



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

INTRAUTERİN INSEMINASYON YAPILAN HASTALARDA

LÖKOSPERMINİN SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Saim Yeliz HISİM

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Fazlı DEMİRTÜRK

TOKAT 2012

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR..... 1

GİRİŞ VE AMAÇ..... 3

GENEL BİLGİLER..... 6

GEREÇ VE YÖNTEM..... 45

**BULGULAR..... 50**

**TARTIŞMA..... 55**

**SONUÇ..... 59**

**KAYNAKLAR..... 60**

## TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Prof. Dr. Fazlı DEMİRTÜRK ve kıymetli hocalarım Doç. Dr. Ahmet Cantuğ ÇALIŞKAN, Doç. Dr. Hakan AYTAN, Yard. Doç. Dr. Bülent ÇAKMAK, Yard Doç. Dr. Zeki ÖZSOY'a eğitimimdeki gerek akademik gerekse de manevi katkıları, yardımları, anlayışları ve destekleri için çok teşekkür ederim, onlar olmadan bugünlere gelemezdim. Tezimin oluşturulması aşamasında her adımda yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Fikret Erdemir'e sonsuz minnetimi sunarım. Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ'a teşekkür ederim.

Çalışma hayatımı varlıkları ile kolaylaştıran çalışma arkadaşlarım; Dr. Filiz Erdoğan, Dr. Zehra Kuzu, Dr. Hakan Çimşir, Dr. Özgül Bekar, Dr.Meral Tuğba Çimşir, Dr. Tülay Aysal, Dr. Muhammet Toprak, Dr. Fulya Zeynep Metin, Dr. Mehmet Can Nacar, değerli hemşiremiz Nihal Alan, sevgili personelimiz Zübeyde Eriş'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hasta girişi aşamasında desteklerini esirgemeyen otomasyon birimindeki arkadaşlarım; Burak Değerliyurt, Serkan Tekin, Mesut Yanık ve Fatih Adıgüzel'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin çalışma aşamasındaki psikolojik desteği için canım arkadaşlarım Elif Atla ve Vasviye Çoban'a minnetimi sunarım.

Bana her zaman inanan, yanımda olan, destekleyen ve seven ailem; Nilgün Hısım, Yeşim Hısım Arpağ, Hakan Hısım, Aslı Kurtsoy Hısım, Emir Arpağ ve Selçuk Özkan'a sonsuz teşekkürler, iyi ki varsınız.

Sevgili babam Ali Ateş Hısım'a sonsuz sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Saime Yeliz HISIM

## GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır. Primer infertilite bir kadının daha önce hiç gebe kalmamış olması olarak bilinir. Sekonder infertilite kadının daha önce bir veya daha fazla gebeliği bulunması durumu olarak bilinmektedir. İnfertilite üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. Normalde her ovulatuvar siklуста yalnızca %25 gebelik şansı bulunmakta olup, 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 ve 40 yaşından sonra minimaldir. İnfertil çiftlerin etyolojisinde %40-55 oranında kadın faktör, %25-40 oranında erkek faktör, %10 oranında hem kadın hem de erkek faktör bulunurken %10 oranında ise neden açıklanamamaktadır. Bununla ilişkili olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde, infertilite nedenine göre yapılan bir çalışmada %41 oranında kadın, %24 oranında erkek, %24 kadın ile erkek beraber ve %11'inde de bir neden gösterilememiştir (1). Buradan da anlaşılacağı gibi evli infertil çiftlerin %48'inde erkek faktörü işin içine girmektedir. Kadına bağlı infertilite nedenlerinin %30' unu ovulatuvar disfonksiyon, %30'unu tuba-peritoneal faktör, %10-15 açıklanamayan

faktörler ve %10-15' ini de intrauterin patolojiler oluşturur (2). İnfertilite tedavisinde pek çok yöntem bulunmaktadır.

İntrauterin inseminasyon infertilite kliniklerinde yaygın olarak kullanılan popüler bir tedavi yöntemidir. İntrauterin inseminasyonun basit, uygulamasının kolay olması, pahalı olmaması ve morbidite oranlarının da diğer yardımcı üreme tekniklerine göre oldukça düşük olması üstünlükleri arasında yer almaktadır. İntrauterin inseminasyonun hasta grubu genel olarak servikal faktör, ovulatuvar disfonksiyon ile erkek subfertilitesi ve açıklanamayan infertilite hastalarından oluşmaktadır. Semende lökosit varlığı erkek infertilitesinin bir nedeni olarak suçlanmıştır. (3-5) Sperm motilitesini azalttığı ve oositi dölleme yeteneğini azalttığı ileri sürülmüştür(6-8). Lökositosperminin fertilizasyon üzerine etkisinin açık olmadığı görülmektedir. Tomlinson lökositosperminin fertilite oranlarını etkilemediğini bildirmiştir(9). Barraud-Lange ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (10) orta seviyede lökosit varlığının (<106/mL), fertilizasyon hızını, klinik gebelik oranını, gestasyonel yaşı ve ortalama bebek ağırlığını kullanılan teknikten bağımsız olarak arttırdığı gösterilmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise herhangi bir fark gösterememişlerdir.

Lökospermi tanımı konusunda çelişkiler bulunmaktadır. WHO yönergesi lökositospermiyi insan ejakülatında baskın olarak granülosit olan ve daha spesifik olarak nötrofil alt tipinde aşırı sayılarda WBC veya lökosit olarak tanımlanmaktadır. Normal bir ejakülatta WBC sayısı

<1×10<sup>6</sup>/ml olmalıdır. (57) Lökosit varlığının sperm parametreleri üzerinde olumsuz etki yapabileceği düşüncesi ilk olarak 1980 yılında Comhaire ve arkadaşları tarafından (11) 1982 yılında Berger ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış olup (12) seminal lökositlerin erkek fertilitesinde morfolojik olarak anormal spermilerin fagosite edilmesi yoluyla pozitif bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (13). Bir başka araştırmada ise semendeki lökosit ve lökosit alt tiplerin erkek infertilitesi üzerinde rol oynamadığı değerlendirilmiştir(14). Erkek üreme sisteminde inflamatuvar olayların ve lökosperminin geçici ve kendini sınırlayıcı olduğunu ve fertil erkekler de dâhil olmak üzere sık karşılaşılan olaylar olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(15).

Bu çalışmadaki amacımız intrauterin inseminasyon yapılan olgularda lökosperminin inseminasyon sonucu üzerinde etkisi olup olmadığını araştırmak idi.



## **GENEL BİLGİLER**

### **İnfertil Çiftlerin Değerlendirilmesi:**

İlk muayenede çiftin birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Anamnezde kadının menstrüel siklus düzeni, dismenore, disparoni, obstetrik öyküsü, geçirilmiş PID ve pelvik cerrahi öyküsü, daha önceki korunma yöntemi ile erkeğin genital cerrahi, genital travma ve enfeksiyon öyküsü sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ise VKİ, hirsutizm, galaktore, hipotroidi ve hipertroidi bulguları değerlendirilmelidir. Pelvik muayene dikkatle yapılmalıdır. Erkek infertilitesinin araştırılmasında ilk basamak semen analizidir ve hasta hakkında basit yollarla oldukça önemli bilgiler verir. Kadın infertilitesinin araştırılmasında ise oldukça invaziv ve birkaç basamaklı tanısal metodlar kullanılabilir.

İnfertil çiftler kabaca 5 grupta değerlendirilebilir:

- 1- Oosit üretiminde veya ovulasyonda bozukluklar
- 2- Genital sistem transport bozuklukları (tubal, uterin, servikal, peritoneal faktörler)
- 3- İmplantasyon bozuklukları(embriyo-endometrial faktör)
- 4- Sperm üretim bozukluklar

#### 5- Diğer durumlar(immünojik faktörler, sistemik hastalıklar)

14141 çifti içeren bir çalışmada ovulatuvar hastalıklar %27, anormal semen analizi %25, tubal defekt %22, endometriozis %5 ve açıklanamayan nedenler ise %17 olarak saptanmıştır (16). İnfertil çiftlerde sıklıkla birden fazla neden vardır.

### **ERKEK İNFERTİLİTESİ**

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'nün 'infertil çiftlerin standardize edilmiş araştırma ve tanısı' ile ilgili el kitabında erkek faktörünün etiyolojik grupları şu şekilde verilmektedir.

- 1) Seksüel / Ejakulatuvar disfonksiyon
- 2) İmmünojik nedenler
- 3) Neden belirlenememiş grup
- 4) İzole seminal plazma anormallikleri
- 5) İatrojenik nedenler
- 6) Sistemik nedenler

- 7) Konjenital anomaliler
- 8) Akkiz testiküler hasar
- 9) Varikozel
- 10) Aksesuar bezlerin enfeksiyonu
- 11) Endokrin nedenler
- 12) İdiopatik oligozoospermi
- 13) İdiopatik astenozoospermi
- 14) İdiopatik teratozoospermi
- 15) Obstrüktif kriptozoospermi
- 16) Obstrüktif azoospermi
- 17) İdiopatik azoospermi

Burada sayılan gruplar içerisindeki idiyopatik grup % 30 gibi önemli bir yere sahiptir. Erkek infertilitesindeki etiyolojik grupları testislere göre aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz:

- Pretestiküler
- Testiküler

· Posttestiküler

## A ) PRETESTİKÜLER NEDENLER

### 1 ) Kromozomal

a ) Klinefelter Sendromu

### 2 ) Hormonal

a ) Hipogonadotropik hipogonadizm

b ) Hiperprolaktinemi

### 3 ) Koital nedenler

a ) Eretil disfonksiyon ( Psikoseksüel )

b ) Endokrin / Nöral

i ) Diyabetik nöropati

ii ) Parapleji

iii ) İlaç nedenli

c ) Ejakulatuar yetersizlik

i ) Psikoseksüel

ii ) Genito-üriner cerrahi

iii ) Nöral

iv ) İlaç nedenli

d ) Koital sıklık

## B ) TESTİKÜLER NEDENLER

1 ) Konjenital

a ) Kriptorşidizm

b ) İmmotil silia sendromu

(Kartagener Sendromu )

2 ) Enfeksiyon – Orşit

3 ) Vasküler

a ) Torsiyon

b ) Varikosel

4 ) Anti spermatojenik ajanlar

a ) Kemoterapotikler

b ) İlaçlar

c ) Radyasyon

d ) Isı

5 ) İmmünolojik

6 ) İdiopatik

C ) POSTTESTİKÜLER NEDENLER

1 ) Obstrüktif

a ) Epididimal

i ) Konjenital

ii )Enfeksiyon

b ) Vazal

i ) Konjenital

ii )Akkiz

2 ) Epididimal geçişe bağlı :( Astenozoospermia )

3 ) Aksesuar bez enfeksiyonları

4 ) İmmünolojik

## TANISAL TESTLER

### Klasik Semen Analizi

Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım klasik semen analizidir. Bu analizin çerçevesi Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından bir kitap halinde hazırlanmış ve dünyada en çok kullanılan referans kitap haline gelmiştir.

