

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

80995


ERKEK İNFERTİLİTESİNDE  
ARTİFİSYEL HOMOLOG İNSEMINASYON

TÜRKİYE  
BİLİMSEL VE TEKNİK  
ARAŞTIRMA KURUMU  
KÜTÜPHANESİ

(Uzmanlık Tezi)

80995

Dr. Erkan Merder



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1985

Bağcı, Ekim 1985

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	
GİRİŞ-----	1
GENEL BİLGİLER-----	2
MATERYAL VE METOD-----	23
BULGULAR-----	33
TARTIŞMA-----	39
SONUÇ-----	64
ÖZET-----	65
KAYNAKLAR-----	66

## Ö N S Ö Z

Üroloji Bilim Dalının temellerini öğreten, gerek bilimsel araştırma, gerekse pratik uygulamalarda bana yol gösteren değerli öğretim üyeleri Prof.Dr.Sedat Tellalođlu, Doç.Dr.Fevzi Macit, Doç.Dr.Cavit Özsoy, Doç.Dr.Necdet Aras ve Op.Dr.Haluk Ander'e teşekkürü borç bilirim.

## G İ R İ Ő

İnsanların çocuk sahibi olma ve neslini devam ettirme arzusu insanlığın tarihi kadar eskidir. Çocuk toplumun sosyal yapısı ve geleneklerine göre ailenin devamında ve neslin korunmasında önemli bir faktör olarak görölmektedir. Bu nedenle dünyada ve ölkemizde infertilite sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkmakta ve ciddi sonuçlar doğurmaktadır.

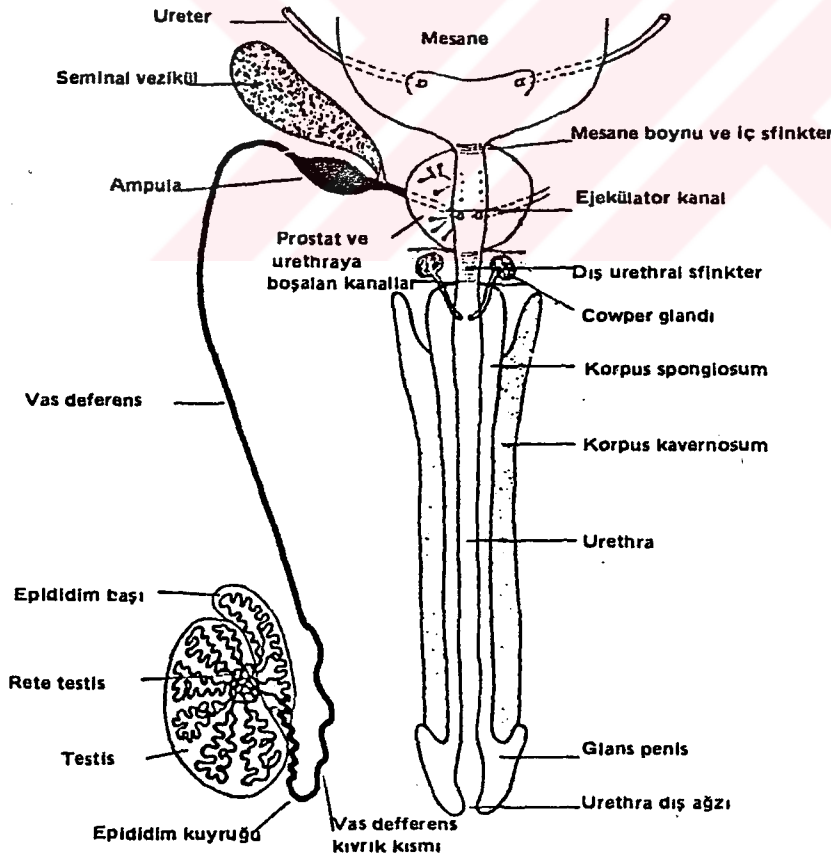
Günümüzde infertilite sebeplerinin yaklaşık % 40'ının erkeğe, % 40'ının kadına ve % 20'sinin her ikisine birden ait olduğu düşünölmektedir(1,68,69,70). Evli çiftlerin yaklaşık % 10-15'i infertildir(70). İnfertil çiftlerin % 10-30'unda tüm araştırmalardan sonra bile belirgin bir infertilite sebebi tesbit edilememektedir(2). Bu nokta göz önüne alındığında teşhis ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen infertilite konusunun hâlâ bir çok yönü ile çözüm beklemekte olduğu açıktır.

Biz bu çalışma ile kliniğimize başvuran infertil çiftleri, infertilite açısından tüm yönleriyle inceledik. Etiyolojisi saptanan olgularda ve bazı idiyopatik infertilite vakalarında gerekli medikal veya cerrahi tedavileri uyguladık. Bu tedavilere rağmen spermiogram bulguları yeterince düzelmeyen ve gebelik elde edilemeyen vakalarda semen bozukluklarını invitro olarak düzeltip, artifisyel homolog (husband) inseminasyon (AIH) yöntemini uygulayarak, infertilite problemine bir çözüm aradık.

## GENEL BİLGİLER

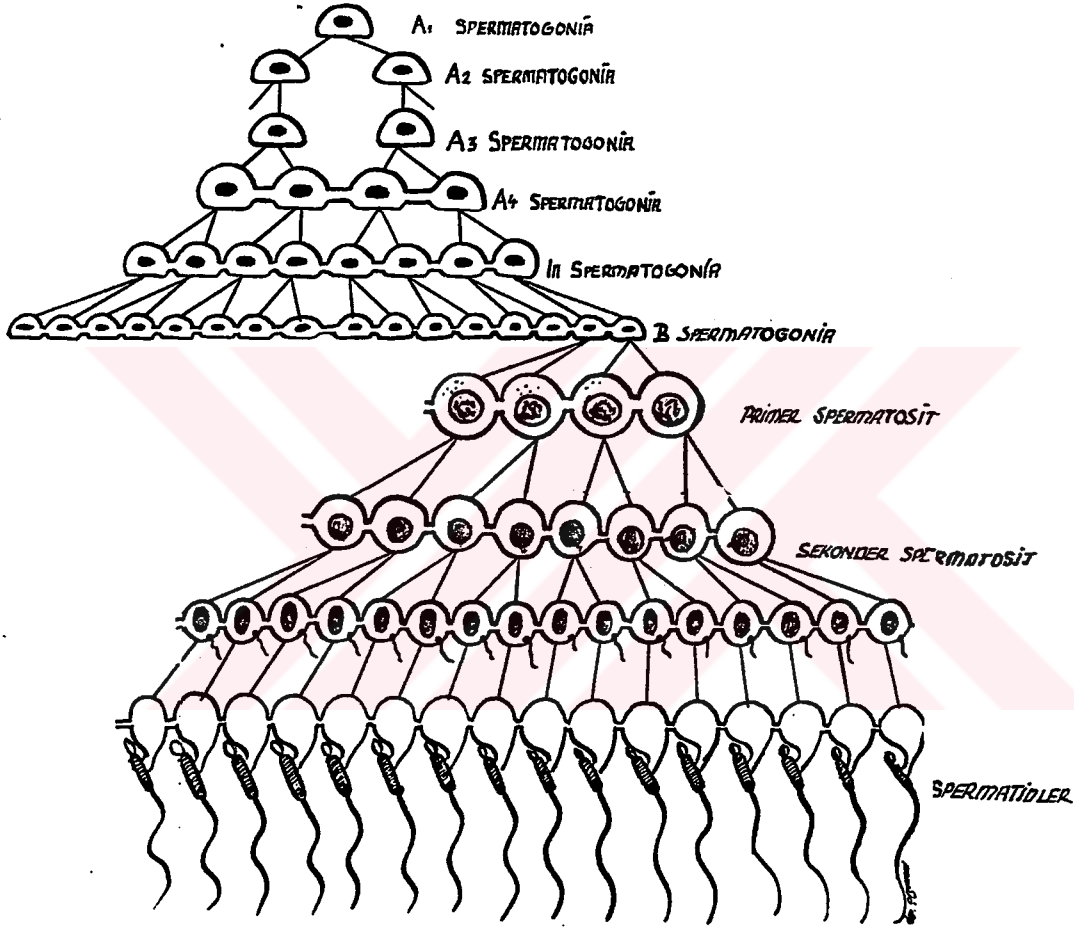
### ERKEK ÜREME SİSTEMİNİN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Erkek üreme sistemi testis, epididim, vas deferens, vesikülâ seminalis, prostat, Cowper glandları, ürethra ve penisten ibaret organlardan oluşmaktadır (Şekil 1).



ŞEKİL 1- Erkek üreme sisteminin şematik yapısı(3)

Testisin spermatogenetik ve endokrin olmak üzere iki ayrı fonksiyonu vardır. Testisin spermatogenetik fonksiyonu sonucunda immatür germ hücreleri olgun spermatozoa şekline dönüşür. Bu olaya spermatogenezis denir ve bu olay seminifer tubulus içinde gelişir. Spermatogenezis şematik olarak Şekil 2'de gösterilmiştir.

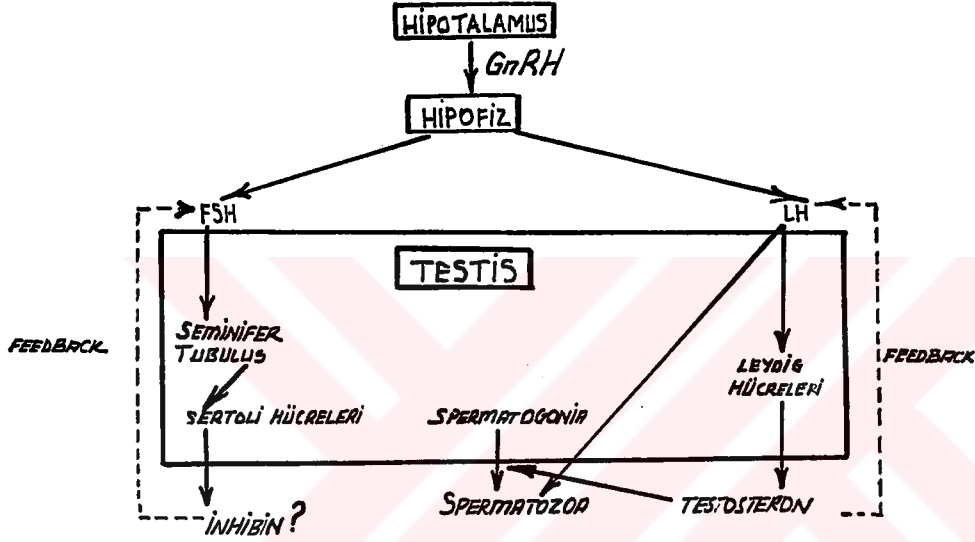


ŞEKİL 2- Şematik spermatogenezis(4,73)

Spermatogonia mitoz ile çoğalan püberte sonrası germ hücresidir. Spermatogonia B mitotik bölünmeler ile primer spermatositleri, primer spermatositler ise meiosis bölünme ile sekonder spermatositleri meydana getirir ve bu bölünme ile kromozom sayısı diploid halden haploid hale geçer. Sekonder spermatositler de bölünerek spermatidleri meydana getirir. Spermatidler bölünmezler ve bir takım değişikliklere uğrayarak spermatozoaları meydana getirirler(71). Spermatidlerden

bir takım değişikliklerle spermatozoaların meydana gelmesine spermiogenesis denir.

Testisin fonksiyonları Folikül Stimulan Hormon (FSH) ve Luteinizan Hormon (LH) ile düzenlenmektedir. Hipotalamus-taki merkezler tarafından uyarılarak Gonadotropin Releasing Hormon aracılığı ile hipofiz ön lobunda yapılan bu hormonlarla, testis arasındaki ilişki Şekil 3'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 3- Erkek üreme fonksiyonunun hormonal regülasyonu(5,72)

Testiküler spermler fertilizasyon yeteneğine sahip değildir. Bu spermlerin fertilizasyon yetenekleri proksimal epididimden distal epididime doğru ilerledikçe artar(71). Epididimlerin fonksiyonu spermatozoaların transportunu, matürasyonunu ve depolamasını sağlamaktır. Epididimlerdeki transport seminifer tubulus ve tunica albuginea'nın kontraksiyonları, efferent duktuslardaki stereocilia aktivasyonu ve epididimal duktustaki ritmik, aktif, düz kas kontraksiyonları ile olmaktadır. Epididimlerin sıvı ve partikül absorbe edebilme, glycerylphosphorylcholine, glycoproteinler, karnitin ve steroidler gibi çeşitli bileşimleri epididim lümeni içerisinde konsantre ve sekrete edebilme fonksiyonu mevcuttur. Bu bileşimlerin sperm matürasyonundaki rolleri henüz tam anlamıyla açık-

lanamamıştır(74). Fertilizasyon yeteneğini kazanan spermatozoalar ejakülasyon ile erkek genital sisteminden kadın genital sistemine boşaltılır. Ejakülasyon esnasında periürethral glandlardan, prostattan, vesiküla seminalislerden gelen sekresyonlar, vas deferens ve ampulla kısmından gelen spermler, posterior ürethrada toplanır. Mesane boynundaki iç sfinkter kapanır, eksternal ürethral sfinkter gevşer, perineal ve bulbo-ürethral adaleler kasılarak ejakulat meua üriner eksternden dışa atılır.

## ERKEKTE İNFERTİLİTE SEBEPLERİ(6)

### I. Testiküler infertilite sebepleri

#### A. Primer testiküler yetersizlik

##### 1- Genetik anomaliler

- a) Sertoli cell only sendromu
- b) Matürasyon arresti
- c) Spermatozoalardaki yapısal bozukluklar

##### 2- Kromozomal anomaliler

- a) Klinifelter sendromu
- b) İlave Y kromozomu ve Y kromozom anomalileri
- c) Noonans sendromu (erkek turner sendromu)
- d) Otozomal anomaliler ve translokasyonlar

##### 3- Gelişim anomalileri

- a) Konjenital anorşizm
- b) Kriptorşidizm
- c) Genital ve ürethral anomaliler

##### 4- Andojenizasyon bozukluğu

- a) Androjen sentezinin bozukluğu
- b) Androjen kullanımının bozukluğu

##### 5- Akiz primer testiküler yetersizlik

#### B. Sekonder testiküler yetersizlik

- 1- Hipotalamik bozukluk
- 2- Hipofizer bozukluk

## II. Ekstratestiküler infertilite sebepleri

### A. İnfeksiyonlar

- 1- Gonore
- 2- Tüberküloz
- 3- Kabakulak
- 4- Viral infeksiyonlar
- 5- T-Mykoplasma infeksiyonları
- 6- Trichomonas vaginalis
- 7- Candida albicans
- 8- Reiter sendromu

### B. Stress, emosyonel faktörler ve empotans

### C. Radyasyon

### D. İlaçlar

### E. Ejekülasyon problemleri

- 1- Anorgazm
- 2- Retrograd ejakülasyon

### F. Varikosel

### G. Obstrüktif azospermi

### H. İmmünolojik sebepler

### I. İdiopatik

## KADINDA İNFERTİLİTE SEBEPLERİ(7)

### 1- Genel infertilite sebepleri

- a) Beslenme bozuklukları
- b) Ciddi anemiler
- c) Anksiyete, korku.

