

**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SPERM PARAMETRELERİNİN İNTRAUTERİN**  
**İNSEMINASYON (IUI) BAŞARISINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Fatma Zehra YÜCE**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Nermin AKDEMİR**

**MAYIS 2015**



**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SPERM PARAMETRELERİNİN İNTRAUTERİN  
İNSEMİNASYON (IUI) BAŞARISINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Fatma Zehra YÜCE**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Nermin AKDEMİR**

**MAYIS 2015**

**Biricik eşim Dr. Mehmet Fatih Yüce' ye ...**

# ONAY

Evrak Tarih ve Sayısı: 30/09/2014-11822



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/84  
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul  
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Nureddin CENGİZ  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji ABD

İlgi : 11.08.214 tarihli 84 sayılı başvurunuz

Destekleyicisi olduğunuz "Sperm parametrelerinin intrauterin inseminasyon (IUI) başarısına etkisi" isimli çalışma ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Ali TAMER  
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı ile Aynıdır.  
30.09.2014.

Zübeyde KAÇAL  
Etik Kurul Sekr.

Evrakı Doğrulamak İçin : [http://193.140.253.232/envision.Sorgula/Validate\\_Doc.aspx?V=BELCC032](http://193.140.253.232/envision.Sorgula/Validate_Doc.aspx?V=BELCC032)

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## **BEYAN**

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 30/09/2014 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../...

Dr. Fatma Zehra YÜCE

İmza

## TEŞEKKÜR

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda başlayıp, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyen ve beni teşvik edip yönlendiren sayın hocalarım, başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nermin AKDEMİR'e; kendisinden çok şey öğrendiğim, en zor zamanlarımda yardım ve desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Nureddin CENGİZ'e; çok değerli meslektaşım, iyi ki tanıdığım dediğim, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen güzel ve özel insan Histoloji ve Embriyoloji Uzm. Dr. Yasemin NASIR'a, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda geçen yaklaşık 2 yıllık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Kanat GÜLLE'ye, Sayın Doç. Dr. Meryem AKPOLAT FERAH'a ve çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Aysel KÜKNER'e, Sayın Doç. Dr. Mehmet KÖROĞLU'na en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Aynı ortamı paylaştığım ve bu tez çalışmasında bana destek olan arkadaşım Uzm. Dr. Mete KEÇECİ'ye, Doktora öğrencisi arkadaşlarım İbrahim PALA ve Bayram KAMAT'a, Yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarım Arş. Gör. Sevinç Yanar ve Arş. Gör. Kasım Güneş'e teşekkür ederim.

Son olarak en büyük şansım ve destekçim olan sevgili eşim Dr. Mehmet Fatih Yüce, zor zamanlarımda en güzel moral kaynağı olan biricik oğlum Yusuf Talha Yüce'ye, anlayış ve destekleri için aileme sevgiyle teşekkür ederim.

Dr. Fatma Zehra YÜCE  
SAKARYA, 2015

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER.....	vii
TABLOLAR .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. ERKEK GENİTAL SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ .....	4
2. 1. 1. Erkek Genital Kanalların Gelişimi.....	5
2. 2. SPERMATOGENEZ .....	5
2. 2. 1. Spermatogenetik Seri Hücreleri.....	7
2. 2. 2. Spermiyohistogenez .....	8
2. 2. 3. Sperma (Semen).....	10
2. 3. ERKEK GENİTAL SİSTEM HİSTOLOJİSİ .....	11
2. 3. 1. Testisin Histolojik Yapısı .....	12
2. 4. FEKONDASYON.....	14
2. 5. ERKEK İNFERTİLİTESİNDE ETYOLOJİ.....	16
2. 6. TANISAL TESTLER .....	19
2. 6. 1. Klasik Semen Analizi .....	19
2. 6. 1. 1. Sayı .....	25
2. 6. 1. 2. Hareketlilik .....	25
2. 6. 1. 3. Morfoloji .....	26
2. 6. 2. Kompüterize Semen Analizi .....	29



2. 6. 3. İmmünolojik Testler.....	29
2. 6. 4. Sperm Servikal Mukus Etkileşimi .....	30
2. 6. 5. Bioasseyler .....	30
2. 6. 5. 1. Kreatinin kinaz değerlendirilmesi.....	30
2. 6. 5. 2. Akrozomal enzim aktivitesi tayini .....	31
2. 6. 6. Fonksiyon Testleri .....	32
2. 6. 6. 1. Hipoosmatik şişme testi (HOS).....	32
2. 6. 6. 2. Sperm penetrasyon testi ( SPT ).....	32
2. 6. 6. 3. Hemizona test ( HZT ) .....	33
2. 7. YARDIMLI ÜREME TEKNİKLERİ (ART) .....	33
2. 7. 1. Sperm hazırlama yöntemleri .....	33
2. 7. 1. 1. Swim up .....	35
2. 7. 1. 2. Swim down .....	36
2. 7. 1. 3. İkili gradient.....	36
2. 7. 1. 4. Glasswool ile sperm hazırlama .....	37
2. 8. İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON (IUI) .....	38
2. 8. 1. IUI'da Ovulasyon İndüksiyonu.....	39
2. 8. 2. IUI İçin Prediktif Parametreler .....	40
2. 8. 3. IUI komplikasyonları .....	41
3. MATERYAL METOD .....	42
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	60
6. KAYNAKLAR .....	73
7. EKLER.....	99
7.1. ÖZGEÇMİŞ .....	99

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>IUI</b>	İntra Uterin İnseminasyon
<b>YÜT</b>	Yardımlı Üreme Teknikleri
<b>IVF</b>	In Vitro Fertilizasyon
<b>ICSI</b>	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
<b>MDA</b>	Malondialdehit
<b>TDF</b>	Testis Belirleyici Faktör
<b>hCG</b>	İnsan Koryonik Gonadotropin
<b>AMH</b>	Anti Mülleriyan Hormon
<b>MIF</b>	Mülleriyan İnhibe Edici Faktör
<b>SV</b>	Seminal Vezikül
<b>TSC</b>	Tubulus Seminiferus Kontortus
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>LH</b>	Luteinizan hormon
<b>GV</b>	Germinal Vezikül
<b>ZP</b>	Zona Pellusida
<b>LP</b>	Lamina Propria
<b>ASA</b>	Antisperm Antikor
<b>MAR test</b>	Mixed Antiglobulin Reaksiyon Testi
<b>FSH</b>	Folikül Stimulan Hormon
<b>RNA</b>	Ribonükleik Asit
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik Asit
<b>TSR</b>	Tubulus Seminiferus Rektus
<b>ART</b>	Assisted Reprodüktif Teknikler
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>IBT test</b>	Immunobead Test
<b>PCT</b>	Postkoital Test
<b>FITC</b>	Floresein İzosiyanat

<b>SPT</b>	Sperm Penetrasyon Testi
<b>HZT</b>	Hemizona Test
<b>cAMP</b>	Siklik Adenozin Monofosfat
<b>OH</b>	Hidroksil
<b>O<sub>2</sub></b>	Süperoksit
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrojen peroksit
<b>PAF</b>	Platelet Aktive Edici Faktör
<b>HEPES</b>	4-(2-hydroxyethyl)-1-Piperazineethanesulfonic Asit
<b>HTF</b>	İnsan Tubal Sıvısı
<b>HMG</b>	İnsan Menoposal gonadotropin
<b>HSA</b>	İnsan Serum Albumini
<b>MEUSG</b>	Strict Kriterlerle Değerlendirilmiş Sperm Morfolojisi
<b>ICI</b>	Intraservikal İnseminasyon
<b>IPI</b>	Intraperitoneal İnseminasyon
<b>MESA</b>	Mikro Epididimal Sperm Aspirasyonu
<b>PESA</b>	Perkütanöz Epididimal Sperm Aspirasyonu
<b>TESA</b>	Testiküler Sperm Aspirasyonu
<b>TESE</b>	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
<b>L/S</b>	Laparoskopi
<b>OAT</b>	Oligoastenoteratospermi
<b>IU</b>	İnternasyonel Ünite
<b>SERM</b>	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
<b>OHSS</b>	Ovariyan Hiperstimülasyon Sendromu
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>PCO</b>	Polikistik Over
<b>PID</b>	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
<b>TPMSS</b>	Total Progresif Motil Sperm Sayısı

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Spermatogenetik seri hücreleri .....	8
Şekil 2. Spermiohistogenezis .....	10
Şekil 3. Normal sperm morfolojisi.....	11
Şekil 6. Testisin anatomisi .....	13
Şekil 7. Makler chamber .....	23
Şekil 8. Anormal sperm şekilleri.....	26
Şekil 9. Dansite gradiyent tekniği ile sperm hazırlanması.....	37
Şekil 10. Yıkama öncesi ve sonrası sperm konsantrasyon ve motilite karşılaştırması (IUI başarısından bağımsız değerlendirme).....	48
Şekil 11. IUI uygulaması sonrası gebelik (+) ve (-) lerde yıkama öncesi ve sonrası konsantrasyon, motilite fark ortalamalarının karşılaştırılması.....	49
Şekil 12. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde yıkama sonrası TPMSS değerlerinin gruplandırılarak değerlendirilmesi.....	51
Şekil 13. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde çözünürlük süresinin karşılaştırılması .....	53
Şekil 14. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde varikosel durumunun karşılaştırılması .....	57

## TABLÖLAR

Tablo 1. Fekondasyon için olması gerekenler .....	15
Tablo 2. Erkek infertilitesi nedenleri .....	17
Tablo 3. Semen analizi referans değerler .....	24
Tablo 4. Sperm morfolojisinin gebelik oranlarına etkisi .....	27
Tablo 5. Semen analizi terminolojisi .....	27
Tablo 6. Sperm hazırlama tekniği ile ortamdan uzaklaştırılan yapılar .....	35
Tablo 7. IUI endikasyonları .....	39
Tablo 8. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde kadın yaşı, BMI, FSH, koital aktivite ve infertilite süresi IUI karşılaştırılması .....	45
Tablo 9. Erkek yaşı ile sperm anomalileri, pH, hacim, yıkama öncesi ve sonrası hareketlilik, konsantrasyon karşılaştırması .....	46
Tablo 10. Gebelik negatif/pozitif sonuçlanan tedavilerde BMI karşılaştırması .....	47
Tablo 11. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde konsantrasyon ve motilite karşılaştırmaları.....	48
Tablo 12. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde morfoloji, hacim, cinsel perhiz süresi, pH, yuvarlak hücre, motilite karşılaştırması.....	50
Tablo 13. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde yıkama öncesi ve sonrası TPMSS karşılaştırması.....	50
Tablo 14. Cinsel perhiz süresine göre sperm parametrelerinin değerlendirilmesi.....	52
Tablo 15. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde HSG sonucunun normal, uterin veya tubal patoloji olarak gruplandırılarak karşılaştırılması .....	54
Tablo 16. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde HSG sonucunun normal ve patolojik olarak karşılaştırılması .....	54
Tablo 17. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde uygulanan indüksiyon protokolünün karşılaştırılması .....	55

Tablo 18. Erkeklerde sigara kullanımının sperm patolojilerine etkisinin karşılaştırılması .....	56
Tablo 19. Varikozel durumu ve sperm patolojilerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 20. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde sperm patolojilerinin karşılaştırılması .....	58
Tablo 21. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde uygulanan IUI siklus sayısının karşılaştırılması .....	59

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bazı özel yöntemler kullanılarak elde edilmiş konsantre motil spermelerin özel bir kateter yardımı ile kadın genital sistemine verilmesine inseminasyon adı verilir. İntra servikal, uterin ve peritoneal inseminasyon teknikleri olmasına rağmen günümüzde inseminasyon sözcüğünden genellikle intrauterin inseminasyon (IUI) anlaşılmaktadır. Spontan veya uyarılmış sıklularda IUI yapılabilmektedir.

Özellikle son 25 yılda bu konuyu araştıran çok sayıda çalışma söz konusu olmasına rağmen, iyi planlanmış randomize kontrollü çalışmaların azlığı ve metodolojik problemler nedeni ile net çıkarımların elde edilmesinde güçlükler yaşanmaktadır. İntrauterin inseminasyon (IUI) diğer yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) göre daha ucuz, daha basit ve daha az invaziv olması özellikleriyle infertilite tedavisinde sıklıkla başvurulmuş ilk yöntemlerden birisidir. Uygulanacak hasta grubunu sıklıkla erkek subfertilitesi, ovulatuvar disfonksiyon, servikal faktör ve açıklanamayan infertilite hastaları oluşturmaktadır (Kılıçdağ ve ark, 2005). Hasta seçim kriterleri, çeşitli kadın infertilite faktörlerinin varlığı, ovulasyon indüksiyonu metodlarının ve monitorizasyonunun farklılığı, uygulanan siklus sayısı ve sperm parametrelerindeki farklılıklar IUI başarısını etkileyen faktörler olarak dikkat çekmektedir. Özellikle erkek infertilitesi vakalarında IUI ile in vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) arasında tercih yapmak klinisyen açısından oldukça önemlidir. Sperm parametrelerine bakarak önceden gebelik sonuçlarını tahmin etmek oldukça zor olmakla birlikte, bu parametrelere bakarak IUI ile gebe kalamayacak veya gebelik oranı oldukça düşük grubu tespit etmek ekonomik açıdan ve hasta psikolojisi açısından kritiktir. Sperm morfolojisi, sperm hazırlık yöntemleri, inseminasyon sırasındaki sperm sayısı ve motilitesi IUI ile gebelik oranlarını etkileyebilecek önemli parametrelerdir. Bu yöntemle düşük sperm sayısı, zayıf motilite, zayıf penetrasyon yeteneği ve servikal immünite bozukluklarında daha fazla motil sperm fertilizasyon sahasına ulaşması sağlanmaktadır. Oligospermi

ve/veya astenozoospermi görülen erkeğe bağlı infertilite vakalarında konsepsiyon şansını arttırmak için IUI kullanılmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, intrauterin inseminasyon uygulanan hastaların eşlerine ait sperm parametrelerini değerlendirerek gebelik oranlarına olası etkilerinin ortaya konulmasıdır.

Muhtemel etki faktörlerinin belirlenmesi durumunda uygulama öncesinde uygun tedavi protokollerinin tartışılarak tavsiye edilmesinin, birçok infertilite hastasının intrauterin inseminasyonda yüksek gebelik şansına sahip ise doğrudan IVF ve ICSI gibi tedavi yöntemlerine alınıp gereksiz yere daha pahalı, daha girişimsel ve morbiditesi daha yüksek olan yardımcı üreme tekniklerine maruz kalmasının önüne geçilmiş olacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, bir yıl süre ile korunmaksızın uygun zamanda ve düzenli cinsel ilişkiye (haftada iki gün) girilmesine rağmen gebeliğin gerçekleşmemesidir. İnfertilite reproduktif çağıdaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. 35 yaş üzerinde olup infertilite konusunda yardım arayışı içinde olan kadınların sayısı oldukça fazladır ve giderek artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her beş kadından biri ilk çocuğuna 35 yaşından sonra sahip olmaktadır. İlk gebelik yaşındaki bu artış daha geniş bir evlenme yaş aralığından ve kadınların iş hayatına bağlı olarak gebeliklerini geciktirmelerinden kaynaklanmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ve giderek yaygınlaşması ile çiftlerin çocuk sahibi olma olasılığı her geçen gün artmaktadır. Ayrıca yardımcı üreme teknikleri hakkında gerek basın, gerek uzmanlar tarafından bilgilendirilen çiftlerin sayısı arttıkça toplumda infertilite konusunda yardım arayışı içinde olanların başvurularında da ciddi bir artış olduğu görülmektedir. Gerçekte ise infertil çiftlerin toplumdaki prevalansında son zamanlarda dramatik bir artış olmamıştır.

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. Kadınlarda fertilitе 20-25 yaşlarında pik yapar, 35 yaşından sonra kaliteli oosit yapımı azalır, 40 yaşından sonra minimaldir. Erkeklerde ise kaliteli sperm üretimi 20-30 yaşlarında pik yapar, 40 yaşından sonra hafif azalır ve ileri yaşlara kadar devam eder. Amerikan Fertilitе Cemiyeti erkeklerde semen donörü olabilmek için 50 yaş sınırı getirmiştir (Plas et al, 2000).

Semen incelemelerinin standardizasyonuna duyulan ihtiyaç nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilk kez 1980'den başlayarak 1987, 1992 ve 2002'de insan semeni ve insan semeni servikal mukus etkileşimlerinin incelenmesi için laboratuvar el kitabını yayınlamıştır. Ancak androloji biliminin hızlı gelişimi ve semen analizlerinde

standardizasyona verilen önem arttıkça şimdi yeni bir değerlendirme yapılarak beşinci baskı çıkartılmıştır.

## **2.1. ERKEK GENİTAL SİSTEM EMBRİYOLOJİSİ**

Gonadlar posterior abdominal duvar mezoteli altındaki mezoderm, altındaki mezenşim dokusu ve primordiyal germ hücrelerinden köken alarak gelişirler. Erkek ve dişi morfolojik özellikleri, embriyonik 7. haftaya kadar gelişmeye başlamaz. Genital sistem, erken dönemde her iki cinste de birbirine benzer. Bundan dolayı, genital sistemin gelişiminin başlangıç dönemi, cinsel gelişimin farklılaşmamış safhası olarak adlandırılır.

3. haftanın sonunda, genital organlara ait ilk hücresel elemanlar ortaya çıkar. Embriyo dışında allantoisin başlangıcına yakın yerde, vitellusu döşeyen endoblastik hücreler arasında; küre şekilli, iri nükleuslu hücreler belirir. Bunlara primordiyal germ hücreleri denir. Bu hücreler epitelten ayrılarak hemen bitişikteki mezoblasta geçerler. Daha sonra bunlar, son bağırsağın dorsal mezenteri boyunca ilerleyerek 5. haftanın başında gonadlara ulaşırlar ve 6. haftada da genital kabarıklıkları işgal ederler. Kabarıklıklara ulaşmadığı takdirde gonadlar gelişemez. Çünkü primordiyal germ hücrelerinin gonadların farklılaşmasında indükleyici etkisi vardır. Dördüncü haftanın başında, mezonefroz (Wolff cisimciği) ve dorsal intestinal mezenter arasındaki sölom epiteli prolifer olmaya başlar ve stria genitalis ortaya çıkar. Altındaki mezoblastın yoğunlaşmasıyla da burada genital ya da gonadal kabarıklık meydana gelir. Buna crista genitalis denir. Henüz içinde germ hücresi mevcut değildir. Beşinci haftada, gonad taslağının kölom epiteli, proliferasyonuna devam eder. Bu epitel hücreleri, altındaki mezoblast içine girerler ve burada primitif seksüel kordonlar denilen düzensiz şekilli birincil kordonları oluştururlar. Bu kordonlar, yüzey epiteline bağlıdırlar. Primordiyal germ hücreleri gonad taslağına yerleşmeye başlarlar. Gonad taslağının ön dış yüzünde ventral bir çöküntü ortaya çıkar, oyulur, iki tarafın tıkanmasıyla kanal olur, sölom epiteliyle ilişkisini kaybeder. Bunlar dişi genital yolları yapacak olan Müller Kanalları adını alırlar. Dördüncü haftada yolk kesesi duvarındaki endoderm hücreleri arasında primordiyal germ hücreleri ortaya çıkar. Beşinci haftada mezonefrozun mediyalinde kölomik epitel ve altındaki

mezenşim proliferasyonu ile genital kabarıklık oluşur. Primordiyal germ hücreleri son barsağın dorsal mezenteri boyunca ameboik hareketlerle ilerler ve genital kabarıklığa ulaşır. Bu hücreler ulaşmadan önce genital sırt epiteli proliferer olur ve mezenşim içine doğru primitif sex kordonları oluşur. Farklanmamış gonad adını alır. Dışta korteks ve içte de medulladan oluşur. Eğer embriyo XX cinsiyet kromozomuna sahipse, farklanmamış gonadın korteksi over yönünde değişim gösterir ve medulla geriler. Eğer embriyo XY cinsiyet kromozomuna sahipse, medulla testise farklılaşır ve korteks, birtakım kalıntılar dışında geriler (Moor and Persaud, 2009).

### **2. 1. 1. Erkek genital kanalların gelişimi**

Dişi ve erkek embriyolarının her ikisi de, iki çift genital kanala sahiptir. Mezonefrik Kanal (Wolf Kanalı) erkek üreme sisteminin gelişiminden, Paramezonefrik Kanal (Müller Kanalı) dişi üreme sisteminin gelişiminden sorumludur. Beşinci ve altıncı haftalar arasında her iki kanal çeşidi de vardır. Genital kanalların ve dış genital organların gelişimi, intrauterin hayat boyunca fetusun dolaşımında bulunan hormonların etkisi altında meydana gelir. Ayrıca AMH paramezonefrik kanalların regresyonunu sağlar. AMH dışında testisten salgılanan testosteron, 5- $\alpha$  redüktaz enzimiyle dihidrotestosterona dönüştürülerek; Testosteron Reseptör Kompleksi, mezonefrik kanalların virilizasyonuna aracılık ederken, Dihidrotestoesteron Reseptör Kompleksi de erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar. Sekizinci haftada testosteron etkisi ile her bir mezonefrik kanalın proksimal parçası epididimise farklılaşır. Mezonefrik kanalın geri kalan kısmından Duktus Deferens ve Duktus Ejeküatoryus gelişir (Moor and Persaud, 2009).

### **2. 2. SPERMATOGENEZ**

Erkekte germ hücre serisinin en genci olan spermatogonyumdan, spermatozoon (sperm) oluşuncaya kadar geçen olayların tümüne spermatogenez denir. Bu olay testislerde meydana gelir. Sperm, erkek genital yollarından geçerken buraya açılan yardımcı bezlerin de salgılarını alarak penisten dışarı atılır.

Testislerin görevi spermatozoon denilen erkek gametleri yapmak, erkek seks hormonu olan testosteronu yapmak, depolamak ve salgılamaktır. Genital kanallar spermatozoonu semen içinde taşır. Yardımcı bezler ise hem spermatozoonu besler

hem de spermatozoonun dişi genital yollara girişine aracılık eden semenin nonsellüler kısmını oluşturur. Penis ise semeni dişi genital yollara verme ve idrarı vücut dışına atma fonksiyonuna sahiptir.

Primordiyal germ hücrelerinin farklılaşması erkekte pubertede başlayıp andropoza kadar aktif olarak devam eder, sonra yavaşlar. Puberteden hemen önce seks kordonları içinde lümen oluşur ve seminifer tübüller haline gelirken, aynı zamanda primordiyal germ hücreleri de spermatogoniumlara farklılaşırlar. Olayın gerçekleştiği yer testislerin tubulus seminiferus kontortiyus duvarıdır. Testis, lobüllerden meydana gelmiştir ve her testis lobülünde 1-4 sayıda seminifer tübül yer alır. Bunlar, 30-40 cm uzunluğunda ve 150-250 µm çapında içi boş kıvrım yapmış tübüllerdir. Bunlara tubulus seminiferus kontortiyus (TSC) denir. Testisteki bu tübüllerin toplam uzunluğu 250 m. civarındadır. Bu tübüller sonlanırken lümen daralır, düzleşerek tubulus seminiferus rektus (TSR) adını alır. Bu düz kanallar, genital kanalların ilk kısmını oluşturur ve rete testis denilen bir labirente bağlanır. Bu da 10-20 adet duktuli efferentes ile duktus epididimisin baş kısmına bağlanır. Seminifer tübüller arasındaki bağ dokuda Leydig hücreleri bulunur. Leydig hücreleri testosteron salgırlar, seminifer tübüller ise spermatozoonları üretirler. Seminifer tübülün duvarı, ince bir bağ doku tabakası üzerine oturmuş çok katlı kübik epitel görünümünde olan seminifer epitelden oluşur. Bunlar birbirinden bazal lamina ile ayrılırlar.

Seminifer tübül epiteli (germinal epitel) iki tip hücreden meydana gelir. Sertoli (destek) hücreleri ve spermatogenetik (germinal) seri hücreleri. Sertoli hücreleri mezenşimal kökenli olup, yüksek piramidal hücrelerdir. Spermatogenetik seriye göre daha az sayıda bulunurlar, ancak hacimce onlardan daha büyüktürler. Sertoli hücrelerinin tabanları bazal laminaya tutunur, apikal uçları tübül lümenine uzanır ve germ hücrelerini sararlar. Işık mikroskopunda sınırları belirsiz görülür, çünkü spermatogenetik seri hücrelerini çevreleyen çok sayıda lateral uzantıları vardır. Üçgen biçiminde olan uzamış bir nükleus ve belirgin bir nükleolus içerir. Gelişen germ hücrelerine destek verme, koruma, beslenme, salgılama, fagositoz gibi fonksiyonları vardır (Moor and Persaud 2009, Junqueira and Carneiro 2009).

## 2. 2. 1. Spermatogenetik Seri Hücreleri

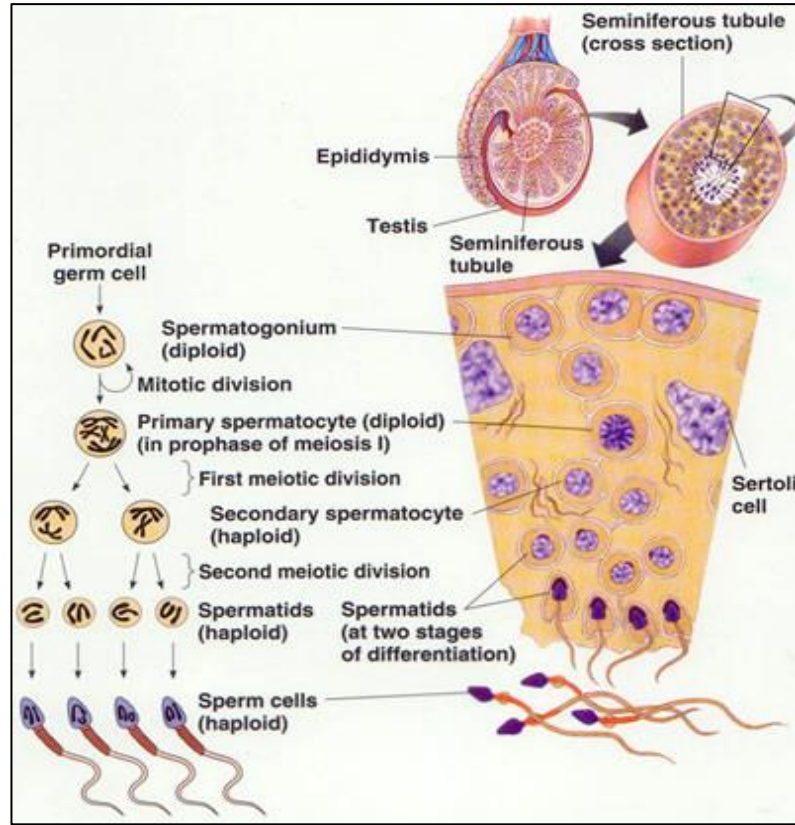
Bazal lamina ile TSC lümeni arasında bulunan, 4-8 tabaka olarak gözlenen hücre serileridir. Spermatogonyumlar bu germinal serinin en genç olanlarıdır ve bazal laminaya otururlar. Sırasıyla; spermatogonyum, spermatosit-1, spermatosit-2, spermatid, spermatozoon meydana gelir.

Bir spermatogonyumdan, spermatozoon oluşuncaya kadar geçen olayların tümüne spermatogenez denir ve 3 evrede incelenir.

- 1) Spermatositogenez evresinde spermatogonyumlar bölünerek, spermatositleri oluştururlar.
- 2) Mayoz evresinde spermatositler, n kromozumlu ve n DNA'lı spermatidleri oluştururlar.
- 3) Spermiyohistogenez evresinde ise spermatidler spermatozoonları oluşturmak için farklılaşırlar.

