

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON (IUI) UYGULANAN
HASTALARDA, 2010 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO)
KRİTERLERİ'NE GÖRE, SPERM PARAMETRELERİNİN
GEBELİK ORANLARINA ETKİLERİ**

DR. TUĞBA SEKMENLİ TURSUN

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2013

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN İNSEMINASYON(IUD) UYGULANAN
HASTALARDA, 2010 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO)
KRİTERLERİ'NE GÖRE, SPERM PARAMETRELERİNİN
GEBELİK ORANLARINA ETKİLERİ**

DR.TUĞBA SEKMENLİ TURSUN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN PROF. DR. HÜSEYİN GÖRKEMLİ

KONYA 2013

TEŞEKKÜR

Asistanı olmaktan onur duyduğum ve uzmanlık eğitimim boyunca yalnız tezimle ilgili değil her konuda insanüstü özverisini, bilgisini ve desteğini esirgemeyen değerli hocam sayın Prof.Dr.Hüseyin Görkemli'ye; bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını daima hissettiğim, mesleğimi sevmemde büyük paya sahip sayın Prof.Dr.Ali Acar'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalışma fırsatını yakalamanın bizim için bir şans olduğunu düşündüğüm , cerrahimin gelişmesinde büyük emekleri olan, saygıyla anıcağım hocalarım Prof.Dr.Mehmet Çolakoğlu'na, Doç.Dr.Kazım Gezginç'e, Doç.Dr.Osman Balcı'ya, Doç.Dr.Harun Toy'a, Yard.Doç.Dr.Rengin Karataylı'ya içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimle ilgili özverili çalışmalarından ve yardımlarından dolayı Prof.Dr.Selçuk Duman ve Prof.Dr.Murad Aktan hocalarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca emek ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme, her türlü zorlukta yanımda olduğunu hissettiren ve beni ihtisasımla paylaşmak zorunda kalan sevgili eşim Dr.Yaşar Tursun'a ve benimle birlikte ders çalışan minik kızım Zeynep'e , gösterdikleri sabırdan dolayı içten teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2013

DR.TUĞBA SEKMENLİ TURSUN

ÖZET

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON(IUI) UYGULANAN HASTALARDA, 2010 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) KRİTERLERİ'NE GÖRE, SPERM PARAMETRELERİNİN GEBELİK ORANLARINA ETKİLERİ TUĞBA SEKMENLİ TURSUN, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2013

Amaç: Çalışmamızda sperm parametrelerinden morfoloji ve hareketli sperm sayısının birlikte ele alınarak, 2010 WHO(Dünya Sağlık Örgütü) Kriterleri'ne göre değerlendirip optimal sperm parametrelerini elde etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda IUI sikluslarını ilk önce TPMSS'na göre <1milyon ve \geq 1milyon olarak iki gruba ayırıp progresif motilite gösteren sperm sayısı ile gebelik oranlarını karşılaştırdık. Daha sonra morfolojiye göre de $<4\%$ ve $\geq 4\%$ olmak üzere 2 ayrı grup oluşturuldu. Morfoloji ile gebelik oranlarını karşılaştırdık. Son olarakta her iki parametreyi birlikte değerlendirerek siklusları dört alt gruba ayırıp gebelik oranlarını karşılaştırdık. Çalışmamızın kurgusu prospektif olup, gruplar ve alt gruplar arasındaki sonuçların kıyaslanmasında χ^2 testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: İnfertilite ve Tüp Bebek Ünitemize başvuran, IUI uygulanan 50 hastada sperm parametrelerinin (morfoloji, TPMSS) ve bazı değişkenlerin(kadın yaşı, infertilite süresi, FSH değeri, primer ve sekonder infertilite) gebelik oranlarına etkilerini prospektif olarak inceledik. Sperm morfolojisi ile gebelik oranları arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi($p:0.409$, $p>0.05$). TPMSS>1 milyon olan hasta popülasyonunda, istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek gebelik oranları elde edildi($p:0.04$, $p<0.05$). Morfoloji ve TPMSS birlikte ele alındığında alt gruplar arasında gebelik oranları bakımından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi($p:0.149$, $p>0.05$). Yaşa bağlı gebelik oranlarında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi($p:0.383$, $p>0.05$). Yaş, infertilite süresi ve FSH değerleri açısından değerlendirildiğinde, gruplar ve alt gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi($p:0.102$, $p:0.795$, $p:0.061$, $p>0.05$).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada IUI uygulanan hastalarda gebelik oranlarının sperm parametrelerinden morfolojiyle korelasyon göstermediği ancak TPMSS >1 milyon olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek gebelik oranları elde edildiği sonucuna ulaştık.

Anahtar Kelimeler: IUI, gebelik, spermiogram.

ABSTRACT

EFFECTS OF SPERM PARAMETERS TO FERTILITY FOR INTRAUTERIN INSEMINATION PATIENTS ACCORDING TO WORLD HEALTH ORGANISATION 2010 CRITERIAS

TUĞBA SEKMENLİ TURSUN, RESIDENCY DISSERTATION, KONYA, 2013

Aim: To evaluate sperm parameters as morphology of sperms in conjunction with number of motile sperms, according to 2010 World Health Organization (WHO) criteria's and to obtain optimal sperm parameters .

Material and Method: First we divided cases in to 2 groups according to TPMSS - less than 1 million-greater than 1million- and compared number of progressively motile sperms and fertility ratio. Than we constitute two groups according to morphology as less than 4% - greater than 4%. We compared morphology and fertility ratio. The setup of the study is prospective and χ^2 test was used to compare the results of groups and subgroups. Statistical significance is defined as $p < 0.05$.

Findings: We have examined prospectively 50 IntraUterin Insemination (IUI) cases for sperm parameters (morphology, TPMSS) and effects of some variables (woman age, infertility duration FSH value, primary and secondary infertility) to pregnancy ratio. There was no statistically significant difference between pregnancy ratio and sperm morphology ($p:0.409$, $p > 0.05$) The pregnancy ratio for the patient population with TPMSS > 1 million was more than another and this was statistically significant ($p:0.04$, $p < 0.05$). There was no significant fertility difference among subgroups for Morphology and TPMSS as these 2 parameters studied in conjunction ($p:0.149$, $p > 0.05$). There was no significant difference according to age related pregnancy ratio. ($p:0.383$, $p > 0.05$). There was no significant statistical differences among groups and subgroups for scales of infertility duration, FSH value and woman age ($p:0.102$, $p:0.795$, $p:0.061$, $p > 0.05$).

Results: Our study shows that pregnancy ratio has no correlation with sperm morphology -as sperm parameter- for patients that IUI was applied. For the group with TPMSS > 1 million, fertility ratio was higher and this was statistically significant.

Key words: IUI, Fertility, Spermogram.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
TABLOLAR,ŞEKİLLER, RESİMLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. MATERYAL VE METOD.....	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR.....	43

#

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Semen analizi için en düşük referans değerler (5. persentil ve %95 güvenlik aralıkları).

Tablo 2.2. WHO' ya göre sperm morfolojisi için referans değerler.

Tablo 2.3. Gerekli semen dilüsyonunun nasıl yapılacağı, sayma kamarası ve değerlendirilecek alanlar.

Tablo 2.4. WHO 'nun iki farklı edisyonunda sperm motilitesi için kullanılan referans değerler.

Tablo 4. 1. IUI uygulanan hastalarda gebe olan ve olmayan grupların yaş istatistikleri.

Tablo 4.2. Primer ve sekonder infertil hastaların gebelik oranları.

Tablo 4.3. TPMSS \geq 1 milyon ve <1 milyon olan grupların demografik analizi.

Tablo 4.4. Normal morfolojideki sperm oranı \geq %4 ve <%4 olan grupların demografik analizi.

Tablo 4.5. TPMSS \geq 1 milyon ve < 1 milyon olan grupların gebelik oranları.

Tablo 4.6. Morfolojiye göre gebelik oranları.

Tablo 4.7. TPMSS ve morfolojiye göre grupların demografik analizi.

Tablo 4.8. TPMSS ve morfolojiye göre IUI sonuçları.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Geliştirilmiş Neubauer hemositometresi.

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2. 1. Aglutine olmuş sperm hücreleri

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

WHO	Dünya Sağlık Örgütü
IVF	İnvitro fertilizasyon
ICSI	İntrasellüler sperm enjeksiyonu
IUI	İntrauterin inseminasyon
DNA	Deoksiribonükleik asit
PR	Progresif Motilite
NP	Non-Progresif Motilite
IM	İmmotilite
MAR	Mixed antiglobulin reaction testi
CASA	Computer-aided sperm analysis
LH	Luteinize edici hormon
TRUS	Transrektal Ultrasonografi
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
HCG	koriyonik gonadotropin
hMG	human menapozal gonadotropin
GH	Büyüme Hormonu
ART	Yardımcı Üreme Teknikleri
MESA	Mikro Epididmal Sperm Aspirasyonu
PESA	Percutan Sperm Aspirasyonu
TESA	Testiküler Sperm Aspirasyonu
TESE	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
cAMP	Siklik adenozin mono fosfat
OPU	Oosit pick up
HZA	Hemi Zona Assay
HOST	Hypo Osmotic Swelling Test
SPA	Sperm Penetration Assay
MEUSC	Sperm morfolojisi
ICI	Intraservikal inseminasyon
IPI	Intraperitoneal inseminasyon
OAT	Oligoastenoteratospermi
FSH	Folikül stimulan hormon
YÜT	Yardımcı üreme teknikleri
E2	Ostradiol
GAST	GnRH analogu stimülasyon testi
KOH	Kontrollü ovaryal hiperstimülasyon
USG	Ultrasonografi
PRL	Prolaktin
KS	Klomifen sitrat
OHSS	Overyal hiperstimülasyon sendromu
HCG	Human korionik gonadotropin
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
TPMSS	Total Progresif Motil Sperm Sayısı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin inseminasyon infertilite kliniklerinde uygulamasının kolay olması, morbidite oranlarının diğer tekniklere göre daha düşük olması ve maliyetinin düşük olması nedeniyle diğer yardımcı üreme tekniklerine oranla daha çok tercih edilmektedir.

İntrauterin inseminasyon uygulanan hasta grubu genel olarak servikal faktör, ovulatuvar disfonksiyon, erkek subfertilitesi ve açıklanamayan infertilite hastalarından oluşmaktadır.

Yapılan çalışmalarda farklı ve çelişkili sonuçların ortaya çıkması; hasta seçim kriterlerinin farklı olması, ovarian stimülasyon metodu, sperm hazırlama tekniği ve uygulanan siklus sayısına bağlanmakta, gebelik oranlarını değerlendirme de hareketli sperm sayısı göz ardı edilmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız morfoloji ve hareketli sperm sayısının birlikte ele alınarak, 2010 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Kriterleri'ne göre değerlendirilip optimal sperm parametrelerinin tespit edilmesidir. Böylelikle birçok infertilite hastası intrauterin inseminasyonda yüksek gebelik şansına sahip ise İn vitro fertilizasyon (IVF) ve İntrasellüler sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi tedavi yöntemlerine alınıp gereksiz yere daha pahalı, daha girişimsel ve morbiditesi daha yüksek olan yardımcı üreme tekniklerine maruz kalmasını veya intrauterin inseminasyonda düşük gebelik şansına sahip ise de gereksiz yere inseminasyon ile zaman kaybına, morbidite riskine maruz kalmasını önlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, bir yıl süresince herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadan, düzenli cinsel ilişkiye rağmen, gebe kalamama olarak tanımlanmaktadır. Genç sağlıklı çiftlerin %85-90'ı birinci yılın sonunda gebe kalabilmektedir. Yani infertilite toplumun %10-15'ni ilgilendiren bir problemdir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda artma, evlilik zamanının geciktirilmesi, doğum kontrol yöntemlerinin yaygınlaşması ve sosyoekonomik şartlardaki değişiklikler, gebe kalma yaşının geciktirilmesine neden olmaktadır. Tüm bu nedenlere bağlı olarak infertilite insidansı giderek artmaktadır.

Yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşmasıyla çocuk sahibi olması olanaksız görülen birçok çiftte başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yardımcı üreme tekniklerinin başarısı o teknik için uygun hasta seçimi ve yeterli oosit gelişimine bağlıdır. İntrauterin inseminasyon infertilite kliniklerinde yaygın olarak kullanılan popüler bir tedavi yöntemidir. Basit olması, uygulamasının kolay olması, pahalı olmaması ve morbidite oranlarının da diğer yardımcı üreme tekniklerine göre oldukça düşük olması intrauterin inseminasyonun üstünlükleri arasında yer almaktadır. İntrauterin inseminasyonun hasta grubu genel olarak servikal faktör, erkek subfertilitesi, açıklanamayan infertilite ve hafif şiddette endometriosis hastalarından oluşmaktadır.

Çiftler, gebelik için belli bir süreye gereksinim olduğunu bilmelidirler. Normalde her ovulatuvar siklуста yalnızca %25 gebelik şansı vardır. Bu şans 3 ayda %57, 6 ayda %72, 12 ayda %85 ve 24 ayda %93 olarak kabul edilmektedir.

Tüm dünyada yaklaşık 72.4 milyon çift infertilite sorunu yaşamaktadır (1). Prevalansı değişmekle birlikte gelişmekte olan ülkelerde daha yaygındır. İnfertilite problemi, çiftler için zaman zaman depresyon ve sosyal izolasyona kadar varabilen psikolojik sorunlara neden olabilmektedir. İntrauterin inseminasyon (IUI) infertilite tedavisinde öteden beri uygulanmakta olan tedavi seçeneklerindedir. Günümüzde yardımcı üreme teknikleri kategorisine alınmamakla birlikte en sıklıkla uygulanan yöntemlerden biridir (2).

İnfertilitede tek başına erkek faktörü %30, hem erkek hem kadın faktörü kombine %20, yalnız kadın faktörü ise %50 olarak sorumludur (3).

Erkek faktörünün değerlendirilmesi belirli bir sıra içinde yapılmalıdır. Anamnez, fizik muayene, laboratuvar, radyolojik bakı bu aşamaları oluşturmaktadır.

Laboratuvar aşamasında spermiogram, hormon profili ve genetik değerlendirme yapılmalıdır.

Semeni değerlendirmede WHO'nün insan semeni değerlendirilmesi ile ilgili ilk kitabı 1980 yılında yayımlanmıştır. İlk kitabın amacı, insan semeninin değerlendirilmesi ve uygulanacak prosedürlerin giderek artan standardizasyon gereksinimi idi. En son 2010 yılında 5.edisyon olarak güncellenmiştir. Diğer edisyonlardan farklı olarak daha fazla detaya ve açıklamaya yer verilmiştir.

