

SEMEN ANALİZİ VE YORUMLANMASI | INTERPRETATION OF SEMEN ANALYSIS

Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi
The Evaluation and Clinical Significance of Sperm Morphology

Fikret Erdemir, Fatih Fırat, Yusuf Gençten

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tokat

Özet | Abstract

İnfertilite, çiftlerin korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, bir yılın sonunda gebelik sağlayamaması olarak tanımlanmaktadır. Gebelik girişiminde bulunan çiftlerin %10-15'inin bunu başaramadığı bildirilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar fertilitate nedeniyle değerlendirilen çiftlerin %40-50'sinden fazlasında erkek faktörünün sorumlu olduğunu göstermiştir. Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde, infertilite sebeplerinin gösterilmesinde semen analizi oldukça önemlidir. Semen analizinde değerlendirilen primer parametreler ejakülat miktarı, sperm hareketi, total sperm sayısı ve sperm morfolojisidir. Sperm morfolojisi sperm büyüklüğü ve şeklini ifade etmektedir. Geçmişte sperm morfolojisinin değerlendirilmesi ve klinik önemi erkek infertilite potansiyelinin tayini yönünde tartışmalı olsa da yakın zamanda yapılan çalışmalar morfolojik değerlendirmenin çiftlerde gebelik sonuçları için sensitif ve spesifik olduğunu belirtmektedir. Spermatozoanın morfolojik tespiti için birkaç kriter kullanılmaktadır. En sık kullanılan kriterler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri ile Tygerberg katı kriterleridir. Bu derlemede sperm morfolojisinin klinik önemi son literatürlere göre sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Erkek, infertilite, gebelik, sperm, morfoloji

Infertility is defined as a couple's inability to achieve pregnancy following one year of unprotected intercourse. It has been estimated that 10-15% of couples attempting to achieve pregnancy are unable to do so. Recent studies have shown that the male factor is contributory in more than 40-50% of couples presenting for fertility evaluation. In the evaluation of male infertility semen analysis is quite important for determining the causes of infertility. In semen analysis, the primary parameters that are evaluated are the volume of the ejaculate, sperm motility, total sperm count, and sperm morphology. Sperm morphology refers to the size and shape of the sperm. In the past, although the measurement or evaluation and clinical significance of sperm morphology were controversial for the determination of a male's fertility potential, recent studies suggest that morphologic assessment is both sensitive and specific for pregnancy outcomes in couples. Several different criteria are utilized for determining the morphology of spermatozoa. The most widespread are the World Health Organization criteria and the Tygerberg strict criteria. In this review, the clinical significance of the sperm morphology is presented according to the current literature.

Key words: Male, infertility, pregnancy, sperm, morphology

Giriş

Erkek infertilitesi, bir erkeğin normal bir kadın partner varlığında korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, bir yılın sonunda konsepsiyon meydana gelmemesi veya çocuk sahibi olamaması olarak tanımlanmaktadır.(1) Evli çiftlerde yaklaşık olarak %10-15 oranında infertilite görülmekte olup etiyolojik nedenler göz önüne alındığında %50'sinde kadın faktörünün, %30'unda izole erkek faktörünün ve %20'sinde de hem erkek hem de kadın faktörünün olduğu anlaşılmaktadır. Buna göre çiftlerin yaklaşık %50'sinde erkek üreme sistemi disfonksiyonuna rastlandığı görülmektedir.(2-4) Farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde hikaye ve fizik muayeneyi takiben semen analizinin yapıldığı ve bunun da tanıda son derece önemli olduğu bilinmektedir. Aslında, geçmiş yılların aksine

günümüzde, her ne kadar erkek faktörü ile bağlantılı olan infertilite, etiyolojide önemli bir rol oynasa da yıllar boyunca çoğu zaman bir kenara itilmiştir. Gerçekten de hem ülkemizde hem de yurt dışında erkek partnerin neredeyse fizik muayene ve öykü alınmadan sadece semen analizindeki sayı ve harekete göre değerlendirildiği görülmektedir. Ancak bilim ve teknolojinin gelişmesi erkek infertilitesinde de yerini almış ve günümüzde infertilitenin gerçek nedeninin bulunması için semen analizi, sayı ve hareketin ötesinde sperm şekil ve boyutunu gözönüne bulunduran bir değerlendirme olan sperm morfolojisini de içine alacak şekilde daha ayrıntılı olarak incelenmeye başlanmıştır.

Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi ışık mikroskobu, elektron mikroskobu ya da farklı boyama teknikleri kullanılarak yapılmaktadır. Bu boyama teknikleri Papanicolaou, Hematoksilin boya, Toluidin blue-pironin, Giemza ve

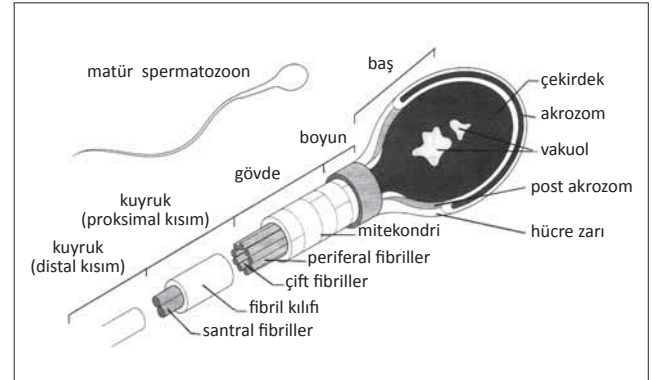
Nigrosin-eosin gibi teknikler olarak sıralanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2010 yılındaki en son kitapçığına göre Papanicolaou boyanmasının sperm morfolojisi için ideal yöntem olduğu belirtilmektedir.(5) Bu boyanma ile spermde akrozomal ve postakrozomal alan, rezidüel sitoplazma, orta parça ve kuyruk ortaya konulmaktadır. Ancak sözkonusu bu yöntemle sperm incelenmesi oldukça uzun zaman aldığından günümüzde sıklıkla daha kısa sürede yapılan ve sperm morfolojisi hakkında detaylı bilgiler veren Spermac ve Diff-Quik gibi yöntemler kullanılmaktadır.(6) Sperm görünüşünde fiksasyona ve boyanmaya bağlı olarak hafif büzüşme olabilmektedir. İncelemeler sonucu bir spermatozoanın anormal veya normal olduğunu belirleyen kriterleri ortaya koymak oldukça zordur. Bu kriterleri standardize etmek için pek çok girişim yapılmıştır.(7-10) Sperm morfolojisi ile ilgili olarak 1980 yılından 2010 yılına kadar WHO tarafından pek çok tanımlama yapılmıştır. Kruger ve Menkveld (11-13) ise Tygerberg kriterlerini tanımlamışlardır. Tygerberg kriterlerine göre, morfolojik değerlendirmenin sonuçları; normal morfolojiye sahip grup (%14'ten fazla normal form mevcut), iyi prognozlu grup (%4 -14 arası normal form mevcut) ve kötü prognozlu grup (%4'ten az normal form mevcut) olmak üzere 3 kısma ayrılmaktadır (14) (Tablo 1). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı kitapçığında da %4 oranının kriter olarak alındığı görülmektedir.

Normal sperm şeklinin tanımlanması postkoital servikal mukustan ya da zona pellucida yüzeyinden alınan spermelerin incelenmesi ile yapılmıştır.(15) Buna göre bu spermelerin normal olduğu kabul edilmektedir. Yaklaşık 60 µm uzunluğunda olan sperm hücresi baş, boyun, orta parça ve kuyruk olmak üzere 4 kısımdan oluşmaktadır (Şekil 1 ve 2). Baş bölümünün büyük kısmını içerisinde paternal DNA'nın olduğu yoğun ve kompakt yapıdaki çekirdek kaplamaktadır. Bu

Tablo 1. Kruger kesin kriterlerine göre sperm morfolojisi

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

yapıları saran akrozom bulunmaktadır. Akrozom, baş ve ekvatoryal bölge olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Boyama yoğunluğuna bağlı olarak akrozom sperm başının (nükleusun) %40-70'ini kaplayan oval yapıda görülmektedir (Resim 1). Spermatidin golgi cisimciğinden oluşan akrozomal yapı, fertilizasyon için gerekli hyaluronidaz ve proakrozozin gibi hidrolitik enzimler içermektedir. Ovumun fertilizasyonu sırasında akrozomal membranın oosit plazma membranı ile birçok bölgeden birleşmesi ile akrozom reaksiyonu oluşmakta ve enzimatik yapı serbestleşmektedir. Akrozomal bölgede vakuoller de bulunmaktadır. Sperm hareketini sağlayan kuyruk kısmı 45 µm uzunluğunda ve 0.4-0.5 µm çapındadır. Sperm kuyruk kısmı orta parçadan ince ve tek parça halinde olmalıdır.(5) Sperm kuyruğunda hareketin oluşumunu sağlayan temel yapı aksonemdir ve mikrotübüller ikililerden oluşmaktadır. Mikrotübüller dinein olarak bilinen yapısal bir proteinden oluşmaktadır. Aksonem, kendilerine karşılık gelen periferik çiftlere eşlik eden 9 ince silindirik yapıdan oluşan yoğun dış fiberler ve fibröz kılıf ile çevrelenmektedir. Yoğun dış fibriller sperm kuyruğunun %60'ını oluşturur. Bir çeşit kuyruk şekilli dış iskelet olarak kabul edilen fibröz kılıf flagellar hareketin planı ve şeklini etkiler ve kıvrılma hareketinde yer alır.



Şekil 1. Normal sperm şekli görülmektedir.(17)



Şekil 2. Normal sperm bölümleri görülmektedir.(18)



Resim 1. Sperm başının oval şekli görülmektedir.(16)

Yukarıdaki normal şekli tanımlanan sperm yapısında meydana gelen defektlere bağlı olarak aşağıdaki gibi malformasyonlar bildirilmiştir.