Parametreler	En düşük referans değer
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı ( $10^6$ )	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu ( $10^6$ / ml)	15 (12-16)
Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
Progressive motilite (PR, %)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3.0-4.0)
pH	>7.2

Peroksidaz-pozitif lökosit ( $10^6$ per ml)	<1.0
MAR testi (%)	<50
Immunobead testi (%)	<50
Seminal çinko ( $\mu\text{mol}$ /ejakülat)	>2.4
Seminal fruktoz ( $\mu\text{mol}$ /ejakülat)	>13
Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakülat)	>20

Klasik semen analizi için incelenecek ejakulat 3 ila 8 günlük cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon ile steril bir kaba alınmalı ve en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuvara getirilmiş olmalıdır. Ejakulatin makroskopik muayenesinde görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve pH'ı değerlendirilir. Semen analizinin en önemli kısmını ise mikroskopik inceleme oluşturmaktadır. Bunun için kullanılacak yöntem ve alet çok iyi seçilmelidir. 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, aglutinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir.



## **Sayı**

Güvenilir bir değerlendirme için ideal olan 100 karedeki spermleri saymaktır. Kullanılan alete bağımlı olarak, tek karedeki ortalama sperm sayısı temel alınır sayım milyon/ml olarak ifade edilir.

## **Hareketlilik**

Dünya Sağlık Örgütü hareketliliği 4 sınıfta değerlendirmektedir:

- a ) Hızlı doğrusal progresif hareket (A motil)
- b ) Yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan hareket (B motil)
- c ) Progresif olmayan hareket (C motil)
- d ) Hareketsiz (D motil)

## **Morfoloji**

Kruger kriterlerine göre sperm morfolojisinde baş ovoid, düzgün konturlu, iyi sınırlanmış ve baş alanının % 40-70 'ini kaplayan akrozom olmalı, boyun, mid-piece olmalı, kuyruk anomalisi olmamalı. Mid-piece, baş ile aksiyel olmalıdır. Mid-piece uzunluğu baş uzunluğunun 1.5 misli olmalıdır. Baş alanının yarısından daha büyük olmalı ve sitoplazmik

droplet olmamalı. Kuyruk üniform, Mid-piece'den daha ince olmalıdır. Kıvrımsız, en az 45 nanometre boyunda olmalıdır.

### **İmmünolojik Testler**

Spermatogenez esnasında sperm yüzeyinde antijenler oluşmaktadır. Fakat gerek erkek gerekse dişi üreme organlarının yapısal bütünlüğü ve epiteliyal döşemesi, 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.

### **Anti Sperm Antikorları (ASA ) Değerlendirilmesi**

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 yüzdesinin %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 ila 2ml'ye varan semen örneği gerekirken, MAR için gereken volümün 10 mikrolitre olmasıdır. ASA değerlendirilmesi özellikle semen analizinde aglutinasyonun saptandığı ve açıklanamayan infertilite olgularında ayırıcı tanı yönünden çok değerlidir.

## **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.

## **ERKEK İNFERTİLİTESİNDE TEDAVİ**

Erkek infertilitesi kendisini çoğunlukla sperm sayısı, motilite ve morfolojisinde bozulma şeklinde belirtilen oligoastenoteratospermi olarak görülmektedir. Erkek infertilitesinde gerek medikal gerekse cerrahi pek çok tedavi yöntemi uygulansa da günümüzde en etkin tedavi yöntemi yardımcı üreme tekniklerinin ön plana çıktığı görülmektedir.

Erkek infertilitesinde medikal tedavi spermatogenez ve sperm fonksiyonlarının medikal stimülasyonuna yönelik kullanılan preparatlardan oluşmaktadır. Söz konusu preparatlar çok çeşitli olup bunların içerisinde etkin olanları çok az sayıdadır.

### **Androjenler**

Spermatogenezin indüksiyonu, devamlılığı ve aynı zamanda posttestiküler maturasyonu üzerinde etkilidir. Testosteron ve dehidrotestosteron aynı zamanda seminal sıvının oluşumu ve androjen bağımlı aktivitelerden sorumlu ana metabolitlerdir. Gerek androjenler gerekse antiöstrojenlerin kullanımı (klomifen, tamoksifen) ile gerek spermogramlarda düzelme gerekse gebelik yüzdelerinde tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır.

### **Aromataz inhibitörleri**

Testosteronun östradiole dönüşümünü bloke eden bir aromataz inhibitörü olan testolakton testosteronun östradiole dönüşümünü engelleyerek hipofizden östradiol feed-back'ini azaltıp FSH düzeylerinin artmasını sağlar. Bu ajanların kullanılması özellikle testosteron östradiol oranının azaldığı spesifik bir grupta etkili olabilse de gebelik sonuçları üzerine etkileri açık değildir.

## **Gonadotropinler**

Steroid ve gametogenetik testiküler fonksiyonların ana kontrolörü olan gonadotropinler erkek infertilitesindeki tedavi yaklaşımlarından biridir. İnsan gonadotropinlerinin gerek üriner gerekse rekombinant olanlarının kullanımı ile özellikle hipogonadotropik hipogonadizm olgularında spermatogenezin oluşmasında yaklaşık % 80 başarı sağlanmaktadır. Ayrıca normogonadotropik, azospermik veya oligozoospermik erkeklerde gonadotropin tedavisi ile sperm kalitesinde geçici düzelmeler görülmüştür (17).

## **Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)**

GnRH pulsatil olarak salgılanan bir hormon olduğundan, kullanımında da bu pulsatilite taklit edilmiştir. Fakat kullanım yönteminden bağımsız olarak GnRH kullanımının gonadotropin kullanımına üstünlüğü ya da kötülüğü tam olarak ortaya konulamamıştır. Gerek gonadotropinler gerekse GnRH kullanımının gebelik oranları üzerine olumlu etkileri henüz tam olarak gösterilememiştir.

## **Kallikrein**

Kallikrein-kinin sistemine ait komponentlerin hem erkek hem de dişi üreme sistemi sekresyonlarında mevcut olduğu bilinmektedir. Bu komponentler ise spermin dişi genital sisteminde transportu, sperm hareketliliğinin stimülasyonu ve spermatogenezin stimülasyonu ile

ilgilidir. Kallikrein kullanımı ile sperm metabolizmasında artış, testiküler kan akımında artış, Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarında artış, yardımcı üreme organlarının sekretuar aktivitesinin stimülasyonu sağlanmaktadır. Kallikreinin klinik kullanımı ile özellikle oligozoospermik hastalarda kullanım sonrası eşlerinin gebe kalma yüzdelerinde zayıf fakat anlamlı bir artış gözlenmiştir (18). Bununla birlikte günümüzde bu tedavinin yüksek derecede etkin olduğunu gösteren kanıtlar yetersizdir.

### **Pentoksifilin**

Bir metilksantin bileşiği olup kafein ve teofilin ile aynı farmakolojik sınıfa aittir. Kafeine olan üstünlüğü yarı ömrünün daha uzun ve suda çözünürlüğünün daha fazla olmasıdır. Kan viskozitesini azaltır ve eritrosit fleksibilitesini artırarak periferik kan akımını artırır. Bu gruba ait ajanların fosfodiesterazı inhibe ederek hücre içi cAMP düzeylerini arttırdığı bilinmekte ve bu yolla sperm motilitesinde artışa neden olacağı savunulmaktadır. Pentoksifilin ayrıca testiste mikrosirkülasyonu artırarak sperm parametreleri üzerinde olumlu etki yapması beklenmektedir. Pentoksifilinin erkek infertilitesinde en yaygın kullanımı in vitro sperm hareketliliğinin stimülasyonu amacıyla. Yapılan çalışmaların çoğu in vitro kullanımda sperm hareketlilik yüzdesinde belirgin artışlar olduğunu göstermektedir, fakat kullanım sonrası fertilizasyon ve gebelik oranlarına pozitif etkisi tartışmalıdır (19- 24).

## **Antioksidanlar**

Özellikle açıklanamayan erkeğe bağlı infertilite vakalarında hidroksil radikali (OH), süperoksit anyonu (O<sub>2</sub>) ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) gibi reaktif oksijen türlerinin sperm fonksiyonu ve fertilizasyon kapasitesi üzerine etkilerinin ortaya çıkması ile antioksidanların erkek infertilitesinde kullanımı artmıştır. Reaktif oksijen türleri seminal lökositlerden ve immatür sperm hücrelerinin kendisinden oluşur (25), sperm lipid membranlarının peroksidasyonu ve yağ asidi peroksitlerini oluşturarak sperm metabolizmasına zarar verir. Reaktif oksijen türlerini detoksifiye etmek ya da yok etmek amacıyla en çok kullanılan antioksidan, E vitamini ile in vitro spermoosit füzyon kapasitesini arttırmak mümkündür. E vitamininin bu amaçla oral kullanımı istenen seminal plazma düzeyine ulaşamadığından in vitro kullanımı uygundur. Bu amaçla pıhtılaşmayı aktive eden faktör (PAF), lizo-PAF, lizofosfolidil kolin ve pentoksifilin de kullanılmış olup bunların tümünün in vitro kullanımının in vivo kullanımlarına daha üstün olduğu bilinmektedir.

Bir başka antioksidan glutatyon ile yapılan plasebo kontrollü çalışmada ise varikozel veya lökopermi tanısı almış oligospermik subfertil hastalarda sperm hareketliliği ve morfolojisinde düzelme kaydedilmiştir. (26) Alvarez ve arkadaşları glutatyon peroksidazın memeli spermatozoasında düşük motiliteye yol açan spontan lipid peroksidasyonunu önlediğini göstermiştir (27). Antioksidan ajanların

klirik kullanımdaki yerini belirlemek için daha ileri geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

### **Antibiyotikler ve Antienflamatuarlar**

İnfertil çiftlerin bazılarında erkek partnerin prostatovesikülit insidansı yüksek olsa da pek çok vakada enfeksiyon ile subfertilite arasında doğrudan bir bağ kurmak mümkün değildir. Bakteriyel kültürün pozitif olduğu kronik aksesuar organ enfeksiyonlarında antibiyotiklerin yeri kaçınılmaz olmakla birlikte tedavinin üzerine direk etkisi şüphelidir.

### **Sperm Antikorlarına Karşı İmmünsüpresyon**

Yüksek dozda kortikosteroid kullanımı ile izo ve otoantikorların azaltılmasını amaçlar. Plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda steroid kullanılan gruplarda gebelik oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Son yıllarda bu tedavilerin terk edildiği anlaşılmaktadır (28, 29).