Diğer edisyonlardan farkları;

- Sperm sayılarının hesaplanmasında her alanda 200 sperm sayımının önemi vurgulanmıştır.
- Sperm motilitesi değerlendirilmesinde, a,b,c ve d kategorizasyonu yerine, progresif motil, non progresif motil ve immotil kategorileri kabul edilmiştir.
- Sperm morfoloji değerlendirilmesinde, strikt kriterler ile, bilgisayar destekli morfoloji değerlendirmeleriesas alınmıştır.
- Editöryal komitenin en önemli görüşlerinden biri, ejakülat başına total sperm sayısının, testiküler fonksiyonu göstermekte, sperm konsantrasyonundan daha iyi bir gösterge olduğuna karar vermeleri olmuştur.
- Azosperminin değerlendirilmesinde, fikse edilmiş ve santrifüje edilmemiş örneklerin değerlendirilmesi esas alınmıştır.
- Referans değerleri ve limitleri yeniden ele alınmıştır. 12 ay ve daha kısa sürede gebelik elde edebilen erkeklerin semen kaliteleri normal referans değerleri olarak kabul edilmiştir.

ERKEK İNFERTİLİTESİ

Erkek faktörünün değerlendirilmesi belirli bir sıraya göre yapılmalıdır. Bu sıralama aşağıdaki gibi olmalıdır.

- Hastanın Anamnezi
- Hastanın Fizik Muayenesi
- Laboratuvar Değerlendirme
- Radyolojik Değerlendirme

➤ **Hastanın Anamnezi:**

Hastadan alınacak öykü özellikle bazı konuları içerecek şekilde olmalıdır. Kişinin çocukluk döneminde geçirmiş olduğu hastalıklar ve cerrahi girişimler önemlidir. Tek taraflı veya iki taraflı inmemiş testisin varlığı ve buna bağlı medikal veya cerrahi tedavinin zamanlaması ileri yaşlarda semen parametrelerini etkileyebilecek faktörlerdendir. Geçirilen sistemik çocukluk hastalıkları, üriner sisteme ait cerrahi operasyonlar, adolesan çağda

kabakulak geçirme ve testisin etkilenme durumu, bakteriyel orşitler, testis travmaları, testis torsiyonları ve tümörleri, herni tamir ameliyatları, kemoterapi ve radyoterapiye maruz kalmaları fertilitayı etkileyen klinik durumlardır.

Kişinin seksüel öyküsü de önemlidir. Puberteye ulaşma yaşı, sekonder seks karakterleri, hipogonadizm varlığı, seksüel yolla bulaşan hastalık öyküsü, hastanın evlilik öncesi ve sonrasında ki cinsel fonksiyonları, ejakülat varlığı ve miktarı, koku alma fonksiyonları(Kalman'n's Sendromu) sorgulanmalıdır. Kişinin evlilik yaşantısı içinde infertilitenin primer mi yoksa sekonder mi olduğu irdelenmelidir. Ayrıca erkek kontrasepsiyon yöntemlerinden herhangi birini uygulayıp uygulamadığının tesbiti yapılmalıdır. Hastanın halen kullanmakta olduğu ilaç tedavisi veya destek ilaç tedavisi var mı öğrenilmelidir. Anabolizan steroidler, antibiyotik kullanımı, kemoterapötik ilaç, alfa-adrenerjik reseptör blokerleri, simetidin, gonadotoksik ajanlara maruziyet var mı bilinmelidir.

➤ **Fizik Muayene:**

İnfertil erkeğin fizik bakısı iki temel konuyu içermelidir.

- ✓ Genel vücut bakısı
- ✓ Ürogenital bakı

Genel vücut bakısında; sekonder seks karakterleri, jinekomasti varlığı, tiroid muayenesi özenli bir şekilde gözden geçirilir.

Ürogenital bakıda; penis ve skrotal içeriğe dahil olan testisler (hacim, kıvam, yerleşim yeri, varikosel varlığı) ve alt abdomende cerrahi insizyon izlerinin varlığı muayene edilmelidir.

➤ **Laboratuvar Değerlendirmesi:**

Bir algoritma düzeni içinde yapılmalıdır.

- a) Spermiogram
- b) Hormon Analizi
- c) Genetik Değerlendirme

a)Spermiogram:

Erkek infertilitesinde ilk yapılması gereken temel laboratuvar muayenesidir. Noninvazivdir. Spermiogram sonucuna göre gerekirse ileri düzey diğer laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Ejakülat muayenesi için, 2-3 günlük cinsel ilişkisiz bir süreye

ihtiyaç vardır. Ejakulat ya laboratuvarın olduğu birimdeki özel bir odada veya 30 dakika içinde laboratuvara ulaştırılabilecek bir mekanda elde edilmelidir. Spermioqram manuel olarak veya bilgisayar yardımıyla semen analiz cihazı kullanılarak yapılır. 2010 WHO spermioqram parametrelerinin güncellenmiş şekli Tablo 2.1’de verilmiştir(4).

Parametreler	En düşükreferans değeri
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (10^6)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10^6 / ml)	15 (12-16)
Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
Progressive motilite (PR, %)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3.0-4.0)
Ph	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit (10^6 per ml)	<1.0
MAR testi (%)	<50
Immunobead testi (%)	<50
Seminal çinko (μ mol/ejakulat)	>2.4
Seminal fruktoz (μ mol/ejakulat)	>13
Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakulat)	>20

Tablo 2.1. Semen analizi için en düşük referans değerler (5. persentil ve %95 güvenlik aralıkları).

➤ **Örnek toplanması**

Örnekler, 2-7 günlük cinsel abstinens ile alınmalıdır. Örnek alınırken, abstinens süresi ve örnek alındıktan itibaren semen analizi yapılana kadar geçen süre kaydedilmelidir. Alınan örnek, 37°C de saklanmalıdır.

➤ **Semen volümü**

Semen volümünün çok net ölçümü, semen değerlendirilmesinde hayati değer taşır. Total sperm sayısının ve non-sperm hücrelerin doğru hesaplanmasını sağlar.

Semen örneğinin bir pipet veya şırınga ile aspire edilerek, bir ölçüm kabının içine konması önerilmez, çünkü böyle bir yöntemle örneğin tümünü almak mümkün değildir. Böyle bir yöntemle olabilecek volüm kaybı, 0.3-0.9 ml arasında olabilir.

➤ **Sperm Canlılığı**

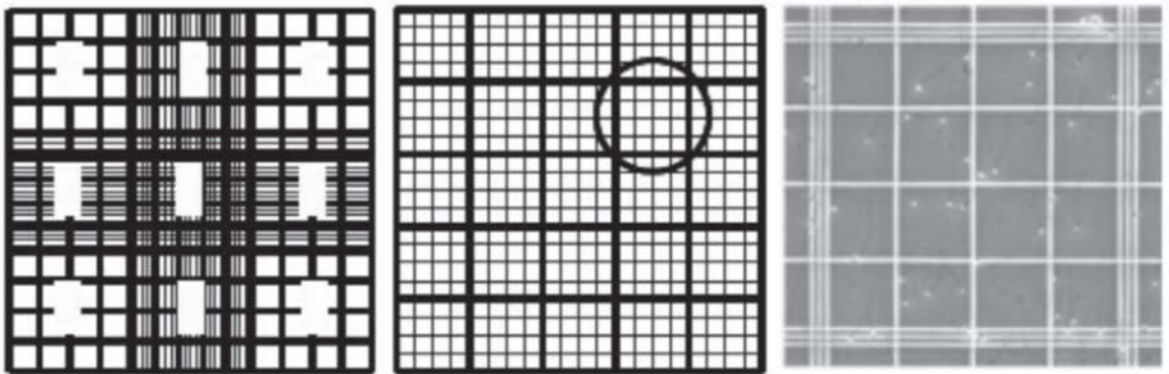
Sperm canlılığı hücre membranı bütünlüğünün değerlendirilmesi esasına dayanır ve progresif hareketli sperm oranının %40'dan az olduğu durumlarda özellikle önemlidir. Aynı zamanda bu testle hareketlilik değerlendirmesinin doğru yapıp yapılmadığı da kontrol edilebilir. Canlı olmayan hücrelerin sayısı hareketsiz olan spermilerin sayısını aşmamalıdır. Normalde canlı hücrelerin sayısı motil hücrelerden fazladır. Canlı spermilerin oranı boya eksklüzyonu ya da hipoozmotik şişme yöntemleri ile hücre zarı sağlam olanların değerlendirilmesi ile hesaplanabilir. Boya eksklüzyonu metodu ölü hücrelerde hasarlanan plazma zarının bazı boyaları alması prensibine dayanır. Bu yöntem eosin nigrosin veya sadece eosin boyaları kullanılarak yapılabilir. Hipoozmotik şişme ise sadece sağlam membranı olan hücrelerin hipotonik solüsyonlarda şişmesi prensibine dayanır. Isı değişikliği ve dehidratasyonun sperm canlılığı üzerine olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla likefaksiyondan sonraki 30 dakikada ya da ejakülasyondan sonraki ilk bir saat içinde canlılık değerlendirilmelidir.

Hareketsiz spermilerin canlı olup olmadıkları klinik açıdan önemlidir. Canlılık değerlendirmesinin sonuçları aynı semen örneğinin hareketlilik sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir. Canlı ama hareketsiz hücrelerin büyük oranda bulunması kuyruktaki yapısal defektlerin göstergesi olabilir(5). Hem hareketsiz hem de ölü hücrelerin (nekrozoospermi) yüksek oranda bulunması ise epididimal bir patolojinin göstergesi olabilir(6,7). Sperm canlılığı için en düşük referans değer %58'dir. Normalde sperm plazma membranı içine geçmeyen boyalar kullanılır. Membran geçirgenliği olmayan boyaların, ölü spermilerdeki hasarlanmış plazma membranlarından içeri girmesi ve hücreyi boyaması özelliğinden yararlanır. Eosin-nigrosin, nigrosin, hipo-osmotik şişme ile vitalite testi gibi vitalite testleri mevcuttur. Spermatozoanın boyanmasının uygun olmadığı durumlar için yararlıdır(ör: ICSI için spermatozoa seçimi).

➤ Sperm Sayımı

“Total sperm sayısı” ve “sperm konsantrasyonu” terimleri aynı değildir. Sperm konsantrasyonu her bir ünite semen volümü başına düşen sperm sayısını ifade ederken total sperm sayısı tüm ejakülattaki sperm sayısını ifade eder. Total sperm sayısı semen analizi sırasında hesaplanan sperm konsantrasyonundan elde edilir. Ejakülattaki total sperm sayısı ve sperm konsantrasyonu dölleme yeteneği, gebelik oluşumuna kadar geçen süre ve gebelik oranları ile ilişkilidir(8-12). Normal bir erkekte obstrüksiyon yoksa ve cinsel perhiz süresi çok uzun değilse total sperm sayısı testis volümü ile korelidir ve bu da testislerin sperm üretme yeteneğini ve yolun sağlamlığını gösterir(13, 14). Seminal vezikül ve prostat salgılarının miktarından etkilenebilen sperm konsantrasyonu ise fertilizasyon ve gebelik oranları ile ilişkilidir ancak testis fonksiyonunu değerlendirmek için özgün değildir(15). Sperm sayımı için 100 µm derinlikte hemositometre sayma kamaraları tavsiye edilmektedir. Spermilerin doğru bir şekilde sayılıp hesaplanabilmesi için semenin dilüe edilmesi gerekir. Ne kadar dilüe edileceği taze preparatta 200 veya 400 büyütmede görüntü alanı başına sayılan sperm hücresi sayısına göre belirlenebilir(Tablo 2.2). Örnekte mikroskopla hiç sperm görülmediyse yeni bir taze preparat hazırlanır. Yine sperm görülmezse azospermiden şüphelenilebilir. Örnek 3000 g’de 15 dakika santrifüj edilir ve sperm hücresi tespit edilirse kriptozoospermi, görülmezse azospermi denir.

Geliştirilmiş Neubauer hemositometresi 3x3 mm’lik iki ayrı sayım kamarası içerir. Sayım kamarası ile arasında 0.1mm’lik mesafe sağlayan özel kalınlıkta (0.44 mm) bir lamel kullanılır. Her bir kamara 1x1 mm’lik 9 kare içerir. 100 µm derinlikte bu karelerin her biri 100 nl’yi ifade eder. Bu karelerden 1, 3, 7 ve 9 numaralı olanlar 16 adet (6.25 nl), 2,4, 6 ve 8 numaralı olanlar 20 adet (5 nl) ve 5 numaralı kare ise 25 (4 nl) adet küçük kareden oluşmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Geliştirilmiş Neubauer hemositometresi.

Geliştirilmiş Neubauer hemositometresi ile sayım yaparken kabul edilebilir düşüklükte bir sayım hatasına ulaşabilmek için her birinde 200 sperm olan iki sayım yapılmalıdır. Sayım sonuçları arasındaki fark kabul edilebilir sınırlar üzerinde ise bu yanlış sayım, dilüsyon hatası veya spermilerin eşit dağılmamış olduğunun bir göstergesi olabilir. Yeniden dilüsyon hazırlanıp yeni sayım yapılmalıdır. Sperm konsantrasyonu hesaplaması sayım sonucu elde edilen sperm sayısının o spermilerin içinde bulunduğu volüme bölünmesi esasına dayanır ve “ $C = (N/n) \times (1/20) \times \text{dilüsyon faktörü}$ ” formülüyle hesaplanabilir (C: konsantrasyon, N: sperm sayısı, n: sayım yapılan kare sayısı).

Sperm konsantrasyonu için en düşük referans değer 15×10^6 /ml'dir. Total sperm sayısı ise sperm konsantrasyonunun tüm ejakülat volümüyle çarpılması sonucu hesaplanır ve en düşük referans değeri 39×10^6 dır.

➤ Sperm Morfolojisi

İnsan sperminin morfolojik değişkenliği, spermin morfolojik açıdan değerlendirmesini güçleştirmekle beraber özellikle postkoital mukustan olmak üzere kadın genital sisteminden ya da zona pellucida yüzeyinden elde edilen sperm gözlemleri normal bir sperm görünümünün tanımlanmasında yardımcı olmuştur(16-18). Normal formda görünen sperm hücrelerinin oranı ile fertilité sonuçları (gebelik oranları veya gebeliğe kadar geçensüre) arasında bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır(19-26).

