

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İNTRAUTERİN İNSEMINASYON SİKLUSLARINDA SPERM
MORFOLOJİSİNİN GEBELİK PROGNOZUNA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Seçkin ÖZİŞİK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet ERDEM**

**ANKARA
MAYIS 2014**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İNTRAUTERİN İNSEMINASYON SİKLUSLARINDA SPERM
MORFOLOJİSİNİN GEBELİK PROGNOZUNA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Seçkin ÖZİŞİK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet ERDEM**

**ANKARA
MAYIS 2014**

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, bana emeği geçen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Ahmet Erdem'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Anıl Onan'a, tezimin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Mehmet Erdem'e, çok değerli tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki eğitimime büyük katkıları olan tüm saygı değer hocalarıma, hayatımın her anında yanımda olan ve her konuda bana destek ve yardımcı olan eşim Dr. Gülce Gökgöz Özışık'a, anneme, ablama, yanımda olmasa da varlığını hep hissettiğim sevgili babama ve değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Mehmet Seçkin Özışık

26.05.2014

KISALTMALAR

İUI	: İntrauterin inseminasyon
İVF	: İn vitro fertilizasyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embriology
HSG	: Histerosalpingografi
USG	: Ultrasonografi
CC	: Klomifen sitrat
HCG	: Human koryonik gonadotropin
HMG	: Human menapozal gonadotropin
KOH	: Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon
FSH	: Folikül stimulan hormon
LH	: Lüteinize edici hormon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ATP	: Adenozin trifosfat
YDF	: Yüzey ilişkili dekapasitasyon faktörü
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu
GİFT	: Gamet intrafallopiyan transfer
recFSH	: Rekombinant FSH
uFSH	: Üriner FSH
ROC	: Receiver Operating Characteristic Curve
AUC	: Eğri altında kalan alan
TPMSS	: Total Progresif Motil Sperm Sayısı

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
Kısaltmalar	ii
İçindekiler	iii
Şekiller	v
Grafikler	vi
Tablolar	vii

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tanım, İnsidans ve Etiyoloji	5
2.1.1. Tanım ve İnsidans	5
2.1.2. Etiyoloji	5
2.2. Açıklanamayan İnfertilite	5
2.2.1. Açıklanamayan Subfertilite Tanısı için kullanılan testler	6
2.2.2. Açıklanamayan Subfertilitenin Tedavisi	8
2.3. Erkek İnfertilitesi	11
2.3.1. Erkek Üreme Sistemi	11
2.3.2. Erkek infertilitesi	18
2.4. İntrauterin İnseminasyon	27
2.4.1. İntrauterin İnseminasyon Endikasyonları	28
2.4.2. İntrauterin inseminasyon kontraendikasyonları	30
2.4.3. İntrauterin İnseminasyon Tekniği	30
2.4.4. İntrauterin inseminasyon tedavisinin komplikasyonları	31
2.4.5. İntrauterin inseminasyonda prognozu etkileyen faktörler	32
3. MATERYAL VE METOD	36
3.1. Hasta Seçimi	36
3.1.1. Çalışmaya dâhil olma kriterleri	36

3.1.2.	Çalışmadan dışlama kriterleri	37
3.2.	Ovulasyon indüksiyonu	38
3.3.	Sperm toplanması ve analizi	39
3.4.	Swim-up	39
3.5.	Gradient Yöntemi	40
3.6.	Gebeliğin Değerlendirilmesi	40
3.7.	İstatistiksel Değerlendirme	41
4.	BULGULAR	42
4.1.	Klinik gebelik elde edilen olgularda bulguların karşılaştırılması	46
4.2.	Canlı gebelik elde edilen olgularda bulguların karşılaştırılması	48
4.3.	Açıklanamayan İnfertil Hastalarda Bulguların Karşılaştırılması	50
4.4.	Hafif Erkek Faktör Olan Hastalar	52
4.5.	ROC analizi (ve Eşik Değer Bulguları)	54
5.	TARTIŞMA	62
6.	SONUÇ	74
7.	ÖZET	77
8.	SUMMARY	79
9.	KAYNAKLAR	81
10.	ÖZGEÇMİŞ	91

ŞEKİLLER

- | | | |
|----------|---|----|
| Şekil 1. | Spermiyogenez. Gartner LP, Color Textbook of Histology.
Pennsylvania, W. B. Saunders Company, 1997 | 17 |
| Şekil 2. | İntrauterin inseminasyon tekniği | 31 |

GRAFİKLER

Grafik 1. Tüm populusyonda klinik gebelik olan ve olmayan siklusların ROC analizi (Yıkama öncesi normal sperm morfolojisi).	54
Grafik 2. Tüm populusyonda klinik gebelik olan ve olmayan siklusların ROC analizi (Yıkama sonrası normal sperm morfolojisi).	55
Grafik 3. Tüm populusyonda canlı doğum olan ve olmayan siklusların ROC analizi.	56
Grafik 4. Hafif erkek infertilitesi tanısı olan hastalarda klinik gebelik olan ve olmayan siklusların ROC analizi.	57
Grafik 5. Hafif erkek infertilitesi tanısı olan hastalarda canlı doğum olan ve olmayan siklusların ROC analizi.	58

TABLÖLAR

Tablo 1. Guzick ve arkadaşlarının 1998 yılında açıklanamayan infertilite tedavisinde değişik tedavi alternatiflerinin tedavi verilmeyenlere göre karşılaştırmalı değerlendirildiği 45 çalışmanın retrospektif analiz sonuçları	11
Tablo 2. Erkek infertilitesi nedenleri ve oranları	19
Tablo 3. Semen analizi referans değerleri	20
Tablo 4. İntrauterin inseminasyon endikasyonları	29
Tablo 5. İntrauterin inseminasyon kontraendikasyonları	30
Tablo 6. Hasta grupları ve siklus sayıları.	42
Tablo 7. Hasta başı uygulanan siklus adeti ve yüzdeleri	42
Tablo 8. Siklularda kullanılan ilaç tipleri ve yüzdeleri	43
Tablo 9. Siklus başına ve hasta başına gebelik sonuçları ve yüzdeleri.	43
Tablo 10. Hafif erkek subfertil hasta grubu ile açıklanamayan infertil hasta grubunun demografik özellikler, ovulasyon indüksiyon dozu ve ovulasyon indüksiyonu süreleri açısından karşılaştırılması (Siklus başına).	44
Tablo 11. Hafif erkek subfertil grubu ile açıklanamayan infertilite grubunun siklus başına sperm parametreleri.	45
Tablo 12. Klinik gebelik olan ve olmayan siklularda demografik özellikler, ovulasyon indüksiyon dozu ve ovulasyon indüksiyonu süreleri açısından karşılaştırılması.	46
Tablo 13. Klinik gebelik olan ve olmayan siklularda sperm parametrelerinin karşılaştırılması. (Tüm popülasyon)	47
Tablo 14. Canlı doğum ile sonuçlanan ve sonuçlanmayan siklularda demografik özellikler, ovulasyon indüksiyon dozu ve ovulasyon indüksiyonu süreleri açısından karşılaştırılması (Tüm popülasyon)	48
Tablo 15. Canlı doğum olan ve olmayan siklularda sperm parametrelerinin karşılaştırılması. (Tüm popülasyon)	49

Tablo 16. Açıklanamayan infertilite tanılı hastaların klinik gebelik olan ve olmayan sikluslardaki sperm parametreleri.	50
Tablo 17. Açıklanamayan infertilite tanılı hastaların canlı doğum olan ve canlı doğum olmayan sikluslarındaki sperm parametreleri.	51
Tablo 18. Hafif erkek faktör olan hastaların klinik gebelik olan ve olmayan sikluslarındaki sperm parametreleri.	52
Tablo 19. Hafif erkek faktörü olan hastaların canlı doğum olan ve olmayan sikluslardaki sperm parametreleri.	53
Tablo 20. Klinik gebelik olan ve olmayan sikluslarda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi % 4,5 olarak alındığında gebelik oranları. (Tüm populasyon)	59
Tablo 21. Canlı doğum olan ve olmayan sikluslarda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi için eşik değer % 4,5 olarak alındığında gebelik oranları. (Tüm populasyon)	59
Tablo 22. Klinik gebelik olan ve olmayan sikluslarda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi için eşik değer % 4,5 olarak alındığında gebelik oranları. (Hafif erkek faktör)	60
Tablo 23. Canlı doğum olan ve olmayan sikluslarda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi için eşik değer % 4,5 olarak alındığında gebelik oranları (Hafif erkek faktör)	61

1. GİRİŞ

Artifisyal inseminasyon, intravajinal, intraservikal, intraperitoneal ve intrauterin inseminasyon tekniklerini kapsayan tedavi şeklidir. Artifisyal inseminasyon, ilk kez 1770' lerde John Hunter tarafından hipospadiaslı bir hastanın seminal sıvısını enjektör yardımıyla eşinin vajenine enjekte ederek normal gebelik elde edilmesi ile ortaya çıkmıştır. Sims, 19. yüzyılda altı hastanın semenlerini cinsel ilişki sonrasında eşlerinin vajenlerinden alarak uterin kaviteye enjekte etmiştir. Tedavi uygulanan altı hastanın birinde gebelik elde edilmiştir (1,2). “ İntrauterin inseminasyon ” (İÜİ) başlığını taşıyan ilk makale 1962 yılında yayınlanmıştır (2,3). Yardımlı üreme yöntemlerindeki gelişmeler ve sperm yıkama yöntemlerinin geliştirilmesi ile beraber İÜİ son yıllarda en çok tercih edilen tedavi modalitelerinden biri olmuştur.

İÜİ, açıklanamayan subfertilite ve hafif erkek subfertilitesi tanısı almış çiftlerde tercih edilen ilk tedavi seçeneğidir (4). İnfertilite tanısı almış çiftlerin nedenlerini incelediğimizde erkek faktörü %35 ve açıklanamayan infertilite %10 oranları ile önemli bir hasta popülasyonunu oluşturmaktadır (5). İÜİ tedavisi kolay ve ucuz olması ve in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisine göre siklus başı başarı oranları relatif olarak düşük olmakla birlikte spontan sikluslara göre gebelik oranlarını belirgin arttırması nedeniyle subfertil hastaların çoğunda İÜİ ilk tedavi olarak tercih edilebilmektedir (6).

İntrauterin inseminasyon tedavisinin siklus başına gebelik oranları klinikler arasında önemli değişiklikler gösterebilmektedir. Aynı zamanda çalışmalardaki hasta gruplarının heterojenitesi ve farklı tedavi protokollerinin

kullanılması sonuçların yorumlanmasında güçlükler ortaya çıkarmaktadır (1). Dinelli ve arkadaşlarının yaptıkları 850 çiftin dâhil edildiği bir çalışmada toplam gebelik oranı %14,8 bulunmuştur. Erkek faktörü nedeniyle İÜİ yapılan çiftlerde gebelik oranı % 15,3, açıklanamayan infertilite nedeniyle İÜİ yapılan çiftlerde ise gebelik oranı %13,2 olarak tespit edilmiştir (7). Khalil ve arkadaşlarının yaptıkları ve 893 çiftin dâhil edildiği bir çalışmada motil sperm sayısı 5 milyon/ ml ve üzeri olduğunda gebelik oranı %12,8, açıklanamayan infertilite grubunda ise %13,7 olduğu tespit edilmiştir (8). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada açıklanamayan infertilite tanısı nedeniyle İÜİ ile tedavi edilen hastaların gebelik oranları % 25,2 iken hafif erkek infertilitesi nedeniyle tedavi görenlerin gebelik oranları % 15,7 olarak tespit edilmiştir (9).

İntrauterin inseminasyon tedavisinin başarısını etkileyen birçok faktör mevcuttur. Bunlar infertilite süresi ve nedeni, kadın yaşı, ovaryan hiperstimulasyon amacı ile kullanılan ajanın tipi, semenin toplanması, spermin hazırlanma tekniği, sperm sayısı, hareket ve morfolojisi gibi faktörlerdir.

Sperm morfolojisi, semen kalitesini gösteren ve sonuç itibarı ile İÜİ sonucunun tahmin edilmesinde bize yol gösteren önemli bir semen parametresidir (5,10). Sperm morfolojisi, spermin ilk kez 1677 yılında Antoni van Leuwenhook tarafından keşfedilmesi ile tanımlanmıştır. Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler ile beraber son 30 yıllık süre içerisinde sperm morfolojisini değerlendirmek için farklı sınıflandırmalar kullanılmıştır. 1986 yılında Kruger tarafından öne sürülen “ Kruger’in strict kriterleri ” günümüzde kabul gören sınıflandırma yöntemidir. “ Kruger’in strict kriterleri ” orijinal olarak IVF

tedavisinde konvansiyonel fertilizasyon yöntemi ile dölleme ihtimalini göstermek amacıyla ortaya konmuştur. Kruger'in strict kriterlerine göre $> \%14$ normal morfoloji iyi prognoz; $< \%4$ ise kötü prognoz göstergesidir (11). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2010 yılında yayınladığı sperm analizi değerlendirme kılavuzunda normal sperm morfolojisi için belirttiği alt sınır $\%4$ ve üzeridir (12). “ Kruger'in strict kriterleri ” nin İÜİ tedavisinde kullanımı ile ilgili sonraki yıllarda pek çok çalışma yapılmıştır. Bu değeri destekleyen birçok çalışma olsa da desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde $\% 4$ ve üzeri normal sperm morfolojisinin gebelik prognozunu anlamlı şekilde arttırdığı tespit edilmiştir (13). Dickey ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada $\% 5$ ve altı normal morfolojiye sahip hastalarda gebelik olmazken $\% 5$ ve üzeri normal morfolojiye sahip hastalarda normal formun miktarı artsa da gebelik oranları üzerinde anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (14). Grigoriou ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladıkları ve izole teratozosperminin İÜİ' a etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada $\%10$ ve üzeri normal morfolojinin gebelik oranları üzerine etkisinin $\%10$ ve altı olanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (15). Makkar ve arkadaşları tarafından İÜİ başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada morfolojinin $\% 7$ ve üzeri olduğu durumlarda gebelik oranlarının artış gösterdiği tespit edilmiştir (16).

Bütün bu çalışmaların birbiriyle çelişen sonuçlarına bağlı olarak, kabul edilebilir gebelik oranları için hesaplanan en düşük normal sperm düzeyi eşiği hala herkesin kabul edebileceği kesinlikte değildir. Bu çalışmanın amacı, literatürdeki bu farklı sonuçlardan dolayı morfolojinin intrauterin inseminasyon

başarısı ve sonuç olarak gebelik üzerindeki etkisini daha homojen ve geniş bir popülasyonda kesin olarak belirleyebilmek ve tedavi başarısını daha erken ve net olarak öngörebilmektir. Bu amaçla düşük doz gonadotropin tedavisi ile superovulasyon yapılan hafif erkek faktörü ve açıklanamayan subfertil hasta gruplarında sperm yıkama öncesi bazal ve sperm yıkama işlemi sonrası sperm morfoloji yüzdeleri gebelik prognozunu belirlemede ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım, İnsidans ve Etiyoloji

2.1.1 Tanım ve İnsidans

İnfertilite, 12 aylık korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır. Bununla beraber kadın yaşı 35 yaş ve üzeri olan çiftlerde bu süre 6 ay olarak belirlenmiştir (17). Steril olmayan ancak üreme yeteneğinde azalma görülen kadınları veya çiftleri tanımlamak için **subfertilite** terimi tercih edilmektedir. **Siklus fekunditesi** bir siklusun canlı doğumla sonuçlanması olasılığıdır. **Siklus fekundabilitesi** ise bir siklusun gebelikle sonuçlanmasıdır ve normal çiftlerde %20-%25 olarak bildirilmiştir (5). İnfertilite insidansı net olarak bilinmese de yapılan çalışmalarda yaklaşık % 12 – 18 arasında olduğu tahmin edilmektedir (18).

2.1.2. Etiyoloji

İnfertilite birçok faktöre bağlı olmakla beraber bu faktörlerin birlikteliği sonucunda da oluşabilmektedir. Tubal ve pelvik patoloji % 35, erkek faktörü % 35, ovulatuvar işlev bozukluğu % 15, açıklanamayan infertilite % 10 ve nadir sorunlar % 5 oranlarında tespit edilmektedir (5).

2.2 Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, normal ovulatuvar fonksiyoları, tubal açıklığı ve normal semen analizi olan bir çiftin 1 yıllık düzenli korunmasız ilişkiye

rağmen gebelik elde edememesi sonucu konulan tanıdır. Açıklanamayan infertilite insidansı her ne kadar %10 olarak kabul edilse de yapılan çalışmalarda bu oranın % 0 ile %37 arasında değiştiği görülmektedir (19). İnsidanslar arasındaki bu farkın çalışmalara dâhil edilen hasta gruplarının heterojenitesinden ya da infertilite süreleri arasındaki farktan kaynaklanabileceği vurgulanmaktadır (20). Açıklanamayan subfertilite tanısı konabilmesi için tam bir infertilite araştırılması yapılmalıdır. Tanı için çeşitli çalışmalarda farklı tanısal işlemler önerilmesine rağmen hangi testlerin daha önemli ve gerekli olduğuna dair bir görüş birliği oluşmamıştır.

2.2.1 Açıklanamayan Subfertilite Tanısı için kullanılan testler

Bir yıldır korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan hastalar, temel infertilite tanı testlerine tabi tutulur. Ancak 35 yaşından büyük hastalar, oligomenore, amenore ve pelvik patoloji kuşkusu taşıyan hastalara tanısal testler daha erken yapılmalıdır (21).

Dünya sağlık örgütü infertilitenin araştırılması için 5 test belirlemiştir. Bunlar (22);

1. Semen analizi
2. Ovulasyonun değerlendirilmesi
3. Tubal açıklığın ve uterin kavitenin değerlendirilmesi
4. Post koital test
5. Laparoskopi

European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE) 1992 yılında, konusunda uzmanlaşmış insanlar arasında dahi tanısal testlerin işe

yararlılığı açısından fikir birliği olmaması nedeniyle bu testleri kategorize etmiştir (23).

- 1) **Kategori:** Sonuçları gebelik sonuçları ile korelasyon gösteren testler olup bunlar; semen analizi, mid- luteal progesteron, tubal açıklığı göstermek için histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopi' dir.
- 2) **Kategori:** Sonuçları her zaman gebelikle korelasyon göstermeyen testler olup bunlar; zona free hamster egg penetrasyon testi, post-koital test ve anti-sperm antikor testleridir.
- 3) **Kategori:** Sonuçları hiçbir zaman gebelikle korelasyon göstermeyen testler olup bunlar; endometriyal günleme, varikosel değerlendirmesi ve klamidyal testlerdir.

ESHRE, bu önerilerini 1996 ve 2000 yıllarında Capri' de yapılan çalıştaylarında güncellemiştir (24,25). Bu güncellemelerde, ovulasyonun tespiti için ideal bir test henüz olmasa da günümüz için en iyi testin mid- luteal progesteron ölçümü olduğu vurgulanmıştır. Uterus ve fallopian tüplerin primer araştırılmasında HSG kullanılması önerilmiştir. Bununla beraber kontrast madde ile yapılacak ultrasonografisinde (USG) önem kazandığına dikkat çekilmiştir. Laparoskopinin daha ileri tanısal amaçlı kullanılması ya da endoskopik cerrahi ile kombine edilmesi önerilmiştir.

Post-koital testin önemi ve tanısal rolü açısından fikir birliği sağlanamamıştır. Yapılan birçok gözlemsel çalışmada post-koital testin gebelik ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (26-28). Buna karşın yapılan sistemik derlemelerde infertilite tanısı amacı ile post-koital test yapılsın veya yapılmassın kümülatif

gebelik oranlarının 24 ayın sonunda benzer olması nedeniyle post-koital testin standart infertilite araştırması sırasında önemli bir prosedür olarak tanımlanması tartışmalıdır (29- 31).