Sperm malformasyonlarının tipleri

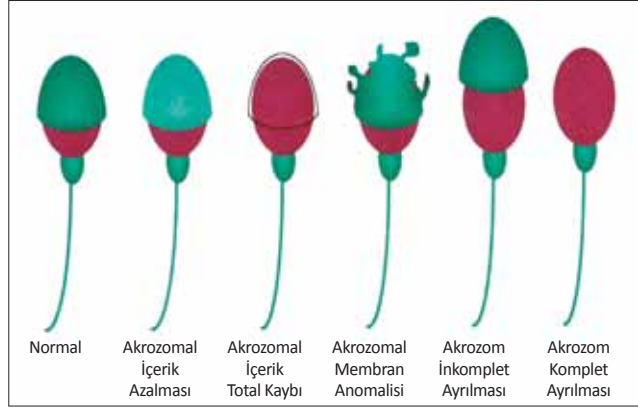
Baş defektleri: Büyük ya da küçük, konik, piriform, yuvarlak, amorf, vakuollü (>2'den fazla vakuol, vakuoler alan boyanması %20'den fazla), çift başlı veya bunların kombinasyonu (Şekil 3 ve 4).

Boyun ve orta kısım defektleri: Başın asimetrik olarak orta parçaya girmesi, kalın ya da düzensiz olması, ince olması veya bunların kombinasyonu (Şekil 5).

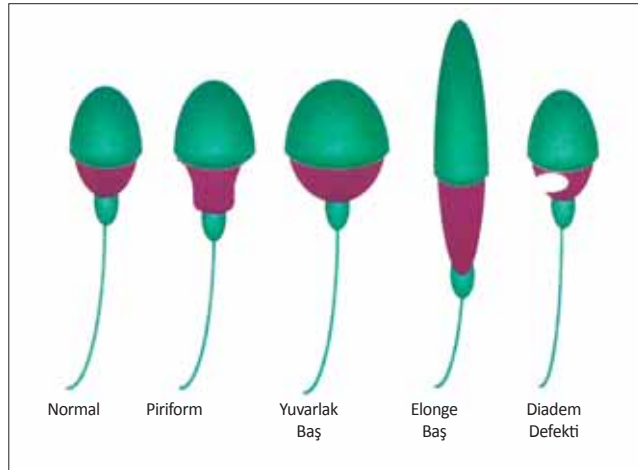
Kuyruk defektleri: Kısa, birden çok, kırık, keskin açılı, koil şekilli, düzensiz ve bunların kombinasyonları (Şekil 6).

Fazla sitoplazma kalıntısı: Spermatogenez süreci üretilen anormal spermatozoa ile ilgilidir. büyük miktarda düzensiz sitoplazma içeriği ve orta kısım defektleri ile ilgilidir. Bu anormal aşırı artmış sitoplazma stoplazmik droplet değildir (Şekil 5).(5, 18)

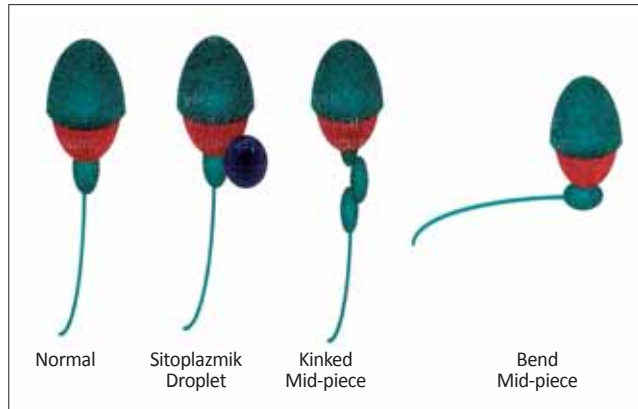
Sperm morfolojik incelemesinin spermatogenez kalitesinin ve fertilitenin duyarlı bir göstergesi olduğu ortaya konulmuştur.(12, 14) Subfertilite nedeniyle başvuran 1426 çiftin değerlendirildiği bir çalışmada azoospermi ya da anovulasyon patolojileri olmadığı bilinen bu çiftlerin takip edilmesi ile 488 çiftte spontan gebelik gözlemlendiği anlaşılmaktadır. Bu olgular gebelik gözlenmeyen 988 çift ile karşılaştırılmışlardır. Bu çalışmada infertilite süresi, sperm motilitesi ve morfolojisi spontan gebelik oranlarını sağlamada önemli parametreler olarak tespit edilmiştir.(19) Bundan başka açıklanamayan infertilitesi olan 85 çiftte, sperm morfolojisinin kontrol kolundaki fertil çiftlerle karşılaştırıldığında belirgin olarak daha kötü olduğu bildirilmiştir (20). Wichmann ve arkadaşları ise 907 hastada 1980 WHO kriterlerini kullanarak yaptığı prospektif bir çalışmada, sperm morfolojisinin fertilizasyon sonuçları açısından bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermiştir.(21) Genel olarak sperm morfolojisindeki bozulma ile gebe kalma olasılığı ve ilk gebeliğe kadar geçen sürenin uzadığı görülmektedir.(22) Van Zyl ve arkadaşları 1990 yılında, %4'ten az normal spermatozoası bulu-