Sperm morfolojik değerlendirmesi şu aşamalardan oluşur:

- Semen smear preparatlarının hazırlanması
- Preparatı havada kurutma, fiksasyon ve boyama
- Eğer uzun süre saklanacaksa lamın üzerini lamelle kapatma
- Parlak alan objektifi ile 1000 büyütmede immersiyonağı kullanarak preparatın incelenmesi
- Normal ve anormal formdaki spermeleri değerlendirebilmek için yaklaşık 200 spermin sayılması
- Sayım hatalarını azaltmak için iki kez sayım yapmak.

Sonuçlar karşılaştırıldığında kabul edilebilir fark varsa devam edilir ama öyle değilse yeniden sayım yapılmalıdır. Boyama yöntemi olarak Papanicolaou, Shorr ve Diff-Quick boyaması tavsiye edilen yöntemlerdir. Bu boyalarla baş akrozomal bölgede soluk mavi, post-akrozomal bölgede koyu mavi boyanır. Orta kısım bir miktar kırmızı boyanma gösterebilir. Kuyruk kısmı mavi ya da kırmızımsı boyanır. Sitoplazmik

artıklar genellikle başın arkasında ve orta kısımetrafında bulunur Papanicolaou boyası ile pembe veya kırmızı, Shorr boyası ile kırmızimsı-turuncu boyanır. Papanicolaou boyaması sperm ve diğer hücrelerin iyi boyanmasını sağlar. Shorr boyaması normal formlar için Papanicolaou boyamasına yakın sonuçlar verir. Klinik laboratuvarlarda özellikle aynı gün sonuç verilebilmesinden dolayı kullanışlı olan Diff-Quick boyaması zeminin çok fazla boyanmasından dolayı Papanicolaou boyaması kadar kaliteli sonuçlar vermeyebilir. Normal formlu sperm hücreleri için en düşük referans değeri %4'tür.

	Normal Morfoloji
WHO 1992	>%30
WHO 1999	<%15 ise IVF'de başarı düşüktür.
WHO 2010	≥%4

Tablo 2.2. WHO'ya göre sperm morfolojisi için referans değerler.

Sperm (her 200büyütmede)	Sperm (her 400 büyütmeye)	Gerekli dilüsyon	Semen (µl)	Fiksatif (µl)	Kamara	Sayılacak alanlar
>101	>404	1:20 (1 + 19)	50	950	Geliştirilmiş Neubauer	5, 4, 6
16–100	64–400	1:5 (1 + 4)	50	200	Geliştirilmiş Neubauer	5, 4, 6
2–15	8–60	1:2 (1 + 1)	50	50	Geliştirilmiş Neubauer	5, 4, 6
<2	<8	1:2 (1 + 1)	50	50	Geliştirilmiş Neubauer veya büyük volüm	9 karenin tamamı

Tablo 2.3. Gerekli semen dilüsyonunun nasıl yapılacağı, sayma kamarası ve değerlendirilecek alanlar.

İnsan spermatozoasının değişken morfolojisi, değerlendirmeyi güçleştirir. Ancak bu konuda yardımcı kriterler kullanılır; örneğin kadın genital traktusunun içine girebilen

spermatozoalar, postkoital endoservikal mukus içindeki spermatozoalar, zona pellucida yüzeyindeki spermatozoalar, fertilizasyon potansiyeli olan morfolojik olarak normal spermatozoaların tanımlanmasında yardımcı kriterler olarak kabul edilir.

Sperm morfolojisinde uygulanan belirli kesin kriterler (strict criteria), normal formların yüzdeleri ve fertilité değişkenleri, gebelik için geçen süre, in vivo ve invitro gebelik oranları, fertilité prognozu tayininde yararlıdır.

İnsan zona pellusidası da morfolojik olarak benzer spermatozoaları seçebilirse de, zona tarafından tercih edilen spermatozoalar, morfolojik olarak daha fazla çeşitlilik gösterir. Normal morfolojide spermde baş düzgün ve pürüzsüz, genel olarak oval şekildedir. Akrozomal bölge, başın %40-70'ni kapsayacak şekildedir. Akrozomal bölgede büyük vakuol olmamalı, postakrozomal bölgede hiç vakuol olmamalıdır. Spermin orta kısmı düzgün, ince ve sperm başı ile yaklaşık aynı uzunlukta olmalıdır. Kuyruk kısmı kendi üzerinde kıvrık olabilir, flagellar kırık göstergesi olarak sert açılanma olmamalıdır. Anormal spermatozoanın genel de fertilizasyon potansiyeli düşüktür. Morfolojik defektler, artmış deoksiribonükleik asit (DNA) fragmantasyonu, yapısal kromozomal aberasyonlar, immatür kromatin ve anöplöidi ile ilişkili bulunmuştur.

➤ **Sperm Motilitesi**

✓ **Progresif Motilite(PR):** Aktif hareketli, lineer ilerleyen veya geniş daire çizen, hareket hızı dikkate alınmayan spermlerdir.

✓ **Non-Progresif Motilite(NP):** Progresyon olmayan tüm diğer motilite paternleri olarak kabul edilir. Ör; küçük daireler çizerek ilerleyen, flagellar hareketin baş kısmını zorlukla hareket ettirebildiği veya hiçbir ilerleme olmaksızın sadece flagellar hareketin gözlenmesi.

✓ **İmmotilite(IM): Hareketsizlik**

Bir önceki WHO baskısında progressif hareketli spermler hızlı ileri hareketli ve yavaş ileri hareketli olarak sınıflandırılıyordu ancak bunun teknisyenler tarafından yanlışlık olmadan doğru bir şekilde hesaplanması zordur. Ayrıca sperm motilitesi tartışılırken total hareketliliğin mi yoksa progresif hareketliliğin mi olduğu belirtilmelidir. Önce progresif hareketli olanlar sonra nonprogresif hareketliler ve hareketsizler değerlendirilir. Total hareketlilik için en düşük referans değeri %40 iken bu değeri progresif hareketlilik için %32'dir.

WHO 1999			WHO 2010		
A. Hızlı ileri hareketli	≥%25	} ≥%50	İleri hareketli	≥%32	} ≥%40
B. Yavaş ileri hareketli	-		-	-	
C. Yerinde hareketli	-	-	Yerinde hareketli	-	
D. Hareketsiz	-	-	Hareketsiz	-	-

Tablo 2.4. WHO ‘nun iki farklı edisyonunda sperm motilitesi için kullanılan referans değerler

➤ **Semen pH**

Semen pH’ı, değişik aksesuar gland sekresyonlarının dengesini gösterir. Ör, alkali seminal veziküler sekresyon/ asit prostat sekresyonu.

➤ **Spermatozoa Agglutinasyonu**

Agglutinasyon varlığı, immünolojik infertilite varlığının yeterli bir göstergesi değildir. Spermiler bir epitelyal hücreye, debriye veya birbirleriyle agrege olmuş olabilirler(Resim 2.1).



Resim 2. 1. Aglutine olmuş sperm hücreleri

➤ **Spermatozoanın antikor ile kaplanması testi**

Sperm antikorlarının varlığı, mutlaka sperm agglutinasyonuna neden olmayabilir. Aynı zamanda, agglutinasyon varlığı da mutlaka sperm antikorlarının varlığını işaret etmez, başka nedenlerle de olabilir. Sperm antikorlarının varlığı, sperm oto-immünitesi tanısı için yeterli değildir. Sperm oto-immünitesi tanısı konabilmesi için, antikorların varlığının sperm fonksiyonlarını ciddi bir şekilde bozmuş olduğunun gösterilmesi gerekir. Bu, genellikle sperm-mukus penetrasyon testi ile yapılır. Antikorlar, zona bağlanması ve akrozom reaksiyonunu da bozar. Mixed antiglobulin reaction testi(MAR), direct immunobead test, indirect immunobead test sperm antikorları ile ilgili diğer testlerdir.

➤ **Bilgisayar Destekli Semen Analizi-Computer-aided sperm analysis(CASA)**

CASA, sperm motilitesi ve kinematik ölçülebilir. Bazıları sperm konsantrasyonu da hesaplayabilir. Bazılarında yarı otomatik morfoloji modülleri de bulunmaktadır. Floresan DNA boyaları ile CASA yöntemi, motil sperm konsantrasyonu ve motilite yüzdeleri oldukça doğru hesaplanabilir, ancak halen bu yöntemin çok daha iyileştirilmesi gerekmektedir.

➤ **Araştırma Konuları ve prosedürleri**

Son bilgiler, insan spermatozoasının fonksiyonel yeterliliğinde nükleer DNA paketlenmesi ve bütünlüğünün(integrite) önemine işaret etmektedir.Giderek artan

kanıtlar, spermatozoanın DNA bütünlüğü ve ve kromatin organizasyonunun fertilitite ile ilgisini ortaya koymaktadır(27-29).

➤ **Önemli terminolojik deyimler:**

-*normozoospermi*: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat.

-*oligozoospermi*: Referans değerlerden düşük sperm konsantrasyonu.

-*asthenozoospermi*: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer.

-*teratozoospermi*: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer.

-*oligoasthenoteratozoospermi*: Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder.

-*azoospermi*: Ejakülatta hiç spermatozoa olmaması.

-*aspermi*: Hiç ejakülat elde edilememesi.

b) Hormonal Değerlendirme:

Endokrinopati, erkek infertilitesinde nadir sebeplerden biridir. Şiddetli oligospermik (5 mil/ml) ve azospermik hastalarda hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Folikül Stimulan Hormon germ hücre kaybında yükseleceği için spermatogenik yetersizliklerde normale göre daha yüksek tespit edilir. Hipergonadotropik veya hipogonadotropik hipogonadizimli erkek hastaların değerlendirme profilinde Folikül stimulan hormon(FSH), Luteinize edici hormon(LH), testosteron, prolaktin, östrojen değerleri istenmelidir. Beden kitle indeksi yüksek olan hastalarda testosteron/estradiol oranına bakılmalıdır.

c) Genetik Değerlendirme:

Spermiogramda oligospermisi olan hastalarda (<10 mil/ml), karyotip analizi, 5 mil/ml'den az olan sperm konsantrasyonlarında Y kromozom mikrolelesyonları araştırılmalıdır(30-32). Genetik anomaliler; pretestiküler, testiküler, posttestiküler etyolojik faktörlerin nedeni olarak klinik tablolara yol açabilirler.

- **Pretestiküler grup içindeki genetik hastalıklar;** Kallmann's Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Beta Talasemi, Sickle cell anemi.
- **Testiküler grup içindeki genetik hastalıklar;** Klinefelter's Sendromu, XXY Sendromu, 46 XX Male Karyotip, Y Kromozom mikrolelesyonları, Noonan's Sendrom, Myotonik Distrofi.
- **Posttestiküler grup içinde;** Kistik fibrozis, Young's Sendrom, Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığıdır(33).

➤ **Radyolojik Değerlendirme:**

İnfertil erkekte radyolojik yöntemler, testiküler ve posttestiküler patolojileri açığa çıkartmak için kullanılır. Vazografi yapıp duktustaki tıkanıklığın seviyesi belirlenebilir. Obstriktif azospermi düşünülen hastalarda yapılmalıdır(34).

Transrektal Ultrasonografi(TRUS) ile prostatın, vezikula seminalislerin ve ejakulatuvar kanalların anatomik yapısı değerlendirilir. İntraprostatik kistlerin varlığı, vezikula seminalislerin boyut ölçümü ve aspirasyon yapılarak sperm varlığı araştırılır. Skrotal Ultrasonografi testis ve epididimis anatomisi hakkında detaylı bilgi sunar.

Doppler Ultrasonografi ile varikozel tanısı konulur. Unutulmaması gerekli olan konu genital muayenede normal testis hacmine sahip olan infertillerde varikozel tanısı için ultrason tetkikine gerek olmadığıdır. Varikozel tanısı fizik muayene ile olmalıdır.

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE TEDAVİ

1. Medikal Tedavi,

2. Yardımcı Üreme Teknikleri,

3. Cerrahi Tedavi.

1. Medikal Tedavi:

Erkek infertilitesine yol açan nedenler arasında birçok faktör yer almaktadır. Olguların büyük çoğunluğunda sorunlara tanı konulabilir ve cerrahi dışı spesifik yöntemlerle tedavi edilebilir. Erkek faktörlü infertilitenin tedavisinde aşağıda belirtilen durumlar varlığında medikal tedavinin yeri vardır.

- **Endokrin bozukluklar:**
- **Lökospermi**
- **İmmünolojik infertilite**
- **Gonadotoksinler**

- **Endokrin bozukluklar:**
- **Hipogonadotropik hipogonadizm**
- **Hiperprolaktinemi**
- **Konjenital Adrenal Hiperplazi**

- **Anabolik steroid kullanımı**
- **Hipotroidizm**
- **Hipogonadizm**

- **Lökospermi:**

Semende yüksek konsantrasyonda lökositin görülmesi erkek üreme sisteminde inflamasyonuna da infeksiyonun olduğunu gösterir. Erkek infertil hastaların %10-20'sinde lökospermi izlenmektedir. Bu hastaların çoğu asemptomatiktir. Genital sistem enfeksiyonuna ait semptomu olan olguların değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavida etkekene yönelik antibiyoterapi uygulanır.

- **İmmunolojik İnfertilite:**

Antisperm antikolar erkek infertilitesinin %3-7'sinde infertilite nedeni olarak görülürler. Sperm immünizasyonu gelişen erkeklerin çoğunda sperm analizi normal olmasına karşın spontan sperm aglütinasyonu ve motilite azlığı gibi durumlarda antisperm antikoların varlığı akla gelmelidir. İmmunolojik infertilitenin tedavisinde en çok başvurulan yöntem düşük doz sistemik kortikosteroidlerle yapılan immüsupresyondur.

- **Gonadotoksinler:**

Meslek nedeniyle gonadotoksinlerin etkisinde kaldığında üreme ile ilgili bozukluklar olması söz konusudur. Ağır metallere özellikle kurşun ve manganeze maruz kalma sperm kalitesini ve dansitesinin düşürür. Endüstriyel ve tarımsal gonadotoksinlere maruz kalmanın en aza indirgenmesiyle infertilite riski azaltılabilir.

Erkek infertilitesinin spesifik tedavi edilebilir sebeplerinin nadir olması(hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi vb.) amprik medikal tedavinin günümüzde sıkça kullanılmasına neden olmuştur. Literatürde amprik tedavi gerektiren erkek infertilite oranı ortalama %25 olarak verilmektedir(35,36). Amprik tedavi hormonal ve nonhormonal olarak ikiye ayrılır:

Hormonal Tedavi:

➤ **GnRH Tedavisi:**

Eksojen gonadotropik releasing hormon (GnRH) verilmesi gonadotropin yapımını artırır ve spermatogenezi uyarır. Hipogonadizmde ve idiyopatik infertilite olgularında kullanılmaktadır.