## **KADIN İNFERTİLİTESİ**

Gebe kalınabilmesi için sağlıklı iki germ hücresi ve bunları birleştirecek yolların fonksiyonel olması gerekir. Germ hücrelerinden birisi erkeğe ait olduğuna göre kadında ovulasyon olup olmadığının araştırılması gerekir. İki germ hücresini birleştiren yol vajina, kanal servikal, uterus kavitesi ve tubalardır. Buraların da morfolojik ve fonksiyonel olarak normal olması gerekir. O halde kadın infertilitesinde ovulasyon olup



olmadığı ve bu yollarda bir patolojinin olup olmadığının araştırılması gerekir. Bunlara ilave edilecek önemli bir husus da tubaperitoneal patolojilerdir. Araştırmaya geçmeden önce dikkatli bir anamnez alınması ve fizik muayene yapılması araştırmada neye öncelik vereceğimiz konusunda bizi yönlendirebilir.

Öykü:

1. Yaş sorgulanır; yaş ilerledikçe fertilité oranı azalır.
2. İnfertilite süresi; bu süre uzadıkça başarı şansı azalır.
3. İlave sorumlu olabilecek medikal faktörler araştırılır.
4. Koitus sıklığı; haftada 4'ten fazla ise yıllık gebe kalma oranı %83, haftada 1 veya daha az ise bu oran %16'ya düşer.
5. Koitus ile ilgili alışkanlıkları; vajinal lavaj, pozisyon vs.
6. Geçirmiş olduğu hastalıklar
7. Geçirmiş olduğu operasyonlar ( özellikle pelvik operasyonlar )

#### Fizik Muayene

Hastanın jinekolojik muayenesi yapılır. Herhangi bir patolojik bulgu varsa kaydedilir. Jinekolojik muayenenin ultrasonografi tetkiki ile

tamamlanması her zaman tercih edilen bir husustur. Hastada hirsutismus, obezite olup olmadığı kaydedilmelidir.

#### Yapılacak Tetkikler:

1. Ovulasyonun tetkiki
2. Postkoital test (PCT)
3. Histerosalpingografi (HSG)
4. Laparoskopi
5. Histeroskopi
6. Sonohisterografi

#### Ovulasyon tetkikinde kullanılan metotlar

Progesteron düzeyi; midluteal fazda diğer bir deyişle siklusun 20-21. günü progesteron bakıldığında 10 ng/ml üstü değerlerin bulunması ovulasyonun kesin göstergesi olarak kabul edilir.

Endometrial Biyopsi; Siklusun 27 ya da 28. gününde yapılır ve alınan parça histopatolojik tetkike yollanır. Stroma ve glandlardaki değişikliklere göre ovulasyonun olup olmadığını anlamak mümkündür.

USG; folikül gelişimi izlenir. Siklusun 2-3. günü bazal USG'de antral foliküller izlenir, 7- 8. günlerden itibaren yapılan ultrasonografilerle

folikülün gelişimi, matür hale gelişi ve ovulasyon net bir şekilde görülebilir.

Bu üç tetkik ovülasyon olup olmadığını net olarak göstermektedir. Bunların dışında kesin olmamakla birlikte ovülasyon olduğunda oluşan bazı belirteçler de vardır.

Bazal vücut ısısı; siklusun ilk gününden itibaren bazal vücut ısısı alınır. Siklusun ortalarından itibaren 0.5-1.0 derecelik artış olmuşsa bu korpus luteumun geliştiğini ve ovulasyonun olduğunu gösterir.

Servikal mukus incelemesi; NaCl kristalleri ve eğrelti otu manzarası yeterli östrojen aktivitesini gösterir, buna 'fern testi' denir. Ayrıca spinbarkeit testi, servikal mukus çekilince 15-20 cm kadar kopmadan uzayabilir ve bu durum ovülasyon döneminde pozitiftir. Bu test servikal mukusun kalitesini ve östrojen sentezi hakkında bilgi verir. Bu testler preovulatuvar zamanda yapılır. Mukus içindeki mikrokanal yapılardan güçlü spermiler ilerler. Siklusun ikinci fazında mukusun bu yüksek ve düşük dansiteli kanallı yapısı bozulur ve sperm geçişine izin vermez.

Ovülasyon kanaması; siklusun ortasında bazen kanama olur. Ovülasyon kanaması olarak da adlandırılan bu durum ovulasyona işaret eder.

LH surge; kesine yakın bir şekilde ovülasyon günü saptanır.

Ağrı; hasta ovülasyon günü batın alt kadransında ağrı hissedebilir.

## Tubaperitoneal faktör araştırılması

1. HSG

2. L/S (Laparoskopi)

3. Falloposkopi

Ovülasyon olunca, oosit tubanın distal ucundaki fimbriyalar tarafından tuba lümenine alınır. Bazı durumlarda tüpler ovumu yakalayamaz. Tüpün süpürme fonksiyonu bozulur. Tanı laparoskopi ve falloposkopi ile konulur. Bu durumların başlıcaları; endometriozis, peritubal yapışıklıklar (cerrahi, enfeksiyon nedenli vs.) ve pelvik tüberküloz'dur.

Klasik infertilite araştırmasında kadında önerilen en son tetkik laparoskopi ile endometriozisin ve diğer pelvik patolojilerin araştırılmasıdır. İnfertilite nedeniyle araştırılan kadınların %25-65'inde endometriozis bulunur. Endometriozisin derecesi ile semptomları her zaman uyumlu olmayabilir. İleri derecede endometriozise rağmen klinik belirti vermeyebilir. Endometriozis tuba-ovarial ilişkiyi anatomik olarak bozarak, tubalarda tıkanma yaparak veya salgıladığı sitokinlerle tubanın motilitesini, oosit ve sperm fonksiyonlarını bozarak infertiliteye neden olmaktadır.

Uterus kavitesinin araştırılması:

1. USG
2. HSG
3. H/S (Histeroskopi)
4. Sonohisterografi

### **Histerosalpingografi (HSG)**

İnfertilite araştırmasının temel taşı oluşturur. Menstrüel kanamadan 2-5 gün sonra yapılarak, erken gebelik riskini elimine etmek gerekir. %1 enfeksiyon komplikasyonu mevcuttur. Serviksten girilerek uterus içerisine radyopak bir maddenin verilmesi şeklinde yapılır. Sıklıkla yağda çözünebilir opak maddeler kullanılır, bu şekilde daha iyi görüntü elde edilir. Ancak kramp tarzı ağrılara, suda çözünenlere göre daha sık neden olur. Ancak hangisi kullanılırsa kullanılsın risk minimaldir ve bu yöntem oldukça yararlı sonuçlar verir. Opak madde buradan fallop tüplerine geçer. Fluoroskopi altında görüntüler kaydedilir. İki film alınması hastayı sadece 500 mRad radyasyona maruz bırakır. Proksimal ve distal tuba tıkanıklık bulunup bulunmadığını açık biçimde gösterir. Ayrıca endometrial polipler, fibroidler, septum varlığı ve diğer anomaliler gibi uterusun yapısal patolojileri hakkında da fikir verir. İyi yapılırsa uterus ve

tubaların motilitesini de ortaya koyabilir. Tanısal faydasının yanında tedavi edici etkisi de bulunmaktadır.

### **Histeroskopi**

Kadında histeroskopi genellikle ileri evre bir tetkik yöntemi olarak kabul edilmektedir. HSG ve histerosonografiden daha detaylı bilgi verir. Bunlarda gözden kaçırılmış intrauterin patolojiler saptanabilir. Eğer HSG veya sonohisterografide bir patoloji görülmüş ise tanısal ve operatif histeroskopi yapılabilir.

### **Sonohisterografi**

Tubal açıklığı değerlendiren bir başka yöntem ise sonohisterografi'dir. Birçok çalışma uterus kavitesini değerlendirmede faydalı olarak görmekteyse de, tubaların durumu hakkında değeri sınırlıdır.

### **Postkoital Test (PCT)**

Servikal mukusun durumu ve spermin mukus içerisindeki fonksiyonları postkoital test ile anlaşılabilir. PCT, ovulasyon döneminde (midsiklus) eşlerin koitusta bulunmalarını takiben 2-8 saat içerisinde bir kateter vasıtasıyla alınan mukus örneğinin incelenmesi şeklinde yapılır.

Normalde 0.1 ml'den fazla miktarda, açık renkli, sünme derecesi (Spinbarkeit testi) >8 cm ve içerisindeki lökosit sayısı <5 hpf olmalıdır. Her büyük büyütme alanında en az 2 adet motil sperm içermelidir.

Servikal mukus incelenmesinde patolojik bulunması geçirilmiş serviks ameliyatlarından, biyopsilerden, kryoterapiden, lazer ablasyonundan veya konizasyondan kaynaklanabilir. Renk bozukluğu enfeksiyonu düşündürmelidir. Spinbarkeit testinin azalması sıklıkla testin uygun zamanda yapılmamasından kaynaklanır. Östrojen yetersizliği (anovulasyonda olduğu gibi) ya da klomifen gibi antiöstrojenik ilaç kullanımı da bunda etken olabilir. İçindeki sperm sayı ve motilite bozuklukları ise sperm patolojisine veya enfeksiyona ya da antisperm antikorların varlığına bağlı olabilir. Fazla lökosit bulunması ise serviks ya da vajinada bir enfeksiyon veya enflamasyona işaret eder. PCT'nin patolojik bulunması en sık olarak testin ovulasyondan çok önce veya çok sonrasında yapılması gibi zamanlama hatasından kaynaklanmaktadır. Yine de servikal mukusun normal olduğunu ve enfeksiyon ya da antisperm antikor bulunmadığını ortaya koymak için rutin takipte kullanılması önerilmektedir. Sperm tahlili normal olmasına rağmen PCT'de sperm görülememesi, sperm motilitesinin bozuk olması veya aglutinasyon izlenmesi, antisperm antikor aranması için endikasyon teşkil eder.

Sperm gerek erkekte gerekse kadında kan ile karşılaşıyorsa antisperm antikorları oluşabilir. Bu durum postkoital kaşınmaya yol açar. Ayrıca bu durum nadiren de anafilaksiye bile neden olabilir. Testis kanaması, testis cerrahisi ve homoseksüellerde anal çatlaklar bu olaya neden olabilir.