Şekil 3. Sperm baş defektleri.(18)

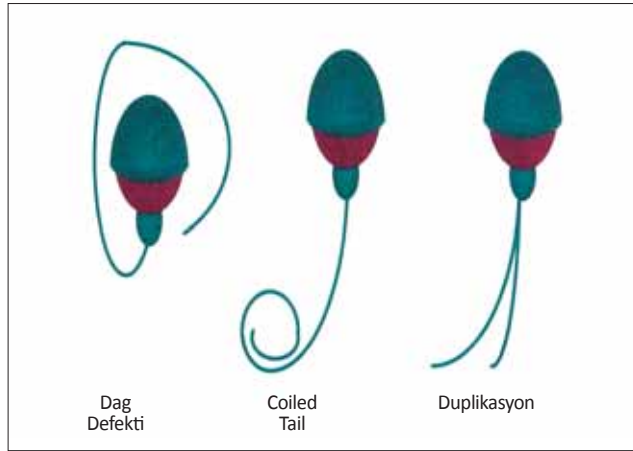


Şekil 4. Sperm baş defektleri görülmektedir.(18)



Şekil 5. Sperm boyun defektleri ve stoplazmik damla görülmektedir.(18)

nan hasta grubunda %11,5 ve %4-9 arası normal sperm hücresi bulunan grupta ise %21,5 oranlarında in-vivo konsepsiyon bildirmişlerdir.(23) Sofikitis ve arkadaşları ise normal form yüzdesi >%22 olduğunda %96,1 ve <%22 olduğunda ise %13,3 oranlarında gebelik bildirmişlerdir.(24) Literatür incelendiğinde Kruger katı kriterlerine göre yapılan



Şekil 6. Sperme ait kuyruk defektleri görülmektedir. (18)

değerlendirmelerin ön plana çıktığı ve sınır değeri olarak çoğunlukla %4'ün alındığı anlaşılmaktadır. Bu kriterlere göre sınırdan ya da hafif anormal olan spermatozoalar anormal olarak kabul edilmektedirler. Bu kriterleri kullanarak Kruger ve arkadaşları sperm dansitesi 20 milyon/ml'nin ve motilitesi %30'un üzerinde olan bir grup erkekte normal sperm morfolojisi oranı %14'ten az ise in vitro fertilizasyon (IVF) ile gebelik oranının %37, %14'ün üzerinde ise %91 olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı grup normal formu %4'ten az olanlarda gebelik oranının %7.6, %4 ile %14 arasında olanlarda ise %63.9 olduğunu göstermiştir.(25) Geçmiş yıllarda düşüklük ve anormal sperm morfolojisi arasında herhangi bir ilişki bulunmadığının bildirilmesine rağmen yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu ilişkiden bahsedilmektedir.(26) Bir çalışmada yardımcı üreme teknikleri uygulanan ve ortalama anormal sperm morfolojisi %7.7 olan 126 çift retrospektif olarak incelenmiştir. Morfoloji değerlerinin bozulması ile gebelik oranlarının azaldığı buna karşılık düşük oranlarının artarak %30.77'ye kadar çıktığı belirtilmektedir.(27)

Sperm morfolojisine ait yukarıdaki genel bilgilerin dışında bazı anormal yapıların ayrıca göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bununla ilişkili olarak akrozoma ait ana yapısal defektler; akrozomun kısmi yokluğu, komplet yokluğu, intranükleer inklüzyonların varlığı, akrozomun dejenerasyonu ve hipoplazisi olarak bilinmektedir.(28) Sperm akrozomsuz olması nükleer yapıyı değiştirmekte ve kendini globozoospermi (yuvarlak başlı sperm) olarak adlandırılan "küfe biçimli baş" görüntüsüyle göstermektedir. Olguların ortalama yaşının çoğunlukla 30 yıl ve üzerinde olduğu bu patolojide bir komponent yuvarlak baş iken diğer komponent akrozom yokluğudur. Bu bozukluktaki yuvarlak baş ışık mikroskobu ile görülürken ikinci komponenti olan akrozom yokluğu en iyi elektron mikroskobisinde görülmektedir 1971 yılında rutin androlojik değerlendirme yapılan 2200 olguda bu bozukluğun oranı <math><0.05</math> olarak bildirilmiştir.(29) Genel popülasyonda %0.1-0.5 oranında görülürken infertil olgularda %2-3'e kadar çıkabilmektedir.(30) Bu patolojide