➤ **Gonadotropinler:**

İdiyopatik oligospermide gonadotropin kullanımının mantığı hipogonadotropik hipogonadizmlı olguların tedavisindeki başarılı sonuca ve gonadotropik hormonların biyoaktivitesinin serum radyoimmünojenik aktiviteleri ile korele olmasına dayandırılmaktadır(37). Eksojen gonadotropin tedavisi insan koriyonik gonadotropin(hCG) insan menapozal gonadotropin (hMG) kullanımını içerir.

➤ **Düşük doz androjenler:**

Testesteron testislerden salgılanan en önemli androjendir. İdiyopatik oligospermili erkeklerde rutin biyoassay ile androjen seviyesi ölçülmelidir. Çünkü androjenik aktivitenin eksikliğinde sperm miktarı ve niteliğinin bozulabileceği düşünülmektedir.

➤ **Testesteron Rebound Tedavisi:**

Yüksek doz eksojen testesteron gonadotropin sekresyonunu baskılar, intratestiküler testesteron üretimini durdurur ve spermatogenezi bozar. Yüksek doz eksojen testesteron tedavisinin birden bırakılmasıyla spermatogenezin 4 ay içinde yeniden başlaması ve sperm sayısının artması amaçlanır(37-39).

➤ **Klomifen sitrat:**

Bu ilacın hafif östrojenik etkisi olmakla birlikte asıl etki mekanizması kompetitif östrojen inhibisyonudur. Klomifen sitrat hipotalamustaki östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenlerin negatif feed back'ini önler. Bu negatif feed back mekanizmasının supresyonu ile periferde östrojenin azaldığını sanan hipotalamustan GnRH, hipofizden LH, FSH sekresyonu artar. Bunların Leydig hücre stimülasyonu ile testesteron üretimini artırması ve hipotalamohipofizer aksın stimülasyonu ile sertoli hücrelerini uyarak spermatogenezi düzeltilmesi hedeflenmektedir(37,38).

➤ **Tamoksifen sitrat:**

Antiöstrojenik etkisinden dolayı meme kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılan tamoksifen yapısal olarak ve etki mekanizması bakımından klomifen sitrata benzer, fakat östrojenik etkisi daha azdır (37,40,41).

➤ **Aromataz inhibitörleri:**

Androjenler primer olarak Leydig hücrelerinden salgılanırken; östrojenlerin büyük bir kısmı testesteronun yağ hücrelerinde aromataz enzimiyle östrojene dönüşümüyle sağlanır. Obez erkeklerde testesteronun östrojene dönüşümü daha fazla olmaktadır. Teorik olarak östrojen/testesteron oranındaki dengesizlik(artma) sperm üretiminde bozulmaya yol açar. Aromataz inhibitörleri testesteronun östrojene dönüşümünü engelleyerek serum ve intratestiküler testesteron seviyesini arttırlar, spermatogenezi düzeltirler.

➤ **Büyüme Hormonu(GH):**

Büyüme hormonu normal spermatogenez için otokrin veya parakrin büyüme faktör rolü olan insülin benzeri büyüme hormonunun (insülin like growth factor-1;IGF-1) testislerden salınımını sağlar(36,42,43). Yapılan çalışmalarda subfertil erkeklerde serum büyüme hormon seviyesinin normalden daha düşük olduğu gösterilmiştir(44). Nadir olarak kullanılan bu ilacın etkinliğinin gösterilebilmesi için yeni kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

➤ **Bromokriptin:**

Erkek infertilitesinin ampirik medikal tedavisinde serum prolaktin seviyesi normal olsa bile bromokriptin kullanılabilir. Gonadotropin seviyesi normal olan oligospermik erkeklerde fertil erkeklere göre serum prolaktin seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır(45). Prolaktin dopamin tarafından inhibe edilir. Tedavide dopamin agonisti olan bromokriptin kullanılır.

Hormonal Olmayan Tedavi:

➤ **L-Arginin**

➤ **L-karnitin**

➤ **Kallikrein**

➤ **Nonsteroidal antiinflamatuvarlar**

➤ **Pentoksifilin**

➤ **Antioksidanlar**

➤ **Alfa blokerler**

➤ **Mast hücre blokerleri**

Bunlardan pentoksifilinin kullanımına ait farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte, sperm motilitesinde %25-42 artış olduğu görülmektedir. Gebelik oranlarına etkisi hakkında ise net bir bilgi yoktur(35,37).

Antioksidan ajanlar arasında ise alfa-tokoferol(E vitamini), askorbik asit(C vitamini) ve glutatyon sayılabilir. Alfa-tokoferol ve askorbik asit ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada sperm parametrelerinde bir değişiklik izlenmemekle birlikte sperm oosit füzyonunun düzeldiği gösterilmiştir(36). Glutatyon ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, glutatyonun sperm motilite ve morfolojisi üzerine olumlu etkide bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır(46).

2.Yardımcı Üreme Teknikleri (ART)

Yardımcı üreme teknikleri, erkek ve dişi gametlerin birbiri ile döllenesini kolaylaştıran in vitro yöntemler olup bu tedavi yöntemlerine başlamadan önce gerek kadın gerekse erkek detaylı bir biçimde incelemeden geçmelidir. İnfertilitenin gerekçesi başka tedavi yöntemleri ile düzeltilebilecek ise ART dışı yöntemlerin öncelikle denenmiş olması gerekmektedir. İnfertil çiftler için gerek in vivo gerekse in vitro yöntemler ile döllene, semen parametrelerinin normalliği ile doğru orantılı olarak başarı gösterdiği için semen parametrelerinin ART dışı yöntemler ile düzeltilmesi ile ART tümüyle seçenek dışı bırakılabilir.

3.Cerrahi Tedavi

Erkek infertilitesinde kriptorşidizm, varikozel gibi birçok durumda tedavi amaçlı veya ART'de cerrahi yolla sperm elde etme amacı ile Mikro Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA), Perkutan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA), Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA)ve Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) gibi çeşitli cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır.

Semen Hazırlanması

Yardımcı Üreme Tekniklerinde Sperm Hazırlanmasının Gerekliliği: Koitus sırasında vajene bırakılan milyonlarca sperm için servikal mukus doğal bir bariyer olarak motiliteyi arttırıcı, hiperaktivasyonu sağlayıcı rol oynamaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinde servikal mukusun belirtilen işlevleri in vitro sperm hazırlama (sperm yıkama) teknikleriyle sağlanır. Sperm hazırlama teknikleriyle:

1. Seminal plazma uzaklaştırılır,
2. Semen, kontaminasyona neden olabilecek hücre ve döküntülerden arındırılır,
3. Semendeki yabancı hücrelerin istenmeyen etkileri ortadan kaldırılır,

4. Reaktif oksijen radikalleri uzaklaştırılır,
5. Homojen olarak motil ve fertil sperm popülasyonu elde edilir,
6. Spermilerin kapazitasyon ve akrozom reaksiyonları başlatılmış olur.

Sperm Hazırlama (Yıkama) Yöntemleri:

Yukarıda sayılan amaçlara uygun olarak birçok sperm hazırlama (yıkama) yöntemleri geliştirilmiş ve uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin yanı sıra, spermilerin fertilizasyon gücünü arttırmaya yönelik birçok kimyasal madde ya da biyolojik sıvılar da mediumlara eklenerek sperm fonksiyonlarına etkileri araştırılmış ve bir bölümü rutinde kullanılabilir hale gelmiştir. Bugüne kadar In vitro fertilizasyon (IVF) laboratuvarlarında tek bir sperm yıkama tekniğinin uygulanması benimsenmiş olsa da bugün her olguya uygun sperm hazırlama tekniği kullanılmasının, sonucu doğrudan etkileyeceği düşünülmektedir(47).

Sperm Yıkama Yöntemleri:

1. Spermilerin medium veya hyalüronat tampon içerisinde yüzdürülerek medium yüzeyinde toplanması (swim up),
2. Semen mediumla karşılaştırılıp santrifüj edildikten sonra (washing) elde edilen pelletten medium yüzeyine spermilerin yüzdürülmesi (standart yöntem),
3. Perkol (Percoll) gradientlerinden süzme,
4. Albumin kolonlarından süzme,
5. Cam yününden süzme (Glass Woll) yöntemi.

Bu yöntemler tek tek incelendiğinde, eldeki semen örneğine göre kimi zaman biri, kimi zaman diğeri daha iyi sonuçlar verebilir. İyi bir spermogramdan sonra semene en uygun yöntemin seçilmesi, elde edilecek fertil sperm popülasyonu ve sonuçta yüksek oranda fertilizasyon sağlanabilmesi açısından önemlidir(47).

1.Yüzdürme (Swim Up) Yöntemi: Motil spermilerin immotil olanlardan ayrılabilmesi için geliştirilen ilk yöntemdir. Bu yöntemde taze semen örneği önceden hazırlanan mediumun altına bırakılır ve medium yüzeyine doğru spermilerin yüzmesi beklenir. Bu yöntemle elde edilen motil spermilerin morfolojik olarak da sağlıklı oldukları gösterilmiştir. Ancak mediumda halen az da olsa seminal plazma artıklarının bulunması yöntemin dezavantajı olarak nitelendirilmiştir. Bilindiği gibi seminal plazma spermilerin kapazitasyonunu inhibe eden 'dekapazitasyon faktörü' içermektedir.

2. Standart Yöntem(washing + swim-up): Standart yöntemle sperm hazırlanırken büyük tüp ya da tüplere 4 ml. Stok mediumu konulur. Semen mediumun üzerine eklenerek mediumla iyice karışması sağlanır. Santrifüj edilir. Süpernatant aspire edilerek sperm kabına geri koyulur ve temiz bir pipetle peletin üzerine 2 ml. %10 luk medium konulur ve inkübatörde bekletilir. Bu sürenin sonunda mediumun yüzeyinde toplanan sperm en hareketli spermelerdir.

Standart yöntemde, semenin santrifüj edilmesi sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin sperm hücre zarına olan etkileri bilindiğinden olabildiğince kısa süreli ve düşük devirli santrifüj her zaman tercih edilmelidir.

Swim-up ve standart yöntemin hareketli sperm elde edilmesindeki sonuçları karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir. Swim-up tekniği ile elde edilen spermelerin motilite, vitalite ve morfoloji açısından daha sağlıklı oldukları belirtilirken; her iki yöntemde de motil sperm oranının inkübasyon süresi, ısı ve tüpün inkübatöre yerleştirilme açısıyla ilişkisi de ortaya konmuştur. Standart yöntemle hazırlanan sperm örneğinde ısı, inkübasyon süresi ve tüp eğimi gibi faktörler değiştirilerek sperm tutulumu artırılabilirse de normospermi de yüzdürme (swim-up) yöntemi standart yöntemden tercih edilmelidir(47).

3. Perkol Yöntemi(Percoll): Subfertil bireylerden alınan semen örneklerinin yüzdürme ya da standart yöntemle hazırlanması yetersiz kalır. Bu durumda Perkol yöntemi kullanılarak daha fazla sayıda hareketli sperm seçimi ile fertilizasyon ve sonuçta gebelik oranları da artırılabilir. Perkolün motil sperm seçimindeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, farklı yoğunluklardan geçişte, en hareketli olanların seçildiği ya da solüsyonun sperm membranını kısa sürede etkileyerek motiliteyi arttırdığı kabul edilmiştir. Ayrıca çok fazla döküntü içeren semenin diğer yöntemlerle hazırlanmasından önce %70 lik perkol ile muamele edilmesinin avantaj yaratabileceği bildirilmiştir(47). Perkol ; hipervisköz semen örneklerinde, oligospermide, oligoastenospermide, teratospermide, döküntü ve lökositlerin daha fazla olduğu durumlarda daha iyi sonuçlar vermektedir.

4. Albumin Kolonlarından Filtrasyon: Spermelerin kendi motiliteleri ile seçiciliğın sağlandığı bir başka yöntemdir. Bu yöntem normospermi ve hafif astenospermide tercih edilir.

5. Cam Yününden Süzme (Glass Woll) Yöntemi: Semen örneği cam yününden süzdürülerek sonuçta ölü ve aglutine spermelerle, döküntü ve lökositlerden arınmış motil

sperm popülasyonu elde edilir. IVF de kullanılan rutin bir yöntem olmamakla birlikte bu yöntemle hazırlanmış spermle elde edilen birçok IUI gebeliği bildirilmiştir(47).

Sperm Hazırlama Yöntemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Vücut Sıvıları:

Bu amaçla araştırılan kimyasal maddeler: Pentoksifilin, kafein, deoksi adozin fosfat ve teofilin, vücut sıvıları ise servikal mukus, periton ve folikül sıvısıdır.

Pentoksifilin: Fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin sperm motilitesini arttıracığı düşüncesiyle yardımcı üreme tekniklerinde sperm hazırlama aşamasında kullanılmaktadır. Zaman içerisinde yapılan çalışmalar pentoksifilin etkisini farklı yönleriyle ortaya koymuştur. Özellikle normospermi olgularında semen pentoksifilin ile hazırlandığında dölleme hiç olmayabilir ki bu da pentoksifilin siklik adozin mono fosfat (cAMP) üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır(47).

Folikül ve Periton sıvıları: Daha çok IVF de kullanımı denenmiştir. Folikül sıvısı oosit pick up (OPU)'da foliküllerin aspirasyonu sırasında elde edilir.

Servikal mukus: Sperm servikal mukusla muamele edilerek hazırlandığında, hiperaktivasyon kontrol grubuna göre az da olsa artmıştır. Hiperaktivasyondaki artışın fazla olmamasına karşın, hareketle ilgili diğer parametrelerde belirgin bir artış saptanmıştır. Bu da servikal mukusun seminal plazmayı ve özellikle de dekapazasyon faktörünü ortadan kaldırdığının ve kapazasyonu başlattığının göstergesidir.

Semen Hazırlanmasında Kullanılan Biyokimyasal Testler:

- **Akrozin Aktivitesi:** Akrozin ve hyaluronidaz, akrozom reaksiyonu ve fertilizasyonda rol oynayan en önemli enzimlerdir, araştırılmasına yönelik çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Sperm proteolitik aktivitelerinin ölçülmesi için kullanılan jelatin plaklar, hyaluronidaz ve akrozin aktivitesi hakkında bilgi vericidir.
- **Kreatin Kinaz Aktivitesi:** Kreatin kinaz spermde enerji üretimi ve iletiminden sorumlu bir enzimdir. Kreatin kinazın fazla miktarda bulunması spermiyogenezis sırasında stoplazmanın fazlasının atılamadığını gösterir. Oligospermide kreatin kinaz miktarı ayırıcı tanıda kullanılır.