Anormal sperm servikal mukus etkileşimin etiyojisi:

Kadına ait nedenler:

- Ovulatuvar nedenler
- Pozisyon problemleri
- Anatomik ve organik sorunlar
- Hostil servikal mukus

Erkeğe ait nedenler:

- Pozisyon sorunları
- Semen problemleri

Ovulatuvar Disfonksiyon

Normal bir sperm, kadın genital sisteminde 3-5 gün kalabilir ve bu süre içinde oositi fertilize edebilir. Oosit için bu süre 12-24 saattir. (30) Ovülasyon ile birlikte fertilité azalır ve ovülasyondan sonra fertil dönem sonlanır. Bu yüzden fertilitenin en yüksek olduğu dönemi tespit etmeye yönelik bir takım testler pratik uygulamada kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılan testler aşağıda sıralanmıştır:

-Menstrüel hikâye



-Bazal vücut sıcaklığı ölçümü

-Serum progesteron konsantrasyonu ölçümü

-Üriner LH ölçümü

-Endometrial biopsi

-Transvajinal ultrasonografi ile ovülasyonun gözlenmesi

Menstrüel hikâye- Normal olarak ovüle olan kadınlar genellikle düzenli adet görürler. Adet miktarı ve süresi genellikle sabit olup sıklıkla premenstrüel ve menstrüel semptomlar eşlik eder.

Bazal vücut sıcaklığı(BBT) foliküler fazda düşüktür, ovülasyondan sonra luteal fazda 0.4-0.8 derece artar ve menstrüasyondan hemen önce tekrar bazal seviyelerine düşer. Ovülatuar kadında bazal vücut sıcaklığında izlenen bu bifazik patern, sabah yapılan ölçümlerle kolaylıkla tespit edilebilir. Bazal vücut sıcaklığının en düşük seviyesi, ovülasyondan bir gün önce ya da ovulasyon günü izlenir. Termojenik kayma yani bazal vücut ısısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu >5 ng/ml olduğunda gerçekleşir. Bu dönem LH yükselişinden 1-5 gün sonra başlar ve ovulasyondan sonraki dördüncü güne kadar sürer. BBT en yüksek dereceye ulaştığında fertil period bitmiştir. Dolayısıyla en fertil dönem bazal vücut sıcaklığının midsiklus pikinden 7 gün önceki dönemdir. Siklusları düzenli olan kadınlarda, bu bifazik paternin şeması çıkartılırsa

bunun için birkaç siklus takibi gerekebilirbu durumda en erken ve en geç BBT kaymasının başladığı intervali içeren zaman diliminde gūnaşırı ilişki önerilerek en fertil periodun atlanması engellenmiş olur. BBT'nin diğer ovülasyon testlerine üstünlüğü maliyetinin düşük olmasıdır. Ancak bazı kadınlarda, düzenli ovülasyon olmasına rağmen bifazik patern gözlenmediği de unutmamalıdır.

Serum progesteron ölçümü - Foliküler fazda genelde <1 ng/ml'dir. Progesteron konsantrasyonları LH yükseliş günü hafifçe artarak 1-2 ng/ml olur. Bu artış ovülasyondan 7-8 gün sonrasına kadar devam eder ve menstrüasyondan hemen önce azalmaya başlar. 3ng/ml üzerindeki değerler ovülasyon olduğunun göstergesidir. Serum progesteron ölçümü için en uygun zaman, progesteronun en yüksek değerlerine ulaştığı, menstrüasyondan bir hafta öncesidir. Progesteronun miktarı ve süresi korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini, dolayısıyla luteal fonksiyonun kalitesini gösterir.

Ovülasyondan sonraki 5-9. günler arasında alınan üç ölçümün toplamının 30 ng / ml olması ya da tek bir ölçümün 10 ng / ml olması luteal faz eksikliğinin olmadığına göstergesidir (31).

Üriner LH sekresyonu - LH tırmanışı, 48-50 saat süren kısa süreli bir olaydır. Saat 16 ve 22 arasında yapılması önerilir çünkü LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve ancak birkaç saat sonra idrarda tespit edilebilir. En fertil dönem LH tırmanışının (surge) olduğu gün ya da bir sonraki

gündür. LH tırmanışından sonraki gün, planlanmış ilişki ve inseminasyon için en uygun gündür (32,33,34).

Endometrial biopsi- Korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini ve end-organyanıtını değerlendiren bir testtir. Progesteronun, endometrium üzerinde yaptığı değişiklikler gözlenerek ovülasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği izlenir. Anovülatuar kadınlarda endometrium hep proliferatif hatta hiperplazik tiptedir. Endometrial biopsi diğer tanı yöntemlerinden daha fazla bilgi sağlamaz, ancak endometrial hiperplaziye ya da kronik endometriti ya da luteal faz eksikliğini tanımak açısından faydalıdır.

İnfertil kadınlarda, luteal faz eksikliğinin görülme prevalansı %5-10 civarında olup, bu oran tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda daha yüksektir. GnRH pulse frekansını ve kısa hipofizer cevabı bozan ekstrensik veya intrensik birçok faktör, luteal faz defektine neden olabilir (Örneğin: endokrinopatiler, östrojen klirensinin azalması ve SHBG seviyeleri). Histolojik tarih ve örnekleme tarihleri arasındaki fark <2 gün ise, korpus luteum fonksiyonları normaldir. Histolojik tarih ve örnekleme tarihleri arasında >2 gün fark varsa luteal faz yetmezliğinden bahsedilebilir. Örnekleme, premenstrüel dönemde yapılmalıdır (35,36). Luteal faz yetmezliği en az iki örnekleme ile teyid edilmelidir, çünkü normal ovüle olan kadınlarda da sporadik olarak luteal faz defekti gerçekleşebilir.

Transvajinal ultrasonografi (Tv USG) – Ovumun atılmasından önceki ve sonraki olayların değerlendirilmesine dayanır. Gelişiminin son dönemlerinde preovülatuarfollikül günde 2 mm büyür. Ovülasyondan sonra folikül küçülür, kenarları belirsizleşir, internal eko dansitesi ve cul-de-sac'daki sıvı dansitesi artar (37,38). Özellikle eksojen gonadotropinler ile ovülasyon induksiyonu yapılan vakalarda, Tv USG takip için vazgeçilmezdir.

### **Uterin faktör**

Kronik endometrit- endometrial reseptiviteyi bozduğunu iddia edenler vardır. Konjenital uterin malformasyonlar—Septat uterus, fertil ve infertil kadınlarda eşit oranda (%1) görülmektedir, ancak tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha fazladır (%3.5). En sık görülen ve infertilite ile en fazla ilişkisi olan konjenital malformasyondur. Septal kan akımının bozukluğu, implantasyona uygun bir alan olmaması embryo gelişimini olumsuz etkilerken, relatif servikal yetersizliğin de bu duruma eşlik etmesi infertilite ile ilişkisini açıklamaktadır.

Edinsel uterin malformasyonlar- myoma uteri: Infertiliteyi etkilediği kesinlikle bilinen, en kötü yerleşimli myom, kornual myomdur. Tüpün interstisyel segmentini bozar, uterin kontraktilite ve ovum-sperm transportu bozulur. Submukoz myomlar da implantasyonu bozarak infertiliteyi etkiler. Subseröz ve intramural myomlarda ise, endometrial

kavite bozulmuyorsa fertilitte etkilenmez. Posterior duvarda yerleşimli myomlar, adezyon riskini arttırdığı için infertilite açısından risklidir.

-Asherman Sendromu: Hipomenore, amenore veya dismenore ile kendini gösterir. Mukozal, fibromuskuler, ya da konnektif dokudan meydana gelen bantlar vardır. Histeroskopik adezyolizis sonrası, normal menstrüasyon düzeni %70-90 oranında, gebelik ise %25-70 oranında sağlanır.

-Endometrial polip: Prevelansı %3-5 dir. İnfertilite üzerine etkisi belirsizdir.

### **Tubal faktör**

İnfertil çiftlerin %30-35'inde rastlanır. İlk PID (pelvik enflamatuvar hastalık) atağından sonra tubal adezyon riski %10-15, ikinci PID'den sonra %23-35, üçüncü ataktan sonra ise % 54-75'tir. Laparoskopik adezyolizis sonrası, ilk bir yıl içerisinde, gebelik şansı %50, hafif dereceli distal oklüzyonlarda %80, orta dereceli oklüzyonlarda %30, ciddi oklüzyonlarda ise %15 dir. Distal tubal oklüzyonların prognozunu belirleyen adezyon dışındaki faktörler, tubal kalınlık ve ampuller mukozal yapıdır. Birçok gebelik cerrahiden sonraki iki yıl içinde gerçekleşir. Tanıda, HSG (histerosalpingografi) orta derecede duyarlı olup nispeten daha özgündür. Buna göre HSG tubal açıklığı gösterdiğinde tubanın gerçekten açık olma ihtimali %60'dır. Ancak kapalı olma ihtimali düşüktür (%5).

### **Servikal skor**

Bu skora yapilirken kullanan kriterler, mukusun miktarı, viskozitesi, ferleşmesi, spinbarkeit ve selularitesidir. Her kriter 3 üzerinden değerlendirilir. Yani maksimum skor 15'tir. 10'dan düşük skor uygunsuz mukus anlamına gelirken, 5'ten düşük skor hostile servikal sekresyon olarak adlandırılır.

### **Yardımcı Üreme Teknikleri (ART)**

Yardımcı üreme teknikleri, erkek ve dişi gametlerin birbiri ile döllenmesini kolaylaştıran in vitro yöntemler olup bu tedavi yöntemlerine başlamadan önce gerek kadın gerekse erkek partner detaylı bir biçimde incelemenden geçmelidir. İnfertilitenin gerekçesi başka tedavi yöntemleri ile düzeltilebilecek ise ART dışı yöntemlerinin 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.

### **İn Vitro Fertilizasyon (IVF)**

Yardımcı üreme teknikleri içerisinde en çok kullanılan ve en kontrollü yöntemdir. İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi vücut dışında yumurta ile spermin kültür ortamında yan yana konularak döllenmesi anlamına gelmektedir. IVF endikasyonları tubal faktör

infertilitesi, ileri evre endometriyozis, erkek faktörü infertilitesi, açıklanamayan infertilitesi ovaryan yetmezlik ve ovaryan yetmezlikte dönor oosit ile yapılan uygulamalar, normal overler olup fonksiyonel uterusu olmayan kadınlarda, preimplantasyon genetik tanısı gerektirecek risk taşıyan anne ve baba adaylarının bulunması durumunda endikedir. IVF başarısındaki en önemli prognostik faktör hasta yaşıdır. 2001 yılı için yapılmış bir incelemede embriyo transferi başına canlı doğum oranı 35 yaş altında %41.1, 35-37 yaş arası %35.1, 38-40 yaş arası %25.4, 41-42 yaş arası %14.5, 43 yaş için %5.9, 44 yaş ve sonrası için ise %2.9'dur. (64) IVF öncesinden over kapasitesi, erkek fakötrü, enfeksiyöz hastalık taraması, uterus değerlendirmesi yapılmalıdır. İVF ile ilgili risk faktörleri arasında ektopik gebelik, overyan hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelik bulunmaktadır.