sperm hareketli olmasına rağmen akrozom eksikliğine bağlı olarak akrozom reaksiyonu ve dolayısı ile oosit aktivasyonu olmayacaktır. Globozoosperminin genetik olarak aktarılan bir durum olduğu birkaç araştırmada belirtirse de bu durum tam olarak açık değildir.(31-33) Bu olgular genel olarak normal karyotip taşımaktadırlar. Y kromozom mikrodelsiyonları da normal toplumdaki farklı değildir. Bu patolojinin spermiogenez sırasında ortaya çıktığı düşünülmüştür.(34, 35) SPATA16 gen yapısında mutasyon olduğu bildirilmiştir.(36) Spermilerin %100'ünde globozoospermi olması komplet, %50'ye yakınında globozoospermi olması parsiyel olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu durumun ayrı bir patoloji olup olmadığı tartışmalıdır. Globozoospermi haricinde daha az rastlanılan ve özellikleri tam olarak ortaya konulamamış akrozom yetersizlikleri ise "krater kısım" ve akrozomal inklüzyonlardır.(37) Golgi cisimciğinden oluştuğu düşünülen inklüzyonların sperm akrozomal reaksiyon göstermesinde veya zona pellusidaya penetrasyonunda karşılaşılan problemler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Anormal başa sahip spermilerden gelişen embryoların normal bir gebelik olarak devam etme potansiyelleri de düşük bulunmuştur. (38)

Sitoplazmik damla (droplet) seminifer tübül tarafından salgılanan spermatozoa içinde küçük sitoplazmik kitle olarak bilinmektedir. Bu yapı lizozomal enzimden zengindir. Sitoplazmik artıklar boyun, orta parça ve bazen de kuyruksa görülebilmekte ve bu hali ile boyun ya da orta parça anomalisi gibi algılanabilmektedir. Ejakülatta dropletlerin varlığı, yoğun dış fiberler ve fibröz kılıf gibi yapıların eliminasyonuna bağlı epididimal fonksiyon bozukluğu ve fertilizasyonun azalması ile birliktelik göstermektedir. Geçmişte sitoplazmik damlaların normal sperm başı alanının üçte birinden büyük olması anormal olarak değerlendirilirken günümüzde bu oranın %50'ye çıktığı bildirilmektedir.(5, 39)

Sperm bağlantı kısmının anomalileri heterojen fenotipik özellikler göstermektedir. Başsız (asefalik, başı koparılmış, toplu iğne başı), küçük başlı (Baş uzunluğu <math><3.5 \mu\text{m}</math>, genişliği <math><2.5 \mu\text{m}</math>) ya da anormal bir baş-orta bölge ilişkisine sahip sperm fertil erkeklerin semeninde çok küçük sayılarda gözlemlenebilmektedir ve subfertil hastalarda oranı %10-20'lere kadar çıkabilmektedir.(40, 41) Spermilerin %80-100'ü asefalik formda ya da spermatozoa başları ve kuyrukları aynı eksende olmayan infertil hastalar bulunabilmektedir. Spesifik olarak tanımlanmış olmasalar da bu hastaların genellikle ağır teratozoospermi yaşadıkları düşünülmektedir. Bu ise fertilizasyon girişimlerini oldukça zorlaştırmaktadır.(42)

Sperm başının bir diğer bozukluğu büyük baş anomalisi olup bu durum semen ya da testis biyopsi örneklerinde görülebilmektedir. Büyük başlı, çok kuyruklu sperme sahip 17 erkeğe ilişkin bir çalışmada normal fertilizasyon oranları ve düşük gebelik oranları rapor edilmiştir.(43) Guichaoua ve arkadaşlarının çalışmasında makrosefalik sperm oranları yüksek olan erkeklerdeki yardımcı üreme yöntemleri ile

gebelik oranlarının %13 olduğu bu oranın bu parametrenin olmadığı grupta %28 olarak belirtildiği görülmektedir.(44) Kahraman ve arkadaşları ise intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılan olgular içinde büyük baş ya da toplu iğne başı spermatozoası olan 17 olguyu incelemişler ve gebelik oranları büyük baş anomalisi olanlarda %9,1 iken, kontrol grubunda %40 olarak belirtilmiştir.(43)

Sperm morfolojik bozuklukları izole astenozoospermi şeklinde kendini gösterebilir. Azalmış veya kaybolmuş motilite durumlarında birçok aksonemal defektin varlığı rapor edilmiştir. Aksonemal anomaliler, mikrotübüllerin sayısal veya pozisyonel anomalileri ve/veya dış veya iç dinein kollarının yokluğundan kaynaklanmaktadır. Oldukça nadir görülen güdük kuyruk (tail stump) sendromu, spermiyogenezin son dönemlerine ait bir fonksiyon bozukluğudur. Bu sendromda flagellalar, çok kısa bir aksoneme sahip tek bir flagella şeklinde yapılmışlardır.(45) Kısa kuyruk sendromunda ise 9+1 veya 9+0 aksonem yapısına sahip olan, dinein kolların olmadığı çift kuyruklu bir yapı mevcuttur. Her iki sendromda da sperm başı normaldir ancak mitokondriyer yerlerine yerleşmemiştir.(46) Periaksonemal yapılarıdaki anomaliler nedeni ile gelişen hareket bozuklukları "periaksonemal flagellar diskinezisi" olarak isimlendirilmektedir.(47) Yukarıda bahsedilen anomaliler çoğunlukla genetik kökenli olarak kabul edilmemektedir. Bunlardan başka sulfosalazin kullanımına bağlı mega başlı spermiler ile varikozel ve üriner enfeksiyonlar gibi patolojilerin neden olduğu strese ikincil uzamış spermilerin (Baş uzunluğu $>5 \mu\text{m}$, genişliği $<2 \mu\text{m}$) olabileceği de bilinmektedir. Bu patolojilerde altta yatan nedenin düzeltilmesi ile sperm morfolojilerinde düzelme olabilir.