Semen Hazırlanmasında Kullanılan Fonksiyonel Testler:

Bu testlerin sonuçları ve güvenlikleri de farklı şekillerde değerlendirilmektedir ve rutin uygulamalardan çok araştırma niteliğindedir.

1. Hemi Zona Assay(HZA)
2. Hypo Osmotic Swelling Test(HOST)

3. Sperm Penetration Assay(SPA)

4. Servikal Mukus Penetration Assay, bu amaçla geliştirilmiş testlerdir.

İntrauterin İnseminasyon

Sperm hücrelerinin seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra uterus içerisine verilmesi intrauterin inseminasyon olarak adlandırılmaktadır. IUI, seminal plazma içerisindeki prostaglandinlerin şiddetli uterin kasılmalara neden olması ve olası bakteriyel kontaminasyon dolayısıyla uygun hazırlama yöntemleri kullanılıp seminal plazmadan arındırılmış, hareketli spermle yapılmalıdır. İnseminasyon için kullanılacak miktarın 0.5cc'yi geçmesinin de uterusu kontraksiyonlara yol açabileceği ve ağrılı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ovaryumların hormonal stimülasyonu ile multipl folikül sağlanması, IUI için rutin kullanılan yöntemlerden biridir. Erkek faktörüne bağlı infertilite olgularında klomifen sitrat ile stimülasyon sonucu siklus başına gebelik yüzdeleri %6 ila %8 arasındadır. Stimülasyon HMG ile yapıldığında siklus başına gebelik oranları %10 ila %15 arasında olup Ho ve arkadaşları tarafından yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada (48) bu ajan ile stimüle edilmiş hastalardaki gebelik oranları %14.3 iken; doğal, stimüle edilmemiş ve IUI yerine cinsel ilişki denenmiş olgularda bu oran %0 olarak verilmektedir. IUI da başarı oranları sperm parametrelerindeki defekt veya defektlerin sayısı ve ciddiyetiyle doğru orantılıdır. Bu nedenle IUI yöntemi, hastalarda in vivo ortamda döllenmenin oluşabileceği düşünüldüğü vakalarda uygulanmalıdır. Bu amaçla kullanılacak kriterler arasında en önemli yeri strict kriterler ile değerlendirilmiş sperm morfolojisi (MEUSC) almakta olup IUI için limit >%4 normal morfolojidir.

IUI yöntemine alternatif olarak intraservikal inseminasyon (ICI) ve intraperitonealinseminasyon (IPI) yöntemleri tanımlanmıştır. ICI'nin hipospadias gibi mekanik nedenlerle erkek infertilitesi dışında erkek infertilitesi tedavisinde yeri yoktur. IPI ise yapılan kontrollü karşılaştırmalı gebelik oranları açısından IUI'ya üstünlük göstermediği için yalnızca servikal stenoz nedeniyle uterusu ulaşılamayan durumlarda kullanılacak bir yöntem olduğundan erkekinfertilitesi tedavisinde bir yeri yoktur. IUI'nın bir diğer kullanım alanı ise retrograd ejakulasyon olgularıdır. Burada önce mesane içi kültür solüsyonu ya da ağızdan bikarbonat verilerek bazik hale getirilir, takiben hastadan masturbasyon yapıp, idrarını steril bir kaba yapması söylenir. Bu materyalden elde edilecek spermleleri kullanarak inseminasyon yapılabilir.

IUI endikasyonları

- Kombine kadın ve erkek faktörü olan açıklanamayan infertilite olgularında IUI ilk tedavi seçeneğidir ve bu grup en büyük endikasyon grubunu oluşturmaktadır.
- Erkek faktöründe orta derece oligoastenoteratospermi (OAT)'de sık olarak kullanılan yöntemdir.
- Kadın faktörlerinden servikal faktör, endometriozis ve ovulatuvar disfonksiyonda kullanılır.
- Ayrıca çeşitli ejakulatuvar (impotans, spinal kord kesisi ve prematür ejakulasyon) ve koital (hipospadias, vajinismus) gibi sorunlar içinde tedavi yöntemidir.

İn Vitro Fertilizasyon

Yardımcı üreme teknikleri içerisinde en çok kullanılan ve en kontrollü yöntemdir. İn vitrofertilizasyon ve embriyo transferi vücut dışında yumurta ile spermin kültür ortamında yan yana konularak döllendirilmesi anlamına gelmektedir.

Mikromanüplasyon

Sperm değerleri çok düşük olan erkeklerde kullanılan bir yöntem olduğu için erkek infertilitesi olgularında vazgeçilmez laboratuvar tekniği haline gelmiştir. Mikromanüplasyon fertilizasyonu artıran birçok gamet hazırlama tekniğinden oluşmaktadır. Bu teknikler assistedhatching, parsiyel zona diseksiyonu, zona drilling, subzonal sperm enjeksiyonu ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonudur. Bu teknikler arasında en invaziv olan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile en yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları elde edilmektedir (49,50).

KADIN İNFERTİLİTESİ

KADIN ÜREME FİZYOLOJİSİ

Over rezervi overlerde folikülogenez ve steroidogenez fonksiyonunu yerine getirecek foliküllerin sayı ve kalitesini, yeterliliğini tanımlamaktadır. Over rezervi kadının fertilizasyon yeteneği ile ilişkilidir. Kadın fertilitesi genellikle menapoza 20 yıl kala azalmaya başlar. Aslında over rezervindeki azalma intrauterin dönemde, 20. gebelik haftasından itibaren başlayan bir süreçtir. Bu döneme kadar hızlı mitoz ile sayıları 6-7 milyonla ulaşan oogoniyaların çoğalması durur, sonra azalmaya başlayarak sayısı doğumda 1-2 milyona, puberte başlangıcında 300-400 bin civarına iner. Bunlar arasından her ay

ortalama 1000 tanesi folikülün ovulasyona gidişinin farklı aşamalarında atreziye uğrar(51). Atrezi süreci 37 yaşından itibaren menopoza kadar giderek hızlanmaktadır(52).

Mensturuel siklus düzenli aralıklarla görülen vajinal kanamalarla karakterizedir. Mensturuel kanamaların düzenliliği hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki koordinasyona ve buna bağlı olarak hedef organ endometriumda meydana gelen değişikliklere bağlıdır. Her döngü (siklus) adetini birinci günü başlar ve bir sonraki adetin başlayacağı gün öncesi biter. Ortalama siklus 28 gün sürerse de 21-40 arasında değişebilir. Mensturuel siklus sırasıyla foliküler ve luteal olmak üzere iki kısma ayrılır. Luteal faz değişiklik göstermeyip 14 gün sürerken foliküler faz çok değişkenlik gösterebilir ve 7-21 gün sürebilir.

Foliküler Faz

Bir önceki siklusun sonunda serum FSH düzeyi yükselmeye başlar ve siklusun foliküler fazının ilk beş gününde de devam eder. FSH'daki bu yükselme daha önce büyümeye başlayıp 1-2 mm çapına ulaşan 3-30 antral folikülün büyümelerini sürdürebilmelerini sağlar. Bu grup folikülden sadece bir tanesi büyümesini sürdürecektir, diğerleri ise atreziye uğrayacaktır. FSH foliküldeki granuloza hücrelerinden aktivin ve inhibin salgılatır. İnhibin pituitier bezden FSH sentez ve salgısını doğrudan inhibe eder ve teka hücrelerinden LH'ya bağımlı androjen salgısını da artırır. İnhibin birbirine disülfid bağları ile bağlı iki peptitten oluşur. İnhibin A ve İnhibin B denilen iki tipi vardır. Bunlarda a ünitesi ortaktır, b ünitesi farklılık gösterir. Yalnızca b alt ünitelerinin bir araya gelmesiyle aktivinler oluşur ve etkileri inhibinin tam tersidir. Aktivin aromataz aktivitesini artırarak östrojen sentezini uyarırken FSH reseptörlerinin çoğalmasını da stimüle eder. İnhibin ise teka hücrelerinden androjen salgılatır ki bu da östrojen yapımı için on madde görevi görür. Ancak artan östrojen ve inhibin negatif feed-back ile FSH'ı baskılar ve sonuçta siklusun 5-7. günlerinde düşmeye başlar.

19 karbonlu androjenler olan androstenedion ve testosteron, teka ve interstisyel hücrelerden salgılanarak östrojen sentezi için ara madde görevi görürler. Ara androjen olan androstenedion ayrıca deri ve yağ gibi çevre dokularda da testosteron ve östrojenlere dönüşebilir. Teka hücrelerince sentezlenen bu 19 karbonlu androjenler granuloza hücrelerine diffüze olurlar.

Granuloza hücrelerinde androstenedion halkalarının aromatize olmasıyla 18 karbonlu östrojenlere dönüştürülürler. Östrojen sentezindeki teka ve granuloza hücrelerinin bu ortaklığıyla açıklanan teoriye 'iki hücre iki gonadotropin teorisi' denir.

FSH reseptörü açısından en zengin olan folikül dominans kazanıp gelişirken diğerleri geriler.

Dolaşımdaki FSH, foliküler fazın ikinci yarısında düşerken bazal LH'da yavaş yavaş yükselir. FSH ve östrojen sinerjistik olarak granuloza hücrelerinde LH reseptörlerinin oluşumunu indüklerler. Östrojen gonadotropin salgısının en güçlü inhibitörü iken 200-300pg/ml düzeylerinde 50 saat kadar kalması hipofize pozitif feedback etki yapar ve LH'ın ani yükselmesine (surge) neden olur. Artan östrojen pituitar bezin GnRH'ya duyarlılığını logaritmik olarak artırır ve GnRH'nın gonadotropin salgılatıcı etkisi LH piki olana kadar devam eder.

Ovülasyon

Ovülasyon, ovumun olgun folikülden tuba uterinaya atılmasıdır ve LH'ın ani yükselmesinden 12 saat sonra gerçekleşir. LH'da en yüksek noktaya östrojenin pikinden 24 saat sonra ulaşır. LH en yüksek düzeyine ulaştığında östrojen düzeyi düşmeye başlamıştır.

Ovülasyonda gözlenen bir fenomen matür granuloza hücrelerinden glikozaminoglikan salgılanmasıdır. LH pikini izleyerek artan bu salgı oosit ve onu çevreleyen granuloza hücrelerinin folikül duvarıyla olan bağlantısının gevşemesine neden olur. Bu da ovumun salınmasını kolaylaştırır. Yine LH etkisiyle salınan prostaglandin F2 α (PG F2a), folikül çeperini çevreleyen düz kasların kasılmasına, dolayısıyla ovumun salınmasına yardım eder. Bu nedenle ovülasyon öncesi aspirin gibi prostaglandin inhibitörlerinin alınması ovumun salınmasını önleyerek 'luteinized unruptured follicle' sendromuna yol açabilir.

Luteal Faz

Oositin salınması ile luteal faz başlar. Luteinize olmuş granuloza ve teka hücrelerinden oluşan korpus luteum kisti oositi destekleyen ve endometriumu implantasyona hazırlayan progesteronu salgılar. Progesteron salgısı LH surge'undan 6-8 gün sonra maksimuma ulaşır. Buna paralel olarak östrojen de yükselir. Hamilelik olmazsa 6-8 günden sonra progesteron düşmeye başlar ve siklus sonunda iyice düşmesiyle adet kanaması başlar. Korpus luteumdan progesteron salgısı LH kontrolü altındadır. LH salgısı pulsatil olduğundan progesteron da pulsatil salgılanır ki, aynı gün içindeki progesteron ölçümleri bile geniş farklılıklar gösterir. Progesteronun vücut sıcaklığını artırıcı etkisi vardır ve bu artış ovülasyon sırasında olur.

KADIN İNFERTİLİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Anamnez:

- **Yaş:** Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervi, overin gonadotropinlere verdiği cevap ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir ve aneuploidi oranı artar. Fekondabilite 31 yaşından sonra azalmaktadır. Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (53).
- **İnfertilitenin süresi:** Tedavi edilmemiş hastalarda spontan gebelik oluşumunda infertilite süresi major bir faktördür. Bu hastalarda üreme sisteminde organik bir problem ya da germ hücrelerinde fonksiyonel bir sorun olabilir.
- **Primer ya da sekonder olup olmadığı ve varsa önceki gebeliklere yönelik anamnezin alınması:** Daha önce termde gebeliği olanlarda genital organların intrauterin gelişim için yeterli olabileceğini gösterebilir. Düşük, postpartum ve postoperatif komplikasyonlar kadın fertilitasını engelleyebilir.
- **Menstrasyon düzeni ve son adet tarihi:** Hipotalamus, hipofiz, overler ve endometrium aksının düzeni hakkında bilgi verir.
- **Sistemik hastalık varlığının ve özellikle galaktore, hirsütismus gibi şikayetlerin sorgulanması**
- **Sigara ve alkol kullanımının sorgulanması:** Kadın partnerin sigara içiciliği fekundabiliteyi olumsuz etkilemektedir (54).
- **Geçirilmiş operasyon varlığı:** Operasyon sonrası oluşabilecek adezyonlardan enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpaze oluşturan problemler tedavi ve sonuçlarını etkileyebilir.
- **Daha önce infertilite tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı, uygulandı ise kullanılan ilaçlar, bunlara alınan cevap ve sonuçlarının sorgulanması:** Tedavi şeklinin belirlenmesinde yardımcıdır.

Fizik muayene:

Tiroid muayenesi, galaktorenin ve hirsütismusun tespit edilmesi, endokrin problemlerin açığa çıkarılmasına yardımcı olabilir.

Jinekolojik Muayene:

- ✓ Rutin jinekolojik muayene organik ve anatomik bazı bozuklukların saptanmasını sağlar.
- ✓ Pap smear alınması.

- ✓ Direkt yayma ve taze preparatlar, servikal kültür, mikoplazma kültürü, servikal klamidyantijeni bakılması.

Ultrasonografi:

Uterus boyutu, kontür ve pozisyonu; myometrimun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi; endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı; overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı hakkında bilgi verir.

Laboratuvar incelemeleri:

- ✓ **Hormonal testler:** Folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östrodiol (E2), prolaktin, inhibin-B, serbest testosteron, 17-OH- progesteron, DHEA-S, androstenedion, TSH.
- ✓ **Serolojik testler:** Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), toxoplasma IgG (ve/veya IgM).
- ✓ **Hematolojik testler:** Kan grubu ve tam kan sayımı.