### 2- Gelişimle ilgili infertilite sebepleri

- a) Uterus yokluğu, hipoplazisi
- b) Uterus anomalileri
- c) Gonadal disgeneziler

### 3- Endokrin infertilite sebepleri

- a) Hipofizer yetersizlikler
- b) Adrenal hiperplazi
- c) Tiroid bozuklukları
- d) Over yetersizlikleri
- e) Polikistik hastalık

### 4- Genital hastalıklar, pelvik inflamasyon

- a) Tubal obstrüksiyonlar
- b) Endometriosis
- c) Myomata ve polipler
- d) Cervicitis
- e) Vaginitis

Yukarıda görüldüğü gibi erkek ve kadında infertilite sebepleri çeşitlidir. Bu sebepler arasında bazıları kolaylıkla teşhis ve tedavi edilebilir, ancak infertilite polikliniklerinde çalışan hekimlerin sıklıkla rastladığı gibi pek çoğunda kesin nedeni bulmak ve bir kısmında da (kromozom anomalileri gibi) tedavi edebilmek mümkün değildir.

Bu araştırma kapsamında bütün infertilite nedenleri hakkında geniş bilgi vermek yerine, artifisyel homolog inseminasyonun temel indikasyonlarına teşkil eden, semen bozuklukları, retrograd ejakülasyon, obstrüktif azospermi ve immüno-lojik infertilite hakkında bilgi vermekle yetinilmiştir.

#### SEMEN BOZUKLUKLARI

Erkek infertilitesinde en önemli faktör çeşitli nedenlerle meydana gelen semen bozukluklarıdır. Semen bozuklukları içerisinde en sıklıkla gördüğümüz sperm sayısı ve motilitesindeki azlıktır. Seminal plasmanın normal konsantrasyondan daha az spermatozoa ihtiva etmesine oligozoospermi denir. Oligozoospermi sınırı için çeşitli yazarlar 10-60 milyon sperm/ml arasında değerler bildirmektedirler(29). Biz pratik olarak oligozoospermi sınırını 30 milyon sperm/ml olarak kabul etmekteyiz.

Spermatozoaların fertilizasyon yetenekleri, progressif motiliteleri ile orantılıdır. İnfertil kişilerde sperm motilitesindeki azlıklar sperm konsantrasyon azlıklarından daha sıklıkla görülmektedir. Sperm motilitesindeki azlığa asthenozoospermi denir. Spermlerin % 40'ından azı progressif motilite gösteriyorsa bu semeni asthenozoospermik olarak kabul etmekteyiz.

Semen bozukluğu bulunan infertil şahıslarda genellikle oligozoospermi ve asthenozoospermi bir arada bulunmakta ve

uygulanan medikal tedavi ile bu bozukluklar her zaman ve yeterince düzeltilenmemektedir.

Asthenozoospermisi olanlarda semen in vitro olarak düzeltililebilir. Bu amaçla semene kaffein ve kallikrein ilave edilebilir. Hastalara split ejakülasyon yaptırılarak motilitesi fazla olan ejakülat kısmı ile AIH yapılabilir(29).

Sadece oligozoospermisi bulunan hastalarda sperm konsantrasyonunu arttırmak amacıyla semen santrifüje edilebilir veya split ejakülasyon yaptırılarak, sperm konsantrasyonu yüksek olan ejakülat kısmı ile AIH yapılabilir. Sperm sayısı az olan kişilerde spermlerin vaginal sekresyonla temasının azaltılması, servikal kanalda mümkün mertebe daha fazla sperm bulunması ve bu spermlerin servikal kanalla temas süresinin uzun olmasının sağlanması açısından, AIH'nin servikal cap metodu ile uygulanması düşünülebilir.

Semende ölü ve aglutine olmuş spermlerin bulunması semenin viskozitesini arttırır, spermlerin servikal mukustan penetrasyonuna engel olur. Çeşitli yazarlar bu ölü ve aglutine spermlerin büyük kısmını semenden ayırma amacı ile semeni cam elyafı veya albumin kolonlarından geçirmişlerdir(26,27). Bu yöntem ile motil sperm ve normal yapılı sperm oranında önemli artışlar ve bu semenlerle yaptıkları AIH'lerde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir(29).

Seminal viskozitenin arttığı durumlarda semenin in vitro olarak düzeltilmesi amacıyla hastaya split ejakülasyon yaptırılıp elde edilen ejakülatın ilk kısmı kullanılabilceği gibi, semen bir kaç kez enjektörden geçirilebilir veya semene "Alevaire" gibi mukolitik maddeler ilave edilip, elde edilen semenlerle AIH yapılabilir.

Likefaksiyon süresi uzamış olan kişilerde semene in vitro % 4'lük  $\alpha$  amylase veya preteolitik bir enzim olan  $\alpha$  chymotrypsin (5 mg/ejekülat) ilave edilerek semen bozukluğu düzeltilir ve bu semenle AIH yapılabilir(29).

Seminal volümün az olması, özellikle bir ml'nin altında bulunması halinde, infertilite nedeni, spermlerin servikal kanalla iştirakinin zor olmasına bağlı bulunabilir. Bu kişilerde AIH ile bu sakınca ortadan kaldırılabilir(29).

Oligozoospermisi bulunan ve seminal volümü fazla olan (>5 ml) kişilerde ise split ejakülasyon ile sperm konsantrasyonu yüksek olan semen elde edilebilir. Bu semenle yapılacak olan AIH'ler hastanın fertilizasyon şansını artırır.

#### RETROGRAD EJEKÜLASYON

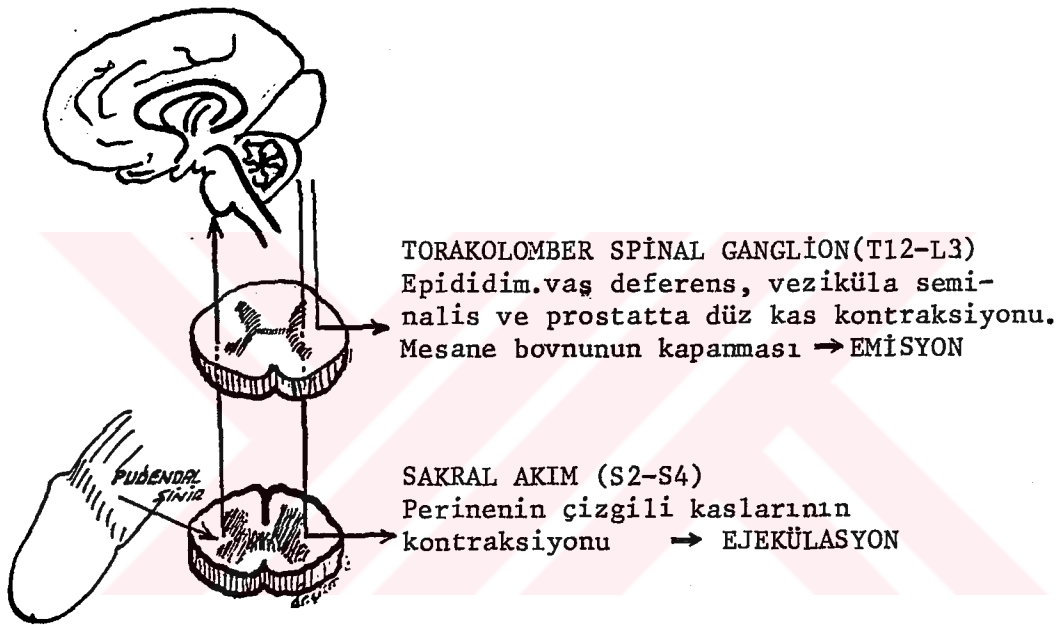
Retrograd ejakülasyon seminal mayininin, posterior ürethradan anterior ürethra yerine mesaneye atılmasıdır.

Genital organlardan gelen afferent stimuluslar pudental sinir yoluyla serebral kortekse ulaşır. Efferent impulslar torakolomber sempatetik (T12-L3) ve sakral parasempatetik (S2-S4) yol boyunca ilerler. Hypogastrik sinir yoluyla gelen torakolomber sempatetik efferent impulslar duktus deferente, cauda epididimisten vas deferensin ampullasına kadar olan kısımda kontraksiyonlara neden olur. Aynı esnada vesiküla seminalis ve prostatta kontraksiyonlar meydana gelir, mesane boynu kapanır. Emisyon esnasında periürethral glandların sekresyonları, prostat ve vesiküla seminalis salgıları, vas deferensin kendisinde ve ampullasındaki spermler, posterior ürethrada depolanır. Ejakülasyon esnasında, S2, S3, S4 ve internal pudental sinir yoluyla olan parasempatetik etki ile bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslarda kontraksiyon meydana gelir. Eksternal ürethral sfinkter gevşer ve ejakülat poste-

rior ürethradan mea üriner eksterne doğru atılır(8,75).

Ereksiyon ve ejakülasyonun başlaması için her zaman afferent yolla uyarının gelmesi şart değildir, psişik uyarı ile de bu mekanizma başlayabilir(8).

Ejakülasyon ve emisyon mekanizması Şekil 4'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 4- Emisyon ve Ejekülasyon mekanizması(8)

Nörojenik veya obstrüktif bir patolojinin bulunması halinde, ejakülasyon esnasında seminal mayii, anterior ürethra yerine daha kolay bir yol olması nedeniyle, arka ürethradan mesaneye atılır.

#### RETROGRAD EJEKÜLASYONDA ETİYOLOJİ(8)

- 1- Mesane boynu ve prostatla ilgili cerrahi girişimler
- 2- Sempatetik nöropati
- 3- İatrojenik

A. Cerrahi

- a) Lomber sempatektomi
- b) Retroperitoneal lenfadenektomi
- c) Aortöiliak cerrahi
- d) Rektal cerrahi

B. Tıbbi

- a) Major trankilizanlar
- b) Antihipertansif ilaçlar

4- İatrojenik olmayan sebepler

A. Diabetes mellitus

B. Medulla spinalis travmaları

5- Sebebi belli olmayanlar

Transürethral prostatektomilerde ve mesane boynunu ilgilendiren girişimlerde, mesane boynunun kapanması engellenmediğinden ve sinir sonuçları harap edildiğinden, lomber sempatektomi ve retroperitoneal lenfadenektomilerde sempatetik sinir iletiminin bozulmasından, aortöiliak ve rektumun abdomino-perineal cerrahilerinde presakral sinir harabiyetine, diabetes mellitusta, mesane boynunun kapanmasını etkileyen sempatetik nöropatiye bağlı olarak retrograd ejakülasyon meydana gelir(8).

### OBSTRÜKTİF AZOSPERMİ

Azospermi obstrüksiyona, retrograd ejakülasyona, nörojenik bozukluklara veya primer testiküler yetersizliğe bağlı olarak meydana gelebilir. Obstrüktif (ekskretuar) azospermi terimi normal testiküler fonksiyonu olan kişilerde, vas deferens ve/veya epididimde stenoz, aplazi veya agenezi bulunan kişiler için kullanılmaktadır. Obstrüktif azospermi sebepleri şu şekilde özetlenebilir(76).

- 1- Vas deferens veya epididimdeki spesifik veya non-spesifik inflamasyonlar
- 2- Vas deferensin vazografi sonucu tıkanması

- 3- Vas deferens veya epididim kısımlarının hipoplazi veya aplazisi
- 4- Bilerek yapılan vasktomiler
- 5- Herniotomi sırasında farkında olmadan vas deferensin bağlanması.

Androloji kliniklerine başvuran hastaların yaklaşık % 3'ünde obstrüktif azospermi tesbit edilmiştir(76).

İnflamasyona bağlı tıkanıklıklar genellikle vas deferensin cauda epididimisle birleştiği yerde görülmektedir. Ancak vas deferensin büyük bir kısmında ve corpus epididimiste de inflamasyona bağlı tıkanıklık görülebilir. Vesikula seminalis ve prostattaki inflamasyonlar (tüberküloz, gonore) ejakülatör kanalda ve periürethral alanda stenoza neden olabilir. İnflamasyon sonucunda hiperemi ödem, epitelial deskuamasyon, plasma eksüdasyonu ve lökosit infiltrasyonu oluşur ve obstrüksiyon meydana gelir.

Vazografi sırasında kullanılan iğnelerin vas deferensdeki manipülasyonları sekonder obstrüksiyona neden olur. Aynı zamanda vazografi için konsantre maddenin verilmesi de obstrüksiyon yapar.

Testis ve duktus efferentler genital kıvrımdan, epididimin korpus ve kaudası, vas deferens ve vesikula seminalis Wolff kanalından gelişir. Bu gelişimdeki bozukluklar üreme sisteminde aplazi ve agenezilerle sonuçlanır. Amelar ve Dubin hastalarının % 2'sinde bilateral vas deferens agenezisi saptanmışlardır(76).

Obstrüktif (ekskretuar) azospermi tesbit edilen ve testis biopsilerinde normal spermatogenez saptanan hastalarda artifisyel spermatosel uygulanabilir. Obstrüktif azospermi nedeniyle skrotal eksplorasyon yapılan vakaların yaklaşık % 28'inde darlık alanının geniş olması veya vas deferens aplazisi

1975'de Wagenknecht hayvan deneyleri ile silikon veya kauçuk gibi alloplastik maddelerden yapılan sperm rezervuarlarının epididimin baş veya kuyruğuna emplante edilebileceğini göstermiştir(14,76). Bu çalışmalardan sonra insanlarda da alloplastik spermatosel uygulamaları yaygınlaşmıştır.

#### İNFERİLİTEDE İMMÜNOLOJİK FAKTÖRLER

Bazı durumlarda spermatozoalara karşı erkeklerde otoimmün, eşinde ise bu spermelere karşı isoimmün reaksiyonlar meydana gelir(84). Lendsteiner ve Metchnikoff birbirlerinden ayrı olarak, bir tür hayvanın sperminin bir başka tür hayvana verilmesi ile o hayvanda spermelere karşı antikor teşekkül ettiğini tespit etmişlerdir(9,77,78). 1909'da Adler domuzlarda, kendi spermine karşı oluşan otoantikorlar tespit etmiştir(77). İnsan spermine veya testis dokusuna karşı serum veya semende hümmoral veya hüccresel otoantikorlar oluşabilir(10,11,77).

Otoantijenlere karşı oluşan tolerans embryonik ve fetal hayat süresince gelişir. Bu süre içerisinde immün sistem ile temas etmemiş maddeler vücut için yabancı olarak değerlendirilir ve bunlara karşı vücut antikor oluşturabilir. Seminal antijenler fetal devrede vücutta bulunmadığından vücut tara-

fından yabancı olarak kabul edilir. Normalde üreme sistemindeki maddelere karşı vücut antikor oluşmasını önleyecek iki mekanizma geliştirmiştir: Birincisi, erkek üreme sisteminin sekresyonlarını genel dolaşımdan ayıran bir bariyer oluşturmaktadır. Buna kan-testis bariyeri denir(10).