2.2.2 Açıklanamayan Subfertilitenin Tedavisi

Açıklanamayan subfertilitede fekundabilitesi bozan faktörlerin günümüzde kullanılan standart testlerle açığa çıkartılamaması ve açıklanamayan subfertilitenin düzeltilebilir bir bozukluk olmaması nedeniyle tedavide ampirik uygulamalar kullanılmaktadır.

Açıklanamayan subfertilite tedavisinde kullanılan ampirik uygulamalar (32):

1. Bekleme tedavisi
2. Oral ve/veya enjektabl medikasyonlarla süperovulasyon
3. İntrauterin inseminasyon
4. İntrauterin inseminasyon ve süperovulasyon
5. Yardımcı üreme teknikleri

Açıklanamayan subfertilite, tek tip tedavi protokolünün uygulandığı bir problem değildir. Özellikle kısa süreli subfertilite hikâyesi olan çiftlerde spontan gebelik oranları yüksek olması nedeniyle tedavi seçimi özellikle zordur. 2 yıl sonunda % 60 oranında kümülatif gebelik oranları elde edilirken infertilite hikayesi 3 yıldan daha uzun olan ve özellikle kadın yaşı 35 ve üzeri olan çiftlerde gebelik oranları %1-3' e kadar düşmektedir (33).

Bhattacharya ve arkadaşları tarafından 580 açıklanamayan infertilite tanısı olan çift bekleme tedavisi, stimülasyon yapılmadan intrauterin inseminasyon

tedavisi ve klomifen sitrat (CC) ile ovulasyon indüksiyonu tedavisi olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Çalışma sonucundan bekleme tedavisi ile gebelik oranı % 17, klomifen sitrat ile gebelik oranı % 14 ve stimulasyon yapılmadan intrauterin inseminasyon ile gebelik oranı % 43 olarak tespit edilmiştir. Bekleme tedavisi ile klomifen sitrat karşılaştırıldığında canlı doğum için odds ratio (OR) 0,79 (% 95 güven aralığı 0,45-1,38), aynı şekilde stimulasyon yapılmadan intrauterin inseminasyon tedavisi karşılaştırıldığında OR 1,46 (0,88-2,43) bulunmuştur (34). Yine aynı çalışmada intrauterin inseminasyon ile gebelik elde edilebilmesi için 17 hastaya İÜİ uygulanması gerekliliği ortaya konulmuştur.

Verhulst ve arkadaşları, 2012 yılında açıklanamayan infertilitede intrauterin inseminasyonun sonuçlarının değerlendirildiği geniş çaplı bir meta-analiz yayınlamışlardır. İntrauterin inseminasyon ile zamanlanmış ilişkinin yapıldığı 517 hasta incelendiğinde İÜİ' nin gebelik oranlarını istatistiksel olarak arttırdığı tespit edilmiştir (OR 1,68, % 95 güven aralığı 1,13- 2,50). Aynı çalışmada ovaryan stimulasyon yapılan ve yapılmayan hastalarda intrauterin inseminasyonun farkı değerlendirilmiş ve intrauterin inseminasyon ovulasyon indüksiyonu ile kombine edildiğinde gebelik için OR 2,14 (% 95 güven aralığı 1,26 - 3,61) olarak bulunmuştur (35).

Hughes ve arkadaşlarının 2010 yılında klomifen sitratın intrauterin inseminasyondaki etkisini araştırdığı bir meta-analizde CC+ İÜİ yapılan hastalarda gebelik için OR 2,4 (% 95 güven aralığı 0,70- 8,19; P= 0,16), sadece CC yapılan hastalarda gebelik için OR 1,06 (% 95 güven aralığı 0,64 - 1,66; P = 0,91), CC+ human koryonik gonadotropin (HCG) yapılan hastalarda gebelik için

OR 1,66 (% 95 güven aralığı 0,58- 4,80; P = 0,35) olarak tespit edilmiştir (36). Sonuç olarak CC tedavisinin açıklanamayan infertilite tedavisinde etkisiz olduğu kanısına varılmıştır. Ama bu sonucun yayınlar arasındaki heterojeniteden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır.

Klomifen sitratın yanı sıra ovulasyon indüksiyonu için gonadotropinler de kullanılabilmektedir. 209 açıklanamayan infertilite tanısı olan hastanın dâhil edildiği bir çalışmada klomifen sitrat, human menapozal gonadotropin (HMG) ve CC+ HMG tedavileri sonrası İÜİ' nin etkileri karşılaştırılmıştır. Sadece HMG alan gruptaki gebelik oranının (% 23), CC alan gruptaki gebelik oranı (% 4) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (37).

Hughes ve arkadaşları tarafından 22 çalışmada toplam 5214 sıklusa ait veri bir meta-analizde değerlendirilmiştir (38). Gonadotropin ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sonrasında intrauterin inseminasyon yapılan veya ilişki planlanan hastaların verileri karşılaştırılmıştır. Ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon yapılan grupta gebelik için OR 2,37 (% 95 güven aralığı, 1,43- 3,90) olarak bulunmuştur. Sonuç olarak gonadotropin+ İÜİ tedavisinin açıklanamayan infertilite için etkili bir tedavi olduğu vurgulanmıştır.

Guzick ve arkadaşlarının 45 yayının verilerini değerlendirdikleri bir meta analizde klomifen sitrat veya gonadotropin uygulanarak yapılan intrauterin inseminasyon tedavisi sonucu elde edilen gebelik oranlarının doğal sıkluslarda yapılan İÜİ tedavisi sonucunda elde edilen gebelik oranlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür (39). **(Tablo 1)**

Tablo 1. Guzick ve arkadaşlarının 1998 yılında açıklanamayan infertilite tedavisinde değişik tedavi alternatiflerinin tedavi verilmeyenlere göre karşılaştırmalı değerlendirildiği 45 çalışmanın retrospektif analiz sonuçları (39).

	Siklus başına gebelik oranları
Tedavi yok	% 1,3-4,1
İUI	%3,8
Klomifen	%5,6
Klomifen& IUI	%8,3
Gonadotropin	%7,7
Gonadotropin& IUI	%17,1
IVF	%20,7

Sonuç olarak; kısa süreli açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda bekleme tedavisi önerilmelidir. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) ve İUI göreceli olarak ucuz, kolay ve güvenilir bir tedavi olması aynı zamanda makul gebelik başarı oranları olması nedeniyle ilk tedavi prosedürü olarak kullanılması önerilmektedir. Başarısız ilk üç KOH/IUI denemesi sonucunda IVF/ICSI düşünülmelidir (32).

2.3. Erkek İnfertilitesi

2.3.1 Erkek Üreme Sistemi

Erkek cinsinin üremedeki fonksiyonu, androjen yapımı, sperm hücrelerinin yapımı ve bunların dış genital yollarına bırakılmasıdır. Erkek üreme organları, iç genital organlar ve dış genital organlar olarak iki grupta incelenir. İç genital organları testis, epididimis, duktus deferens, vesicula seminalis, prostat ve

glandüla bulboüretralis oluşturur. Dış genital organlar ise penis, skrotum ve üretra tarafından oluşturulur (40).

2.3.1.1. Spermatogenezis

Spermatogenez, puberte ile başlayan, seminifer tübüller içerisinde gerçekleşen, ana sperm hücresinin, 64 günlük bir siklus sonunda hormonal ve diğer etkileşimler sonucunda mitoz ve mayoz bölünmeler ile haploid sayıda ve sadece X veya Y kromozomu içeren olgun sperme dönüştüğü bir süreçtir (40).

Embriyogenezis esnasında genital katlantıya germ hücrelerinin migrasyonu ile her bir gonad içerisinde yaklaşık 300.000 spermatogonia bulunmaktadır. Pubertede her bir testiste mitotik bölünme sonucunda yaklaşık olarak 600.000 spermatogonia bulunmaktadır (41).

Spermatogenezis, spermatogoniaların sperme dönüştükleri kompleks bir takım işlemler serisidir. Pubertede folikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) seviyelerindeki yükselmeler ile başlar ve yaşam boyu devam eder.

Spermatogenezis üç safhadan oluşmaktadır (41,42). Bunlar;

1. **Spermatogonial faz:** Spermatogoniaların, primer spermatositleri oluşturmak üzere girdikleri mitotik fazdır.
2. **Spermatosit fazı:** Primer spermatositlerin, öncelikle 1. mayoz bölünme ile iki adet haploid spermatositleri oluşturdukları sonrasında 2. mayoz bölünme ile iki adet spermatid oluşturdukları fazdır.
3. **Spermiogenezis fazı:** Spermatidlerin matür spermatozoalara dönüştükleri fazdır.

Spermatogonial Faz

Spermatogonialar tekrarlayan mitoz bölünme geçirirler ve spermatogonial ürünler ortaya çıkarırlar. İnsan spermatogoniaları nükleuslarının görünümlerine göre 3 grupta incelenir (42).

1. **Koyu tip A spermatogonialar**, yoğun bazofilik ince granuler kromatin içeren ovoid nükleusa sahiptirler. Seminifer tübül içerisinde yoğun bulunan stem hücreler bölünmeye giderler ve koyu tip A ve soluk tip A spermatogonia sayılarında artış gösterirler.
2. **Soluk tip A spermatogonialar**, hafif bazofilik boyanma gösteren ince kromatin içeren ovoid nükleusa sahiptirler. Bu hücreler mitotik bölünmeye giderler ve tip B spermatogonialara değişim gösterirler.
3. **Tip B spermatogonialar**, kümeleşmiş yoğun kromatin içerirler. *Testosteron*, spermatogenezisi düzenleyen majör androjendir. Testosteron, leydig hücrelerinden LH uyarımı ile sentezlenir ve seminifer tübüllere difüze olan bir parakrin faktör şeklinde etki eder. Androjen reseptörleri yardımıyla etkisini gösterir (42-44). Testislerdeki germ hücrelerinde fonksiyonel androjen reseptörü bulunmamaktadır (43,44). Testosteron, sertoli hücrelerine difüze olur ve sitoplazma ve nükleusta bulunan androjen reseptörlerine bağlanır. Böylece spermatogenezisin desteği için gerekli olan fonksiyonel cevabın oluşması sağlanır (43). Testosteronun leydig hücrelerinde lokal olarak sentezlenmesi nedeniyle testisteki testosteron miktarı serumdaki miktarına göre 25- 125 kat daha fazladır (43).

Spermatosit (Mayotik) Fazı

Soluk tip B spermatogonialar, DNA'larını replike ederek DNA içeriklerini iki katına çıkarırlar. 1. mayoz bölünmede kromozom sayısı yarıya düşer (23 kromozom) ve 2. mayoz bölünmede ise DNA içeriği yarıya düşer (42).

Mayozun 1. evresinde homolog kromozomlar çiftleşmekte ve sinaptonemal kompleks oluşmaktadır. Bu aşamada maternal ve paternal kaynaklı kromozomlar rastgele olacak şekilde kutuplara hareket ederler. Bu aşama genetik farklılık açısından önemlidir (42).

Mayozun 1. evresinin bitmesi ile oluşan sekonder spermatositler, seminifer tübüllerin adluminal kısmına göç ederler ve hızlı bir şekilde yeni DNA sentezinin olduğu S fazına girmeden 2. mayoz bölünmeye girerler. Sonuç olarak *haploid* (n) kromozomlu spermatidler oluşur (42).

Spermatid (Spermiogenezis) Fazı

Spermatid fazı esnasında spermatidler geniş kapsamlı bir yeniden düzenlemeye giderek matür spermleri oluştururlar. Bu değişiklikler 4 fazda incelenir (42,45);

- **Golgi fazı**
- **Başlık fazı**
- **Akrozomal faz**
- **Maturasyon fazı**

Golgi fazında çok sayıda proakrozomal granüller, golgi kompleksi içerisinde birikim gösterirler. Bu granüller birleşerek akrozomal vezikülleri

oluştururlar. Akrozomal veziküller, spermin anterior kutbunu belirler. Bu aşamada spermin hücre iskeletini oluşturan 9 + 2 şeklinde düzenlenen mikrotübül yapısı oluşmaya başlar (42,45).

Başlık fazında, akrozomal veziküller nükleusun anterior yarısını kaplayarak akrozomal başlık kısmı oluşur (42,45). Burada bulunan hyaluronidaz, proteazlar ve birçok diğer enzim fertilizasyon esnasında ovumun zona pellucida tabakasına penetrasyonunda görev alırlar (46).

Akrozomal fazda, spermatid nükleusu uzar ve yoğunlaşır. Nükleusun arka kısmı oluklaşma göstererek boyun kısmını oluşturur. Sentioller nükleusun posterior yüzeyine doğru göç ederler. Sentiolden gelişen kalın fiberler, nükleusa tutunur ve mikrotübüllere doğru uzanım gösterir. Bunlara *bağlantı parçası* adı verilir (42).

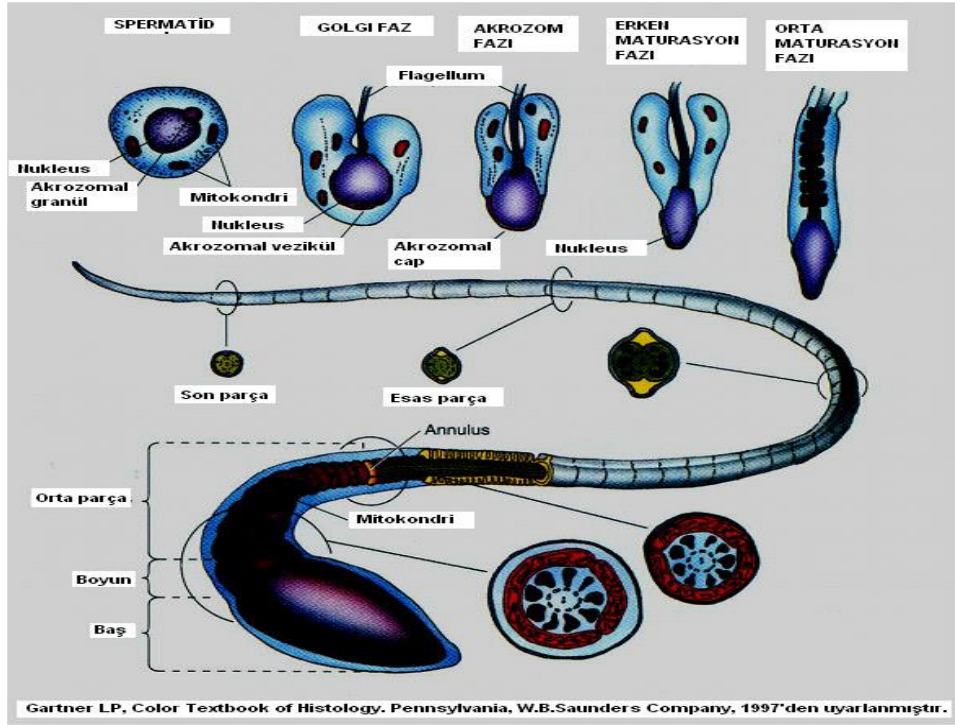
Spermelerde yer alan mitokondriler, ATP üretiminden ve ATP üretimi sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşumundan sorumlu olan kısımdır. Mitokondrinin iç membranı oksijen radikallerinin oluştuğu yer olup bu nedenle DNA hasarının ilk oluştuğu kısımdır. Mitokondriyal DNA' nın büyük bir kısmı nükleer genom içerisinde yer almakla birlikte sadece oksidatif fosforilasyondan sorumlu olan mitokondriyal DNA mitokondriyal genom içerisinde bulunmaktadır. Bu nedenle mitokondriyal DNA, nükleer DNA ile karşılaştırıldığında çok fazla miktarda mutasyon içermektedir. Buna karşın oositler hipoksik bir mikroçevre yaratarak yavaş bir metabolizma ile çok daha az reaktif oksidatif strese maruz kalmaktadır (42).

Spermin gelişmesi ile beraber sitoplazma içerisinde spermin fonksiyonuna etkisi olmayan materyallerin ve organellerin bulunduğu artmış sitoplazmik kısım bulunmaktadır. Bu kısma “*rezidüel cisim*” adı verilmektedir. Maturasyon evresinde rezidüel cisim gelişmekte olan spermden ayrılmaktadır. Sonrasında spermler seminifer tübüllere salınırlar (44).

Epididime geçen spermler burada adrojenlerin etkisi ile hareket ve oositi fertilize etme yeteneği kazanırlar. Epididimdeki spermlerin aynı zamanda *yüzey ilişkili dekapasitasyon faktörü (YDF)* ile kaplanarak fertilizasyon yetenekleri geri dönüşlü olacak şekilde inhibe edilmektedir (42). Epididimdeki spermlerin kalış süreleri ortalama 3- 12 gündür (40).

Kapasitasyon

Kapasitasyon, kadın genital organında gerçekleşen birçok kimyasal değişikliğin görüldüğü kompleks bir işlemdir. Kapasitasyon esnasında YDF spermden ayrılır. Bu aşamada gerçekleşen fonksiyonel ve yapısal değişiklikler spermin zona pellusidaya olan affinitesinde artışla sonuçlanmaktadır. Kapasitasyondaki değişiklikler sonucunda zona reseptörlerine bağlanma kapasitesinde artış, motilitede artış ve akrozom reaksiyonu için gerekli olan sinyal iletim yollarında aktivasyon gerçekleşmektedir (42, 44).



Şekil 1. Spermiyogenez. Gartner LP, Color Textbook of Histology. Pennsylvania, W. B. Saunders Company, 1997

2.3.1.2. Spermiumun Yapısı

Seminifer tübüller içindeki germinal epitelde insanda günde 200 milyonu aşabilen sayılarda sperm üretilmektedir. Olgun spermium 65 μm uzunluğundadır ve baş ile kuyruk olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır (47, 48).

a) Baş Kısmı

Baş kısmı ovoid veya piriform şekilli olup maksimum uzunluğu 4 μm ve maksimum çapı 3 μm dir. Bilaminar akrozomal başlık ile sarılmış bilaminar nükleer membranlı yoğun kromatin içeren nükleus bulunmaktadır. Diğer cinslerin aksine insan akrozomu ince yapıdadır. Akrozom içerisinde oosit penetrasyonundan sorumlu asit fosfotaz, hiyaluronidaz ve proteaz (akrozomaz) bulunmaktadır (49).

b) Kuyruk kısmı

Bu kısım spermin hareketli kısmı olup 40 µm uzunluğunda 0,5 µm çapındadır. Spermin en uzun kısmıdır (49). En iç kısmında yer alan aksonem tüm kuyruk boyunca uzanım gösterir. Merkezde yer alan bir çift tübül ve onun etrafında bulunan 9 çift mikrotübül yapının esasını oluşturur. Periferdeki tübül çiftlerinin hemen lateralinde kuyruğa sağlamlık ve elastikiyet veren 9 adet yoğun dış fibril bulunmaktadır. Sperm kuyruğu boyun kısmı, orta bölüm, esas parça ve son parça olmak üzere 4 kısımdan oluşmaktadır (48).

2.3.2. Erkek infertilitesi

Geçmişte kadın faktörü ilginin odak noktası iken son yirmi yılda erkek üreme sisteminin anlaşılması ve infertilitede erkek faktörünün öneminin ortaya çıkması ilgiyi bu yöne çekmiştir. Günümüzde infertil çiftlerin % 20' sinde erkekteki anormalliklerin tek neden olduğu; % 20- 40 oranında ise önemli bir etken olarak erkek faktörünün eşlik ettiği bilinmektedir (41). Erkek infertilitesinin en sık nedenleri tablo 2' de gösterilmiştir (50).

