ekstraksiyonu gibi fertilite girişimlerinden sağlanacak terapotik faydanın tahmin edilmesi ve çiftlere çocuklarına genetik geçiş konusunda danışmanlık verilebilmesi açısından önem arz

etmektedir. İnfertil erkekler için klinikte kullanılan genetik testler, hem non obstruktif azoospermi (NOA) hem de ağır oligospermi değerlendirmesinde kullanılan karyotip ve y mikrodelesyonu testi ve CBVDA'ya bağlı obstruktif azoospermi değerlendirmesinde kullanılan kistik fibrozis transmembran kondiktans regülatör (CFTR) geni testidir. İnfertil erkeklerin yaklaşık %7'sinde, yapısal veya sayısal kromozom anomalisi mevcuttur. Karyotip anomalisi insidansı, sperm konsantrasyonu ile ters orantılıdır ve azoospermide prevalans %10-15 iken, oligospermide %5, normal sperm sayıları olan hastalarda ise %1'den azdır [50].

2.2.2.2.4. Diğer testler

Görüntüleme Çalışmaları

- Transrektal Ultrasonografi (TRUSG)
- Skrotal Ultrason
- Abdominal Ultrason
- Vazografi
- Venografi

Testis Biyopsisi

2.3. D Vitamini

2.3.1. D Vitamini metabolizması

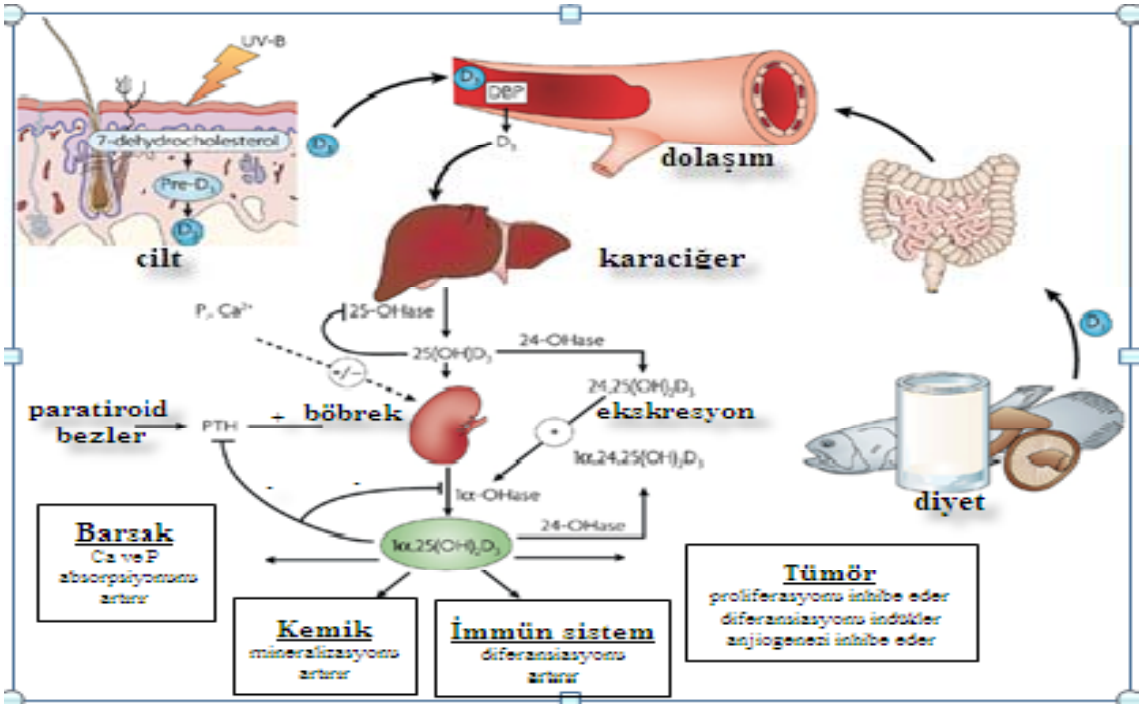
D vitamini cildimiz tarafından güneş ışığından gelen ultraviyole radyasyonunun etkisi ile üretilmektedir. D vitamini oluşturmanın başlıca yolu cildimizin doğrudan güneş ışını ile temasıdır. Bir insanın günlük D vitamini ihtiyacı yaklaşık 400 IU'dir. D vitamini kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine olan fizyolojik etkileriyle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. D vitamini sağlıklı kemik gelişimi yanında, birçok kanser tipinin, otoimmun, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [51-53].

D vitamini kas zayıflığına karşı vücudu korur ve kalp atışının düzenlenmesinde etkilidir. Bağışıklık sistemini kuvvetlendirir, tiroid fonksiyonları ve normal kan pıhtılaşması için gereklidir. Vücuda besinler yoluyla Provitamin-D şeklinde alınır.

Güneş ışınlarının etkisiyle ciltte D vitaminine dönüşür. D vitamini kaynakları karaciğer, balık, yumurta, tereyağı, peynir, mantar gibi gıdalardır. Günlük ihtiyaç 5-10 pg kadardır [54].

D vitamini doğada 2 formda bulunur; birincisi, diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol [vitamin D2; 25 (OH) D2], diğeri ise hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterolden türeyen kolekalsiferoldür [vitamin D3; 25 (OH) D3]. İnsan vücudu sadece D3 vitamini sentezini gerçekleştirir. Özellikle ilkbahar, yaz ve sonbahar aylarında cildin direkt güneş ışınlarına maruz kalınması sonucu ciltte vitamin D3 sentezi gerçekleşir. Vitamin D2 bitkisel kaynaklıdır ve yapraklarda sentezlenir. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir [55, 56].

Kanda taşınan D2 ve D3 vitamini, ilk olarak karaciğerde 25 hidroksilasyon ile 25 OH vitamin D'ye ve sonrasında da böbrekte 1α hidroksilleşerek biyolojik aktif formu olan 1,25(OH)2 vitamin D'ye dönüştürülür [57]. Bu metabolit aktiftir ve barsaktan kalsiyum emilimini artırır. Kalsitriol yeterli düzeye eriştiğinde, bunun üzerine eklenen kısmı böbreklerde 24,25- dihidroksivitamin D3 [24,25 (OH)2 D3] şekline dönüştürülerek metabolize edilir [58]. Karaciğerdeki 25 hidroksilasyon reaksiyonunun çok hızlı ve kontrolsüz olmasından dolayı endojen sentezlenen veya eksojen yolla alınan D vitamininin tümünü yansıtır. Bu nedenle vücuttaki D3 vitamini seviyesini göstermek için laboratuarda tercih edilen parametredir. Serumdaki 25 OH vitamin D konsantrasyonu, 1,25(OH)2 vitamin D konsantrasyonundan 500 kat daha fazladır [57, 59]. D vitamini eksikliği mide-barsak sistemi hastalığı olanlarda daha sık görülür ve bunlar osteomalazi ve ağır D vitamini eksikliği açısından risk altındadırlar.