Endometrial biyopsi: Luteal faz yetmezliği düşünülen olgularda kullanılır.

Histerosalpingografi: Konjenital anomaliler, intrakaviter yer kaplayan lezyonlar, sineşiler vetubal pasaj değerlendirmesinde kullanılır.

Laparoskopi ve histeroskopi

Ovulasyon tetkikinde kullanılan metotlar:

- ✓ **Progesteron düzeyi;** midluteal fazda diğer bir deyişle siklusun 20-21.günü progesteron bakıldığında 10ng/ml üstü değerler bulunması ovulasyonun kesin göstergesidir.
- ✓ **Endometrial Biyopsi;** siklusun 27-28. gününde yapılır. Alınan parça histopatolojik tetkike yollanır. Stroma ve glandlardaki değişikliklere göre ovulasyonun olup olmadığını anlamak mümkündür.
- ✓ **Ultrasonografi (USG);** folikül gelişimi izlenir. Siklusun 2-3. günü bazal ultrasonografide antral foliküller izlenir, 7-8.günlerden itibaren yapılan ultrasonografilerle folikülün gelişimi, matür hale gelişi ve ovulasyon net bir şekilde görülebilir. Bu üç tetkik ovulasyon olup olmadığını net olarak gösteren tetkiklerdir. Bunların dışında kesin olmamakla birlikte ovulasyon olduğunda oluşan bazı belirteçler de vardır.
- ✓ **Bazal vücut ısı;** siklusun ilk gununden itibaren bazal vücut ısısı alınır. Siklusun ortalarından itibaren 0.5-10C derecelik artış olmuşsa bu korpus luteumun geliştiğini ve ovulasyonun olduğunu gösterir.

- ✓ **Servikal mukus incelemesi;** NaCl kristalleri ve eğrelti otu manzarası yeterli östrojen aktivitesini gösterir, buna 'fern testi' denir. Ayrıca spinbarkeit testi, servikal mukus çekilince 15-20cm kadar kopmadan uzayabilir ve bu durum ovulasyon döneminde pozitifdir; bu test servikal mukusun kalitesini ve östrojen sentezi hakkında bilgi verir. Bu testler preovulatuvar zamanda yapılır. Mukus içindeki mikrokanal yapılardan güçlüspermiler ilerler. Siklusun ikinci fazında mukusun bu yüksek ve düşük dansiteli kanallı yapısı bozulur ve sperm geçişine izin vermez.
- ✓ **Ovulasyon kanaması;** siklusun ortasında bazen kanama olur. Ovulasyon kanaması olarak da adlandırılan bu durum ovulasyona işaret eder.
- ✓ **LH surge;** kesine yakın bir şekilde ovulasyon günü saptanır.
- ✓ **Ağrı;** hasta ovulasyon günü batın alt kadranda ağrı hissedebilir.

Over rezervinin değerlendirilmesi:

Adet kanamasının 2. ya da 3. gününde alınan bazal değerler kullanılmaktadır.

- ✓ **FSH:** Over cevabı azaldıkça FSH'un kan düzeyi artar (granüloza hücrelerinden salgılanan inhibin-b düzeyi azaldığı için). FSH'un 10'un üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel ovülasyon indüksiyonu ve YÜT uygulamalarında overin verdiği cevap azalmaktadır.
- ✓ **E2:** Yüksek östrojen değerleri over rezervinin kısıtlı olduğu yönünde uyarıcıdır. Ayrıca, kontrollü over stimülasyonunda insan korionik gonadotropini (beta HCG) günü E2 değerinin 500pg/ml'nin altında olması da zayıf cevap olarak adlandırılmaktadır.
- ✓ **İnhibin-B:** 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, iptal riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.
- ✓ **Klomifen sitrat challenge testi:** Siklusun 5 -9. günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. ve 10. günlerinde FSH ölçülür. Bu ölçümlerde laboratuvar sınırlarını aşan bir değer bulunmuşsa test pozitif olarak değerlendirilir. Bu sınır genellikle 10-12 mIU/mL dir (53,55).
- ✓ **GnRH analogu stimülasyon testi (GAST):** İkinci ya da 3. günü verilen GnRH analogunacevaben E2'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (53).
- ✓ **Ultrasonografik ölçümler:** Antral folikül sayısı ile kadın yaşı, indüksiyon için kullanılan toplam ilaç miktarı, beta HCG günü toplam E2 değeri, elde edilen toplam ve metafaz II oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır.

Antral folikül sayısına göre yapılan derecelendirme tedavi şeması ve ilaç dozları belirlemede yardımcıdır (53,56). Bunagöre:

- Grade I overler 4 ve altında antral folikül içerir, yanıtlar genellikle başarısızdır.
- Grade II overlerde 4-6 AF bulunur. Kontrollü overyal hiperstimülasyon (KOH)'a cevap yetersizdir.
- Grade III overlerde 7-10 AF olup, bu hastalar iyi cevap verirler.
- Grade IV overler PCO ya da PCO benzeri olup, bunlarda foliküler atrezi ya da OHSS riskiyüksektir.
- ✓ **Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi:** folikül ve oosit sayısını tahmin etmede belirleyici olabilir (56).
- ✓ **Önceki tedavilere verilen cevap:**

Ovulasyon indüksiyonu:

İnfertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonu ile normal popülasyondakine yakın bir ovulasyon oranı elde edilmektedir. Tedavinin başarısı hasta seçimi, anovulasyonun türü, diğer infertilite faktörlerinin var olup olmaması ile ilgilidir. Kadının yaşı ve daha önceki başarısız ovulasyon indüksiyonu denemeleri de prognozu etkileyen faktörler arasındadır. Lunenfeld ve Insler tarafından tanımlanan ve WHO tarafından benimsenen anovulatuvar bozuklukların klasifikasyonu tedavide faydalı bir çerçeve oluşturur (57-61).

Anovulasyonun WHO na göre sınıflandırılması :

Grup 1:Hipotalamo-Hipofizer Yetmezlik

Bu kadınlarda endojen östrojen sekresyonu yoktur. Prolaktin seviyeleri normaldir. FSH normal veya düşük olabilir. Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyon yoktur.

Grup 2:Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon

Bu gruptaki kadınlarda menstruel siklusta çeşitli bozukluklar vardır. Örneğin; luteal faz yetmezliği, anovulatuvar sikluslar, veya endojen östrojen sekresyonunun mevcut ve prolaktin (PRL) nin normal olduğu amenore gibi durumlar bu gruba girer.

Grup 3:Ovarian yetmezlik

Endojen östrojen sekresyonu olmayan, FSH seviyeleri yüksek PRL seviyeleri normal olan kadınlar bu gruba girerler.

Grup 4:Konjenital veya akkiz genital yol bozuklukları

Endometriumun mevcut olduğu ancak estrojen verilmesi ile çekilme kanaması sağlanamayan amenoreik kadınlar bu gruba girerler.

Grup 5: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinemikinfertil kadınlar

Bu grupta hipofiz lezyonu olan ve hiperprolaktinemi mevcut amenoreik veya anovulatuvar kadınlar yer almaktadır.

Grup 6: Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar

Grup 7: Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar

Tedavi öncesi araştırma ovulasyonun olup olmadığını anlaşılması ile başlamalıdır. Adet düzeni öyküsü, bazal vücut ısısı eğrileri veya luteal faza zamanlanmış progesteron ölçümleri ile ovulasyon anlaşılabilir. Serum progesteron değerinin 5 ng/ml 'nin üzerinde olması ovulasyonun varlığını göstermektedir (58). Tedaviye başlamadan önce anovulatuvar kadının WHO kategorilerinden hangisine uyduğunun saptanması gereklidir.

Hormon profili ve semen analizinden sonra daha invazif incelemelere gereksinim olup olmadığına hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları ile karar verilir. Öyküsü ve pelvik muayene bulguları negatif olan kadınlarda klomifen sitrat (KS) veya bromokriptin gibi ilk basamak ovulasyon indüksiyon ajanlarının kullanılmasından önce tubal açıklığın gösterilmesi çok şart değildir. Ancak bu ajanlara yanıt vermeyen hastalarda eksojen gonadotropin tedavisine geçmeden önce en azından bir HSG veya Laparoskopik inceleme gereklidir(55). Eğer mümkünse ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce önemli patolojik bulguların düzeltilmesi yerinde olacaktır. Kilo, diet problemleri ve stress mümkünse indüksiyona başlamadan önce giderilmeli veya en aza indirilmelidir.

IUI'da ovulasyon indüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonu hasta ovulatuvar dahi olsa ovulasyon–inseminasyon–fertilizasyon senkronizasyonu için uygulanmaktadır. Bu amaçla Klomifen Sitrat, FSH veya HMG (Gonadotropinler) kullanılabilir. Klomifen sitratla tedavi şeması şu şekildedir; siklusun 3-7.günleri ya da 5-9.günleri arasında 5 gün süre ile 50-250 mg/gun olarak kullanılır. Yinelenen sikluslarda tedavi daha önce ovulasyonelde edilen doz ile gerçekleştirilir. Son klomifen dozundan sonra hasta monitorize ederek ultrasonografide 18-20mm'lik folikül izlendiğinde overyal hiperstimülasyon sendromu (OHSS) risk kriterlerini veya çoğul

gebelik riski taşıyorsa 5.000-10.000 IU human korionik gonadotropin (HCG) uygulanır. Tedavi zamanlanmış koitus ve inseminasyon ile kombine edilebilir. Zamanlanmış koitus programında, monitorize edilmiş sikluslar için ilacın son dozundan beş gün sonra, bir hafta süre ile gün aşırı koitus önerilir. İnseminasyon ile kombine edilmesi planlandığında HCG uygulamasından sonra 24. ve 40. saatlerde çiftin seminasyon ya da 36. saatte tek inseminasyon uygulanabilir. Ovulasyon induksiyonu amacıyla FSH veya HMG (Gonadotropinler) kullanılabilir. Doz ayarlaması vücut kitle indeksine göre yapılır. Menstruasyonun 2. veya 3. gününde vücut kitle indeksi (VKİ) normal sınırlarda ise 100-150 IU ile gonadotropinlere başlanarak 5-7 gün süre ile aynı dozda devam edilir. USG kontrolünü takiben 10mm ve üzerinde folikül saptandı ise aynı dozda beta HCG verilecek güne kadar devam edilir. Yedi gün süreli induksiyona rağmen 10mm'nin üzerinde folikül gözlenmemesi durumunda doz arttırılabilir.

Ovulasyon induksiyonunda bazı yardımcı ajanlarda kullanılabilir;

•**Deksametazon:** Özellikle hiperandrojenemik olgularda gece yatarken 0.5mg veya 0.37mg eklenmesi ovulasyon şansını artırır.

•**Bromokriptin:** Yüksek prolaktin değerlerinin GnRH'nın pulsatil sekresyonunu bozduğu bilinmektedir. İlk hafta 2.5mg/gun ile başlayıp takiben 5mg/gun ile ovulasyon şansını arttırmaktadır.

•**Metformin:** Obez (VKİ>28) Polikistik over sendromu (PCOS) olgularında tedaviye 2x500mg veya 2x850mg eklenebilir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 01.08.2012-01.02.2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi İnfertilite ve Tüp Bebek Ünitesi'ne başvuran, intrauterin inseminasyon (IUI) endikasyonu nedeniyle KOH programına alınan ve çalışmaya kabul edilme kriterlerini karşılayan 50 hasta dahil edildi. Çalışmamız prospektif bir kurguda hazırlandı. Çalışmamız hastanemiz etik kurulu tarafından onaylandı.

a) Çalışmaya alınma kriterleri

- IUI ile tedavi endikasyonu
- Histerosalpingografi ya da laparaskopi ile tubal pasajın olduğunun tespit edilmesi
- Yaş $\geq 19, \leq 39$
- VKİ $\geq 18, \leq 27$
- Primer ya da sekonder infertilite
- Düzenli menstruel siklusa sahip hastalar (25-32 gün)
- Basal FSH < 10
- TSH ve prolaktin değerleri normal sınırlarda

b) Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Klinik olarak anlamlı sistemik veya endokrin hastalığın olması
- Histerosalpingografi ya da ofis histeroskopi ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi sonucunda polip, submükoz myom, septum uteri gibi yer kaplayan lezyon tespit edilmesi.
- Ciddi erkek infertilitesi (sperm sayısı < 1 milyon/ml.).

c) Siklus iptali için kriterler

- Muhtemel multiple gebelik gelişme ihtimali: Human koryonik gonadotropin (hCG) uygulanma gününde $> 15 \text{ mm } 4'$ ten fazla follikül saptanması.

İntrauterin inseminasyon uygulanacak tüm hastalara menstruasyonun üçüncü günü transvajinal ultrasonografi yapılarak rekombinant FSH (Gonal F, Puregon) ile ovulasyon indüksiyon protokolüne başlanmıştır. Tedavi protokolü over rezervi, vücut kitle indeksi, yaş ve bir önceki indüksiyona cevap alınan doz göz önüne alınarak ayarlanmış gerek görüldüğü hallerde ise bromokriptin veya metformin de protokole eklenmiştir. Hastanın overleri ve endometriumu transvajinal ultrasonografi (Folikülometri) ile takip edilerek 18mm veya daha büyük folikül oluştuğunda ovarian

hiperstimulasyon ve çoğul gebelik riski yok ise 10.000 IU beta HCG (Pregnyl N.V. Organon, Hollanda) enjeksiyonundan 36 saat sonra İnsemination katateri ile IUI uygulanmıştır. İnseminasyon uygulanan hastalardan ondördüncü gün beta HCG bakılmış ≥ 10 IU/ml olanlar, gebelik olarak adlandırılmıştır.

Her IUI siklusu için alınan ejakulatlarda sayı ve hareketlilik yıkama sonrası tespit edilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız Total Progresif Motil Sperm Sayısı (TPMSS) 'a hareketli' olarakta belirtilen progresif motilite gösteren sperm sayısıdır. Yıkama sonrası TPMSS; $volum (ml) \times konsantrasyon (milyon/ml) \times 'a \text{ hareketli}' sperm \%'si$ formülü ile hesaplanmaktadır. Kliniğimizde yıkama sonrası morfoloji değerlendirilmediğinden hastaya uygulanan tüm IUI sikluslerinde bazal spermiogramdaki normal morfolojiye sahip sperm yüzdesi kullanılmaktadır. Sperm hazırlanırken teknik olarak swim up kullanılmıştır.