### **Mikromanüplasyon**

Sperm değerleri çok düşük olan erkeklerde kullanılan bir yöntem olduğu için erkek infertilitesi olgularında vazgeçilmez laboratuar tekniği haline gelmiştir. Mikromanüplasyon fertilizasyonu arttıran birçok gamet hazırlama tekniğinden oluşmaktadır. Bu teknikler assisted hatching, parsiyel zona diseksiyonu, zona drilling, subzonal sperm enjeksiyonu ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonudur (İCSİ). Bu teknikler arasında en invaziv olan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile en yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları elde edilmektedir (40,41).

## **İNTRASİTOPLAZMİK SPERM İNJEKSİYONU (İCSİ)**

Yardımcı üreme teknikleri spermilerin zona pellusidayı geçme ihtiyaçlarının ortadan kalkması için geliştirilmiş tekniklerdir. Bir çok farklı yöntem tanımlanmış olmasına rağmen ICSI'nin başarısı diğerlerini geçmiştir. İCSİ yönteminde ilk önce bir enjeksiyon pipetiyle sperm çekilir. Polar cisimcikleri saat 6 ve 12'ye gelecek şekilde sabitlenir ve 3 hizasında girilir. Pipet zonayı geçerek ve oolemmayı geçerek spermi direkt olarak ooplazmaya yerleştirir. Çoğu vakada erkek faktörü yokluğunda İCSİ ve İVF'in fertilitizasyon oranları benzerdir. (%50-70) İCSİ endikasyonları arasında şiddetli oligospermi, astenozoospermi veya azospermi dahildir. Cerrahi olarak sperm elde edildiği durumlarda, preimplantasyon genetik planlanan durumlarda veya daha önce IVF başarısızlığı olan durumlarda kullanılabilir.

## **İNTRAUTERİN İNSEMINASYON (İUI)**

Sperm hücrelerinin seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra uterus içerisine verilmesi intrauterin inseminasyon olarak adlandırılmaktadır. İUI, seminal plazma içerisindeki prostaglandinlerin şiddetli uterin kasılmalara neden olması ve olası bakteriyel kontaminasyon dolayısıyla uygun hazırlama yöntemleri kullanılıp seminal plazmadan arındırılmış, hareketli spermle yapılmalıdır. İnseminasyon için kullanılacak miktarın 0.5 cc'yi geçmesinin de uterusu kontraksiyonlara yol açabileceği ve ağrılı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.



Ovaryumların hormonal stimülasyonu ile multipl folikül sağlanması, İUI için rutin kullanılan yöntemlerden biridir. Erkek faktörüne bağlı infertilite olgularında klomifen sitrat ile stimülasyon sonucu siklus başına gebelik yüzdeleri %6 ila %8 arasındadır. Stimülasyon HMG ile yapıldığında siklus başına gebelik oranları %10 ila %15 arasında olup Ho ve arkadaşları tarafından yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada (39) bu ajan ile stimüle edilmiş hastalardaki gebelik oranları %14.3 iken; doğal, stimüle edilmemiş ve İUI yerine cinsel ilişki denenmiş olgularda bu oran %0 olarak verilmektedir. İUI da başarı oranları sperm parametrelerindeki defekt veya defektlerin sayısı ve ciddiyetiyle doğru orantılıdır. Bu nedenle İUI yöntemi, hastalarda in vivo ortamda döllemenin oluşabileceği düşünüldüğü vakalarda uygulanmalıdır. Bu amaçla kullanılacak kriterler arasında en önemli yeri Kruger strict kriterleri ile değerlendirilmiş sperm morfolojisi (MEUSC) almakta olup İUI için limit >%4 normal morfolojidir. İUI yöntemine alternatif olarak intraservikal inseminasyon (İİİ) ve intraperitoneal inseminasyon (İPİ) yöntemleri tanımlanmıştır. İUI'nin hipospadias gibi mekanik nedenlerle erkek infertilitesi dışında erkek infertilitesi tedavisinde yeri yoktur. İPİ ise yapılan kontrollü karşılaştırılmalı gebelik oranları açısından İUI'a üstünlük göstermediği için yalnızca servikal stenoz nedeniyle uterusu ulaşamayan durumlarda kullanılacak bir yöntem olduğundan erkek infertilitesi tedavisinde bir yeri yoktur. İUI'nin bir diğer kullanım alanı ise retrograd ejakülasyon olgularıdır. Burada önce mesane içi kültür solüsyonu ya da ağızdan

bikarbonat verilerek bazik hale getirilir, takiben hastadan mastürbasyon yapıp, idrarını steril bir kaba yapması söylenir. Bu materyalden elde edilecek spermleri kullanarak inseminasyon yapılabilir.

İntrauterin inseminasyon infertilite tedavisinde yıllardır yaygın biçimde kullanılan bir metottur. İntrauterin inseminasyon, spermatozoanın koitus olmaksızın direk olarak uterus kavitesine aktarılmasıdır (42). Düşük sperm sayısı, zayıf motilite, zayıf penetrasyon yeteneği ve servikal immunité bozukluklarında daha fazla motil spermin fertilizasyon sahasına ulaşmasını sağlar. Oligospermi ve/veya astenospermi görülen, erkeğe bağılı infertilite vakalarında konsepsiyon şansını artırmak için İÜİ kullanılmaktadır. İÜİ uygulaması ile ilgili çoğu yayında hasta popülasyonu çok heterojendir (43,44,45) ve az sayıda hastaya dayalı olarak sonuçlar verilmektedir. Birçok araştırmacı erkek faktörü olan infertilitede düşük başarı oranları yayınlamışlardır. Bu düşük oran oligosperminin derecesiyle orantılıdır. Gebelikle sonuçlanan en düşük total sperm sayısı 1 ile 5 milyara kadar değişmektedir. Son yıllarda total motil sperm sayısının İÜİ sonuçlarını etkilediği bir kaç yayında belirtilmektedir (46-52,56). İntrauterin inseminasyon değişik endikasyonlarla uygulanmakta ve farklı gebelik oranları elde edilmektedir (53). Normal koitus sonrası kadın genital yollarında sperm sayısının 1/105-1/106 oranında azaldığı belirtilmektedir (54). İnfertil çiftlerde IUI uygulandığında, sadece ovulasyon zamanlaması yapılarak gerçekleştirilen koituslara göre daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir (55). Bu başarıda ovülasyonun daha iyi

zamanlanmış olmasının yanı sıra daha fazla spermin oosit yakınına aktarılmasının da rolü olduğu soylenebilir.

Artifisyonel inseminasyon, inseminasyon yerine göre adlandırılabilir:

- İnvajinal inseminasyon (IVI)
- İnvajinal inseminasyon (ICI)
- İnvajinal inseminasyon (IUI)
- İnvajinal inseminasyon (ITI)
- İnvajinal inseminasyon (IPI)
- İnvajinal inseminasyon (Cap I)

İnvajinal 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.

## IUI endikasyonları

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 İUI birinci seçenek tedavi yöntemidir. Erkek faktöründe orta derece oligoastenoteratospermi'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.

### İUI'da Ovulasyon indüksiyonu

Ovülasyon indüksiyonu hasta ovulatuvar dahi olsa ovülasyon–inseminasyon–fertilizasyon senkronizasyonu için uygulanmaktadır. İUI'daki ovülasyon indüksiyonunda klomifen sitrat kolay uygulanabilir ve ucuz olması, çoğul gebelik ve OHSS riskinin de az olması nedeniyle birinci seçenektir. Klomifen sitrat 'Selektif Estrojen Reseptör Modulatorleri' (SERM) içerisinde trifeniletillen grubunda yer alan bir

ajandır. Farklı dokularda östrojenik veya antioöstrojenik 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 endometrium 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 ovülasyon elde edilen doz ile gerçekleştirilir. Son klomifen dozundan sonra hasta monitorize ederek ultrasonografide 18-20mm'lik folikül izlendiğinde OHSS risk kriterlerini veya çoğul gebelik riski taşııyorsa 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 ovülasyonun 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.

Ovülasyon 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 ovülasyon şansını artırır.
- Bromokriptin: Yüksek prolaktin değerlerinin GnRH'nın pulsatil sekresyonunu bozduğu bilinmektedir. İlk hafta 2.5mg/gun ile başlayıp takiben 5mg/gün ile ovülasyon şansını arttırmaktadır.
- Metformin: Obez (VKİ>28) Polikistik over sendromu (PCO) olgularında tedaviye 2x500mg veya 2x850mg eklenebilir.

#### İUI için 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 ovülasyon indüksiyonunda gebelik ve çoğul gebelik oranı daha yüksektir.

### İUİ komplikasyonları

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

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2005 ve Eylül 2011 tarihleri arasında infertilite tanısı alıp intrauterin inseminasyon uygulanan 132 hasta yaş, eş yaşı, infertilite süresi, varikosel ve lökospermi açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamız hastanemiz EPK kurulu tarafından onaylandı ve çiftlere çalışmamız hakkında bilgilendirilerek kendilerinden izin alındı.

Çalışmamıza alınan çiftlerden en az bir yıl düzenli ve korumasız (haftada en az iki kez) cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama koşulu aranmıştır. Çalışmaya alınan çiftler öykü (yaş, infertilite süresi, ilave medikal faktörler, koitus alışkanlıkları, gecirilmiş pelvik operasyonlar, gecirilmiş hastalıklar ve alışkanlıkları) ,vucut kitle indeksi, hemogram, açlık kan şekeri, T3, T4, TSH, seroloji (Sy, HBV, HCV, HIV) ve adetinin üçüncü günü LH, FSH, E2, PRL, Transvajinal ultrasonografi (TvUSG) ve histerosalpingografi(HSG) ile değerlendirildiler. Hastaya yapılan jinekolojik muayene, transvajinal ultrasonografi ve histerosalpingografi neticesinde uterusu intrakaviter bir lezyon (Polip, myom, septum ve adezyon) tespit edildiğinde histeroskopi, tubal tıkanıklık, peritoneal yapışıklık, endometriozis veya adneksiel kitle tespit edildiğinde ise laparoskopi uygulanmıştır. Laparoskopi ve/veya histeroskopi neticesinde hastada intrakaviter bir lezyon, evre 3-4 endometriozis veya tubal adezyon saptanırsa hasta inseminasyon programından çıkartıldı.