Spermatogonyumlar embriyonal dönemde oluşuktan sonra puberteye kadar inaktif kalırlar. Pubertenin başlamasıyla hipotalamustan salgılanan gonadotropin releasing hormon (GnRH) etkisi ile hipofiz ön lobundan salınan gonadotropik hormonlar folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) sayesinde çoğalmaları başlar. Bütün spermatogonyumlar diploid olup, mitoz bölünmelerle çoğalırlar. Bir mitozun arkasından ortaya çıkan spermatogonyumlar ya farklılaşacak (B spermatogonyumları) ya da primitif spermatogonyum kaynağını (A spermatogonyumları) oluşturacaktır. A spermatogonyumları ikiye ayrılır; koyu boyanmış olanlar tip A dark spermatogonyum, soluk boyanmış olanlar tip A pale spermatogonyum adını alırlar. Tip A dark spermatogonyumlar, gerçek kaynak hücrelerdir. Tip A pale spermatogonyumlar, tip B spermatogonyumları oluşturmak üzere bölünürler. Tip B spermatogonyumlar da mitoz geçirerek spermatosit-I'leri ( $2n$ ) verirler. Bunlar mayoz safhasının başlangıcını oluştururlar. Spermatosit-I'ler  $2n$  kromozom sayısına ve  $2n$  DNA'ya sahiptirler. Oluştuktan hemen sonra 1. mayoz bölünmenin profaz safhasına girerler. DNA'ları replike olur ve iki katına çıkarak  $4n$  olur. Böylece spermatosit-I'ler;  $2n$  kromozom (her biri 2 kromatidli) ve  $4n$  DNA bulundurulur. Bu hücreler mayozun redüksiyonel bölünmesiyle her biri 23 kromozom ve diploid hücrelerin DNA miktarına sahip 2 adet spermatosit-II oluşur (kromozom sayısı  $23=n$ , DNA= $2n$ ). Spermatosit-II'ler de DNA'larını replike

etmeden, mayozun 2. fazı olan eşit mitoz bölünmeyle 23 kromozumlu ikişer haploid spermatid oluştururlar. Yani 1 spermatosit-I'den 4 adet n kromozumlu, n DNA'lı spermatid meydana gelir. Bunların ikisi 22+X, diğer ikisi ise 22+Y kromozom düzenine sahiptir. Yani 1 spermatosit-I'den 4 adet n kromozumlu, n DNA'lı spermatid meydana gelir. Bunların ikisi 22+X, diğer ikisi ise 22+Y kromozom düzenine sahiptir (Moor and Persaud 2009, Junqueira and Carneiro 2009).



( [http://www.ldysinger.com/ThM\\_599d\\_Beg/02\\_Biology/02\\_spermat-oogen.htm](http://www.ldysinger.com/ThM_599d_Beg/02_Biology/02_spermat-oogen.htm) )

## Şekil 1. Spermatogenik seri hücreleri

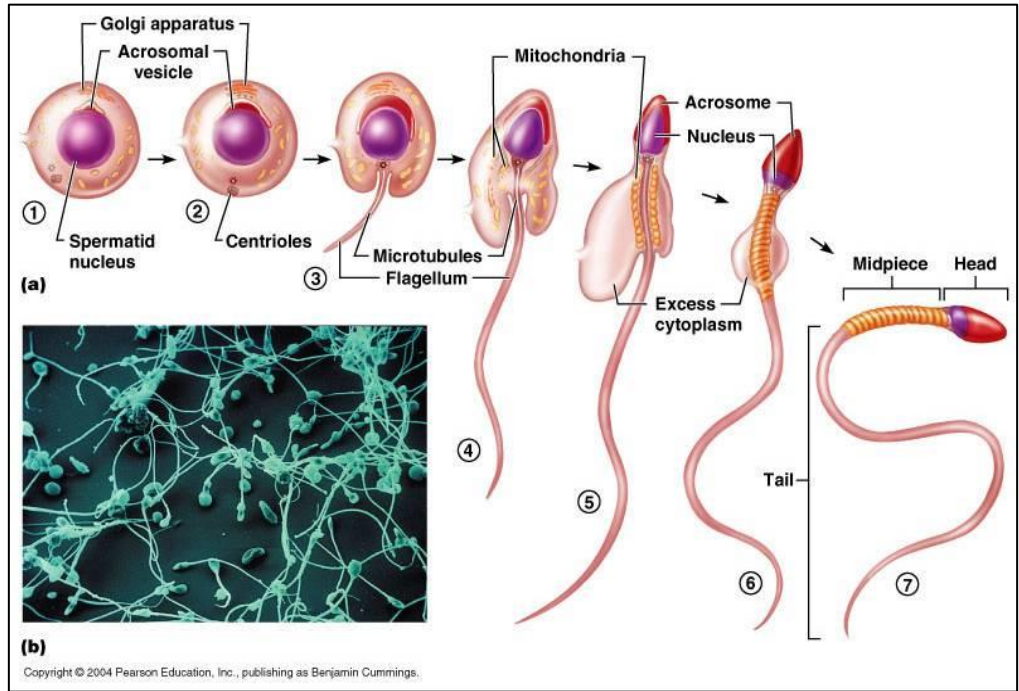
### 2. 2. 2. Spermiyohistogenez

Her bir spermatidin bölünme olmaksızın sadece histolojik değişim geçirerek spermatozoonları meydana getirmesine spermiyohistogenez denir. Bu değişim için sırasıyla spermatidin golgi aygıtında karbonhidrattan zengin madde birikerek küçük PAS (+) proakrozomal vezikülaların oluşturulması, bunların da birleşerek membranla sarılmış tek akrozomal veziküle halinde toplanması gerekmektedir. Bu veziküle, nükleusun 2/3 üst kısmını sarar ve akrozom galea capitis adını alır.

Akrozom içinde hyalüronidaz, akrozin, proteaz, asit fosfataz gibi delici ve parçalayıcı enzimler bulunur. Bu enzimlerle korona radyata hücreleri birbirlerinden ayrılır ve zona pellüsida sindirilir. Spermatozoonlar ovumla karşılaştığında, akrozomun dış membranı birçok bölgede plazma membranı ile kaynaşarak akrozomal enzimlerin boşalmasına yol açar. Bu işlem akrozomal reaksiyon olarak bilinir ve fertilizasyonun ilk basamağını oluşturur. Bu sırada, hücrenin akrozomunu içeren ön kutbu, seminifer tübülün tabanına yönelir. Ayrıca nükleus da yoğunlaşır ve boyu uzar. Sentriyoller yer değiştirerek birbirlerine komşu olacak şekilde akrozoma zıt olan nükleus kutbuna doğru ilerlerler. Proksimal sentriyol nükleusun kaudal kısmındaki girintiye yerleşir ve spermiyumun boyun kısmının yapısına katılır. Distal sentriyol ise spermin kuyruğunun merkezindeki aksonemi (9+2) ya da merkez fibrilleri oluşturur. Mikrotübüller bir araya gelerek nükleusun her iki yanında manşet oluştururlar. Sitoplazma azalmaya başlar ve flagelluma doğru akan mitokondri spirali oluşturmak üzere aksonem etrafında toplanırlar. Bu mitokondri topluluğu filum spirale adını alır. Sitoplazmanın fazlası sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Nükleus tamamen uzar ve homojen kitle halini alır (Moor and Persaud 2009, Junqueira and Carneiro 2009).

Spermatozoon ise flagellum içeren ~ 60 µm uzunluğunda hücrelerdir. Baş, boyun ve kuyruk olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Baş kısmı karşıdan bakıldığında oval, yandan bakıldığında armut şeklinde, ~ 5 µm uzunluğunda ve 2,5 µm çapındadır. Kromozom sayısı haploiddir. Ön kısmında yer alan galea kapitis, başın 2/3 üst kısmını örter ve birçok glikolitik ve proteolitik enzim içerir. Bu enzimlerle oosit-II'ye spermatozoonun girişini kolaylaştırır. Hyalüronidaz; korona radyata hücrelerini, akrozin ise zona pellusidayı geçmeye yardım eder. Boyun kısmı ise baş ile kuyruk segmentlerini birleştiren kısa bir kısımdır ve sentriyolleri içerir. Kuyruk ~ 55 µm uzunluğundadır. Ara parça, esas parça, son parça olmak üzere üç kısımdan oluşur. Ara parça 5-7 µm uzunluğunda, ekseninde aksonem kompleksi (periferde 9 çift mikrotübül ve santralde 1 çift mikrotübül) ve etrafında 9 kalın koyu dış fibriller ve etrafında mitokondri tabakasından oluşmuş mitokondriyal kılıf bulunur. Bunun üzerinde hücre zarı bulunur. Mitokondriyonlar sperm hareketi için gerekli enerjiyi üretir. Aksonem kuyruğa hareketlilik, koyu dış fibriller ise diklik sağlarlar. Esas

parça ~ 45 µm uzunluğundadır. Ortasında aksonem kompleksi ve ara parçadan gelen, sayıları giderek azalan kalın koyu dış fibrillerin oluşturduğu fibröz bir kılıf ve hücre zarı ile çevrelenir. Son parça ~ 5 µm uzunluğundadır. Yapısını sadece aksonem ve bunu saran plazma membranı oluşturur. Aynı germinal hücreden gelen sperm, sertoli hücrelerinin yüzeylerine sitoplazmik köprülerle bağlıdır. Histogenezin bitmesiyle bu köprüler yıkılır ve sperm, sertoli hücrelerinden kurtularak lümene verilirler. Buna spermiyasyon denir. Serbest hale geçen sperm genital yollarda ilerlemeye başlarlar. Spermatogenez tüm seminifer tübüllerde aynı anda olmaz. Bazı tübüllerde serbest sperm bulunurken bazılarında spermatid görülebilir. 40 yaşından sonra spermatogenez görülmeyen tübüllerin sayısı artmaya başlar. Ancak işlev gören tübüller spermatogenezini devam ettirdiğinden spermatogenez tamamen kesilmez, sadece azalma gözlenir. İnsanda spermatogonyumdan olgun spermatozoon oluşma süresi ~ 64 gündür (Moor and Persaud 2009, Junqueira and Carneiro 2009).



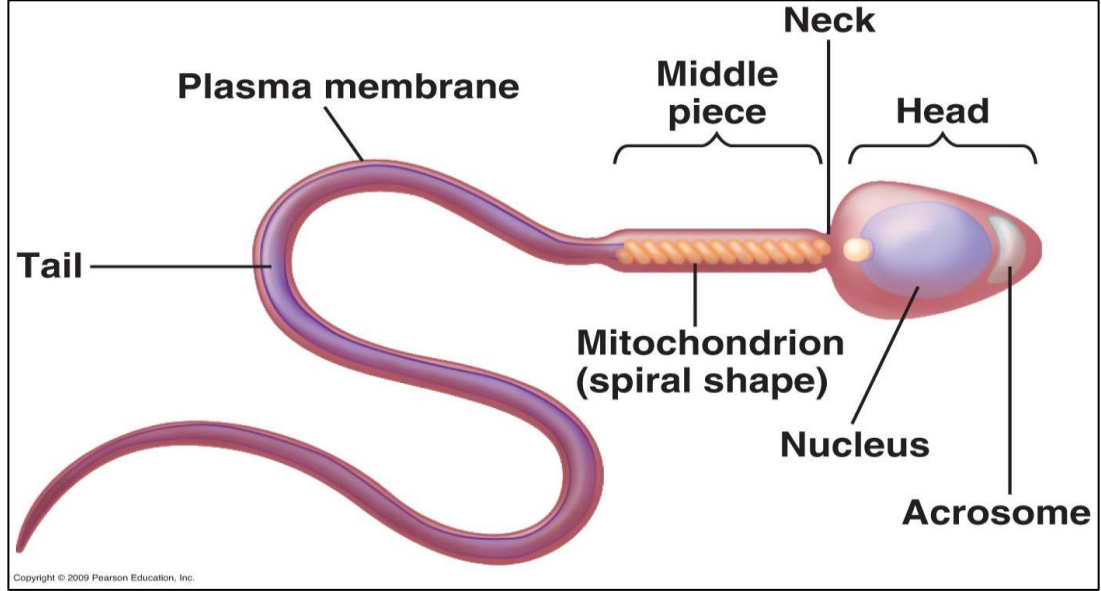
**Şekil 2. Spermiyohistogenezis**

### 2. 2. 3. Sperma (Semen)

Ejekülasyon ürünü olup 2-6 ml arasında değişen hacimde bulunan, visköz, beyazımtırak, karakteristik kokusu olan bir sıvıdır. Bu sıvının ancak %10'unu



spermler oluşturur. Sperma sıvısının; %60'ı glandula vezikülozadan, %30'u prostattan, %10'u da cowper bezlerinden gelir. Her ml'de 50-100 milyon arasında sperm bulunur. 15 milyonun altı oligospermi olarak adlandırılır (Moor and Persaud, 2009).



**Şekil 3. Normal sperm morfolojisi**

### **2. 3. ERKEK GENİTAL SİSTEM HİSTOLOJİSİ**

Erkek genital sistemini oluşturan yapılar:

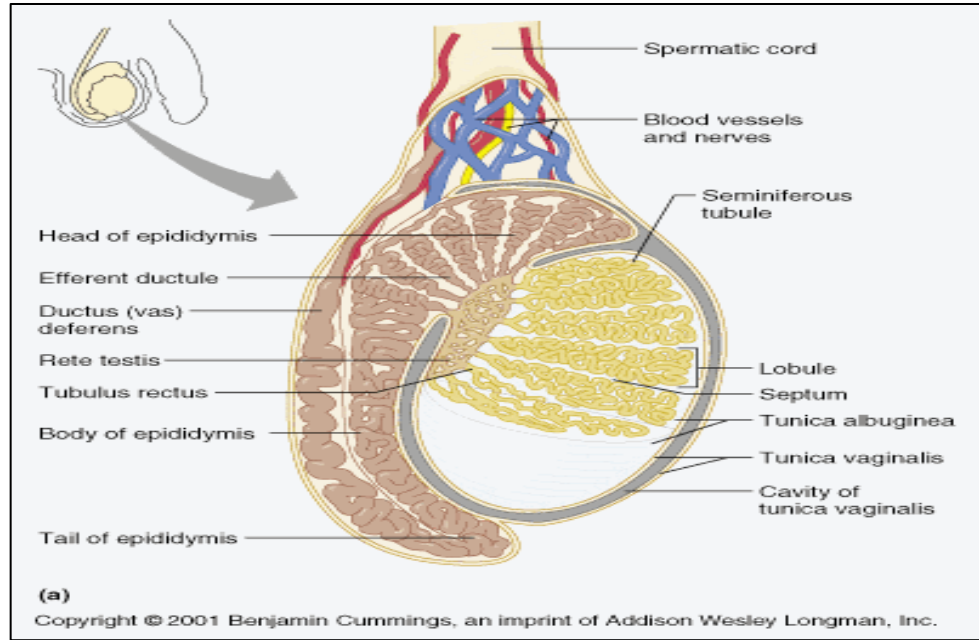
- a) İki testis
- b) İntratestiküler kanallar:
  - Tubulus seminiferus rektus (TSR)
  - Rete testis
- c) Ekstratestiküler kanallar:
  - Duktuli efferentes
  - Duktus epididimis
  - Duktus deferens
  - Duktus ejakulatoryus
- d) Yardımcı bezler
  - Glandula veziküloza

- Prostat bezi
  - Glandula bulboüretalis (Cowper bezleri)
- e) Dış genital organ (Penis)

### **2. 3. 1. Testisin Histolojik Yapısı**

Esas erkek üreme organı olan testisler, yan kısımları yassılaştırılmış, 4-5 cm uzunlukta, 2,5 cm genişlikte, 2-2,5 cm kalınlığında ve 20-30 gram ağırlığında bir çift organdır. Testisler tunika albuginea adındaki kalın fibröz kapsül içindedir. Hemen altında tunika vasküloza adlı damardan zengin bir bağ dokusu tabakası yer alır. Bu tabaka testisin seminifer tübülleri destekleyen stromasına katılır. Seminifer tübüller, uzun ve aşırı derecede kıvrımlı tüpler olduğundan, çeşitli kesit düzlemlerinde kesite uğramış olarak görünürler. İçleri, ince bir bazal membran üzerinde duran çok katlı, son derece özelleşmiş kompleks bir epitelle örtülüdür. Seminifer tübülün epitel hücreleri iki kategoriye ayrılır. Sertoli hücreleri destek hücreleri olup tek tiptir. Spermatojenik hücreler bazal lamina ile lümen arasında bulunan 4-8 katlı hücre serileridir ki, bunlar farklı hücre tipleri olmayıp, farklılaşarak gözle görülür morfolojik safhalanmalar gösterirler. Sertoli hücreleri bazal lamina üzerine oturmuş, seminifer epitelin bütün kalınlığına uzanan yüksek boylu piramidal hücrelerdir. Germ hücreleri arasında oldukça düzenli yerleşmişlerdir. Işık mikroskopunda sitoplazmaları saydam, hücre sınırları çok düzensiz olduklarından güçlükle ayırt edilir. Çekirdekleri ince uzun ve hücrenin uzun eksenine paralel yerleşimlidir. Çekirdekçik ise kromatinden fakir bir yapıda olması nedeniyle belirgin olarak seçilir ve kolayca tanınabilir. Elektron mikroskopik incelemelerde 9-12 mikron büyüklüğündeki çekirdekleri, düzensiz, kromatinden fakir, bir ya da iki tane özel yapıdaki belirgin çekirdekçik taşırlar. Sitoplazmalarında mitokondri, agranüler endoplazmik retikulum, ribozomlar, mikrofibril ve mikrotübüller seçilir. Ayrıca çok sayıda yağ damlacıkları, lipofuksin pigment granülleri, sadece insanda görülen 10-25 mikron uzunluğunda silindirik mekik şekilli Gharcot-Bottcher kristalleri de ihtiva ederler. Sitoplazmasının apikal yüzünde spermiyumların yerleşimine uygun girintiler içerir, yan uzantılarla ise spermatogonyum ve spermatozoidler arasına uzanır. Lizozomların çok olması fagositik aktivitenin bir göstergesidir. Birbirlerine zonula okludensler aracılığı ile bağlanarak tübülleri çepeçevre kuşatan bir hücre tabakası meydana getirirler. Sadece sertoli

hücreleri ve spermatogonyumlar bazal laminaya oturmuş haldedir. Aralarında zonula okludenslerin de bulunuşu, ekstratübüler aralıktan lümene makromoleküllerin geçişini önler, bu şekilde germ hücrelerinin proteinlerine karşı antikor yapılması önlenmiş olur. Peritübüler doku ile sertoli hücrelerinin temelini oluşturduğu bu yapıya kan-testis bariyeri denir. Sertoli hücreleri gelişen germ hücrelerine mekanik destek olurlar, onların otoimmün reaksiyonlardan korunmasını ve beslenmesini sağlarlar (Moor and Persaud 2009, Junqueira and Carneiro 2009, Ovalle and Nahirney 2009). Sıcağa, iyonize radyasyona ve spermatojenik hücreleri kolayca tahrip eden toksik ajanlara karşı çok yüksek dirençleri vardır. Seminiferer tübüllerin arasını areolar bağ dokusu doldurur.



#### Şekil 4. Testisin anatomisi

Kan kapillerleri çevresinde tek tek ya da gruplar halinde testise özgü 15-20 mikron çapında leydig hücreleri bulunur. Bu hücreler poligonal şekilli olup, geniş ökromatik çekirdek, bir veya iki belirgin çekirdekçik içerirler. Koyu asidofil boyanan sitoplazmasında fazla miktarda agranüler endoplazmik retikulum, golgi, mitokondriyonlar ve lipid damlacıkları içerirler. Leydig hücreleri protein yapıda çubuk şekilli kristaloid cisimcikler (reinke kristalleri) içerirler. C vitamini yönünden

zengindir. Özellikle yaşlılarda belirgin lipofuksin pigment granülleri içerirler. Leydig hücreleri, fetal hayatta plasental kökenli gonadotropinlerin etkisiyle 4-5. ayda tam gelişimlerini tamamlarlar. Doğumdan sonra atrofiye olurlar ve pubertede LH uyarımıyla görülmeye başlarlar. Rutin histolojik boyalara ilgileri azdır. Genellikle renksiz görüntüdedirler, ancak azokarmin ile boyanırlar. Pencere kan kapillerleri çevresinde yerleşen Leydig hücreleri endokrin karakterli hücreler olup testosteron salgırlar.

Spermatogenik seri hücreleri ise bazal lamina ile lümen arasındaki Sertoli hücrelerinin aralarında sıralanmış dört-sekiz katlı hücre serileridir. Bu hücreler çoğalmak ve şekil değiştirmek suretiyle olgun spermiumları oluştururlar (Junqueira and Carneiro 2009, Ovalle and Nahirney 2009).

## **2. 4. FEKONDASYON**

Erkek ve dişi gametlerin birleşip zigot oluşturmaya fekdasyon denir. Bu olay, tuba uterinanın ampulla bölgesinde gerçekleşir. Erkek ve dişte fekdasyon öncesinde birtakım olaylar dizisi meydana gelmektedir.

1) Erkek spermatozoonların genital yollardan geçişi: Testiste meydana gelen spermatozoonlar, genital kanallardan geçerken yardımcı bezlerin de salgılarını alarak spermayı meydana getirirler. Duktus epididimisten geçerken fekdasyon özelliklerini kaybederler. Buna spermatozoonların dekapasitasyonu denir.

2) Dişte gametlerin karşılaşması: Bir cinsel ilişkide genellikle 200-600 milyon spermatozoon, vaginanın arka forniksine boşaltılır ve servikte depolanır. Spermatozoonlar serviksi kuyruklarının hareketi ile, uterusu ise pasif olarak geçerler. Böylece spermatozoonların fertilizasyon sahasına ulaşmaları 5-45 dk. arasında gerçekleşir. Fertilizasyon sahasına ancak 300-500 sayıda spermatozoon ulaşabilir. Geri kalanlar; uterus, serviks ve vajinada dejenere olurlar. Spermatozoonlar, dişi genital kanallarda ortalama 24 saat canlı kalırlar. Siklus ortasında dişi genital kanallarda spermatozoonun yaşamını kolaylaştırmak için bazı değişiklikler olur. Ovulasyondan birkaç gün önce serviks bezleri, koyu muköz bir salgı yaparak spermatozoonları vagina asiditesine karşı korur. Spermatozoonun hareketi kolaylaşır.

Vaginaya boşaltılan spermatozoonlar, dölleme kapasitesine sahip değildir. Uterus ya da tüplerde, salgı maddelerinin etkisi ile kapasitasyon özelliklerini kazanırlar. Kapasitasyonda, spermatozoonda morfolojik değişme meydana gelmez. Ancak daha aktif olurlar. Akrozom üzerindeki glikoprotein örtü ve seminal plazma proteinleri ortadan kalkar. Spermatozoonlar tuba uterinallardan geçerken akıntıya karşı hareket etmeleri gerekir. Buna pozitif reotaksis özelliği denir. Ovum da tuba uterinanın fimbriya ovarikası tarafından yakalanıp ~ 25 dk.'da ampullaya ulaşır. Dölleme 12-24 saat içinde meydana gelir. Eğer olmazsa ovum tüplerden uterusu geçer ve dejenere olur.

Dişi gamet haploid sayıda kromozom içerir ve 2. mayoz bölünmenin metafaz safhasında bloke olmuştur. Gametlerin karşılaşmasında sırasıyla; spermatozoonların korona radyatayı geçmeleri, spermatozoonların zona pellüsidayı geçmeleri, oosit ve spermatozoonun hücre zarlarının kaynaşması gerçekleşir (Moor and Persaud 2009, Junqueira and Carneiro 2009, Ovalle and Nahirney 2009). Korona radyata engelini geçen spermatozoonlar, zona pellüsidaya yapışırlar ve onun içine girmeye çalışırlar. Akrozomlarından salgılanan akrozin ve nöraminidaz enzimlerinin litik etkisiyle zona pellüsidada geçit yolları açarak, bu yollardan sekonder oosite ulaşırlar.

**Tablo 1. Fekondasyon için olması gerekenler**

<b>FEKONDASYON ŞARTLARI</b>
Sperma kalitesi iyi olmalı (sayısı, pH'sı, şekli, hareketi normal olmalı)
Servikal salgı pH'sı alkali ve viskozite uygun olmalı
Spermatozoonlar ovulasyon sırasında dişi genital yollarda olmalı ve en fazla 48 saat geçmiş olmalı
Ovulasyon gerçekleşmiş ve tuba uterinalları uygun olmalı
Dişi genital yollarında enfeksiyon olmamalı

İlk spermatozoon, zona pellüsidayı geçtikten sonra, bu tabakada zona reaksiyonu denilen ve diğer spermatozoonların geçişine izin vermeyen bir olay meydana gelir. Zona reaksiyonunda, yapısal ve fizikokimyasal değişmeler meydana gelerek zona pellüsidanın diğer spermatozoonlara karşı geçirgenliğini kaybetmesine neden olur.

Bu olay, sekonder oositin sitoplazmasındaki kortikal granüllerden salgılanan lizozomal enzimlerin etkisiyle olur. Bu enzimler de spermatozoon penetrasyonunu engellemek ve zona pellüsida yüzeyinde spermatozoon için bulunan türe özgü bir değişikliğin meydana gelmesini sağlar. Spermatozoon, oosit hücre zarına dokunur dokunmaz her iki plazma zarı da kaynaşır. Spermatozoonun oosit sitoplazması içine girmesine, oosit 3 ayrı şekilde cevap verir; Lizozomal enzimlerin kortikal oosit granüllerinden serbest kalmasıyla oosit membranı başka bir spermatozoon girişini önleyecek şekilde değişime uğrar. Bu değişim muhtemelen, zona pellüsidanın spermatozoonlar için özgül reseptör alanlarını yok etmesidir. Polispermi böylece önlenmiş olur. Sekonder oosit, 2. mayoz bölünmesini, spermatozoon içeri girdikten hemen sonra bitirir. Ergin dişi germ hücresi olan ovum ile 2. kutup hücresini meydana getirir. Ovum nükleusu dişi pronükleus olarak adlandırılır. Sperm kuyruğu dejenere olduktan sonra da onun nükleusuna erkek pronükleus denir. Erkek ve dişi pronükleus morfolojik olarak birbirinden ayrılamaz. Her iki pronükleustaki haploid sayıda kromozomlar duplike olur. Eğer olmazsa, iki hücreli evrede zigotun her hücresi, normal DNA miktarının yarısını içerir. DNA sentezinden hemen sonra, iki pronükleus ovumun merkezinde birbirlerine yaklaşırlar, sonra birleşirler ve zarları erir. 23 anneye ve 23 babaya ait çift yapıllı kromozomlar birbirlerine karışır. Böylece tek hücreli zigot meydana gelir. Çift yapıllı kromozomlar karşı kutuplara kayarken hücrenin yüzeyinde sitoplazmayı iki parçaya bölen derin bir yarık oluşur.

Fekondasyonun sonucu olarak haploid sayıda iki üreme hücresinin birleşmesi ile diploid sayıda anne ve babanınkinden farklı bir kromozom kombinasyonu içeren zigot oluşur. Embriyonun cinsiyeti belirlenir. X taşıyan sperm dişi embriyo (XX), Y taşıyan sperm erkek embriyo (XY) oluşturur. Segmentasyon başlar. Her segmentasyon sonrasında oluşan hücrelere blastomer denir. Döllenen oosit genellikle 24 saat içinde dejenere olur (Moor and Persaud 2009, Junqueira and Carneiro 2009, Ovalle and Nahirney 2009).