Şekil 3. D Vitamini Metabolizması

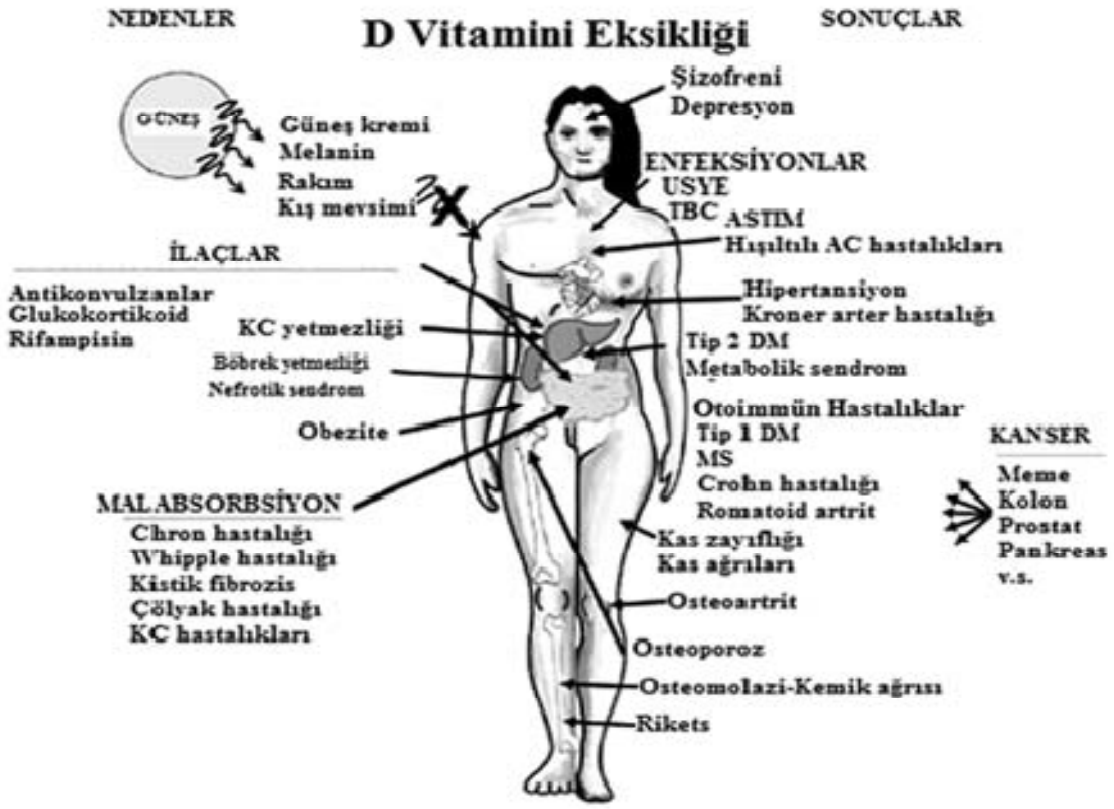
2.3.2. D Vitamini eksikliği

İnsanlar için en önemli D Vit kaynağı UV-B ışınlarıdır. Bu ışınların cilde girişine engel olan her türlü faktör D vitamini eksikliğine sebep olabilir [60]. Kapalı giyim tarzı [58], yüksek koruma faktörlü güneş kremi kullanımının artması [61], ten renginin koyu olması [62], yüksek enlemlerde yaşamak [63] gibi nedenler cilt yüzeyine ulaşan UV-B ışınlarını azaltır ve D vitamini sentezini azaltır.

D vitamininin sistemler üzerindeki fizyolojik etkileri dikkate alındığında ve hastalıkların önlenmesi için gerekli kritik değerler de incelendiğinde günümüz için yeterlilik sınırı 30 ng/mL olarak belirlenmiştir (Tablo 3) [60].

Tablo 3. D Vitamini Serum Düzeyleri ve Yorumu

D Vitamini düzeyi	Yorum
<20 ng/ml	Eksik
20-30 ng/ml	Yetersiz
>30 ng/ml	Yeterli



Şekil 4. Vitamin D Eksikliği'ne Ait Risk Faktörleri ve İlişkili Hastalıklar (60 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

2.3.3. D Vitamini ve üreme sistemi

D vitamini reseptörü (VDR) ve metabolize eden enzimler insan ejakülatör kanallarında, germ hücrelerinde ve matür spermatozoada gösterilmiş bulunmaktadır. Ayrıca deneysel hayvan çalışmalarında erkek üreme sistemi ile D vitamini arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda, D vitamini eksikliği olan ve/veya VDR bozukluğu bulunan farelerde sperm sayısı, sperm motilitesi ve fertilite kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Vit D ve metabolize eden enzimler daha çok spermatogenezin geç dönemlerinde matür spermatozoanın boyun kısmında rol almaktadırlar. Optimal sperm fonksiyonu Vit D'nin direkt etkisi altında olmasına rağmen, indirekt olarak kalsiyum dengesi ile de ilişkisi saptanmış bulunmaktadır [64].

Kinuta ve arkadaşları, VDR reseptörü mutant olan farelerde testis histolojisinin bozulduğunu ve tek başına kalsiyum suplementasyonu ile bu bozuklukların

düzelmediğini, bu yüzden spermatogenezde D vitamininin direkt etkisinin varlığını göstermişlerdir [65]. Hirai ve arkadaşları, kriptorşidizm oluşturulan farelerde bozulmuş olan testis histolojisinin D vitamini tedavisi ile düzeldiğini rapor etmişlerdir [66]. Bütün bu kanıtlar D vitamininin testis üzerinde kalsiyumdan bağımsız olarak direk etki ettiğini göstermektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar Vitamin D ile menstruel siklus, invitro fertilizasyon (IVF) başarısı, serum testosteron düzeyleri ve cinsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi gösterilmiş bulunmaktadır. Toplum bazlı çalışmalarda serum vit D düzeyi normal olan erkeklerde vit D düzeyi düşük olanlara göre fertilite oranının daha yüksek olduğu, vit D düzeyi düşük olan kadınlarda menstruel semptomların daha şiddetli olduğu, vit D eksikliğinde vajinal enfeksiyon sıklığının arttığı, vit D düzeyi düşük erkeklerde serum testosteron düzeylerinin düşük olduğu ve suplementasyonu ile normale döndüğü gösterilmiş bulunmaktadır. Ayrıca yeni yapılan bir çalışmada rat testisinde Vit D3'ün nongenomik ve genomik etkileri çok detaylı olarak gösterilmiş bulunmaktadır [64].

2.3.4. D Vitamini ve erkek üreme sistemi

D vitamininin moleküler düzeydeki etkileri genomik ve nongenomik yollarla olmaktadır [67]. İnsanlarda yapılan çalışmalarda Vit D3'ün VDR reseptörü aracılığıyla yaklaşık 500 kadar gen ekspresyonuna neden olduğu gösterilmiştir [68]. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda VDR geni insan testisinde spermatogonia, spermatosit, spermatid, spermatozoa ve Leydig hücrelerinde, rat testisinde ise spermatogonia, spermatosit ve Sertoli hücrelerinde gösterilmiştir [69, 70]. D vitamininin bu genomik etkileri genellikle kalsiyum metabolizmasından bağımsız ve direkt etki şeklinde olmaktadır. Ayrıca daha yeni yapılan bir çalışmada Chatterjee ve arkadaşları, D vitamininin kromozomal yapının stabilizasyonunda rol aldığı, DNA çift sarmalının ekzojen ve endojen faktörlerin etkisi ile kırılmalarını önlediğini göstermişlerdir [71].

D3 vitaminin DNA yapısını korumak yoluyla sperm canlılığının devamında önemli rol aldığı bildirilmiştir [72]. Hirai ve arkadaşları, 2483 testis spesifik genin 19'unun up-regülasyonunda Vit D3'ün rol aldığını göstermişlerdir [66]. Bu genlerden bazıları; abcal, vimentin, siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2, CaBP28K ve P450 aromatazı bağlayan Cypl9'dur [73].