Erkek olgular ise öykü, hemogram, seroloji ve semen analizi ile incelendi. Olgular İÜİ yapıp başarılı olan (grup 1) ve başarısız olanlar (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Spermiogram: 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyon tekniği ile steril bir kaba alınan ejakulatta likefaksiyon, ısı, volum, pH, viskozite, sperm sayı ve hareketliliği WHO, morfoloji ise Kruger Strict Kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Semen Diff-Quik yöntemi (Spermmac, Irvine Scientific USA) ile boyanmıştır. Normal morfolojiye sahip sperm yüzdesini belirlerken kullanmış olduğumuz kriterler (Kruger strict kriterleri): Baş; düz oval yapıda olmalı, başın eni uzunluğunun  $3/5-2/3$ ' u arasında değişmeli ve uzunluk  $5-7 \mu$ , en  $2.5-3.5 \mu$  arasında olmalıdır. Akrozom başın ön kısmının  $\%40-70$ ' ini oluşturmalıdır. Sınırdaki normal baş şekilleri ve/veya oval şekle yakın ise beraberinde gross bir şekil bozukluğu olmasa da bu anormal kabul edilmelidir. Boyun; implantasyon başın uzun eksenini boyunca ve intakt olmalıdır. Orta kısım; Silindirik şekilli ve başın uzun eksenini doğrultusunda bağlanmış olmalıdır. Eni yaklaşık  $1 \mu$ , boyu ise başın uzunluğunun 1.5 katı olmalıdır. Başın büyüklüğünün  $1/2$ 'sini geçen sitoplazmik artıklar ya da sayıca 3'ün üzerinde olanlar anormal kabul edildi. Kuyruk; düzgün yapıda ve orta kısmından biraz daha ince olmalı, kıvrım ve bukulme olmamalıdır. Uzunluğu  $45 \mu$  olmalıdır. Sperm sayısı Makler kamerasında sayılmış ve tek karedeki ortalama sperm sayısı milyon/ml olarak ifade edilmiştir.

Hareketlilik ise aşağıdaki gibi dort sınıfta değerlendirilip % olarak belirtilmiştir.

- a) Hızlı doğrusal progresif
- b) Yavaş doğrusal veya doğrusal olmayan
- c) Progresif olmayan
- d) Hareketsiz

Kliniğimizin İUI endikasyonları; Servikal faktor, evre 1-2 endometriozis, ovulatuar disfonksiyon, erkek faktörü (orta derecede oligoastenoteratozoospermi) ve açıklanamayan infertilite olarak kabul edilmiştir.

İntrauterin inseminasyon uygulanacak tüm olgulara adetinin üçüncü günü transvajinal ultrasonografi yapılarak rekombinant FSH (Gonal F Serono, İtalya) veya HMG (Menogon Ferring, İtalya) ya da adet beşinci günü Klomifene Sitrata (Klomen Kocak, Türkiye) ile ovulasyon induksiyon protokolüne başlandı. Tedavi protokolü over rezervi, VKİ, yaş ve bir önceki induksiyona cevap alınan doz göz önüne alınarak ayarlanmış gerek görüldüğü hallerde bromokriptin veya metformin de protokole eklendi. Olguların overleri TvUSG (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 Cateteri (Labotect GmbH, Almanya) ile IUI uygulandı. İnseminasyon uygulanan hastalardan ondördüncü gün bHCG bakılmış  $\geq 10$  IU/ml olduğunda hasta ilerleyen günlerde takibe alındı. Ultrasonografide fetal kardiyak aktivite görüldüğünde klinik gebelik aksi takdirde ise biyokimyasal gebelik olarak adlandırıldı.

Kliniğimizde sperm hazırlama tekniği olarak swim up kullanılmıştır. Swim up tekniğinde masturbasyon ile alınan ejakülat likefiye olduktan sonra 4 cc medium (Pure Sperm Wash Nidacon, İsvec) ilave edilmektedir. Eşit iki tüpe böldükten sonra 1500 rpm' de 5 dakika santrifüj edilmektedir. Üstte kalan supernatanlar pipetle çekilmekte ve pelletlere 1'er cc medium konulmakta ve homojenize edildikten sonra tekrar 1500 rpm'de 5 dakika santrifuj edilmektedir. Üstteki supernatanlar yine bir pipetle çekilmekte ve pelletlerin üzerine 0,3'er cc medium yavaşca konulup 370 C'de 45 derece eğimde 45 dk inkübatörde bekletilmektedir. Üstteki supernatanlardan 0,2'şer cc almak kaydı ile elde edilen 0,4 cc insemine edilmektedir. Her IUI siklusu için alınan ejakülatlarda sayı ve hareketlilik ve spermdeki lökosit sayısı yıkama sonrası tespit edilmektedir.

### **İstatistiksel Yöntemler:**

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenlerin inseminasyon sonucu başarılı olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Ki-Kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım yönünden değerlendirilmesinde Kolmogorov Smirnov normallik testi kullanıldı ve buna göre normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin 2 grup arasındaki karşılaştırmalarında bağımlı iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup arasındaki karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama ve standart sapma veya ortanca ve çeyreklikler arası genişlik olarak gösterildi. p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı kullanılarak yapıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 132 hastada yapılan inseminasyonların 110'ı başarısız, 22'i başarılı idi. Sperm sayısı, volümü, hasta yaşı, eş yaşı, varikozel varlığı İÜİ yapılan hastalardaki başarı oranı ile karşılaştırıldı. Ortalama volüm başarısız olanlarda 3.00 ve başarılı olanlarda ise 3.50. ( $p=0.267$ ) Ortalama sperm sayısı ise grup 1'de 49.50 milyar grup 2'de ise 49.00 milyar idi ( $p=0.632$ ) Sperm motilitesinde a değerinin ortalaması grup 1'de  $24.71 \pm 21.14$  ve grup 2'de  $31.34 \pm 19.28$ , b değerinin ortalaması grup 1'de  $22.23 \pm 15.44$  grup 2'de  $19.41 \pm 13.06$  idi. Ayrıca a+b değeri grup 1'de ortalama olarak  $46.95 \pm 20.93$  grup 2'de  $50.75 \pm 19.49$  idi ( $p$  değerleri sırası ile 0.176, 0.424 ve 0.433). 35 yaşının altında olup inseminasyon başarısız olan olgu sayısı 95, başarılı olan hasta sayısı 20 idi. 35-40 yaş arası olup inseminasyon başarısız olan hasta sayısı 13, başarılı olan hasta sayısı ise 2 idi. 40 yaşın üstünde olup inseminasyonu başarısız olan hasta sayısı 2 iken başarılı olan yoktu. Hasta yaşı için  $p$  değeri 0.638 olup istatistiksel olarak anlamsız idi. Eş yaşı değerlendirildiğinde eşi 35 yaşından küçük olup inseminasyonu başarısız olan olgu sayısı 70 iken başarılı olan olgu sayısı 16 idi. Eşi 35 yaşından büyük olup inseminasyonu başarısız olan hasta sayısı 40 başarılı olan hasta sayısı ise 6 idi. Eş yaşının inseminasyon ile ilişkisinde  $p$  değeri istatistiksel olarak anlamsız olup 0.567 bulunmuştur. Infertilite süresi inseminasyon başarısı ile birlikte değerlendirildiğinde; infertilite süresi 1-5 yıl olanlarda inseminasyonu başarısız olan hastaların sayısı 74 ve başarılı olanların sayısı 20 idi.

İnfertilite süresi 6-9 yıl olanlarda başarısız inseminasyon sayısı 21 olup başarılı inseminasyon sayısı 1 idi. 10 yılın üzerinde infertilite süresi olanlarda başarısız inseminasyon sayısı 15 iken başarılı inseminasyon sayısı 1 idi. İnfertilite süresi arttıkça inseminasyon başarısının anlamlı olarak azaldığı görüldü. ( $p=0.049$ ) Varikozel varlığı ile inseminasyon başarısı kıyaslandığından varikozeli olmayıp inseminasyon başarısız olan hasta sayısı 88 iken başarılı hasta sayısı 20 idi. Varikozeli olanlarda ise başarısız hasta sayısı 22 iken başarılı hasta sayısı 2 idi. ( $P=0.364$ ) Spermdeki lökositin inseminasyon başarısı ile kıyaslanmasında hastalar 3 farkı sınıflandırmaya ayrılarak değerlendirildi; 1) lökosit olmayan, lökosit değeri 0-500.000 arasında olan, lökosit değeri 500000-1000000 arasında olan, lökosit değeri 1000000-5000000 arasında olan, lökosit değeri 5 milyon üzerinde olanlar. 2) lökosit var olan, lökosit olmayan. 3) lökosit olmayan, lökosit değeri 0-500.000 arasında olan, lökosit değeri 500000-1000000 arasında olan, ve 1.000.000 üzerinde olanlar. Bu grupların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. (P değerleri sırası ile 0.419, 1, 0.271 idi) Grup 1'de olan hastalarda spermde lökosit olmayan hasta sayısı 52, 0-500.000 arasında olan hasta sayısı 17, 500.000-1.000.000 arasında olan hasta sayısı 10, 1.000.000-5.000.000 arasında olan hasta sayısı 29 ve 5 milyon üzeri olan hasta sayısı 2 idi. Grup 2'de ise bu gruplar için değerler sırası ile 11.1.4 ve 5 idi. İkinci sınıflandırma grubunda grup 1'de inseminasyonlarda spermde lökosit olmayanların sayısı 79 olanların sayısı ise 31 idi, grup 2'de ise olmayanların sayısı 16

olanların sayısı 6 idi. Grup 1'de olan hastalarda spermde lökosit olmayan hasta sayısı 52, 0-500.000 arasında olan hasta sayısı 17, 500.000-1.000.000 arasında olan hasta sayısı 10, 1.000.000 üzeri olan hasta sayısı 31. Grup 2'de ise bu gruplar için değerler sırası ile 11.1.4 ve 6 idi

Tablo1.