## **2. 5. ERKEK İNFERTİLİTESİNDE ETYOLOJİ**

İnfertilite çiftlerde korunma yapmaksızın 1 yıllık düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmamasıdır. İnsidansı %15 olarak verilmekteyken bu oran son yıllarda

giderek yükselmektedir. Dünyada 80 milyondan fazla çiftte görülmektedir. Çiftlerin 1/4'ü subfertil, 1/8'i ilk gebelikte sorun yaşamakta, 1/6 sı sonraki gebelik isteminde sorun yaşamakta, %3 çift tamamen çocuksuz, %6 çift ise istediği sayıda çocuk sahibi olamamaktadır. Son 50 yıl içerisinde sperm sayısında giderek bir düşme olduğu bilinmektedir. Bu alanda yapılan pek çok çalışma olmasına rağmen evli erkeklerde bu sorun büyük bir problem olarak sürmektedir. Çünkü subfertil erkeklerin yaklaşık %25'inde bir neden gösterilememektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde infertilite nedenini saptamak için yapılan bir çalışmada infertiliteden sorumlu olarak %41 oranında kadın faktörü, %24 oranında erkek faktörü, %24 kadın ile erkek faktörü birlikte tespit edilmişken %11 çiftte de herhangi bir neden gösterilememiştir (Tournaye 2006). Buradan da anlaşılacağı gibi evli infertil çiftlerin %48'inde mutlaka erkek faktörü için içine girmektedir.

**Tablo 2. Erkek infertilitesi nedenleri**

<b>Erkek infertilitesinde etyoloji</b>	(%)
Cinsel faktörler	1.7
Ürogenital enfeksiyonlar	6.6
Konjenital anomaliler	2.1
Varikosel	12.3
Endokrin bozukluklar	0.6
İmmünolojik faktörler	3.1
Diğer hastalıklar	3.0
İdiyopatik semen bozuklukları	75.1

Dünya Sağlık Örgütü'nün infertil çiftlerin standardize edilmiş araştırma ve tanısı ile ilgili el kitabında erkek faktörünün etyolojik grupları yukarıdaki gibi verilmektedir. Burada sayılan gruplar içerisindeki idiyopatik semen bozuklukları grup %75 gibi önemli ölçüde bir yer kaplamaktadır. İşte bugün amacımız bu grubu ileri sperm fonksiyon testleri ile mümkün olduğunca değerlendirerek, sperm defektlerini açığa çıkarabilmek ve yardımcı üreme teknolojileri ile bu gruptaki hasta çiftlerin çocuk sahibi olabilmelerini sağlayabilmektir.

Genel tedavi planlaması için bir diğler sınıflama şeklindeyse infertil erkek 3 ana gruba ayrılarak incelenmektedir.

1 )Tedavi edilemez steril grup	: % 12
a ) Primer seminifer túbül yetmezliği	: % 11.9
b ) Total teratospermi	: % 0.1
2 )Olası tedavi edilebilir grup	: % 13
a ) Obstrüksiyon	: % 6
b ) Sperm otoimmünitesi	: % 6
c ) Gonadotropin yetmezliği	: % 0.5
d ) Koital nedenler	: % 0.2
e ) Reversibl toksik etkiler	: % 0.1
3 )Tedavi edilemez subfertil grup	: % 75
a ) Oligospermi < 1 milyon/ml	: % 9
1-5 milyon/ml	: % 8
5-70 milyon/ml	: % 18
b ) Astenospermi ve teratospermi	: % 40
c ) Normospermi	: % <1

Sayılan bütün bu nedenlere yönelik eğer yerine koyulabilecek bir tedavi yöntemi varsa bu uygulanabilir. Fakat nedeni belirlenemeyen populasyon için bugüne kadar ampirik tedavi yöntemlerine başvurulmuştur. Bu tedavilere örnek olarak; gonadotropinler, antiöstrojenler, aromataz inhibitörleri, androjenler, testosteron rebound tedavisi, antibiyotikler, antienflamatuvar ajanlar, çeşitli vitaminler, kallikreinler, kaptopril ve tiroksin hormonu verilebilir. Gene son zamanlarda pure FSH tedavisinin IVF'te fertilizasyon oranlarını arttırdığına dair yayınlar vardır (WHO 1993). Fakat bu tedavinin etki mekanizmasının nasıl olduğuna dair rutinde bakılan bir parametre henüz yoktur. Yardımcı üreme teknolojileri işte bu idiyopatik hasta grubunda yeni bir çığır açarak IVF endikasyonları içine erkek faktörü ve açıklanamamış infertilite olgularını da katmıştır. En son olarak da ortaya çıkan mikroenjeksiyon teknikleri ile eskiden imkansız olarak tanımlanan olgularda bile fertilizasyon ve ardından gebelik elde edilebilmektedir. Bunlara örnek olarak; sertoli



cell only sendromu, kriptospermi, kartagener sendromu (immotil silya), %0 motilite ve %0 morfoloji grupları ile tüm obstrüktif azospermiler verilebilir.

O halde sonuç olarak idiyopatik olgularda invitro ortamda elde edilen spermin fertilizasyon kapasitesinin dikkatle ölçülerek değerlendirilmesi, fertilizasyon sürecinin hangi aşamasında defekt olduğunun saptanması ve ardından da bu defekti düzeltecek veya by-pass edecek bir yöntemle fertilizasyonun başarılması gerekmektedir.

## **2. 6. TANISAL TESTLER**

İnfertilite problemi ile kliniğe başvuran çiftlerin %48'inde erkeğe bağlı bir faktörün olması erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasını bir ön koşul olarak beraberinde getirmektedir.

Yardımlı üreme tekniklerinin (ART) gün geçtikçe daha sofistike boyutlara ulaşması, bilim adamlarının erkek ve dişi gametler üzerindeki araştırmalarının daha da yoğunlaşmasına ve bu konudaki bilgi birikiminin artmasına yol açmıştır.

İnsan sperminin fertilizasyon kabiliyeti ile ilgili yalnızca son on yıl içerisinde bile onlarca test tanımlanmıştır. Bunlardan çoğu deneysel olarak kullanılmış ve rutindeki yerini alamamıştır. Bu bölümde yalnızca rutinde kullanılan testlerden söz edilecektir.

### **2. 6. 1. Klasik Semen Analizi**

Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım klasik semen analizidir. Semen incelemelerinin standardizasyonuna duyulan ihtiyaç nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilk kez 1980'den başlayarak 1987, 1992 ve 2002'de İnsan semeni ve insan semeni servikal mukus etkileşimlerinin incelenmesi için laboratuvar el kitabını yayınlamıştır. Ancak androloji biliminin hızlı gelişimi ve semen analizlerinde standardizasyona verilen önem arttıkça şimdi yeni bir değerlendirme yapılarak beşinci baskı 2010'da çıkartılmıştır. DSÖ'nün bu klavuzu dünyada en çok kullanılan referans kitap haline gelmiştir (Acosta at al, 1992). Semen analizi belli başlı bazı aşamalardan oluşmaktadır.

**İlk 5 dakika:**

-Alınan örneğin likefiye olması için inkübatöre (37°C) ya da tezgaha yerleştirilmesi.

**30-60 dakika arasında:**

- Semen görünümünün ve likefaksiyonunun değerlendirilmesi
- Semen hacminin ölçülmesi
- Semen pH'ının ölçümü
- Mikroskopik inceleme, sperm sayısı ve motilitesini değerlendirebilmek için dilüsyon ve ıslak preparatın hazırlanması
- Sperm canlılığının değerlendirilmesi (motil spermilerin oranı düşük ise)
- Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi için semen yaymasının hazırlanması
- Sperm konsantrasyonunu değerlendirmek için semenin dilüsyonu
- Sperm sayısının değerlendirilmesi
- Gerek duyulursa MAR (mixed antiglobulin reaction) testinin yapılması
- Yuvarlak hücreler varsa peroksidaz pozitif hücrelerin değerlendirilmesi
- Immunobead testi için sperm hücrelerinin hazırlanması (gerek duyulursa)
- Semen santrifüje edilmesi (biyokimyasal belirteçler çalışılacaksa)

**Üç saat içinde:**

- Gerekliyorsa örneklerin mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmesi

**Dört saatten sonra:**

- Morfolojik değerlendirilme için preparat hazırlanması

**Aynı gün içinde daha sonraki dönemde (örnek dondurulmuşsa sonraki gün):**

- Aksesuar bez belirteçlerinin ölçülmesi (gerekirse)
- İndirekt immunobead testinin yapılması (gerekirse) (Gökçe 2011).

**Örneğin Toplanması**

Analizle örnek alımı arasındaki zamanın kontrolü ve semenin sıcaklık farklılığına maruz kalmaması için örnek laboratuvar yakınında özel bir odada alınmalıdır. Örnek en az iki günlük cinsel perhiz sonrasında alınmalıdır ancak cinsel perhiz süresi yedi günü geçmemelidir. Ek analizler gerektiğinde sonuçların değişkenliğini azaltmak için cinsel perhiz süreleri olabildiğince birbirine yakın olmalıdır. Kişiye semen analizinin toplanması ile ilgili olarak yazılı ve sözlü bilgiler verilmelidir. Kişinin ismi, doğum tarihi, cinsel perhiz gün sayısı, örneğin alındığı tarih ve zaman, örnek toplama

işleminin tamamlanan kısmı, örnek vermedeki zorluklar, alınma ve analiz arasında geçen süre raporuna kaydedilmelidir. Örnek masturbasyonla elde edilmelidir ve ejakülat temiz, geniş ağızlı, cam veya sperm için toksik olmayan plastik bir kap içine konmalıdır. Kişinin adı ya da numarası, örneğin alındığı tarih ve saat kabın üzerine yazılmalıdır. Semen likefiye olurken 37°C'de inkübatörde bekletilmelidir. Örneğin bir kısmı verilemediyse raporda belirtilmelidir. Bu durumda cinsel perhiz sonrasında ikinci bir örneğin alınması gerekecektir. Örneğin masturbasyonla elde edilememesi veya laboratuvarında yeterli altyapının olmaması gibi durumlarda evde verilebilir. Semen toplanması için özel kondomlar kullanılabilir. Lateks kondomlar kullanılmamalıdır. Kişiye konuyla ilgili olarak ayrıntılı yazılı ve sözlü bilgi verilmeli, semenin tamamını toplaması gerektiği ve herhangi bir kayıp varsa bildirmesi gerektiği anlatılmalıdır (Bjorndahl and Kvist, 2003). Kişi bir saat içinde örneği laboratuvara ulaştırmalıdır. Örnek laboratuvara getirilirken 20-37°C arasında tutulmalıdır. Rapora örneğin evde özel kondomla cinsel ilişki ile veya laboratuvar dışında toplandığı not edilmelidir. Koitus interruptus semen kaybı ihtimalinden dolayı örnek almak için uygun bir yöntem değildir. Semen örnekleri içinde HIV, herpes simpleks ve hepatit virüsleri gibi biyolojik tehlikeler içerebilir. Semen kültürü yapılacaksa veya örnek biyolojik çalışmalar, intrauterin inseminasyon ya da IVF için kullanılacaksa, steril materyaller ve teknikler kullanılmalıdır.

### **İlk Makroskobik İnceleme**

Likefaksiyondan hemen sonra ya da ejakülasyondan sonraki 30 dakika ile bir saat içinde semenin gözlenmesi ile analize başlanmalıdır. Likefaksiyon genellikle ilk 15 dakika içinde görülmesine karşın normal semenin likefaksiyonu oda sıcaklığında 60 dakikada tamamlanır. Tam likefaksiyon 60 dakikada oluşmazsa bildirilmelidir. Likefaksiyon sırasında örneğin düzenli olarak karıştırılması homojen bir örnek elde edilmesine yardımcı olabilir. Nadiren likefaksiyon oluşmayarak semen değerlendirmesini zorlaştırır. Bu tür vakalarda mekanik karıştırma veya enzim ile çözme gerekebilir. Bu uygulamalar seminal plazma biyokimyasını, sperm motilitesini ve morfolojisini etkileyebileceğinden dolayı raporda belirtilmelidir. Likefaksiyondan sonra geniş ağızlı (yaklaşık 1,5 mm) plastik pipete örneği dikkatlice çekerek ve yerçekiminin etkisiyle damlamasını bekleyip damla ile pipet arasında

oluşan ince ipliğin uzunluğu gözlenerek viskozitesi ölçülebilir. Normal bir örnek pipeti küçük ayrı damlalar şeklinde terk eder. Anormal viskozitelerde bu uzunluk 2 cm'den daha uzundur. Yüksek viskozite sperm motilitesini, konsantrasyonunu, sperm antikora kaplanmasını ve biyokimyasal ölçümleri etkileyebilir. Viskoziteyi azaltma yöntemleri gecikmiş likefaksiyonda kullanılanla aynıdır. Likefiye olmuş normal bir örnek homojen ve gri-opelasan bir görünüme sahiptir. Sperm konsantrasyonu çok düşükse örnek daha az opak görünür. Renk, örneğin eritrosit varsa (hemospermi) kırmızı-kahverengi, hastanın sarılığı varsa veya bazı vitaminlerin ve ilaçların kullanımı ile sarı olabilir. Total sperm hücresi ve sperm olmayan hücrelerin sayısının hesaplanmasında kullanılacağı için hacmin hassas bir şekilde ölçülmesi gerekir. Hacim en iyi şekilde örneğin içine verildiği kabın ağırlığı tartılarak ölçülebilir. Dansite 1gr/ml olarak varsayılır. Hacmin 0,3-0,9 ml daha düşük hesaplanmasına neden olabileceğinden, örneğin pipete veya enjektöre çekilmesi veya ölçme silindire boşaltılması tavsiye edilmemektedir (Auger et al. 1995-Iwamoto et al. 2006). Semen hacmi için en düşük referans değeri 1.5 ml'dir. Düşük semen hacimleri, ejakülatuar kanal obstrüksiyonu veya seminal vezikül gelişiminin yetersiz olduğu konjenital bilateral vas deferens agenezisinin karakteristiğidir (De la Taille et al. 1998-Von Eckardstein et al. 2000). Hacmin düşük olması aynı zamanda örnek toplama problemi, parsiyel retrograd ejakülasyon ve androjen eksikliğini de gösterebilir. Yüksek semen volümleri aksesuar bezlerin aktif inflamasyonunda gözlenen aktif eksudasyonun bir yansıması olabilir. Semen pH'sı esas olarak alkali özellikteki seminal vezikül sekresyonu ile asidik prostatik sekresyon olmak üzere aksesuar bezlerin sekresyonları arasındaki dengeyi yansıtır. pH likefaksiyondan sonra o laboratuvar için belirlenmiş standart bir zamanda, tercihen 30 dk içinde ölçülmelidir. Normal örnekler için aralığı 6.0 ile 10.0 arasında olan pH kağıdı kullanılmalıdır. Semen örneği iyice karıştırıldıktan sonra bir damla semen pH kağıdı üzerine eşit olarak yayılır, 30 saniyeden uzun olmamak koşulu renk değişimi beklenir ve kalibrasyon çubuğu ile karşılaştırılarak pH okunur. Semen pH'sı için alt referans değeri 7,2 olarak kabul edilmiştir. Düşük hacimli ve sperm sayısı az olan bir örnekte eğer pH 7,0'dan küçükse ejakülatuar kanal obstrüksiyonu veya seminal vezikül gelişiminin yetersiz olduğu konjenital bilateral vas deferens agenezisi akla gelmelidir (De la Taille et al. 1998 -Von Eckardstein et al. 2000). Semen pH'sı doğal

tamponlama azaldıkça zamanla artabilir. Bu nedenle yüksek pH değerleri klinik olarak az miktarda yararlı bilgi verir.

### **İlk Mikroskopik İnceleme**

Semen analizinin en önemli kısmını ise mikroskopik inceleme oluşturmaktadır. Bunun için kullanılacak yöntem ve alet çok iyi seçilmelidir. Laboratuvarda rutin olarak kullanılmakta olan hemositometrilerin sperm sayım sonuçlarındaki doğruluğu bu aletlerdeki spermin konulduğu bölümün derinliğinin çok fazla olması nedeniyle tartışmalıdır. Bunu önlemek amacı ile 1978 yılında Makler tarafından sperm sayımı için özel olarak tasarlanmış Makler sperm sayım aletleri kullanılmaktadır. Semen örneğinin incelendiği gözeneğin 10 mm derinliğinde olması spermatozoanın tek bir düzlemde serbest hareketine olanak sağlamakta, ayrıca sayım daha kolay yapılabilmektedir. Bu alet ile hareketlilik yüzdeleri de daha kesin olarak saptanabilmektedir.

Mikroskopik incelemede sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı, aglütinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir.

Taze semen değerlendirmesi için faz-kontrast mikroskopisi önerilir. İlk mikroskopik değerlendirme sırasında konsantrasyon, motilite, mukus iplikleri formasyonu, sperm agregasyon ve aglütinasyonu ve spermden farklı hücresel elemanların değerlendirmesi yapılabilir.



( <http://www.reprovie.com/spermiologie/cellule-de-comptage-makler> )

**Şekil 5. Makler chamber**

Örnek iyi karıştırılmamışsa aynı örnekten yapılan iki ayrı inceleme arasında motilite, canlılık, konsantrasyon ve morfolojik olarak belirgin farklılıklar gözlenebilir. Geniş ağızlı plastik bir pipete 10 kez aspire edilmesi ile örnek karıştırılabilir. Spermere hasar verebileceğinden dolayı yüksek hızlı karıştırıcılar kullanılmamalıdır. Semen hacmi ve lamel boyutlarının da standart olması gerekir. Böylece analizler her zaman derinliğin yaklaşık 20 µm'de sabit olduğu preparatlarla yapılmış olur. Derinliğin 20 µm'nin altında olması spermelerin rotasyonel hareketini zorlayabilir. 10 µl'lik hacimde semen lam üzerine konulur ve üzeri lamelle kapatılır. Kapatma işlemi esnasında lam ile lamel arasında hava kabarcığı oluşturulmamalıdır. Hareketsiz spermelerin birbirleriyle, mukus iplikleriyle debris veya sperm olmayan hücrelere yapışması sonucu oluşan nonspesifik agregasyon gözlenirse kaydedilmelidir. Hareketli spermelerin birbirlerine baş-baş, kuyruk-kuyruk veya mikst şekilde yapışmalarına aglütinasyon denir ve bu izole form, orta, çok ve şiddetli olmak üzere derecelendirilebilir (1-4 arası). Aglütinasyon, agregasyondan ve hareketli spermelerin debris veya sperm dışı hücrelere yapışmasından ayırt edilmelidir. Aglütinasyon olması infertilitenin nedeninin immünolojik olabileceğini düşündürür. Antisperm antikor çalışmasını ve daha ileri incelemelerin yapılmasını gerektirebilir. Şiddetli aglütinasyon sperm motilite ve konsantrasyon değerlendirmesini etkileyebilir.

### **Sperm Dışı Hücreler**

Ejakülat genitoüriner sistemden epitel hücreleri, lökositler ve immatür germ hücreleri gibi başka hücreler de içerebilir. Son ikisine yuvarlak hücreler de denir ve normal durumda tüm ejakülatta  $1 \times 10^6$  /ml'den fazla yuvarlak hücre bulunması halinde peroksidaz testi, lökosit belirteçleri çalışılmalı ve konsantrasyonları doğru bir şekilde hesaplanmalıdır.

**Tablo 3. Semen analizi referans değerleri**

<b>DEĞER</b>	<b>WHO 2010</b>
Semen hacmi (mL)	1,5
Toplam sperm ( $\times 10^6$ /ejakülat)	39
Sperm sayısı/ ml ( $\times 10^6$ /ml)	$\geq 15$
Total motilite(%)	a+b $\geq 40$

İleri hareket (%)	$a \geq 32$
Vitalite (canlı spermatozoa, %)	$\geq \%58$
Sperm morfoloji (normal form,%)	$\geq \%4$ Kruger-Strict Kriterleri
Ph	$\geq 7,2$
Peroxidaz-pozitif lökosit ( $10^6/ml$ )	$<1.0$

### 2. 6. 1. 1. Sayı

Spermin sayısı, hemositometre kullanılıyorsa seyreltilerek, Makler sayım aleti kullanılıyorsa seyreltilmeden değerlendirilir. Güvenilir bir değerlendirme için ideal olan 100 karedeki spermleri saymaktır. Kullanılan alete bağımlı olarak, tek karedeki ortalama sperm sayısı temel alınıp sayım milyon/ml olarak ifade edilir.

### 2. 6. 1. 2. Hareketlilik

Ejakülasyondan sonraki ilk bir saat içinde, tercihen likefaksiyondan sonraki 30 dakikada motilite değerlendirilmelidir. Taze hazırlanmış preparatların stabil hale gelmesi için yaklaşık bir dakika bekletilir. Motilite değerlendirmesi faz-kontrast mikroskopta 200-400 büyütmede yapılır. Sperm motilitesi 37°C'de ısıtılmış tabla üzerinde veya oda sıcaklığında bakılabilir. Farklı motilite kategorilerindeki spermlerin oranlarını hesaplayabilmek için en az beş mikroskopik alanda en az 200 sperm hücrelerinin değerlendirilmesi gerekir. Aynı semen örneğinden hazırlanmış başka bir preparatta tekrar 200 sperm sayılıp birbirinden bağımsız bir şekilde motilite yüzdeleri kıyaslandığında kabul edilebilir farklılık oranları varsa işleme devam edilir. Büyük farklar varsa bu durumda yeni preparat hazırlamak gerekir. Fokal bir mikroskop düzleminde gratikülle belirlenmiş çizgilerin sınırladığı alanda ya da sperm sayısı azsa tüm alanda sperm hücreleri sayılarak motilite değerlendirilir. Motilitenin değerlendirmesi için Dünya Sağlık Örgütü 2010 klavuzuna göre spermleri progresif hareketli, nonprogresif hareketli ve hareketsiz şeklinde sınıflandıran basit bir yöntem tavsiye edilir.

**Progressif hareket:** Sperm hücresi doğrusal ya da geniş bir dairesel düzlemde hızdan bağımsız olarak ilerleyici bir şekilde hareket eder.

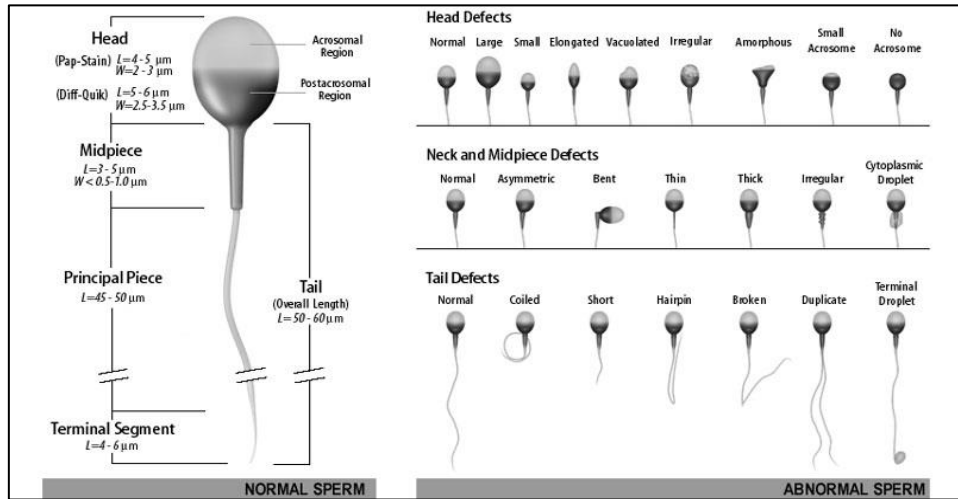
**Nonprogresif hareket:** İlerleyici olmayan hareketlerin tamamını içerir. Örneğin çok küçük daireler şeklinde, kuyruğun hareketiyle baş kısmının çok zor olarak yer değiştirmesi, sadece kuyruğun hareket etmesi gibi.

**Hareketsiz:** Hiç hareketin olmaması.

Bir önceki WHO baskısında progresif hareketli sperm hızı 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 değer %40 iken bu değer progresif hareketlilik için %32'dir (Baker et al, 1985).

### 2. 6. 1. 3. Morfoloji

Spermin fertilité kapasitesinin morfolojik inceleme ile etkin bir indeks olarak değerlendirilmesi 1951 yıllarına kadar uzanır. Kruger tarafından strict kriterler ile morfoloji değerlendirilmesinin tanımlanmasıyla bu parametre giderek artan bir önem kazanmıştır. Bu yöntem ilk kez 1986 yılında yayınlanmış ve 1990 yılında Menkveld ve arkadaşları (Auger et al, 1995) tarafından modifiye edilmiştir. Kısa süre içerisinde rutin incelemede yerini alan bu yöntemin, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre morfoloji değerlendirilmesi yöntemine olan üstünlüğü de gösterilmiştir.



(<http://www.jablonskidiagram.com/illust.html>)

Şekil 6. Anormal sperm şekilleri



**Tablo 4. Sperm morfolojisinin gebelik oranlarına etkisi**

<b>NORMAL FORM</b>	<b>GEBELİK ORANLARI</b>
%4' den az	% 7,6
%4 ile % 14 arası	% 49,4
% 14' ün üzerinde	% 88,3

**Tablo 5. Semen analizi terminolojisi**

<b>SEMEN ANALİZİ TERMİNOLOJİSİ</b>	
Normospermi	Tüm parametreler normal
Oligospermi	Sperm sayısının azalması hafif-orta→5-15 mil/ml ağır →<5 mil/ml
Astenospermi	Azalmış motilite
Teratospermi	Anormal morfolojili formların artması
Oligoastenoteratospermi	Tüm parametreler subnormal
Azospermi	Semende sperm yok
Aspermi	Ejekülat yok
Lökositospermi	Semende artmış lökositler (>1 mil/ml)
Nekrozospermi	Spermilerin nonviabl veya nonmotil olması

Semen analizinin sonuçlarını etkileyebilecek bazı faktörler şu şekilde özetlenebilir:

- Ejekülatın toplanması: Ejekülatın tamamının örnekleme kabına alınması önemlidir.
- Aksesuar bezlerin aktivitesi: Aksesuar bezlerin salgıları semeni dilüe ettiklerinden sperm konsantrasyonunu etkileyebilmektedir (Eliasson 2003).

-Cinsel perhiz süresi: sperm hücreleri epididimde birikirler, üretra içine taşarlar ve idrarla atılırlar (Cooper et al. 1993, De Jonge et al. 2004). Epididimal fonksiyonlar bozulmadığı sürece sperm canlılığı ve kromatini cinsel perhiz süresinden etkilenmez (Correa-Perez et al. 2004,De Jonge et al. 2004).

-Önceki ejakülasyonda epididimler tam olarak boşalmadıysa bu semen analizi sonuçlarını etkileyebilir ancak bunun ne kadar etkili olduğunu tespit etmek zordur (Tyler 1982,Cooper et al. 1993).

-Testis boyutları spermatogenetik aktiviteyi yansıtır ve morfolojiyi de etkiler (Hostein et al, 2003).

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 spermelerin sayısını aşmamalıdır. Normalde canlı hücrelerin sayısı motil hücrelerden fazladır. Canlı spermelerin 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 spermelerin 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 (Chemes and Rawe 2003). Hem hareketsiz hem de ölü hücrelerin (nekrozoospermi) yüksek oranda bulunması ise epididimal bir patolojinin göstergesi olabilir (Wilton et al. 1988,Correa-Perez et al. 2004). Sperm canlılığı için en düşük referans değer %58'dir.