Vit D3'ün genomik olmayan etkileri, gen ekspresyonu yoluyla olmamakta ve bu etkiler çok hızlı bir şekilde oluşmaktadır. Ancak bu vitaminin genomik ve nongenomik etkileri arasında ne tür bir etkileşim olduğu açıklanamamıştır. Nongenomik etkiler, PKA, PKC, MAPK, CI^- ve Ca^{+2} kanalları yoluyla olmaktadır [54]. Nongenomik etkilerin nasıl başladığına ilişkin görüş birliği olmamasına rağmen, mevcut veriler bu etkilerin bir plazma membran reseptörü olan VDRmen yoluyla olduğunu göstermektedir [74]. Bu tür etki ilk kez bağırsaktan Ca emiliminin Ca kanalları yoluyla olduğunun gösterilmesi ile ortaya çıkmıştır [75]. Vit D_3'ün bu nongenomik etkilerinin birçok dokuda gösterilmesinin yanında, bu etkinin testislerde Sertoli hücrelerinde Cl kanallarının aktivasyonu yolu ile ekzositozu stimüle ederek gerçekleştirildiği bildirilmiştir [76]. Vitamin D3'ün nonmetabolik bir aminoasit olan MeAIB aktivasyonu yolu ile FSH'nin Sertoli hücrelerinde hızlı etkisini sağladığı gösterilmiştir [77]. Bu vitaminin genomik olmayan etkilerinin bir bölümü de vimentin fosforilasyonu yolu ile oluşmaktadır. Vimentin, bir protein olup, Sertoli hücrelerinde sitoplazmanın hücresel iskeletinin sağlam durmasına katkı sağlamaktadır. Sertoli hücrelerinde vimentin fosforilasyonunun artması, PKA, PKC ve MAPK aktivasyonu aracılığı ile olmaktadır. Vit D3'ün testislerdeki diğer bir genomik olmayan etki mekanizması voltaj bağımlı Ca, K ve Cl kanalları üzerinden olmaktadır. Ayrıca bu vitamin sperm hücrelerinde kolesterol eflüsü yanında tirozin ve threonin gibi proteinlerin fosforilasyonu yolu ile hücre canlılığının devam etmesine katkı sağladığı da bildirilmiştir. Bu etkiler normal dozlarda yararlı iken, yüksek dozlarda zararlı etkilere neden olmaktadır [72]. Bu etkinin en önemli olduğu yer kadın genital traktındaki sperm kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonu olarak bildirilmiştir. Ayrıca VDR reseptörü ve D vitaminini metabolize eden enzimlerin spermin boyun kısmında yoğun olması, kadın genital traktında da D vitamininin rolünü göstermektedir.

Son yıllarda yapılan insan çalışmalarında, D vitamininin spermde intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu ve sperm motilitesini artırdığı, matür spermatozoada akrozom reaksiyonunu başlattığı gösterilmiştir. Jensen ve arkadaşları, genel populasyondaki 300 erkeğin semen kaliteleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemiş ve sperm motilitesi ile serum D vitamini düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. Aynı çalışmada 40 erkekte toplanan semen örneklerine D vitamini eklenmiş ve sperm motilitesi, intrasellüler kalsiyum ve akrozom reaksiyonunun arttığını

saptamışlardır [78]. Başka bir çalışmada ise Ramlau-Hansen ve arkadaşları, serum vitamin D düzeyleri ile sperm motilitesi arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu göstermişlerdir [79]. Danimarka'da yapılan çalışmalarda sperm parametreleri ile serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır [80].

3. MATERYAL VE METHOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra 01.10.2014 ile 01.05.2015 tarihleri arasında Yakutiye Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğinde infertilite nedeniyle başvuran üroloji kliniğinde infertilite tanısıyla yatarak tedavi yapılan 20-40 yaş aralığında, en az bir yıldır evli olan, sigara ve alkol kullanma öyküsü olmayan, önceden tanı almış kronik karaciğer ve böbrek hastalığı bulunmayan, herhangi kalıtsal bir hastalık tanısı almamış, düzenli multivitamin preparatları kullanmayan, eşinde adet düzensizliği, hormonal bozukluk, tubal obstruksiyon gibi kadın infertilite öyküsü olmayan hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi. Bu gruptaki hastalar çalışma grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu ise aynı tarihler arasında infertilite dışı nedenlerle poliklinikte tetkik edilen 20-40 yaş arasında, en az 1 yıldır evli olan, en az 1 çocuğu olan, kalıtsal bir hastalığı olmayan, herhangi bir vitamin preparatı kullanmayan, sigara ve alkol kullanma öyküsü olmayan, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olmayan erkek hastalar çalışma ile ilgili bilgi verilerek çalışmaya dâhil edildi. Çalışmadaki tüm gönüllülere bilgilendirilmiş onam formu onaylatıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaşı, evlilik süreleri, primer tanıları, ek hastalık varlığı sorgulandı. Serum Testosteron, D vitamini, Ca (Kalsiyum), FSH ve LH değerleri 12 saat açlıktan sonra sabah saat 10:00 ile 12:00 arasında alındı, biyokimya tüplerine konularak biyokimya laboratuvardında çalışıldı. Biyokimya tüpüne alınan kanda D vit ölçümü Roche marka Cobas 600 biyokimya analizatörü ölçüm kitiyle kemilimünesans yöntemi ile, FSH, LH ve Testosteron ölçümü Beckman Coulter marka DXI 800 otoanalizöründe yöntemi ile, Ca ölçümü ise Beckman Coulter marka AU S800 otoanalizöründe fotometrik olarak ölçülmüştür. D vitamini serum düzeyi 30 ng/mL< eksiklik, 30 ng/mL≥ normal olarak belirlendi. Çalışma grubunda D vitamini düzeyi normalin altında olan hastalar Grup 1, normal olanlar ise Grup 2 olarak belirlendi. Çalışmaya katılan hastalara en az 3 en fazla 5 günlük cinsel perhiz sonrası 15 gün ara ile 2 sperm analizi yapıldı. Sonuçlar bu iki analizin ortalamalarıyla alındı. Semen örneği mastürbasyon yöntemi ile kayganlaştırıcı kullanılmadan steril toplama kabına alındı. Örnek alındıktan hemen sonra 37°C deki etüve konuldu. 45 dakika dinlendirildikten sonra otomatik pipet yardımıyla hacmi hesaplandı. Macler kameraya bir damla damlatılarak mikroskopta

X20 büyütmede incelenerek sayı ve motilitesine bakıldı. Lamel üzerine bir damla semen örneği damlatılıp lamel yardımıyla yayma yapıldı. Oda sıcaklığında 5 dakika kuruttuktan sonra Spermac Stain Fixatuer'de 10 dakika bekletildikten sonra Spermac Stain Colorant A solüsyonuna alındı, 2 dakika bekletilip distile su ile yıkandı ve Spermac Stain Colorant B solüsyonuna alındı. 2 dakika bekletilip distile su ile yıkanarak Spermac Stain Colorant C solüsyonuna alındı. Sonra 2 dakika bekletilip distile su ile yıkandı. Ardından oda havasında kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra mikroskopta x100 büyütmede morfolojileri incelendi. Sperm parameterlerinden morfoloji, sayı ve motiliteden her biri WHO kriterlerine göre değerlendirildi [81]. Normalden düşükse semen analizi patolojik kabul edildi.