Tablo 2. Erkek infertilitesi nedenleri ve oranları

Seksüel nedenler	%1,7
Ürogenital enfeksiyon	%6,6
Konjenital anomaliler	%2,1
Kazanılmış faktörler	%2,6
Varikozel	%12,3
Endokrin patolojiler	%0,6
İmmünolojik faktörler	%3,1
Diğer anomaliler	%3
İdiyopatik anormal semen (oligo-asteno-teratozoospermi sendromu) ya da kanıtlanamayan nedenler	%75,1

2.3.2.1. Erkek İnfertilitesinde Değerlendirme

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde 3 önemli nokta bulunmaktadır.

Bunlar hikâye, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleridir.

A) Hikâye (41)

- İnfertilite süresi ve önceki gebelik hikâyesi
- Koitus sıklığı ve seksüel disfonksiyon
- Daha önceki değerlendirmeler veya infertilite tedavileri
- Çocukluk hastalıkları ve gelişim öyküsü
- Daha önceki cerrahi hikâye endikasyonları ve sonuçları ve sistemik

tıbbi hastalıklar (diabetes mellitus, üst solunum yolları hastalıkları)

- Geçmişte geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalıklar
- Çevresel toksinler ve ısı maruziyeti
- Kullanılan ilaçlar ve allerjiler
- Meslek

- Sigara, alkol ve ilaç bağımlılığı

B) Fizik muayene (41)

- Üretra açıklığının yeri de belirlenecek şekilde penis muayenesi
- Testis palpasyonu ve büyüklüğünün ölçümü
- Vasa ve epididimisin varlığı ve büyüklüğünün ölçümü
- Varikozel varlığı
- Vücut duruşu, tüy dağılımı, meme gelişimi gibi sekonder seks

karakterlerinin tespiti

- Rektum muayenesi

C) Semen analizi

Dünya Sağlık Örgütü, semen değerlendirilmesinde standardizasyon eksikliği nedeniyle ilk kez 1980 yılında yayınladığı sperm analizi değerlendirme kılavuzunu en son 2010 yılında revize ederek tekrar yayınlamıştır (12). **(Tablo 3)**

Tablo 3. Semen analizi referans değerleri (DSÖ, 2010)(12)

Görünüm	Homojen, opak- gri
Hacim (ml)	>% 1,5 (%95 CI: 1,4- 1,7)
pH	7,2- 8,0
Viskozite	< 3
Sperm sayısı (Spermatozoa / ml)	> 15 x 10 ⁶ (%95 CI: 12- 16)
Total sperm sayısı (Spermatozoa / ml)	> 39 x 10 ⁶ (% 95 CI: 33- 46)
Total Hareketlilik (progresif+ nonprogresif)	> % 40 (% 95 CI: 38- 42)
Progresif hareketlilik	% 32 (% 95 CI: 31- 34)
Progresif hareketli sperm sayısı (spermatozoa / ml)	> 3 x 10 ⁶
Morfoloji	>% 4 normal (% 95 CI: 3- 4)
Vitalite	> % 58 (% 95 CI: 55- 63)
Peroksidaz pozitif lökosit sayısı (x 10 ⁶ / ml)	< 1
İmmünobead test	< % 50 partikülle kaplı sperm
MAR testi	< % 50 partikülle kaplı sperm
Çinko (mmol/ ejakülat)	> 2, 4
Fruktoz (mmol/ ejakülat)	> 13
Alfa – glukozidaz (nötral) (mU/ ejakülat)	>20

Dünya Sağlık Örgütü Parametrelerine göre Semen Analizi

Terminolojisi (12)

- **Aspermi:** Semen yokluğu ya da retrograd ejakülasyondur.
- **Astenoozospermi:** Progresif motil sperm yüzdesinin referans değerlerin altında olmasıdır.
- **Astenoteratozoospermi:** Hem progresif motil sperm yüzdesinin hem de morfolojik olarak normal sperm yüzdesinin referans değerlerin altında olmasıdır.
- **Azoospermi:** Ejakulatta sperm bulunmamasıdır.
- **Kriptoozospermi:** Taze preparatta spermatozoa bulunmaması ancak sentrifugasyon sonrasında spermatozoa gözlenmesidir.
- **Hematospermi:** Ejakulatta eritrosit bulunmasıdır.
- **Lökositospermi:** Ejakulatta normal değerlerin üzerinde lökosit bulunmasıdır.
- **Nekroozospermi:** Ejakulatta düşük yüzdeli canlı spermatozoa ve yüksek yüzdeli immotil spermatozoa olmasıdır.
- **Normoozospermi:** Total spermatozoa miktarının, progresif motil spermatozoa yüzdesinin ve morfolojik olarak normal spermatozoa yüzdesinin, referans değerlerin alt sınırına eşit veya üstünde olmasıdır.
- **Oligoastenoozospermi:** Total spermatozoa sayısının ve progresif motil spermatozoa yüzdesinin referans alt değerlerin altında olmasıdır.

- **Oligoastenoteratoozospermi:** Total sperm sayısının, progresif motil sperm yüzdesinin ve morfolojik olarak normal spermatozoa sayısının referans değerlerin alt sınırının altında olmasıdır.
- **Oligoozspermi:** Total spermatozoa sayısının referans değerlerin altında olmasıdır.
- **Teratoozospermi:** Morfolojik olarak normal spermatozoa yüzdesinin referans değerlerin altında olmasıdır.

Sperm Toplanması

Semen hacmi, motilitesi, morfolojisi ve konsantrasyonu gibi geleneksel semen analizi parametrelerinin değerlendirilmesi için dünya sağlık örgütünün önerdiği en uygun absinans süresi 2-7 gündür (12). Bu günlerin seçilmesinde kanıta dayalı bir bilgi yoktur. Padova ve arkadaşlarının yaptıkları 2- 4 gün, 5- 7 gün ve 7 gün üzeri absinans sürelerinin karşılaştırdıkları bir araştırmada 7 gün üzeri absinans uygulanan grupta sadece semen hacminin artış gösterdiğini bulmuşlardır (51). Pellestor ve arkadaşlarının yaptıkları 2- 18 gün absinans uygulanan 6 hastanın semenlerinin incelendiği bir çalışmada günler arttıkça semen hacminin ve konsantrasyonunun arttığı ancak 7 gün üzerindeki absinans periyotlarında motilite ve morfolojinin azaldığı tespit edilmiştir (52).

Makroskopik İnceleme

Semen örneği hacim, vizkozite, pH, görünüm, likefaksiyon açısından değerlendirilir.

A) *Görünüm:* Normal likefiye olmuş semen rengi, opak gri renklidir. Sarılık, vitamin veya ilaç alımı nedenli veya hemospermi durumlarında renk değişikliği görülebilir (12).

B) *pH:* Semen pH' sı özellikle alkali vasıfta salgı üreten seminal vezikül ile asidik vasıfta salgı üreten prostat arasındaki dengeyi göstermektedir. Semen pH' sı özellikle likefaksiyon sonrasında 30 dakika içerisinde ölçülmelidir. pH için referans değer 7,2 ve üzeridir (12). Semen pH'sı 7,2' nin altında olan ve semen hacmi düşük olan olgularda bilateral konjenital vas deferans yokluğu veya ductus ejakulatorius obstrüksiyonu düşünülmelidir.

C) *Likefaksiyon:* Likefaksiyon oda sıcaklığında 15- 30 dakika içerisinde gerçekleşir ancak bu süre 60 dakikayı bulabilmektedir (12). Ejakülasyon sonrasında semen spermin homojen dağılmasını engelleyecek şekilde jel benzeri matriks içerisinde bulunmaktadır. Likefaksiyon sonrasında sperm semenin içerisinde homojen şekilde dağılır. Taze semen, seminal vezikül sekresyonları neticesinde koagülüm oluşturur. Bu koagülümün likefaksiyonu prostatik enzimler sayesinde gerçekleşir. Yetersiz likefaksiyon prostatik enzimlerin eksikliğini gösterir (53).

D) *Vizkozite:* Vizkozite, likefiye olmuş semenin akıcılığı anlamında kullanılmaktadır. Semen likefiye olduktan sonra pipete çekilir; yer çekimi etkisi ve kendi ağırlığı ile damlaması sağlanır. Eğer uzayan damla 2 cm ve üzeri ise vizkozite artmış olarak yorumlanmaktadır (12). Hipervizkozitesi olan semenlerde früktoz düzeyinin, motilitenin ve vitalitenin düşük olduğu bunun da seminal vezikül bozuklukları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (54).

E) *Semen hacmi*: Dünya sağlık örgütünün belirlediği referans değer 1, 5 ml ve üzeridir.

Mikroskopik İnceleme

Konsantrasyon, motilite, morfoloji, aglütinasyon ve spermatozoa dışı hücreler değerlendirilir.

A) *Konsantrasyon*: Konsantrasyon tayini hemositometre, Makler sayım cihazı ve MicroCell® ile yapılmaktadır (53). Dünya sağlık örgütünün önerdiği referans değer 15 milyon/ ml ve üzeridir (12). Birçok çalışma göstermiştir ki 15 milyon/ ml altında sperm sayısına sahip hastaların gebelik oranı azalırken, eşik değerin üzerindeki değerlerde anlamlı bir fark gözlenmemektedir (53). 15 milyon/ ml' nin altındaki sperm sayıları oligospermi, 5 milyon/ ml' nin altında olduğuunda ise ciddi oligospermi olarak değerlendirilmektedir.

B) *Motilite*: Ejakülat likefiye olduktan sonraki ilk yarım saat içerisinde sperm motilitesi değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme süresinin ısı ve pH değişiklikleri ile dehidratasyonun motilite üzerine olan kötü etkilerinden dolayı likefaksiyon sonrasındaki 1 saati geçmemesi gerekmektedir. Dünya sağlık örgütü, sperm motilitesini 3 kategoride değerlendirmektedir;

a) **Progresif motilite**: Spermatozoanın hızdan bağımsız olarak ileri veya geniş dairesel olacak şekilde aktif hareket etmesidir.

b) **Progresif olmayan motilite**: İlerleyici olmayan diğer hareketlerdir.

c) **İmmotil**: Spermatozoada hareket olmamasıdır.

Sperm motilitesi için önerilen referans değerler; $a + b \geq \% 40$ ve/ veya $a \geq \% 32$ olmalıdır. Bu referans değerlerin altındaki değerler astenoozospermi olarak değerlendirilmektedir (12).

C) *Sperm Morfolojisi*

Sperm morfolojisi spermatogenezin kalitesini yansıtmaktadır (40). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki morfolojik olarak bozuk spermilerin DNA bütünlükleri de azalmaktadır (55,56). Morfolojik anormallikler (teratozospermi) baş, boyun ve kuyruk kısımlarındaki bozukluklara göre sınıflandırılmaktadırlar. Teratozospermi varikozel, primer ve sekonder testiküler yetmezlikler ile ilişkili olabilmektedir (41).

Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler sperm morfolojisinin daha iyi anlaşılması açısından olanak sağlamıştır. Günümüze kadar morfoloji değerlendirilmesi için birçok kriter belirlenmiş ve kullanılmıştır (10). DSÖ, semen analizinin değerlendirilmesi amacıyla yayınladığı 1980, 1987 ve 1992 yıllarındaki kılavuzlarda DSÖ' nün belirlediği kriterleri kullanırken, 1999 ve 2010 yıllarında yayınladığı kılavuzlarda “ Kruger strict” kriterlerinin kullanılmasını tercih etmiştir. 1999 yılında yayınlanan DSÖ kılavuzunda normal sperm morfolojisi için belirlenen alt sınır % 14 iken 2010 yılında yayınlanan kılavuzda bu sınır % 4 ve üzeri olarak belirtilmiştir (12).

Kruger strict kriterleri; Kruger ve arkadaşları tarafından İVF planlanan hastalarda normal ve anormal sperm morfolojisini tanımlamak amacıyla 1986 yılında tanımlanmıştır (57). Kruger strict kriterlerine göre normal sperm (12);

1. **Baş:** Düzgün, oval şekilli olmalı; uzunluğu, 56 µm, çapı 2,5-3,5 µm; akrozom ise sperm başının % 40-70' ni kaplamalıdır.
2. **Boyun:** Sitoplazmik damla içermemeli ve sperm baş kısmından % 50 daha büyük olmalıdır.
3. **Kuyruk:** Yaklaşık 45 µm uzunluğunda olan kırılma içermeyen, tek ve düz yapıda olmalıdır.

Kruger strict kriterlerine göre net olarak normal olmayan spermeler anormal olarak sınıflandırılmaktadır.

Dünya sağlık örgütü, 2010 yılında yayınladığı semen analizi değerlendirme kılavuzunda sperm morfolojisi ve diğer sperm parametreleri için alt referans değerleri yayınlamış ve geniş bir revizyona gitmiştir (Tablo 3). Bu değerler; korunmasız cinsel ilişki ile 12 ay içerisinde gebelik oluşturan, toplam 8 ülkeden 1900 sağlıklı fertil erkeğin verilerinin istatistiksel olarak % 5' lik dilimine düşen kısmından oluşturulmuştur. Fertil ve subfertil çiftlerde semen parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışmada fertil erkeklerin 10. persentildeki normal sperm morfolojisi % 5, subfertil erkeklerde % 1 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda iki grubu ayırmak için eşik değer % 5 (10. persentil) olarak tespit edilmiştir (58). Yapılan başka bir çalışmada 765 infertil çift ve 696 fertil çift çalışmaya dâhil edilmiş ve fertil ile infertil erkeklerin semen parametreleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada normal sperm morfolojisi > % 12 fertil erkek, % 9-12 ara form (OR 1,8), < % 9 subfertil erkek (OR 3,8) olarak saptanmıştır (59). Menkeveld ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada infertilite problemi olmayan sağlıklı 107 erkek ve infertilite kliniğine başvuran 103 erkek

çalışmaya dâhil edilmiştir. ROC analizi kullanılarak hesaplanan eşik değer % 4 olarak saptanmıştır.

Son yıllarda Kruger strict kriterlerinin IUI sonuçlarını öngörmedeki değerini inceleyen birçok yayın mevcuttur. Yapılan çalışmalarda normal sperm morfolojisi için alt sınır konusunda kesin bir görüş birliği olmasa da DSÖ'nün belirlediği % 4 olan alt sınırı destekleyen birçok yayın ve meta-analiz bulunmaktadır. Van Waart ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları ve altı çalışmanın dâhil edildiği intrauterin inseminasyonda normal morfolojinin prediktif değerinin araştırıldığı bir meta-analizde % 4 ve üzeri normal morfolojinin gebelik üzerinde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği gösterilmiştir (13). Lee ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada normal morfoloji < % 4 ile > % 9 karşılaştırıldığında gebelik oranları açısından istatistiksel anlamlı bir fark olduğu ancak < % 4 ile % 4-9 arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak olmasa da aralarındaki belirgin fark nedeniyle % 4 ve üzeri normal morfoloji değerinin alt sınır olarak kullanılması önerilmiştir (61). Sun ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise normal morfoloji % 5-9, % 10-14 ve >% 14 şeklinde üç gruba bölünmüş ve gebelik oranları arasında istatistiksel bir fark olmadığı belirtilmiştir (62).

2.4. İntrauterin İnseminasyon

İntrauterin inseminasyon, yardımcı üreme teknikleri olan in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ve gamet

intrafallopiyan transfer (GİFT)' e göre daha ucuz, kolay ve kabul edilebilir başarı oranlarına sahip tedavi şeklidir.

2.4.1. İntrauterin İnseminasyon Endikasyonları

İÜİ eğer sperm kadının kendi eşinden alınıyorsa homolog intrauterin inseminasyon, başka bir erkekten alınıyorsa donör intrauterin inseminasyon olarak adlandırılmaktadır. Homolog intrauterin inseminasyon birkaç dekad öncesine kadar sadece vajinismus, retrograt ejakulasyon, empotans ve hipospadias gibi psikolojik ve fizyolojik nedenler için tercih edilmesine rağmen post- koital test gibi testlerin kullanılmaya başlanması ile beraber anti sperm antikor ve benzeri immünolojik nedenler ile de kullanılmaya başlanmıştır (63). İntrauterin inseminasyon endikasyonları başlıca kadın ve erkek faktörleri olmak üzere iki ana grup altında incelenir (**Tablo 4**).

Tablo 4. İntrauterin inseminasyon endikasyonları (64)

Kadına ait nedenler
• Vajinismus • Servikal faktör • Ovulasyon bozuklukları • Endometriyozis • Semene karşı allerjik reaksiyon • Açıklanamayan infertilite
Taze eş spermi ile yapılan intrauterin inseminasyon endikasyonları
• Retrograt ejakulasyon • Empotans ya da ejakulasyon bozuklukları • Hipospadias • Hipospermi • Vizküz sperm • Anti sperm antikor • Açıklanamayan infertilite • Subnormal sperm parametreleri
Dondurulmuş eş spermi kullanma endikasyonları
• Eşin uzun süre yokluğu • Eşin kanser tedavisi alması • Vazektomi • Kötü sperm parametreleri • Diğer ilaç tedavileri
Donör sperm kullanma endikasyonları
• Primer testiküler nedenli azospermi • Eşin herediter hastalığının olması • Rhesus izoimmunizasyon • IVF ve ICSI tedavilerinin başarısız olması

2.4.2. İntrauterin inseminasyon kontraendikasyonları

İntrauterin inseminasyon kolay ve ucuz bir tedavi olmakla beraber her hasta için uygun bir tedavi şekli olamamaktadır. Bu nedenle İÜİ için kötü prognostik faktörler belirlenmiştir (**Tablo 5**).

Tablo 5. İntrauterin inseminasyon kontraendikasyonları (64)

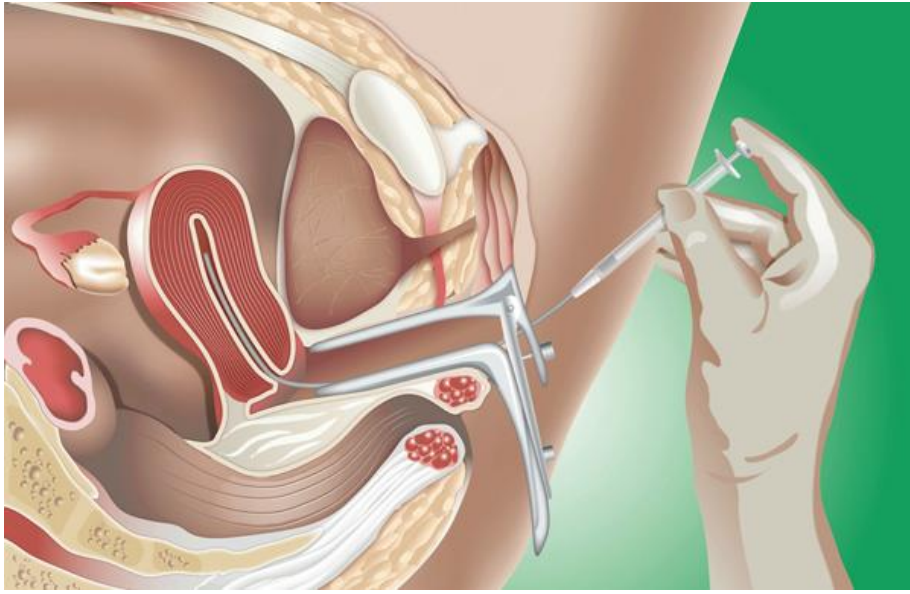
•	Tubal patoloji
•	Genital kanal enfeksiyonu
•	Ciddi anormal semen değişkenleri
•	Genetik anormallik
•	Nedeni açıklanamayan genital kanama
•	Pelvik kitle
•	Yaşlı kadın
•	Pelvik cerrahi öyküsü
•	Tekrarlayan İÜİ başarısızlığı
•	Gebeliğin kontraendike olduğu durumlar
•	Kemoterapi ve radyoterapi öyküsü
•	Eşlerde ciddi hastalık

2.4.3. İntrauterin İnseminasyon Tekniği

İnseminasyon işlemi başlamadan önce eşten alınan spermeler yıkama yöntemleri ile hazırlanarak inseminasyon için uygun hale getirilir. Sonrasında;

- Hasta dorsolitotomi pozisyonunda yatar,
- Ilık hale getirilmiş vajinal spekulum nazikçe vajene yerleştirilir,
- Serviks, serum fizyolojik ile ıslatılmış pamuk yardımıyla nazikçe temizlenir,
- İnseminasyon kanülü takılı olan insülin enjektörü, serviksten geçirilerek uterin kaviteye ilerletilir.