### **2. 6. 2. Kompüterize semen analizi**

Klasik semen analizinde standardizasyon için yapılan çalışmalar ve teknolojik gelişmelerin doğrultusunda kompüterize semen analizi ortaya çıkmıştır. Günümüzde pek çok infertilite merkezinde yaygın olarak kullanılan kompüterize sistemler, özellikle sperm sayısı ve motilite analizi için kullanılmaktadır. Bu sistemlerin kullanılmaya başlaması ile ejakülattaki hareketli sperm sayısının hesaplanmasının ötesinde spermlerin hızı, doğrusal hareketliliği, kuyruk vuruş sıklığı gibi manuel yöntemler ile değerlendirilemeyecek özellikleri de değerlendirebilmektedir.

Yakın bir geçmişte de, sperm morfolojisinin de değerlendirilebileceği kompüterize sistemler tanımlanmış ve kullanıma girmiştir. Dünya Sağlık Örgütü de kompüterize semen analizini, rutin semen değerlendirmesi protokolünün içine katmıştır. Bunun yanında kompüterize semen analiz sistemlerinin kullanımının pratik olmaması, pahalı olması ve alete bağlı zaman zaman ciddi kalibrasyon hatalarının zaman kaybına yol açması dezavantajlarıdır. Kompüterize sistemlerin manuel değerlendirme ile olan korelasyonu da bu sistemlerin rutin kullanımdan ziyade araştırma merkezlerinde bilimsel çalışmalarda kullanılmasının daha uygun olacağını göstermektedir.

### **2. 6. 3. İmmünolojik Testler**

Spermatogenez esnasında sperm yüzeyinde antijenler oluşmaktadır. Fakat gerek erkek gerekse dişi üreme organlarının yapısal bütünlüğü ve epitelyal dökmesi, sperm antijenlerinin sistemik kan ya da lenf akımına karışmasını önleyici bir bariyer oluşturur. Erkeklerde vazektomi, testiküler veya epididimal yaralanma ya da enfeksiyonlar antisperm antikoru (ASA) oluşmasına neden olabilmektedir.

Literatürde ASA değerlendirmesi için pek çok teknik tanımlanmışsa da günümüzde en çok kullanılan iki yöntem miksed antiglobulin reaksiyon testi (MAR test) ve immunobead testidir (IBT test). Dünya Sağlık Örgütü'nün verdiği alt değer, sperme yapışık partikül yüzdesini %10 olması ve bu değer üzerinde olan örneklerde muhtemel bir immünolojik faktör düşünülmesidir.

MAR testinin IBT testine üstünlüğü pratik bir test olması ve IBT de 0,5 ile 2ml'ye varan semen örneği gerekirken, MAR için gereken volümün 10 mikrolitre olmasıdır. ASA değerlendirilmesi özellikle semen analizinde aglütinasyonun saptandığı ve açıklanamayan infertilite olgularında ayırıcı tanı yönünden çok değerlidir.

#### **2. 6. 4. Sperm Servikal Mukus Etkileşimi**

Değerlendirme in vivo (Postkoital test,PCT) ya da in vitro (Slide testi,Kurzok Miller testi,Kremer testi) olarak yapılır. Postkoital test 100 yıl kadar önce Sims tarafından tanımlanmış olmakla birlikte, testin pratikliği ve duyarlılığı üzerine tartışmalar günümüzde de sürmektedir.

Gerek pratikliği gerekse standardizasyonu dolayısıyla günümüzde pek çok merkez Kremer testi kullanmaktadır. Olası yanlış negatif sonuçlara engel olmak açısından bovin servikal mukusu, insan donör mukusu ve donör semeni kullanılarak da in vitro testler yapılabilmektedir. Servikal mukus fizyolojik olarak, progresif hareketli ve morfolojik olarak normal olan spermi süzer. Bu nedenle öncelikle bu iki parametrenin değerlendirilmesi gerekir.

#### **2. 6. 5. Bioasseyler**

Dünya çapında infertilite merkezlerinin sayısındaki büyük artış ve gametler üzerinde yapılan araştırmaların yoğunlaşması pek çok biyokimyasal ve fonksiyonel testlerin tanımlanmasına yol açmıştır. Zaman içerisinde tanımlanan testler tanısal değeri, pratikliği, maliyeti yönünden irdelenmiş ve yalnızca birkaçı infertilite laboratuvarlarında rutin olarak kullanım alanı bulmuştur.

##### **2. 6. 5. 1. Kreatinin kinaz değerlendirilmesi**

Sperm enerji sentezi ve transportu açısından anahtar enzim olan kreatin kinaz, Huszar ve arkadaşları (Gonzales et al, 1980) tarafından sperm kalitesini belirleyen hücresel marker olarak tanımlanmıştır. Sertoli hücrelerindeki spermatogenezisin önemli bir anahtar enzimi sperm sitoplazmik ekstrüzyonundaki defekt ile yükselir. Bu yükselme ve kreatin kinaz konsantrasyonları arasındaki doğru orantı tanısal test amacıyla kullanılmaktadır. Oligospermik hasta numuneleri ile yapılan bir çalışmada,

oligospermik olup da IVF ile fertilizasyon yeteneği kanıtlanmış semen örneklerindeki kreatin kinaz aktivitesinin fertilizasyon potansiyelini belirleyici özelliği, özellikle oligospermik örneklerin ayırıcı tanısında bu testin değerini vurgulamaktadır (Gonzales et al, 1980).

#### **2. 6. 5. 2. Akrozomal enzim aktivitesi tayini**

Akrozim ve hyalüronidaz sperm akrozom reaksiyonu ve fertilizasyon üzerindeki tartışılmaz yeri, bu proteinlerin aktivitesinin değerlendirilmesi ve tanısal testlerde kullanılmasına neden olmuştur. Spermatozoanın proteolitik potansiyelinin ölçülmesi, jelatin ile kaplı lamaların üzerine yayılıp inkübe edilen semen örnekleri ile gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemle gerek akrozim gerekse hyalüronidazın aktivitesi saptanır. Sperm başı çevresindeki halo oluşumu, aktivite göstergesi olarak değerlendirilip, sonuçlar halo oluşturan sperm yüzdesi ve oluşan haloların çapının ölçümü ve bu değerin ortalaması hesaplanarak değerlendirilir. Bu testlerin IVF sonuçlarını belirleyici değeri bilinmemektedir. Goodpasteure ve ark.(1980) tarafından akrozomal enzim aktivitesi spektrofotometrik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Bu tekniğin dezavantajı, hasta grupları arasında akrozim sonuçlarının çakıştığı geniş bir aralık bulunmasıdır. Bu sebeple, globozoospermi gibi spesifik durumlarda tanımlayıcı test olarak kullanılmaktadır.

Akrozomal aktivite değerlendirilmesine bir başka yaklaşım ise akrozom reaksiyonu yüzdesini ölçmektir. Her ne kadar, bunun değerlendirilmesindeki en iyi metod elektron mikroskopisi ise de, rutinde bunu uygulamak mümkün değildir. Alternatif olarak üçlü boyama (Talbot and Chacon 1990), akrozomal içeriğe karşı kullanılan monoklonal antikorlar (Wolf et al, 1985) klortetrasiklin fluoresans ve floursein izosiyenat (FITC) ile işaretlenmiş Pisum Sativum aglütinineri gibi lektinler ve fıstık aglütinini gibi yöntemler de tanımlanmış (Mortimer 1987) olup bunlardan en çok Pisum Sativum aglütinini kullanıma girmiştir. Poliklonal antikorların yardımı ile akrozim dışında da birçok proteinin aktivitesi değerlendirilebilmektedir. Bu konuda yapılan en geniş ve kapsamlı çalışma Senn ve arkadaşları (Senn et al,1992) tarafından gerçekleştirilmiş olup akrozim, hyaluronidaz, aktin, dinein ve tübülünün aktiviteleri ve IVF sonuçları ile korelasyonları incelenmiştir. Akrozim ve tübülün

antikorlarına karşı reaksiyon gösteren sperm yüzdeleri IVF sonuçları ile en yüksek korelasyonu gösteren değerler olarak bulunmuştur.

## **2. 6. 6. Fonksiyon Testleri**

### **2. 6. 6. 1. Hipoosmatik şişme testi (HOS)**

Jeyendran ve arkadaşları (Jeyendran et al,1984) tarafından spermilerin hipoozmotik ortama koyulduğunda dış ortamdan hücre içine sıvı alması ve hücrelerin şişmesi prensibine dayanılarak geliştirilen bir testtir. Normal membran yapısına sahip olan spermilerin hipoozmotik sıvıda su alarak şiştiği ve kıvrıldığı gözlenmiştir. Anormal HOS reaksiyonu veren spermilerin diğer fonksiyonlarının da bozulmuş olduğu saptanmıştır. Günümüzde hipoozmolar şişme testi bir sperm fonksiyon testi olmasının yanı sıra sperm canlılığının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Testis biyopsilerinde veya hareketsiz sperm örnekleri ile ICSI uygulamalarında HOS testi canlı sperm ayırımında kullanılmaktadır. Özellikle çok kolay uygulanabilir olması testin pek çok merkez tarafından kullanılmasına neden olmuşsa da testin tanınal değeri konusunda soru işaretleri bulunmaktadır (Check et al. 1989, Enginsu et al. 1992).

### **2. 6. 6. 2. Sperm penetrasyon testi ( SPT )**

Yanagimachi ve arkadaşları (Yanagimachi et al, 1976) tarafından zonalarından arındırılmış hamster yumurtalarında insan spermilerinin penetrasyon kabiliyeti olarak tanımlanmıştır. Sperm kapasitasyonu, akrozom reaksiyonu, oolemma ile füzyonu ve ooplazmadaki dekonensasyonu ölçülebilmektedir. Ayrıca testin metodolojisi ve değerlendirilmesi ile de ilgili ciddi sorunlarla karşılaşılabilir.

Karşılaştırmalı çalışmalarda strict metodu ile morfoloji değerlendirilmesi uygulandığında, SPT ile normal morfolojinin yüksek derecede korelasyon gösterdiği, dolayısıyla testlerin birbirleri yerine kullanılabilecekleri görülmüştür (Kruger et al, 1988). Bu test IVF sonuçları ile çok yüksek korelasyon göstermektedir. Ancak hamster oositi bulunmasındaki teknik zorluklar testin yaygın olarak kullanılmasını engellemektedir.

### **2. 6. 6. 3. Hemizona test ( HZT )**

Türe özgün özellikler nedeniyle insan spermi yalnızca insan oositlerinin zonalarıyla bağlanabilmektedir. Bu nedenle zona bağlanması yalnızca insan oositlerinin kullanımı ile test edilebilir. Burkman ve arkadaşları (Burkman et al,1988) tarafından tanımlanan hemizona testi ile ikiye bölünmüş insan oositlerinden elde edilen zonalarla, gerek hastaların kendi spermleri gerekse donör spermleri kullanılarak aradaki fark değerlendirilebilmektedir. Tanısal değeri yüksek olmakla birlikte metodolojik yönden hem çok fazla materyal gerektirir hem de çok zahmetlidir.

### **2. 7. YARDIMLI ÜREME TEKNİKLERİ (ART)**

Yardımlı üreme teknikleri, erkek ve dişi gametlerin birbiri ile döllenmesini kolaylaştıran in vitro yöntemler olup bu tedavi yöntemlerine başlamadan önce gerek kadın gerekse erkek detaylı bir biçimde incelemenden 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 döllenme, semen parametrelerinin normalliği ile doğru orantılı olarak başarı gösterdiği için semen parametrelerinin ART dışı yöntemler ile düzeltilmesi ile ART tümüyle seçenek dışı bırakılabilir.

#### **2. 7. 1. Sperm hazırlama yöntemleri**

Yardımlı üreme teknolojilerinin pek çoğunda semen laboratuvar ortamında işlenmektedir. Semen; seminal plazma, sperm, beyaz küreler, kontamine bakteriler ve hücrel artıklardan oluşmaktadır. Doğal ilişki ile döllenme sırasında sperm servikal mukus içerisinden geçerken seminal plazmadan fizyolojik bir filtrasyon ile ayrılır ve kadın üst genital traktusuna erişir. Böylece motil spermler ovum ve fallop tüplerinin çevresine erişirken diğer seminal plazma bileşenleri alt genital kanalda kalır. İşte yardımlı üreme tekniklerinde kullanılan sperm hazırlama yöntemlerinin primer amacı, spermi seminal plazma ve kontamine bakterilerden kurtarmak hızlı ve kaliteli bir sperm popülasyonu elde etmektir. Günümüzde çeşitli sperm hazırlama teknikleri kullanılmasına rağmen hangi tekniğin en iyi olduğu konusunda tam bir görüş birliğine henüz varılamamıştır (Katayama et al. 1989,Rhemrev et al. 1989,Lelannou and Blanchard 1998,Ombet et al. 2003).

Tanısal fonksiyon testleri, inseminasyon ve yardımcı üreme teknikleri (ART) için tedavi amaçlı sperm eldesi gibi çeşitli nedenlerle spermlerin seminal plazmadan ayrılması gerekebilmektedir. Sperm fonksiyon testleri yapılacaksa, sperm dışı hücrelerin vereceği zararlardan sakınmak için, ejakülasyondan sonraki 1 saat içinde spermlerin seminal plazmadan ayrılması kritik önem taşımaktadır. Sperm hazırlama tekniğinin seçimi semen numunesinin özelliklerine göre belirlenir (bkz Canale ve ark,1994). Örneğin *swim-up* (yüzdürme) tekniğinin, sıklıkla semen örneği büyük ölçüde normal olduğunda kullanılması düşünülür, oysaki; ağır oligospermi, teratospermi veya astenospermi olgularında daha fazla sayıda hareketli sperm elde edildiği için, genellikle dansite gradient tekniği tercih edilmektedir. Dansite gradyanları; bireysel numunelerin spesifik özelliklerini daha iyi ele alabilmek için değiştirilebilir, gradyan materyalin toplam hacmi düşürülerek spermlerin kat edeceği mesafe kısaltılır, toplam hareketli sperm eldesi maksimal düzeye çıkartılabilir veya yüksek viskozitedeki numuneler için santrifüjleme süresi uzatılabilir (WHO lab. El kitabı 2010).

Kullanılan tekniğin cinsine göre işlem sırasında %10-50 arasında sperm kaybı meydana gelir. Kullanılan yöntemin komplike olması ile doğru orantılı olarak, elde edilen motil sperm sayısı artmakta, fakat totalde kaybedilen sperm sayısının fazla artmasına neden olmaktadır. Normal ilişki sonrasında kapasitasyon kadın genital kanalında postkoital 5-6 saat içerisinde gerçekleşirken in vitro ortamda bu amaçla uygun kültür solusyonları kullanılarak semen hazırlama işlemi ile stimülasyon sağlanır. Kapasitasyonun in vitro ortamda indüklenmesi istenirken akrozom reaksiyonu için durum böyle olmayıp spermin zona pellucida ile in vivo ortamda karşılaştığı zaman olması gerekmektedir. Sperm hazırlama işlemi için kullanılan kültür solusyonları tamponlanmış izotonik tuz solusyonlarıdır. Tampon bileşiği solusyonun pH'sının devamlılığını sağlar. Eğer bir CO<sub>2</sub> inkübatörü varsa bikarbonat tampon kullanılabilir. Eğer CO<sub>2</sub>'li inkübatör yoksa HEPES tamponu pH devamlılığını sağlar. İnsan veya bovin serum albumini ise tamponun protein kaynağı olup uzun süreli inkübasyon ve kapasitasyonun indüklenmesi için gereklidir. Son olarak Ca<sup>++</sup> ve K<sup>+</sup> da kapasitasyonun oluşabilmesi için gerekli elementlerdir. Sık kullanılan



sperm hazırlama solusyonlarına örnek olarak Hams F10, BWW ve modifiye human tubal fluid (HTF) sayılabilir. HTF, fallop tüplerinden salgılanan sekresyonun sentetik eşdeğeriştir. En basit sperm hazırlama yöntemi semenin yıkanarak sperm hücrelerinin ayrılmasıdır. Ejakülat kültür solusyonu ile 1/5–1/10 oranında karıştırılarak 300g'de 10 dakika santrifuj edilir. Pellet (topak) üstü atılır. Bu işlem 1-2 kez tekrarlandıktan sonra son pellet 0.5cc %1 HSA (Human Serum Albumin) ya da %10 hasta serumu içeren kültür solusyonu içerisinde çözünür. İyi bir hazırlama yöntemi olmayıp, pellet içerisinde hücresel artıklar ve ölü spermler kalabileceğinden yalnızca sperm hücrelerinin izolasyonunu sağlar. Beyaz küreler ve defektli spermler motil sperme zarar verecek bileşikler salgırlarlar. Bu bileşikler içerisinde lizozomal enzimler ve reaktif oksijen türleri oosite de zarar verebileceğinden ART'de basit yıkama yerine daha geliştirilmiş yöntemler kullanılır. Basit yıkamanın avantajı ise çabuk ve ucuz olmasıdır.

**Tablo 6. Sperm hazırlama tekniği ile ortamdan uzaklaştırılan yapılar**

SPERM HAZIRLAMA TEKNİĞİ İLE ORTAMDAN UZAKLAŞTIRILANLAR	
Serbest oksijen radikalleri	Sitokinler
Normatif sperm	Antijenik proteinler
Yuvarlak hücreler	İmmatür germ hücreleri
Lenfokinler	Lökositler

### 2. 7. 1. 1. Swim up

Spermler seminal plazmadan dışarı, kültür medyumuna içine yüzme yetilerine göre seçilebilir. Bu yaklaşım yüzdürme tekniği olarak da bilinmektedir. Bu tekniğin uygulanmasından önce semen, tercihen seyreltilmemeli ve santrifüjlenmemelidir. Aksi halde, sperm membranlarında peroksidatif hasara yol açılabilmektedir (Aitken ve Clarkson,1988). O halde, hareketli spermleri ayırt etmede direkt yüzdürme tekniği tercih edilen bir yöntemdir (Mortimer,1994). Kültür medyumunu likefiye olmuş semen üzerine veya sıvılaşmış semeni kültür medyumunun altına bir tabaka halinde yayarak direkt yüzdürme tekniği gerçekleştirilebilir. Daha sonra, hareketli spermler kültür medyumuna içine doğru yüzerler. Bu prosedür, yıkama yöntemine göre daha az

sayıda sperm eldesi sağlarsa da, spermiler arasında motiliteye göre seçim yaptığı için semendeki hareketli sperm yüzdesinin düşük olduğu durumlarda (örn. IVF ve ICSI için) yararlıdır (WHO lab. El kitabı 2010).

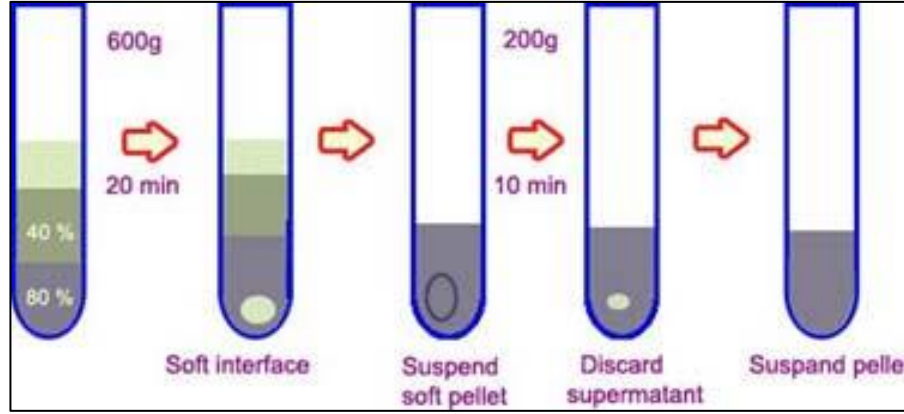
### **2. 7. 1. 2. Swim down**

Ejekülat, dansitesi seminal sıvıdan daha fazla olan bir solüsyon üzerine konularak 30-60 dakika 37°C’de 45 derece eğimde %5 CO<sub>2</sub>’li ortamda inkübe edilir. Tüpün en altından 0.5cc aspire edilerek ART’de kullanılır. Basit olması ve santrifuj kullanılmaması avantajı olup progresif hareketli sperm elde etme şansı çok azdır. Bu yöntem içerisinde albumin gradientleri de kullanılmaktadır.

### **2. 7. 1. 3. İkili gradient**

Kesintili dansite gradyanları; iyi kalitede spermilerin seçilmesini, spermilerin diğer hücre tipleri ve hücre döküntülerinden ayırt edilebilmesini sağlayabilir. Yüzdürme tekniğine göre standardize edilmesi daha kolay olduğu için, daha tutarlı sonuçlar vermektedir. IVF ve ICSI için sperm eldesi amacıyla bu teknik kullanılır. Bu yöntem, dansite gradyanlarına göre seminal plazmanın santrifüjlenmesini kullanır. Bu yöntemde, kolloidal silika kaplı silan içeren dansite gradyanları, hücreleri dansitelerine göre ayırır. Ayrıca, hareketli spermier yüzerek gradyan materyali içinden geçip tüpün dibinde yumuşak bir pellet oluşturur. En yaygın biçimde kullanılan basit iki aşamalı kesintili dansite gradyan hazırlama yöntemi, tipik olarak % 40 (v/v) dansiteli üst katman ve % 80 (v/v) dansiteli alt katmandan ibarettir. Dansite gradyanı santrifüjlemesi kullanarak hazırlanan sperm preparatları; genellikle hücre döküntüleri, kontamine edici lökositler, germ dışı hücreler ve dejeneratif germ hücrelerinden arınmış yüksek derecede hareketli spermilerin elde edilmesini sağlamaktadır. Semenlerin işlenmesi için uygun dansite gradyanları hazırlamaya yönelik bir dizi ticari ürün mevcuttur. Bu ürünler üreticinin önerilerine göre kullanılmalıdır. Prosedüre ilişkin direktiflerden herhangi bir sapma kanıtlara dayanmalıdır. Dansite gradyan medyumlarının çoğu, yapısal olarak düşük osmolaliteye sahip göreceli yüksek moleküler kitleli bileşenleri içerdiği için,

genellikle kadın üreme yolu sıvılarıyla izoozmotik bir kültür medyumunda hazırlanırlar.



( <http://www.fertilityindia.com/sem-en-preparation-for-ivf-icsi.php> )

## Şekil 7. Dansite gradiyent tekniği ile sperm hazırlanması

### 2. 7. 1. 4. Glasswool ile sperm hazırlama

Oligo ve/veya astenozoospermik olgularda yüksek oranda motil sperm elde edilmesinde tanımlanmış bir diğer yöntem de 'Glasswool' uygulamasıdır. Anormal membranı olan, hareketi yavaş veya hareketsiz spermler glasswool (cam yünü) fibrillerine takılarak kalırlar. Çabuk yapılabilmesi, pahalı ekipman gerektirmemesi, visköz ejakülatlarda çok iyi sonuç vermesi, yüksek oranda HOS(+) sperm eldesi ve bu yolla elde edilen spermlerin zona-free hamster yumurtalarını etkin bir şekilde penetre etmeleri avantajları olup, dezavantaj olarak da sperm membranı üzerinde ultrastrüktürel bozulmalara neden olmakla suçlanmıştır. Uygulama şu şekilde gerçekleştirilir. Özel tip cam yünü 2cc'lik bir enjektör içine 6-7 mg tartılarak yerleştirilir ve 4-5 cc kültür solusyonu ile yıkanır. Daha sonra ıslatılmış cam yünü üzerine maksimum 2 cc ejakülat eklenerek 37 °C'de 5 dakika içinde süzülmesi beklenir. Ardından 0.4 cc kültür solusyonu ile glasswool içerisinde kalmış ejakülatın da süzülmesi sağlanır ve süzülen tüm sperm fraksiyonu 1/3 oranında kültür solusyonu ile dilüe edilerek 300 g'de 10 dakika santrifüj edilir ve süpernatant atıldıktan sonra pellet medium içerisinde resüspanse edilerek kullanılır. Daha pek çok semen işleme teknikleri olmasına rağmen en sık kullanılanlar yukarıda sayılan teknikler olup diğerleri de bunların bir kombinasyonu şeklindedir. Örnek: Hyalüronik asit (Sperm Select) veya ficoll swim up'da kullanılan medyum

hyalüronik asit/ficoll olup işlem temelde gene bir swim up işlemidir. Yüksek dansiteli medyum içine santrifugasyonda da percoll dışında nycodenz uygulaması yapılabilir, filtrasyon uygulamalarından da glasswool yerine sephadex column filtrasyonu (Sperm prep.) örnek olarak verilebilir.

## **2. 8. İNTRAUTERİN İNSEMINASYON (IUI)**

İntrauterin inseminasyon infertilite tedavisinde yıllardır yaygın biçimde kullanılan bir metottur. İntrauterin inseminasyon (IUI), spermatozoanın koitus olmaksızın direkt olarak uterus kavitesine aktarılmasıdır (Tarlantzis et al,1991). Düşük sperm sayısı, zayıf motilite, zayıf penetrasyon yeteneği ve servikal immünite bozukluklarında daha fazla motil spermin fertilizasyon sahasına ulaşmasını sağlar. Oligospermi ve/veya astenospermi görülen, erkeğe bağlı infertilite vakalarında konsepsiyon şansını artırmak için IUI kullanılmaktadır. IUI uygulaması ile ilgili çoğu yayında hasta popülasyonu çok heterojendir (Davajan et al. 1983,Allen et al. 1985, Hewitt et al. 1985) ve az sayıda hastaya dayalı olarak sonuçlar verilmektedir. Birçok araştırmacı erkek faktörü olan infertilitede düşük başarı oranları yayınlamışlardır. Bu düşük oran oligosperminin derecesiyle orantılıdır. Hamilelikle sonuçlanan en düşük total sperm sayısı 1 ila 5 milyona kadar değişmektedir. Son yıllarda total motil sperm sayısının IUI sonuçlarını etkilediği bir kaç yayında belirtilmektedir (Lelannou 1988, Horvarth et al. 1989, Dodson and Honey 1991, Nulswen et al. 1993,Sapienza et al. 1993,Brasch et al. 1994,Campana et al.1996, Berg et al. 1997).

İntrauterin inseminasyon değişik endikasyonlarla uygulanmakta ve farklı hamilelik oranları elde edilmektedir (Alexander and Ackerman 1987). Normal koitus sonrası kadın genital yollarında sperm sayısının 1/105-1/106 oranında azaldığı belirtilmektedir (Mortimer 1982). İnfertil çiftlerde IUI uygulandığında, sadece ovulasyon zamanlaması yapılarak gerçekleştirilen koituslara göre daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir (Mc Govern et al, 1989). Bu başarıda ovulasyonun daha iyi zamanlanmış olmasının yanı sıra daha fazla spermin oosit yakınına aktarılmasının da rolü olduğu söylenebilir.

İntrauterin inseminasyon uygulaması basit bir yardımcı üreme tekniğidir. Vajinaya spekulum aplikasyonu sonrasında, serviks tespit edilir ve inseminasyon kateteri transservikal olarak endometrial kaviteye gönderilir. Kateterin içinden hazırlanmış sperm homojenat kaviteye enjekte edilir. Servikal mukus bariyeri by-pass edilir. Fertilizasyon bölgesinde gamet dansitesi artırılır.

**Tablo 7. IUI endikasyonları**

<b>IUI ENDİKASYONLARI</b>	
Orta derecede oligoastenoteratospermi	Şiddetli oligoastenoteratospermi
Sayı <20 milyon/ml	Sayı <10 milyon/ml
a + b hareketli <%50	a + b hareketli <%20
a hareketli <%20	a hareketli <%10
Normal form <%9	Normal form <%5

Açıklanamayan infertilite olgularında IUI birinci seçenек tedavi yöntemidir. Erkek faktöründe orta derece oligoastenoteratospermi (OAT)'de sık olarak kullanılan yöntemdir. IUI kadın faktörlerinden servikal faktör, endometriozis ve ovulatuvar disfonksiyonda kullanılır. Kombine kadın ve erkek faktörü olan açıklanamayan infertilite olgularında ise ilk tedavi seçeneğidir ve bu grup en büyük endikasyon grubunu oluşturmaktadır.