İstatistiksel Analizler: Verilerin istatistik analizinde SPSS v20 programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde, numerik veriler ise ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizinde Kolmogorov Smirnov Testi ve histogram grafikleme yöntemi kullanıldı. Normallik şartlarını karşılamayan verilerin bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U Testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. Yapılan analizlerde $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi.

.

4. BULGULAR

Ortalama hasta yaşı çalışma grubunda 31.7 (20-39) yıl, kontrol grubunda 32.7 (24-39) yıldı. Çalışma grubunun boy ve kilo ortalamaları sırasıyla 172.3 cm-76.2 kg iken kontrol grubunun boy ve kilo ortalamaları sırasıyla 174.8 cm-79.2 kg'dı. Evlilik süreleri çalışma grubunda 5,6 (1.5-16) yıl iken kontrol grubunda 7,6 (2-16) yıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Bulguları

		Ortalama
Yaş (yıl)	Çalışma grubu	31,7
	Kontrol grubu	32,7
Boy (cm)	Çalışma grubu	172,3
	Kontrol grubu	174,8
Kilo (kg)	Çalışma grubu	76,2
	Kontrol grubu	79,2
Evlilik Süresi (Yıl)	Çalışma grubu	5,6
	Kontrol grubu	7,6

Çalışma grubunun sırasıyla serum D vitamin, Testosteron, Ca, FSH, LH değerleri; 12.8 ng/mL, 2.97 ng/mL, 9.17 mg/dL, 13.09 mIU/mL ve 6.31 mIU/mL idi. Kontrol grubunun serum D vitamini, Testosteron, Ca, FSH, LH değerleri ise sırasıyla; 17.7 ng/mL, 3.13ng/mL, 9.7 mg/dL, 5.18 mIU/mL ve 4.17 mIU/mL idi. Gruplar arasında D vit, Ca, FSH, LH parametrelerinin ortalamaları açısından anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Ancak testosteron serum değerleri ortalaması açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,472$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Hormon Profili

		Ortalama	**p değeri**
D vitamini (ng/mL)	Çalışma grubu	12.8	
	Kontrol grubu	17.7	0,001
Testosteron (ng/mL)	Çalışma grubu	2.97	
	Kontrol grubu	3.13	0,472
Ca (mg/dL)	Çalışma grubu	9.17	
	Kontrol grubu	9.68	0,001
FSH (mIU)	Çalışma grubu	13.09	
	Kontrol grubu	5.18	0,001
LH (mIU)	Çalışma grubu	6.31	
	Kontrol grubu	4.17	0,017

Çalışma grubundaki 103 hastanın 85 (%82,5) ’ i primer infertil iken 18 (%17,5) hasta sekonder infertildi. Bu hastaların primer tanıları 80 (%77,7) hastada primer infertilite, 19 (%18,4) hastada sol varikosel, 3 hastada (%2,9) bilateral varikosel ve 1 (%1) hastada hipovolemik ejekülat idi. Bu gruptaki hastaların 1 (%1) ’ inde AZFa (+), 2 (%1,9) ’sinde Hipogonadotropik Hipogonadizm, 2 (%1,9) ’sinde Kistik Fibrozis ve 3 (%2,9) ’ünde ise Klinefelter tanıları da mevcuttu.

Çalışma ve kontrol gruplarının D vitamin serum düzeyleri karşılaştırıldığında; çalışma grubunda 89 (%86,4) hastada D vitamini eksikliği belirlendi, 14 (%13,6) hastada ise D vitamini serum düzeyi normaldi. Kontrol grubunda ise 33 (%66) hastada D vitamini eksikliği belirlendi, 17 (%34) hastada ise D vitamini serum düzeyi normaldi. Gruplar arasında D vitamini eksikliği oranları açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma ve Kontrol Grubunun D Vitamini Serum Düzeylerine Göre Frekans ve Yüzde Dağılım Tablosu

		Hasta sayısı	**Yüzde (%)**
Çalışma Grubu	Düşük	89	86,4
	Normal	14	13,6
Kontrol Grubu	Düşük	33	66
	Normal	17	34

Çalışma ve kontrol grupları arasında sperm analizi parametreleri açısından değerlendirildi. Çalışma grubunda 22 (%21,4) hasta hipovolemik ve 81 (%78,6) hasta normovolemikti. Kontrol grubunda ise 2 (%4) hasta hipovolemik iken 48 (%96) hasta normovolemikti.

Çalışma grubunda sırasıyla azospermi, oligospermi ve oligospermi olmayan hastaların sayı ve yüzdeleri; 59 (%57,3), 27 (%26,2) ve 17 (%16,5)’ydi. Kontrol grubunda azospermi izlenmemiş olup oligospermi ve oligospermi olmayan hastaların sayı ve yüzdeleri ise sırasıyla 3 (%6) ve 47 (%94) idi. Sperm konsantrasyon oranları açısından karşılaştırıldığında çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Tablo 7).

Grupların sperm morfolojileri incelendiğinde morfolojisi <%4 olan hastaların 91 (%97,8) 'i çalışma grubunda, 2 (%2,2) ' si ise kontrol grubundaydı. Sperm morfolojisi ≥%4 olan hastaların ise 12 (%20) 'si çalışma grubunda ve 48 (%80) 'i kontrol grubundaydı. Sperm morfolojisi oranları açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Tablo 7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Sperm Konsantrasyon Oranları

		Hasta sayısı	**Yüzde (%)**
Çalışma Grubu	Azospermi	59	57,3
	Oligospermi	27	26,2
	Normal	17	16,5
Kontrol Grubu	Oligospermi	3	6
	Normal	47	94

Sperm motilitesi açısından iki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunda astenospermisi olan ve normal olan hasta sayıları sırasıyla 89 (%86,4) ve 14 (%13,6) 'tü. Kontrol grubunda ise 2 (%4) hasta astenospermik iken 48 (%96) hastada sperm motilitesi normaldi. Sperm motilitesi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Gruplar motilite açısından değerlendirildiğinde astenospermisi olan hastaların sayısı 91 kişi iken normal motilitesi olan hasta sayısı ise 62 kişiydi. 91 hastanın 89 (%97,8) 'u çalışma grubunda, 2 (%2,2) 'si ise kontrol grubundaydı. Motilitesi normal olan hastaların ise 14 (%22,6) 'ü çalışma grubunda, 48 (%77,4) 'i ise kontrol grubundaydı. Bu sonuçlar ışığında yapılan istatistiksel analize göre sperm motilite oranları açısından çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

Çalışma grubunda D vitamin eksikliği olan grupta sırasıyla serum Testosteron, Ca, FSH ve LH değerleri; 3.03 ng/mL, 9.15 ng/dL, 12.3 mIU/mL, 6.18 mIU/mL' di. Aynı gruptaki D vitamin serum değeri normal olan hastaların sırasıyla Testosteron, Ca, FSH ve LH değerleri; 2.56 ng/mL, 9.32 ng/mL,17.6 mIU/mL ve 7.15 mL'dir. D vitamini serum düzeyi düşük ve normal olan çalışma grupları arasında bakılan parametrelerin ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma Grubunda D Vitamini Serum Düzeyi Düşük ve Normal Olan Hastaların Hormon Parametreleri

		Ortalama	p değeri
Testosteron (ng/mL)	D vit düşük	3.03	
	D vit normal	2.56	0,201
Ca (mg/dL)	D vit düşük	9.15	
	D vit normal	9.32	0,309
FSH (mIU/mL)	D vit düşük	12.38	
	D vit normal	17.6	0,172
LH (mIU/mL)	D vit düşük	6.18	
	D vit normal	7.15	0,908