Anormal sperm morfolojisi ve intrauterin inseminasyon (IUI) arasındaki ilişki

Pek çok çalışmada IUI sonuçlarının tahmini yönünde, sperm morfolojisinin önemi vurgulanmaktadır.(48-50) Ombelet ve arkadaşları da 1100 IUI siklusun sonuçlarını değerlendirdiklerinde, Tygerberg kriterlerine göre kötü prognozlu grup ile iyi prognozlu grup arasında, siklus başına gerçekleşen fekdasyon oranları açısından anlamlı farklılıklar olduğunu tespit etmişlerdir.(51) Bir başka çalışmada ise IUI yapılan 209 çift 75'inde teratozoospermi 134'ünde açıklanamayan infertilitesinin olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada siklus başına gebelik oranları Kruger kriterlerine göre sperm morfolojisi $<4\%$, $4-9\%$ ve $>9\%$ olanlarda sırası ile 3.8% , 18.5% ve 29.9% olarak gözlenmiştir.(52)

Sperm morfolojisi ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) arasındaki ilişki

Bazı çalışmalarda anormal morfolojinin ICSI sonuçlarını etkilemediği iddia edilmiştir.(53-56) Örneğin McKenzie ve arkadaşları IVF/ICSI geçiren 45 olguyu Kruger kriterlerine göre incelemişler ve ağır teratozoospermi olan olgulardaki gebelik oranlarının kabul edilebilir sınırdaki olduğunu belirtmişlerdir.(57) Güven ve arkadaşları ise gebelik sağlamada total motil sperm sayısına ilave olarak sperm morfolojisinin

önemli olduğunu morfolojinin Kruger kriterlerine göre $>4\%$ olması ile 22.2% gebelik sağlandığını ancak bu oranın $<4\%$ olması ile gebelik oranının 6.7% 'ye düştüğünü belirtmektedirler.(58) Genel olarak globozoospermi, kısa kuyruk, küçük başlı ya da geniş başlı spermatozoa patolojisine sahip olgularda başarılı ICSI sonuçları bildirilmekle beraber bu olgularda yukarıda sayılan morfolojik bozuklukların bulunmadığı infertil popülasyonla kıyaslandığında ICSI'nin daha az başarılı olduğu söylenebilir.(59, 60)

Sonuç olarak son WHO kitapçığında da belirtildiği üzere sperm normal morfolojisinde Kruger Katı Kriterleri'nde olduğu gibi 4% sınırının alınmasının önemli olduğu, sperm morfolojisinin gerek spontan gebelik gerekse de yardımcı üreme yöntemleri ile gebelik sağlamayı predikte etmede son derece önemli olduğu anlaşılmaktadır. Yine sperm morfolojik bozukluklarına sahip olgularda beraberinde DNA hasarları, kromatin hasarları ve benzeri patolojilerin olabileceği düşünülmelidir. Yardımcı üreme yöntemleri bu olgularda ideal yaklaşım olsa da özellikle baş anomalisine sahip olgular başta olmak üzere bu tür patolojilerde fertilizasyon oranlarının bu patolojilerin olmadığı olgulara göre daha düşük olduğu bilinmelidir.

Kaynaklar

1. Dohle GR, Jungwirth A, Kopa Z, Giwercman A: E.A.U. Guidelines on Male Infertility. 2009;6-7.
2. Hill JA, Cohen J, Anderson DJ. The effects of lymphokines and monokines on human sperm fertilizing ability in the zona-free hamster egg penetration test. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1154-9.
3. Barratt CLR, Bolton AE, Cooke ID. Functional significance of white blood cells in the male and female reproductive tract. Hum Reprod 1990;5:639-48.
4. Krausz C, Mills C, Rogers S, Tan SL, Aitken RJ. Stimulation of oxidant generation by human sperm suspensions using phorbol ester and formyl peptides: relationships with motility and fertilization in vitro. Fertil Steril 1994;62:599-05.
5. Ford WC. World Health Organization (WHO) laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. 2010;56-63.
6. Aydos K. Erkek infertilitesi. Temel Üroloji Kitabı. Editörler: Anafarta K, Bedük Y, Ankan N. Üçüncü baskı. Güneş Tıp Kitabevi. Ankara. 2007;989.
7. Eliasson R. Standards for investigation of human semen ? Andrologia 1971;3:49.
8. Williams WW. Sterility; the Diagnostic Survey of the Infertile Couple. Springfield, MA: WW Williams, 1964.
9. Freund M. Standards for the rating of human sperm morphology. A co-operative study. Int J Fertil 1996;11:97.
10. David G, Feneux D, Serres C, Escalier D, Jouannet P. Anomalies morphologiques du spermatozoïde humain. 1) Propositions pour un système de classification. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1975;4:17.
11. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA, et al. Sperm morphological features as a prognostic factor in in vitro fertilization. Fertil Steril 1986;46:1118-23.

12. Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod* 1990;4:586-92.
13. Menkveld R, Lacquet FA, Kruger TF, Lombard CJ, Sanchez Sarmiento CA, de Villiers A. Effects of different staining and washing procedures on the results of human sperm morphology evaluation by manual and computerised methods. *Andrologia* 1997;29:1-7.
14. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:112
15. Mortimer D, Templeton AA, Lenton EA, Coleman RA. Influence of abstinence and ejaculation-to-analysis delay on semen analysis parameters of suspected infertile men. *Arch Androl* 1982;8:251-6.
16. www.medicaltechnologyavenue.blogspot.com
17. Hoogendijk CF, Kruger TF, Menkveld R. Spermatozonun Anatomisi ve Moleküler Morfolojisi. Erkek infertilitesi Teşhis ve Tedavi Kitabı Editörler: Oehninger SC, Kruger TF. Çeviri editörü: Kilciler M. Habitat Yayıncılık, İstanbul. 2010;1-8.
18. Orhon E. Sperm Morfoloji Atlası. Türkiye infertilite vakfı yayınları 1995;17-29.
19. Sripada S, Townend J, Campbell D, Murdoch L, Mathers E, Bhattacharya S. Relationship between semen parameters and spontaneous pregnancy. *Fertil Steril* 2010;94:624-30.
20. Aitken RJ, Best FS, Richardson DW, Djahanbakhch O, Mortimer D, Templeton AA, Lees MM. An analysis of sperm function in cases of unexplained infertility: conventional criteria, movement characteristics, and fertilizing capacity. *Fertil Steril* 1982;38:212-21.
21. Wichmann L, Isola J, Tuohimaa P. Prognostic variables in predicting pregnancy. A prospective follow up study of 907 couples with an infertility problem. *Hum Reprod* 1994;9:1102-8.
22. Bostofte E, Serup J, Rebbe H. Relation between morphologically abnormal spermatozoa and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. *Int J Androl* 1982;5:379-86.
23. Van Zyl JA, Kotze TJ, Menkveld R. The predictive value of spermatozoa morphology in naturel fertilization. In Acosta AA, Swanson RJ, Ackerman SB (eds). *Human spermatozoa in assisted reproduction*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990;319-24.
24. Sofikitis NV, Miyagawa I, Zavos PM, Toda T, Iino A, Terakawa N. Confocal scanning laser microscopy of morphometric human sperm parameters: correlation with acrosin profiles and fertilizing capacity. *Fertil Steril* 1994;62:376-86.
25. Haidl G, Schill WB. Sperm morphology in fertile men. *Arch Androl* 1993;31:153-7.
26. van der Merwe FH, Kruger TF, Oehninger SC, Lombard CJ. The use of semen parameters to identify the subfertile male in the general population. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:86-91.
27. Ambe AK, Mondragon EC, Gonzales SE. Impact of spermatozoid head anomalies as predictor factor of non-determined infertility. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:151-5.
28. Kùpker W, Schulze W, Diedrich K. Ultrastructure of gametes and intracytoplasmic sperm injection: the significance of sperm morphology. *Hum Reprod* 1998;13:99-106.
29. Schirren JM. Critical remarks on the acquisition and evaluation of the spermogram-comparison of two andrological multiclinical trials carried through in 1970 and 1971. *Methods Inf Med* 1973;12:230-4.
30. Banker MR, Patel PM, Joshi BV, Shah PB, Goyal R. Successful pregnancies and a live birth after intracytoplasmic sperm injection in globozoospermia. *J Hum Reprod Sci* 2009;2:81-2.
31. Flörke-Gerloff S, Töpfer-Petersen E, Müller-Esterl W, Mansouri A, Schatz R, et al. Biochemical and genetic investigation of round-headed spermatozoa in infertile men including two brothers and their father. *Andrologia* 1984;16:187-202.
32. Kullander S, Rausing A. On round-headed human spermatozoa. *Int J Fertil* 1975;20:33-40.
33. Kilani Z, Ismail R, Ghunaim S, Mohamed H, Hughes D, Brewis I et al. Evaluation and treatment of familial globozoospermia in five brothers. *Fertil Steril* 2004;82:1436-9.
34. Kang-Decker N, Mantchev GT, Juneja SC, McNiven MA, van Deursen JM. Lack of acrosome formation in Hrb-deficient mice. *Science* 2001;294:1531-3.
35. Yao GM, Chen GA. Progress on Y chromosome microdeletions and male infertility. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2002;8:445
36. Dam AH, Koscinski I, Kremer JA, Moutou C, Jaeger AS, Oudakker AR et al. Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2007;81:813-20.
37. Dam AH, Ramos L, Dijkman HB, Woestenenk R, Robben H, van den Hoven L et al. Morphology of Partial Globozoospermia. *J Androl* 2011;32:199-206.
38. Taşdemir I, Taşdemir M, Tavukçuoğlu S, Kahraman S, Biberolu K. Effect of abnormal sperm head morphology on the outcome of intracytoplasmic sperm injection in humans. *Hum Reprod* 1997;12:1214-7.
39. Fetic S, Yeung CH, Sonntag B, Nieschlag E, Cooper TG. Relationship of cytoplasmic droplets to motility, migration in mucus, and volume regulation of human spermatozoa. *J Androl* 2006;27:294-301.
40. Rawe VY, Olmedo SB, Benmusa A, Shiigi SM, Chemes HE, Sutovsky P. Sperm ubiquitination in patients with dysplasia of the fibrous sheath. *Hum Reprod* 2002;17:2119-27.
41. Bisson JP, Leonard C, David G. Familial character of some morphological abnormalities of spermatozoa (author's transl). *Arch Anat Cytol Pathol* 1979;27:230-3.
42. Chemes HE, Carizza C, Scarinci F, Brugo S, Neuspiller N, Schwarsztein L. Lack of a head in human spermatozoa from sterile patients: a syndrome associated with impaired fertilization. *Fertil Steril* 1987;47:310-6.
43. Kahraman S, Akarsu C, Cengiz G, Dirican K, Sözen E, Can B et al. Fertility of ejaculated and testicular megalohed spermatozoa with intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999;14:726-30.
44. Guichaoua MR, Mercier G, Geoffroy-Siraudin C, Paulmyer-Lacroix O, Lanteaume A, Metzler-Guillemain C et al. Macrocephalic spermatozoa. What would be the impact on reproduction?. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:703-11.
45. Baccetti B, Burrini AG, Capitani S, Collodel G, Moretti E, Piomboni P et al. Notulae seminologicae. 2. The 'short tail' and 'stump' defect in human spermatozoa. *Andrologia* 1993;25:331-5.
46. Stalf T, Sánchez R, Köhn FM, Schalles U, Kleinstein J, Hinz V et al. Pregnancy and birth after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa from a patient with tail stump syndrome. *Hum Reprod* 1995;10:2112-4.