Çalışmamızda IUI sikluslarını ilk önce TPMSS'na göre < 1 milyon ve ≥ 1 milyon olarak iki gruba ayırıp progresif motilite gösteren sperm sayısı ile biyokimyasal gebelik oranlarını karşılaştırdık. Daha sonra morfolojiye göre de $< \%4$ ve $> \%4$ olmak üzere 2 ayrı grup oluşturuldu. Morfoloji ile biyokimyasal gebelik oranlarını karşılaştırdık. Son olarakta her iki parametreyi birlikte değerlendirerek siklusları dört alt gruba ayırıp gebelik oranlarını karşılaştırdık.

İstatistiksel Analiz

Gruplar ve subgruplar arasındaki sonuçların kıyaslanmasında χ^2 testi kullanılmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 50 infertil hastaya 50 siklus IUI uygulanmış olup, 31(%64) hastada gebelik izlenmezken, 19 (%36) hastada IUI sonrasında beta HCG'nin >10'un üzerinde olduğu izlenmiştir.Çalışmaya alınan hastalar yaş faktörü açısından incelendiğinde, gebe olmayan grubun yaş ortalaması daha büyük olmakla birlikte, anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir(p=0.383,p>0.05) (Tablo 4.1).

	GEBE DEĞİL (n=31) Ort±SD	GEBE (n=19) Ort±SD	P
YAŞ	29,41±6,720	27,89±3,802	0,383

Tablo 4. 1.IUI uygulanan hastalarda gebe olan ve olmayan grupların yaş istatistikleri.

Çalışmamızda IUI uygulanan hastalar primer ve sekonder infertil olarak gruplandırıldığında 28(%56) hastanın primer infertil, 22(%44) hastanın ise sekonder infertil olduğu gözlenmiştir. Gruplar gebelik oranları açısından kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir(p:0.707,p>0.05) (Tablo 4.2).

İNFERTİLİTE	GEBE DEĞİL n=31 (%64)	GEBE n=19 (%36)	P
PRİMER	18 (%58,1)	10 (%52,6)	0,707
SEKONDER	13 (%41,9)	9 (%47,4)	

Tablo 4.2.Primer ve sekonder infertil hastaların gebelik oranları.

Çalışmamızda IUI siklusları TPMSS >1 milyon ve <1 milyon şeklinde gruplara ayırdığımızda gruplar arasında kadın yaşı, infertilite süresi ve FSH değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (Tablo 4.3.).

TPMSS	>1 milyon (n=40) Ort±SD	<1milyon % (n=10) Ort±SD	P
FSH	5,17±1,67	4,90±1,37	0.634
SÜRE	4,35±2,35	3,20±2,14	0.168
YAŞ	29,52±4,17	26,20±10,02	0,108

Tablo 4.3.TPMSS>1 milyon ve <1 milyon olan grupların demografik analizi.

Morfolojiye göre normal morfolojideki sperm oranı $\geq\%4$ ve $<\%4$ şeklinde 2 gruba ayrıldığında gruplar arasında kadın yaşı, infertilite süresi ve FSH değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi (Tablo 4.4.).

MORFOLOJİ	$\geq\%4$ (n=42) Ort±SD	$<\%4$ (n=8) Ort±SD	P
FSH	4,92±1,50	6,12±1,88	0,063
SÜRE	4,19±2,42	3,75±1,98	0,631
YAŞ	29,52±4,08	25,38±11,16	0,065

Tablo 4.4.Normal morfolojideki sperm oranı $\geq\%4$ ve $<\%4$ olan grupların demografik analizi.

TPMSS ≥ 1 milyon ve <1 milyon olan grupların gebelik oranları kıyaslandığında, ≥ 1 milyon olan grupta gebelik oranları daha yüksek olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlendi($p:0.04, p<0.05$) (Tablo 4.5.).

TPMSS	≥ 1 milyon n=40 (%)	<1 milyon n=10 (%)	P
GEBE DEĞİL	22 (71,0)	9 (29,0)	0,04
GEBE	18 (94,7)	1 (5,3)	

Tablo 4.5. TPMSS >1 milyon ve < 1 milyon olan grupların gebelik oranları.

Normal morfolojideki sperm oranı $\geq 4\%$ ve $<4\%$ olarak iki gruba ayırarak gebelik oranlarına bakıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmedi($p:0.409, p>0.05$) (Tablo 4.6.).

MORFOLOJİ	$\geq 4\%$ n=42 (%)	$<4\%$ n=8 (%)	P
GEBE DEĞİL	25(80,6)	6(19,4)	0,409
GEBE	17(89,5)	2 (10,5)	

Tablo 4.6. Morfolojiye göre gebelik oranları.

Çalışmamızda IUI uygulanan siklusları TPMSS <1milyon ve \geq 1milyon ve normalmorfoloji <%4 ve \geq %4 olarak birlikte değerlendirdiğimizde oluşan dört adet alt grub arasında kadın yaşı, infertilite süresi ve FSH değerleri ortalamaları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.7.).

MORFOLOJİ-TPMSS	\geq %4 \geq 1 milyon (n=36) Ort±SD	\geq %4 <1 milyon (n=5) Ort±SD	< %4 < 1milyon (n=5) Ort±SD	<%4 \geq 1milyon (n=4) Ort±SD	P
FSH	4,97±1,50	4,40±1,67	5,20±0,44	6,25±2,21	0,061
SÜRE	4,33±2,48	3,60±2,07	3,60±2,50	3,50±1,29	0,795
YAŞ	29,56±4,16	28,60±3,91	29,60±4,72	22,00±15,34	0,102

Tablo 4.7. TPMSS ve morfolojiye göre grupların demografik analizi.

Çalışmamızda sperm parametrelerinden TPMSS ve morfoloji ele alınarak 4 adet subgrup oluşturulmuştur. Bu 4 subgrup arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir(p:0.149,p>0.05) (Tablo 4.8.).

MORFOLOJİ-TPMSS	\geq %4 \geq 1 milyon n=36 (%)	\geq %4 <1 milyon n=5 (%)	< %4 < 1 milyon n=5 (%)	<%4 \geq 1milyon n=4 (%)	P
GEBEDEĞİL	19 (61,3)	5(16,1)	4(12,9)	3(9,7)	0,149
GEBE	17(89,5)	-	1(5,3)	1(5,3)	

Tablo 4.8.TPMSS ve morfolojiye göre IUI sonuçları.

5. TARTIŞMA

İntrauterin inseminasyon sonuçları hakkında net olarak sağlıklı bir değerlendirme yapmak güçtür. Çünkü yapılan çalışmalarda hasta seçimi, kullanılan sperm şekli, infertilite nedeni, infertilite süresi, inseminasyon tekniği ve IUI ile birlikte ovulasyon indüksiyonu yapılması gibi faktörler farklılık göstermektedir.

Tedavi sonuçlarını etkileyen en önemli faktör hasta seçimidir. Anatomik yapı ve koital bozukluklar, IUI uygulamalarında iyi sonucun alındığı gruptur. Çünkü bu çiftlerde genellikle infertiliteye neden olabilecek önemli bir patolojik faktör bulunmaz.

Bir çalışmada yaş faktörü üzerinde önemle durulmuş ve ortalama gebelik oranı hasta başına %31.5 ve siklus başına %12.5 bulunmuştur. Ancak 36 yaşından büyük hastalarda bu oranlar yarı yarıya azalma göstermektedir (62). Bizim çalışmamızda ise yaşa bağlı gebelik oranlarında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir($p:0.383, p>0.05$).

IUI' da en başarısız grup erkek faktörüdür. Yapılan bir çalışmada sperm parametrelerinden en önemlisinin motilite olduğu ve motilitenin devamlılık göstermesinin IUI sonuçlarında önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Buna göre spermiyogramda devamlı %30' dan fazla motilite gösteren olgularda gebelik şansı % 62.9 buna karşılık, bir veya daha fazla spermiyogramda % 30' dan az motilite olması halinde gebelik şansının % 22' ye düştüğü gösterilmiştir (63). Terada ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada erkek faktörüne bağlı infertilitede IUI'da gebelik sonuçları ile TPMSS arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (64). Benzer şekilde birçok araştırmacı semendeki sperm sayı ve hareketliliğin IUI sonuçları ile aralarında bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir (65,66).

Yapılan bazı çalışmalarda ise IUI uygulanacak hastaların semenindeki hazırlama öncesi TPMSS'nin en az 5 milyon olması gerektiğini (67,68,69), bazı çalışmalarda da hazırlama sonrası elde edilen TPMSS'nin en az 1 milyon olması gerektiğini (70,71,72,73) aksi takdirde hastaya IVF uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da TPMSS >1 milyonun üzerinde olan grup ve < 1 milyon olan grup arasında gebelik oranları açısından karşılaştırıldığında, TPMSS>1 milyon olan grupta daha yüksek oranda gebelik oranları elde edilmiş olup, iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmiştir($p:0.04, p<0.05$).

Son yıllarda kabul edilen genel görüşe göre; erkek faktöründe, IUI' ın uygulanabilmesi için, sperm hazırlanması sonrasında, inseminasyon materyalinde en az, 1-5 milyon arasında total motil sperm sayısının olması önerilmektedir. Bu değerlerin altında ise tedavi planlarken ICSI düşünülmesi yönündedir(74).

Bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda sperm morfolojisinin gebelik oranları üzerine pozitif prediktif etkisi olduğu sonucuna ulaşmışlardır(75-83). Bunlardan Burr ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada WHO kriterlerine göre normal morfoloji $\leq\%10$ ve $>\%10$ olarak iki gruba ayırmışlar ve sırasıyla siklus başına $\%4.3$ ve $\%18.2$ gebelik oranları elde ettiklerini ve bu aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir(75). Hauser ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada strict kriterlere göre normal morfoloji $<\%4$, $\%4-14$ ve $\geq\%14$ olarak gruplandırmışlar ve sırası ile siklus başına $\%11.1$, $\%36.1$ ve $\%50.0$ gebelik oranları elde etmişlerdir. Gruplar arasındaki gebelik oranlarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (76). Yapılan bir meta-analizde, normal morfolojinin $\%4$ 'ün üzerinde olduğu hastalarda, gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı, üstelik bu artışın erkek faktörü olan grubun dışında, kadın infertilitesinin dışlanamadığı grupta da gözlendiği izlenmiştir(24).

Bununla birlikte pekçok araştırma sonrasında ise sperm parametrelerinden morfolojinin gebelik oranlarına prediktif etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır(84-88). Bunlar arasında Karabinus ve ark.'nın yaptığı çalışma da gebe olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir(85). Check ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışma da ise normal morfolojideki sperm oranı $<\%4$, $\%4-15$ ve $\%15$ üzeri 3 grup oluşturulmuş, gruplara göre sırasıyla $\%30$, $\%26$, $\%20$ oranlarında gebelik elde etmişlerdir, düşük morfolojideki sperm oranının düşük gebelik oranlarıyla korele olmadığı sonucuna ulaşmışlardır(84). Yine Tomlinson ve ark. WHO'ya göre normal morfolojideki sperm oranı $>\%30$ ve $<\%30$ şeklinde iki ayrı grup oluşturmuş, gruplara göre sırasıyla $\%20$ ve $\%21$ olarak gebelik tespit etmişlerdir. Morfolojiyle gebelik oranları arasında korelasyon izlenmemişlerdir(89). Bizim alışmamızda da normal morfolojideki sperm oranı $\geq\%4$ ve $<\%4$ olarak iki gruba ayırarak gebelik oranlarına bakıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı gözlendi($p:0.409, p>0.05$). Yapılan pekçok çalışma da IVF'de normal morfolojideki sperm oranları ile gebelik oranları arasında güçlü bir ilişki mevcutken, IUI'da böyle bir ilişkinin olmadığı gözlenmiştir (90-94).

Yaptığımız çalışmada tek başına morfolojinin gebelik oranları üzerine anlamlı farka neden olmadığı gözlenmiştir. Her iki parametre bir arada ele alınarak gebelik oranlarına bakıldığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir($p:0.149, p>0.05$).

Kliĝimizde yapılan IUI uygulamaları sonrasında çalışmaya alınan 50 hastanın 19'unda gebelik elde edilmiş olup(%36), birçok çalışmada elde edilen gebelik oranlarına göre daha yüksek bir sonuçla karşılaşılmıştır. Burr ve ark.'nın yaptıĝı çalışma da %16, Miller ve ark.'nın yaptıĝı çalışma da %10, Wainer ve ark.'nın yaptıĝı çalışmada ise %12 olarak gebelik izlenmiştir (75,95,96). Burr ve ark.'nın yaptıĝı çalışmada ovulasyon indüksiyonunda human merionik gonadotropin(HMG) kullanılmış olup, sperm parametrelerinden morfolojiye göre >%10 ve <%10 olarak 2 ayrı grup oluşturulmuştur. Siklus başına gebelik oranı %16 olmakla birlikte, morfolojinin %10'un üzerinde olduĝu grupta tekrarlayan siklularda gebelik oranları %40'a ulaşmıştır(75). Miller ve ark.'nın yaptıĝı çalışmada ise TPMSS'nin gebelik oranları üzerine etkisi incelenmiştir. Siklus başına gebelik oranları %10 iken, toplam gebelik oranı %27 olarak saptanmıştır. TPMSS<10milyon olan hastalarda IUI'a alternatif tedaviler denenmesi sonucuna ulaşmışlardır(95). Wainer ve ark. ise ovulasyon indüksiyonunda HMG veya rekombinant FSH kullanmışlar, TPMSS'na göre <1 milyon ve >2 milyon olmak üzere 2 ayrı grup oluşturmuşlar, siklus başına gebelik oranı %12 olarak saptanmış olup, TPMSS'nin >2 milyonun üzerinde olduĝu grupta %18 lerde gebelik oranı izlenmiş ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olduĝu sonucuna ulaşmışlardır(p:0.008,p<0.05)(96).

Literatürdeki tüm bu çalışmalarda grldĝu gibi farklı ovulasyon indüksiyonu protokolleri kullanılmış olması ve grupların heterojenitesi, IUI uygulanan serilerde birbirinden farklı gebelik oranları elde edilmesiyle sonuçlanmaktadır.

6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmada IUI uygulanan hastalarda gebelik oranlarının sperm parametrelerinden morfolojiyle korelasyon göstermediği ancak TPMSS >1 milyon olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek gebelik oranları elde edildiği sonucuna ulaştık.