Çalışma grubunda D vitamin düşük olan gruptaki (Grup 1) hastaların 72 (%80,9) 'si primer infertil, 17 (%19,1) 'si sekonder infertildi. D vitamin normal olan gruptaki (Grup 2) hastaların ise 13 (%92,9) 'ü primer infertil, 1 (%7,1) 'i ise sekonder infertildi. D vitamin düşük grupta sperm parametrelerine bakıldığında 2 hastada aspermi, 45 hastada azospermi, 22 hastada oligospermi, 25 hastada ise astenospermi tespit edilmiş iken 13 hastanın parametreleri normaldi. Grup 2'deki hastaların sperm parametrelerine bakıldığında ise 9 hastada azospermi, 2 hastada oligospermi ve 2 hastada astenospermi tespit edildi. Aynı gruptaki 3 hastanın sperm parametreleri normaldi. Semen volumü açısından bakıldığında ise Grup 1'deki hastaların 19 (%21,3) 'unda volüm <1,5 mL (hipovolemi) iken 70 hastada (%78,7) volüm ≥1,5 mL (normovolemi) idi. Grup 2'deki hastaların 3 (%21,4) 'ünde volüm <1,5 mL ve 11 (%78,6) 'inde volüm ≥ 1,5 mL idi. Grup 1'de 72 (%80,9) hastanın sperm konsantrasyonu <15 milyon/mL iken 17 (%19,1) hastanın sperm konsantrasyonu ≥ 15 milyon/mL'dir. Grup 2'deki 14 hastanın (%100) tümünün sperm konsantrasyonu < 15 milyon/mL'dir. Bu parametrelere göre Grup 1 ve 2 arasında motilite oranları açısından (p=2,54), volüm açısından (p=1) ve konsantrasyon oranları açısından (p=0,44) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışma grubundaki hastaların sperm konsantrasyon ortalaması 7,74 milyon/mL, kontrol grubunda ise 46,37 milyon/mL olarak belirlendi. Grup 1'deki hastaların sperm konsantrasyon ortalaması 8,69 milyon/mL iken Grup 2'de 1,71 milyon/mL'dir. Kontrol grubunda ise D vitamini düşük olan hastaların sperm konsantrasyon ortalaması 49,69 milyon/mL iken D vitamini normal olan hastaların konsantrasyon ortalaması 39,94 milyon/mL idi. D vitamini düşüklüğü tespit edilen çalışma ve kontrol gurubundaki hastaların sperm konsantrasyonları ise sırasıyla 8,69 milyon/mL ve 49,69 milyon/mL olarak ölçüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Dünya sağlık örgütü (WHO) ’ nün tanımına göre “ herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan cinsel aktif eşlerin 1 yıl içinde gebeliğe ulaşamaması” na infertilite denir. İnfertilite tıbbi, psikososyal ve ekonomik yönleri ile karmaşık bir bozukluktur [82]. Son çalışmalar çiftlerin %15’ inin ilk çocuk denemelerinde problem yaşadıklarını göstermektedir [10-13]. İnfertil olgularının % 20’sinde erkek faktörü tek başına sorumluyken, % 30-40’ında kadın faktörüne eşlik eden bir patoloji bulunur [14]. Yani infertil çiftlerin % 50’ sinde bir erkek faktörü söz konusudur [15]. İnfertilite etiyolojisinde %75 varikosel, hormonal, genetik ve immunolojik patolojiler, distal veya proksimal kanal obstrüksiyonları gibi nedenler vardır. %25 olguda ise infertilite nedeni belirlenememiş olup bunları aydınlatmak için yapılan çalışmalar devam etmektedir [83]. Son zamanlarda infertilite ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar yapılmaktadır.

D vitamini cildimiz tarafından güneş ışığından gelen ultraviyole radyasyonunun etkisi ile üretilmektedir ve vücudumuzda kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine olan fizyolojik etkileriyle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. D vitamini doğada ergokalsiferol [vitamin D2;25 (OH) D2] ve kolekalsiferol [vitamin D3; 25 (OH) D3] formunda bulunur. İnsan vücudu sadece D3 vitamini sentezini gerçekleştirir.

Üreme sisteminde temel düzenleyiciler olan steroid yapıdaki cinsiyet hormonlarının yanı sıra D vitamininin de erkek ve kadın üremesinde önemli rolü olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır. D vitamini reseptörü (VDR) ve metabolize eden enzimler insan ejakülatör kanallarında, germ hücrelerinde ve matür spermatozoada gösterilmiş bulunmaktadır. Vit D ve metabolize eden enzimler daha çok spermatogenezin geç dönemlerinde matür spermatozoanın boyun kısmında rol almaktadırlar. Optimal sperm fonksiyonu Vit D'nin direkt etkisi altında olmasına rağmen, indirekt olarak kalsiyum dengesi ile de ilişkisi saptanmış bulunmaktadır [64].

Kalsiyumun erkek üreme sisteminde gerekli olan spermatogenezis, sperm motilitesi, hiperaktivasyonu ve akrozom reaksiyonu için önemli rolü olduğunu gösteren kanıtlar vardır [84]. Ancak, semen kalitesi ve spermatogenezde kalsiyum

metabolizmasının önemli bir düzenleyicisi olarak bilinen D vitamininin rolü daha az açıktır ve son yıllarda yapılan birçok çalışmanın odak noktası olmuştur.

Deneysel hayvan çalışmalarında erkek üreme sistemi ile D vitamini arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Son zamanlarda D vitamini tedavisi ile fare testislerinde bazı testis-spesifik genlerin arttığı gösterilmiştir [66]. 2483 testis-spesifik genin 19'u dışında hepsinin 1,25 (OH) 2D3 tedavisi ile sayılarının arttığı gösterilmiştir. Bu genlerden bazıları, abcal, vimentin, siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2, CaBP28K ve P450 aromatazı bağlayan Cypl9'dur [73].

Kinuta ve arkadaşları, VDR reseptörü mutant olan farelerde testis histolojisinin bozulduğunu ve tek başına kalsiyum suplementasyonu ile bu bozuklukların düzelmediğini, bu yüzden spermatogenezde D vitamininin direk etkisinin varlığını göstermişlerdir [65]. Hirai ve arkadaşları, kriptorşidizm oluşturulan farelerde bozulmuş olan testis histolojisinin D vitamini tedavisi ile düzeldiğini rapor etmişlerdir [66]. Bütün bu kanıtlar D vitamininin testis üzerinde kalsiyumdan bağımsız olarak direkt etki ettiğini göstermektedir.

D vitamininin üreme üzerine olan etkileri, D vitamini eksikliği ile subfertilite ya da gonadal disfonksiyon arasındaki ilişkinin gösterildiği hayvan çalışmalarından elde edilen veriler sayesinde daha da belirginleşmiştir. Eski çalışmalarda D vitamini verilen hayvanlarla karşılaştırıldığında, D vitamini yönünden fakir beslenilen erkek sıçanlarda fertilitenin azaldığı gösterilmiştir. Özellikle, D vitamini eksikliği olan erkek sıçanlarda, vajinal yolda sperm varlığı ile belirlenen başarılı çiftleşme durumunun %45-55 gerilediği gözlenmiştir [85, 86]. D vitamini eksikliği olan erkekler tarafından döllenen normal dişilerde toplam fertilite, D vitamini verilen erkekler tarafından döllenen dişiler ile karşılaştırıldığında %73 azalmış olarak tespit edilmiştir [85]. Vitamin D eksikliğinin testiküler ve epididimal sperm sayılarındaki azalma, Sertoli hücresi disfonksiyonu, Leydig hücresi sayısında azalma ve germinal epitelde dejeneratif değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [87]. VDR gen nakavtı yapılmış fareler D vitamini işlevinin araştırılması için deneysel model oluştururlar. Erkek farelerde azalmış sperm sayısı ve hareketliliği ile birlikte testiste histolojik anormallikler gözlenmektedir [88, 89]. Vahşi tiplere kıyasla bu hayvanlarda testis ve epididimdeki aromataz aktivitesi ve gen ekspresyonu da sırasıyla %58 ve %35 azalmıştır [88]. Gözlenen fenotip, östrojen

reseptörü-a nakavtı yapılmış ve aromataz geni eksik olan farelerdekine benzer bulunmuştur.