Bu bariyer kandaki bazı maddelerin seminifer tubuluslara, antikor gibi bazı maddelerin seminal mayie geçmesine, ayrıca seminal antijenlerin kana geçmesine engel olur. İkinci mekanizma ise semenin immunosüpresyon etki göstermesidir. Sperm ve seminal mayinin periferik kanda, lenfositlerdeki blast transformasyonunu inhibe ederek, seminal maddelere karşı antikor oluşmasını önlediği gösterilmiştir(10). Erkekteki sperm antijenlerine bağlı olarak kadınların serum ve servikal mukusunda da antikorlar görülebilir(70). Otoimmüniteye bağlı infertilite ile ilgili çalışmalar testis dukusu ile aşılınmış hayvanlardaki deneylerle veya infertil kişilerin serumunda spermelere karşı oluşan antikorların tesbitiyle yapılmaktadır(9).

İnsan testisinin otoantijenik ve homoantijenik özellikleri araştırılmış ve spermelere karşı oluşan otoantikorların erkeklerde infertiliteye neden olabileceği kanıtlanmıştır(12, 86). İnfertilite vakalarının % 15-30'unda sebep sperm antikorlarına bağlanmaktadır(70). İnfertilitesi izah edilemeyen şahıslarda fertil şahıslara oranla daha yüksek oranda sperm aglutinasyonu tespit edilmiştir. Bu da hadisenin immünolojik olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır(10,78).

Sperm hücreleri antijenik maddeleri muhtemelen sperm transportu süresince almaktadır. Yapılan araştırmalar ejakülasyonla dışarı atılan spermelere karşı meydana getirilen antiserum, dışa atılmış spermelere karşı kuvvetli pozitif reaksiyon verirken, epididimden alınan spermelere karşı negatif reaksiyon verdiğini göstermiştir(13,86).

Antikorlar ile spermin karışması ejakülasyon sürecine kadar gerçekleşmez, çünkü seminal mayideki IgG ve IgA antikorlarının çoğu prostat sekresyonu ile ejakülata karışır. Sperm aglutinasyon antikorları olan kişilerde ejakulat, ejakülasyondan hemen sonra dilüe edilir, santrifüj ile spermler seminal mayiden ayrılır ve bu semenle AIH yapılırsa gebelik şansı yükselebilir(10,78).

### ARTİFİSYEL HOMOLOG İNSEMINASYON (AIH)

Erkeğin sperminin artifisyel yöntemlerle kendi eşinin vagina, servikal kanal veya uterusu içerisine verilmesine AIH denir.

İnsanda artifisyel inseminasyonun pratik olarak uygulanmasının oldukça yeni olmasına karşın, hayvanlardaki ilk denemeleri çok eski senelere dayanmaktadır. Artifisyel inseminasyon ilk kez 14'üncü yüzyılda atların yetiştirilmesinde başarı ile uygulanmıştır. Jacobi 1700 yılında balık yumurtalarını başarı ile fekonde edebilmiştir. 1780'de İtalyan Spallanzini hayvanlarda artifisyel inseminasyon yapmıştır. Spallanzini'nin çalışması yazılı olarak neşredilen ilk vaka dır. 1790'da John Hunter hypospadiası olan bir hastanın semenini, ejakülasyondan hemen sonra bir enjektörle hastanın karısının vaginasına enjekte etmiştir. John Hunter bu vakada gebelik elde etmiştir(28).

Artifisyel inseminasyonun pratik olarak uygulanması, Marion Sims'in 1866'daki çalışmalarına kadar unutulmuştur. Marion Sims erkeğin semenini, hastanın eşinin uterusu içine enjekte etmiş ve 6 ayrı hastadaki toplam 55 AIH ile başarılı sonuçlar aldığını bildirmiştir(28). Artifisyel inseminasyon Ivanoff'un 1907 ve 1923'deki başarılı hayvan deneyleri sonucunda yeniden popüler olmuştur(28).

1933'de Seguy ve Vimeux, 1939'da Lane-Roberts, 1940'da Cary, 1943'de Green-Armytage, 1942'de Guttmacher AIH ile ilgili kişisel bulgularını ve uygulamalarını neşretmişlerdir(79).

#### AIH'NİN ERKEKTEKİ İNDİKASYONLARI(29,32)

##### 1- Subnormal Semen

- a) Oligozoospermi
- b) Asthenozoospermi
- c) Teratozoospermi
- d) Seminal viskozitenin arttığı, seminal likefaksiyonun geciktiği durumlar
- e) Hypospermi

##### 2- Depolama bozuklukları

- a) Empotans, anejekülasyon ve retrograd ejakülasyon
- b) Prematür ejakülasyon
- c) Erkek genital organlarındaki deformasyonlar (hypospadias, epispadias)

##### 3- Sperm migrasyonundaki bozukluklar (Servikal faktör bozuklukları, normospermiye rağmen postkoital testin negatif olması)

##### 4- Obstrüktif azospermi

##### 5- İmmünolojik infertilite, sebebi açıklanamayan infertilite(30)

##### 6- Dondurulmuş semenlerin sperm bankalarında kullanımında.

Artifisyel homolog inseminasyonun anatomik ve ovulatuvar bozukluklarda, immun reaksiyonlarda, servikal mukus bozukluklarında, normal servikal mukusun anormal postkoital testle birlikte bulunduğu durumlarda, kadınlarda da indikasyonu vardır(30,31).

## AIH'NİN KONTRENDİKASYONLARI (29)

- 1- Gebeliğin medikal veya psişik nedenlerle kontrendike olduğu durumlar,
- 2- Eşler arasındaki uyumsuzlıklarda (Rh uyumsuzlığı)
- 3- Eşlerdeki hereditör hastalıklarda
- 4- Sitostatik veya immünosüpressif tedavi uygulananlarda (AIH uygulamasından bir sene öncesine kadar)
- 5- Eşlerdeki şiddetli sistemik hastalıklarda (Sifiliz, malign hast.)
- 6- Eşlerden birisine radyoterapi uygulanmışsa (AIH uygulamasından 4 ay öncesine kadar)
- 7- Eşlerde akut genital infeksiyon varlığında.

## AIH'NİN TEKNİĞİ

AIH intravaginal, periservikal, intraservikal ve intrauterin olarak uygulanabilir. İnseminasyonda "Servikal Cap" gibi özel aletler kullanılabilir.

### 1- Intravaginal İnseminasyon

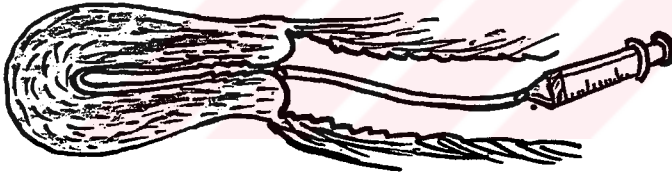
Kadın trendelenburg pozisyonunda yatarken plastik bir sırınga yardımıyla tüm semen intravaginal olarak verilir. Bu yöntemde serviks görülmez. İntravaginal inseminasyonda semenin kalitesinde bir iyileştirme yoktur. Bu yöntem hastanın eşi tarafından rahatlıkla uygulanabilir, ancak vaginaya ve servikse hava vermemeye dikkat edilmelidir. Hasta inseminasyondan sonra yaklaşık 20 dakika trendelenburg pozisyonunda yatalmalıdır(29,80).

### 2- Periservikal ve İntraservikal İnseminasyon

Eğer semendeki bozukluk in vitro olarak düzeltilecek, tedavi edilecek ve bu suretle sperm kalitesi, hareketliliği

artırılacaksa periservikal veya intraservikal inseminasyon tercih edilir. Genellikle bu iki metod bir arada uygulanır. Hasta trendelenburg pozisyonunda yatar. 0,2-0,5 ml semen künt uçlu plastik bir şırınga yardımıyla, servikal kanal dış ağzından 1 cm kadar içeriye yavaşça verilir. Geriye kalan semen ön vaginal fornikse verilir. Hasta trendelenburg pozisyonunda yine yaklaşık 20 dakika yatmalıdır.

Bu yöntemde intraservikal olarak verilen ve burada biriken semen haricindeki büyük bölüm vaginada toplanacak ve vaginal asidite nedeniyle inseminasyondan hemen sonra inaktif olacaktır. Kullanılan spermler genellikle subfertil olduğundan bu nokta gerçekten önemlidir. Ayrıca bu inseminasyon tekniklerinde hasta inseminasyondan sonra yaklaşık 20 dakika yatar pozisyonda kalmalıdır. Bu da zaten yetersiz olan hastane ve kliniklerimizin yükünü daha da artıracaktır(29). Servikal inseminasyon yöntemi Şekil 5'de gösterilmiştir(32).

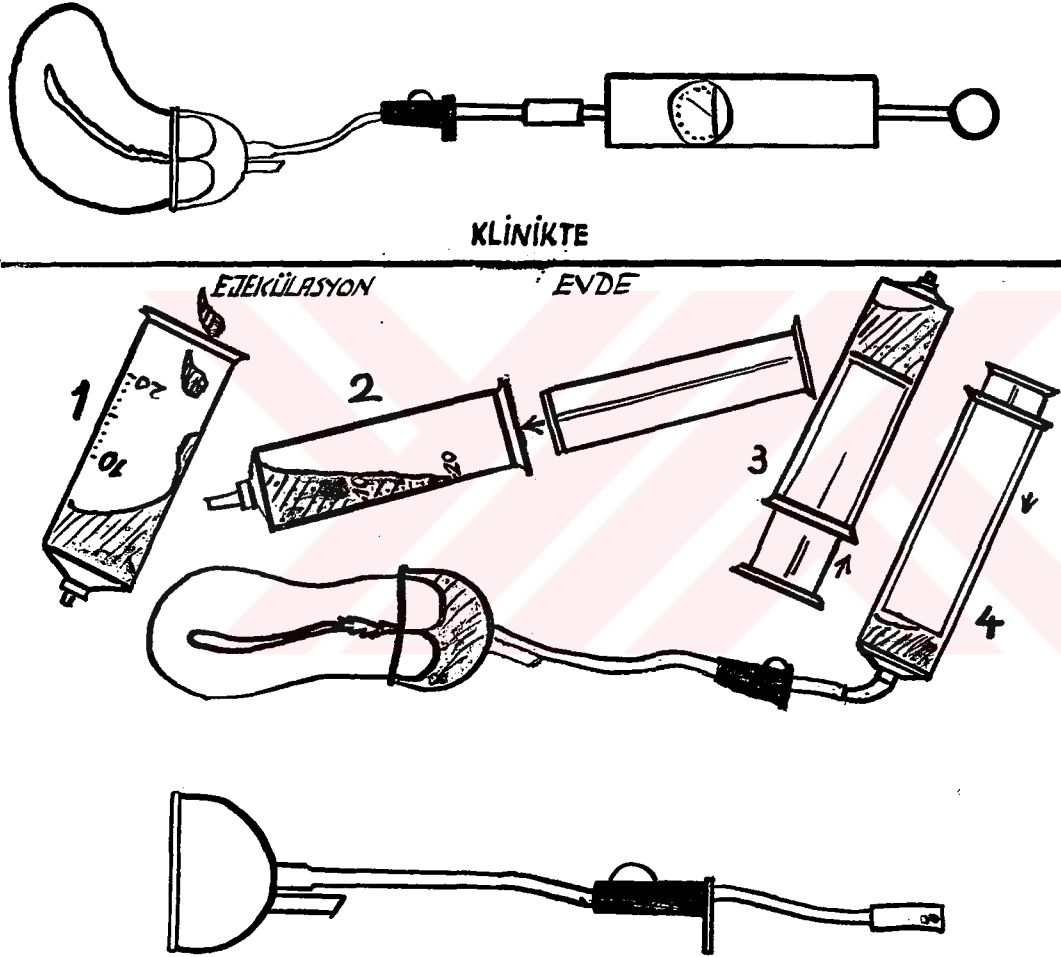


ŞEKİL 5- Servikal inseminasyon

Servikal Cap tekniği bu dezavantajları ortadan kaldırmaktadır. Bu amaçla çeşitli "Servikal Cap"ler geliştirilmiştir. Fikentscher ve Semm'in geliştirdikleri vakumlu servikal cap, semenin serviksle tam temasını sağlar, semeni vagina ortamından tamamen ayırır. Bu cap'in plastik bir başlığı ve açılıp kapanabilen plastik bir tüpü vardır(29,80).

Kadın jinekolojik pozisyonda hazırlanır. Spekulumlarla serviks görünür hale getirilir. Vagina ve serviks alkalen bir solüsyonla yıkanır. Vakum servikal Cap portio vaginalise yer-

leştirilir. Bu sırada cap'in servikse yapışması gözle kontrol edilir. Vakum yapıldıktan hemen sonra cap'in ucundaki klamp hemen kapatılır. Semen şırıngaya çekilir, havası boşaltılır. İçinde semen bulunan şırınga servikal cap'in ucuna takılır ve klamp açılır. Semen yavaşça ve görülmeyecek şekilde verilir. Vakum servikal cap tekniğinin uygulanışı Şekil 6'da gösterilmiştir.



ŞEKİL 6- Vakum servikal cap'in uygulanışı(29,80)

Bu teknikte servikal kanalda negatif basınç olduğundan semen enjekte edildiğinde kendiliğinden servikal kanala ve portio vaginalise doğru gidecektir. Klamp semen verildikten sonra yeniden kapatılır. Spekulum çıkarılır ve hasta masadan

hemen kaldırılır. Cap hastanın üzerinde 8-16 saat kalır. Hastada bu süre sonunda klampı açar ve plastik tüpü çekerek cap'i kolayca, kendi kendine çıkarır.

Bazı erkekler istendiği zaman ejakülasyon yapamaz ve sperm veremez. Bu gibi kişilerde ve inseminasyonu evinde kendisi yapmak isteyenlerde eşlerine muhtemel ovulasyon zamanlarını tesbit ederek doktor tarafından klinikte vakum servikal cap takılır. Erkek 16 saat içerisinde, uygun şekilde sperm alarak kendi evinde, kendi eşine verir. Ancak bu işlem için eşlerin eğitilmeleri gereklidir(29,80).

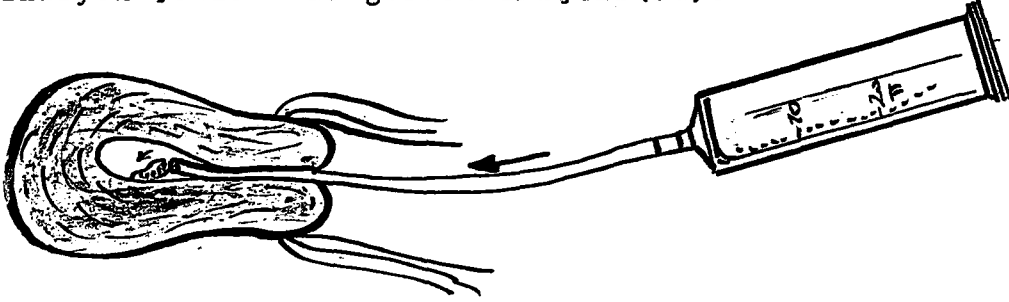
### 3- Intrauterin Inseminasyon

Intrauterin inseminasyon semenin uterus içerisine verilmesidir. Bu fizyolojik olmayan bir olaydır, çünkü spermler seminal sıvı ile birlikte uterus içine verilmektedir. Bu teknikte bazı problemler ortaya çıkmaktadır. Birinci problem uterin spermatozoaların kadın genital sistemini çabuk terketmesi ve endoservikal bir sperm depolamasının bulunmamasıdır. Bu nedenle kısa sürede spermatozoonların, kısa yaşam süreli yeni bir ovumu dölleme şansı oldukça azalmış olur. Bu durum sık inseminasyon yapılması ile kısmen önlenabilir

İkinci problem infeksiyon riskinin artmasıdır. Vagina ve serviksin ringer laktat solüsyonu ile yıkanması, semenin steril şartlarda alınması çok önemlidir. İnseminasyon devresinde profilaktik olarak antibiyotik tedavisi uygulanabilir.