### **2. 8. 1. IUI'da Ovulasyon İndüksiyonu**

Ovulasyon indüksiyonu hasta ovulatuvar dahi olsa ovulasyon–inseminasyon–fertilizasyon senkronizasyonu için uygulanmaktadır. IUI'daki ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat kolay uygulanabilir ve ucuz olması, çoğul gebelik ve OHSS riskinin de az olması nedeniyle birinci seçenektir. Klomifen sitrat 'Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri' (SERM) içerisinde trifeniletilen grubunda yer alan bir ajandır. Farklı dokularda östrojenik veya antiöstrojenik etkileri mevcuttur. Klomifen sitrat hipotalamus seviyesinde östrojen reseptörlerine bağlanması sonucunda yalancı hipoöstrojenemi uyarısı ile GnRH salınımını, buna bağlı olarak da

gonadotropin salınımını arttırmaktadır. Bu etkisinin yanı sıra klomifen sitratın hipofizin GnRH'ya karşı duyarlılığı arttırdığı bilinmektedir. Klomifen sitrat servikal bezler ve endometriyum üzerine ise antiöstrojenik etkide bulunmaktadır. Klomifen sitratla tedavi şeması şu şekildedir; siklusun 3-7. günleri ya da 5-9.günleri arasında 5 gün süre ile 50-250 mg/gün olarak kullanılır. Yinelenen sikluslarda tedavi daha önce ovulasyon elde edilen doz ile gerçekleştirilir. Son klomifen dozundan sonra hasta monitörize edilerek ultrasonografide 18-20 mm'lik folikül izlendiğinde OHSS risk kriterleri veya çoğul gebelik riski taşıyorsa 5.000-10.000 IU 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. HCG ile ovulasyonun tetiklendiği sikluslarda ise HCG gecesi ve iki gün boyunca koitus önerilir. İnseminasyon ile kombine edilmesi planlandığında HCG uygulamasından sonra 24. ve 40. saatlerde çift inseminasyon ya da 36. saatte tek inseminasyon uygulanabilir. Ovulasyon indüksiyonu 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 HCG verilecek güne kadar devam edilir. Yedi gün süreli indüksiyona rağmen 10mm'nin üzerinde folikül gözlenmemesi durumunda doz arttırılabilir. Ovulasyon indüksiyonunda 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/gün ile başlayıp takiben 5mg/gün ile ovulasyon şansını arttırmaktadır.

-Metformin: Obez (VKİ>28) Polikistik over sendromu (PCO) olgularında tedaviye 2x500mg veya 2x850mg eklenebilir.

### **2. 8. 2. IUI İçin Prediktif Parametreler**

- Primer ya da sekonder infertilitede başarı yüzdeleri değişmez.
- 8 yılı aşan infertilite süresinde IUI başarısı azdır.

- Gebelik oranları 3 kez IUI sonrasında belirgin biçimde azalır.
- Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda gebelik ve çoğul gebelik oranı daha yüksektir.

### **2. 8. 3. IUI komplikasyonları**

- Multifoliküler ovulasyon indüksiyonuna bağlı olarak çoğul gebelik ve OHSS olasılığı vardır.
- PID %0.01-0.20 olasılığıyla görülür.
- ASA sensitizasyonu gelişebilir.
- Ektopik gebelik görülebilir.

### 3. MATERYAL METOD

Çalışma, 1 Ocak 2013 ve 30 Haziran 2014 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, intrauterin inseminasyon uygulaması gerçekleştirilmiş olan 251 infertilite hastasının (356 siklus) eşlerine ait semen analizlerinin Androloji Laboratuvarı sonuçlarının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmadır. Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Androloji Laboratuvarı'nda değerlendirilen spermiyogram parametreleri baz alınmıştır.

Androloji laboratuvarında spermiyogram için hastalardan 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon tekniği ile elde edilerek steril bir kaba alınmış olan ejakülat kullanılarak; likefaksiyon, volüm, pH, viskozite, sperm sayı ve hareketliliği WHO 2010 kriterleri baz alınarak değerlendirilmiştir.

Spermiler Makler kamarasında sayılmış ve tek karedeki ortalama sperm sayısı milyon/ml olarak ifade edilmiştir. Hareketlilik ise WHO 2010 Kriterleri' ne göre aşağıdaki gibi üç sınıfta değerlendirilip % olarak belirtilmiştir.

A Progresif hızlı hareket

B Progressif yavaş hareket

C Hareketsiz

Morfolojik olarak semen yaymalarında; sperm canlılıkları için eosin-nigrosin boyama tekniği, anomalilerin tayini için Diff-Quik yöntemi (Spermmac,Irvine Scientific USA) kullanılmış ve sperm anomalileri Kruger strict kriterlerine göre sınıflandırılmıştır.

İntrauterin inseminasyon uygulanacak tüm hastalara klinisyenler tarafından adetinin üçüncü günü transvajinal ultrasonografi yapılmıştır. Ovulasyon indüksiyon protokolü olarak 4 farklı protokol uygulanmış olup bunlardan 1 nolu protokol rekombinant



FSH+ CC, 2 nolu protokol FSH, 3 nolu protokol CC ve 4 nolu protokol ise FSH+ LH olarak uygulanmıştır.

Hastanın overleri ve endometriyumu klinisyenler tarafından transvajinal ultrasonografi (Folikülometri) ile takip edilerek 18 mm veya daha büyük folikül oluştuğunda ovarian hiperstimulasyon ve çoğul gebelik riski yok ise 10.000 IU HCG (Pregnyl N.V. Organon, Hollanda) enjeksiyonundan 36 saat sonra Labotect İnsemination Cateter'i (Labotect GmbH,Almanya) ile IUI uygulanmıştır.

İnseminasyonun gerçekleştirildiği gün hastanın eşinden tekrar taze semen örnekleri alınarak Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Androloji Laboratuvarı'nda sperm hazırlığı yapılmış olup 'İkili Gradient' tekniği kullanılmıştır.

### **İkili Gradient tekniği**

- Konik tüp içerisine %80'lik gradient medyumundan 2 ml alınarak tüpün çeperinden yavaşça bırakılır,
- Bunun üzerine %55'lik gradient medyumundan 2 ml alınarak tüpün çeperinden yavaşça eklenir,
- Semen analizi yapılmış ve likefiye olmuş ejakülattan 2 ml pipet yardımıyla gradient medyumuna üzerine çeperden yavaşça bırakılır
- 300 g'de (1200 rpm) 20 dakika santrüfjü edilir,
- Süre bitiminde üstteki süpernatant atılarak dipteki pelet üzerine 3 ml sperm yıkama medyumuna eklenerek resüspanse edilir (Medi-cult, Denmark) ve 300 g'de (1200rpm) 10 dakika santrüfjülenir,
- Santrüfjü sonrası süpernatant kısmı dikkatlice atılarak pelet üzerine son hacim 0,6 ml kalacak şekilde sperm yıkama medyumundan konularak resüspanse edilir.

Her IUI siklusu için alınan ejakülatlarda sayı ve hareketlilik yıkama öncesi ve sonrası ayrı ayrı tespit edilmiştir. Laboratuvarımızda yıkama sonrası morfoloji değerlendirilmediğinden hastaya uygulanan tüm IUI sikluslarında bazal spermogramdaki normal morfolojiye sahip sperm yüzdesi baz alınmıştır.

İnseminasyon uygulanan hastalardan ondördüncü gün bHCG bakılmış  $\geq 10$  IU/ml ise hasta ilerleyen günlerde takibe alınmış ultrasonografide gebelik gelişip gelişmediği açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Androloji Laboratuvarı spermiyogram sonuçları ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniği hasta kayıtlarından faydalanarak elde ettiğimiz veriler ışığında IUI başarısı üzerine sperm parametrelerinin, erkek ve kadın yaşının, varikosel varlığının, kadınlarda HSG patolojisi olup olmamasının, 3. gün FSH değerlerinin, uygulanan ovulasyon indüksiyon protokollerinin, infertilite süresi, cinsel perhiz süresi, koital aktivite sıklığı ve erkekte sigara içiciliğinin gebelik oranları üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir.

### **3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde bilgisayar ortamında IBM Statistics 20.0 (SPSS) istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçülerek istatistiksel değerlendirilmelerde normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki ortalamalarının değerlendirilmesinde bağımsız t testi, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki ortalamalarının değerlendirmesinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin analizinde tekrarlı ölçümler varyans analizi yöntemi kapsamında Pillai's Trace, Wilks' Lambda, Hotelling's Trace ve Roy's Largest Root testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesinde ise Ki-Kare testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda 251 infertil hastaya 356 siklus IUI uygulandığı ve toplam 56 gebelik geliştiği gözlenmiştir. Bu gebeliklerden 3 tanesi abortus ile sonuçlanırken, 53 tanesinde canlı doğum gerçekleşmiştir. Siklus başına oluşan klinik gebelik oranı %15,73 olarak bulunmuştur. Tedaviye katılan erkeklerin yaş ortalaması 32,58 olarak hesaplanırken, yaşlar 22-48 bandında dağılmıştır. Tedaviye katılan kadınların yaş ortalaması ise 30,18 olarak hesaplanırken, yaşlar 20-43 bandında dağılmıştır.

Kadın yaşı, BMI, FSH, koital aktivite ve çiftlerin infertilite süresi ile tedavi sonuçları arasındaki ilişki incelenmiştir (tablo 8). Gebelik oranlarına göre yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde kadın yaşı, BMI, FSH, koital aktivite ve infertilite süresi IUI karşılaştırılması**

	IUI SONRASI GEBELİK						P
	Negatif			Pozitif			
	Ort	±	SS	Ort	±	SS	
Kadın yaş	30,18	±	5,11	30,16	±	5,06	0,950
Kadın BMI	24,18	±	3,35	23,87	±	3,65	0,534
Kadın FSH	6,67	±	4,29	6,15	±	2,39	0,771
Koital aktivite sıklığı	2,76	±	0,77	2,79	±	0,95	0,862
İnfertilite süresi	3,40	±	2,21	3,24	±	2,24	0,578

Erkek yaşının sperm morfolojisi ve motilitesine olası etkisini ortaya çıkarabilmek için <30, 30-39, >=40 yaş grupları oluşturularak analizler yapılmıştır (tablo 9). Ancak sadece yaşla beraber ejakülat hacminde belirgin bir azalma olduğu dikkati çekmiştir ( $p<0,05$ ).

IUI uygulamalarında gebelik negatif sonuçlanan tedavilerdeki erkek yaşı ortalaması  $32,70\pm 5,16$ , pozitif sonuçlanan tedavilerde  $31,91\pm 4,91$  olarak ölçülmüş, bu farklılık istatistiksel olarak anlam göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Tedaviye katılan erkeklerin yaşlarının 22-48 aralığında değiştiğini düşünürsek ortalama değerler birbirine yakındır ve farklılaşmamaktadır.

**Tablo 9. Erkek yaşı ile sperm anomalileri, pH, hacim, yıkama öncesi ve sonrası hareketlilik, konsantrasyon karşılaştırması**

	Erkek Yaşı									p
	<30			30-39			>=40			
	Ort	±	SS	Ort	±	SS	Ort	±	SS	
Normal morfoloji	2,47	±	1,51	2,29	±	1,30	1,92	±	1,02	0,216
Baş anomalisi	27,71	±	2,68	27,85	±	2,96	28,44	±	2,95	0,584
Boyun anomalisi	22,87	±	2,73	23,04	±	2,60	22,67	±	2,68	0,623
Akrozom anomalisi	24,45	±	2,88	24,24	±	2,64	24,86	±	2,49	0,454
Kuyruk anomalisi	20,87	±	3,57	21,05	±	3,49	20,75	±	3,90	0,958
Diğer anomaliler	1,50	±	0,54	1,45	±	0,52	1,36	±	0,54	0,492
Yıkama sonrası konsantrasyon	78,06	±	46,60	74,05	±	46,54	61,46	±	43,18	0,174
Yıkama sonrası hareketlilik A	72,29	±	15,77	73,28	±	14,27	70,81	±	16,93	0,941
Yıkama sonrası hareketlilik B	13,89	±	10,45	13,41	±	10,20	14,00	±	10,19	0,995
Yıkama sonrası hareketlilik C	13,47	±	8,21	13,03	±	7,44	13,76	±	8,46	0,940

Hacim	3,82	±	2,56	3,17	±	1,48	2,85	±	1,83	0,006
Ph	7,57	±	0,09	7,57	±	0,09	7,59	±	0,07	0,175
Yıkama öncesi konsantrasyon	82,28	±	45,08	83,13	±	44,39	75,71	±	43,11	0,643
Yıkama öncesi hareketlilik A	24,71	±	14,26	22,02	±	14,04	18,57	±	11,81	0,073
Yıkama öncesi hareketlilik B	37,84	±	9,46	38,03	±	9,90	37,82	±	11,62	0,982
Yıkama öncesi hareketlilik C	39,14	±	13,64	41,85	±	13,87	45,89	±	13,68	0,019

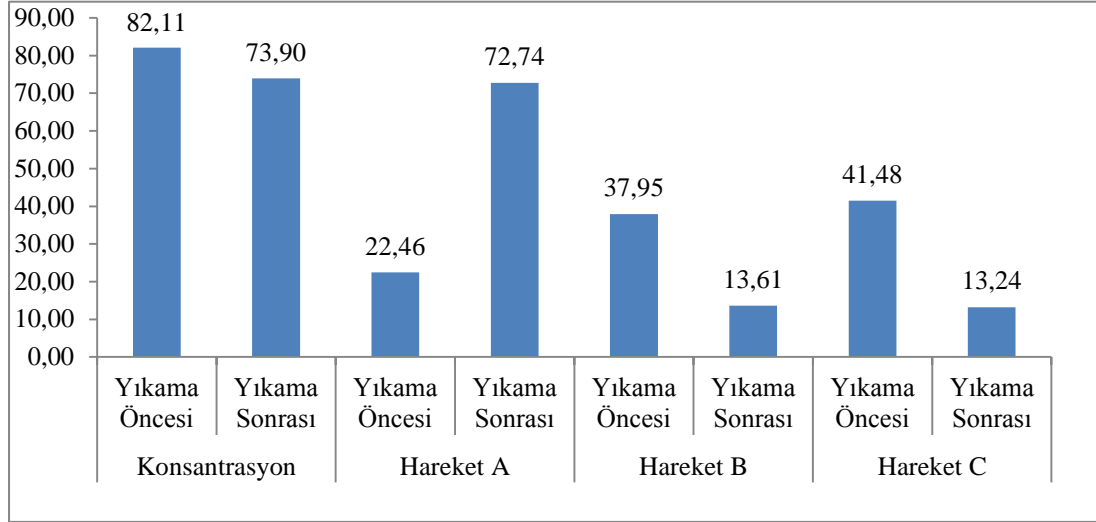
IUI uygulanan hastalarda vücut kitle indeksi (BMI) iki gruba ayrılarak (<24,9 ve ≥25,0) gebelik oranları karşılaştırmasında (Tablo 10) yine istatistiksel anlamlılığa rastlanmamıştır (p>0,05).

**Tablo 10. Gebelik negatif/pozitif sonuçlanan tedavilerde BMI karşılaştırması**

		IUI SONRASI GEBELİK		p
		Negatif	Pozitif	
BMI	≥25,00	111	22	0,527
		83,5%	16,5%	
	<24,99	167	34	
		83,1%	16,9%	
Toplam		278	56	334
		83,2%	16,8%	100,0%

IUI uygulaması gerçekleştirilmek üzere hastanın eşinden alınan semen örneklerinin yıkama öncesi ve sonrası sperm konsantrasyon ve motilitelerindeki parametre değerleri arasında farklılaşma olup olmadığı karşılaştırılmış (şekil 10), yıkama sonrasında hızlı ileri (A) sperm hareketinde artma, konsantrasyon, yavaş ileri ve

hareketsiz sperm sayısında istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) azalma gözlenmiştir. Karşılaştırmada tedavinin pozitif veya negatif olması dikkate alınmamıştır.



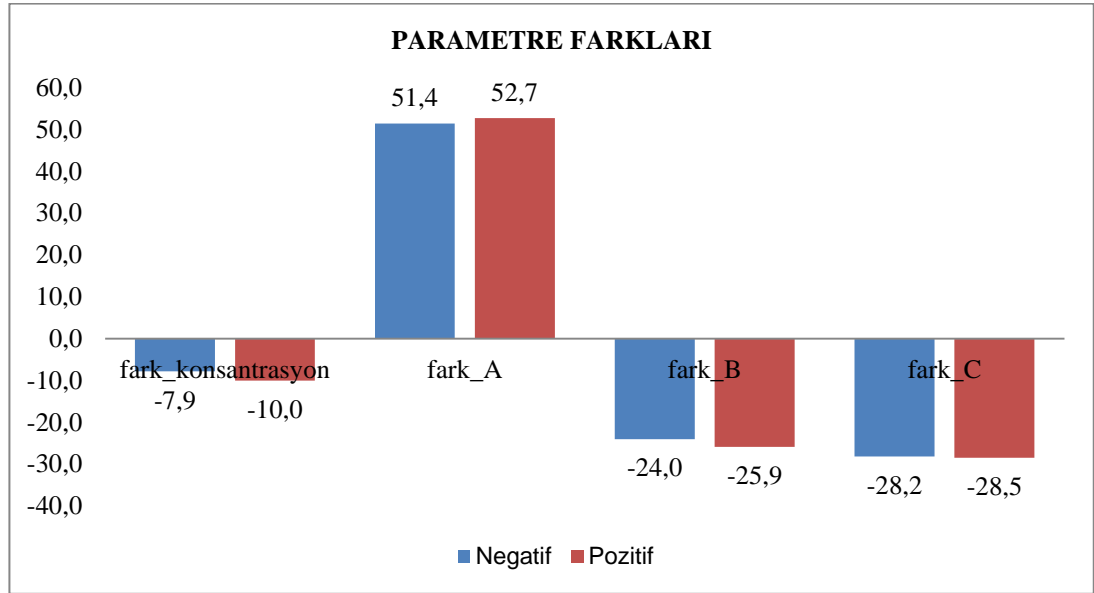
**Şekil 8. Yıkama öncesi ve sonrası sperm konsantrasyon ve motilite karşılaştırması (IUI başarısından bağımsız değerlendirme)**

**Tablo 11. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde konsantrasyon ve motilite karşılaştırmaları**

		IUI SONRASI GEBELİK						p
		Negatif			Pozitif			
		Ort	±	SS	Ort	±	SS	
YIKAMA SONRASI	Konsantrasyon *	74,77	±	46,14	69,24	±	47,42	0,412
	Hareket_A	72,52	±	15,15	73,91	±	14,10	0,689
	Hareket_B	13,76	±	10,31	12,80	±	9,94	0,469
	Hareket_C	13,35	±	8,00	12,63	±	6,34	0,980
YIKAMA ÖNCESİ	Konsantrasyon *	82,64	±	42,72	79,28	±	52,79	0,655
	Hareket_A *	22,29	±	13,93	23,46	±	14,34	0,593
	Hareket_B *	37,81	±	9,72	38,73	±	11,10	0,562
	Hareket_C *	41,54	±	13,94	41,16	±	13,68	0,744

Yukarıdaki karşılaştırmalar IUI uygulaması sonrasında gebelik + ve – hastalarda gerçekleştirilmiş (tablo 11) ve parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlılık izlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Yıkama öncesi ve yıkama sonrası konsantrasyon, A-B-C hareketlilik parametreleri farkları üzerinde bir analiz yapılmıştır. Tedavi bazında yıkama öncesi-sonrası farklar alınıp negatif ve pozitif sonuçlanan tedavilerde fark ortalamalarının farklılaşp farklılaşmadığı incelenmiş (şekil 11) ve istatistiksel olarak anlamlılığa rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 9. IUI uygulaması sonrası gebelik (+) ve (-) lerde yıkama öncesi ve sonrası konsantrasyon, motilite fark ortalamalarının karşılaştırılması.**

IUI gerçekleştirilen hastalarda gebelik gelişen ve gelişmeyen grupların eşlerine ait semen parametrelerinden morfoloji, hacim, cinsel perhiz süresi, ph, yuvarlak hücre ve motiliteleri karşılaştırılmış (tablo 12) ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ )

**Tablo 12. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde morfoloji, hacim, cinsel perhiz süresi, pH, yuvarlak hücre, motilite karşılaştırması**

	IUI SONRASI GEBELİK						P
	Negatif			Pozitif			
	Ort	±	SS	Ort	±	SS	
Normal morfoloji	2,31	±	1,32	2,27	±	1,47	0,506
Baş anomalisi	27,79	±	2,79	28,27	±	3,31	0,409
Boyun anomalisi	22,97	±	2,68	22,84	±	2,42	0,915
Akrozom anomalisi	24,37	±	2,80	24,33	±	2,05	0,955
Kuyruk anomalisi	21,08	±	3,49	20,35	±	3,82	0,125
Diğer anomaliler	1,44	±	0,52	1,55	±	0,54	0,187
Hacim	3,35	±	1,96	3,18	±	1,61	0,563
Cinsel perhiz süresi	3,12	±	1,28	3,00	±	0,97	0,696
Ph	7,57	±	0,09	7,58	±	0,08	0,991
Yuvarlak hücre	1,99	±	2,84	1,92	±	3,00	0,944
Motilite	58,17	±	14,22	58,84	±	13,68	0,696

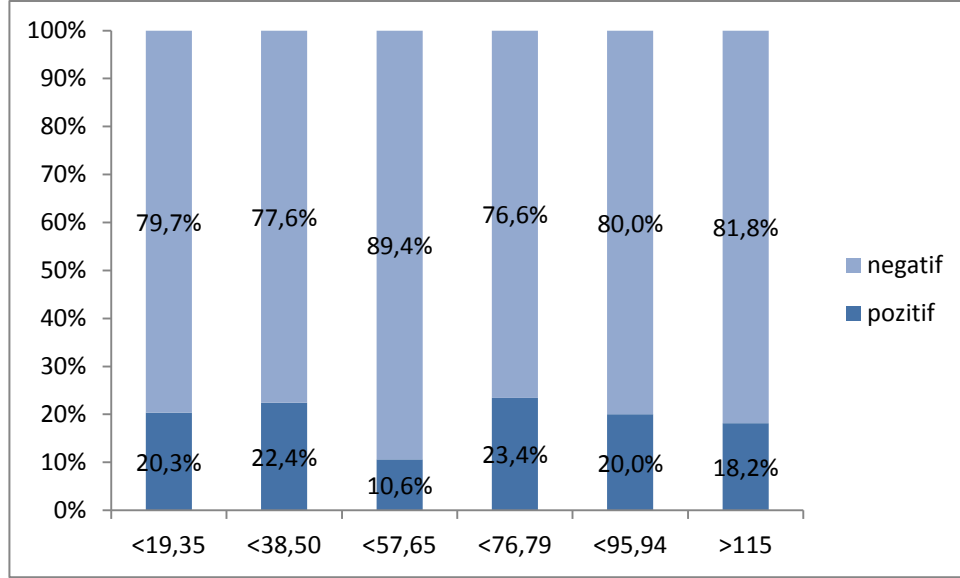
IUI gerçekleştirilen hastalarda gebelik gelişen ve gelişmeyen grupların yıkama öncesi ve sonrası total progressif motil sperm sayıları (TPMSS) hesaplanmış (tablo 13) ve yapılan karşılaştırmada iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 13. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde yıkama öncesi ve sonrası TPMSS karşılaştırması**

	IUI SONRASI GEBELİK			
	Negatif		Pozitif	
	Ort	SS	Ort	SS
TPMSS_YS	57,53	41,72	55,45	43,56
TPMSS_YO	20,83	17,70	22,19	20,03



Bir diğer analizde ise IUI sonrası gebelik gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yıkama sonrası TPMSS değerleri belli aralıklarla gruplandırılarak değerlendirilmiştir (şekil 12) TPMSS <38,5 ve TPMSS >76,79 olan grupta daha fazla pozitif sonuç elde edilmesine rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).



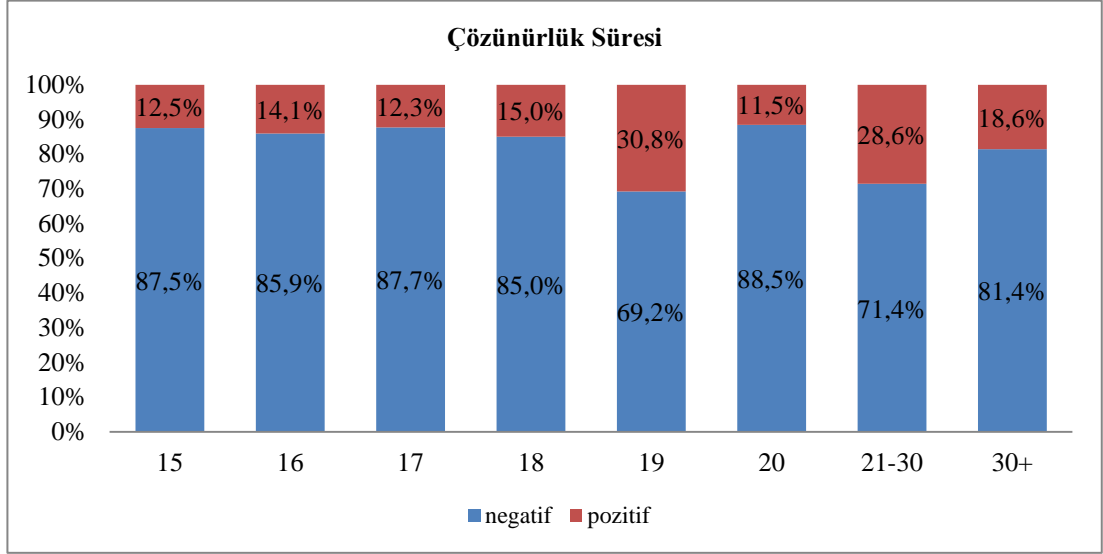
**Şekil 10. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde yıkama sonrası TPMSS değerlerinin gruplandırılarak değerlendirilmesi**

Cinsel perhiz süresi 3 gün ve altı ile 3 gün üzeri olarak gruplanmıştır. Bu gruplara göre 17 adet sperm parametresi karşılaştırılmış (tablo 14) ve cinsel perhiz süresinin 3 günü geçmesi durumunda yıkama öncesinde ileri hızlı sperm hareketlerinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 14. Cinsel perhiz süresine göre sperm parametrelerinin değerlendirilmesi**

	CİNSEL PERHİZ SÜRESİ						P
	<=3			>3			
	Ort	±	SS	Ort	±	SS	
Normal morfoloji	1,97	±	1,11	2,45	±	1,41	0,506
Baş anomalisi	28,16	±	2,96	27,74	±	2,84	0,409
Boyun anomalisi	23,20	±	2,84	22,85	±	2,55	0,915
Akrozom anomalisi	24,55	±	2,78	24,29	±	2,66	0,955
Kuyruk anomalisi	20,52	±	3,72	21,16	±	3,46	0,125
Diğer anomaliler	1,54	±	0,52	1,42	±	0,53	0,187
Hacim	3,60	±	1,71	3,20	±	1,98	0,563
Ph	7,59	±	0,09	7,57	±	0,09	0,991
Yıkama öncesi konsantrasyon	81,93	±	43,29	82,19	±	44,95	0,959
Yıkama öncesi hareket_A	19,32	±	12,84	23,84	±	14,25	0,007
Yıkama öncesi hareket_B	37,04	±	9,23	38,35	±	10,22	0,253
Yıkama öncesi hareket_C	45,07	±	14,19	39,92	±	13,48	0,744
Yıkama sonrası konsantrasyon	75,88	±	48,79	73,04	±	45,28	0,595
Yıkama sonrası hareket_A	70,75	±	15,31	73,60	±	14,79	0,689
Yıkama sonrası hareket_B	15,25	±	11,40	12,90	±	9,63	0,469
Yıkama sonrası hareket_C	13,94	±	8,06	12,93	±	7,62	0,980
Motilite	54,26	±	15,04	60,03	±	13,36	0,696

Tedavi süreci negatif ve pozitif tamamlanan kadınların eşlerine ait ejakülatların çözünürlük süreleri karşılaştırılmış (şekil 13) ve çözünürlük süresinin genel anlamda gebelik oranlarına etkisine rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 11. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde çözünürlük süresinin karşılaştırılması**

Viskozite ve tedavi sonucu arasındaki ilişki incelenmiş, viskozite 1+ olanlarda pozitif sonuç alma oranı %16,7 iken, 2+ olanlarda %20,7 , 3+/4+ olanlarda % 22,7 normal olanlarda ise %14,6 oranında pozitif sonuç tespit edilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

İnfertilite tedavisi için kliniğe müracat eden ve IUI uygulamasına karar verilen anne adaylarının HSG muayene sonularının gebelik oranlarına olan etkileri karşılaştırıldığında da (tablo 15) normal ve patolojik değerlendirmelerin gebelik oranlarına etki etmediği gözlenmiştir. Uterin ve tubal patoloji olanlarda pozitif sonuç daha yüksek oranda olmasına rağmen ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının sebebi, patoloji olan gözlem adedinin yetersiz olmasıdır. Uterin ve tubal patoloji seçeneklerini birleştirdiğimizde bile, yine ilişki anlamlı çıkmamaktadır. Gözlem adedi yetersizdir.