- Uterin kavite içerisine ilerletilen kanul fundusa gelmeden 1-2 cm öncesinde, hazırlanmış olan semen uterin kavite içerisine yavaşça verilir ve kanul geri çekilir.
- Hastanın düz bir şekilde bir süre dinlenmesi önerilir sonrasında hasta evine gidebilir (64).



Şekil 2. İntrauterin inseminasyon tekniği

2.4.4. İntrauterin inseminasyon tedavisinin komplikasyonları

İntrauterin inseminasyon tedavisi sonrasında görülen komplikasyon çok sık beklenen durum değildir (64). Tedavi sonrası kadında pelvik enfeksiyon olma oranı % 0,1- 0,2 kadardır (65). Sperm kültür medyumunun içerisinde bulunan albümin, antibiyotik ve diğer içeriklere karşı allerjik reaksiyon gelişme ihtimali olsa da çok nadirdir (66, 67). Birden fazla oositin uyarılması sonucu intrauterin inseminasyon tedavilerinde çoğul gebelik insidansı % 11 ile % 30 arasında değişmektedir (64). Ombelet ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada gebeliğin

düşükle sonuçlanma oranları % 20- 30 bulunurken ektopik gebelik oranları da % 3- 5,5 olarak tespit edilmiştir (68). Yapılan çalışmalar klomifen sitratın 12 siklus ve üzeri kullanımında ovaryan kanser gelişimini arttırmış olduğunu gösterse de bu konu hakkında tam bir görüş birliği yoktur (69-71).

2.4.5. İntrauterin inseminasyonda prognozu etkileyen faktörler

- İşleme ait faktörler
 - ✓ Doğal veya stimüle siklus
 - ✓ Elde edilen folikül sayısı
 - ✓ İnseminasyon zamanlaması
 - ✓ İnseminasyon sonrası dinlenme
 - ✓ İnseminasyon sayısı
 - ✓ İnseminasyon sonrası koitus
 - ✓ Sperm hazırlama tekniği
- Kadına ait faktörler
 - ✓ Kadın yaşı
 - ✓ Tubal faktör varlığı
 - ✓ Endometriyozis
- Erkeğe ait faktörler
 - ✓ Semen parametreleri

İntrauterin inseminasyonda işleme ait faktörler

▪ *Doğal ve stimüle sikluslar:* Açıklanamayan infertilite kısmında özetlenmiştir.

▪ *Elde edilen folikül sayısı:* İntrauterin inseminasyon sikluslarında amaç uterin kaviteye bırakılan spermelerin oosit ile karşılaşmasını sağlayarak fertilizasyon gerçekleşmesidir. Aynı şekilde süperovulasyondaki amaç oosit sayısını artırarak gebelik olasılığını daha üst seviyeye çıkarmaktır. Karuppaswamy ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tek bir dominant folikül

geliştiğinde gebelik oranı % 4 iken, iki ve daha fazla dominant folikül geliştiğinde bu oranın % 21' e çıktığı görülmüştür (71). Kliniğimizde yapılan rekombinant gonadotropin ile beraber intrauterin inseminasyon tedavisinde canlı doğum oranlarını etkileyen faktörlerin incelendiği çalışmada da HCG uygulanmadan önceki dominant folikül sayısının klinik gebeliği öngörmeye bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir (9).

- *Inseminasyon zamanlanması:* İÜİ, mümkün olduğunca ovulasyona yakın bir zaman içerisinde yapılmalıdır. Ovulasyonun gerçekleştiği sürenin her zaman net olarak bilinmemesi nedeniyle lüteinizan hormon tetiklenmesi veya HCG uygulanması ve ovulasyon arasındaki zaman ilişkisinin bilinmesi gereklidir. Optimal sonuçların elde edilebilmesi için HCG uygulandıktan sonraki 36- 40. saatler önerilmektedir (72).

- *Inseminasyon sonrası dinlenme:* İnseminasyon işlemi sonrasında genel uygulama hastanın 15- 30 dakika arasında dinlendirilmesidir. Bu uygulamayı destekleyen bir çalışmada hastalar işlem sonrasında dinlenmeyen (grup 1) ve dinlenen (grup 2) olarak ayrılmış ve grup 2' deki gebelik oranları (% 4,4 vs % 13,3) istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (73).

- *Inseminasyon sayısı:* İntrauterin inseminasyon tedavisinde çok sayıda spermi oosit ile buluşturmak amaçlandığı için aynı sıklusta birden çok kez inseminasyonun yapılmasının sonuçları pozitif yönde etkileyebileceği düşünülmüştür. Taze semen ile yapılan bir çalışmada bir kez ile iki kez İÜİ yapılan hastaların sonuçları değerlendirilmiş ve aynı sıklusta iki kez inseminasyon uygulanan hastalarda gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileştiği

tespit edilmiştir (74). Donör spermin kullanıldığı bir başka çalışmada ise iki yöntem arasında fark saptanmamıştır (75). Ombelet ve arkadaşlarının yaptıkları bir karşılaştırmada ise ovulasyon indüksiyonu için CC kullanıldığında istatistiksel bir fark tespit edilmemişken, CC+ HMG kullanıldığında ise gebelik sonuçlarının istatistiksel olarak iyileştiği tespit edilmiştir (68). Bu çalışmalar ışığında İÜİ başarısı için bir siklusta kaç kez inseminasyon yapılması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur.

- *Inseminasyon sonrası koit:* Günümüzde İÜİ işlemi sonrasında gün aşırı cinsel ilişki önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada İÜİ sonrası zamanlanmış cinsel ilişkinin sperm sayısı 40 milyonun altındayken istatistiksel olarak anlamlı şekilde gebelik prognozuna pozitif yönde etki ettiği ancak sperm sayısı 40 milyonun üzerine çıktığında etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (76).

- *Sperm hazırlama teknikleri:* İntrauterin inseminasyona olan ilginin en önemli nedenlerinden biri kuşkusuz sperm hazırlama yöntemlerindeki gelişmelerdir. Sperm hazırlama yöntemlerindeki asıl amaç morfolojik olarak normal, motil spermlerin seminal plazma ve yabancı cisimlerden uzaklaştırılmasıdır. Boomsma ve arkadaşları sperm hazırlama yöntemlerinin intrauterin inseminasyon tedavisinde prognoz üzerine etkisini literatürde bulunan 5 çalışmayı dâhil ettikleri bir meta analizde değerlendirmişlerdir (77). Swim-up ve gradient yöntemleri gebelik oranları açısından değerlendirildiğinde swim-up için gebelik oranı (% 30,4) ile gradient yöntemindeki gebelik oranı (% 21,3) arasında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir (OR 1,57, %95 CI 0,74 - 3,32). Swim-up ile yıkama ve sentrifugasyon ve dansite gradient ile yıkama ve

sentrifugasyon yöntemlerinin karşılaştırıldığında da gebelik oranları açısından istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir (OR 0,41, % 95 CI 0,15 - 1,10) (OR 1,76, % 95 CI 0,57 - 5,44).

İntrauterin inseminasyonda eşlere ait faktörler

- *Kadın yaşı:* 35 yaş ve üstü kadın yaşı fertilitenin azalması için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Yaşla beraber DNA yapısında bozulmalar, DNA ayrılma bozuklukları bunların sonucunda da anöploidi, düşük ve infertilite gibi sonuçlar ortaya çıkmaktadır. 17000 İÜİ siklusunun incelendiği bir çalışmada 30 yaş altındaki hastalarda gebelik oranı % 14,4 iken 42 yaş ve üzerindeki hastalarda bu oran % 8,9 olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Aynı çalışmada 42 yaş ve üzeri hastalarda intrauterin inseminasyon sonrasında düşük oranlarında 4 kat artış olduğu tespit edilmiştir (78). 40 yaşın üzerindeki kadın hastalarda ilk basamak tedavinin seçiminin araştırıldığı bir meta-analizde CC+ İÜİ yapılan hastalarda gebelik oranlarının % 1-4 arasında olduğu ve canlı doğum elde edilemediği bu nedenle 40 yaş üstü hastalarda bu tedavinin etkisiz olduğu vurgulanmıştır. Bu yaş grubu hastalarda gonadotropin+ İÜİ yapıldığında gebelik oranları % 5 ve canlı doğum oranları ise % 5' in altında olduğu ancak IVF yapıldığında ise gebelik oranları % 11- 18 arasında ve canlı doğum oranının ise % 8-10 arasında olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle 40 yaş üzeri gruptaki hastalarda in vitro fertilizasyonun daha etkin bir tedavi olduğu tespit edilmiştir (79).

- Erkeğe ait faktörler semen analizi bölümünde özetlenmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 2000 ile 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine çocuk istemi ile başvuran, açıklanamayan infertilite ve hafif erkek infertilitesi tanısı almış 412 hastaya uygulanan gonadotropin (recFSH, hMG) ve intrauterin inseminasyon tedavisinde sperm morfolojisinin prognoza etkisi retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma önce “ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu” na sunularak etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

3.1.1. Çalışmaya dâhil olma kriterleri

- i. En az 1 yıl düzenli cinsel ilişki ve korunmamaya rağmen gebe kalamamış olmak ve
- ii. İnfertilite incelemesinde:
 1. Düzenli menstrüel siklülara sahip olması,
 2. Ovulasyon bazal vücut ısısı (bifazik, mid-luteal progesteron, serum progesteron ölçümü > 3 ng/dl) ölçümü veya ultrasonografik olarak ovulasyonun gösterilmesi ile teyit edilmiş olması.
 3. Histerosalpingografide her 2 tuba uterinanın açık olması.
 4. Erkeğin semen analizinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre normal olması (açıklanamayan infertilite) veya yıkama işlemi öncesi sperm

yoğunluğunun < 15 milyon/ ml olması veya progresif motil sperm yüzdesinin < % 40 olması (hafif erkek subfertilitesi).

Bu kriterlere uyan hastalarda açıklanamayan veya hafif erkek subfertilitesi sorunu olduğu kabul edilip çalışmaya alınmıştır.

3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri

- i. İnfertil çiftten kadının yaşı < 20 ve > 40 olması
- ii. Endokrinolojik bozukluklar göstermesi (polikistik over sendromu, tedavi edilmemiş hipotiroidi veya hipertiroidi, diabetes mellitus, hiperprolaktinemi, hipogonadotropik hipogonadizm)
- iii. Diğer sistemik problemlerinin olması, tedavi sonrası gebe kalması durumunda gebeliğin devamının kadının yaşamını tehlikeye sokacağı sistemik hastalıklarının (kalp hastalıkları, regüle olmamış diabet, böbrek hastalıkları vs.) olması.
- iv. Tek over olması.
- v. Over rezervinin hormonal olarak bozuk olması (bazal FSH >15 IU/ml)
- vi. Daha önce hormon tedavisi alan hastalarda, bu ilaçlara karşı herhangi bir yan etki gelişmesi.
- vii. Sperm işleme yöntemi olarak araştırmada kullanılan “**gradient**” veya “**swim-up**” yöntemleri öncesi ve sonrasında şiddetli oligoastenospermisi olan hastalar (işlem öncesi sperm sayısı <1 milyon/mL).

3.2. Ovulasyon indüksiyonu

Ovulasyon stimulasyon için rekombinant FSH (Gonal F, Serono, Türkiye ve Puregon, Organon, İstanbul; Türkiye) veya insan menapozal gonadotropin (Menogon, Ferring, İstanbul; Merional, İBSA, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. Ovulasyon indüksiyonuna siklusun 3. gününde yapılan bazal USG sonrasında hastalarda tedaviye başlandı. Başlangıç dozu tüm hastalar için 75 İU olarak kabul edildi. Ovaryan stimulasyonun 8. gününde ultrasonografik olarak uyarılan tüm foliküllerin boyutları ölçüldü. Günlük folikül gelişimine göre doz ayarlanarak azaltıldı veya artırıldı. Tedaviye aşırı cevap veren hastalarda E₂ takibi yapıldı. İndüksiyon sürecinde yapılan folikül ultrasonografisinde en az bir folikülün çapı 18 mm' yi aştığında ovulasyon 10000 IU hCG (Pregnyl, Organon) veya 250 µcg rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µcg, Serono, Türkiye) kullanılarak tetiklendi. HCG enjeksiyonu sonrası yaklaşık 35- 36. saatte intrauterin inseminasyon uygulandı. İşlem sonrası her hasta 15 dakika supin pozisyonda dinlendirildi. İnseminasyon sonrası tüm hastalara inseminasyon gününden iki gün sonra başlayarak gebelik sonucunun öğrenildiği güne kadar luteal progesteron desteği vajinal progesteron jel (Crinone % 8) veya mikronize vaginal progesteron 200 mgr/ gün (Progestan, Koçak; Türkiye) kullanılarak yapıldı. Hastalar İÜİ sonrası 14. günde gebelik testi için çağırıldı ve gebelik kanda β-hCG hormonu bakılarak değerlendirildi. İntrauterin gebelik pozitif gebelik testinden 2 hafta sonra transvajinal USG yapılarak teyit edildi. Gebe hastalarda progesteron ile luteal faz desteği gebeliğin 10. haftasına kadar devam ettirildi.

3.3. Sperm toplanması ve analizi

İnseminasyon için semen örneği, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Merkezi Androloji Laboratuvarı'nda hazırlandı. Hastanın eşinden 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası, işlem günü laboratuvarında mastürbasyon ile semen örneği alındı ve steril kaplarda toplandı. Semen ejakulasyon sonrası oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek likefiye olması sağlandı. Sonrasında DSÖ' nün belirlediği kriterler çerçevesinde motilite, konsantrasyon ve hacim analiz edildi. Sperm morfolojisi yıkama öncesi ve sonrası “ Kurger strict ” kriterleri ile değerlendirildi.

3.4. Swim-up

20 dakika kadar etüvde bekletilerek likefiye olması sağlanan semen örnekleri, daha sonra sperm hazırlama işlemine alındı. Bazal semen örneğinden sperm sayımı için 5 µL alındı ve işlem öncesi sayı, motilite ve morfolojiye bakıldı. Semen yapılan mikroskopik incelemesinin ardından semen swim-up yöntemi ile yıkandı. Progresif motiliteye sahip spermelerin medyum içerisinde yüzdürülmesi yöntemi olan swim-up işlemine, semen örneği falkon konik tüpe konularak başlandı. Üzerine 1/1 oranında medyum (Sperm Rinse Solusyonu, Vitro Life, İsveç) eklendi. Pipetleme işlemi sonrası örnek 900 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant pipet yardımıyla alındı. Tüp spora 45 derece açı ile yerleştirilip, pelet üzerine 0,25 ml medyum (Sperm Rinse Solusyonu, Vitro Life, İsveç) eklendi. Açı bozulmadan 1 saat 37 °C'de inkübe edildi. Supernatan'dan bir miktar alınarak, sperm sayı, motilitesi ve morfolojisi tekrar incelendi ve

kaydedildi. Son olarak, tüpün açısı bozulmadan pipet yardımı ile toplam 0,3- 0,5 ml olacak şekilde tüp yüzeyinden sperm solusyonu çekilerek inseminasyon için kullanılmak üzere falcon 5 ml tüpe aktarıldı.

3.5. Gradient Yöntemi

Gradient solüsyonu olarak bikarbonat ve hepes-tamponlanmış silane kaplı kolloid silika solusyonu (Sperm Grad-125, Vitrolife) kullanıldı. Solusyon önce G-IVF plus (Vitrolife, İsveç) kullanılarak % 40 ve % 90'lık iki farklı konsantrasyonda hazırlandı. Falcon konik tüpün dibine % 90' lık, onun üzerine dikkatlice, birbirine hiç karıştırmayacak şekilde % 40' lık gradiyent solüsyonu konuldu. 37 °C derecede 10- 15 dakika bekletilip, üzerine pipet yardımıyla yavaş yavaş semen ilave edildi. 1400 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Üst kısmı pipet yardımıyla dikkatlice alındı ve atıldı. En altta kalan pellet falcon 4 ml'lik tüpe aktarıldı. Üzerine ortalama 3 ml sperm yıkama solüsyonu (G- IVF plus, Vitrolife, İsveç) eklenerek santrifüjde tekrar 1400 devirde 10 dakika çevrildi. Üstte kalan süpernatant alınıp, dipte kalan 0,3- 0,5 ml sperm solusyonu İUI için kullanılmak üzere pipet yardımıyla alınarak falcon tüpe konuldu.

3.6. Gebeliğin Değerlendirilmesi

Gebelik testi pozitif gelen hastalarda 2 gün sonra hCG değerindeki artış değerlendirildi. İkinci kan değeri düşen ve kanaması başlayan hastalar “biyokimyasal gebelik ” olarak değerlendirildi. Kanda gebelik ölçümlerinden yaklaşık 2 hafta sonra hastalara USG yapılarak gebelik klinik olarak

değerlendirildi; gebelik kesesi ve fetal kalp pozitif olanlar klinik gebelik olarak kabul edildi. Hastanın takibinde gebelik kesesi ve/veya fetal kalp atımın izlenmesinin ardından düşük ile sonuçlanan gebelikler klinik düşük olarak kabul edildi. 24. gebelik haftasını geçen ve doğumla sonuçlanan gebelikler canlı doğum olarak kabul edildi.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler toplanarak bilgisayar ortamında SPSS istatistik veri tabanına (Statistical Package for Social Science, Version 11,5 for Windows) aktarıldı. Hasta bilgileri ve siklulara ait bilgiler iki ayrı SPSS dosyası içinde toplandı. Sonuçlardan herhangi bir etkilenme olmaması için tüm karşılaştırmalar çalışma tamamlandıktan sonra yapıldı. Demografik değerlerin karşılaştırılmasında “ Independent samples T test ” kullanıldı. Hasta gruplarına ait yıkama öncesi ve yıkama işlemleri sonrası karşılaştırmalar için “ Independent samples T test ”, siklus sayılarının yetersiz olduğu gruplarda “ Mann- Whitney U ” testi kullanıldı. Eşik değeri belirlenmesi, sensitivite ve spesifite tayini için “ receiver operating characteristic curve ” analizi kullanıldı. Yüzdelerin tespiti için “ ki-kare” testi kullanıldı. Hastaların sonuçlarını değerlendirirken 0.05’den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada, 2000 ve 2010 tarihleri arasında “ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesine ” çocuk istemi ile başvuran, çalışma kriterlerine uyan ve açıklanamayan infertilite (n: 337) ve hafif erkek infertilite (n: 75) tanısı alan 412 hastaya uygulanan toplam 530 KOH/ İÜİ siklusunun sonuçları değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların 351’ inin (% 85,3) primer infertilite tanısı olduğu, ortalama infertilite sürelerinin $4,7 \pm 3,4$ yıl (1-19 yıl), ortalama yaşlarının $29,8 \pm 5,4$ yıl (19- 45) olduğu bulundu.

Tablo 6. Hasta grupları ve siklus sayıları.

Hasta grupları	Siklus sayısı	
	(N)	(%)
Açıklanamayan infertilite grubu	442	83,4
Hafif erkek subfertil grubu	88	16,6

307 hastada bir siklus (% 74,5), 80 hastada iki siklus (% 19,4), 21 hastada üç siklus (% 5,1), 4 hastada ise dört ve üzeri siklus (% 1) tedavi uygulandı (**Tablo 7**). Hasta başına ortalama siklus sayısı 1, 3 ($\pm 0,6$) olarak hesaplandı. Siklusların % 80’inde rekombinant FSH, % 11, 2’ sinde HMG, % 8,6’ sında purifiye üriner FSH kullanıldı (**Tablo 8**).