Üçüncü problem semen içindeki prostoglandinlerin uterusu ağrılı kramplara neden olmasıdır. Bu nedenle semen volumü 0,3 ml'nin altında tutulur. Prostoglandinler seminal vesiküller tarafından salgılanır ve ejakülatın son kısımlarında atılır. Ejakülatın ilk kısmı epididimal ve prostatik sekretleri ihtiva ettiğinden, bu kısmında prostaglandinler az, sperm

konsantrasyonu yüksektir. Split ejakülasyonla alınan ilk kısım intrauterin inseminasyon için uygundur. İntrauterin inseminasyon Şekil 7'de gösterilmiştir(32).



ŞEKİL 7- İntrauterin inseminasyon

#### AIH'İNİN ZAMANI

T Ü R K İ Y E  
B İ L İ M S E L ve T E K N İ K  
A R A Ş T I R M A K U R U M U  
K Ü T Ü P H A N E S İ

Endometriumun proliferasyon safhasında  $36,6-36,8^{\circ}\text{C}$  olan vücut ısısı sekresyon safhasında  $36,9-37,4^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar yükselir. Ovulasyona kadar temperatur grafiği düşük seviyede kalır. Ovulasyon esnasında vücut ısısının biraz daha düştüğü görülür. Ovülasyondan 1-2 gün sonra ise vücut ısısı yükselir. Bu yükselme 28 günlük sikluslarda, genellikle siklusun 14-16'ncı günlerine rastlar. Ovulasyonun mevcudiyeti ve zamanı bazal vücut ısı çizelgeleri, vaginal smear, endometrial biopsi (Strich küretaj), servikal mukus tetkiki, fern testi ve idrarda hormon analizleriyle yapılır(22).

Preovulatorik devrede servikal mukus miktarı anlamlı derecede artar, şeffaflık kazanır. Viskozitesi azalarak elastikiyeti artar, uzama kabiliyeti 8-10 cm'ye kadar uzayabilir. Bir damla servikal mukus lâm üzerine konup kuruduktan sonra mikroskopta incelenirse eğrelti otu manzarasında kristalleşme görülür (Fern like Test). Orificium eksternum ve canalis cervicalis preovulatorik safhada, diğer zamanlara nazaran çok daha açıktır(22).

AIH'ye başlamadan önce kadının fertilité durumu tam anlamıyla incelenmeli ve periovulatuar period mümkün mertebe tesbit edilmelidir. Bu incelemede tüm siklus değerlendirilmeli, ovulasyon olup olmadığı tesbit edilmeli, ovulasyonun zamanı da bazal vücut ısısı, progesteron seviyeleri ve servikal skor ile araştırılmalıdır(29,80).

Servikal mukusun değerlendirilmesi, miktarı, spinnbarkeit ve fern testleri, görünümü daha sonra yapılacak olan inseminasyonlar için oldukça yararlıdır.

İnsan ovumunun yaşam süresi yaklaşık 6-24 saattir. Cinsel münasebetten sonra motil spermlerin servikal mukusta 205 saat yaşayabildikleri müşahade edilmiştir. Bu nedenle bir siklusta birer gün ara ile üç kez inseminasyon yapılması, periovulatuar dönemi tam anlamıyla kapsayacağından en uygundur. Ancak zamanı iyi ayarlanmış AIH'lerde tek bir inseminasyonla dahi başarılı sonuçlar alınabilir(29).

## MATERYAL VE METOD

1984-1985 yılları arasında infertilite nedeniyle kliniğimize başvuran hastalar arasından, evlilik süresi en az iki yıl olan, kontraseptif bir yöntem uygulamamasına rağmen çocuk sahibi olamamış hastalar eşleri ile birlikte çalışma kapsamına alınmıştır. Bu hastaların hepsi daha önce çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmış ve başarı elde edilememiş vakalardır. Toplam 37 çift başlangıçta çalışma kapsamına alınmış, ancak çeşitli nedenlerle daha sonra 7 çift tez kapsamından çıkarılmıştır.

İnfertil çiftin her ikisi de anamnez, fizik muayene ve laboratuvar yöntemleri ile değerlendirilmiştir. İnfertil çiftlerde uyguladığımız tetkik şeması aşağıda görülmektedir(21, 70).

## ERKEKTE

### 1- ANAMNEZ

- Evlilik ve infertilite süreleri
- Yaş
- Önceki evlilikler ve bu evliliğe ait gebelikler
- Önceki kontraseptif yöntemler
- Cinsel temas sıklığı
- Ereksiyon, penetrasyon
- Ejekülasyon olup olmadığı
- Geçirdiği operasyonlar ve hastalıklar
- Isı, radyasyon ve bazı kimyasal maddelerle ilişkisi, mesleği, çalışma koşulları
- Alışkanlıkları
- Soy geçmişi
- Önceki araştırma ve tedaviler

### 2- FİZİK MUAYENE

- Vücut özellikleri
- Testisin boyutları, yeri, kıvamı
- Epididim, vas deferens özellikleri ve konjenital anomaliler
- Varikosel
- Kılınma
- Jinekomasti

### 3- LABORATUVAR TESTLERİ

- Semen analizleri
- Serum hormonları (FSH, LH, testosteron prolaktin)
- Franklin Dukes mikroaglutinasyon ve isojima immobilizasyon testleri
- T-Mycoplasma araştırılması
- Gerekli vakalarda testis dokusunun histolojik tetkiki

## KADINDA

### 1- ANAMNEZ

- Evlilik ve infertilite süreleri
- Yaş
- Önceki evlilikler ve bu evliliğe ait gebelikler
- Önceki kontraseptif yöntemler
- Cinsel temas sıklığı
- Geçirdiği operasyon ve hastalıklar
- Menstürasyon düzeni, süresi
- Alışkanlıkları
- Soy geçmişi

### 2- FİZİK MUAYENE

### 3- BAZAL VÜCUT ISISI ÖLÇÜMLERİ

### 4- LABORATUVAR TESTLERİ

- Servikal mukus muayenesi (Fern ve Spinnbarkeit testleri)
- Sperm servikal mukus hostility testi)
- Postkoital test
- T-Mycoplasma ve diğer enfeksiyonlar
- Hormon testleri (FSH, LH, Testosteron, prolaktin)
- Histerosalpingografi
- Endometrial biopsi
- Franklin Dukes ve isojima testleri
- Gerekli vakalarda laparoskopi

Erkeklerde mevcut spermiogramlara ilaveten kliniğimizde de de tarafımızdan en az iki kez spermiogram yapılmıştır.

Semen analizleri için 4 günlük cinsel perhiz sonrasında hastaların kliniğimizde ejakulat vermelerini istemekteyiz.

Masturbasyonla alınan semen numuneleri tarafımızdan incelenmekte, koagülasyon ve likefaksiyonları, viskozitesi, görünümü, kokusu, pH'sı ve volümleri kaydedilmektedir.

Mikroskopik tetkikte spermlerin dansitesi, motilitesi, morfolojik yapısı, aglutine olmuş sperm kümeleri araştırılmıştır.

Sperm sayımı için spermler önce % 4 sodyum bikarbonat ve % 1 fenol ihtiva eden bir dilüsyon sıvısı ile immobilize edilir. Sulandırma işlemi lökosit sayma pipetinde, sayım ise Neabauer'in eritrosit sayma kamarasında yapılır. Semen direkt mikroskopik tetkikinde sperm sayısı çok görülürse 1/20'lik, daha az ise 1/10'luk bir dilüsyon yapılarak sayma yapılır. 1/20'lik dilüsyon için pipetin 0,5 noktasına kadar semen, pipetin üst seviyesine kadar da sulandırma çözeltisi çekilir. 1/10'luk dilüsyon için lökosit pipetininin 1.0 noktasına kadar semen, üst seviyesine kadar da sulandırma çözeltisi çekilir. Karışım çalkalandıktan sonra, pipetin ucundan birkaç damla boşa atılır. Eritrosit sayma kamarası üzerine lamel yerleştirilir. Materyal lamel kenarından sayma kamarasına yayılır. Kareler ve karelerin iki kenarındaki spermler sayılır. Sperm sayısı mililitrede milyon olarak şu şekilde hesaplanır:

1- 1/20'lik dilüsyon için: Beş büyük karede sayılan toplam sperm sayısının sonuna altı sıfır ilave edilir.

2- 1/10'luk dilüsyon için: Beş büyük karede sayılan spermlerin toplam sayısı ikiye bölünür. Elde edilen sayının yanına altı sıfır ilave edilir.

3- 1/10'luk dilüsyonda sayma kamarasındaki sperm sayısı çok az ise, 25 büyük karedeki bütün spermler sayılır. Elde edilen rakamın sonuna 5 sıfır ilave edilir.

Bir damla semen, lam-lamel arası bir preparatta incelenerek sperm motilitesi değerlendirilir. Hematoksilenle boyanmış preparatlarda sperm morfolojisi incelenir. AIH'lere başlamadan önce hastalara split ejakülasyon yaptırıp, sperm özelliklerinin her iki kısımdaki değerleri tespit edildi. Bunun için hastaya steril iki petri kutusu verildi. Aynı ejakülasyon esnasında ejakülatın ilk kısmını bir petri kutusuna, ikinci kısmını ise diğer petri kutusuna yapması, mümkün mer- tebe ilk ve ikinci kısım volümlerin eşit olması istendi. Bu suretle her hastada split ejakülasyonla hangi ejakülat kıs- mında sperm dansite ve motilitesinin daha iyi olduğu tespit edildi. Kadınlarda 3 adet dönemi boyunca bazal vücut ısısı çizelgeleri hazırlanmıştır. Kadınlarda fern testi ve spinn- barkeit fenomeni araştırılmış, çiftlerde muhtemel ovulasyon tarihlerinde postkoital test ve sperm-servikal mukus hostility testleri yapılmıştır.

Postkoital testte (Sims Huhner testinde): Spermlerin kantitatif ve kalitatif bakımdan değeri ve servikte fonksi- yonel bir bozukluk olup olmadığı araştırıldı. Normal bir ko- itten sonra kadının 20 dakika kadar yatar pozisyonda kalması istendi. Bu koitten 6-10 saat sonra kadının servikal kanalın- dan mukus alındı ve mikroskopta incelendi. İlerleyici tarzda, hareketli spermler tesbit edildiğinde test müsbet olarak de- ğerlendirildi.

Sperm-servikal mukus hostility testinde (Kuzrok-Miller testinde): Kadının servikal mukusu, erkeğin spermi ile lām üzerinde yanyana getirildi. Spermlerin servikal mukusa penet- re olup olmadığı ve servikal mukus içindeki hareket özellikle- ri araştırıldı. Spermler servikal mukus içerisinde hareketsiz ise veya titreme hareketi gösteriyorlarsa test negatif, öne ve ilerleyici hareket gösteriyorlarsa pozitif olarak de ğer- lendirildi. İnfertil çiftteki kadının servikal mukusu, fertil bir erkeğin spermi ile, erkeğin spermi de fertil bir kadının

servikal mukusu ile lam üzerinde yanyana getirilerek test yeniden değerlendirildi(22,23,24). Morgan ve arkadaşları kadında veya erkekte spermlere karşı antikor bulunması halinde spermlerin servikal mukusa penetrasyonlarının veya mukus içindeki hareketlerinin kaybolacağını yaptıkları çalışmalarda göstermişlerdir(83).

Kadınların steril bir eküviyonla alınan servikal mukus mayiinde, erkeklerin steril şartlarda masturbasyonla verdiği ejakülatlarda T-Mycoplasma aranmıştır. T-Mycoplasma tesbit edilen çiftlerde 14 gün süre ile tetrasiklin tedavisi uygulanmış, T-Mycoplasmanın üreyip üremediği yeniden araştırılmıştır.

Hastalara Franklin Dukes mikroaglutinasyon ve isojima immobilizasyon testleri yaptırılmıştır:

Franklin Dukes testi için:

Test için sperm sayısı 50.000.000/ml'den fazla ve motilitesi en az % 50 olan semen örnekleri Baker'in tampon çözeltisi ile (30 gr glikoz, 6 gr  $\text{Na}_2\text{HPO}_5$  12  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 gr NaCl, 0.1 gr  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), dilüe edilerek mililitrede 50 milyon sperm hücresi olacak şekilde ayarlanır.  $56^\circ\text{C}$ 'de 30 dakika bekletilerek inaktive edilen hasta serumlarından 1/4, 1/8, ..., 1/64'e kadar bir seri dilüsyon hazırlanır. 0,5 ml dilüe edilmiş serumu 0,05 ml semen ilave edilerek  $37^\circ\text{C}$ 'de inkübasyona tabi tutulur. 1/2, 1, 2, 3 saat sonra numunelerden alınan bir damla materyal lam-lamel arasında büyük büyütme ile mikroskopta incelenir. Spermlerde aglutinasyon olup olmadığı araştırılır. Test şu şekilde değerlendirilir: Büyük büyütme ile 12 mikroskop sahasında aglutine olmuş hücreler ve serbest hücreler sayılır. Aglutine olmuş hücrelerin toplamı bütün hücrelerin toplam sayısına bölünerek bir yüzde elde edilir. Elde edilen yüzde değer % 10'un altında ise test sonucu negatif olarak kabul edilir.

Bu test metodunda çeşitli büyüklüklerde ve çeşitli şekillerde aglutinasyonlar görülür. Aglutinasyon şekilleri baş-baş baş-kuyruğa ve kuyruk-kuyruğadır. Bu aglutinasyon şekillerinden biri, pozitif bir testte daha belirgin olmakla beraber aynı testte bütün aglutinasyon şekillerini görmek de mümkündür. Kümeler genellikle 2-5 veya bazen sayılamayacak kadar çok sayıda hücreler ihtiva ederler. Her iki test metodunda da mutlak pozitif ve mutlak negatif olduğu bilinen kontrol serumları da kullanılmıştır(82,85).

**İsojima testi için:**

Bu test serumda komplemana tâbi sperm antikorlarının tesbiti esasına dayanır.