Belki de yakın gelecekte daha geniş serilerde yapılacak bir prospektif çalışmada optimal sperm sayıları ve eşik değerlerin tespit edilmesiyle, IUI ile gebe kalma şansı olan hastaların daha pahalı ve invaziv yöntemler olan IVF ve ICSI ile daha fazla morbidite ve maliyet kaybına uğraması ya da IUI ile gebe kalma ihtimali düşük olan hastaların zaman kaybetmeden diğer tedavi alternatiflerine yönlendirilmesi sağlanmış olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1.** Bolvin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007;22(6):1506-12.
- 2.** ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009;15(3):265-77.
- 3.** World Health Organization. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl* 1987;7(suppl):1-53.
- 4.** World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm –Cervikal Mucus Interaction. 5th ed. Cambridge: Cambridge Uni. press;2010.
- 5.** Chemes EH, Rawe YV. Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Hum Reprod Update* 2003;9:405-28.
- 6.** Correa-Perez JR, Fernandez-Pelegrina R, Aslanis P, Zavos PM. Clinical management of men producing ejaculates characterized by high levels of dead sperm and altered seminal plasma factors consistent with epididymal necrospemia. *Fertil Steril* 2004;81:1148-50.
- 7.** Wilton LJ, Temple-Smith PD, Baker HW, de Kretser DM. Human male infertility caused by degeneration and death of sperm in the epididymis. *Fertil Steril* 1988;49:1052-8.
- 8.** Slama R, Eustache F, Ducot B, Jensen TK, Jorgensen N, Horte A et al. Time to pregnancy and semen parameters: across-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2002;17:503-15.
- 9.** World Health Organization. Task Force for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996;65:821-9.
- 10.** Zinaman MJ, Brown CC, Selevan SG, Clegg ED. Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *J Androl* 2000;21:145-53.
- 11.** Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998;352:1172-7.
- 12.** Larsen L, Scheike T, Jensen TK, Bonde JP, Ernst E, Hjollund NH et al. Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Hum Reprod* 2000;15:1562-7.
- 13.** MacLeod J, Wang Y. Male fertility potential in terms of semen quality: a review of the past, a study of the present. *Fertil Steril* 1979;31:103-16.
- 14.** Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Testicular function in potential sperm donors: normal ranges and the effects of smoking and varicocele. *Int J Androl* 1984;7:369-82.
- 15.** Eliasson R: Analysis of semen. In: Behrman SJ KR, eds. *Progress in Infertility*. NY, Little, Brown: 691-713. 1975.

16. Fredricsson B, Bjork G. Morphology of postcoital spermatozoain the cervical secretion and its clinical significance. *Fertil Steril* 1977;28:841-5.
17. Menkveld R, Franken DR, Kruger TF, Oehninger S, Hodgen GD. Sperm selection capacity of the human zona pellucida. *Mol Reprod Dev* 1991;30:346-52.
18. Liu DY, Baker HW. Morphology of spermatozoa bound to the zona pellucida of human oocytes that failed to fertilize in vitro. *J Reprod Fertil* 1992;94:71-84.
19. Eggert-Kruse W, Kohler A, Rohr G, Runnebaum B. The pH as an important determinant of sperm-mucus interaction. *Fertil Steril* 1993;59:617-28.
20. Jouannet P, Ducot B, Feneux D, Spira A. Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. I. Study of sperm characteristics. *Int J Androl* 1988;11:379-94.
21. Coetzee K, Kruge TF, Lombard CJ. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reprod Update* 1998;4:73-82.
22. 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.
23. Menkveld R, Wong WY, Lombard CJ, Wetzels AM, Thomas CM, Merkus HM et al. Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *HumReprod* 2001;16:1165-71.
24. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001;7:495-500.
25. Garrett C, Liu DY, Clarke GN, Rushford DD, Baker HW. Automated semen analysis: 'zona pellucida preferred' sperm morphometry and straight-line velocity are related topregnancy rate in subfertile couples. *Hum Reprod* 2003;18:1643-9.
26. Liu DY, Garrett C, Baker HW. Low proportions of sperm can bind to the zona pellucida of human oocytes. *Hum Reprod* 2003;18:2382-9.
27. Sakkas D, Uner F, Bizzaro D, Manicardi G, Bianchi PG, Shoukir Y, Campana A. Sperm nuclear DNA damage and altered chromatin structure: effect on fertilization and embryo development. *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 4:11-9.
28. Aitken RJ, Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction*.2001 Oct;122(4):497-506.
29. Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*2004 May;81(5):1289-95.
30. Carrel DT. The clinical implantation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl* 2008;29(2):124-33.
31. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci* 2006; 11: 3049-61.

32. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 2004;27(4):240-9.
33. Brannigan RE. Understanding the New Genetics of Male Infertility. AUA Handouts; 2009.
34. Sigman M, Jarow JP. Erkek İnfertilitesi. Campbell. Üroloji. In: Walsh P. 8th ed. Saunders Comp. Güneş Kitabevi; 2005.p.1492.
35. Bozkır I: Erkek İnfertilitesi. Bozkır I (eds.), Yeni Üroloji, Türk hava kurumu basımevi, Ankara, 1999, pp. 583-602.
36. Göğüş O: Ampirik medikal tedavi. Özdiler E, Aydos K (ed) Klinik androloji, Ankara Üniversitesi basımevi 2000, pp. 597-612.
37. Jarow JP: Nonsurgical treatment of male infertility: Emprical therapy- In Lipshultz LI, Howards SS (eds): Infertility in the Male, 2nd Edition. St Lois, Mosby- Year Book, 1991, pp.
38. Charny CW, Gordon JA: Testosterone rebound therapy: A neglected modality. *Fertil Steril* 1978; 29:64-68.
39. Lamensdorf H, Compere D, Begley G: Testosterone rebound therapy in the treatment of male infertility. *Fertil Steril* 1975;26:469-472.
40. Ainmelk Y, Belisle S, Carmel M, Jean-Pierre T: Tamoxifen citrate therapy in male fertility. *Ferti Steril* 1987;48: 113-117.
41. Bartsch G, Schiber K: Tamoxifen treatment in oligozoospermia. *Eur Urol* 1981; 283-287.
42. Ovesen P, Jorgensen JOL, Kjaer T: Impaired growth hormone secretion and increased growth hormone binding protein levels in subfertile males. *Ferti Steril* 1996; 65: 165-169.
43. Shimonovitz S, Jacut D, Cherit AB: Growth hormone status in patients with maturation arrest of spermatogenesis. *Hum Reprod* 1993;8: 919-923.
44. Lee KO, Ng SC, Lee PS, Bongso AT, Taylor EA, Lin TK, Ratnam SS: Effect of growth hormone therapy in men with severe idiopathic oligozoospermia. *Eur J Endocrinol* 1995; 132(2): 159-162.
45. Paulson DF, Hammond CB, De Vere White R: Clomiphene citrate. Pharmacologic treatment of hypofertile men. *Urology* 1977; 9: 419-421.
46. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F: Placebo – controlled , double blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993;8:1657-1661.
47. Delilbaşı L. Yardımcı Üreme Tekniklerinde Laboratuvar Yöntemleri. Bayındır Tıp Merkezi ve İnfertilite Bölümü 1997;10:76-99.
48. Ho PC, So WK, Chan YF, Yeung WS: Intrauterine insemination after ovarian stimulation as a treatment of subfertility because of subnormal semen. *Fertil Steril* 1992, 58: 995.
49. Van Steirteghem AC, Joris H, Liu J, Nagy Z, Janssenswillen C, Tournaye H et al: Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal

insemination: Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod* 1993, 8:1055.

50. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smits J et al: High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993, 8: 1061.

51. Sadler TW. Urogenital System. In: Langman's Medical Embryology. 5th ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1985:247-280.

52. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod* 1995;10:770-5.

53. Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon induksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.

54. ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 2000; 15(3): 723-732.

55. Carmina E, Lobo RA. In In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 939-961.

56. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Human Reproduction* 2003; 18(4): 781-787.

57. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. *Fertil Steril* 1991; 56:836-41.

58. Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984; 1:233-8.

59. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Ed. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

60. Sushanek E, Simunic V, Juretic D, Grizelj V. Follicular fluid contents of hyaluronic acid, follicle stimulating hormone and steroids relative to the success of in vitro fertilization of human oocytes. *Fertil Steril* 1994; 62:347-52.

61. Taymor ML, Berger MJ, Nudenberg F. The combined use of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction. In Hasegawa T, Hayashi M, Ebling FJG, Henderson IW. (eds) *Fertil Steril, Proceedings of the VII World Congress, 1973, Tokyo*. Excerpta Medica Int Congress Series 278, Amsterdam. s658.

62. Horbay GL, Cowell CA, Casper RF: Multiple follicular recruitment and intrauterine insemination outcomes compared by age and diagnosis. *Hum Reprod*. 6:947, 1991.

63. McGovern P, Quagliarello J, Arny M: Relationship of within-patient semen variability to outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 51:1019, 1989.

- 64.** Terada Y, Fukaya T, Haraya H et al: Sperm motility characteristics and pregnancy outcome of artificial insemination with husband's semen for male infertility. *Tohoku J Exp Med* 1995,177:337-341.
- 65.** Francavilla F, Romano R,Santucci R et al: Effect of sperm morphology and motile sperm count on outcome of intrauterine insemination in oligozoospermia and/or asthenospermia. *Fertil Steril* 1990, 53: 892-897.
- 66.** Milingos S, Comhaire FH, Liapi A et al:The value of semen characteristic and test of sperm function in selecting couples for intrauterine insemination. *Eur J Obstet Gynecol* 1996, 64:115-118.
- 67.** Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D: Intrauterineinsemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996, 11:732-736.
- 68.** Carbone DJ: Male reproductive physiology and assisted reproductive technology, in BallTP(Ed):AUA Update series. Houston, American Urological Association 1999, vol XVIII,lesson21, pp162-167.
- 69.** Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN and Rye PH: Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold value for normal sperm. *Fertil Steril* 1999, 71:684-689.
- 70.** Dodson WC & Haney AF: Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination fortreatment of infertility. *Fertil Steril* 1991, 55(3):457-464.
- 71.** Horvath PN, Bohrer M, Sheldon RN et al: The relationship of semen parameters to cycle fecundity in superovulated women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1989, 52:288-294.
- 72.** Lelannou DL: Intrauterine insemination, indications and results. *Contracept Fertil Sex* 1994, 22:361-369.
- 73.** Nulsen JG, Walsh S, Dumez S and Metzger D: A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination in the treatment if infertility. *Obstet Gynecol* 1993, 82:780-786.
- 74.** Cohlen BJ.: Intrauterine insemination for idiopaatic male subfertility. *InternationalCongress Series* 1266:208, 2004.
- 75.** Burr RW, Siegberg R, Flaherty S, Wang XJ and Matthews CD: The influence of spermmorphology and the number of motile sperm count inseminated on the outcome intrauterineinsemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996, 65:127-132.
- 76.** Hauser R, Yogev L, Botchan A, Lessing JB, Paz G and Yavetz H: Intrauterine insemination in male factor subinfertility: significance of sperm motility and morphology assessed by strict criteria. *Andrologia* 2001, 33:13-17.
- 77.** Johnstone RC, Gabor TK, Cording DH et al: Correlation of semen variables and pregnancy rates for donor insemination: a 15 year retrospective. *Fertil Steril* 1994, 61:355-359.

- 78.** Kuo R & Lee K et al: Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *International Journal of Andrology* 2002, 25:277-280.
- 79.** Lindheim SR, Barad DH, Zinger M, Witt B, Amin H, Cohen B, Fisch H, Barg P: Abnormal sperm morphology is highly predictive of pregnancy outcome during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 1996, 13:569-572.
- 80.** Montanaro-Gauci M, Kruger TF, Coetzee K et al: Stepwise regression analysis on 495 cycles to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an IUI program. *Andrologia* 2001, 33:1-9.
- 81.** Ombelet W, Cox A, Janssen M et al: Artificial insemination 2: using the husband's sperm. In Acosta AA and Kruger TF(eds), *Human Spermatozoa in Assisted Reproduction* 1996, pp.399-412 2nd edition. Parthenon Publishing Group, New York.
- 82.** Ombelet W, Vandeput H, Van de Putte G, Cox A, Janssen M, Jacobs P, Bosmans E, Steeno O, Kruger TF: Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod* 1997, 12:1458-1463.
- 83.** Peterson CM, Hatasaka H, Parker Jones K et al: Ovulation induction with gonadotrophins and intrauterine inseminations compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and metaanalysis. *Fertil Steril* 1994, 62:535-544.
- 84.** Check ML, Bollendorf, Check JH, Katsoff D: Reevaluation of the evaluating sperm morphology using strict criteria . *Archives of Andrology* 2002, 48:1-3.
- 85.** Karabinus DS, Gelety TJ: The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. *Fertil Steril* 1997, 3:536-541.
- 86.** Leu GZ, Lee RKK, Su JT, Chen YU&Chien YC: Using sperm morphology with Kruger's criteria for indication of micromanipulation in IVF program. *Journal of Reproduction and Infertility* 1995, 4:42-47.
- 87.** Matorras R, Corcostegui B, Peraz C, Mandiola M, Mendosa R, Rodriguez-Escudero FJ: Sperm morphology analysis (strict criteria) in male factor infertility is not a prognostic factor in intrauterine insemination with husband's sperm. *Fertil Steril* 1995, 63:608-611.
- 88.** Schulman A, Hauser R, Lipitz S et al: Sperm motility is a major determinant of pregnancy outcome following intrauterine insemination. *J.Assist.Reprod.Genet* 1998, 6:381-385.
- 89.** Tomlinson M, Amissah-Arthur J,Thompson KA et al: Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for success. *Hum Reprod* 1996, 11:1892-1896.
- 90.** 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, 49:112-117.

- 91.** Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Veeck LL, Morsheim M, Brugo S: A new method of evaluating sperm morphology with predictive value for in vitro fertilization. *Urology* 1987a, 30:248.
- 92.** Menkveld R, Rhemrev JP, Franken DR, Vermeiden JP, Kruger TF: Acrosomal morphology as a novel criterion for male infertility diagnosis: relation with acrosin activity, morphology (strict criteria), and fertilization in vitro. *Fertil Steril* 1996, 65:637-644.
- 93.** Ombelet W, Fourie FR, Vandeput H, Bosmans E, Cox A, Janssen M, Kruger TF: Teratozoospermia and in vitro fertilization: a randomized prospective study. *Hum Reprod* 1994, 9:1479-1484.
- 94.** Robinson JN, Lockwood GM, Dokras A, Egan DM, Nicholson SC, Ross C, Barlow DH: Does isolated teratozoospermia affect performance in in vitro fertilization and embryo transfer? *Hum Reprod* 1994, 9:870-874.
- 95.** Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, Lebovich DI and Ohl DA: Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology* 2002, 60:497-501.
- 96.** Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M et al: Influence of the number of motil spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2004, Vol.19,NO.9 pp.2060-2065.