Tablo 7. Hasta başı uygulanan siklus adeti ve yüzdeleri

İntrauterin inseminasyon siklusu (adet)	Hasta sayısı (%)	
1 siklus	307	(% 74,5)
2 siklus	80	(% 19,4)
3 siklus	21	(% 5,1)
4 siklus ve üzeri	4	(% 1)

Tablo 8. Sikluslarda kullanılan ilaç tipleri ve yüzdeleri

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaç tipleri	İntrauterin inseminasyon siklusu (%)
Rekombinant FSH	80
hMG	11,2
uFSH	8,6

Toplam 530 siklusun 109' u gebelik ile sonuçlandı (% 20,6). Hasta başına klinik gebelik oranı % 24,3 olarak hesaplandı. Toplam 109 gebeliğin 5' i biyokimyasal gebelik, 1' i ise ektopik gebelik ile sonuçlandı. Toplam 16 gebelik spontan abortus ile sonuçlandı. Siklus ve gebelik başına düşük oranı sırasıyla % 3 ve % 14,7 olarak hesaplandı. Kalan 87 gebeliğin hepsi canlı doğum ile sonuçlandı. Hasta başına ve siklus başına devam eden gebelik oranı sırasıyla % 21,1 ve % 16,4 olarak saptandı (**Tablo 9**). Devam eden gebeliklerin altısında (% 6,9) ikiz ve birinde üçüz gebelik oluştu. Hastaların 22'sinde (% 5,3) tedavi siklusları dışında spontan gebelik gerçekleşti ve bu gebeliklerin 16' sı (% 3,9) terme kadar devam etti.

Tablo 9. Siklus başına ve hasta başına gebelik sonuçları ve yüzdeleri.

Sonuçlar	Siklus başına Gebelik sonuçları(		Hasta başına Gebelik sonuçları	
	(%)	(N)	(%)	(N)
Ham gebelik	20,6	109	25,7	106
Klinik gebelik	19,4	103	24,3	100
Canlı doğum	16,4	87	21,1	87
Ektopik gebelik	0,2	1	0,2	1
Çoğul gebelik	1,3	7	1,7	7
Gebe Kalmayan	79,4	421	74,3	306
Biyokimyasal gebelik	0,9	5	1,2	5
Spontan düşük	3	16	3,2	13

88 İÜİ siklusunun uygulandığı hafif erkek subfertil hasta grubu ile 442 İÜİ siklusunun uygulandığı açıklanmayan infertilite hasta grubu karşılaştırıldığında hasta yaşı, infertilite süresi, infertilite tipi (primer, sekonder), gonadotropin dozu, indüksiyon süresi, hCG gününde elde edilen > 16mm folikül sayısı arasında istatistiksel fark saptanmadı (**Tablo 10**).

Tablo 10. Hafif erkek subfertil hasta grubu ile açıklanamayan infertil hasta grubunun demografik özellikler, ovulasyon indüksiyon dozu ve ovulasyon indüksiyonu süreleri açısından karşılaştırılması (Siklus başına).

Değişkenler	Hafif erkek subfertil grup (n= 88)	Açıklanamayan infertil grup (n= 442)	<i>p</i>
Yaş (y)	29,5 ± 5,3	29,8 ± 5,3	NS
İnfertilite süresi(y)	4,98 ± 3,8	4.8 ± 4,9	NS
İnfertilite tipi (%) primer sekonder	18,1 9,1	81,9 90,9	NS
İndüksiyon süresi	8,9 ± 2,9	9.4 ± 3,1	NS
Toplam gonadotropin dozu (IU)	726,6 ± 362,7	793,1 ± 419,4	NS
Dominant folikül sayısı> 16mm	1.6 ± 1,15	1.4 ± 0,7	NS

Hafif erkek subfertil grubu ile açıklanamayan infertilite grubunun siklus başına sperm parametreleri Tablo 11’ de özetlenmiştir. Yıkama öncesi ve sonrası total progresif motil sperm sayısı, bazal sperm morfolojisi ve yıkama sonrası sperm morfolojisi değerleri hafif erkek subfertil grupta istatistiksel olarak belirgin düşük olduğu tespit edildi.

Tablo 11. Hafif erkek subfertil grubu ile açıklanamayan infertilite grubunun siklus başına sperm parametreleri.

Sperm parametreleri	Hafif erkek subfertil grubu (n: 88)	Açıklanamayan infertilite grubu (n: 442)	P
Yıkama öncesi total progresif motil sperm sayısı (10 ⁶ /ml)	7,2 ± 6,4	34,8 ± 23	< 0,001*
Yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı (10 ⁶ /ml)	13 ± 11,6	58,2 ± 42	< 0,001*
Bazal sperm morfolojisi (%)	0,7 ± 1	2,1 ± 2,6	< 0,001*
Yıkama sonrası sperm morfolojisi (%)	2,3 ± 3,1	4,9 ± 4,3	< 0,001*

*istatistiksel olarak anlamlı

4.1. Klinik gebelik elde edilen olgularda bulguların karşılaştırılması (Tüm popülasyon)

Tüm popülasyonda tedavi sonrası klinik gebelik olan sikluslar ile klinik gebelik olmayan sikluslar karşılaştırıldığında hasta yaşı, infertilite süresi, infertilite tipi (primer, sekonder), gonadotropin dozu, indüksiyon süresi, hCG gününde elde edilen > 16mm folikül sayısı arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Klinik gebelik olan ve olmayan sikluslarda demografik özellikler, ovulasyon indüksiyon dozu ve ovulasyon indüksiyonu süreleri açısından karşılaştırılması.

Değişkenler	Klinik Gebelik olan sikluslar (n= 103)	Klinik Gebelik olmayan sikluslar (n=427)	p
Yaş (y)	29 ± 5,2	30 ± 5,4	NS
İnfertilite süresi(y)	5.5 ± 8,7	4.7 ± 3,4	NS
İnfertilite tipi (%) primer sekonder	19,1 19,5	80,9 80,5	NS
İndüksiyon süresi	9.5 ± 3,4	9.3 ± 3,1	NS
Toplam gonadotropin dozu (IU)	857.3 ± 559,5	769.1 ± 380,7	NS
Dominant folikül sayısı> 16mm	1.8 ± 1,4	1.4 ± 0,7	NS

İki grup arasında sperm parametreleri olan bazal sperm sayısı, bazal total progresif motil sperm sayısı, yıkama sonrası sperm sayısı, yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı değerlendirildiğinde istatistiksel fark saptanmadı. Sikluslarda bazal sperm morfoloji yüzdeleri karşılaştırıldığında; gebelik oluşmayan sikluskardaki yıkama öncesi bazal sperm morfoloji yüzdesinin istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla, $1,8 \pm 2,4$ ve $2,4 \pm 2,9$, $p < 0,05$). Yıkama sonrası sperm morfoloji yüzdelerinin aynı şekilde gebelik oluşmayan sikluskarda istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla, $4,2 \pm 4,1$ ve $5,6 \pm 4,7$, $p < 0,05$) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Klinik gebelik olan ve olmayan sikluskarda sperm parametrelerinin karşılaştırılması. (Tüm popülasyon)

Değişkenler	Klinik Gebelik olan sikluslar (n= 103)	Klinik Gebelik olmayan sikluslar (n=427)	p
Bazal sperm sayısı ($10^6/\text{ml}$)	$58,2 \pm 43,8$	$52,8 \pm 39,4$	NS
Bazal total progresif motil sperm sayısı	$32,4 \pm 24,9$	$29,7 \pm 23,2$	NS
Yıkama sonrası sperm sayısı ($10^6/\text{ml}$)	$68,7 \pm 40,9$	$66,9 \pm 47,9$	NS
Yıkama sonrası total motil progresif sperm sayısı	$51,5 \pm 39,9$	$50,5 \pm 42,7$	NS
Bazal sperm morfolojisi (%)	$2.4 \pm 2,9$	$1.8 \pm 2,4$	0,03*
Yıkama sonrası sperm morfolojisi (%)	$5.6 \pm 4,7$	$4.2 \pm 4,1$	0.002*

* İstatistiksel olarak anlamlı fark var.

4.2. Canlı gebelik elde edilen olgularda bulguların karşılaştırılması (Tüm popülasyon)

Tedavi sonrası canlı doğum olan sikluslar ile canlı doğum olmayan sikluslar karşılaştırıldığında hasta yaşı, infertilite süresi, infertilite tipi (primer, sekonder), gonadotropin dozu, indüksiyon süresi, hCG gününde elde edilen > 16mm folikül sayısı arasında istatistiksel fark saptanmadı (**Tablo 14**).

Tablo 14. Canlı doğum ile sonuçlanan ve sonuçlanmayan sikluslarda demografik özellikler, ovulasyon indüksiyon dozu ve ovulasyon indüksiyonu süreleri açısından karşılaştırılması (Tüm popülasyon)

Değişkenler	Canlı doğum olan sikluslar (n: 87)	Canlı doğum olmayan sikluslar (n:443)	<i>P Değeri</i>
Yaş (yıl)	29 ± 5,2	30 ± 5,4	NS
İnfertilite süresi (yıl)	5,7 ± 9,3	4,7 ± 3,4	NS
İnfertilite tipi			
Primer	16,4	83,6	NS
Sekonder	16,9	83,1	
İndüksiyon süresi	9,9 ± 3,6	9,3 ± 3	NS
Toplam doz	922 ± 606	763,5 ± 376	NS
Dominant folikül	1,7 ± 1,4	1,4 ± 0,7	NS

İki grup, sperm parametreleri olan bazal sperm sayısı, bazal total progresif sperm motilitesi, yıkama sonrası sperm sayısı, yıkama sonrası total progresif sperm motilitesi ve yıkama öncesi sperm morfolojisi arasında istatistiksel fark saptanmadı. Canlı doğum ile sonuçlanan sikluslar ile canlı doğum ile sonuçlanmayan sikluslar karşılaştırıldığında yıkama sonrası sperm morfolojileri arasında istatistiksel fark saptandı (sırasıyla, $5,4 \pm 4,5$ ve $4,3 \pm 4,1$, $p < 0.05$) (**Tablo 15**).

Tablo 15. Canlı doğum olan ve olmayan sikluslarda sperm parametrelerinin karşılaştırılması. (Tüm popülasyon)

Değişkenler	Canlı doğum olan sikluslar (n: 87)	Canlı doğum olmayan sikluslar (n:443)	p
Bazal sperm sayısı ($10^6/\text{ml}$)	$57,8 \pm 43,5$	$53,1 \pm 39,6$	NS
Bazal total progresif motil sperm sayısı	$31,8 \pm 23,4$	$29,9 \pm 23,6$	NS
Yıkama sonrası sperm sayısı ($10^6/\text{ml}$)	$68,2 \pm 40,4$	$67,1 \pm 47,8$	NS
Yıkama sonrası total motil progresif sperm sayısı	$50,7 \pm 40,4$	$50,6 \pm 42,5$	NS
Bazal sperm morfolojisi (%)	$2.1 \pm 2,5$	$1.8 \pm 2,5$	NS
Yıkama sonrası sperm morfolojisi (%)	$5.4 \pm 4,5$	$4.3 \pm 4,1$	0,03*

*istatistiksel olarak anlamlı

4.3. Açıklanamayan İnfertil Hastalarda Bulguların Karşılaştırılması

Açıklanamayan infertilite tanısı olan hastalardaki klinik gebelik olan ve klinik gebelik olmayan siklus gruplarının sperm parametreleri Tablo 16’ da özetlenmiştir. İki grup, sperm parametreleri olan bazal sperm sayısı, bazal total progresif motil sperm sayısı, yıkama sonrası sperm sayısı, yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı ve yıkama öncesi sperm morfolojisi arasında istatistiksel fark saptanmadı. Buna karşın yıkama sonrası sperm morfolojileri arasında istatistiksel fark saptandı.

Tablo 16. Açıklanamayan infertilite tanılı hastaların klinik gebelik olan ve olmayan sikluslardaki sperm parametreleri.

Değişkenler	Klinik Gebelik olan sikluslar (n=89)	Klinik Gebelik olmayan sikluslar (n=353)	P
Bazal sperm sayısı (10 ⁶ /ml)	60,2 ± 45,4	60,6 ± 38,6	NS
Bazal total progresif motil sperm sayısı	35 ± 25,6	34,8 ± 22,3	NS
Yıkama sonrası sperm sayısı (10 ⁶ /ml)	72,4 ± 41	77 ± 46,2	NS
Yıkama sonrası total motil progresif sperm sayısı	56 ± 40,6	58,7 ± 42,4	NS
Bazal sperm morfolojisi (%)	2,6 ± 3	2,1 ± 2,5	NS
Yıkama sonrası sperm morfolojisi (%)	5,8 ± 4,7	4,8 ± 4,1	0,047*

*istatistiksel olarak anlamlı p< 0,05

Açıklanamayan infertilite tanısı olan hastalardaki canlı doğum olan siklusların ve canlı doğum olmayan siklusların sperm parametreleri Tablo 17’ de özetlenmiştir. İki grup arasında sperm parametreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 17. Açıklanamayan infertilite tanılı hastaların canlı doğum olan ve canlı doğum olmayan sikluslarındaki sperm parametreleri.

Değişkenler	Canlı doğum Olan sikluslar (n:75)	Canlı doğum Olmayan sikluslar (n:367)	p
Bazal sperm sayısı (10 ⁶ /ml)	59,7± 44,9	60,7 ± 39	NS
Bazal total progresif motil sperm sayısı	34,2 ± 23,9	34,9 ± 22,9	NS
Yıkama sonrası sperm sayısı (10 ⁶ /ml)	71,9 ± 40,1	76,9 ± 46,2	NS
Yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı	55 ± 41,2	58,8 ± 42,2	NS
Bazal sperm morfolojisi (%)	2,3 ± 2,6	2,2 ± 2,6	NS
Yıkama sonrası sperm morfolojisi (%)	5,5 ± 4,6	4,2 ± 4,9	NS

4.4. Hafif Erkek Faktör Olan Hastalar

Hafif erkek faktör nedeniyle infertilite tanısı olan 75 hastaya yapılan 88 siklus sonucunda klinik gebelik olan siklus ve klinik gebelik olmayan siklus gruplarının sperm parametreleri Tablo 18’ de özetlenmiştir. Yıkama öncesi ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayıları ile bazal sperm morfolojisi ve yıkama sonrası sperm morfolojisi parametrelerinde istatistiksel fark saptandı.

Tablo 18. Hafif erkek faktör olan hastaların klinik gebelik olan ve olmayan sikluslarındaki sperm parametreleri.

Değişkenler	Klinik Gebelik olan sikluslar (n:14)	Klinik Gebelik olmayan sikluslar (n:74)	p
Yıkama öncesi total progresif motil sperm sayısı (10 ⁶ /ml)	15,8 ± 10,3	5,6 ± 3,6	<0,001 ^{1*}
Yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı (10 ⁶ /ml)	23,6 ± 19,6	11 ± 8,1	0,003 ^{1*}
Bazal sperm morfolojisi (%)	1,3 ± 1,3	0,6 ± 0,9	0,02 ^{1*}
Yıkama sonrası sperm morfolojisi (%)	4,9 ± 4,2	1,8 ± 2,6	0,001 ^{1*}

¹ Mann- Whitney U testi kullanılmıştır, *istatistiksel olarak anlamlı

Hafif erkek faktörü tanısı olan 75 hastanın 88 siklus sonucunda canlı doğum olan ve olmayan siklulardaki sperm parametreleri Tablo 19’ da özetlenmiştir. İki grup arasında bazal morfoloji açısından istatistiksel fark saptanmadı. Buna karşın yıkama öncesi ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı ve yıkama sonrası sperm morfolojisi açısından istatistiksel fark saptandı.

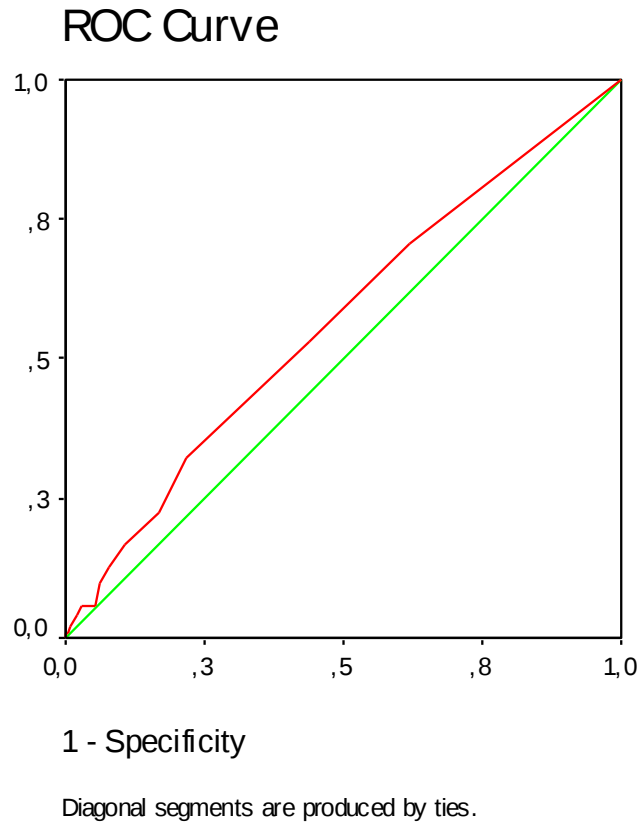
Tablo 19. Hafif erkek faktörü olan hastaların canlı doğum olan ve olmayan siklulardaki sperm parametreleri.

Değişkenler	Canlı doğum Olan sikluslar (n:12)	Canlı doğum olmayan sikluslar (n:76)	<i>p</i>
Yıkama öncesi total progresif motil sperm sayısı(10^6 /ml)	16,4 ± 11,1	5,8 ± 3,7	<0,001 ^{1*}
Yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı (10^6 /ml)	24,1 ± 21,1	11,3 ± 8,2	0,015 ^{1*}
Bazal sperm morfolojisi (%)	1,25 ± 1,4	0,6 ± 0,9	NS ¹
Yıkama sonrası sperm morfolojisi (%)	4,7 ± 4,4	1,9 ± 2,7	0.007 ^{1*}

¹ Mann- Whitney U testi kullanılmıştır, *istatistiksel olarak anlamlı

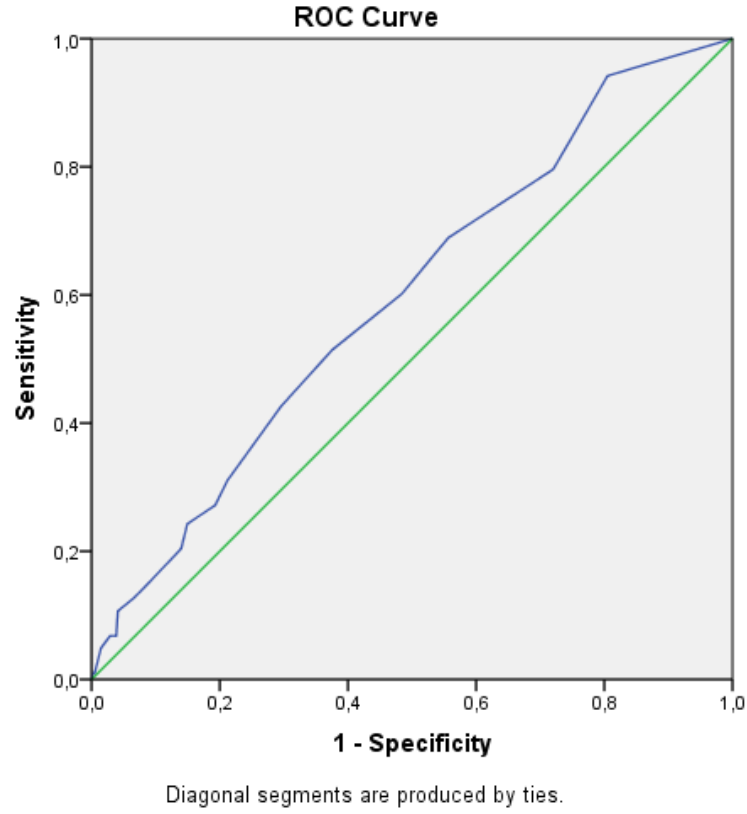
4.5. ROC analizi (Receiver Operating Characteristic Curve) ve Eşik Değer Bulguları

Tüm hasta popülasyonunda klinik olarak gebelik oluşan ve oluşmayan grupların ayrımı için yıkama öncesi sperm morfolojisinin “receiver operating characteristic curve” (ROC) analizi kullanılarak tespit edilen eğri altında kalan alanı (AUC) 0,56 olarak hesaplandı (% 95 güven aralığı, 0,5- 0,63) (**Grafik 1**). Klinik gebeliği tahmin edebilmek için yıkama öncesi sperm morfolojisinin alt sınırı % 53 sensitivite, % 56 spesifite ile 1,5 (%) olarak tespit edildi.