Test için taze ve motilitesi çok iyi olan semen numuneleri kullanılır. En az 80 milyon/ml sperm sayısı ve % 50 motilite gösteren semen numuneleri tercih edilir. Semen numunesi mililitrede 60 milyon sperm olacak şekilde Baker'in tampon çözeltisi ile(81) dilüe edilir. Endojen komplemanın tahribi için serum örnekleri 56°C'de 30 dakika ısıtılarak inaktive edilir. Kompleman olarak taze dondurulmuş tavşan veya kobay serumu kullanılır.

**Testin yapılışı:**

**Test Serumu**

- İnaktive edilmiş insan serumu	0,250 ml
- Taze semen (60 milyon/ml)	0,025 ml
- Kompleman	0,050 ml

**Kontrol**

- İnaktive edilmiş insan serumu	0,250 ml
- Taze semen (60 milyon/ml)	0,025 ml

Karışımlar 10 x 75 mm'lik tüplere konur ve karıştırıldıktan sonra 37°C'de 60 dakika inkübasyona tâbi tutulur. Test serumunun sperm motilitesi kontrol serumunun sperm motilitesi ile mukayese edilerek sperm immobilizasyon değeri (SIV: sperm immobilization value) tayin edilir. Kontrol serumundaki motil sperm sayısı, test serumundaki motil sperm sayısına bölünür. Eğer SIV 2'den büyük ise test sonucu pozitif olarak değerlendirilir. Her test için mutlaka negatif ve pozitif olduğu bilinen kontrol serumları ile de test yapılmalıdır(82,85).

İmmünolojik faktör tesbit edilen hastalarda split ejakülasyon yaptırılmış, ejakülataın ilk kısmı, pH'sı 7,4 olan fosfat tamponlu tuzlu su ile (8 gr NaCl, 2,21 gr K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,34 gr KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1000 cc damıtık su) yıkanıp santrifüje edilmiş ve sediment vakum servikal cap yöntemiyle uygulanmıştır. Bu hastalara muhtemel ovulasyon tarihinden 2 hafta önce, iki hafta süre ile günde 3 x 5 mg prednisolon uygulanmıştır. Koitlerin daha önceden uzun bir süre kondomla yapılması hastalara tavsiye edilmiştir.

Erkek ve kadınlarda serum hormon değerleri (FSH, LH, testosteron, prolaktin) tesbit edilmiş, kadınlarda histerosalpingografi ve strich küretaj yaptırılmıştır.

Tüm vakalarımızda split ejakülasyonla alınan ilk ejakülata kısmına, 7,2 mMol/litre konsantrasyonundaki kafein solusyonundan her bir mililitre ejakülata 0,2 ml konulmuştur. Ayrıca her bir mililitre ejakülata beş kallikrein ünitesi oranında kallikrein ilave edilmiştir.

Toplam 10 dönem boyunca yapılan AIH'lerde, her dönem bazal vücut ısısının yükselmesinden bir gün önce ve bir gün sonra olmak üzere iki kez, vakum servikal cap ile AIH yapılmış, cap 12 saat süreyle hasta üzerinde bırakılmıştır. Kullandığımız vakum servikal cap Resim 1'de görülmektedir.



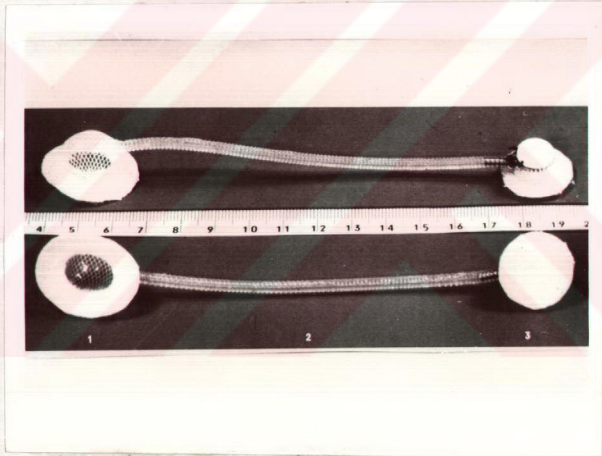
RESİM 1- Vakum servikal cap

Retrograd ejakülasyonu olan iki hastada sistemik alkalinizasyon için inseminasyondan 3 gün önce başlayarak günde toplam 4 gr sodyum bikarbonat verilmiştir.

Bu hastalara önce idrar yaptırılmış, sonra mesaneleri bir sonda yardımıyla ringer glukoz solüsyonuyla yıkanmış, mesanede yaklaşık 10 cc ringer glukoz solüsyonu bırakılmıştır. Ejakülasyon yaptırılan hastalarda ejakülasyonun hemen sonrasında yeniden sonda yardımıyla mesanelerindeki sıvı alınmış ve 3000 devir/dakikada 5 dakika süre ile santrifüje edilmiştir. Elde edilen sedimente kafein ve kallikrein ilave edilmiş ve servikal cap yöntemi ile iki hastada 4'er dönem AIH yapılmıştır.

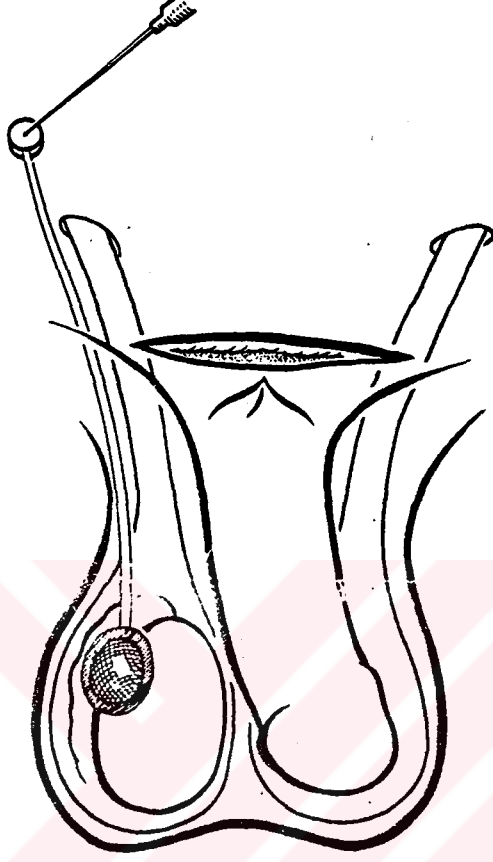
Obstrüktif azospermi nedeniyle tetkik edilen ve vas deferens agenezisi saptanan 1 hastaya alloplastik spermatozel takılmış ve hasta AIH programına alınmıştır.

İnfrapubik insizyonla yapılan eksplorasyonda iki taraflı vas deferens agenezisi saptanan hastada, epididimlere kaudal-kranial istikamette multipl kesiler yapılmıştır. Canlı spermatozoa ihtiva ettiği anlaşılan epididim kanalı üzerine protezin rezervuarı yerleştirilmiştir. Birleştirici tüp cilt altından geçirilerek, fonksiyon rezervuarı karın alt kadranında cilt altına yerleştirilmiştir. Kullandığımız Kelâmi/Affeld Alloplastik spermatozöl protezi ve uygulaması Resim 2 ve 3'de görülmektedir(87,88).



RESİM 2- Kelâmi/Affeld alloplastik spermatozöl protezi

Ameliyat sonrasında proteze gün aşırı Baker solüsyonu ile irrigasyon ve aspirasyonlar yapılmıştır. Bir hafta sonra buradan aspire edilen toplam 4 ml seminal mayii 3500 devir/dakikada 3 dakika müddetle santrifüje edilmiş, bunun alt kısmındaki 0,2 ml seminal plasmaya kafein ve kallikrein ilave edilerek, her dönem iki kez intraservikal AIH yapılmış ve hastanın yaklaşık 20 dakika yatar pozisyonda kalması sağlanmıştır.



RESİM 3- Kelâmi/Affeld alloplastik spermatosel protezinin uygulanışı

## B U L G U L A R

İnfertilite nedeniyle polikliniğimize başvuran ve takibe aldığımız 37 çiftin 4'ünde infertilite sebebinin kadında olduğu yapılan tetkikler neticesinde tesbit edilmiş ve bunlar kadın doğum kliniğinde tedavi altına alınarak, araştırma kapsamından çıkarılmıştır.

Oligoasthenozoospermik olan bir hastamızın eşinin, mevcut tek tubasında tıkanıklık tesbit edilmiş, bu tıkanıklık kadın doğum kliniğinde cerrahi olarak düzeltildikten sonra bu çift de çalışma kapsamına alınmıştır.

İki çift bir dönem, bir çift de iki dönem AIH uygulamasından sonra takipten çıkmış, bu nedenle de tez kapsamına dahil edilmemişlerdir.

Çalışma grubumuzu teşkil eden toplam 30 çiftte erkeklerin yaşı 21-42, kadınların yaşı 18-36 arasında, infertilite süreleri ise 2-18 yıl arasında değişmekteydi.

Hastalarımızdaki semen bulguları göz önüne alındığında 30 hastamızın 5'inde oligozoospermi, 5'inde asthenozoospermi, 10'unda ise oligoasthenozoospermi olduğu göze çarpmaktadır. Bu rakam bize semen bozukluğunun erkek infertilitesinde çok önemli bir faktör olduğunu açıkça göstermektedir. 4 hastamızda semen volümünün 5 ml'nin üstünde, 2 hastamızda ise 2 ml'nin

altında olduğu tespit edilmiştir. 5 hastamızda likefaksiyon süresinin 30 dakikanın üzerinde olduğu görülmüştür.

İki hastamızda retrograd ejakülasyon, birisinde obstrüktif azospermi tesbit edilmiştir. 12 çiftte T-Mycoplasma, 8 çiftte immünolojik faktör tespit edilmiştir.

30 çiftin 14'ünde sadece tek bir infertilite sebebi bulunabilmiş, 11'inde 2, 3'ünde ise 3 infertilite sebebinin bir arada olduğu tesbit edilmiştir. İki çiftte ise tüm tetkiklere rağmen belirgin bir infertilite sebebi bulunamamıştır.

30 çiftin 14'ünde birden fazla infertilite sebebinin (T-Mycoplasma + semen bozukluğu, immünolojik faktör + semen bozukluğu, immünolojik faktör + T-Mycoplasma + Semen bozukluğu gibi) bir arada bulunması çiftlerin tam anlamıyla ve beraber değerlendirilmesi gereğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Hastalarımızın yaş, infertilite süreleri, semen bulguları, erkek ve kadındaki serum hormon seviyeleri, infertilite sebepleri, uygulanan AIH teknik ve süreleri ve diğer laboratuvar testleri tablolar halinde aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1, 2, 3, 4, 5).

TABLO 1- Hastalarımızdaki Yaş ve İnfertilite Süreleri

NO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	40	30	31	30	31	29	33	34	34	31	42	30	30	39	27	26	34	35	34	39	22	39	26	38	29	30	28	21	33	26
K	30	27	27	26	20	29	33	32	27	29	34	28	24	28	26	18	30	34	28	36	21	34	24	28	28	27	26	20	30	24
infertilite süresi: YIL	9	4.5	8	12	5	7	11	12	4	6	12	8	5	10	5	3	10	18	6	18	4	12	6	9	6	7	7	3	4	2



TABLO 5- Çiftlerdeki Bulgular

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
toplasma	E	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
	K	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
aklin	E	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
	K	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
ima	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
in Servikal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hostiliti		-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
test		-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
oidal		0	0	0	1	1	2	1	3	2	4	2	1	6	4	1	2	6	1	3	5	5	2	8	4	10	4	3	0	0	0
(sperm)				ölu	ölu	ölu	ölu	ölu	ölu	ölu	ölu	ölu	ölu	n.	n.	ölu	Hst	n.	Hst	Hst	n.	n.	n.	n.	Hst	n.	Hst	n.	n.	n.	
niği		S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Y
		P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	S
dönem		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	6	10	10	10	10	10	1	10	2	10	10	10	10	4	4	8
n Sayı		24	20	20	20	20	22	20	20	22	22	22	20	22	20	20	20	20	20	20	2	22	4	20	20	20	20	8	8	16	
elik		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Postkoital test yaptığımız 30 hastanın 6'sında büyük büyütmede hiç spermatozoona rastlanmamış, 15 hastada hareket-siz 1-5 sperm görülmüş, 5 hastada hareketli 2-5, 3 hastada hareketli 6-8 sperm görülmüş, bir hastada ise progressif hareketli 10 adet sperm tesbit edilmiştir.

Split ejakülasyon yaptırdığımız 27 vakanın 20'sinde ejakülatın ilk kısmındaki sperm motilite ve dansitesinin ikinci kısma göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Sperm motilitesindeki kantitatif ve kalitatif iyileşme % 10-15, dansitedeki artışın ise % 20-40 oranında olduğu tespit edilmiştir. Split ejakülasyon yaptırdığımız hastalarda ejakülatın birinci ve ikinci kısımlarında sperm morfolojisi açısından belirgin bir fark tespit edilmemiştir. 27 hastanın yedisinde her iki ejakülat kısmında sperm motilitesi, dansitesi ve morfolojisi açısından belirgin bir fark bulunamamıştır. 27 vakanın hiçbirisinde ikinci ejakülat kısmındaki sperm motilite ve dansitesinin, ilk ejakülat kısmındakine oranla daha yüksek olduğu görülmemiştir.

AIH için servikal cap taktığımız tüm hastalarda cap içinden 8 saat sonra alınan semen numunelerinde büyük büyütme ile progressif hareketli çok sayıda (10-30) sperm mevcut olduğunu tespit ettik.

7,2 mM/lit oranında kafein ilave ettiğimiz semenlerde (30 vakada) ilk motiliteye oranla % 10-20 oranında artış elde edilmiştir.

5 Kü/ml ilave ettiğimiz semen numunelerinde 30 vakanın 18'inde sperm motilitesinde % 5-10 oranında artış tespit edildi. Diğer 12 vakada sadece kallikrein ilavesi ile sperm motilitesinde herhangi bir artış görülmedi.

7,2 mM'lük kafein + 5 KÜ/ml ilave ettiğimiz tüm semenlerde (30 hasta) ilk motiliteye oranla % 10-30 oranında artış tespit ettik. Split ejakülasyon yaptırıp kafein ve kallikrein ilave ettiğimiz 30 vakada sperm dansitesinde % 20 - 40 motilitesinde ise ilk motiliteye oranla kalitatif ve kantitatif açıdan % 15-45 oranında artış tesbit ettik.

Retrograd ejakülasyon olan hastalarda (iki hastada) 4'er dönem müddetle toplam 16 kez, obstrüktif azospermisi olan hastada 8 dönem, toplam 16 kez, diğer 24 hastada toplam 10'ar dönem 498 kez AIH yapılmıştır.

Retrograd ejakülasyonu olan hastalarda AIH'den hemen önce sedimentte yapılan mikroskopik tetkikte büyük büyütme ile bir hastada, her sahada % 50'si progressif hareketli 40 - 50, diğerinde ise 5-10 sayıda sperm tespit edilmiştir.

Alloplastik spermatosel takılan hastada büyük büyütme ile 1-2 progressif hareketli, 1-2 adet de ölü sperm tespit edilmiştir. Bu hastada AIH intraservikal yöntemle yapılmıştır (8 dönem boyunca).