**Tablo 15. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde HSG sonucunun normal, uterin veya tubal patoloji olarak gruplandırılarak karşılaştırılması**

		IUI SONRASI GEBELİK		P
		Negatif	Pozitif	
HSG	Normal	261	48	0,188
		84,5%	15,5%	
	Uterin Patoloji	11	5	
		68,8%	31,3%	
	Tubal Patoloji	9	3	
		75,0%	25,0%	
Toplam		281	56	337
		83,4%	16,6%	100,0%

HSG değişkeni patoloji var/yok olarak iki grupta değerlendirilmiştir ve toplam 28 patolojik vaka üzerinde çalışılmıştır (tablo 16). Ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 16. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde HSG sonucunun normal ve patolojik olarak karşılaştırılması**

		IUI SONRASI GEBELİK		p
		Negatif	Pozitif	
HSG	Normal	261	48	0,072
		84,5%	15,5%	
	Patoloji	20	8	
		71,4%	28,6%	
Toplam		281	56	337
		83,4%	16,6%	100,0%

Bir diğerk analizde uygulanan ovulasyon indüksiyon protokolü ve tedavi sonucu karşılaştırıldığında (tablo 17) anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde uygulanan indüksiyon protokolünün karşılaştırılması**

		IUI SONRASI GEBELİK		P
		Negatif	Pozitif	
<b>UYGULANAN OVULASYON İNDÜKSİYON PROTOKOLÜ</b>	<b>1: rFSH + CC</b>	12	2	0,566
		85,7%	14,3%	
	<b>2: FSH</b>	130	31	
		80,7%	19,3%	
	<b>3: CC</b>	88	13	
		87,1%	12,9%	
	<b>4: FSH + LH</b>	57	10	
		85,1%	14,9%	
<b>Toplam</b>		287	56	343
		83,7%	16,3%	100,0%

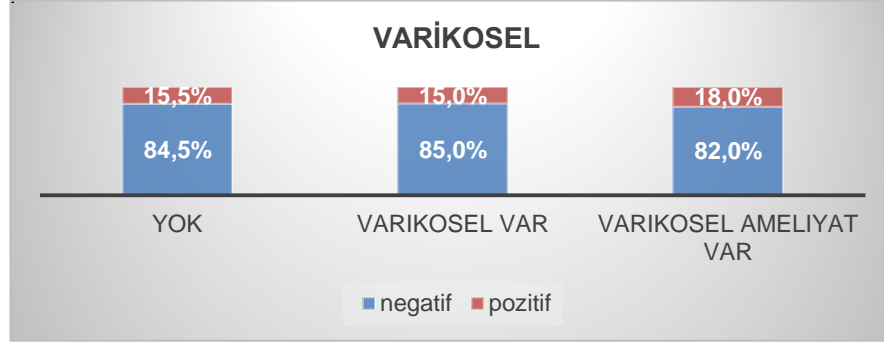
Erkeklerde sigara kullanımının sperm patolojilerine olası etkilerini belirlemek üzere yapılan karşılaştırmada (tablo 18) istatistiksel anlamlılığa rastlanılmamıştır ( $p>0,05$ ). Sonuç seçenekleri ve sigara kullanım seçenekleri çapraz tablosu toplam 15 adet hücre içermektedir. Analizin sağlıklı sonuç vermesi için her hücrede 5 adetten fazla gözlem olması beklenmektedir. Veya 5'ten az gözlem içeren hücre sayısı toplam hücre sayısının en fazla %25 kadar olmalıdır. Yukarıdaki tabloda 7 adet hücre 5 ve 5'ten küçük gözlem içermektedir. Yani oran %46,7'dir. Analizin güvenilirliği oldukça düşüktür. Bu sebepten dolayı az gözlem içeren seçenekleri birleştirerek analize devam etmek en sağlıklı yöntemdir. Bu bilgiler ışığında ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 18. Erkeklerde sigara kullanımının sperm patolojilerine etkisinin karşılaştırılması**

		SPERM PATOLOJİLERİ					p
		Asteno	Normo	Terato	Oligo	Oligoasteno	
ERKEK SİGARA KULLANIMI	Yok	13 6,1%	29 13,6%	164 76,6%	5 2,3%	3 1,4%	0,051
	Günde 1 paket	12 12,2%	17 17,3%	61 62,2%	6 6,1%	2 2,0%	
	Günde 1+	0 0,0%	3 10,3%	23 79,3%	1 3,4%	2 6,9%	
	Toplam	25 7,3%	49 14,4%	248 72,7%	12 3,5%	7 2,1%	

Elde edilen veriler ışığında erkeklerde sigara kullanımı ile tedavi sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma tespit edilememiştir. Sigara kullanmayan hastalarda pozitif sonuç oranı %15,4 iken günde 1 paket kullanan hastalarda tedavi başarısı %17,3 ve günde 1 paketten fazla sigara kullanan hastalarda ise %17,2'dir. Bu veriler ışığında tedavi sonuçları sigara kullanım gruplarına göre farklılaşmamaktadır.

Varikosel durumu ile tedavi sonuçları karşılaştırıldığında (şekil 14) anlamlı bir farklılaşma tespit edilememiştir. Varikoseli olmayan hastalarda pozitif sonuç oranı %15,5 iken varikoseli olan hastalarda %15,0 ve varikosel ameliyat olan hastalarda ise %18,0 oranında pozitif sonuç gerçekleşmiştir. Ameliyat olan hastalarda 3 puan fazla pozitif sonuç çıkmasına rağmen farklılaşma istatistiksel olarak anlamlılık taşımamıştır.



**Şekil 12. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde varikosel durumunun karşılaştırılması**

Varikosel durumu ile sperm patolojileri arasındaki ilişki incelenmiş olup (tablo 19), gözlemlerin büyük çoğunluğunun teratozoospermi grubunda toplanması nedeniyle, 5 veya daha az gözlem içeren hücre oranı %40 olması sebebiyle analizin güvenilirliği düşük bulunmuştur. Ancak bu durumu göz önünde bulundurarak testin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu söyleyebiliriz. Varikosel varlığında normospermi ve teratozoospermi oranlarında düşüş olduğu, ancak astenozoospermi ve oligozoospermi oranlarında ise artış olduğu görülmektedir. Varikosel ameliyatı geçirmiş olanlarda da benzer durumun daha düşük yüzdelik farklarla gerçekleştiği görülmektedir.

**Tablo 19. Varikosel durumu ve sperm patolojilerinin karşılaştırılması**

		SPERM PATOLOJİLERİ					P
		Asteno	Normo	Terato	Oligo	Oligoasteno	
VARİKOSSEL	Yok	9	40	177	4	3	0,000
		3,9%	17,2%	76,0%	1,7%	1,3%	
	Varikosel var	5	3	10	2	0	
		25,0%	15,0%	50,0%	10,0%	0,0%	
	Varikosel ameliyat var	12	6	60	6	5	
		13,5%	6,7%	67,4%	6,7%	5,6%	
Toplam		26	49	247	12	8	342
		7,6%	14,3%	72,2%	3,5%	2,3%	100,0%

Sperm patolojileri ve tedavi sürecinin pozitif/negatif sonuçlanması arasındaki ilişki incelenmiştir (tablo 20). Oligoteratozoospermi grubu %38,5 ile genel ortalamanın oldukça üzerinde ve oligoastenoteratozoospermi grubu ise yine genel ortalamanın oldukça üzerinde pozitif gerçekleşmiştir. Oligoteratozoospermi ve oligoastenoteratozoospermi gruplarındaki gözlem sayısı toplam 21 olduğundan ilişkinin güvenilirliği düşük olarak bulunmuştur. P kritik değeri 0,05 ile tam sınırdaki çıksa da ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

**Tablo 20. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde sperm patolojilerinin karşılaştırılması**

		IUI SONRASI GEBELİK		P
		Negatif	Pozitif	
SPERM PATOLOJİLERİ	Astenoteratozoospermi	25	2	0,050
		92,59%	7,41%	
	Normospermi	43	8	
		84,31%	15,69%	
	Teratozoospermi	219	38	
		85,21%	14,79%	
	Oligoteratozoospermi	8	5	
		61,54%	38,46%	
	Oligoastenoteratozoospermi	5	3	
		62,50%	37,50%	
Toplam		300	56	356
		84,27%	15,73%	

Uygulanan IUI siklusuna göre gebelik görülme oranları değerlendirilirken kitle tedavi bazlı değil de hasta bazlı değerlendirildi. Buna göre analiz toplam 251 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ortalama siklus adedi üzerinden değil de, siklus adedi başına pozitif/negatif sonuçları üzerinden analiz yapılmıştır. Siklus adedi 3-4-5 olanlar birleştirilerek 3+ grubu oluşturulmuştur. Hastaların %66,5'inde siklus 1 iken, %26,3'ünde 2 ve %7,2'sinde 3+ olarak gözlemlenmiştir.



Yapılan çapraz analize göre (tablo 21), uygulanan siklus sayısının hastaların gebe kalma oranlarına etki etmediği sonucuna varılmıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 21. Gebelik Negatif/Pozitif sonuçlanan tedavilerde uygulanan IUI siklus sayısının karşılaştırılması**

		IUI SONRASI GEBELİK		p
		Negatif	Pozitif	
Uygulanan Siklus Sayısı	1	130	37	0,916
		77,8%	22,2%	
	2	53	13	
		80,3%	19,7%	
	3+	14	4	
		77,8%	22,2%	
Toplam		197	54	251
		78,5%	21,5%	100,0%

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda 251 infertil hastaya 356 siklus intrauterin inseminasyon uygulanmış ve toplamda 56 gebelik elde edildiği tespit edilmiştir. IUI uygulaması sonucu siklus başına klinik gebelik oranı % 15,7 olarak bulunmuştur. Bu gebelik oranı başka kliniklerden bildirilen çalışmalardaki oranlar ile uyumluluk göstermekteydi. Yapılan çalışmalarda; Burr RW. %16.10, Hauser R. %13.30, Miller DC. %10.80, Spiessens C. %17.10, Wainer R. %12.91, Grigoriou O. %14.87 ortalama gebelik oranları elde etmişlerdir (Burr et al 1996, Demirel ve ark. 2002, Miller et al. 2002, Spiessens et al. 2003, Grigoriou et al 2005, Kılıçdağ ve ark. 2005, Schorsh et al. 2013). IUI uygulamalarında başarı oranları fertilité problemleri ve yaşa bağılı olarak değişmekle beraber %5 ile 20 arasında değişiklik göstermektedir. Kliniğe başvuran hastaların eşlerine ait spermiyogram sonuçlarının büyük bir kısmının sperm patolojilerine sahip olduğu göz önünde bulundurulduğunda, %15,7 lik gebelik oranı genel ortalamaya yakın hatta üzerinde bile kabul edilebilir bir orandır. Bu yönüyle iyi bir klinik başarının yakalandığını söylemek mümkündür.

Çalışmamızda kullandığımız grup ve subgruplar arasında gebelik oranlarını etkileyebileceğini düşündüğümüz kadın yaşı, BMI, FSH, koital aktivite sıklığı, infertilite süresi ile tedavi başarısı arasındaki ilişki incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Yapılan birtakım çalışmalarda sıklıkla kadın yaşı  $\geq 40$  ve  $< 40$  şeklinde gruplandırılarak değerlendirmeler yapılmış, 40 yaş ve üstünün genellikle tedavi başarısını düşürdüğü görülmüştür. Benzer birçok çalışmada bu tip hastalara IUI yerine IVF ya da diğer yardımcı üreme tekniklerinden birinin uygulanmasının daha efektif olabileceği de vurgulanmıştır (Corsan et al. 1996, Tomlinson et al. 1996, Hendin et al. 2000, Check et al. 2002, Duran et al. 2002, Ferrara et al. 2002, Makkar et al. 2003, Kılıç ve ark. 2005, Zainul et al. 2006, Tay et al. 2007, Azantee et al. 2011, Stewart and Kim 2011, Sun et al. 2012, Tournaye 2012, Wiser et al. 2012, Aanesen et al. 2014, Ombet et al. 2014). Bunun dışında

kadın yaşının IUI başarısını etkilemediğini ifade eden çalışmalarda bulunmaktadır (Demirel ve ark, 2002). Bildiğimiz üzere yaşla kadınların over rezervleri azalmakta, kaliteli oosit sayısı azalmakta, genetik ve çevresel faktörler de işin içine girdiğinde klinik açıdan kabul gören bir gerçeğe 35 yaş ve üzeri kadınlarda gebelik daha riskli bir hale gelmektedir. Çalışmamızda kadın yaşının IUI başarısını etkilemediği görülmüştür. Kayıtlarımızdaki kadın hastaların yaş ortalamalarının düşük olması, 40 yaş ve üzeri örnek sayımızın az olması nedenlerine bağlı olarak gerekçelendirilebilecek olan bu durumun daha geniş bir popülasyonlarda, daha uzun sürede yapılacak kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyduğu da söylenebilir.

IUI sonucu gebelik gelişen ve gelişmeyen gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde gruplar arasında erkek yaşlarının 22-48 arasında olup ortalama değerlerin birbirine yakın ve farklılaşmadığı görülmüştür ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca erkek yaşı <30, 30-39 ve  $\geq 40$  olarak gruplandırılıp IUI tedavi sonucu gebelik gelişen ve gelişmeyen gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise gruplar arasındaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. IUI gruplar arasında ortalamaların birbirine yakın ve farklılaşmadığı görülmüştür. Buna binaen yapmış olduğumuz literatür incelemelerinde yapılan bazı çalışmalarda artmış erkek yaşının IUI başarısını olumsuz etkilediği belirtilmiştir (Plas et al. 2000, Kılıç ve ark. 2005, Bellocca et al. 2014, Ombelet et al. 2014). Ancak yapılan bazı çalışmalarda erkekte yaşın IUI başarısı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını görmüşlerdir (Paulson et al. 2001, Araujo et al. 2013). Bizim çalışmamızda erkeklerde yaş ortalamasının oldukça düşük olmasının sağlıklı bir değerlendirme yapılmasını güçleştirdiği görülmektedir.

IUI tedavi sonucuna göre gebelik gelişen ve gelişmeyen sikluslar gruplandırıldığında kadın BMI'nin etkisi araştırılmış; Öncelikle gruplar arasında BMI ortalamalarına göre bir kıyaslama yapılmış, ancak ortalamaların birbirine oldukça yakın çıkması sebebiyle istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bunun üzerine IUI tedavi sonucuna göre gebelik gelişen ve gelişmeyen sikluslar BMI < 24,9 ve  $\geq 25$  olarak gruplandırılıp bir değerlendirme yapıldığında ise aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Günümüzde kadında kilo fazlalığının ovulasyonu

baskılayarak gebeliği güçleştiren bir faktör olduğu bilinmektedir. Yapılan benzer çalışmalarda vücut yağ kitlesinin IUI ile gebe kalan kadınlarda daha düşük olduğu belirtilmiştir. Sıklıkla BMI  $\geq 25$  olan kadınlarda IUI ile daha yüksek gebelik oranları elde edildiği görülmüştür (Soria et al. 2012, Kayatas ve ark. 2014). Başka bir çalışmada ise BMI 'in gebelik başarısı üzerine prediktif bir etkisi olmadığı belirtilmiş (Aanesen et al, 2014). Çalışmamız sonuçlarında BMI'in gebelik başarısına etkisinin gözlenmemesi gruplar arasında BMI değerlerinin ortalamalarının çok yakın olması, ayrıca BMI  $\geq 25$  olan hasta sayımızın oldukça az olması sebebiyle böyle bir sonucun çıktığı, daha geniş bir gözlem grubuyla daha kapsamlı ve uzun vadeli bir çalışmanın yapılması gerektiği görülmektedir.

Üçüncü gün FSH değerleri ve IUI başarısı birlikte değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. Aanesen A. ve ark. infertilite süresi,  $\geq 38$  anne yaşı IUI'da gebelik için prediktif faktörlerden biri olarak bulunmuşken, 3. Gün FSH değeri ve BMI'nin prediktif olmadığını görmüşlerdir (Aanesen et al, 2014). Soria M. ve ark. ise infertilite süresi düşük olanlarda, BMI  $\geq 25$ , 3. Gün FSH  $< 9$  IU/L olanlarda daha yüksek gebelik oranları tespit etmişlerdir (Soria et al, 2012). Başka bir çalışmada erken foliküler faz FSH seviyelerinin gebelik sonuçlarında önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir ve 3. gün FSH düzeyinin ovulasyon indüksiyonuna cevabı ve IVF sonuçlarını tahmin edebileceği keşfedilmiştir. İlerleyen yaşlarda, FSH'ın yaşlanmış overleri uyararak amacıyla yükseldiği bilinmekle beraber kesin mekanizma henüz aydınlanmış değildir (Nasseri 1999). Ayrıca gerçekte çok küçük fakat ölçülebilen FSH yükselmelerinin bazı kadınlarda, menopozu yaklaşık 5 yıl önceden öngörebilineceğine dair teori mevcuttur (Lenton et al, 1988). Laboratuvar değerlerindeki varyasyonlar ve tedavi metodlarının farklılıkları nedeniyle gebeliğe izin veren en yüksek FSH değerini tespit etmek oldukça zordur. Bu net olmayan duruma ek olarak fertil kadınlardaki FSH paternini de tanımlayan veri bulunmamaktadır (Jain et al, 1999). Gönüllü olarak infertilite öyküsü olan olmayan tüm kadınlarda yapılan 3. gün FSH ölçümleri tartışmalı olup kafa karıştırıcı sonuçlara yol açabilir. Bazı araştırmacılar bu sebeple FSH taramasının yararlı olup olmadığını sorgulamaktadır (207). Yapılan bir çalışmada IVF'e hazırlanan kadınlarda 3.gün FSH'ı 15mIU/ml den az olan olguların

FSH değeri 15-24,9 mIU/ml olanlardan 2 kat fazla gebelik oranlarına sahip olduklarını bildirmişlerdir (Scott et al,1989). Başka bir araştırmacı bu bulguları doğrulamıştır ve FSH değerinin IVF sikluslarında reproduktif sonuçları tahmin etmede anne yaşına oranla daha etkili bir metod olduğunu ortaya koymuştur (Toner et al,1995). Başka bir çalışmada da 3.gün FSH'ı 20 IU/L olduğunda konsepsiyon oranının ciddi bir biçimde azaldığı rapor edilmiştir (Muasher 1988). Geleneksel olarak over fonksiyonu değerlendirilmesinde klinisyenler siklusun 3. günü FSH ölçümüne güvenmektedir. Bununla birlikte siklusun 2 ila 5. günleri arasında FSH fluktuasyonu çok hafif olduğundan testin bu günler arasında da yapılmasında mahsur olmadığı belirtilmiştir (Hansen et al,1997). LH ölçümleri de over rezervi açısından prediktif değere sahip olsa da FSH tıpkı menopozdaki gibi daha iyi bir markerdir, çünkü FSH LH'a göre daha erken ve dramatik olarak yükseldiği dile getirilmiştir (Metcalf and Livesay 1985).

İnfertilite süresi ve IUI başarısı üzerine bir değerlendirme yapıldığında ise yapılan birçok çalışmada artmış infertilite süresinin gebelik şansını olumsuz etkilediği vurgulanmıştır (Tomlinson et al. 1996, Tomlinson et al. 1996, Duran et al. 2002, Kamath et al. 2010, Aanesen et al. 2014, Dadkhah et al. 2004, Tournaye 2012). Ancak infertilite süresinin IUI başarısını üzerine etkin bir rolü olmadığını vurgulandığı da olmuştur (Demirel ve ark, 2002). Bizim çalışmamızda da buna benzer bir sonuç ortaya çıkmıştır. Gözlemci grubumuzdaki hastaların çok erken dönemde tedavi için başvurmaları ve infertilite süresi uzamış hasta sayımızın oldukça az olmasının bu duruma etki ettiğini söylemek mümkün görünmektedir.

Çalışmamızda gebelik oranlarını etkileyebileceğini düşündüğümüz spermiyogram parametrelerinden hareketlilik ve konsantrasyon değerlerinin yıkama öncesi ve sonrası karşılaştırması yapılmış; yıkama sonrası A hareketlilik değerinin yıkama öncesine göre belirgin bir şekilde arttığı, B ve C hareketlilik değerlerinin ise anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştü. Yapılan birçok çalışmada motilitenin IUI başarısına etkisi çalışılmış ancak kesin bir sonuca varılamamıştır. Gebelik oranlarına etkisinin olduğunu savunan araştırmacıların yanısıra (Lee et al. 1987, Ombelet et al. 1997, Alıcı et al. 2000, Hendin et al. 2000, Duran et al. 2002, Makkar et al. 2003, James et al. 2010,

Matsuzaki et al. 2011,Cao et al. 2013) yaptıkları çalışmalarda motilitenin IUI başarısı üzerine olumlu bir etkisi olmadığını belirten araştırmacılar da vardır (Auyeung et al. 2001,Tansu 2008).

Sperm hazırlama teknikleri spermatozoondan semen kalıntılarını uzaklaştırırken aynı zamanda kapasite olmalarını da sağlamaktadır. Kapasite olmuş spermatozoonlarda hareketliliğin artması hiperaktivite görölmesi beklenen bir durum olduğundan bu bulgu ile sperm hazırlama tekniklerinin uygunluğu da desteklenmektedir. Yıkama öncesi A hareketlilik parametresi ortalaması cinsel perhiz süresi >3 gün olan grupta %23,84, cinsel perhiz süresi <3 gün olan grupta ise % 19,32 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı görölmüştür. Cinsel perhiz süresinin kısılması epididimal rezervlerin beklenen seviyelere ulaşamaması ve burada geçirilen zamanın yetersizliğine neden olacağından sürenin kısılması ile motilitede azalmanın izlenmesi de beklenen bir durum olarak değerlendirilmiştir. Hareketli sperm sayılarının arttırılmasına yönelik olarak uygulama öncesinde 3 gün ve üzerinde perhiz tavsiyesinde bulunmanın yerinde olacağı kanaati doğmuştur.

Sperm konsantrasyonları hakkında da benzer tartişmaların devam ettiği görölmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda konsantrasyonun IUI'da gebelik başarısını etkilemediği belirtilmiştir (Demirel ve ark. 2002,Zhao et al. 2004). Ancak konsantrasyonun IUI'da gebelik başarısını etkilemekte olduğunu belirten çalışmalar da vardır (Makkar et al. 2003,James et al. 2010). Kritik değerlerin altındaki konsantrasyonun başarıyı etkilediğini düşünmemize rağmen çalışmamızda örnek sayımızın azlığı ve popölasyonda spermiyogram sonuçlarının belli tanılarda (özellikle teratozoospermi) belirgin biçimde yoğunlaşması sebebiyle istatistiksel değerlendirmelerin bizi yeterince yönlendiremediğini düşünüyoruz.

Bir diğer analizimizde ise hastalara uygulanan IUI sikluslarını gebelikle sonuçlanıp sonuçlanmamalarına göre gebelik (+) ve (-) olmak üzere iki gruba ayırdık ve bu gruplar arasında Kruger Strict Kriterleri'ne göre normal morfoloji, baş, kuyruk, akrozom, boyun ve diğer anomalilerin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını inceledik. Gebelik (+) sonuçlanan grupta 56 siklusluk tedavi, IUI (-)

sonuçlanan grupta ise 300 sikluluk tedavi sonuçları yer almaktaydı. İki grupta ortalamalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını gördük. İn vitro fertilizasyon ile ilgili yapılan birçok çalışmada strict kriterlerine göre değerlendirilen morfolojinin IVF'teki gebelik oranları üzerine prediktif etkisi olduğu ve diğer sperm parametrelerine olan üstünlüğü bildirilmiştir (Aziz et al. 1966, Kruger et al. 1986, Kruger et al. 1987, Kruger et al. 1988, Menkveld et al. 1990, Enginsu ve ark. 1991, Kobayashi et al. 1991, Grow el al. 1994, Ombelet et al. 1994, Peterson et al. 1994, Robinson et al. 1994, Menkveld et al. 1996, Coetzee et al. 1998).

İntrauterin inseminasyon için ise durum oldukça karışıktır. İntrauterin inseminasyon ile ilgili birçok çalışmada sperm parametrelerinden morfoloji incelenmiş, gebelik oranlarına etkileri ile ilgili oldukça farklı ve birbirleriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar sperm morfolojisinin IUI'daki gebelik oranları üzerine prediktif etkisi olduğunu bildirmişlerdir (Kruger et al. 1987, Bostofte et al. 1990, Francavilla et al. 1990, Irianni et al. 1993, Johnston et al. 1994, Ombelet et al. 1994, Robinson et al. 1994, Comphaire et el. 1995, Ombelet et al. 1995, Burr et al. 1996, Lindheim et al. 1996, Menkveld et al. 1996, Ombelet et al. 1996, Chung et al. 1997, Alıcı ve ark. 2000, Plas et al. 2000, Hauser et al. 2001, Van, Montanaro et al. 2001, Waart et al. 2001, , Duran et al. 2002, Ferrara et al. 2002, Lee et al. 2002, Grigoriou et al. 2005, Aletebi 2011).

Ancak bunun tersi olarak yapılan bazı çalışmalarda da bizim ulaştığımız sonuca benzer şekilde morfolojinin IUI ve IVF'te gebelik oranlarını etkilemediği belirtilmiştir (Bolton et al. 1989, Leu et al. 1995, Matorras et al. 1995, Milingos et al. 1996, Tomlinson et al. 1996, Karabinus and Gelety 1997, Schulman et al. 1998, Check et al. 2002).