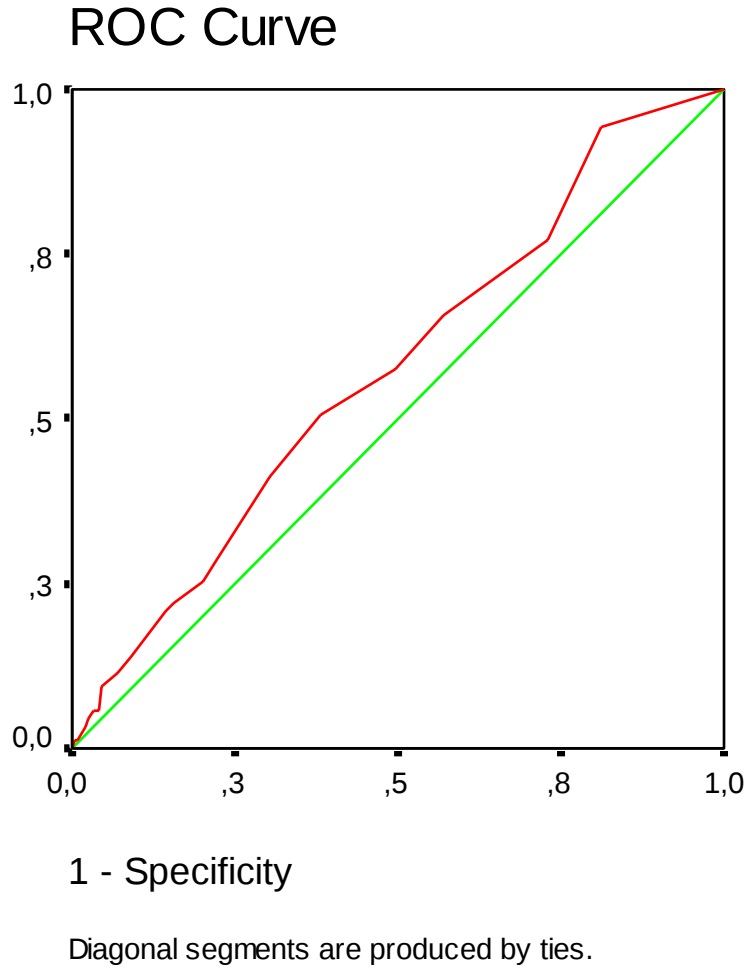
Grafik 1. Tüm popülasyonda klinik gebelik olan ve olmayan siklusların ROC analizi (Yıkama öncesi normal sperm morfolojisi).

Tüm hasta popülasyonunda klinik olarak gebelik oluşan ve oluşmayan grupların ayrımı için yıkama sonrası sperm morfolojisinin ROC analizi kullanılarak tespit edilen AUC 0,59 olarak hesaplandı (% 95 güven aralığı, 0,5-0,7) (**Grafik 2**). Klinik gebeliği tahmin edebilmek için yıkama sonrası sperm morfolojisinin alt sınırı % 51,5 sensitivite, % 62,4 spesifite ile 4,5 (%) olarak tespit edildi.



Grafik 2. Tüm popülasyonda klinik gebelik olan ve olmayan siklusların ROC analizi (Yıkama sonrası normal sperm morfolojisi).

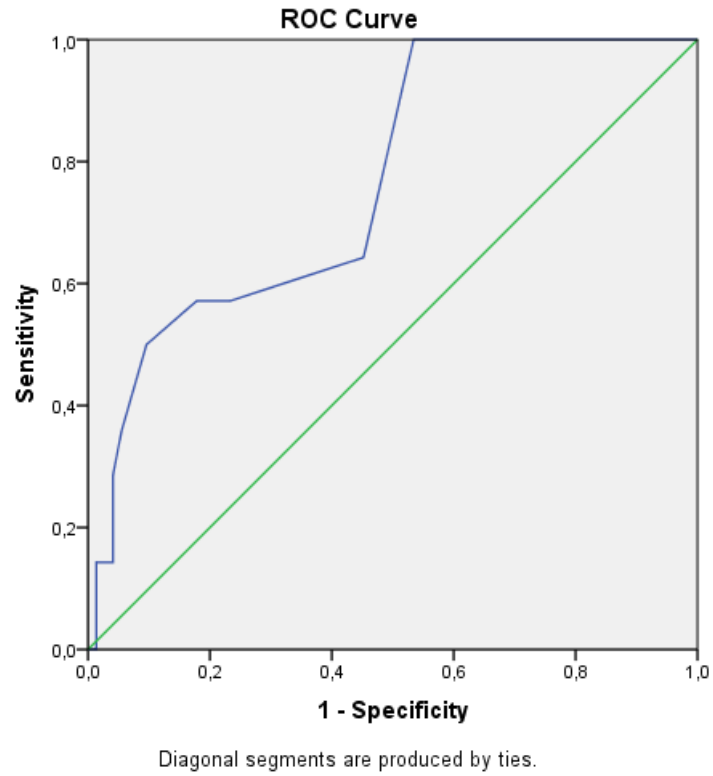
Tüm hasta popülasyonunda canlı doğum olan ve olmayan grupların ayrımı için yıkama sonrası sperm morfolojisinin ROC analizi kullanılarak tespit edilen AUC 0,57 olarak hesaplandı (% 95 güven aralığı, 0,5- 0,6) (**Grafik 3**). Canlı doğumu tahmin edebilmek için yıkama sonrası sperm morfolojisinin alt sınırı % 50,6 sensitivite, % 61,7 spesifite ile 4,5 (%) olarak tespit edildi.



Grafik 3. Tüm populayonda canlı doğum olan ve olmayan siklusların ROC analizi.

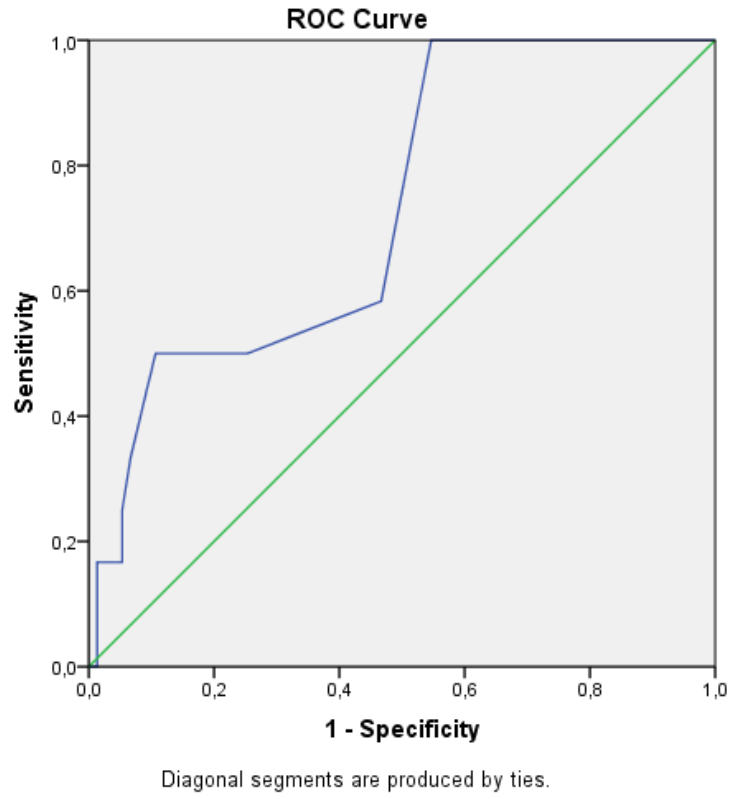
Açıklanamayan infertilite grubunda sperm parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemesi nedeniyle ROC analizi yapılmamıştır.

Hafif erkek infertilitesi tanısı olan hasta grubunda klinik gebelik olan ve olmayan siklusların ayrımı için yıkama sonrası sperm morfolojisinin ROC analizi kullanılarak tespit edilen AUC 0,77 olarak hesaplandı (% 95 güven aralığı, 0,7-0,9) (**Grafik 4**). Klinik gebeliği tahmin edebilmek için yıkama sonrası sperm morfolojisi alt sınırı % 50 sensitivite, % 90,4 spesifite ile 4,5 (%) olarak tespit edildi.



Grafik 4. Hafif erkek infertilitesi tanısı olan hastalarda klinik gebelik olan ve olmayan siklusların ROC analizi.

Hafif erkek infertilitesi tanısı olan hasta grubunda canlı doğum olan ve olmayan siklusların ayrımı için yıkama sonrası sperm morfolojisinin ROC analizi kullanılarak tespit AUC 0,73 olarak hesaplandı (% 95 güven aralığı, 0,6- 0,9) (**Grafik 5**). Canlı doğumu tahmin edebilmek için yıkama sonrası sperm morfolojisi alt sınırını % 50 sensitivite, % 89,3 spesifite ile 4,5 (%) olarak tespit edildi.



Grafik 5. Hafif erkek infertilitesi tanısı olan hastalarda canlı doğum olan ve olmayan siklusların ROC analizi.

Tüm popülasyondaki hastaların klinik gebelik olan ve olmayan sikluslardaki gebelik oranları yıkama sonrası normal sperm morfolojisi eşik değeri % 4,5 olarak kabul edildiğinde Tablo 20’ de gösterilmiştir. Yıkama sonrası normal sperm morfolojisi % 4,5 ve üzeri olduğunda klinik gebelik oranlarında istatistiksel artış olduğu tespit edildi.

Tablo 20. Klinik gebelik olan ve olmayan sikluslarda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi % 4,5 olarak alındığında gebelik oranları. (Tüm popülasyon)

Normal sperm morfolojisi yüzdeleri	Klinik gebelik olan sikluslar N: 109	Klinik gebelik olmayan sikluslar N: 421
< % 4,5	% 16,1*	% 83,9
>% 4,5	% 25,3*	% 74,6

*istatistiksel olarak anlamlı (p= 0,013)

Tüm popülasyondaki hastaların canlı doğum olan ve olmayan sikluslardaki gebelik oranları yıkama sonrası normal sperm morfolojisi eşik değeri % 4,5 olarak kabul edildiğinde Tablo 21’ de gösterilmiştir. Yıkama sonrası normal sperm morfolojisi % 4,5 ve üzeri olduğunda canlı doğum oranlarında istatistiksel artış olduğu tespit edildi.

Tablo 21.Canlı doğum olan ve olmayan sikluslarda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi için eşik değer % 4,5 olarak alındığında gebelik oranları. (Tüm popülasyon)

Normal sperm morfolojisi yüzdeleri	Canlı doğum olan sikluslar N: 87	Canlı doğum olmayan sikluslar N: 443
< % 4,5	% 13,9*	% 86,1
>% 4,5	% 21,1*	% 78,9

*istatistiksel olarak anlamlı (p= 0.041)

Açıklanamayan infertilite nedeniyle tedavi edilen hasta popülasyonunda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi < % 4,5 olan grup ile > % 4,5 olan grup arasında klinik gebelik olan ve olmayan sikluslar ile canlı doğum olan ve olmayan sikluslar arasında gebelik oranları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır.

Hafif erkek infertilitesi nedeniyle tedavi edilen grupta yıkama sonrası normal sperm morfolojisi < % 4,5 olan ve > % 4,5 olan hastaların klinik gebelik oranları Tablo 22’ de gösterilmiştir. Yıkama sonrası normal sperm morfolojisi % 4,5 ve üzeri olan grupta klinik gebelik oranlarının istatistiksel olarak belirgin şekilde arttığı tespit edil edildi.

Tablo 22. Klinik gebelik olan ve olmayan sikluslarda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi için eşik değer % 4,5 olarak alındığında gebelik oranları. (Hafif erkek faktör)

Normal sperm morfolojisi yüzdeleri	Klinik gebelik olan sikluslar N: 14	Klinik gebelik olmayan sikluslar N: 74
< % 4,5	% 9,5*	% 90,4
>% 4,5	% 50*	% 50

*istatistiksel olarak anlamlı (p= 0,001).

Hafif erkek infertilitesi nedeniyle tedavi edilen grupta yıkama sonrası normal sperm morfolojisi < % 4,5 olan ve > % 4,5 olan hastaların canlı doğum oranları Tablo 23’ te gösterilmiştir. Normal sperm morfolojisi > % 4,5 olan grupta canlı doğum oranlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edildi.

Tablo 23. Canlı doğum olan ve olmayan sikluslarda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi için eşik değer % 4,5 olarak alındığında gebelik oranları (Hafif erkek faktör)

Normal sperm morfolojisi yüzdeleri	Canlı doğum Olan sikluslar N: 12	Canlı doğum Olmayan sikluslar N: 76
< % 4,5	% 8,2 *	% 91,7
>% 4,5	% 42,8*	% 57,1

*istatistiksel olarak anlamlı (p= 0.003).

5. TARTIŞMA

İntrauterin inseminasyon, günümüzde özellikle açıklanamayan infertilite ve hafif erkek infertilitesi tanısı olan hastaların tedavisinde en çok tercih edilen uygulamalardan biridir. Bununla birlikte İÜİ prognozunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Başta sperm morfolojisi olmak üzere sperm motilitesi ve sperm sayısı gibi sperm parametreleri intrauterin inseminasyon tedavisinin başarısını etkileyen en önemli belirteçlerdendir. Son 30 yıl içerisinde normal sperm morfolojisi yüzdesinin değerlendirilmesi için diğer sperm parametrelerinde olduğu gibi önemli değişikliklere gidilmiştir.“ Dünya Sağlık Örgütü ”, ilk kez 1980 yılında yayınlanan “ Dünya Sağlık Örgütü ” semen analizi değerlendirme kılavuzunda normal morfoloji için ortalama değeri konvansiyonel morfoloji değerlendirme kriterlerine göre % 80,5 olarak belirlerken, 1999 yılındaki kılavuzdan itibaren morfolojik değerlendirme için kruger strict kriterleri önerilmiştir. 1999 yılındaki kılavuzda normal morfoloji sınırı olarak Kruger strict kriterlerine göre % 14’ün üstü önerilirken, bu oran 2010 yılındaki kılavuzda Kruger morfolojik kriterlerine göre fertil hasta populasyonunda % 5 persentil alt sınırına karşılık gelen % 4 olarak revize edilmiştir (12).

Orijinal tanımlaması İVF tedavisinde konvansiyonel invitro fertilizasyon tekniği ile fertilizasyon prognozunu belirlemek olan Kruger strict kriterlerinin fertil populasyonda kullanılması yanında, İÜİ tedavisinde prognozu belirlemedeki etkinliği ile ilgili de pek çok çalışma özellikle son 10 yılda yayımlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre İÜİ prognozunu belirlemede Kruger morfolojik kriterlerine göre belirlenen eşik değeri DSÖ normal populasyon eşik değerine

benzer çıkmaktadır (13). Bununla birlikte, İÜİ çalışmalarında kullanılan populasyonların hasta profilleri ve uygulanan tedavi protokolleri yönünden heterojen olması nedeniyle homojen hasta populasyonlarında (hafif erkek veya açıklanamayan infertilite) ayrı olarak homojen tedavi protokolleri (sadece gonadotropinlerle superovulasyon) yapılan çalışmalardan elde edilen verilere halen ihtiyaç vardır. Bu nedenle açıklanamayan ve hafif erkek infertilitesi olan çiftlerde uygulanmış olan İÜİ tedavisinde sperm morfolojisinin gebelik prognozuna etkisini retrospektif olarak değerlendiren bu çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda KOH/ İÜİ tedavisi uygulanan açıklanamayan ve hafif erkek infertilitesi bulunan hastalar dahil edilmiş ve homojen bir popülasyon oluşturularak verileri değerlendirilmiştir. Klinik gebelik olan sikluslar ile olmayan sikluslar incelendiğinde hastaların yaşı, infertilite süreleri, infertilite tipleri, ovulasyon indüksiyon süreleri, uygulanan toplam ilaç dozu verilerinin benzer olduğu görülmüştür. Tedavi sikluslarına 40 yaş üstü kadın hastalar dâhil edilmemiştir.

Elde edilen veriler incelendiğinde, açıklanamayan ve hafif erkek infertilitesi olan hastaların birlikte değerlendirildiği tüm çalışma populasyonunda klinik gebelik olan ve olmayan sikluslarda sperm parametreleri karşılaştırılması sonucunda yıkama öncesi ve sonrası sperm morfolojilerinin klinik gebelik olan sikluslarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tüm popülasyonda canlı doğum olan ve olmayan sikluslarda sperm parametreleri karşılaştırıldığında ise sadece yıkama sonrası sperm morfolojisinin canlı doğum olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında,

çalışmamıza dâhil edilen 337 hastalık açıklanamayan infertilite tanısı olan gruba toplam 442 siklus uygulanmıştır. Açıklanamayan infertil grubunda klinik gebelik oluşan ve oluşmayan siklusa ait sperm parametreleri karşılaştırıldığında sadece yıkama sonrası sperm morfolojisinin klinik gebelik oluşan siklusa istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, canlı doğum açısından hem yıkama öncesi hem de yıkama sonrası morfoloji yüzdelerinin fark oluşturmadığı görülmüştür. Çalışmaya dâhil edilen küçük bir kısmı oluşturan 75 hastalık hafif erkek infertilitesi grubuna 88 siklus uygulanmıştır. Bu gruptaki klinik gebelik oluşan ve oluşmayan siklusa sperm parametreleri karşılaştırıldığında klinik gebelik oluşan siklusa yıkama öncesi ve sonrası total progresif motil sperm sayıları ile bazal sperm morfolojisi ve yıkama sonrası sperm morfolojilerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu grup hastada canlı doğum olan siklusa ise yıkama öncesi ve sonrası total progresif motil sperm sayıları ile sadece yıkama sonrası sperm morfolojisi istatistiksel olarak yüksek tespit edilmiştir. Yukarıda belirtilen bulguların beraber değerlendirilmesi sonucunda gebelik prognozunu belirlemede bazal ve yıkama sonrası sperm morfoloji sonuçlarının hafif erkek faktörü grubunda daha etkin olduğu görülmektedir. DSÖ kriterlerine göre sperm parametreleri normal olan açıklanamayan infertilite grubunda klinik gebe kalan hastalarda sadece yıkama sonrası morfoloji değerleri farklılık gösterebilir, canlı doğumlar açısından farklılık olmadığı görülmektedir. Tüm grubun beraber değerlendirilmesinde klinik gebelik ve canlı doğum açısından görülen fark muhtemelen hafif erkek grubunun etkisiyle ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızın verilerinin değerlendirilmesinin ikinci aşamasında pozitif olan bulguların gebeliği öngörmedeki etkinliklerinin ortaya konabilmesi için ROC incelemesi yapılmıştır. Buna göre, tüm popülasyonu oluşturan hastalarda klinik gebeliği tahmin edebilmek için yapılan ROC analizinde yıkama öncesi sperm morfolojisi alt sınırı 1,5 olarak bulunmuştur. Tüm popülasyonu oluşturan hastalarda ve hafif erkek faktörü olan grupta hem klinik gebelikleri hem de canlı doğumları tahmin edebilmek için yıkama sonrası normal sperm morfolojisi alt sınırı % 4,5 olarak tespit edilmiştir. Tüm popülasyonda normal sperm morfolojisi % 4,5 ve üzeri olan hastaların klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları istatistiksel olarak artış göstermiştir. Bu eşik değeri alındığında özellikle hafif erkek subfertil hastalarda gebelik oranları arasında çok belirgin fark olması ancak açıklanamayan infertil hastalarda fark olmaması tüm popülasyondaki farkın kaynağının hafif erkek infertilitesi grubu olduğunu göstermektedir.