4 yıldır infertil olan 21 numaralı çiftte ilk dönem AIH'den, 6 senelik infertil olan 23 numaralı çiftte ise ikinci dönem AIH'den sonra gebelik elde edilmiştir. 3 yıllık infertil olan 16 numaralı çiftte 6 dönem AIH'den sonra gebelik elde edilmiştir.

21 numaralı çiftte infertilite sebebi olarak likefaksiyon süresinin 40 dakika olmasından başka bir sebep saptanamamış, 23 numaralı çiftte ise infertilite sebebi olarak sadece T.Mycoplasma bulunmuştur. 16 numaralı hastamızda infertilite sebebi olarak asthenozoospermi ve likefaksiyon süresinin uzun oluşu tesbit edilmiştir.

21 numaralı çiftte postkoital testte 5, 23 numaralı çiftte ise 8 tane hareketli sperm tesbit edilmiştir (büyük büyütmeyle). 16 numaralı çiftte ise postkoital testte 2 tane hareketsiz sperm görülebilmıştır.

Gebelik elde ettiğimiz 16 numaralı çiftte sperm sayısı 30,2 mil/ml, sperm motilitesi % 10, likefaksiyon süresi 65 dakikaydı. 21 numaralı çiftte sperm sayısı 66,6 mil/ml, sperm motilitesi % 50, likefaksiyon süresi 40 dakikaydı. 23 numaralı çiftte ise sperm sayısı 87 mil/ml, motilitesi % 90'dı.

## TARTIŞMA

Erkek infertilitesi bütün üroloji kliniklerinde, poliklinik hastalarının oldukça büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Nitekim kliniğimizde 1984 senesinde müracaat eden toplam 12591 hastanın 343'ü infertilite hastasıdır.

Bu hastaların büyük çoğunluğu pek çok klinikte tetkik edilmiş ve değişik tedaviler uygulanmış hastalardır. Bunun sebebi de infertilite tedavisinin her zaman etiyolojiye yönelik olamamasıdır. İnfertilite etiyolojisi daha önce sayfa 5'de de belirtildiği gibi çok çeşitlidir. Bunların içinde, sebebi bulunamayan vakalar da oldukça fazladır. Özellikle normospermik veya oligoasthenozoospermik infertil hastalarda medikal tedavi uygulamak bazen umulanın aksine olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Böyle vakalarda hastaya uzun süreli ve büyük mali yük teşkil edecek, sonucu belirsiz tedaviler uygulamak yerine, semedeki bozukluğu in vitro olarak iyileştirmek ve iyileştirilmiş semenle inseminasyon yapmak daha mantıklı bir yol olarak görülebilir. Retrograd ejakülasyonu olanlarda ve obstrüktif azospermi nedeni ile alloplastik spermatosel uygulanan vakalarda ise AIH kaçınılmaz bir yöntemdir.

Normal bir gebelik için hem erkeğin hem de kadının fertil olması gerekir. Eşlerden sadece birisinin laboratuvar tetkikleri olarak fertil olması yeterli değildir. Hatta çiftin her ikisinin birden ayrı ayrı fertil olduğu, herhangi bir in-

fertilite sebebi tespit edilemeyen çiftlerde bile bazen gebeliğin olamadığı bilinmektedir(2). Bu nedenle infertilite araştırmasına kanımızca erkek ve kadınlarda aynı zamanda ve birlikte başlanmalı, çiftlerin tüm tetkikleri yaptırılmalıdır.

Yapılacak tetkiklerin kapsamı oldukça geniş ve zahmetlidir. Ancak bir tek spermiogram bulgusuna dayanarak tedavi uygulamak geri dönüşü olmayan sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle değişik infertilite merkezlerinin tetkik şemaları göz önüne alınarak ülkemiz şartlarında uygulanabilecek bir standardizasyon uygulamaya çalıştık.

Erkek ve kadınlarda uyguladığımız Tetkik Şeması sayfa 24'de gösterilmiştir.

Çalışma kapsamına aldığımız çiftlerde infertilite süresi 2 ile 18 sene arasında değişmekteydi. Biz belirgin bir infertilite nedeni tesbit edilmiş olan çiftlerde infertilite süresine bakılmaksızın, mevcut nedeni ortadan kaldırmak amacıyla, çalışmaların başlatılmasının doğru olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalarımızda önceki operasyonlar, hastalıklar, ısı, radyasyon, hastaların kimyasal maddelerle olan ilişkileri ve alışkanlıkları özellikle araştırılmış, ancak hastalarımızın hepsinde bu faktörlerle infertilite arasında bir ilişki tesbit edilememiştir.

Yaptığımız fizik muayenelerde, erkeklerde testis boyutları, yeri kıvamı, epididim ve vas deferens özelliklerinin normal olduğu görülmüştür. Sadece bir hastada bilateral vas deferens agenezisi bulunmuştur.

Varikoseli ve semen bozukluğu olan 5 hastada daha önce

varikoselektomi (high-ligation) yapılmıştı.

Retrograd ejakülasyonu ve obstrüktif azospermisi olan hastalar haricindeki toplam 27 hastanın 20'sinde semen bozukluğu tesbit edilmiştir. Bu nedenle infertilite çalışmalarında en önemli yeri semen analizleri tutmaktadır. Semen analizlerinin doğru ve güvenilir şekilde yapılması bir hastada en az 2-3 kez tekrar edilmesi, medikal tedavi uygulanan hastalarda takip esnasında 3 ayda bir yenilenmesi sayesinde laboratuvar hataları ortadan kaldırılmış ve hastanın yanlış değerlendirilmesi önlenmiş olur. 27 hastanın 12'sinde diğer laboratuvarlarda yapılan semen analizleri ile bizim yaptığımız analizler arasında, sperm sayısında % 1000'e, motilitesinde % 40'a, morfolojisinde ise % 20'ye varan farklılıklar tesbit ettik.

Yaptığımız semen analizlerinde ejakülatın ilk ve ikinci kısmındaki semen özellikleri ayrı ayrı incelenmiştir. Bu incelemede 27 hastanın 20'sinde ejakülatın ilk kısmındaki sperm dansite ve motilitesinin ikinci kısma oranla daha iyi olduğu görülmüştür. Bu nedenle semen bozukluğu in vitro düzeltilerek AIH yapılacak olan hastalarda, split ejakülasyon yaptırarak ejakülatın ilk kısmının kullanılmasının, gebelik şansını artıracaklarını düşündük.

Semen bozukluğu bulunan infertil erkeklerin tedavisinde kullanılan inseminasyon yöntemlerinde, inseminasyon öncesinde spermlerin konsantre edilmesi düşünülmüş ve bu amaçla çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Bu yöntemlerin en önemlisi ve en kolayı split ejakülasyondur(29).

İnsan ve hayvan semenlerinde yapılan çalışmalar, sperm dağılımının tüm ejakülasyon olayı boyunca düzgün olmadığını ortaya koymuştur. Ejekülatın ilk kısmı Cowper bezleri ve prostat sekretinden oluşmaktadır. Ejekülatın ikinci kısmı

testis, epididim ve vas deferensten gelen salgılardan oluşur, bu nedenle de en yüksek sperm konsantrasyonuna sahiptir. Ejekülatın üçüncü kısmı vesiküla seminalis salgısıdır. Ejekülasyonda bu üç kısım salgı birbiriyle karışır. Split ejakülasyon, ejakülasyon esnasında seminal mayinin kısımlara ayrılmasıdır(29).

1942'de MacLeod ve Hotchkiss hastalara ejakülasyonu iki kısımda yaptırmışlar ve bu çalışmada semen volümünün % 39 luk ilk kısmının, ejakülattaki tüm spermlerin % 76'sını ihtiva ettiğini tesbit etmişlerdir(29). Ayrıca ilk kısımdaki sperm motilitesinin ikinci kısımına oranla daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Harvey ve Jakson, MacLeod ve Hotchkiss'in çalışmalarına dayanarak, semen volümünün fazla, sperm sayısının ve motilitesinin az olduğu durumlarda tedavi olarak split ejakülasyonu önermişlerdir(29,81).

Tyler oligozoospermik kişilerdeki inseminasyonlarda, Kleegman ise intrauterin yöntemle yaptığı AIH'larda split ejakülasyon metodunu uygulamış ve başarılı olduklarını belirtmişlerdir(25,29).

Split ejakülasyon yaptırılan hastaların % 88,4'ünde ejakülatın ilk kısmındaki sperm konsantrasyonunun ikinci kısım ejakülata oranla daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Hastaların % 5,8'inde ejakülatın ikinci kısmındaki sperm konsantrasyonu ilk kısma oranla daha yüksek bulunmuştur. Hastaların % 5,8'inde ise sperm konsantrasyonu ejakülatın her iki kısmında da eşit olarak tesbit edilmiştir(29).

Yaptığımız çalışmada, split ejakülasyon yaptırdığımız 27 hastanın 20'sinde ilk kısımdaki sperm dansitesinin ikinci kısma oranla % 20-40 oranında daha fazla olduğunu tesbit ettik. 7 hastada sperm dansitesi açısından her iki ejakülat kısmı arasında bir fark bulamadık.

Split ejakülasyon yapılan vakaların % 77'sinde, sperm motilitesi ilk kısımda, ikinci kısma oranla daha iyi olarak tesbit edilmiştir. Sperm morfolojisi ise ilk kısımda, ikinci kısma veya toplam semene oranla % 20 oranında daha iyi olarak bulunmuştur(33,34).

27 hastadaki çalışmamızda, 20 hastada ejakülatın ilk kısmındaki sperm motilitesinin, ikinci kısma oranla % 10-15 nisbetinde daha fazla olduğunu tesbit ettik. Ancak sperm morfolojisi açısından her iki kısımda da belirgin bir fark görmedik.

Farris AIH'da split ejakülasyon yöntemini kullanmış ve bu yöntemi santrifüj yöntemi ile kıyaslamıştır. Farris split ejakülatın ilk kısmında, bir mililitre santrifüje edilmiş semene oranla II milyon daha fazla motil sperm bulmuştur(35).

Hanson ve Rock semeni 15 dak. müddetle 3500 devir/dakikada santrifüj etmiş, bu semenle yaptığı inseminasyonlarda (cap) % 7 başarı elde etmiştir(35). Jakson ve Harvey 1956'da split ejakülasyonla, homolog inseminasyonda başarı elde ettiklerini yayınlamışlardır. Bu yöntemle aynı hastada ikinci kez gebelik elde edebilmişlerdir(29).

Split ejakülasyonla yapılan AIH'larda başarı oranı % 15-56 arasında değişmektedir(33,36). Smith bu yöntemle motil sperm sayısı 5 mil./ml.den az olan hastada bile gebelik elde ettiğini bildirmiştir(36). Ancak araştırmacıların çoğu motil sperm sayısı 40 mil./ml.den az olan vakalarda gebelik şansının azaldığını bildirmektedir.

Amelar ve Hotchkiss erkek infertilitesinde, split ejakülasyon uygulandığında % 56 oranında başarı elde edilebileceğini göstermişlerdir(37). Sadece sperm sayısı 20 mil./ml. nin altındaki erkekler ele alındığında % 40 başarı elde edil-

mıştır. Decker 155 vakada dondurulmuş ve taze split ejakülatları birleştirmiş ve yaptığı homolog inseminasyonlarda % 17 başarı elde etmiştir. Literatürdeki toplam 230 hastada % 18 (42 gebelik) oranında gebelik elde edilmiştir(37).

Tüm semen ele alındığında bir cc'de 25-40 mil. sperm bulunan bir kişide split ejakülasyonla, ejakülatın ilk kısmında bir cc'de 72-102 mil. sperm elde edilebilir.

Yüksek seminal viskozitesi olanlarda, ejakülatın ilk kısmındaki viskozite ikinci kısma ve toplam semendekine nazaran daha az olarak tesbit edilmiştir(29). Bu nedenle yüksek seminal viskozitesi olanlarda AIH uygulanırken split ejakülasyon yapılması ve ilk kısmın kullanılması önerilmiştir.

İnfertilitede asıl problem sperm dansitesinde ve motilitesinde azlık, volümde fazlalık veya seminal viskozitede yükseklik ise, AIH da split ejakülasyonun yapılması ve ilk ejakülat kısmının kullanılması gebelik şansını artıracaktır(34).

Yaptığımız çalışmanın ana amacı semen bozukluklarını in vitro olarak düzeltmek ve bu semenle AIH yapmaktır. Split ejakülasyonla sperm dansitesi ve motilitesinde artış elde ettik. Semen bozukluklarının iyileştirilmesinde, kafein ve kalikrein de temel yardımcı maddeler olarak kullanılmıştır.

Bir siklik nükleotid fosfodiesteraz inhibitörü olan kafeinin (1,3,7 trimethyl-2,6-dioxopurine) hayvanlardaki epididimal spermatozalarda kinetik aktiviteyi ve solunum hızını stimüle ettiği gösterilmiştir.

İnsan spermatozolarındaki enerji metabolizmasının büyük ölçüde glikolitik bir süreç olduğu ve önemli ölçüde oksidatif metabolizmaların mevcut olduğu tesbit edilmiştir. İn-

san spermlerindeki oksidatif metabolizmaların siklik AMP'dan önemli ölçüde etkilendiği belirtilmiştir(38).

Kafein, siklik AMP seviyesini yükseltir. Siklik AMP'nin sperm motilitesini arttırdığı ispatlanmıştır. Siklik AMP'nin glikolizisi ve trikarboksilik asit siklüsünü hızlandırarak enerji yapımını artırdığı düşünülmektedir. İnsanlarda siklik AMP stimülasyonunun glikolizisi artırdığı ispatlanmıştır(39).

Kafeinin spermler üzerindeki in vitro etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Hareketsiz spermlerde hareket sağlayarak motilite oranını yükseltir.
- 2- Spermlerde ortalama motilite hızını arttırır, motiliteyi yükseltir.
- 3- Spermde yaşam süresini uzatır(38,40).

6 mM oranında kafein ilave edildiğinde, ilk motilitesi % 16 olan spermlerin motilitesi % 27'ye, % 35 olan bir başka grubun motilitesi ise % 52'ye çıkabilmektedir. 6 mM'lük kafein etkisinin insan spermlerindeki motilite artışı Şekil 8'de gösterilmiştir.

Yaşayan tüm spermlerin kafein etkisine cevap verdiği görülmüştür. Çeşitli araştırmacılar tarafından kullanılan kafein oranı 6 mM ile 10 mM arasında değişmektedir.

34 hastada, toplam konsantrasyonu 6 mM olacak tarzda kafein ilavesi ile yapılan AIH'larda, 4 gebelik elde edilmiş, bunlardan sadece birisi AIH'a bağlanmıştır(40). Bu çalışmada herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.



ŞEKİL 8- 6 mM Kafeinin sperm motilitesi üzerine olan etkisi: (Her iki gruptaki fark istatistiki açıdan bir ile 5 inci saatler arasında anlamlı olarak bulunmuştur) ( $p < 0,05$ ) (38)

Kafein, spermelerin ışık mikroskopik olarak görülen morfolojilerinde herhangi bir değişikliğe neden olmaz. Kafeinle elde edilen motilite artışı bazı yazarlara göre fertilizasyon kapasitesinde önemli bir iyileşmeye neden olmamaktadır. Bir mililitre taze likefiye olmuş semene 0,2 ml kafein solüsyonu ilave edilir. Kafein solüsyonu 13 mg kafeinin 1 ml ringer laktata konması ile elde edilir. Bu solüsyonda kafeinin konsantrasyonu 7,2 mMol./lt. olmaktadır(41).