Bütün bu çalışmaların farklı ve çelişkili sonuçlar vermesinin nedenleri arasında kliniklerdeki farklı IUI endikasyonlarına bağlı oluşan hasta popülasyonunun heterojenitesi, ovulasyon indüksiyon protokolleri arasındaki farklılıklar, sperm hazırlama yöntemleri, uygulanan siklus sayısı ve gebelik sonuçlarını etkileyebilecek başka semen parametrelerinin farklılıkları sayılabilir (Ombelet 1995). Görüldüğü gibi

intrauterin inseminasyon ile ilgili birçok çalışmada morfoloji, sayı ve hareketlilik gibi birçok farklı sperm parametreleri ayrı ayrı incelenmiş ve tüm bu parametrelerin intrauterin inseminasyondaki gebelik oranlarına etkileri ile ilgili oldukça farklı ve birbirleriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Nitekim bizim çalışmamızda da ne morfoloji ne de TPMSS (total progressif motil sperm sayısı)'nın tek başına intrauterin inseminasyondaki gebelik oranları ile korelasyon göstermediği tespit edilmiştir. Bu yüzden klinisyenler arasında hala intrauterin inseminasyonda optimal gebelik oranlarının elde edileceği sperm parametrelerinin ne olduğu konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Ancak sperm patolojilerinin bu kadar yüksek olmasına rağmen ortalamaya yakın bir başarının elde edilmesi; ulusal morfoloji kriterlerinin oluşturulması veya sperm patoloji oranlarının yeniden belirlenmesi için bir tartışma konusunu oluşturabilecektir.

Çalışmamızda ayrıca IUI uygulanan siklusların yine tedavi başarısına göre gebelik (+) ve (-) olmak üzere iki gruba ayırdık ve yıkama öncesi/sonrası TPMSS değerlerini hesapladık. Yıkama sonrası hacmimiz hep sabit ve 1ml olduğundan yıkama öncesi TPMSS'yi de oranlayıp 1 ml üzerinden hesapladık. Gebelik (+) grupta yıkama öncesi TPMSS ortalaması 20,93 milyon/ml iken (-) grupta 22,19 milyon/ml olarak hesaplandı. Gebelik (+) grupta yıkama sonrası TPMSS ortalaması 55,45 milyon/ml iken, (-) grupta 57,53 milyon/ml olarak değerlendirildi. P değeri >0,05 olduğundan iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yapılan birçok çalışmada progressif motilitenin ve total sayının IUI başarısı üzerine olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir (Aldo et al. 1996,Ombelet et al. 1997,Matorras et al. 1997,Alıcı ve ark. 2000,Do Amaral et al. 2001,Miller et al. 2002,Ombelet et al. 2003,Zhao et al. 2004,Zainul et al. 2006, Katja et al. 2007,Tay et al. 2007,Azantee et al. 2011,Berker ve ark. 2012,Tournaye 2012,Erhan ve ark. 2013,Cao et al. 2014,Ombelet et al. 2014).

Bir kısım araştırmacı ise semendeki sperm sayı ve hareketliliğin IUI'da gebelik başarısı ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (Francavilla et al. 1990,Terada et al. 1995,Burr et al. 1996,Milingos et al. 1996). Bizim çalışmamızda her ne kadar yıkama öncesi ve sonrasında TPMSS arasında belirgin farklılık olsada (+) ve (-) gruplar



arasında anlamlı farklılık olmaması bu parametrenin etkisi hakkında öngörüde bulunmamız için yetersiz görülmüştür.

Yapılan bazı çalışmalarda düşük semen hacminin; ejakülatuvar kanalda tıkanmanın veya seminal keselerin yeterince gelişmediği durumlardan olan doğumsal bilateral vaza deferens yokluğunun (CBAVD) karakteristik bir belirtisi olabileceği belirtilmiştir (De la Taille et al. 1998, Daudin et al. 2000, Von Eckardstein et al. 2000, Weiske et al. 2000). James D.M. ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında hacmin IUI başarısı üzerine olumlu etkisi olduğunu belirtmişlerdir (James et al, 2010). Selvaraj P. ve ark. ise çalışmalarında hacmin IUI başarısı üzerine etkisi olmadığını belirtmişlerdir (Selvaraj et al, 2013).

Cooper ve ark. ile Matilsky ve ark. ise uzamış cinsel perhiz süresinin ejakülat volümünü, sperm sayısını, sperm konsantrasyonunu ve total motil spermatozoa sayısını arttırdığını belirtmişlerdir (Cooper et al. 1993, Matilsky et al. 1993). Yapılan bazı çalışmalarda düşük hacim ve sperm sayılı bir semen numunesinin pH'sı 7,0'dan düşükse; ejakülatör kanal tıkanıklığı veya seminal keselerin de yeterince gelişmediği bir durum olan doğumsal bilateral vaza deferens yokluğu bulunabileceği belirtilmiştir (De la Taille et al. 1998, Daudin et al. 2000, Von Eckardstein et al. 2000, Weiske et al. 2000).

Bizim çalışmamızda gruplar arasındaki hacim oranlarının bir birine yakın olmasından dolayı etkisinin sağlıklı değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Çalışmamızda ayrıca gebelik oranlarını etkileyebileceğini düşündüğümüz gebelik (+) ve (-) gruplar arasında çözünürlük süreleri de kıyaslanmış olup çözünürlük süreleri 19 dk. ve 21-30 dk. aralığında olanlarda IUI sonucu pozitif gebelik elde edilme oranı yüksek çıkmasına rağmen gözlem adedi çok az olduğu için bu fark istatistiksel açıdan önemsiz kabul edilmiş ve çözünürlük süresine göre tedavi sonucunun değişmediği gözlenmiştir.

Viskozite ve tedavi sonucu incelendiğinde ise IUI sonucu gebelik elde edilen ve elde edilemeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bilindiği üzere likefaksiyon ejakülasyon sırasında akıcı olan ve vezikula seminalisin

salgıladığı protein kinaz enziminin etkisiyle koagüle olan semen 10-20 dakika içerisinde kendiliğinden eriyebilmesi olayıdır. Likefaksiyon süresinin uzaması semen viskozitesinin artmasına neden olur ki bu da istenmeyen bir durumdur. Vizkozite artışı prostatit ve vezikülit gibi durumlarda görülebilmekte ve spermin yumurtayı dölleme yeteneğini olumsuz etkileyebilmektedir.

Bir diğer incelemede IUI sonucu gebelik elde edilen ve elde edilemeyen gruplar arasında HSG sonucuna göre bir fark olup olmadığı değerlendirilmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. Ebrahimi M. ve ark., Gwang Yi ve ark. ile S.J.Tanahatoe ve ark. yaptıkları çalışmalarda tek taraflı tubal blokajın IUI başarısı üzerine etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (Tanahatoe et al. 2005,Ebrahimi et al. 2011,Gwang et al. 2012). Lin M.H. ve ark. yaptıkları çalışmada HSG sonucuna göre proksimal tubal okluzyon görülenlerde gebelik oranlarında fark olmadığını ancak distal tubal okluzyonda IUI gebelik oranlarında ciddi düşüş gözlendiğini bildirmiş bu hastalarda IUI dışı bir tedavi düşünümesi gerektiğini belirtmişlerdir (Lin et al, 1995). Çalışmamızda HSG normal ve patoloji gruplarında gebelik oluşumu bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Bilateral ciddi patolojilerin mutlaka tedavi edilmesi gerekliliğinin yanısıra unilateral patolojilerde etkisinin göz ardı edilebileceği düşünülebilir.

Uygulanan ovulasyon indüksiyon protokolleri ve IUI'da gebelik başarısı kıyaslandığında ise yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Yapmış olduğumuz literatür taraması sonucu ulaştığımız bazı yayınlarda IUI'da uygulanan ovulasyon indüksiyon protokolleri arasında gebelik başarısına göre değerlendirildiğinde bizim bulgularımıza benzer şekilde bir protokolün diğerine göre anlamlı ölçüde üstün olmadığı bildirilmiştir (Hendin et al. 2000, Demirel ve ark. 2002, Azantee et al. 2011). Hacıvelioğlu S. ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında ovulasyon indüksiyon protokollerinden rFSH'nin CC'ye bir üstünlüğü olmadığını, CC daha ucuz olduğu için onu kullanmanın daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir (Hacıvelioğlu ve ark,2013). Başka bir çalışmada da benzer şekilde ovulasyon indüksiyonuna CC ile başlamanın daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir (Kılıçdağ ve ark,2005).

IUI'da gebelik başarısını etkileyebileceğini düşündüğümüz erkeklerde sigara içiciliğinin tedavi başarısı üzerine etkisi incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılaşma gözlenmemiştir. Annelere ait sigara içiciliği bilgisi kayıtlarda bulunamadığı için de bu yönde bir karşılaştırma yapılamamıştır. Ayrıca erkeklerde sigara içiciliği ve spermiyogram sonucu arasındaki ilişki incelenmiş, gözlemlerin büyük çoğunluğunun teratozoospermi grubunda toplanması nedeniyle, 5 veya daha az gözlem içeren hücre oranının %40 olması sebebiyle istatistiksel analizin güvenilirliğinin düşük olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada sigara, alkol ve kafeinden korunmanın, antioksidan tedavilerin erkekte fertilité açısından faydalı olduğunu belirtmişlerdir (Cohlen et al,2012). Yapılan bir diğer çalışmada da benzer şekilde gebelik oranlarının sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük gözlendiğini belirtmişlerdir (İrez ve ark,2013).

Yapılan diğer bir çalışmada varikosektomi sonrasında semen konsantrasyonu, total motil sperm sayısı, total normal sperm sayısı ve motilitenin preoperatif astenozoospermili hastalarda belirgin bir şekilde arttığını görmüşlerdir (Baker et al, 2013). Başka bir çalışmada erkekte varikozel olmaması veya varikozelin başarılı tedavisinin IUI'da tedavi başarısı üzerine olumlu etkisi olmadığı belirtilmiştir (Kılıç ve ark,2005). Bir diğer çalışmada ise çalışmalarında varikozel varlığının IUI başarısını etkilemediğini belirtmişlerdir (Demirel ve ark,2002). Varikozel ve IUI'da gebelik başarısı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Bulgularımız ışığında varikozel rahatsızlığının sperm parametreleri üzerinde anlamlı olarak ifade edilebilecek değişikliklere neden olmadığını söylemek mümkün görünüyor.

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda ilk 6 sıklusa kadar IUI'da gebe kalma oranlarının anlamlı ölçüde yüksek olduğu, sonrasında ise düşüşe geçtiği belirtilmektedir. Siklus sayısı ve IUI başarısı arasında net bir korelasyon bildirilmemiştir (Van Der Westerlaken et al. 1998,Check et al. 2002, Demirel ve ark. 2002,Azantee et al. 2011). Ancak ideal IUI siklusu konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur (Dadkhah et al. 2004, Tournaye 2012,Schorsh et al. 2013,Selvaraj et al. 2013). Bunun sebebi olarak kadın yaşı, erkek yaşı, insemine edilen total progressif

motil sperm sayısı gibi parametrelerin tedavi başarısını etkilemesi gösterilebilir. 40 yaş üstü kadınlara ya da insemine edilen total motil sperm sayısı 1 milyonun altında olan bireylere sıklıkla 2-3 siklus IUI önerilmekte, sonrasında diğer yardımcı üreme tekniklerinin denenmesinin daha efektif olabileceği belirtilmektedir. Bunun dışında genel kabul gören görüşe göre 4 siklusa kadar IUI önerilmekte, sonrasında başka yardımcı üreme tekniklerine geçilmesi tavsiye edilmektedir. (Dadkhah et al. 2004, Abdelkader and Yeh 2009). Hasta gruplarımızda uygulanan siklus sayılarının fazla olmaması çalışmamızda gruplar arasında fark oluşmamasına neden olmuştur.

Sonuç olarak, 251 hasta ve 356 IUI siklusunu baz alarak yaptığımız retrospektif çalışmamızda 56 adet gebelik geliştiği, siklus başına gebelik oranlarının yaptığımız literatür taramalarındaki değerler ile örtüştüğü görülmüştür. Ancak gözlem sayılarının azlığı sebebiyle istatistiksel karşılaştırmalarda bazı parametrelerde sağlıklı değerlendirme yapılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda tartışmalı konularda daha kesin yargılara varıp taraf belirleyebilmek için;

1. Merkezlerde hasta kayıtlarının daha sağlıklı tutulmasına,
2. Kayıtlarda daha geniş hasta bilgilerine yer verilmesine
3. Daha geniş popülasyonlarda retrospektif, hatta prospektif çalışmaların gerçekleştirilmesine,
4. Standardize edilmiş tekniklerin kullanılmasına
5. Belki ulusal kriterlerin oluşturulmasına ihtiyaç duyulduğu kanaatine varılmıştır.

Tüm bunların ışığında IUI infertil çiftlerin tedavisinde diğer yardımcı üreme tekniklerine göre daha az invaziv olması, daha ucuz olması, daha kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olması, hastalar için daha kabul edilebilir olması gibi sebeplerden ötürü ilk etapta tercih edilmesi gereken bir tedavi yöntemidir. Siklus başına başarı oranlarının da yüksek olması bu tedavi yönteminin etkinliğini ve uygulanabilirliğini arttırmaktadır.

## 6. ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Amacımız, intrauterin inseminasyon uygulanan hastaların eşlerine ait sperm parametrelerini ve infertilite hasta kartlarındaki bazı verileri değerlendirerek gebelik oranlarına olası etkilerinin ortaya konulmasıdır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Ocak 2013 ve Haziran 2014 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, intrauterin inseminasyon uygulaması gerçekleştirilmiş olan 251 infertilite hastasının (356 siklus) eşlerine ait semen analizlerinin ve infertilite hasta verilerinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmadır.

**BULGULAR:** Çalışmamızda 56 klinik gebelik gelişmiş, 3 tanesi abortus ile sonuçlanırken 53 canlı doğum gerçekleşmiştir. Siklus başına gebelik oranı %15,73 tür. BMI, FSH, yaş, cinsel perhiz süresi, çözünürlük süresi, infertilite süresi, koital aktivite sıklığı, ovulasyon indüksiyon protokolü, uygulanan siklus sayısı parametrelerinin IUI'da tedavi başarısı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak sperm yıkama işlemi sonrası ve cinsel perhiz süresi >3 gün olan grupta A hareketlilik değerlerinde anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Varikozel varlığında normospermi ve teratozoospermi oranlarında düşüş olduğu, ancak astenozoospermi ve oligozoospermi oranlarında ise artış olduğu görülmüştür.

**SONUÇ:** Sonuç olarak, 251 hasta ve 356 IUI siklusunu baz alarak yaptığımız retrospektif çalışmamızda 56 adet gebelik geliştiği, siklus başına gebelik oranlarının yaptığımız literatür taramalarındaki değerler ile örtüştüğü görülmüştür. Ancak gözlem sayılarının azlığı sebebiyle istatistiksel karşılaştırmalarda bazı parametrelerde sağlıklı değerlendirme yapılamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İntrauterin inseminasyon, İnfertilite, Sperm parametreleri, Varikozel, Yaş.

## 6. SUMMARY

### **The Effects Of Sperm Parameters To Intrauterin Insemination (IUI) Success.**

**BACKGROUND:** Our goal is to evaluate the potential effects of sperm parameters and infertility patient card datas on pregnancy rates the patients who undergo intrauterine insemination.

**MATERIAL AND METHODS:** This is an retrospective study between January 2013 and June 2014 which was held intrauterine insemination application 251 infertility patients (356 cycles) at Sakarya University Training and Research Hospital. We evaluate semen analysis and infertility patient card datas.

**FINDINGS:** In our study, 56 clinical pregnancy advanced, 3 of these were abortus, the rest of 53 resulted as live births. The pregnancy rate per cycle was 15.73% . BMI, FSH, age, abstinence time, resolution, duration of infertility, coital activity frequency, ovulation induction protocol, the number of applied cycles showed no significant effect on the success of the IUI treatment. But after sperm washing process and in the group of abstinence time >3 days was found to be a significant increase in the A motility values. We observed a decrease of normospermie and teratozoospermia rate in the presence of varicocele, but an increase of the rate of asthenozoospermia and oligozoospermia.

**CONCLUSION:** As a result, 251 patients and 356 IUI cycles based and has developed 56 pregnancies in our retrospective study. The pregnancy rates for per cycle were found to match the values in the literature. However, due to their small number of observations in some parameters, statistical comparisons could not be made healthy assessments.

**Key Words:** Age, Intrauterine Insemination, Infertility, Sperm Parameters, Varicocele.

## 6. KAYNAKLAR

- Aanesen A, Westerbotn M. (2014). Prospective study of a Swedish infertile cohort 2005-08 population characteristics, treatments and pregnancy rates. *Fam Pract*, 31(3):290-7.
- Abdelkader AM, Yeh J. (2009). The potential use of intrauterine insemination as a basic option for infertility: a review for technology-limited medical settings. *Obstet Gynecol Int*, 584837.
- Acosta A, Khalifa E, Oehninger S. (1992). Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction. *Norfolk's total experil*, Sep;7(8):1067-72.
- Aktaş C. (2010). İyonizan radyasyonun neden olduğu ovaryan doku hasarına karşı curcumim'in koruyucu etkisinin morfolojik olarak incelenmesi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Morfoloji Anabilim Dalı Histoloji Ve Embriyoloji Bilim Dalı, Doktora Tezi, Edirne.
- Aldo C, Denny S, Anne S, Patrizia Grace B, Isabelle C, Thierry Pand Dilys W. (1996). Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Human Reproduction*, vol.11 no.4 pp.732-736.
- Aletebi F. (2011). High-response intrauterine insemination cycles converted to low-cost in vitro fertilization. *Multidiscip Healthc*, 4: 119–124.
- Alexander NJ, Ackerman SB. (1987). Therapeutic insemination. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14;905.

- Alıcı B, Özkara H, İnal B, Akkuş E, Hattat H. (2000). Total motil sperm sayısının intrauterin inseminasyon başarısına etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. Nisan-Haziran Cilt (sayı) 31 (2).
- Allen NC, Herbert CM, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. (1985). Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril*, 44:569-580.
- Alvarez C, Castilla JA, Martínez L, Ramírez JP, Vergara F, Gaforio JJ. (2003). Biological variation of seminal parameters in healthy subjects. *Hum Reprod*, Oct; 18(10):2082-8.
- Alvarez J, Storey B. (1989). Role of glutathione peroxidase in protecting mammalian spermatozoa from loss of motility caused spontaneous lipid peroxidation. *Gam Res*, 23:77. 51
- Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. (1995). Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*, 332:281-5.
- Auyeung A, Molly E. Klein, Valerie S. Ratts, Randall R. Odem, and Daniel B. (2001). Fertility Treatment in the Forty and Older Woman Williams. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 18, No. 12.
- Azantee YW, Murad ZA, Roszaman R, Hayati MY, Norsina MA. (2011). Associated factors affecting the successful pregnancy rate of intrauterine insemination at International Islamic University Malaysia (IIUM) Fertility Centre. *Med J Malaysia*, Aug;66(3):195-8.
- Aziz N, Buchan I, Taylor C, Kingsland CR, Lewis-Jones I. (1966). The sperm deformity index: a reliable predictor of the outcome of oocyte fertilization in vitro. *Fertil Steril*, 96:1000-1008.
- Baker HW, Kovacs GT. (1985). Spontaneous improvement in semen quality: regression towards the mean. *Int J Androl*, 8:421-6.



- Baker K, McGill J, Sharma R, Agarwal A, Sabanegh E Jr. (2013). Pregnancy after varicocelectomy: impact of postoperative motility and DFI. *Urology*, Apr; 81(4):760-6.
- Barnhart K, Osheroff J. (1999). We are overinterpreting the predictive value of serum follicle stimulating hormone levels. *Fertil Steril*, 72: 8-9.
- Belloca S, Hazouta A, Zini A, Mervielc P, Cabryc R, Chahined H, Copinc H, Benkhalifac M. (2014). How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*, 78; 22–29.
- Ben J. Cohlen, Herman J. Tournaye. (2012). Management of male-factor infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 26:769–775.
- Berg U, Brucker C and Berg FD. (1997) Effect of motile sperm count after swim up on outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 67:747-750.
- Berker B, Şükür YE, Kahraman K, Atabekoğlu CS, Sönmezer M, Özmen B, Ateş C. (2012). Absence of rapid and linear progressive motile spermatozoa "grade A" in semen specimens: does it change intrauterine insemination outcomes? *Urology*. Dec; 80(6):1262-6.
- Berman NG, Wang C, Paulsen CA. (1996). Methodological issues in the analysis of human sperm concentration data. *J Androl*, Jan-Feb;17(1):68-73.
- Bjorndahl L, Kvist U. (2003). Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message. *Reprod Biomed Online*; 7:440 8. 13
- Bolton VM, Braude PR, Ockenden K. (1989). An evaluation of semen analysis and in vitro test of sperm function in the prediction of the outcome of intrauterine AIH. *Hum Reprod*, 4:674-679.

- Bostofte F, Bagger P, Michael A.(1990). Fertility prognosis for infertile men: results of follow-up study of semen analysis in infertile men from two different populations evaluated by the Cox regression model. *Fertil Steril*, 54:1100-1106.
- Brasch JG, Rawlins R, Tarchala S, Radwanska E. (1994). The relationship between total motile sperm count and the success of intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 62:150-154.
- Burkman LJ, Coddington CC, Franken DR, Kruger TF, Rosenwaks Z, Hogen GD: The hemizona assay (HZA): development of a diagnostic test for the binding of human spermatozoa to the human zona pellucida to predict fertilization potential. (1988). *Fertil Steril*, 49:688-697.
- Burr RW, Sieberg R, Flaherty S, Wang XJ and Matthews CD. (1996). The influence of sperm morphology and the number of motile sperm count inseminated on the outcome intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril*, 65:127-132.
- Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D. (1996). Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod*, 11:732-736.
- Cao S, Zhao C, Zhang J, Wu X, Zhou L, Guo X, Shen R, Ling X. (2014). A minimum number of motile spermatozoa are required for successful fertilisation through artificial intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *Andrologia*. Jun;46(5):529-34
- Carlsen E, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. (2004). Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. *Fertil Steril*, Aug;82(2):358-66.

- Castilla JA, Alvarez C, Aguilar J, González-Varea C, Gonzalvo MC, Martínez L. (2006). Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters. *Hum Reprod*, Apr;21(4):847-51.
- Check JH, Adelson HG, Schubert BR, Bollendorf A. (1992). Evaluation of sperm morphology using Kruger's strict criteria. *Arch Androl*, 28:15-17.
- Check JH, Ebsyein R, Nowroozi K, Shanis BS, Wu CH, Bollendorf A. (1989). The hypoosmotic swelling tests as a useful adjunct to the semen analysis to predict fertility potential. *Fertil Steril*, 52:159-161. 36
- Check ML, Bollendorf, Check JH, Katsoff D. (2002). Reevaluation of the evaluating sperm morphology using strict criteria. *Archives of Andrology*, 48:1-3.
- Chemes EH, Rawe YV. (2003). Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Hum Reprod Update*, 9:405-28. 26
- Chung PH, Verhauf BS, Mola R. (1997). Correlation between semen parameters of electro ejaculates and achieving pregnancy by intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 67:129-132.
- Coetzee K, Kruger TF and Lombard CJ. (1998). Predictive value of normal morphology: a structured literature review. *Hum Reprod*, 4:73-82.
- Comphaire FH, Milingos S, Gordts S. (1995). The effective cumulative pregnancy rate of different modes of treatment of male infertility. *Andrologia*, 27:217-221.
- Cooper TG, Keck C, Oberdieck U, Nieschlag E. (1993). Effects of multiple ejaculations after extended periods of sexual abstinence on total, motile and

normal sperm numbers, as well as accessory gland secretions, from healthy normal and oligozoospermic men. *Hum Reprod*, 8:1251-8.

Correa-Perez JR, Fernandez-Pelegrina R, Aslanis P, Zavos PM. (2004). Clinical management of men producing ejaculates characterized by high levels of dead sperm and altered seminal plasma factors consistent with epididymal necrostermia. *Fertil Steril*, 81:1148-50.

Corsan G, Trias A, Trout S, Kemmann E. (1996). Ovulation induction combined with intrauterine insemination in women 40 years of age and older: is it worthwhile? *Hum Reprod*, May;11(5):1109-12.

Dadkhah F, Nahabidian A, Ahmadi GH. (2004). The correlation between semen parameters in processed and unprocessed semen with pregnancy rate in intrauterine insemination in the treatment of male factor infertility. *Urol J. Fall*, 1(4):273-5.

Daudin M, Bieth E, Bujan L, Massat G, Pontonnier F, Mieusset R. (2000). Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril*. Dec;74(6):1164-74.

Davajan V, Vargyas JM, Kletzky OA. (1983). Intrauterine insemination with washed sperm to treat infertility. *Fertil Steril*, 40:419.

De Araújo LF, de Araújo Filho E, Fácio CL, Bossoni MC, Machado-Paula LA, Corrente JE, Cavagna M, Matheus PC, Pontes A. (2013 ). Efficacy of sperm motility after processing and incubation to predict pregnancy after intrauterine insemination in normospermic individuals. *Reprod Biol Endocrinol*, Oct 22;11:101.

- De Jonge C, LaFromboise M, Bosmans E, Ombelet W, Cox A, Nijs M. (2004). Influence of the abstinence period on human sperm quality. *Fertil Steril*, 82:57-65.
- De la Taille A, Rigot JM, Mahe P, Gervais R, Dumur V, Lemaitre L. (1998 ). Correlation of genitourinary abnormalities, spermogram and CFTR genotype in patients with bilateral agenesis of the vas deferens. *Prog Urol*, 8:370-6. 16
- Demirel C, Engin Y, Üstün Y, Aydos K, Ünlü C. (2002). Erkek Faktörüne Bağlı İnfertilitede İntrauterin İnseminasyon Başarısına Etki Edecek Faktörlerin Analizi. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst*; 12(1): 78-82.
- Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN and Rye PH. (1999). Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold value for normal sperm. *Fertil Steril*, 71:684-689.
- Do Amaral VF, Ferriani RA, Dos Reis RM, De Sala MM, De Moura MD. (2001 ). Effect of inseminated volume on intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet*, Aug;18(8):413-6.
- Dodson WC & Haney AF. (1991). Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril*, 55(3):457-464.
- Dorjpurev U, Kuwahara A, Yano Y, Taniguchi T, Yamamoto Y, Suto A, Tanaka Y, Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. (2002). Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update*. Jul-Aug;8(4):373-84.
- Ebrahimi M, Akbari Asbagh F, Ghaseminejad A. (2011). Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination cycles in patients with

unilateral tubal blockage diagnosed by hysterosalpingography. *Iran J Reprod Med.* Winter;9(1):15-20.

Eggert-Kruse W, Schwarz H, Rorh G, Demirakca T, Tilgen W, Runnebaum B. (1996). Sperm morphology assessment using strict criteria and male infertility under in vivo conditions of conception. *Hum Reprod*, 11:139-146.

Eliasson R. (2003). Basic semen analysis. In: Matson P, ed. *Current topics in andrology*. Perth, Ladybrook Publishing, 35-89.

Elvan K. O, Ömer Erbil D, Recep Emre O, Bülent G. (2013). The effect of post-wash total progressive motile sperm count and semen volume on pregnancy outcomes in intrauterine insemination cycles: a retrospective study. *J Turkish-German Gynecol Assoc*; 14: 142-5.

Enginsu ME, Dumoulin JCM, Pieters MHEC, Bergers M, Evers JRH, Geraedts JPM. (1992). Comparison between the hypoosmotic swelling test and morphology evaluation using strict criteria in predicting in vitro fertilization (IVF). *J Ass Rep and Gen.* 37

Enginsu ME, Dumoulin JCM, Pieters MHEC, Bras M, Evers JLH&Geraedts JPM. (1991). Evaluation of human morphology using strict criteria after Diff-Quick staining: correlation of morphology with fertilization in vitro. *Human Reproduction*, 6:854-859.

Erhan D, Osman Ş, Seda A, Funda D, Serdar K, Süha S. (2013). İntrauterin inseminasyon uygulanan hastalara spermiogram parametrelerinin etkisi Effects of spermiogram parameters in patients who attempt intrauterine insemination. *J Clin Exp Invest*, Vol 4, No 4, December.

- Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. (2002). Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod.*, Sep;17(9):2320-4.
- Francavilla F, Romano R, Santucci R. (1990). Effect of sperm morphology and motile sperm count on outcome of intrauterine insemination in oligozoospermia and/or asthenospermia. *Fertil Steril*, 53: 892-897.
- Gonzales Buitrago JM, Miralles JM, Munoz MH, Meza S, Alonsa MT, Garcia Diez LC. (1980). Seminal plasma creatine kinase activity in fertility studies. *Arch Androl*, 5(4):355-360.
- Goodpasture JC, Polakaski KL, Zaneveld LJD. (1980). Acrosin, proacrosin and acrosin inhibitor of human spermatozoa: extraction, quantitation and stability. *J Androl*, 1:16.
- Gökçe A. (2011). Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine Göre Standart Semen Analizi. *Turk Urol Sem*, 2:1-7.
- Grigoriou O, Pantos K, Makrakis E, Hassiakos D, Konidaris S, Creatsas G. (2005). Impact of isolated teratozoospermia on the outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 83:773-775. **83**.
- Grow DR, Oehninger S, Seltman HJ, Toner JP, Swanson RJ, Kruger TF, Muasher SJ. (1994). Sperm morphology as diagnosed by strict criteria: probing the impact of teratozoospermia on fertilization rate and pregnancy outcome in a large in vitro fertilization population. *Fertil Steril*, 62:559-567.
- Grow DR, Oehninger S. (1995). Strict criteria for the evaluation of human sperm morphology and its impact on assisted reproduction. *Andrologia*, 27:325-323.

- Gwang Yi , Byung Chul Jee, Chang Suk Suh, Seok Hyun Kim. Stimulated intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion. (2012). *Clin Exp Reprod Med*, 39(2):68-72.
- Haas GGJ, Manganiello P. (1987). A double blind, plasebo controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm assosicated immunglobulins. *Fertil Steril*, 47:295-301.
- Hacıvelioğlu S Gencer M akır Güngör A N Uysal A Coşar E. (2013). İnauterin inseminasyon uygulanan hastalarda r-FSH ve klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyon sonuçlarının karşılaştırılması: 130 siklusun analizi. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine*, 52(1):37-42.
- Hansen LM, Batzer FR, Gutmann JN. (1997). Evaluating ovarian reserve: follicle stimulating hormone and oestradiol variability during cycle days 2-5. *Hum Reprod*, 12:486-9.
- Hauser R, Yogev L, Botchan A, Lessing JB, Paz G and Yavetz H. (2001). Intrauterine insemination in male factor subinfertility: significance of sperm motility and morphology assessed by strict criteria. *Andrologia*, 33:13-17.
- Hendın BN, Falcone T, Hallak J, Goldberg J, Thomas AJ,. Nelson DR, Agarwal A. (2000). Effect of Clinical and Semen Characteristics on Efficacy of Ovulatory Stimulation in Patients Undergoing Intrauterine Insemination. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 17, No.4.
- Hendın BN, Falcone T, Hallak J, Goldberg J, Thomas AJ,. Nelson DR, Vemullapalli S, Agarwal A. (2000). The Effect of Patient and Semen Characteristics on Live Birth Rates Following Intrauterine Insemination: A Retrospective Study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 17, No. 5.



- Hendry WF, Hughes L, Scammel G, Pryor JP, Hargreave TB. (1990). Comparison of prednisalone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. *Lancet*, 335: 85-88.
- Hewitt J, Cohen J, Krishnaswamy V. (1985). Treatment of idiopathic infertility, cervical mucus hostility and male infertility: Artificial insemination with husband's semen or in vitro fertilization? *Fertil Steril*, 44: 350.
- Holstein AF, Schulze W, Davidoff M. (2003). Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. *Reprod Biol Endocrinol*;1:107.
- Horvath PN, Bohrer M, Sheldon RN, Kemmann E. (1989). The relationship of semen parameters to cycle fecundity in superovulated women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 52:288-294.
- Huang HY, Lee CL, Lai YM, Chang MY, Wang HS, Chang SY, Soong YK. (1996). The impact of the total motile sperm count on the success of intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *J Assist Reprod Genet*, 13: 56-63.
- Imoedemhe DAG, Sique AB, Pacpaco EL, Olazo AB. (1993). In vitro fertilization and embryonic development of oocytes fertilized by sperm treated with 2-deoxyadenosine. *Int J Fert*, 38:235-40.
- Imoedemhe DAG, Sique AB, Pacpaco EL. (1991). Pregnancy following sperm incubation in 2-deoxyadenosine (2-DXA) prior to in vitro fertilization. *J IVF ET*, 8:59-61.
- Imoedemhe DAG, Sique AB, Pacpaco EL. (1992). Successful use of the sperm motility enhancer 2-deoxyadenosine (2-DXA) in previously failed human in vitro fertilization. *J Ass Reprod Genet*, 9:53-56.

- Irianni FM, Ramey J, Vaintraub MT, Oehninger S, Acosta AA. (1993). Therapeutic intrauterine insemination improves with gonadotropin ovarian stimulation. *Arch Androl*, 31:55-62.
- Isidori A. (1981). A modern approach to gonadotropin treatment in oligospermia. *Andrologia*, 13:187.
- Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M, Hoshino T, Baba K, Matsushita T. (2006). Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Hum Reprod*, 21:760-5.
- İrez T, Öcal P, İdil M, Kaleli S, Uyar Y, Aydoğan B, Erol N, Sahmay S. (2013). Sigara içiminin intrauterine inseminasyon sonuçlarına etkisi. *Basic Clin Sci*, 2: 20-24.
- Jain T, Lee DM, Klein NA, Soules MR. (1999). Intercycle variability of day 3 serum FSH levels in normal eumenorrheic young and older women. [abstract P-300]. *Fertil Steril*, 72(Suppl 1):S186.
- James D.M. Nicopoullos, Paula Almeida, Maria Vourliotis, Rebecca Goulding, and Carole Gilling-Smith. (2010). A decade of sperm washing: clinical correlates of successful insemination outcome. *Human Reproduction*, Vol.25, No.8 pp. 1869–1876.
- Jeyendran RS, Ven van der HH, Perez Pelaez M, Crabo BG, Zaneveld LJ. (1984). Development of an assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. *J Reprod Fertil*, 70:219.
- Johnston RC1, Kovacs GT, Lording DH, Baker HW. (1994). Correlation of semen variables and pregnancy rates for donor insemination: a 15 year retrospective. *Fertil Steril*, Feb;61(2):355-9.

- Junqueira LC, Carneiro J. (2009). *Temel Histoloji* (Çev.Ed: Solakoğlu S, AytekinY) s.435-455, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- Kamath MS, Bhave P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, Muthukumar K, George K. (2010). Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci.* Sep;3(3):129-34.
- Karabinus DS, Gelety TJ. (1997). The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. *Fertil Steril*, 3:536-541.
- Katayama KP, Stehlik E, Jeyendran RS. (1989). In vitro fertilization outcome: glasswool filtered sperm versus swim up sperm. *Fertil Steril*, 52: 670-672. 54
- Katja A-H, Heim H, Helena T. (2007). Success in intrauterine insemination: the role of etiology. *Acta obstetricia et gynecologica*, 86: 855\_860.
- Kayatas S, Boza A, Api M, Kurt D, Eroglu M, Arinkan SA. (2014). Body composition: A predictive factor of cycle fecundity. *Clin Exp Reprod Med*, Jun;41(2):75-9.
- Keel BA. (2006). Within- and between-subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors. *Fertil Steril*. Jan;85(1):128-34.
- Keith L Moore, TVN Persaud. (2009). *Embriyoloji ve doğum defektlerinin temelleri* (Çev. Ed: Müftüoğlu S, Atilla P, Kaymaz F) s.163-189, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara.
- Kessopoulou E, Tomlinson M, Barrat C. (1992). Origin of reactive oxygen species in human semen: Spermatozoa or leucocytes? *J Reprod Fertil*, 94:463.

- Kılıç S, Beytur A, Altunoluk B, Beytur L, Oğuz F, Atmaca R. (2005). İnfertilite nedeniyle eş spermi ile uygulanan 78 intrauterin inseminasyon (IUI) siklusunun sonuçları ve IUI başarısını etkileyen faktörler: retrospektif bir çalışma. *Türk Üroloji Dergisi*, 31 (4): 516-523.
- Kılıçdağ EB, Bağış T, Haydardedeoğlu B, Tarım E, Aslan E, Erkanlı S, Şimşek E, Zeyneloğlu H. (2005). İntrauterin İnseminasyon (IUI) Sikluslarında Gebelik Sonuçlarını Etkileyebilecek Prognostik Faktörler. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, Cilt: 2 Sayı: 3 Sayfa: 223-228.
- Kobayashi T, Jinno M, Sugimura K, Nozawas S, Sugiyama T, Iida E. (1991). Sperm morphological assessment based on strict criteria and in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod*, 6:983-986.
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. (1988). Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 49:112-117.
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Veeck LL, Morsheim M, Brugo S. (1987). A new method of evaluating sperm morphology with predictive value for in vitro fertilization. *Urology*, 30:248.
- Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van Zyl JA, Smith KA. (1986). Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 46: 1118-1123.
- Kruger TF, Swanson RJ, Hamilton M, Simmons KF, Acosta AA, Matta JF, Oehninger S, Morshedi M. (1988). Abnormal sperm morphology and other semen parameters related to the outcome of the hamster oocyte human sperm penetration assay. *Int J Androl*, 11: 107-113.

- Lee MA, Trucco GS, Bechtol KB, Wummer N, Kopf GS, Blasco L. (1987). Capacitation and acrosome reactions in human spermatozoa monitored by a chlortetracycline fluorescence assay. *Fertil Steril*, 48:649-658.
- Lee RK1, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT. (2002). Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *International Journal of Andrology*, 25:277-280.
- Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. (1988). The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, estradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod*, 3:851-5.
- Lehavi O, Botchan A, Paz G, Yogev L, Kleiman SE, Yavetz H, Hauser R. (2014). Twenty-four hours abstinence and the quality of sperm parameters. *Andrologia*, Aug;46(6):692-7.
- Lelannou DL, Blanchard Y. (1988). Nuclear maturity and morphology of human spermatozoa selected by Percoll discontinuous gradient or swim up procedure. *J Reprod Fert*, 84: 551-556.
- Lelannou DL. (1994). Intrauterine insemination, indications and results. *Contracept Fertil Sex*, 22:361-369.
- Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. (1988). Progressive changes in LH and FSH and LH:FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas*, 10:35-43.
- Lenzi A1, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. (1993). Placebo controlled, double blind, cross over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod*, 8:1657.

- Leu GZ, Lee RKK, Su JT, Chen YU, Chien YC. (1995). Using sperm morphology with Kruger's criteria for indication of micromanipulation in IVF program. *Journal of Reproduction and Infertility*,4:42-47.
- Lin MH, Hwu YM, Lin SY, Lee RK. (2013). Treatment of infertile women with unilateral tubal occlusion by intrauterine insemination and ovarian stimulation. *Taiwan J Obstet Gynecol*. Sep;52(3):360-4.
- Lindheim SR, Barad DH, Zinger M, Witt B, Amin H, Cohen B, Fisch H, Barg P. (1996). Abnormal sperm morphology is highly predictive of pregnancy outcome during controlled ovarian hiperstimulation and intrauterine insemination. *J Asist Reprod Genet*, 13:569-572.
- Makkar G, Ng EH, Yeung WS, Ho PC. (2003). Prognostic factors for successful outcome in patients undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *Hong Kong Med J*. Oct;9(5):341-5.
- Matilsky M, Battino S, Ben-Ami M, Geslevich Y, Eyali V, Shalev E. (1993). The effect of ejaculatory frequency on semen characteristics of normozoospermic and oligozoospermic men from an infertile population. *Hum Reprod*. Jan;8(1):71-3.
- Matorras R, Corcostegui B, Peraz C, Mandiola M, Mendosa R, Rodriguez-Escudero FJ. (1995). Sperm morphology analysis (strict criteria) in male factor infertility is not a prognostic factor in intrauterine insemination with husband's sperm. *Fertil Steril*, 63:608-611.
- Matorras R, Pérez C, Corcóstegui B, Pijoan JI, Ramón O, Delgado P, Rodríguez-Escudero FJ. (1997). Treatment of the male with follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa: a randomized study. *Hum Reprod*, Jan;12(1):24-8.

- Matsuzaki T, Yasui T, Irahara M. (2011). Effect of semen characteristics on pregnancy rate following intrauterine insemination. *J Med Invest*. Feb;58(1-2):127-33.
- Mc Govern P, Quagliarello J, Army M. (1989). Relationship of within patient semen variability to outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 51:1019.
- Menkveld R, Rhemrev JP, Franken DR, Vermeiden JP, Kruger TF. (1996). Acrosomal morphology as a novel criterion for male infertility diagnosis: relation with acrosin activity, morphology (strict criteria), and fertilization in vitro. *Fertil Steril*, 65:637-644.
- Menkveld R, Stander FSH, Kotze TJW, Kruger TF, Van Zyl JA (1990). The evaluation of morphological characteristic of human spermatozoa according to strict criteria. *Human Reproduction*, (5): 586-592.
- Metcalf MG, Livesay LH. (1985). Gonaotropin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition. *J Endocrinol*, 105:357-62.
- Metin MS. Normal ve süperovüle farelerde iyonizan radyasyonun ovaryum morfolojisi, östrus siklusu ve ovülasyon oranı üzerine etkilerinin incelenmesi. (2008). *Doktora Tezi*, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Morfoloji Anabilim Dalı Histoloji Ve Embriyoloji Bilim Dalı, Edirne.
- Milingos S, Comhaire FH, Liapi A, Aravantinos D. (1996). The value of semen characteristic and test of sperm function in selecting couples for intrauterine insemination. *Eur J Obstet Gynecol*, 64:115-118.
- Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, Lebovich DI and Ohl DA. (2002). Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology*, 60:497-501.

- Miller DC1, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, Lebovic DI, Ohl DA. (2002). Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology*, Sep;60(3):497-501.
- Montanaro Gauci M1, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard CJ. (2001). Stepwise regression analysis on 495 cycles to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an IUI program. *Andrologia*, 33:1-9.
- Mortimer D, Curtis EF, Miller RG. (1987). Specific labelling by peanut agglutinin of the outer acrosome membrane of the human spermatoon. *J Reprod Fertil*, 81:127-135.
- Mortimer D, Templeton AA. (1982). Sperm transport in the human female reproductive tract in relation to semen analysis characteristics and time of ovulation. *J Reprod Fertil*, 64:401.
- Muasher SJ1, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu HC, Jones GS, Rosenwaks Z. (1988). The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 50:298-307.
- Nasser A, Mukherjee T, Grifo JA, Noyes N, Krey L, Copperman AB. (1999). Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril*, 71:715-8.
- Nulsen JG, Walsh S, Dumez S and Metzger D: A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. (1993). *Obstet Gynecol*, 82:780-786.



- Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T. (2014). Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reproductive BioMedicine*, 28, 300–309.
- Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E, Cox A, Jacobs P, Janssen M, Genk MN. (2003). Semen quality and intrauterine insemination. *Reproductive BioMedicine*, Vol 7. No 4. 485–492.
- Ombelet W, Fourie FL, Vandeput H, Bosmans E, Cox A, Janssen M, Kruger T. (1994). Teratozoospermia and in-vitro fertilization: a randomized prospective study. *Hum Reprod*, Aug;9(8):1479-84.
- Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Ombelet W, Fourie FR, Vandeput H, Bosmans E, Cox A, Janssen M, Kruger TF. (1995). Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod*, Oct;10 Suppl 1:90-102.
- Ombelet W, Vandeput H, Van de Putte G, Cox A, Janssen M, Jacobs P, Bosmans E, Steeno O, Kruger TF. (1997). Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod*, 12:1458-1463.
- Ombelet W, Vandeput H, Van de Putte G, Cox A, Janssen M, Jacobs P, Bosmans E, Steeno O, Kruger T. (1997). Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Human Reproduction*, vol.12 no.7 pp.1458–1463.
- Ovalle WK, Nahirney PC. (2009). *Netter Temel Histoloji* (Çev. Ed: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P) s.399-425, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara.

- Pasqualotto EB, Daitch JA, Hendin BN, Falcone T, Thomas AJ Jr, Nelson DR, Agarwal A. (1999). Relationship of total motile sperm count and percentage motile sperm to successful pregnancy rates following intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet*, Oct;16(9):476-82.
- Paulson RJ, Milligan RC, Sokol RZ. (2001). The lack of influence of age on male fertility. *Am J Obstet Gynecol*, Apr;184(5):818-22; discussion 822-4.
- Peterson, CM, Hatasaka, HH, Parker-Jones, K, Poulson, AM, Carrell, DT, Urry, RL. (1994). Ovulation induction and gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil Steril*, 62:535–544.
- Plas E, Berger P, Hermann M, Pflueger H. (2000). Effects of aging on male fertility? *Experimental Gerontology*, 35:543–551.
- Poland ML, Moghissi KS, Giblin PT, Ager JW, Olson JM. (1985). Variation of semen measures within normal men. *Fertil Steril*, Sep;44(3):396-400.
- Rhemrev J, Jeyendran BS, Vermeiden JPW, Zaneveld LJD. (1989). Human sperm selection by glass wool filtration and two layer, discontinuous Percoll gradient centrifugation. *Fertil Steril*, 51:685–690.
- Robert W, Martine A, Agne`s D, Marc B, Marianne B, Raoul L, Myriam G and Jacqueline S. (2004). Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Human Reproduction* Vol.19,No.9 pp. 2060–2065.
- Robinson JN, Lockwood GM, Dokras A, Egan DM, Nicholson SC, Ross C, Barlow DH. (1994). Does isolated teratozoospermia affect performance in in vitro fertilization and embryo transfer? *Hum Reprod*, 9:870-874.

- S. Palm, W. B. Schill, O. Wallner, R. Prinzen, H. Fritz. (1976). Occurrence of components of the kallikrein-kinin system in human genital secretions and their possible function in stimulation of sperm motility and migration. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Volume 70, pp 271-279.
- Sapienza F, Verheyen G, Tournaye H. (1993). An autocontrol study in IVF reveals the benefit of percoll centrifugation to swim up in the preparation of poor semen quality sperm. *Hum Reprod*, 8:1856-1892.
- Schorsch M, Gomez R, Hahn T, Hoelscher-Obermaier J, Seufert R, Skala C. (2013). Success Rate of Inseminations Dependent on Maternal Age? An Analysis of 4246 Insemination Cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, Aug;73(8):808-811.
- Schulman A, Hauser R, Lipitz S (1998). Sperm motility is a major determinant of pregnancy outcome following intrauterine insemination. *J.Assist.Reprod Genet*, 6:381-385.
- Scott RT, Toner JP, Muasher SJ. (1989). Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 51:651-4.
- Selvaraj P, Selvaraj K, Kalaichelvi S, Mahalakshmi R. (2013). Semen preparation techniques in intrauterine insemination: A comparison of non-temperature and temperature controlled centrifugation in cases of unexplained infertility. *J Hum Reprod Sci*, Oct;6(4):241-4.
- Senn A, Germond M, de Grandi P. (1992). Immunofluorescence study of actin, acrosin, dynein, tubulin and hyaluronidase and their impact on in vitro fertilization. *Hum Reprod*, 7:841-849.

- Soria M, Pradillo G, García J, Ramón P, Castillo A, Jordana C, Paricio P. (2012). Pregnancy predictors after intrauterine insemination: analysis of 3012 cycles in 1201 couples. *J Reprod Infertil*, Jul;13(3):158-66.
- Spiessens C, Vanderschueren D, Meuleman C, D'Hooghe T. (2003). Isolated teratozoospermia and intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 80:1185-1189.
- Stewart AF, Kim ED. (2011). Fertility concerns for the aging male. *Urology*, Sep;78(3):496-9.
- Sun Y, Li B, Fan LQ, Zhu WB, Chen XJ, Feng JH, Yang CL, Zhang YH. (2012). Does sperm morphology affect the outcome of intrauterine insemination in patients with normal sperm concentration and motility? *Andrologia*, Oct;44(5):299-304.
- Tanahatoc SJ, Lambalk CB and Hompes PGA. (2005). The role of laparoscopy in intrauterine insemination: a prospective randomized reallocation study. *Human Reproduction*, Vol.20, No.11 pp. 3225–3230.
- Tansu K. (2008). Intrauterine insemination: is the timing correct? *J Assist Reprod Genet*, 25:427–430.
- Tarlatzis BC, Bontis J, Kolibianakis EM, Sanopoulou T, Papadimas J, Lagos S, Mantalenakis S. (1991). Evaluation of intrauterine insemination with washed spermatozoa from the husband in the treatment of infertility. *Hum Reprod*, 6:1241.
- Taşdemir M, Taşdemir I, Kodama H, Tanaka T. (1993). Pentoxifylline-enhanced acrosome reaction correlates with fertilization in vitro. *Hum Reprod*, 8: 2102 -2107.

- Tay PY, Raj VR, Kulenthiran A, Sitizawiah O. (2007). Prognostic factors influencing pregnancy rate after stimulated intrauterine insemination. *Med J Malaysia*, Oct;62(4):286-9.
- Terada Y, Fukaya T, Haraya H, Yajima A. (1995). Sperm motility characteristics and pregnancy outcome of artificial insemination with husband's semen for male infertility. *Tohoku J Exp Med*, 177:337-341.
- Tesarik J, Mendoza C. (1993). Sperm treatment with pentoxifylline improves the fertilizing ability in patients with acrosome reaction insufficiency. *Fertil Steril*, 60:141.
- Tomlinson M, Amisshah-Arthur J, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. (1996). Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for success. *Hum Reprod*, 11:1892-1896.
- Tomlinson MJ, Amisshah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. (1996). Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Human Reproduction*, vol 11 no.9 pp 1892-1896.
- Toner JP, Mossad H, Morshedi M, Swanson RJ, Oehninger S. (1995). Value of sperm morphology assessed by strict criteria for prediction of the outcome of artificial intrauterine insemination. *Andrologia*, 27:143-148.
- Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. (1991). Basal follicle stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*, 55:784-91.
- Tournaye H, Janseens R, Camus M. (1993). Pentoxifylline is not useful in enhancing sperm function in cases with previous in vitro fertilization failure. *Fertil Steril*, 59:210.

- Tournaye H, Janssens R, Verheyen G. (1994). In vitro fertilization in couples with previous fertilization failure using sperm incubated with pentoxifylline and 2-deoxyadenosine. *Fertil Steril*, 65: 574-579.
- Tournaye H, Steirteghem ACV, Devroey P. (1994). Pentoxifylline in idiopathic male factor infertility: a review of its therapeutic efficiency after oral administration. *Hum Reprod*, 9:996-1000.
- Tournaye H, Wierne P, Janssens R. (1994). Incubation of spermatozoa from asthenozoospermic semen samples with pentoxifylline and 2-deoxyadenosine variability in hyperactivation and acrosome reaction rates. *Hum Reprod*, 9:2038-2043.
- Tournaye H. (2006). Evidence-based management of male subfertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*, Jun;18(3):253-9.
- Tournaye H. (2012). Male factor infertility and ART. *Asian J Androl. Jan*, 14(1):103-8.
- Tyler JP, Crockett NG, Driscoll GL. (1982). Studies of human seminal parameters with frequent ejaculation II. Spermatozoal vitality and storage. *Clin Reprod Fertil*, Dec;1(4):287-93.
- Tyler JP, Crockett NG, Driscoll GL. (1982). Studies of human seminal parameters with frequent ejaculation. I. Clinical characteristics. *Clin Reprod Fertil*, 1:273-85.
- Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. (1998). Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet*, Jul;15(6):359-64.

- Van Steirteghem AC, Joris H, Liu J. (1993). Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination: Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod*, 8:1055.
- Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H. (1993). High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 8: 1061.
- Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. (2001). Effect of the motile sperm count on the efficacy and cost effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 75:661-668.
- Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE. (2001). Effect of the motile sperm count on the efficacy and cost effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 75:661-668.
- Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. (2001). Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination(IUI): a structures literature review. *Hum Reprod Update*, 7:495-500.
- Von Eckardstein S, Cooper TG, Rutscha K, Meschede D, Horst J, Nieschlag E. (2000). Seminal plasma characteristics as indicators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril*;73:1226-31.
- Weiske WH, Sälzler N, Schroeder-Printzen I, Weidner W. (2000). Clinical findings in congenital absence of the vasa deferentia. *Andrologia*. Jan;32(1):13-8.
- Wilton LJ, Temple-Smith PD, Baker HW, de Kretser DM. (1988). Human male infertility caused by degeneration and death of sperm in the epididymis. *Fertil Steril*;49:1052-8.

- Wiser A, Shalom-Paz E, Reinblatt SL, Son WY, Das M, Tulandi T, Holzer H. (2012). Ovarian stimulation and intrauterine insemination in women aged 40 years or more. *Reproductive BioMedicine Online*, 24;170– 173.
- Wolf DP, Bold J, Byrd W, Bechtol KB. (1985). Acrosome status evaluation in human ejaculated sperm with monoclonal antibodies. *Biol Reprod*, 32: 1157-1162.
- World Health organization: Laboratory manual for the examination and processing of human semen. (2010). 5th ed. Geneva: WHO Press.
- World Health Organization: WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. (1993). P:5, Cambridge University Press.
- Yanagimachi R, Yanagimachi H, Rogers BJ. (1976). The use of zona-free animal ova as a test system for the assessment of the fertilizing capacity of human spermatozoa. *Biol Reprod*, 15:471.
- Yovich JL, Edirisinghe WR, Cummins J. (1990). Influence of pentoxifylline in severe male factor infertility. *Fertil Steril*, 53:715.
- Yovich JL. (1993). Pentoxifylline; actions and applications in assisted reproduction. *Hum Reprod*, 8: 1786-1791.
- Zainul MR, Ong FB, Omar MH, Ng SP, Nurshaireen A, Rahimah MD, Mariam S, Zolaidah M, Sharifah-Teh NS, Saniros A, Hasnita B. (2006). Predictors of intrauterine insemination success. *Med J Malaysia*. Dec;61(5):599-607.
- Zhao Y, Vlahos N, Wyncott D, Petrella C, Garcia J, Zacur H, Wallach EE. (2004). Impact of Semen Characteristics on the Success of Intrauterine Insemination. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 21, No. 5, May.



## 7. EKLER

### **EK 1. ÖZGEÇMİŞ**

#### **I- Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı : Fatma Zehra Yüce  
Doğum yeri ve tarihi : Eflani 20/ 02/ 1984  
Uyruğu : TC  
Medeni durumu : Evli  
Adres : Korucuk / Sakarya  
Yabancı dili : İngilizce ( Nisan 2012 ÜDS: 65)

#### **II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)**

Kasım 2013-Halen: Sakarya Üniv. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.  
Ekim 2011-Kasım 2013: Bülent Ecevit Üniv. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.

2002-2008: Kocaeli Üniv. Tıp Fakültesi (Lisans)

#### **III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)**

Ekim 2011-Halen : Arş. Gör. Dr.

#### **IV- Mesleki Deneyimi**

2008-2009 : Seyitömer Sağlık Ocağı / İSTANBUL ( Pratisyen Hekim)

#### **V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

THED ( Türk Histoloji ve Embriyoloji Derneği)

#### **VI- Bilimsel İlgi Alanları**

**Yayımları:** Rectal dexmedetomidine in rats: evaluation of sedative and mucosal effects Volkan Hancı, Kanat Gülle, Kemal Karakayac, Serhan Yurtlu, Meryem Akpolat, Mehmet Fatih Yüce, Fatma Zehra Yüce, Işıl Özkoçak Turan.