Yukarıda belirtilen verilere göre yapılan ROC analizi sonucunda hafif erkek infertilitesi grubunda hesaplanan yıkama sonrası normal sperm morfolojisi alt sınır değerinin sensitivitesinin düşük, spesifitesinin yüksek olması; gebelik başarısının tahmininde gücü düşük olmasına rağmen gebeliğin başarısız olabileceğini göstermekte etkisinin güçlü olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte hafif erkek infertil hasta gruplarında diğer sperm parametrelerine bakılmaksızın sadece yıkama sonrası morfolojisi % 4,5' in üzeri olan hastalarda canlı doğum hızının belirgin yüksek olması (% 8,2 vs % 42,8) bu grupta yıkama sonrası morfolojinin gebeliği öngörmede başarılı bir kriter olabileceğini göstermektedir. Yakın zamanda Ombelet ve arkadaşları tarafından erkek

subfertilitesinde semen kalitesinin ve İÜİ başarısının tahmininin araştırıldığı ve 36 retrospektif, 14 prospektif ve 5 meta-analiz olmak üzere toplam 55 çalışmanın dahil edildiği bir derleme yayınlanmıştır. Bu yayında literatürde daha önce yapılmış çalışmaların verilerinin değerlendirilmesi sonucunda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi için eşik değer % 4 olarak alındığında bizim çalışmamızda olduğu gibi sensitivitenin düşük ancak spesifitenin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (80). Bizim çalışmamızda tüm subfertil (açıktanamayan ve hafif erkek faktörleri birlikte) populasyon sonuçlarına göre klinik gebeliği öngörmede eşik değer yine % 4,5 elde edilmekle beraber spesifitesi erkek faktörü grubuna göre daha düşük çıkmaktadır. Bunun nedeni, açıktanamayan infertil hasta grubunun siklus sayılarının erkek faktörü grubuna göre belirgin fazla olması ve bu grubun normal morfoloji yüzdelerinin daha yüksek olması ile açıklanabilir. Yani yıkama öncesi ve yıkama sonrası sperm morfolojisi değerleri, sperm parametreleri normal olan açıktanamayan inferitilite tanısı almış hastalarda İÜİ tedavi prognozunu belirlemede erkek faktörü grubu kadar etkili olamamaktadır.

Günümüze kadar morfolojik değerlendirme dışında sperm sayısı, total progresif motil sperm sayısı ve motilite gibi farklı semen analizi parametrelerinin İÜİ başarısı üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Biz çalışmamızda sadece hafif erkek subfertilitesi olan grupta hem yıkama öncesi ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı hem de yıkama sonrası normal sperm morfolojisi klinik gebelik ve canlı doğum olan sikluslarda istatistiksel olarak yüksek olduğunu gösterdik. Bu da yıkama öncesi ve sonrası TPMSS'nin sperm morfolojisi yanında İÜİ prognozunu öngörmede en değerli parametre

olduğunu göstermektedir. Guzick ve arkadaşları tarafından 696 fertil ve 765 infertil erkek hastanın dâhil edildiği ve fertil ve infertil hastaların ayrımında sperm morfolojisi, sperm motilitesi ve konsantrasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada; sperm morfolojisi için yapılan ROC analizinde elde edilen AUC değeri (0,66), sperm motilitesi (0,60) ve konsantrasyonu (0,59) için tespit edilen AUC'e göre istatistiksel olarak daha büyük hesaplanmıştır. Sonuç olarak fertil ve infertil hastaların ayrımında normal sperm morfolojisinin daha etkili bir parametre olduğu iddia edilmiştir (59). Burr ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite ile tedavi edilen 163 çiftin sperm morfolojisi ile sperm sayılarının KOH+ İÜİ tedavisi sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. İnsemine olan motil sperm sayısının gebelik oranına etkisi istatistiksel olarak tespit edilemezken normal sperm morfolojisi > % 10 olan hasta grubunda gebelik oranlarının istatistiksel olarak arttığı tespit edilmiştir (81). Wainer ve arkadaşları tarafından İÜİ tedavisinin başarısında sperm morfolojisinin ve motil sperm sayısının etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; DSÖ kriterlerine göre normal sperm morfolojisi %30 ve üzerinde olduğunda motil sperm sayısı ne olursa olsun gebelik oranlarının değişmediği ancak < %30 olduğunda motil sperm sayısı 5 milyon ve üzeri olan grupta gebelik oranlarının istatistiksel olarak arttığı tespit edilmiştir (82). Ombelet ve arkadaşları tarafından klomifen sitrat ve İÜİ tedavisi uygulanan hastalarda insemine edilen motil sperm sayısı ile sperm morfolojisinin değerlendirildiği bir çalışmada motil sperm sayısı < 1 milyon olan hastalarda normal sperm morfoloji < % 4 olduğunda gebelik elde edilemediği tespit edilmiştir. Ancak sperm sayısı > 2 milyon olduğunda sperm morfolojisinin

gebelik sonuçlarına etki etmediği sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada 1 milyon üzeri motil spermi olan hastalarda 3 siklus sonunda kümülatif devam eden gebelik oranı % 24 iken, motil sperm sayısı < 1 milyon olan hastalarda eğer normal morfoloji > % 4 ise 3 siklus sonucunda kümülatif devam eden gebelik oranı % 21,9 olarak hesaplanmıştır (83). Bu veriler bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz morfolojik inceleme sonuçlarının diğer sperm parametrelerine bakılmaksızın gebeliği öngörmeye daha iyi olduğu yönündeki sonuç ile benzerdir. Ancak bizim çalışmamızda hafif erkek faktörü olan vakalar alındığı için sperm sayıları yönünden yukarıdaki çalışma ile birebir karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. Bir başka çalışmada ise bu çalışmaya atıfta bulunularak motilitesi düşük olan hastalarda (< 1 milyon) eğer normal sperm morfoloji > % 4 ise İÜİ düşünülebilir yorumu yapılmıştır (84).

Bizim çalışmamızda tüm popülasyonda ve hafif erkek infertilitesi olan hasta grubunda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi klinik gebelik ve canlı doğum için eşik değeri % 4,5 olarak hesaplanmıştır. Normal sperm morfolojisi % 4,5' un altında ve üstünde olan sikluslar karşılaştırıldığında; > % 4,5 olan grupta gebelik oranlarının istatistiksel olarak belirgin olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak sadece açıklanamayan infertil grubun verileri değerlendirildiğinde bu sınır değerinin altında ve üstünde olan hastalar arasında gebelik oranları açısından fark tespit edilememiştir. Ancak çalışmamızda uygulanan İÜİ sikluslarında yıkama sonrası normal sperm morfoloji yüzdesi Kruger strict kriterlerine göre < % 4,5 olan siklusların yapılan işlemlerin büyük bir kısmını oluşturması ve > % 4,5 olan grubun içerisinde farklı gruplar

oluşturabilecek sayıda hasta olmaması nedeniyle birden çok değer karşılaştırılamamıştır. Bizim çalışmamızın verilerinin aksine başka çalışmalarda sperm parametreleri normal olan hasta gruplarında değişik sperm morfoloji sınır değerlerinde gebelik oranlarının farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Sun ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada normal sperm motilitesi ve sperm sayısı olan 412 çifte uygulanan intrauterin inseminasyon tedavisinin sonuçları ile sperm morfolojisi arasında korelasyonu değerlendirilmiştir (62). Yapılan çalışma sonuçlarına bakıldığında normal sperm morfolojisi $< \% 5$ olduğunda gebelik oranı $\% 7,6$, $\% 5- 9$ arasında olduğunda $\% 12,67$, $\% 10 - 14$ arasında olduğunda $\% 13,6$, $> \% 14$ olduğunda ise $\% 13,13$ olarak tespit etmişlerdir. Ancak kadın yaşı 35 yaşın altında olduğunda 4 grubun gebelik oranları arasında istatistiksel bir fark saptanmazken, kadın yaşı 35 ve üzeri olduğunda normal morfoloji $< \% 5$ olan grupta hiç gebelik elde edilememiştir. Sonuç olarak bu çalışmada infertil çiftlerde kadın yaşı 35 ve üzeri olduğunda normal sperm morfolojisi $< \% 5$ ise İÜİ planlanmaması önerilmiştir. Demir ve arkadaşları tarafından İÜİ tedavisinde gebelik sonuçlarını etkileyen faktörlerin incelendiği 212 infertil çiftin dâhil edildiği ve toplamda 253 İÜİ siklusun yapıldığı bir çalışmada normal sperm morfoloji yüzdesi $< \% 4$ olanlar ile $> \% 4$ olanlar karşılaştırıldığında $> \% 4$ olan hastaların gebelik oranlarının istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (85). Lee ve arkadaşları 75 teratozospemisi olan hastalar ile 134 açıklanamayan infertilitesi olup normal sperm morfolojisi $> \% 9$ olan hastaların dâhil edildikleri ve intrauterin inseminasyon tedavisinde “ Kruger’ in strict kriterleri ” kullanılarak değerlendirilen sperm morfolojisinin prognoza

etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sperm morfolojileri < % 4 olan 25 hasta, %4- 9 olan 50 hasta ve > % 9 olan 134 hasta olacak şekilde 3 grup oluşturulmuştur. Normal sperm morfoloji < % 4 olan gruptaki gebelik oranı (% 3,8) ile > % 9 olan gruptaki (açıklanamayan infertil) gebelik oranı (% 29,9) arasında istatistiksel bir fark olduğu tespit edilmiştir. Her ne kadar normal sperm morfolojisi < % 4 olan grup ile % 4-9 (%18,5) arasında istatistiksel bir fark tespit edilmemişse de aralarındaki farkın belirgin olması nedeniyle % 4' ün eşik değer olarak kullanılması önerilmiştir (61). Hauser ve arkadaşları tarafından bilinen kadın infertilitesi olmayan 108 çiftin dâhil edildiği ve motilite ile morfolojinin İÜİ tedavisinde öneminin araştırıldığı bir çalışmada normal sperm morfolojisi < % 4 olan hasta grubundaki gebelik oranları ile > % 4 ve üzeri olan diğer iki grup karşılaştırılmıştır. Buna göre, < % 4 olan grupta gebelik oranlarının istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (86). Nikbakht ve Saharkhiz tarafından sperm parametrelerinin İÜİ başarısı üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada % 5 ve üzerine normal sperm morfolojisi grubunda istatistiksel olarak belirgin artmış gebelik oranları olduğu tespit edilmiştir (87).

Van Waart ve arkadaşları intrauterin inseminasyonda sperm morfolojisinin öneminin değerlendirildiği ve sperm morfolojisini değerlendirmek için Kruger strict kriterlerini kullanan 6 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analiz yayınlamışlardır. Meta-analize dâhil edilen çalışmalar incelendiğinde bir çalışma sadece erkek faktörü nedeniyle infertil hastaları içerirken diğer beş çalışma hem erkek hem de kadın faktör nedenli infertilite tanısı olan hastaları içermektedir. Bir çalışmada erkek infertilitesi olan hastaların ve tüm popülasyonun sonuçları ayrı

ayrı olarak değerlendirilmiştir. Sadece erkek infertilitesi nedenli hastaların tedavi edildiği iki çalışmanın verilerinden yapılan meta-analizde normal sperm morfolojisi $> \% 4$ olan grupta gebelik oranlarının belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($\% 95$ CI: - 0,158 ile -0,01; $P= 0,013$). Kadın faktör ve erkek faktörlü infertil hastaların sonuçlarını ayrı olarak vermeyen diğer çalışmaların verileri kullanılarak yapılan meta-analizde $> \% 4$ normal morfolojiye sahip hastaların gebelik oranları istatistiksel olarak artmış bulunmuştur ($\% 95$ CI: -0.105 ile - 0.006; $P= 0.014$). Tüm çalışmaların birlikte değerlendirildiği meta-analizde ise aynı şekilde $> \% 4$ normal sperm morfolojisine sahip grupta gebelik oranları istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($\% 95$ CI: -0.11 ile -0.03; $p < 0.001$). Aynı zamanda bu çalışmada normal sperm morfolojisi $< \% 4$ olan hasta grubunda devam eden gebelik oranı $\% 15,2$ iken $> \% 4$ olan hasta grubunda bu oran $\% 26$ olarak bulunmuştur. Bu verilerin, kolay ve diğer yardımcı üreme tekniklerinden daha ucuz olan İÜİ tedavisinin gebelik sonuçlarını tahmin etmek için sperm morfolojisinin değerlendirilmesi gerektiğini gösterdiği tespiti yapılmıştır. Sonuç olarak her ne kadar meta-analize dâhil edilen hasta popülasyonu heterojen olsa da normal sperm morfolojisi $< \% 4$ olduğunda gebelik elde etme şansının azaldığı gösterilmiştir (13). Bu meta-analizdeki popülasyonlar saf erkek faktörü veya erkek ve kadın subfertil popülasyonların tümünü içermektedir. Buna göre, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz saf açıklanamayan infertil popülasyonla ilgili verilerin benzeri bu çalışmada mevcut değildir. Bununla birlikte, bu meta-analizin verilerinin bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz hafif erkek ve tüm popülasyon verileri ile benzer olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, bu meta-analizdeki

Çalışmalarda kullanılan istatistiksel değerlendirme yönteminde bizim yntemimizden farklılıklar gösterdiği gözlemlenmiştir. Çalışmamızda kullanılan ROC analizi yöntemi sadece Ombelet ve ark. larının (88) alışmasında kullanılmış, meta-analize dâhil edilen diğer çalışmalarda ise sperm morfolojisi sınır değerini saptamada farklı yöntemler kullanılmıştır.

Çalışmaların çoğunda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi değerleri kullanılmış olup sperm yıkama işlemlerinin İÜİ tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmesinde etkili olduğu görülmektedir. Çalışmamızda tüm popülasyon sonuçları incelendiğinde klinik gebeliğin tahmini için yıkama öncesi normal sperm morfolojisi eşik değeri yapılan ROC analizinde % 1,5 olarak hesaplanırken yıkama sonrası normal sperm morfolojisi eşik değeri % 4,5 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular İÜİ tedavisi için yapılan sperm yıkama işlemleri özellikle sperm morfolojisini pozitif yönde etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle infertilite şikayeti ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde kullanılan spermiyogram tetkikinın doğru yorumlanması ve İÜİ tedavisinin başarisının öngörmek için ek olarak yıkama sonrası spermiyogram parametrelerinin de göz önünde bulundurulması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak; alışmamızda DSÖ tarafından 2010 yılında yayınlanan semen analizi değerlendirme kılavuzunda normal sperm morfolojisi için belirlenen % 4 eşik değerine yakın bir değer olan % 4,5 eşik değerinin gebeliği öngörmede kullanılabileceği bulunmuştur. Bu değerin üzerindeki normal sperm morfolojisi değerlerinin özellikle hafif erkek infertilitesi nedeniyle İÜİ yapılan hastalarda klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını istatistiksel olarak belirgin

artırdığı görülmektedir. Açıklanamayan infertil grubunda ise morfolojik incelemenin gebeliği öngörmede tek başına etkili kullanılabılır bir parametre olmadığı anlaşılmaktadır.

6. SONUÇ

Bu retrospektif çalışmada yapılan İÜİ tedavilerinde sperm morfolojisinin sadece düşük doz gonadotropin ile ovaryen stimülasyonun yapıldığı hafif erkek ve açıklanamayan subfertil çiftlerden oluşan homojen bir popülasyonda gebelik hızı başta olmak üzere tedavi başarısına etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kriterlerine uyan ve açıklanamayan subfertilite (n: 337) veya hafif erkek subfertilitesi (n: 75) tanısı alan 412 hastaya uygulanan toplam 530 KOH/İÜİ siklusunun sonuçları değerlendirilip aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

1. Tüm popülasyonda tedavi sonrası klinik gebelik olan sikluslar ile olmayan sikluslar ve canlı doğum olan ile olmayan sikluslar arasında kadın yaşı, infertilite süresi, infertilite tipi (primer veya sekonder), ovulasyon indüksiyonunda stimülasyon süresi, hCG gününde elde edilen ≥ 16 mm dominant folikül sayısı, total gonadotropin dozu, açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

2. Tüm popülasyonun (açıklanamayan + hafif erkek faktörü) siklus başına verilerine göre, klinik gebelik olan ve olmayan sikluslar incelendiğinde bazal ve yıkama sonrası sperm sayısı, bazal ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bazal ve yıkama sonrası sperm morfolojileri klinik gebelik olan siklularda istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla, $p = 0.03$, $p = 0,002$).

3. Tüm popülasyonun canlı doğum olan ve olmayan siklusları incelendiğinde bazal ve yıkama sonrası sperm sayısı, bazal ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı ve bazal sperm morfolojisi arasında istatistiksel fark

saptanmamıştır ($p > 0,05$). Yıkama sonrası sperm morfolojisi canlı doğum olan sikluslarda istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,03$).

4. Açıklanamayan infertil 337 hastaya toplam 442 İÜİ siklusu uygulanmıştır. Bu hasta grubunda siklus başına verilere göre, klinik gebelik olan ve olmayan sikluslar incelendiğinde bazal ve yıkama sonrası sperm sayısı, bazal ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı ve bazal sperm morfolojisi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Yıkama sonrası sperm morfolojisi klinik gebelik olan grupta istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,047$). Canlı doğum olan ve olmayan sikluslar incelendiğinde bazal ve yıkama sonrası sperm sayısı, bazal ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı, bazal ve yıkama sonrası sperm morfolojisi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

5. Hafif erkek faktör nedeniyle infertil 75 hastaya toplam 88 İÜİ siklusu uygulanmıştır. Bu hasta grubunda siklus başına verilere göre, bazal ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,003$) ile bazal ve yıkama sonrası sperm morfolojileri klinik gebelik olan grupta istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p = 0,02$, $p = 0,001$). Canlı doğum olan ve olmayan sikluslar incelendiğinde bazal sperm morfolojisi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bazal ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı ve yıkama sonrası sperm morfolojisi canlı doğum olan sikluslarda istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

6. Tüm popülasyonda klinik gebeliği tahmin edebilmek için yapılan ROC analizinde yıkama öncesi sperm morfolojisi alt sınırı % 53 sensitivite, % 56

spesifite ile 1,5 olarak bulunmuştur. Klinik gebeliği tahmin edebilmek için yapılan ROC analizinde yıkama sonrası sperm morfolojisi alt sınırı % 51,5 sensitivite, % 62,4 spesifite ile 4,5 olarak bulunmuştur. Canlı doğumu tahmin edebilmek için yapılan ROC analizinde yıkama sonrası sperm morfolojisi alt sınırı % 50,6 sensitivite, % 61,7 spesifite ile 4,5 olarak bulunmuştur.