Kafein ilave ettiğimiz (7.2 mM) tüm semenlerde (30 hasta) motilite artışı tesbit ettik. Bu artış ilk motiliteye oranla yaklaşık % 10-20 arasındaydı. Ancak kafein ilavesi ile sperm morfolojisinde ve dansitesinde herhangi bir değişiklik tesbit etmedik. Motilitedeki kantitatif artış dışında ayrıca kalitatif artış da tesbit edildi.

Semen bozukluklarında özellikle asthenozoospermi'de semenin in vitro düzeltilmesi amacı ile özellikle son senelerde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanan diğer bir yardımcı madde de pankreatik kallikreindir.

Kinin serbestleştiren ve bir proteinaz olan pankreatik kallikrein, erkek infertilitesinin bazı şekillerinde, özellikle idiopatik normogonadotropik oligozoospermi ve asthenozoospermi de sistemik veya in vitro olarak kullanılan yeni bir terapötik ajandır.

1973'de Stüttgen, kalikreinin oligozoospermik erkeklerde sperm sayısında artışa neden olduğunu, dolayısı ile kallikreinin spermatogenezisi stimüle ettiğini, 1974'de ise Schill ve Haberland kallikreinin insan spermlerinde motiliteyi artırdığını göstermişlerdir. Motilitedeki bu artış hem kantitatif hem de kantitatif yönde olmaktadır(42).

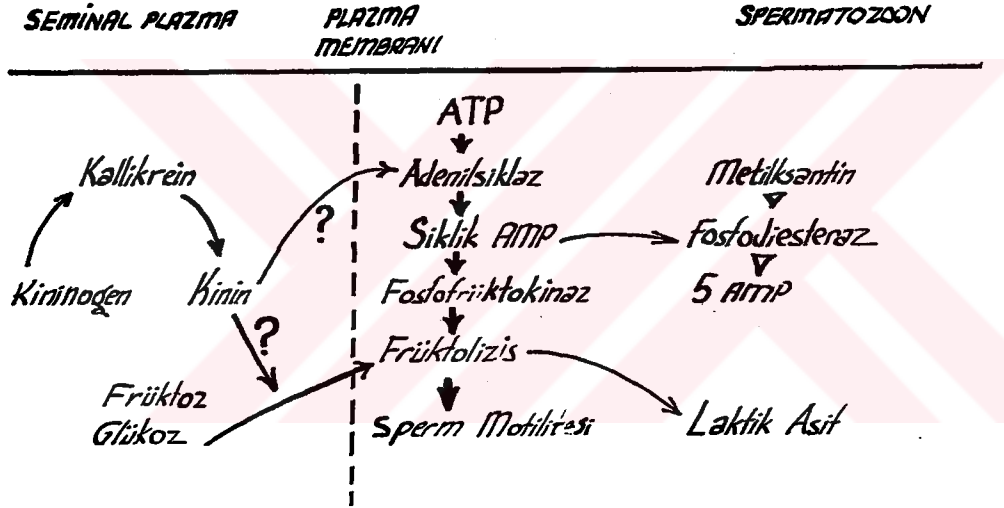
Kallikrein-Kinin sisteminin spesifik etki gösteren elemanları polipeptid yapıda olan ve hücre seviyesinde doku hormonu olarak etki yapan kininlerdir. Kininlerin proteolysis ile serbestleşmesi kininogeneslerle (kallikreinle) olmaktadır. Bu kallikreinler, kandaki plasma kallikreinleri veya dokulardaki glandüler ve organ kallikreinleridir. Yüksek dozda ki doku kallikreinleri özellikle sekretuar glandlarda (pankreas, submandibuler glandlar gibi) ve böbrekte bulunur(43).

Kallikreinin etkisi doku, kan ve seminal plasmada mevcut olan kininogenlerden kinin serbestleştirmesi esasına dayanmaktadır(44). Kininler ise direkt veya indirekt olarak hücre membranında permeabilite ve/veya absorpsiyon prosesini etkilemektedir(42). Kininler hücre seviyesinde doku hormonu olarak etki yapmaktadır. Kallikrein ve kininlerin sperm metabolizmasına olan etkileri Şekil 9'da gösterilmiştir(43).

Pankreatik kallikrein (E.C.3,4,21,8) molekül ağırlığı

29,000 olan bir glikoproteindir. Domuz pankreasından elde edilir. İçerdiği karbonhidrat oranına göre çeşitli enzimatik formlar gösterir.

Kallikrein-Kinin sistemi ile kuagülasyon, fibrinoly-sis, kompleman sistemi, prostoglandin sistemi ve anjioten-sin-renin sistemleri arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Ki-ninler vasküler permeabilityyi artırır, kan basıncını düşü-rür, düz kas kontraksiyonlarını stimüle eder, hücre membra-nından glikoz transportunu artırır. Kinin sisteminin tüm ele-manları erkek ve kadın genital sekresyonlarında mevcuttur.



ŞEKİL 9- Kallikrein ve kininlerin sperm metabolizması üzerine olan etkileri

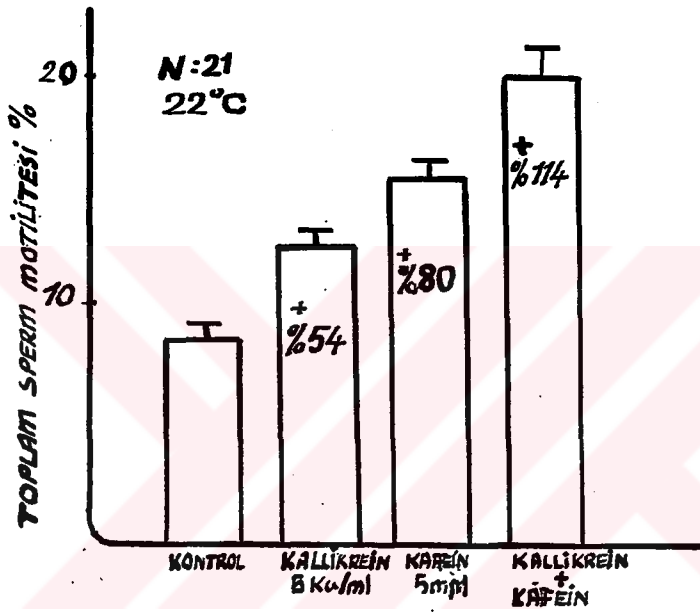
Kallikreinin spermler üzerinde yapılan in vitro çalış-malarında görülen etkileri şu şekilde özetlenebilir:

1. Ortalama sperm hızında artış,
2. Motil sperm oranında artış,
3. Motilitesi kötü olan spermlerde çok iyi ilerleyici hareket sağlaması,
4. Spermlerin yaşam süresinde uzama,
5. Sperm metabolizmasına stimülasyon etki. Früktoz ve

ve oksijen kullanımının artması, laktik asit ve CO<sub>2</sub> yapımının artması, hücre içi siklik AMP seviyesinin yükselmesi.

6. Servikal mukus penetrasyonunda önemli artış.

Kallikrein'in sperm motilitesi üzerine olan in-vitro etkisi Şekil 10'da gösterilmiştir(43).



ŞEKİL 10- Pankreatik kallikrein ve kafeinin insan spermlerinin motilitesi üzerine olan etkisi

Sperm motilitesindeki maksimal stimülasyon 5 kallikrein ünitesi/ml. ejakülatta elde edilmiştir. Bu da 3,5 mikrogram kallikreine eşdeğerdir(43).

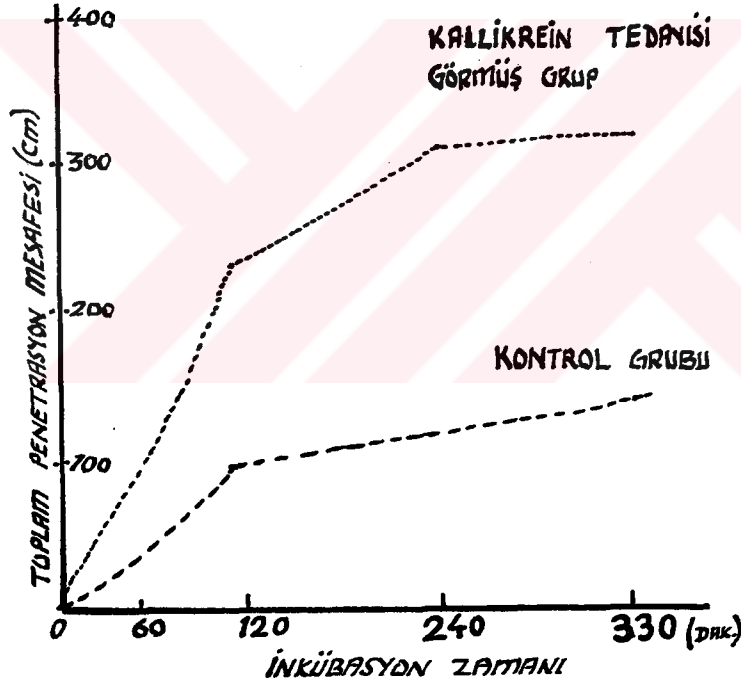
Ulstein gebelik oranı ile spermlerin servikal mukustan penetrasyonları arasında bir bağlantı olduğunu göstermiş ve kallikrein'in in-vitro olarak geçişi kolaylaştırdığını tesbit etmiştir(44).

İn-vitro çalışmalarda, kallikrein ilave edilmiş spermelerde servikal mukustaki penetrasyon mesafesi kontrol grubuna

oranla uzun olarak bulunmuştur. Kallikreinli grupta, verilen belli bir süre içindeki penetrasyon mesafesi ve penetrasyon dansitesi kontrol grubuna göre yüksektir(44).

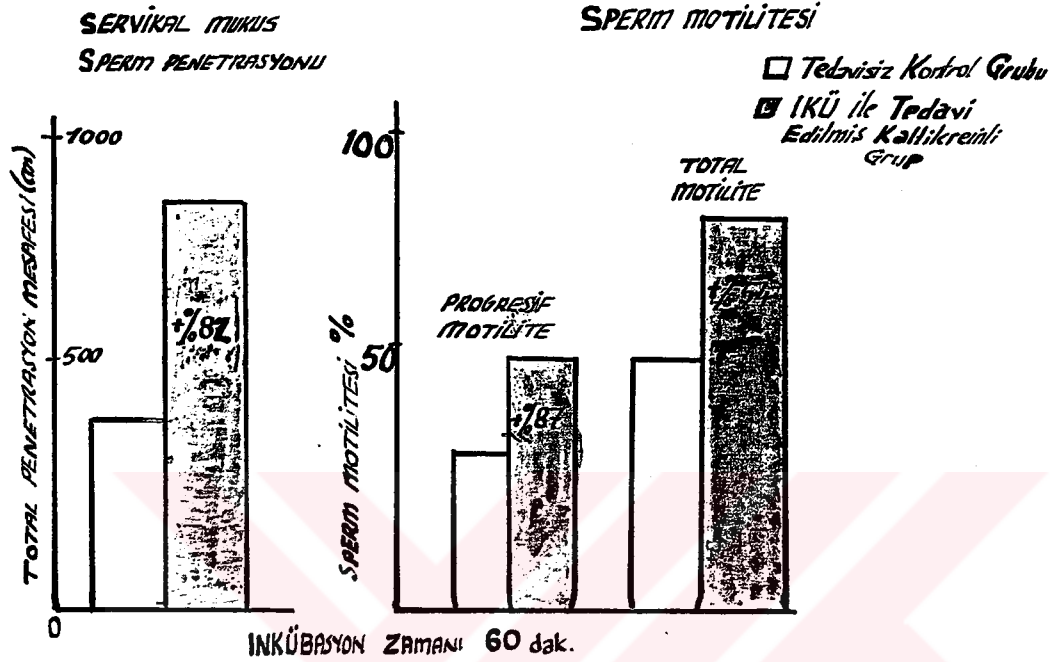
2-4 cm.lik bir mesafede, servikal mukustan geçiş kallikreinle % 27 oranında artmaktadır. Toplam sperm penetrasyon mesafesinde ise kallikreinle geçiş % 43 oranında artmıştır(44).

Kallikrein (IKÜ/ml ejakülat) ilave edilmiş spermelerde servikal mukustan geçiş Şekil 11'de gösterilmiştir(44).



ŞEKİL 11- Servikal mukustaki sperm penetrasyonu üzerine kallikreinin etkisi (IKÜ/ml ejakülat)

Sperm motilitesindeki stimülasyon ile servikal mukustan penetrasyon arasındaki ilişki Şekil 12'de gösterilmiştir(44).



ŞEKİL 12- Kallikrein etkisi ile sperm motilitesi ve servikal mukustaki penetrasyonun stimülasyonu arasındaki ilişki

Yaptığımız çalışmada (5 KÜ/ml) kallikrein ilave ettiğimiz semenlerde 30 vakanın 18'inde motilitede % 5-10 artış tesbit ettik. Sperm morfolojisi ve dansitesi üzerinde belirgin bir artış görmedik. Kafein ve kallikrein ilave ettiğimiz tüm semenlerde ilk motiliteye oranla % 10-30 oranında kantitatif ayrıca kalitatif artış tesbit ettik.

1984-1985 yılları arasında polikliniğimize başvuran 343 infertil çiftin 2'sinde retrograd ejakülasyon tesbit ettik. AIH'nin temel indikasyonlarından birini teşkil eden retrograd ejakülasyonda hastaya infertilite yönünden yardımcı olunabileceği, hastadan elde edilen sedimente kafein ve kal-

likrein gibi yardımcı maddelerin ilavesi ile başarının daha da artacağı düşüncesindeyiz.

Ochsner prostat veya mesane boynu ile ilgili operasyon (açık veya transüretal rezeksiyon) geçiren hastalarda % 33, Reiser transüretal girişim yapılan hastalarda % 42, Goligher retroperitoneal lenfadenektomiden sonra sempatik sinir harabiyetine bağlı olarak % 39 oranında retrograd ejakülasyon saptamışlardır(45). Girgis gerçek aspermisi olan 49 hastanın 19'unda retrograd ejakülasyon bulmuş, Kelalis ve Bourne ise diyabetik nöropatisi olanlarda retrograd ejakülasyon olduğunu göstermişlerdir(45). Bu araştırmacılar hastalara inseminasyondan önce günde 4 gr  $\text{NaHCO}_3$  verip idrar pH'sını 5-6 dan 7'ye kadar yükseltmiş, semenle karışık idrarı 10 dakika 1500 devir/dakikada santrifüje etmiş ve inseminasyonu 3 gün arka arkaya yapmışlardır. Elde ettikleri gebeliklerde çocuklar tamamen sağlıklı olarak dünyaya gelmişlerdir(45).