		<b>Başarısız (n=110)</b>	<b>Başarılı (n=22)</b>	<b>p</b>
<b>Volüm (ml)</b>		3.00 [2.30-4.50]	3.50 [2.50-4.25]	0.267
<b>Sayı (milyon)</b>		49.50 [26.75-90.00]	49.00 [21.50-75.00]	0.632
<b>a (motilite)</b>		24.71±21.14	31.34±19.28	0.176
<b>b (motilite)</b>		22.23±15.44	19.41±13.06	0.424
<b>a+b</b>		46.95±20.93	50.75±19.49	0.433
<b>yaş</b>	<b>"35ten küçük"</b>	95 (86.4)	20 (90.9)	0.638
	<b>35-40</b>	13 (11.8)	2 (9.1)	
	<b>40 üzeri</b>	2 (1.8)	0	
<b>Eş yaşı</b>	<b>35ten küçük</b>	70 (63.6)	16 (72.7)	0.567
	<b>35ten büyük</b>	40 (36.4)	6 (27.3)	
<b>infertilite süresi</b>	<b>"1-5"</b>	74 (67.3)	20 (90.9)	<b>0.049</b>
	<b>"6-9"</b>	21 (19.1)	1 (4.5)	
	<b>10 üzeri</b>	15 (13.6)	1 (4.5)	
<b>Varikosel</b>	<b>"yok"</b>	88 (80.0)	20 (90.9)	0.364
	<b>"var"</b>	22 (20.0)	2 (9.1)	



**Tablo 2.**

		<b>Başarısız (n=110)</b>	<b>Başarılı (n=22)</b>	<b>p</b>
<b>lökosit</b>	"yok"	52 (47.3)	11 (50.0)	0.419
	"0-500.000"	17 (15.5)	1 (4.5)	
	"500000- 1000000"	10 (9.1)	4 (18.2)	
	"1000000- 5000000"	29 (26.4)	5 (22.7)	
	"5 milyon üzeri"	2 (1.8)	1 (4.5)	
<b>lökosit</b>	"yok"	79 (71.8)	16 (72.7)	1.000
	"var"	31 (28.2)	6 (27.3)	
<b>lökosit</b>	"yok"	52 (47.3)	11 (50.0)	0.271
	"0-500.000"	18 (16.4)	1 (4.5)	
	"500.000- 1.000.000"	9 (8.2)	4 (18.2)	
	1.000.000 üzeri"	31 (28.2)	6 (27.3)	

## TARTIŞMA

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır. İnfertilite üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. İnfertilite sebepleri incelenirken olguların %50'sinde sadece kadın faktörünün, %30'unda sadece erkek faktörünün ve geri kalan %20'lik grupta da hem erkek hem de kadın faktörünün sorumlu olduğunu biliyoruz. Erkeklerde infertilite nedenleri araştırılmasında, Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında 7057 hastanın değerlendirilmesi sonrası infertilitede en büyük nedenin idiyopatik olduğu bunu %12.3'lük oranla varikoselin ve %6.3 oranla da üriner infeksiyonların izlediği anlaşılmaktadır. İnfertilite nedeniyle yardımcı üreme teknikleri uygulanan 1000 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada ise üriner infeksiyonların oranının %11.6 olarak bildirildiği görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda %2-40 arasında değiştiği bildirilen lökositosperminin semen sayı, motilite ve fonksiyonlarında azalma yaparak infertiliteye neden olduğu bildirilse de bu konuda tam bir görüş birliğinin oluşmadığı görülmektedir (69). Lökospermi spermdeki lökosit sayının  $> 1.000.000$  lökosit/ ml olması olarak tanımlanmaktadır. Lökositospermili olgularda söz konusu infeksiyonun çeşitli mekanizmalarla infertiliteye neden olduğu ileri sürülmektedir. Buna göre, semende bulunan polimorfonükleer lökositlerin serbest oksijen radikallerinin (ROS) üretimine neden olduğu ve bu yapılarında hücre duvarında lipid peroksidasyonuna yol açarak hücrenin yapısını bozduğu

belirtilmektedir(70-73). Ayrıca, infeksiyonların spermde akrozomal fonksiyonlar ile protein fosforilasyonunu inhibe ederek motiliteyi bozduğu da bildirilmektedir. Yine infeksiyonların sperm aglütinasyonuna yol açarak sperm motilitesini bozduğu bilinmektedir (74). Bundan başka, makrofajlardan üretilen bazı faktörler ile lenfokin ve monokinlerin sperm motilitesini bozarak ovum ile penetrasyonu engelledikleri düşünülmektedir. Pek çok çalışmada, infeksiyona ikincil olarak artan antisperm antikorların immünolojik infertiliteye yol açabilecekleri belirtilmektedir(75). Bir çalışmada, araştırmacılar lökositosperminin DNA bozukluğuna yol açarak infertiliteye neden olduğunu bildirmişlerdir. DNA bozukluğu ile ilişkili bu durum kliniğe DNA fragmentasyon indeksi adıyla girmiş olup DNA fragmentasyon indeksinde %30'un üzerindeki değerlerin gebelik sonuçlarına etki açısından önemli olduğu bildirilmektedir. Ancak, yine de DNA hasarında bile reaktif oksijen radikallerinin rolünün olduğu düşünülmektedir (76-77) Klasik kitaplarda üriner infeksiyonların obstrüksiyon ve yapışıklıklara neden olarak infertilite ve semen parametrelerinde anormalliğe yol açabileceği de belirtilmektedir (78). Bu tür olgularda semen parametrelerinin ciddi olarak bozulabileceği anlaşılmaktadır. Barraud-Lange ve ark. yaptığı bir çalışmada yüksek lökosit değerlerinin ( $>10^6$ /mL), normal gebelik hızı fakat artmış düşük oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (65) Branigan ve ark. lökosperrinin önemli sayıda açıklanmamış infertilitesi ve normal semen analizi olan erkekte izlendiğini ve bu lökosperrime saptayıp tedavi

etmenin gebelik oranlarında önemli bir düzelme ile sonuçlandığını söylemiştir. (66) Kaleli ve ark. yaptığı bir çalışmada hastalar seminal lökosit konsantrasyonlarına göre alt gruplara ayrıldığında akrozom reaksiyonu ve hipoosmotik şişme daha yüksek lökosit konsantrasyonu olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca artmış lökosit sayıları olanlarda daha yüksek sperm konsantrasyonları bulunmuştur. Bu sonuçlar lökositperminin 1 ve  $3 \times 10^6$ /ml seviyeleri arasında sperm fonksiyonları üzerinde olumlu etki gösterebileceğini önermektedir. (67) Tomlinson ve ark. lökosit konsantrasyonlarının azalmış semen kalitesi veya konsepsiyon hızları ilişki olmadığını göstermiştir. (9) Wolff ve ark. yaptığı bir çalışmada ise lökositosperminin erkek infertilitesinde sıklıkla rastlandığını ve semende artmış WBC seviyelerinin azalmış semen kalitesi ile ilişkili olduğunu ve lökosperrinin tedavi edilmesi gerektiğini göstermiştir. (68) Görüldüğü üzere lökosperrinin sperm kalitesi ve gebelik oranlarındaki etkisi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Lökosperrinin aynı zamanda yardımcı üreme tekniklerini olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir. Erkeklerde üriner infeksiyonların fertilitate açısından önemli olduğu ve invitro fertilizasyon (IVF) kliniklerindeki başarısızlıklardan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Ülkemizde 2000 yılında Kaleli ve arkadaşlarının toplam 219 primer infertil olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında erkeklerin %72.1'inde (n=159) lökositospermi saptandığı ve hipoosmolar şişme reaksiyonu (HOS), akrozom reaksiyonu ve antikor testlerinin lökositospermili olgularda anormal olduğu bildirilmekte olup sperm

motilite, konsantrasyon, volüm ve morfolojinin sırasıyla %96.8, %67.3, %24.2 ve %39.2 oranlarında anormal olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada 132 infertil hastaya intrauterin inseminasyon uygulanmış 22 klinikgebelik elde edilmiştir. Kliniğimizin siklus başına klinik gebelik oranı %16.6 olarak tespit edilmiştir. Bu gebelik oranı başka kliniklerden bildirilen çalışmalardaki oranlar ile uyumlu idi. Yaptıkları 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 etmiştir (58,59,60,61,62,63). Çalışmamızda lökosperrinin yardımcı üreme tekniklerinden olan İÜİ üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını saptadık. Literatürde bu konu ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri öncesinde lökosperrinin tedavi gerekliliği açısından bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

## SONUÇLAR

- 1) Sperm volümü, miktarı veya motilitesi intrauterin inseminasyon başarısı ile ilişkili bulunmamıştır.
- 2) Hasta yaşı veya hastanın eşinin yaşı intrauterin inseminasyon başarısı ile ilişkili bulunmamıştır.
- 3) Varikozel varlığı intrauterin inseminasyon başarısı ile ilişkili bulunmamıştır.
- 4) Spermdeki lökosit varlığı intrauterin inseminasyon başarısı ile ilişkili bulunmamıştır.
- 5) Spermdeki lökosit varlığının miktarı intrauterin inseminasyon başarısı ile ilişkili bulunmamıştır.
- 6) İnfertilite süresi intrauterin inseminasyon başarısı ile ilişkili bulunmuştur; infertilite süresi arttıkça inseminasyon başarısı düşmektedir ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır.

## KAYNAKLAR

- 1) World Health Organization: WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. P:7, Cambridge University Pres 1993, Cambidge.
- 2) Wallach EE. The uterine factor in infertility. *Fertil Steril* 1972;23:138-58,
- 3) J.A. Hill, J. Cohen and D.J. Anderson, The effects of lymphokines and monokines on human sperm fertilizing ability in the zona-free hamster egg penetration test. *Am J Obstet Gynecol*, 160 (1989), pp. 1154–1159.
- 4) C.L.R. Barratt, A.E. Bolton and I.D. Cooke, Functional significance of white blood cells in the male and female reproductive tract. *Hum Reprod*, 5 (1990), pp. 639–648.
- 5) C. Krausz, C. Mills, S. Rogers, S.L. Tan and R.J. Aitken, Stimulation of oxidant generation by human sperm suspensions using phorbol esters and formyl peptides: relationships with motility and fertilization in vitro. *Fertil Steril*, 62 (1994), pp. 599–605.
- 6) H. Wolff, J.A. Politch, A. Martinez, F. Haimovici, J.A. Hill and D.J. Anderson, Leukocytospermia is associated with poor semen quality. *Fertil Steril*, 53 (1990), pp. 528–536.

- 7) J.A. Hill, F. Haimovici, J.A. Politch and D.J. Anderson, Effects of soluble products of activated lymphocytes and macrophages (lymphokines and monokines) on human sperm motion parameters. *Fertil Steril*, 47 (1987), pp. 460–465.
- 8) P.J. Chan, B.C. Su, D.R. Tredway, E.A. Whitney, S.C. Pang, J. Corselli and J.D. Jacobsen, White blood cells in semen affect hyperactivation but not sperm membrane integrity in the head and tail regions. *Fertil Steril*, 61 (1994), pp. 986–989.
- 9) M.J. Tomlinson, C.L.R. Barratt and I.D. Cooke, Prospective study of leukocytes and leukocytes subpopulations in semen suggests that they are not a cause of male infertility. *Fertil Steril*, 60 (1993), pp. 1069–1075.
- 10) Virginie Barraud-Lange M.D., Ph.D., Jean-Christophe Pont M.D., Ahmed Ziyat Ph.D., Khaled Pocate M.D., Christophe Sifer M.D., Isabelle Cedrin-Durnerin M.D., Bouchra Fechtali M.L.T., Beatrice Ducot M.D., Jean Philippe Wolf M.D., Ph.D. Seminal leukocytes are Good Samaritans for spermatozoa. *Fertility and Sterility*, 2011, Volume 96, Issue 6, Pages 1315-1319
- 11) F Comhaire, G Verschraegen and L Vermeulen, Diagnosis of accessory gland infection and possible role in male infertility. *Int. J. Androl.*, 3 (1980), pp. 32–45.