7. Hafif erkek faktörü olan grupta klinik gebeliği tahmin edebilmek için yapılan ROC analizinde yıkama sonrası sperm morfolojisi alt sınırı % 50 sensitivite, % 90,4 spesifite ile 4,5 olarak bulunmuştur. Canlı doğumu tahmin edebilmek için yapılan ROC analizinde yıkama sonrası sperm morfolojisi alt sınırı % 50 sensitivite, % 89,3 spesifite ile 4,5 olarak bulunmuştur.

8. Tüm popülasyonda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi eşik değeri % 4,5 alındığında > % 4,5 olan grupta klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının istatistik olarak yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p= 0,013$ ve $p= 0,04$).

9. Açıklanamayan infertil hasta popülasyonunda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi eşik değeri % 4,5 alındığında klinik gebelik ve canlı doğum oranları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p> 0,05$). Hafif erkek faktör infertil hastalarda yıkama sonrası normal sperm morfolojisi > % 4,5 olan grupta klinik gebelik ve canlı doğum oranları istatistiksel olarak belirgin yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p= 0,001$ ve $p=0,003$).

7. ÖZET

Bu retrospektif çalışmada açıklanamayan ve hafif erkek subfertil çiftlerde intrauterin inseminasyon tedavisinde sperm morfolojisinin prognoza etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla sadece düşük doz gonadotropin ile ovaryan stimülasyonun yapıldığı toplam 412 çifte ait 530 İÜİ siklusunda sperm morfolojisinin gebelik hızı başta olmak üzere tedavi başarısına etkileri karşılaştırılmıştır.

Total gruptan (açıklanamayan ve hafif erkek faktörü birlikte) elde edilen verilere göre, klinik gebelik olan sikluslarda bazal sperm morfolojisi ($2,4 \pm 2,9$) ve yıkama sonrası sperm morfolojisi ($5,6 \pm 4,7$) istatistiksel olarak yüksek bulunurken canlı doğum olan sikluslarda sadece yıkama sonrası sperm morfolojisi ($5,4 \pm 4,5$) istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Açıklanamayan subfertilitesi olan 337 hastaya yapılan 442 İÜİ siklusunun verileri incelendiğinde, klinik gebelik olan sikluslarda yıkama sonrası sperm morfolojisi ($5,8 \pm 4,7$) istatistiksel olarak yüksek bulunurken canlı doğum olan sikluslarda fark saptanmamıştır. Hafif erkek faktör nedeniyle subfertilitesi olan 75 hastaya uygulanan 88 İÜİ tedavisi verileri incelendiğinde, klinik gebelik olan sikluslarda bazal ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı ile bazal ve yıkama sonrası sperm morfolojisi istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Aynı grup hastada canlı doğum olan sikluslarda bazal ve yıkama sonrası total progresif motil sperm sayısı ve yıkama sonrası sperm morfolojisi istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Klinik gebeliği ve canlı doğumu tahmin edebilmek için yapılan ROC analizinde hem tüm popülasyonda hem de hafif erkek subfertilitesi olan grupta yıkama sonrası normal sperm morfolojisi için eşik değer % 4,5 olarak hesaplanmıştır. Normal sperm morfolojisi % 4,5 olarak alındığında özellikle hafif erkek subfertilitesi olan grup olmak üzere tüm popülasyonda gebelik oranlarının ve canlı doğum oranlarının istatistiksel olarak arttığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda gonadotropinler kullanılarak yapılan KOH/ İÜİ sikluslarında yıkama sonrası normal sperm morfolojisi için % 4,5 olan eşik değerin gebeliğin tahmininde önemli bir parametre olduğu gsterilmiştir.

8. SUMMARY

In this retrospective study, the impact of sperm morphology on prognosis in the intrauterine insemination treatment devoted to couples suffering from unexplained and mild male subfertility has been evaluated. To this end, the impact of sperm morphology on the treatment success and especially on the pregnancy rate has been compared in 530 IUI cycles belonging to a total of 412 couples where ovarian stimulation has been made with only a low dose of gonadotropin.

According to the data obtained from the total group (the unexplained and mild male factor considered together) while the basal sperm morphology ($2,4 \pm 2.9$) and the after washing sperm morphology (5.6 ± 4.7) have been found statistically high in cycles consisting of clinical pregnancies, only the after washing sperm morphology (5.4 ± 4.5) has been found statistically high in cycles with live birth ($p < 0.05$). When we examine the data of 442 IUI cycles made to 337 patients having unexplained subfertility, while the after washing sperm morphology (5.8 ± 4.7) has been found statistically high in cycles consisting of clinical pregnancy, no difference has been detected in cycles with live birth. As we examine the data of 88 IUI treatment applied to 75 patients having subfertility due to mild male factor, in cycles with clinical pregnancy the basal and after washing total progressive motile sperm number and the basal and after washing sperm morphology have been found statistically high. In the same group of patients, in cycles with live birth, the basal and after washing total progressive motile sperm number and the after washing sperm morphology have been found statistically high ($p < 0,05$).

In the ROC analysis made for the prediction of clinical pregnancy and live birth, the threshold value for after washing normal sperm morphology in the total population as well as in the group having mild male subfertility has been calculated as 4.5 %. When the normal sperm morphology is taken as 4.5 %, it is determined that pregnancy ratios and live birth ratios statistically increase in the whole population and especially in the group having mild male subfertility.

As a result of this study, it has been shown that in COH/IUI cycles made by using gonadotropins, the threshold value of 4.5 % for the after washing normal sperm morphology is an important parameter in the prognosis of pregnancy.

9. KAYNAKLAR

1. Brinsden P, Marcus SF. An overview of intrauterine insemination (Chapter 1). In Meniru G, ed. A handbook of intrauterine insemination. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2003; pp. 1-9.
2. Tijani HA, Bhattacharya S. The role of intrauterine insemination in male infertility. *Human Fertility*. 2010; 13(4): 226–232
3. Cohen MR. Intrauterine insemination *Int J Fertil* 1962; 7; 235- 240
4. ESHRE Capri workshop group. Intrauterine Insemination. *Hum. Reprod*. 2009; 15; 265-277
5. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*. 8nd edition. 2011.
6. Gautam N. Allahbadia, Rubina Merchant. Intrauterine insemination as a treatment option in resource limited medical settings (Chapter 5). *Intrauterine insemination*. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical publishers LTD; 2014; pp. 44
7. Dinelli L, Courbiere B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, Grillo JM, Paulmyer-Lacroix O. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles.
8. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 74–81.
9. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Korucuoglu U, Karabacak O. Factors affecting live birth rate in intrauterine insemination cycles with recombinant gonadotrophin stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2008 Aug; 17(2):199-206.

10. Kevin Coetzee, Thinus F.Kruger, Carl J.Lombard. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. Human Reproduction Update 1998, Vol. 4, No. 1 pp. 73–82.
11. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril. 1988 Jan; 49(1):112-7
12. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th. Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
13. J. Van Waart, T.F. Kruger, C.J. Lombard, W. Ombelet. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. Human Reproduction Update, Vol. 7, No. 5 pp. 495–500, 2001.
14. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. Fertility and Sterility, 71 (1999), pp. 684–689.
15. Grigoriou, O., Pantos, K., Makrakis, E., Hassiakos, D., Konidakis, S., Creatsas, G. Impact of isolated teratozoospermia on the outcome of intrauterine insemination. Fertil. Steril. 2005; 83, 773–775.
16. Makkar, G, Ng, E.H, Yeung, W.S., Ho, P.C., 2003. Prognostic factors for successful outcome in patients undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. Hong Kong Med. J. 9, 341–345
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertility and Sterility_ Vol. 90, Suppl 3, 2008.
18. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril 1996; 65: 503

19. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reproductive BioMedicine Online*. 2012; 24: 591-602.
20. Kim HH, Hornstein MD (1997) Unexplained infertility: defining the problem and understanding study design. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 8: 487–499
21. Smith S, Pfeifer SM, Collins CA. Diagnosis and Management female infertility. *Jama*; 2003;290
22. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al (1993) WHO manual for the standardized investigation of the infertile couple Cambridge University Press, Cambridge, UK
23. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B (1993) Recommendations of the ESHRE workshop on ‘unexplained infertility’. Anacapri, August 28–9, 1992. *Hum Reprod* 8: 977–980
24. ESHRE Capri Workshop (1996) Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum Reprod* 11: 1775–1807
25. Crosignani PG, Rubin BL (2000) Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 15: 723–732
26. Hull MGR, Savage PE, Bromham DR (1982) Prognostic value of the postcoital test: prospective study based on time-specific conception rates. *Br J Obstet Gynaecol* 89: 299–305
27. Hall LL, Montgomery Rice V (1995) Ovulation predictors and postcoital testing. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 6: 179–197
28. Cohlen BJ, Velde ER te, Habbema JDF (1998) Postcoital test should be performed as routine infertility test. *Br Med J* 318:1008
29. Griffith CS, Grimes DA (1990) The validity of the postcoital test. *Am J Obstet Gynecol* 162: 615–620

30. Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJNC (1995) When is the postcoital test normal: a critical appraisal. *Hum Reprod* 10: 1711–1714
31. Oei SG, Helmerhorst FM, Kitty WM, Bloemenkamp FAMH, Meerpel DEM, Keirse MJNC (1998) Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *BMJ* 317: 502–505
32. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet* (2003) 267:177–188
33. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM (1985) Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J* 14; 291: 1693–1697
34. Bhattacharya S¹, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Aug 7;337:a716. doi: 10.1136/bmj.a716.
35. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD001838.
36. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD000057.
37. Mahani IM¹, Afnan M. The pregnancy rates with intrauterine insemination (IUI) in superovulated cycles employing different protocols (clomiphene citrate (CC), human menopausal gonadotropin (HMG) and HMG+CC in natural ovulatory cycle. *J Pak Med Assoc*. 2004 Oct;54(10):503-5.

38. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997 Sep;12(9):1865-72.
39. Guzick DS¹, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):207-13.
40. Çelik Ö. Yardımcı üreme teknikleri temel klinik ve embriyolojik uygulamalar. Adana Nobel Kitabevi. 2011; pp 13-30.
41. Speroff L, Fritz MA. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite (Türkçe baskı). 8. Baskı. 2011; pp. 1249-1292.
42. Lt Col Pankaj Talwar. Development of Gonads and Germ cells (Chapter 1). *Manual of Assisted Reproductive Technologies & Clinical Embryology.* New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical publishers LTD; 2012; pp 3-14
43. Smith LB, Walker WH. The regulation of spermatogenesis by androgens. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 Mar 2. pii: S1084-9521(14)00024-X
44. Tsai MY, Yeh SD, Wang RS, Yeh S, Zhang C, Lin HY, et al. Differential Effects of spermatogenesis and fertility in mice lacking androgen receptor in individual testis cells *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:18975–80
45. Gautam N, Allahbadia, Rubina Merchant. Spermatogenesis, sperm maturation and Sperm- Oocyte interaction in Humans (Chapter 2). *Intrauterin insemination.* New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical publishers LTD; 2014; pp. 13-25.
46. David W Hale. Mammalian spermatogenesis. *Advances in Genome Biology.* 1996; volume4: pp. 249-304
47. Schlegel PN, Hardy MP, Goldstein M. Male Reproductive Physiology. In: Alan J. Wein, Louis R Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W Partin, Craig A. Peters. *Campbell- Walsh Urology.* 9th edition Vol. 1: saunders Elsevier 2007: 581-600.

48. Çelik Ö. Yardımcı üreme teknikleri temel klinik ve embriyolojik uygulamalar. Adana Nobel Kitabevi. 2011; pp 57-63.
49. Lt Col Pankaj Talwar. Gametogenesis and microscopic structure of gametes and early embryo (Chapter 6).Manual of Assisted Reproductive Technologies & Clinical Embryology. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical publishers LTD; 2012; pp 58-73.
50. World Health Organization. WHO manual for the standardised investigation and diagnosis of the infertile couple.. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
51. Padova G, Tita P, Briguglia G, Giuffrida D. Influence of abstinence length on ejaculate characteristics. Acta Eur Fertil 1988;19:29–31
52. Pellestor F, Girardet A, Andreo B. Effect of long abstinence periods on human sperm quality. Int J Fertil Menopausal Stud 1994;39:278–82
53. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. Textbook of assisted reproductive techniques. Volume1 (fourth edition). Evaluation of sperm (Chapter 4). Informa healthcare.2012: pp 48-66.
54. Gonzales GF, Kortebani G, Mazzolli AB. Hyperviscosity and hypofunction of the seminal vesicles. Arch Androl. 1999;30(1):63-8.
55. Maettner R, Sterzik K, Isachenko V, Strehler E, Rahimi G, Alabart JL, Sanchez R, Mallmann P, Isachenko E. Quality of human spermatozoa: relationship between high-magnification sperm morphology and DNA integrity. Andrologia. 2014, 46, 547–555.
56. Bungum M, Humaidan P, Axmon A, Spano M, Bungum L, Erenpreiss J, Giwercman A (2007) Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. Hum Reprod. 22:174–179.
57. Kruger,T.F.,Menkveld, R.,Stander, F.S.H. Et al.(1986)Sperm Morphologic features as a prognostic factor in invitro fertilization. Fertil.Steril. 46,1118±1123.

58. Ombelet W¹, Bosmans E, Janssen M, Cox A, Vlasselaer J, Gyselaers W, Vandeput H, Gielen J, Pollet H, Maes M, Steeno O, Kruger T. Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Hum Reprod.* 1997 May;12(5):987-93.
59. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1388-93.
60. Menkveld R¹, Wong WY, Lombard CJ, Wetzels AM, Thomas CM, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. *Hum Reprod.* 2001 Jun;16(6):1165-71.
61. Lee RKK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *international journal of andrology*, 2002;25:277–280
62. Sun Y, Li B, Fan LQ, Zhu WB, Chen XJ, Feng JH, Yang CL, Zhang YH. Does sperm morphology affect the outcome of intrauterine insemination in patients with normal sperm concentration and motility? *Andrologia.* 2012 ; 44(5):299-304
63. Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E, Cox A, Jacobs P, Janssen M, Nijs M. Semen quality and intrauterine insemination. *RBM Online.* 2014;Vol 7. No 4. 485–492.
64. Godwin I. Meniru. *Cambridge Guide to Infertility Management and Assisted Reproduction.* Cambridge University Press; 2001.
65. Sacks PC, Simon JA. Infectious complications of intrauterine insemination: a case report and literature review. *Int J Fertil.* 1991 Nov-Dec;36(6):331-9.
66. Smith, Y. R, Hurd, W. W, Menge, A. C. et al. (1992). Allergic reactions to penicillin during in vitro fertilization and intrauterine insemination. *Fertility and Sterility* 58, 847–9.

67. Sonenthal, K. R., McKnight, T., Shaughnessy, M. A. et al. (1991). Anaphylaxis during intrauterine insemination secondary to bovine serum albumin. *Fertility and Sterility* 56, 1188–91.
68. Ombelet, W., Puttemans, P. & Bosmans, E. (1995). Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Human Reproduction* 10 (Suppl. 1),90–102.
69. Rossing MA, Weiss NS. Ovarian tumours in a cohort of infertile women. *New England Journal of Medicine* 1994;331:771–6.
70. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 U.S. case controlled studies. *American Journal of Epidemiology* 1992;136:1184–203.
71. Karuppaswamy J¹, Smedley M, Carter L. Intra-uterine insemination: pregnancy rate in relation to number, size of pre-ovulatory follicles and day of insemination. *J Indian Med Assoc.* 2009 Mar;107(3):141-3, 147.
72. Dodson WC, Haney AF (1991) Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 55:457–467.
73. Saleh A, Tan SL, Biljan M.M, Tulandi T.A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2000 Sep;74(3):509-11.
74. Silverberg, K.M., Johnson, J.V., Olive, D.L.et al. A prospective randomised trial comparing two different intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil. Steril.* .(1992) : 57, 357–361.
75. Deary AJ, Seaton JEV, Prentice A, Morton NC, Booth AK, Smith SK. Single versus double insemination: a retrospective audit of pregnancy rates with two treatment protocols in donor insemination. *Human Reproduction.* 1997: vol.12 no.7 pp.1494–1496.

76. Huang FJ, Chang SY, Chang JC, Kung FT, Wu JF, Tsai MY. Timed intercourse after intrauterine insemination for treatment of infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Oct;80(2):257-61.
77. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD004507.
78. Belloc S¹, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, De Mouzon J, Hazout A, Ménéz Y. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online.* 2008 Sep;17(3):392-7.
79. Tsafrir A, Simon A, Margalioth EJ, Laufer N. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age - ovulation induction and IUI, or IVF? *Reprod Biomed Online.* 2009;19 Suppl 4:4334.
80. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility- a systematic review. *Reproductive BioMedicine Online* (2014) 28, 300– 309.
81. Burr RW¹, Siegberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Matthews CD. The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 1996 Jan;65(1):127-32.
82. Wainer R¹, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, Gombault M, Selva J. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2004 Sep;19(9):2060-5.
83. Ombelet W¹, Vandeput H, Van de Putte G, Cox A, Janssen M, Jacobs P, Bosmans E, Steeno O, Kruger T. Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod.* 1997 Jul;12(7):1458-63.

84. Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E, Cox A, Jacobs P, Janssen M, Nijs M. Semen quality and intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*.2003 Oct-Nov;7(4):485-92.
85. Demir B, Dilbaz B, Cinar O, Karadag B, Tasci Y, Kocak M, Dilbaz S, Goktolga U. Factors affecting pregnancy outcome of intrauterine insemination cycles in couples with favourable female characteristics. *J Obstet Gynaecol*. 2011 Jul;31(5):420-3.
86. Hauser R¹, Yogev L, Botchan A, Lessing JB, Paz G, Yavetz H. Intrauterine insemination in male factor subfertility: significance of sperm motility and morphology assessed by strict criteria. *Andrologia*. 2001 Jan;33(1):13-7.
87. Nikbakht R, Saharkhiz N. The Influence of Sperm Morphology, Total Motile Sperm Count of Semen and the Number of Motile Sperm Inseminated in Sperm Samples on the Success of Intrauterine Insemination. *Int J Fertil Steril*. 2011; 5(3): 168-173.
88. Ombelet W¹, Vandeput H, Van de Putte G, Cox A, Janssen M, Jacobs P, Bosmans E, Steeno O, Kruger. Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod*. 1997 Jul;12(7):1458-63.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Mehmet Seçkin

Soyadı: Özışık

Doğum Yeri ve Tarihi: Balıkesir/ Merkez – 07.04.1985

Eğitimi:

2009- 2014: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / Ankara

2003-2009: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Doktorluğu /Ankara

1996-2003: Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi / Balıkesir

1991-1996: SEKA 100. Yıl İlkokulu / Balıkesir

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

TJOD (Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği)

Bilimsel Etkinlikler ve Sempozyumlar:

1. 12. Jinekolojik Onkoloji Kongresi (2010)
2. 4. Jinekolojik Endoskopi Derneği kongresi ve AAGL 5. Uluslararası Minimal İnvazif Jinekoloji Kongresi (2011)
3. II. Ürojinekoloji’ de Güncel Yaklaşımlar ve Cerrahi Uygulamalar Kursu (2013)
4. İnfertil Olgulara Yaklaşım Kursu (2014)

Bildiri Özetleri:

1. İVF ile Elde Edilen Embriyolarda Dondurma Tekniği Olarak Slow Freezing ve Vitrifikasyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Seyhan Gümüşlü, Deniz Ercan, Yüksel Oğuz, Erhan Demirdağ, **M. Seçkin Özışık**, Mesut Öktem, Nuray Bozkurt, Onur Karabacak, Mehmet Erdem, Ahmet Erdem. 10.Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi (2012)-Sözlü Sunum.