47. D. Escalier and G. David. Pathology of the cytoskeleton of the human sperm flagellum: axonemal and peri-axonemal anomalies. *Biology of the Cell* 1984;50:37-52.
48. Comhaire F, Depypere H, Millingos S. Statement on intrauterine insemination. *Int J Androl* 1995;18:76-7.
49. Toner JP, Mossad H, Grow DR, Morshedi M, Swanson RJ, Oehninger S. Value of sperm morphology assessed by strict criteria for prediction of the outcome of artificial (intrauterine) insemination. *Andrologia* 1995;27:143-8.
50. Burr RW, Siegberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Matthews CD. The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996;65:127-32.
51. Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod* 1995;10:90-102.
52. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC et al. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl* 2002;25:T277-80.
53. K pker W, al-Hasani S, Schulze W, K hnel W, Schill T, Felberbaum R et al. Morphology in intracytoplasmic sperm injection: preliminary results. *J Assist Reprod Genet* 1995;12:620-6.
54. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Amin YM, Ramzi AM. The effect of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1995;64:982-6.
55. Nagy ZP, Liu J, Joris H, Bocken G, Desmet B, Van Ranst H et al. The influence of the site of sperm deposition and mode of oolemma breakage at intracytoplasmic sperm injection on fertilization and embryo development rates. *Hum Reprod* 1995; 10: 3171-7.
56. Svalander P, Jakobsson AH, Forsberg AS, Bengtsson AC, Wikland M. The outcome of intracytoplasmic sperm injection is unrelated to 'strict criteria' sperm morphology. *Hum Reprod* 1996;11:1019-22.
57. McKenzie LJ, Kovanci E, Amato P, Cisneros P, Lamb D, Carson SA. Pregnancy outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with profound teratospermia. *Fertil Steril* 2004;82:847-9.
58. Guven S, Gunalp GS, Tekin Y. Factors influencing pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *J Reprod Med* 2008;53:257-65.
59. Rybouchkin A, Van Der Elst J, De Sutter P, Dhont M. "Globe-headed spermatozoa" and ICSI. *Fertil Steril* 1998;69:361-2.
60. Battaglia DE, Koehler JK, Klein NA, Tucker MJ. Failure of oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection using round-headed sperm. *Fertil Steril* 1997;68:118-22.