25 (OH) D serum düzeyleri kış ve ilkbaharda düşük, sonbahar ve yazda ise yüksek seviyeleri ile mevsimsel değişiklik göstermektedir. Kuzey ülkelerinde güneş ışınlarının zayıf olduğu kış döneminde gebelik oranları azalır, güneş ışınlarına yoğun bir şekilde maruz kalınan yaz aylarında ise gebelik oranları pik yapar [90]. Bu gerçek, D vitamininin mevsimsel değişiklik göstermesi ile kısmen açıklanabilir.

Erkeklerde üreme fonksiyonu üzerinde D vitamininin olası olumlu etkileri ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. D vitamininin spermatogenez ile ilişkisine kanıt, her iki grupta total testosteron ve östradiol seviyeleri normal olduğu halde sağlıklı kontrollere kıyasla ciddi hipospermatogenez veya idiopatik Sertoli cell-only sendromu olan erkeklerde plazma 25 (OH) D konsantrasyonlarının daha düşük, kemik rezorpsiyon belirteçleri konsantrasyonlarının daha yüksek ve femoral boyunda ve lomber omurda T-skorlarının daha düşük olduğunun gösterildiği yakın zamanda yapılmış bir çalışmadan elde edilmiştir [77].

Genel popülasyondan 300 erkek üzerinde yapılmış kesitsel bir çalışmada ise 25 (OH) D düzeyleri ile sperm hareketliliği ve ilerleyici hareketlilik arasında pozitif ilişkinin var olduğu belirlenmiştir. D vitamini [25 (OH) D] düzeyi < 25 nmol⁄L olan erkeklerde, D vitamini yönünden normal olgulara göre daha düşük oranlarda hareketlilik, ilerleyici hareketlilik ve morfolojik olarak normal sperm gözlenmiştir. Aynı çalışmada 40 erkekte toplanan semen örneklerine D vitamini eklenmiş ve sperm motilitesi, intrasellüler kalsiyum ve akrozom reaksiyonunun arttığını saptamışlardır [78]. Ancak genç erkeklerde (18-21 yaş) yapılan başka bir çalışmada D vitamini düzeyi yükseldikçe total sperm sayısının ve morfolojik olarak normal sperm oranının düştüğü gözlenmiştir. Potansiyel karışıklığa neden olan etkenler açısından düzeltme uygulandığında bu eğilimin azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür [79].

Geniş kesitsel çalışmalarda androjen ve 25 (OH) D konsantrasyonları arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Avrupa'da yapılmış, yaşları 40-79 yıl arasındaki 3369 erkekle yapılan yakın zamanlı çok merkezli kesitsel bir çalışmada (European Male Aging Study – EMAS), 25 (OH) D için mevsimsel farklılık gözlenmiş olsa da, 25 (OH) D ile total ya

da serbest testosteron konsantrasyonları arasında pozitif, östradiol ile lüteinizan hormon (LH) arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada D vitamini eksikliği olan bireylerde daha düşük testosteron düzeyleri tespit edilmiştir. Olası karışıklığa neden olan faktörler için düzeltme uygulandığında, D vitamini durumunun kompanse ya da sekonder hipogonadizm ile ilişkisi devam etmiştir [91].

Avrupa'da koroner anjiografi için sevk edilmiş, ortalama yaşın 62 ± 11 yıl olduğu 2299 erkek üzerinde yapılmış bir başka geniş kohort araştırmada, 25 (OH) D konsantrasyonları ile testosteron ve serbest androjen indeksi (FAI) arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Olası karışıklığa neden olabilecek faktörler için düzeltme uygulandıktan sonra da bu ilişki devam etmiş ve testosteron ve FAI düzeyleri, Ağustos'ta daha yüksek, Mart'ta daha düşük olacak şekilde 25 (OH) D' nin mevsimsel değişikliklerine paralel seyretmiştir [92]. A.B.D.'deki erkekler ile yapılmış bir başka yakın zamanlı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup 25 (OH) D ile total ve serbest testosteron arasındaki ilişkinin düşük 25 (OH) D konsantrasyonlarında (< 75–85 nmol ⁄ l) doğrusal olduğu ve daha yüksek konsantrasyonlarda bir platoya eriştiği gözlenmiştir. İlginç şekilde, araştırmacılar D vitamini düzeylerindekinin aksine testosteron konsantrasyonlarında mevsimsel değişkenlik gözlememişlerdir [93].

Yapılan küçük bir çalışmada D vitamini konsantrasyonları ile serum testosteron, östradiol, LH ve inhibin B düzeyleri arasında ilişki saptanmamış, ancak araştırmacılar D vitamini ile FAI arasında ters korelasyon gözlemişlerdir. Fakat önceki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada katılımcılar genç ve çoğunlukla sağlıklıdır [78].

Tüm bu veriler ışığında D vitaminin spermatogenez üzerinde direkt ve kalsiyum üzerinden indirekt etkisi olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin sperm parametrelerinde olumsuz etkiler ortaya çıkardığı ve çok sık karşılaşılan bir durum olduğu için erkek infertilitesinde etiyolojide önemli bir yeri olduğu aşikârdır. Bizim yaptığımız çalışmada da özellikle güneş ışığına daha az maruz kalan bölgemizde çalışma grubundaki infertil hastalarda d vitamini eksikliği oranının %86,4 ile yüksek olduğu ve bu hastalarda sperm parametrelerinin de olumsuz etkilendiği izlenmiştir. Testosteron konsantrasyonları ve D vitamini seviyeleri arasındaki ilişki farklı sonuçlar nedeniyle net değildir ancak bizim çalışmamızda her iki parametre arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmamızda olduğu gibi hem

hayvan çalışmaları hem de insanlar üzerinde yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu D vitamini eksikliğinin semen parametrelerinde ciddi bozulmalara neden olduğunu göstermiştir. Bölgemiz gibi güneş ışığına daha az maruz kalınan bölgelerde infertilite etiyolojisinde D vitamininin önemli yeri olduğu ve hasta değerlendirilmesi yapılırken ilk değerlendirmede D vitamini eksikliğinin de araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamıza bakıldığında çalışma grubunda ortalama D vitamini 12.8 ng/ml iken kontrol grubunda 17.7 ng/ml'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p< 0.001$). Aynı şekilde sperm konsantrasyonu, sperm motilitesi ve sperm morfolojisi açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmaktadır. Çalışma grubunda hastaların %57,3' ü azoospermik iken kontrol grubunda azoospermik hasta tespit edilmedi. Çalışma grubunda oligospermi oranı %26,2 iken kontrol grubunda bu oran sadece %6'dır. Aynı şekilde çalışma grubunda astenospermi oranı %86,4 iken kontrol grubunda bu oran %4'tür. Çalışma grubundaki hastaların sperm konsantrasyon ortalaması 7,74 milyon/mL, kontrol grubunda ise 46,37 milyon/mL olarak belirlendi. Elde ettiğimiz bulgular literatür bilgileriyle uyumlu olup D vitamini eksikliğinin infertilitede önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ

Birçok patolojik ve fizyolojik durumun yanında D vitamininin de erkek üreme sistemindeki rolü gösterilmiştir ancak çalışmalar sınırlı sayıdadır. D vitamininin üreme sistemindeki etkileri kalsiyum metabolizması üzerinden veya vitaminin direkt etkisi ile gerçekleşmektedir. Bu yüzden D vitamini eksik olan hastalara sadece kalsiyum suplementasyonu yeterli olmayacaktır, bunlara mutlaka D vitamini replasmanı da yapılmalıdır. Özellikle erkek infertilitesindeki açıklanamayan nedenler çok büyük bir oranı teşkil etmekte ve hastalar pahalı, kısmen invaziv yöntemler olan yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmek zorunda kalmaktadırlar. Bu yüzden infertilite araştırılırken bölgemiz gibi güneş ışınlarına maruziyetin az olduğu bölgeler başta olmak üzere infertilite nedenleri arasında D vitamini yetersizliği de akılda tutularak serum D vitamini düzeylerinin ölçülmesi ilk değerlendirmenin bir parçası olmasının ve eksiklik saptananlarda replasman yapılmasının gerektiği kanaatine varılmıştır. Bu konuda daha fazla hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. McLachlan, R.I., The endocrine control of spermatogenesis. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2000. 14 (3) : p. 345-62.
2. Liu, P.Y. and D.J. Handelsman, The present and future state of hormonal treatment for male infertility. Hum Reprod Update, 2003. 9 (1) : p. 9-23.
3. Schlatt, S., G.F. Weinbauer, and E. Nieschlag, Inhibin-like and gonadotropin-like immunoreactivity in pituitary cells of male monkeys (Macaca fascicularis, Macaca mulatta). Cell Tissue Res, 1991. 265 (2) : p. 203-9.
4. de Kretser, D.M. and D.M. Robertson, The isolation and physiology of inhibin and related proteins. Biol Reprod, 1989. 40 (1) : p. 33-47.
5. Hayes, F.J., et al., Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86 (1) : p. 53-8.
6. Murashima, A., et al., Androgens and mammalian male reproductive tract development. Biochim Biophys Acta, 2015. 1849 (2) : p. 163-170.
7. Hai, Y., et al., The roles and regulation of Sertoli cells in fate determinations of spermatogonial stem cells and spermatogenesis. Semin Cell Dev Biol, 2014. 29: p. 66-75.
8. Tietze, C., A.F. Guttmacher, and S. Rubin, Time required for conception in 1727 planned pregnancies. Fertil Steril, 1950. 1 (4) : p. 338-46.
9. Spira, A., Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod, 1986. 1 (2) : p. 111-5.
10. Alukal, J.P. and L.I. Lipshultz, Why treat the male in the era of assisted reproduction? Semin Reprod Med, 2009. 27 (2) : p. 109-14.
11. Hull, M.G., et al., Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. 291 (6510) : p. 1693-7.
12. Greenhall, E. and M. Vessey, The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril, 1990. 54 (6) : p. 978-83.
13. Thonneau, P., et al., Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod, 1991. 6 (6) : p. 811-6.

14. Poland, M.L., et al., Variation of semen measures within normal men. Fertil Steril, 1985. 44 (3) : p. 396-400.
15. Mosher, W.D. and W.F. Pratt, Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertil Steril, 1991. 56 (2) : p. 192-3.
16. Siddiq, F.M. and M. Sigman, A new look at the medical management of infertility. Urol Clin North Am, 2002. 29 (4) : p. 949-63.
17. Gazvani, M.R., et al., Role of mitotic control in spermatogenesis. Fertil Steril, 2000. 74 (2) : p. 251-6.
18. Kedia, K.R., C. Markland, and E.E. Fraley, Sexual function after high retroperitoneal lymphadenectomy. Urol Clin North Am, 1977. 4 (3) : p. 523-8.
19. Sonksen, J. and F. Biering-Sorensen, Fertility in men with spinal cord or cauda equina lesions. Semin Neurol, 1992. 12 (2) : p. 106-14.
20. Sexton, W.J. and J.P. Jarow, Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. Urology, 1997. 49 (4) : p. 508-13.
21. Velazquez, E.M. and G. Bellabarba Arata, Effects of thyroid status on pituitary gonadotropin and testicular reserve in men. Arch Androl, 1997. 38 (1) : p. 85-92.
22. Abalovich, M., et al., Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. Thyroid, 1999. 9 (9) : p. 857-63.
23. Krassas, G.E., et al., A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87 (8) : p. 3667-71.
24. Costabile, R.A. and M. Spevak, Cancer and male factor infertility. Oncology (Williston Park), 1998. 12 (4) : p. 557-62, 565; discussion 566-8, 570.
25. Wong, W.Y., et al., Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. Fertil Steril, 2000. 73 (3) : p. 435-42.
26. Petersen, P.M., et al., Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. J Urol, 1999. 161 (3) : p. 822-6.
27. Rueffer, U., et al., Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. Ann Oncol, 2001. 12 (9) : p. 1307-11.
28. Toth, A., Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. Fertil Steril, 1979. 31 (5) : p. 538-40.

29. Giuliano, F., Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. BJU Int, 2006. 97 Suppl 2: p. 34-8; discussion 44-5.
30. Vine, M.F., et al., Cigarette smoking and semen quality. Fertil Steril, 1996. 65 (4) : p. 835-42.
31. Kunzle, R., et al., Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. Fertil Steril, 2003. 79 (2) : p. 287-91.
32. Sofikitis, N., et al., Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. J Urol, 1995. 154 (3) : p. 1030-4.
33. Joesbury, K.A., et al., Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. Hum Reprod, 1998. 13 (6) : p. 1506-13.
34. Zitzmann, M., et al., Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril, 2003. 79 Suppl 3: p. 1550-4.
35. Lipshultz, L.I. and J.N. Corriere, Jr., Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. J Urol, 1977. 117 (2) : p. 175-6.
36. Trum, J.W., et al., Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. Fertil Steril, 1998. 70 (2) : p. 315-9.
37. Pasqualotto, F.F., et al., Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. Fertil Steril, 2000. 73 (3) : p. 459-64.
38. Aitken, R.J. and G.N. De Iuliis, Value of DNA integrity assays for fertility evaluation. Soc Reprod Fertil Suppl, 2007. 65: p. 81-92.
39. Kolettis, P.N. and E.S. Sabanegh, Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. J Urol, 2001. 166 (1) : p. 178-80.
40. Charny, C.W., The spermatogenic potential of the undescended testis before and after treatment. J Urol, 1960. 83: p. 697-705.
41. Agarwal, A., et al., Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology, 2007. 70 (3) : p. 532-8.
42. Carlsen, E., et al., Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. Fertil Steril, 2004. 82 (2) : p. 358-66.