12) R.E Berger, et al. The relationship of pyospermia and «seminal» fluid bacteriology to sperm function as reflected in the sperm penetration assay. *Fertil. Steril.*, 37 (1982), pp. 557–564.

13) M.J Tomlinson, et al. The removal of morphologically abnormal sperm forms by phagocytes: a positive role for «seminal» «leukocytes»? *Hum. Reprod.*, 10 (1992), pp. 517–522.

14) M.J Tomlinson, et al. Round cells and sperm fertilizing capacity: the presence of immature germ cells but not «seminal» «leukocytes» are associated with reduced success of in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 58 (1992), pp. 1257–1259.

15) E.H Yanushpolsky, et al. Antibiotic therapy and leukocytospermia: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil. Steril.*, 63 (1995), pp. 142–147.

16) Collins JA. Unexplained infertility: In Kaye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR (eds) *Infertility: Evaluation and Treatment*. Philadelphia:WB Saunders, 1995, 249-62

17) Isidori A: A modern approach to gonadotropin treatment in oligospermia. *Andrologia* 1981,13:187.

18) Palm S, Schill W, Walner O et al: Occurrence of components of the kallikrein-kinin system in human genital secretions and their possible

function in stimulation of sperm motility and migration. In Sicuteri F, Back N, Haberland G(eds): Kinins: Pharmacodynamics and Biological Roles. New York Plenum Press 1976, p271.

19) Taşdemir M, Taşdemir I, Kodama H et al: Pentoxifylline-enhanced acrosome reaction correlates with fertilization in vitro. Hum Reprod 1993, 8: 2102 -2107.

20) Tesarik J, Mendoza C: Sperm treatment with pentoxifylline improves the fertilizing ability in patients with acrosome reaction insufficiency. Fertil Steril 1993, 60:141.

21) Tournaye H, Janseens R, Camus M: Pentoxifylline is not useful in enhancing sperm function in cases with previous in vitro fertilization failure. Fertil Steril 1993, 59:210.

22) Tournaye H, Steirteghem ACV, Devroey P: Pentoxifylline in idiopathic male factor infertility: a review of its therapeutic efficiency after oral administration. Hum Reprod 1994, 9:996-1000.

23) Yovich JL, Edirisinghe WR, Cummins J: Influence of pentoxifylline in severe male factor infertility. Fertil Steril 1990, 53:715.

24) Yovich JL: Pentoxifylline; actions and applications in assisted reproduction. Hum Reprod 1993, 8: 1786-1791.

25) Kessopoulou E, Tomlinson M, Barrat C: Origin of reactive oxygen species in human semen: Spermatozoa or leucocytes? J Reprod Fertil 1992, 94:463.

26) Lenzi A, Culasso F, Gandini L et al: Placebo controlled , double blind, cross over trial of glutathione therapy in male infertility. Hum Reprod 1993, 8:1657.

27) Alvarez J, Storey B: Role of glutathione peroxidase in protecting mammalian spermatozoa from loss of motility caused spontaneous lipid peroxidation. Gam Res 1989, 23:77.

28) Haas GGJ, Manganiello P: A double blind, placebo controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm associated immunoglobulins. Fertil Steril 1987, 47:295-301.

29) Hendry WF, Hughes L, Scammel G, Pryor JP, Hargreave TB: Comparison of prednisalone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. Lancet 1990, 335: 85-88.

30) Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD, Postovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure, Human Reproduction 13:394, 1998.

31) Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR, Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use, Fertil Steril 62:54, 1994

- 32) Miller PB, Soules MR, The usefulness of urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women, *Obstet Gynecol* 87:13,1996
- 33) Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J, Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results, *Gynecol Endocrinol* 8:1,1994.
- 34) Meyer WR, Smith PM, Clark MR, Cusmano LL, Fritz MA, Therapeutic cup insemination with cryopreserved donor sperm: prognostic value of cervical mucus score at insemination and the number of motile sperm in mucus at 24 hours, *Fertil Steril* 66:435,1996.
- 35) Wentz AC, Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects, *Clin Obstet Gynecol*,22:169,1979.
- 36) Wentz AC, Endometrial biopsy in the evaluation of infertility, *Fertil Steril* 33:121,1980.
- 37) de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP, ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation, *Am J Obstet Gynecol* 139:636,1981.
- 38) Ecocard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Giroto S, Barbato M, Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 91:59,2000

39) Ho PC, So WK, Chan YF et al: Intrauterine insemination after ovarian stimulation as a treatment of subfertility because of subnormal semen. Fertil Steril 1992, 58: 995.

40) Van Steirteghem AC, Joris H, Liu J et al: Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection then by subzonal insemination: Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. Hum Reprod 1993, 8:1055.

41) Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H et al: High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1993, 8: 1061

42) Tarlatzis BC, Bontis J, Kolibianakis EM et al: Evaluation of intrauterine insemination with washed spermatozoa from the husband in the treatment of infertility. Hum Reprod 1991, 6:1241.

43) Allen NC, Herbst CM, Maxson WS et al: Intrauterine insemination: A critical review. Fertil Steril 1985, 44: 569.

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

45) Hewitt J, Cohen J, Krishnaswamy V et al: Treatment of idiopathic infertility, cervical mucus hostility and male infertility: Artificial

insemination with husband's semen or in vitro fertilization? Fertil Steril 1985, 44: 350.

46) Berg U, Brucker C and Berg FD: Effect of motile sperm count after swim up on outcome of intrauterine insemination. Fertil Steril 1997, 67:747-750.

47) Brasch JG, Rawlins R, Tarchala S, Radwanska E: The relationship between total motile sperm count and the success of intrauterine insemination. Fertil Steril 1994, 62:150-154.

48) Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D: 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 1996, 11:732-736

49) Dodson WC & Haney AF: Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. Fertil Steril 1991, 55(3):457-464.

50) Horvath PN, Bohrer M, Sheldon RN et al: The relationship of semen parameters to cycle fecundity in superovulated women undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril 1989, 52:288-294.

51) Lelannou DL: Intrauterine insemination, indications and results. Contracept Fertil Sex 1994, 22:361-369.

- 52) 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. *Obstet Gynecol* 1993, 82:780-786.
- 53) Alexander NJ, Ackerman SB: Therapeutic insemination. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1987, 14; 905.
- 54) Mortimer D, Templeton AA: Sperm transport in the human female reproductive tract in relation to semen analysis characteristics and time of ovulation. *J Reprod Fertil* 1982, 64:401.
- 55) Mc Govern P, Quagliarello J, Army M: Relationship of within patient semen variability to outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1989, 51:1019.
- 56) Sapienza F, Verheyen G, Tournaye H et al: An autocontrol study in IVF reveals the benefit of percoll centrifugation to swim up in the preparation of poor semen quality sperm. *Hum Reprod* 1993, 8:1856-1892.
- 57) World Health Organization, WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm–Cervical Mucus Interaction, (Third ed.), Cambridge Univ. Press, Cambridge (1999).
- 58) Burr RW, Sieberg R, Flaherty S, Wang XJ and Matthews CD: 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* 1996, 65:127-132.

59) Grigoriou O et al: Impact of isolated teratozoospermia on the outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2005, 83:773-775.

60) Hauser R, Yogev L, Botchan A, Lessing JB, Paz G and Yavetz H: Intrauterine insemination in male factor subinfertility: significance of sperm motility and morphology assessed by strict criteria. *Andrologia* 2001, 33:13-17.

61) Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, Lebovich DI and Ohl DA: Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology* 2002, 60:497-501.

62) Spiessens C, Vanderschueren D, Meuleman C, D' Hooghe T: Isolated teratozoospermia and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003, 80:1185-1189.

63) Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M et al: Influence of the number of motil spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2004; 19(9): 2060-65.

64) Centers for disease control and prevention, american society for reproductive medicine, 2001 assisted reproductive technology success



rates, U.S Department of health and human services, public Health Service, Atlanta, GA,2003

65) Barraud-Lange V, Pont JC, Pocate K, Kunstmann JM, Chalas-Boissonas C, Ducot B, Wolf JP. Seminal leukocytes and clinical outcomes with donor sperm insemination. *Fertil Steril.* 2011 Dec;96(6):1315-9.

66) Branigan EF, Spadoni LR, Muller CH. Identification and treatment of leukocytospermia in couples with unexplained infertility. *J Reprod Med.* 1995 Sep;40(9):625-9.

67) Kaleli S, Oçer F, Irez T, Budak E, Aksu MF. Does leukocytospermia associate with poor semen parameters and sperm functions in male infertility? The role of different seminal leukocyte concentrations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Apr;89(2):185-91.

68) Wolff H, Politch JA, Martinez A, Haimovici F, Hill JA, Anderson DJ. Leukocytospermia is associated with poor semen quality. *Fertil Steril.* 1990 Mar;53(3):528-36.

69) Anderson D. J. and Politch , J.A. (1996) In Centola,G. Ginsburg, K.A. (eds),*Evaluation and Treatment of the Infertile Male.* Cambridge University Pres, Cambridge, pp 263-277

70) 10- Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996; 48: 835–50.

- 71) Dolganiuc A, Radu D, Olinescu A, Vrabiescu, A. Procain and diethylaminoethanol influence on the release of free oxygen radicals by polymorphonuclear leukocytes, in rabbits and humans. Roum Arch Microbiol Immunol 1998; 57: 23–32.
- 72) Iwasaki A, Gagnon C. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. Fertil Steril 1992; 7: 409–16.
- 73) Gagnon C, Iwasaki A, de Lamirande E, Kovalski N. Reactive oxygen species and human spermatozoa. Ann N Y Acad Sci 1991; 637: 436–44.
- 74) Wolff H, Politch JA, Martinez A, Haimovici F, Hill JA, Anderson DJ. Leukocytospermia is associated with poor semen quality. Fertil Steril 1990; 53: 528–36.
- 75) Berger RE, Karp LE, Williamson RA, Koechler J, Moore DE, Holmes KK. The relationship of pyospermia and seminal fluid bacteriology to sperm function as reflected in the sperm penetration assay. Fertil Steril 1982; 37: 557–64.
- 76) Alvarez JG, Sharma RK, Ollero M, Saleh RA, Lopez MC, Thomas AJ Jr, et al. Increased DNA damage in sperm from leukocytospermia smen samples as determined by the sperm chromatin structure assay. Fertil Steril 2002;78:319-29.

77) Repping S, van Weert JM, Mol BW, de Vries JW, van der Veen F. Use of the total motile sperm count to predict total fertilization failure in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;78:22-8

78) Lacner JE, Herwig R, Schmidbauer J, Schatzl G, Kratzik C, Marberger M. Correlation of leukocytospermia with clinical infection and the positive effect of anti – inflammatory treatment on semen quality. *Fertil Steril* 2006;86:601-5.