43. Amelar, R.D., L. Dubin, and C. Schoenfeld, Semen analysis. An office technique. Urology, 1973. 2 (6) : p. 605-11.
44. WHO, Manual for semen analysis. 2010. 5th. ed.
45. Ombelet, W., et al., Results of a questionnaire on sperm morphology assessment. Hum Reprod, 1997. 12 (5) : p. 1015-20.
46. K, A., Erkek infertilitesi. Temel Üroloji, 2007. 3: p. 967-1012.
47. Sigman, M. and J.P. Jarow, Endocrine evaluation of infertile men. Urology, 1997. 50 (5) : p. 659-64.
48. Sussman, E.M., A. Chudnovsky, and C.S. Niederberger, Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved? Urol Clin North Am, 2008. 35 (2) : p. 147-55, vii.
49. Carter, J.N., et al., Prolactin-screening tumors and hypogonadism in 22 men. N Engl J Med, 1978. 299 (16) : p. 847-52.
50. Ratbi, I., et al., Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene rearrangements enriches the mutation spectrum in congenital bilateral absence of the vas deferens and impacts on genetic counselling. Hum Reprod, 2007. 22 (5) : p. 1285-91.
51. Norman, A.W., Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. Am J Clin Nutr, 1998. 67 (6) : p. 1108-10.
52. Holick, M.F., Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr, 2004. 80 (6 Suppl) : p. 1678s-88s.
53. Ross, A.C., The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Public Health Nutr, 2011. 14 (5) : p. 938-9.
54. Norman, A.W., et al., Differing shapes of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 function as ligands for the D-binding protein, nuclear receptor and membrane receptor: a status report. J Steroid Biochem Mol Biol, 1996. 56 (1-6 Spec No) : p. 13-22.
55. Ward, L.M., Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. Cmaj, 2005. 172 (6) : p. 769-70.
56. DeLuca, H.F., Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr, 2004. 80 (6 Suppl) : p. 1689s-96s.

57. Gupta, A. and P.D. Thompson, The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. Atherosclerosis, 2011. 215 (1) : p. 23-9.
58. Lips, P., Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol, 2006. 92 (1) : p. 4-8.
59. Pfeifer, M., B. Begerow, and H.W. Minne, Vitamin D and muscle function. Osteoporos Int, 2002. 13 (3) : p. 187-94.
60. Holick, M.F. and T.C. Chen, Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr, 2008. 87 (4) : p. 1080s-6s.
61. Matsuoka, L.Y., et al., Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab, 1987. 64 (6) : p. 1165-8.
62. Clemens, T.L., et al., Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet, 1982. 1 (8263) : p. 74-6.
63. Chen, T.C., et al., Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Arch Biochem Biophys, 2007. 460 (2) : p. 213-7.
64. Zanatta, L., et al., Nongenomic and genomic effects of 1alpha,25 (OH) 2 vitamin D3 in rat testis. Life Sci, 2011. 89 (15-16) : p. 515-23.
65. Kinuta, K., et al., Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. Endocrinology, 2000. 141 (4) : p. 1317-24.
66. Hirai, T., et al., Effect of 1,25-dihydroxyvitamin d on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility. J Urol, 2009. 181 (3) : p. 1487-92.
67. Norman, A.W., Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. Endocrinology, 2006. 147 (12) : p. 5542-8.
68. Carlberg, C., Current understanding of the function of the nuclear vitamin D receptor in response to its natural and synthetic ligands. Recent Results Cancer Res, 2003. 164: p. 29-42.
69. Blomberg Jensen, M., et al., Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. Hum Reprod, 2010. 25 (5) : p. 1303-11.
70. Johnson, J.A., et al., Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in rat reproductive tissues. Histochem Cell Biol, 1996. 105 (1) : p. 7-15.

71. Chatterjee, M., Vitamin D and genomic stability. Mutat Res, 2001. 475 (1-2) : p. 69-87.
72. Aquila, S., et al., Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. J Anat, 2008. 213 (5) : p. 555-64.
73. Carreau, S. and R.A. Hess, Oestrogens and spermatogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2010. 365 (1546) : p. 1517-35.
74. Norman, A.W., et al., Molecular tools for study of genomic and rapid signal transduction responses initiated by 1 alpha,25 (OH) (2) -vitamin D (3). Steroids, 2002. 67 (6) : p. 457-66.
75. de Boland, A.R. and A.W. Norman, Influx of extracellular calcium mediates 1,25-dihydroxyvitamin D3-dependent transcaltachia (the rapid stimulation of duodenal Ca2+ transport). Endocrinology, 1990. 127 (5) : p. 2475-80.
76. Menegaz, D., et al., 1alpha,25 (OH) 2-Vitamin D3 stimulation of secretion via chloride channel activation in Sertoli cells. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010. 119 (3-5) : p. 127-34.
77. Menegaz, D., et al., Role of 1alpha,25 (OH) 2 vitamin D3 on alpha- [1- (14) C]MeAIB accumulation in immature rat testis. Steroids, 2009. 74 (2) : p. 264-9.
78. Blomberg Jensen, M., et al., Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. Hum Reprod, 2011. 26 (6) : p. 1307-17.
79. Ramlau-Hansen, C.H., et al., Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. Fertil Steril, 2011. 95 (3) : p. 1000-4.
80. Frost, M., et al., Vitamin D status and PTH in young men: a cross-sectional study on associations with bone mineral density, body composition and glucose metabolism. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 73 (5) : p. 573-80.
81. WHO, WHO Laboratory Manual for The Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction, in Cambridge University Press; 1999.
82. Benyamini, Y., M. Gozlan, and E. Kokia, Variability in the difficulties experienced by women undergoing infertility treatments. Fertil Steril, 2005. 83 (2) : p. 275-83.

83. Revelli A, T.K.I., Holte JG, Massobrio M, Biotechnology of Human Reproduction. Parthenon Publishing, 2003.
84. Yoshida, M., N. Kawano, and K. Yoshida, Control of sperm motility and fertility: diverse factors and common mechanisms. Cell Mol Life Sci, 2008. 65 (21) : p. 3446-57.
85. Uhland, A.M., G.G. Kwiecinski, and H.F. DeLuca, Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin D-deficient male rats. J Nutr, 1992. 122 (6) : p. 1338-44.
86. Sood, S., et al., Effect of vitamin D deficiency on testicular function in the rat. Ann Nutr Metab, 1992. 36 (4) : p. 203-8.
87. Yoshizawa, T., et al., Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. Nat Genet, 1997. 16 (4) : p. 391-6.
88. Wojtusik, J. and P.A. Johnson, Vitamin D regulates anti-Mullerian hormone expression in granulosa cells of the hen. Biol Reprod, 2012. 86 (3) : p. 91.
89. Halloran, B.P. and H.F. DeLuca, Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. J Nutr, 1980. 110 (8) : p. 1573-80.
90. Rojansky, N., A. Brzezinski, and J.G. Schenker, Seasonality in human reproduction: an update. Hum Reprod, 1992. 7 (6) : p. 735-45.
91. Lee, D.M., et al., Association of hypogonadism with vitamin D statuPs: the European Male Ageing Study. Eur J Endocrinol, 2012. 166 (1) : p. 77-85.
92. Wehr, E., et al., Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 73 (2) : p. 243-8.
93. Nimptsch, K., et al., Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. Clin Endocrinol (Oxf), 2012. 77 (1) : p. 106-12.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü
Üroloji Anabilim Dalı

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

"İnfertil Hastalarda D Vitamini Eksikliği Araştırılması"
Dr.Fatih ÖZKAYA

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 30.12.2009
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 22.04.2015
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 22.04.2015
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Azam DEMİREL
Jüri üyesi : Prof. Dr. Özkan POLAT
Jüri üyesi : Prof .Dr. İrfan ORHAN
Jüri üyesi :
Jüri üyesi :
Jüri üyesi :

Prof. Dr. Azam DEMİREL
Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

NİSAN-2015
ERZURUM