Reiser ve Goligher ise idrarla karışık semeni 10 dakika müddetle 3400 devir/dakikada santrifüje etmiş, yaptıkları tetkikte mikroskopta büyük büyütmeyle her sahada 25-50 sperm görmüşler ve AIH ile 6 ay içindeki 8 uygulamada başarı elde etmişlerdir(46).

Biz iki hastamızda 4 dönemde toplam 16 kez vakum servikal cap ile inseminasyon yaptık. AIH öncesi yaptığımız mikroskopik tetkikte bir vakada büyük büyütme ile % 50'si progressif hareketli 40-50, diğerinde ise 5-10 sperm tesbit ettik. Elde ettiğimiz sedimentin her bir mililitresine 7,2 mMol/lit konsantrasyonundaki kaffeinden 0,2 ml ve her bir ml. sine 5 kallikrein ünitesi oranında kallikrein ilave ettik. Sperm motilitesinde bu yöntemlerle % 30'lük bir artış elde etmemize rağmen bu iki vakada yaptığımız AIH ile başarılı sonuç elde edemedik.

Alloplastik spermatozel taktığımız bir hastada 8 dönem içerisinde yaptığımız yüksek intraservikal inseminasyonlarda semene kafein ve kallikrein ilave etmemize rağmen gebelik elde edemedik.

İnfertil çiftleri değerlendirirken önem verdiğimiz yöntemlerden birisi de postkoital testi.

Postkoital test ilk kez Sims tarafından bildirilmiştir. Sims 1869'da cinsel münasebet sonrası servikal mukusta motil spermlerin varlığını göstermiştir. 50 yıl kadar sonra Huhner bu testi sistematik hale getirerek infertil çiftin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanmıştır. Servikal mukus miktarı ne kadar fazla ise, postkoital testte tesbit edilen sperm sayısı ve motilitesi aynı oranda yüksek bulunmaktadır(53).

Koitten 6-8 saat sonra yapılan postkoital test şu şekilde değerlendirilmektedir (büyük büyütme ile her mikroskop sahasında)(54):

- Negatif : Hiç sperm yok  
Kötü : Sayısı ne olursa olsun nonmotil sperm bulunması  
Regüler : 1-5 motil sperm (motilite grade'i 3)  
İyi : 6-9 motil sperm (motilite grade'i 3)  
Çok iyi : 10 ve fazla sperm (motilite grade'i 3)

Gibor, servikal mukusu ince, pH'sı 6'nın üzerinde, sperm sayısı postkoital teste 10 veya daha fazla olan çiftlerde gebelik oranının yükseldiğini bildirmiştir(54).

Buxton ve Southam postkoital testte, sperm hareketleri iyi ise % 48,9, kötü ise % 31,6 oranında gebelik elde ettiklerini bildirmiş, servikal mukusu iyi olanlarda % 43, kötü

olanlarda % 14,5 oranında gebelik elde etmişlerdir(55,57).

Jette ve Glass postkoital testte büyük büyütme ile 21 veya daha fazla sayıda motil sperm tesbit edilirse gebeliğin istatistikî açıdan artacağını bildirmişlerdir(55,56,67).

Fertilitesi ispatlanmış 50 çiftin 4'ünde postkoital testte hiç sperm bulunmamış, 6 çiftte ise sadece bir sperm bulunabilmiştir. Bu nedenle postkoital testin değerlendirilmesinde oldukça farklı görüşler mevcuttur(57,67).

Yaptığımız çalışmada 30 hastanın 6 sında postkoital testi negatif, 15 inde kötü, 5 inde regüler, 3 ünde iyi, 1 hastada ise çok iyi olarak değerlendirdik.

İnfertilite konusundaki karanlık noktalardan birisi de immünolojik faktörlerin infertilite üzerine olan etkisidir.

Sebebi izah edilemeyen infertilitede neden % 13-23 oranında aglutinasyon veya immobilizasyon antikorlarına bağlanmaktadır(58).

Franklin ve Dukes infertilitesi izah edilemeyen kadınların % 79'unda sperm aglutinasyonu yapan antikorlar tesbit etmişlerdir. İnfertilitesi izah edilemeyen kadınlarda, fertil kadınlara oranla yüksek titrasyonda (1/16 veya daha yüksek) antisperm antikorları tesbit edilme olasılığı daha fazladır(49).

Fertilitesi izah edilemeyen 43 hastanın 31'inde mikroaglutasyon tekniği ile sperm aglutinasyonu yapan antikorlar tesbit edilmiş, 13 vakada 2-6 ay cinsel münasebet kesilmiş veya kondom uygulanmış, 10 vakada kadındaki antikor oranı bu süre sonunda normale düşmüş ve 9 vakada gebelik elde edilmiştir(50).

İmmünolojik sebeplere bağlı infertilitede semenin yıkanarak inseminasyon yapılması ilk kez 1973'de Halim ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Halim 12 hastanın 3'ünde gebelik bildirmiştir. Shulman 1977 ve 1978'de bu metodla 7 hastanın birisinde gebelik elde etmiştir(51).

Kremer 1978'de sperm aglutinasyon antikor titrasyonu 1/32 ile 1/4096 arasında bulunan, seminal sıvıdaki titrasyonları yüksek olan, servikal mukustaki sperm penetrasyonu in vivo ve in vitro kötü olan 15 erkeğin semenini yıkadıktan sonra intrauterin inseminasyon yapmış ve 3 hastada gebelik elde etmiştir(51).

İmmünolojik infertilitede split ejakülasyon ve inseminasyon yöntemi de başarıyla uygulanmıştır(52).

Yaptığımız çalışmada Franklin Dukes ve Isojima testleri ile immünolojik bozukluk tesbit ettiğimiz 8 çiftte split ejakülasyon yaptırarak elde ettiğimiz ejakülatın ilk kısmını, prostat sekreti ile ejakülasyona karışan IgG ve IgA antikorlarının çoğundan arındırmak için fosfat tamponlu tuzlu su ile yıkayıp santrifüje ettik. Elde ettiğimiz sedimente kafein ve kallikrein ilave ederek AIH yaptık. Bu 8 çiftte gebelik elde edemedik.

İmmünolojik faktör tesbit ettiğimiz 8 çiftin üçünde postkoital test sonucunu negatif, birinde kötü, dördünde regüler olarak değerlendirdik ve sperm servikal mukus hostility testinde 8 vakada da sonucu negatif olarak bulduk. 2 vakada spermlerde titreme hareketi tesbit ettik. Bu 8 vakanın hepsinde fertil donerlerden alınan materyal ile yapılan testlerde spermlerin servikal mukusa normal olarak penetre olduğu ve servikal mukus içinde normal hareketlerini sürdürdüğünü müşahade ettik.

1980 yılında, kliniğimiz asistanlarından Dr.Nuri Gökşin'in hazırladığı uzmanlık tezinde de belirtildiği gibi, infertilite vakalarının büyük bir kısmında (% 60) immünolojik faktörlerin bulunduğu tesbit edilmiş ancak yapılan tedavilere rağmen sonuç alınamamıştır(82).

Fertiliteyi etkilediği belirtilen, kolay teşhis ve tedavi edilebilen bir diğer infertilite sebebi de T-Mycoplasma'dır.

Kundsın ve arkadaşları 1970'li yıllarda bir infertil çiftin her ikisinin genital sisteminde ureaplasma üretmeleri ve tetrasiklin tedavisi ile ureaplastmaların eradikasyonunu takiben olaysız bir gebelik ve doğumla sonuçlanan bir vakayı yayınlamalarından sonra dikkatler ureaplastmaların infertilitedeki rolü üzerine toplanmıştır(15,16,17).

1972 de Gnarge ve Friberg daha geniş bir çalışma yapmışlar, fertil çiftlere nazaran infertil çiftlerden alınan servikal sekresyon ve ejakülat örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede T-Mycoplasma izole etmişler ve tedaviden sonra önemli oranda gebelik saptamışlardır(18,19).

Spermin baş kısmı ile orta kısmının birleşim yerine yapışan Mycoplasma kolonilerinin sperm aglutinasyonuna ve spermelerde motilite azlığına neden olduğu bildirilmiştir(20).

30 vakadaki çalışmamızda kadınların servikal mukusu ve erkeklerin semenlerinde T-Mycoplasma araştırdık. Vakalarımızın birisinde infertilite nedeni olarak sadece T-Mycoplasma, diğer 11 vakada ise semen bozukluğu, immünolojik bozukluk gibi diğer infertilite sebepleri ile birlikte T-Mycoplasma tesbit ettik. Uyguladığımız medikal tedavi ile T-Mycoplasmanın ortadan kalkmasına ve yaptığımız AIH'lere rağmen T-Mycoplasma buldu-

ğumuz hastalarda gebelik elde edemedik.

Bu konuda 1983 senesinde kliniğimizde yapılan Uzmanlık Tez çalışmasında, infertil kadınlarda % 52, fertil kadınlarda % 30 oranında T-Mycoplasma bulunmuş, T-Mycoplasma üretilen 22 çiftin ikisinde (6 ve 7 senelik infertil çiftlerde) medikal tedaviyle gebelik elde edilmiştir.

Infertil erkeklerde, özellikle oligozoospermisi bulunan kişilerde spermlerin konsantr edilebilmesi, vaginal sekresyon ile direkt temasının önlenmesi, vaginadan akmasına engel olunması ve spermlerin servikal kanaldaki temas süresinin uzun olması fertilizasyon için önemli bir faktördür. Serviko-seminal temasın optimal olabildiği teknikler genellikle endoservikal ve periservikal inseminasyonlardır. Bu her iki teknikte de, seminal volüm azaltılmış olarak kullanılır. Servikal cap metodunda ise tüm semenin kullanılabilmesi ve serviko-seminal temas süresinin çok uzun olabilmesi bir avantajdır.

1950'de Whitelaw servikal cap'i oligozoospermik kişilerde fertilitiyi yükseltmek için kullanmaya başlamıştır. Cap Avrupa'da kadınlar için 100 seneyi aşkın bir süre, doğum kontrol aleti olarak kullanılmıştır. Bu nedenle Whitelaw AIH indikasyonu verdiği hastalarda cap'i hastaların kendisine uygulattır.

Whitelaw 1967-1975 yılları arasında 87 kadına, kendi kendilerine servikal cap'i (Milex Products Inc. Chicago III) uygulattır. Bu çiftler 2 seneden fazla infertil olan, iki günlük cinsel perhiz sonucu eşlerinin sperm bulgusu 10 mil/ml veya daha az olan, sperm motilitesi 3 saat sonunda % 35 veya daha fazla olan kişilerden oluşmaktaydı. Whitelaw serviks boynu çok kısa olanlarda, serviksi orta hatta olmayanlarda, parmakları çok kısa olanlarda, perine adaleleri çok kalın

olanlarda, aşırı vaginal derinliği olanlarda bu yöntemi uygulayamamıştır.

Whitelaw 28 günlük siklusu olanlarda 12 ve 14. günlerde bu metodu uygulamış, erkeklere split ejakülasyon yaptırmış ve 3 ml semen kullanmıştır. Servikal cap'i uygulamadan önce vaginayı alkali bir solüsyonla yıkamış ve cap'i 24 saat hastanın üzerinde bırakmıştır. 87 hastanın 11'inde gebelik elde etmiş, gebeliklerin birisi düşükle sonuçlanmıştır. Bu gebeliklerin kaçınıcı aylarda olduğu aşağıda gösterilmiştir(47):

<u>Gebelik Sayısı</u>	<u>Gebeliğin Oluştığı Ay</u>
1	1
1	2
2	3
2	4
2	6
1	7
1	10
1	11

İnseminasyonla ilgili ilk çalışmalarda önceleri tüm semeni alıp bunun serviksle 24 saat temas etmesini sağlama amacı güdülmüştür. Weisman artifisyel inseminasyonu yaparken, semeni intravaginal ve ekstraservikal verdikten sonra hastayı yarım saat litotomi pozisyonunda yatırmış, hastayı kaldırmadan hemen önce de plastik bir diyafram takmıştır.

Miller vaginanın posterior bölümünde bası yapacak özel tip bir halka düşünmüştür. Dickinson ise geniş bir diyafram tipi kullanmıştır.

Rock ve MacKenzie ise yıkama ve santrifüj teknikleri ile spermler konsantre edildiğinde inseminasyonlarda başarının artacağını düşünmüşlerdir.

Vaginal pH çalışmaları servikal cap'in ilk 6 saatte, spermleri vaginal asiditeye karşı kesinlikle koruduğunu göstermiştir. 24 saat sonra servikal cap'teki semenin pH'sı 5-5,5 arasında değişmektedir.

Servikal cap takılıp, sperm verildikten 24 saat sonra cap çıkarıldığında, yapılan servikal mukus tetkiklerinde, vakaların tamamına yakın kısmında büyük büyütme ile 5 veya daha fazla sperm bulunmuştur(48).

Çeşitli araştırmacılar çeşitli indikasyonlarla hastalara AIH uygulamışlardır. Bu yazarlar, indikasyonları, hasta sayısı, tekniği, gebelik oranları Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir.

Ulstein ve Berhman, iyi zamanlama yapılmış vakalarda her dönem bir kez inseminasyon bile yapılırsa, birkaç kez inseminasyon yapılanlara oranla başarı şansının düşmediğini göstermişlerdir(64).

AIH ile başarı şansı genç yaşlarda, geç yaşlara oranla daha yüksektir. AIH'da en yüksek başarı 25-34 yaş grubunda alınmıştır. Yaş ilerledikçe spontan gebelikler artmakta, AIH ile başarı şansı ise düşmektedir(65). Oligozoospermide AIH ile alınan sonuçlar Tablo 8 de gösterilmiştir.

Kötü postkoital testi olan çiftlerde AIH ile elde edilen sonuçlar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Eğer AIH ile 8-12 aya kadar gebelik elde edilmemişse, gebelik şansının bu devreden sonra çok düşük olduğu göz önüne alındığından, çeşitli yazarlar tarafından hastaların yeniden gözden geçirilmesi önerilmektedir(67).

J.K.Russel bir hastada AIH ile 18 ay sonra gebelik el-

de etmiştir(59).

G.I.M.Swyer 114 hastada 880 inseminasyon yapmış, 20 hastada gebelik elde etmiştir. Gebeliklerin % 50'den fazlası, altı dönem inseminasyondan daha az sürede gerçekleşmiştir. Komplikasyon olarak servikal kanama, abdominal ağrı, kusma ve infeksiyon tespit etmişlerdir (intrauterin inseminasyonlarda) (61).

TABLO 6- Tüm Semen Kullanılarak Yapılan AIH'larda: Teknik, Endikasyon ve Gebelik Oranları (29,60,62)

Yazar	Endikasyon	Hasta Sayısı	Teknik	Gebelik Sayısı	Gebelik Oranı
Whitelaw 1950	Oligozoospermi 60 mil./ml.	32	Cap	14	% 43,8
Kaskarelis Comminos 1960	Oligozoospermi 7-40 mil/ml 40 mil./ml	36 50	para-intraservikal servikal, intrauterin	0 13	0 26
Russel 1960	Oligozoospermi 100 mil./ml servikal faktör negatif P.C.T. hypospadias impotans vas deferens tı- kanıklığı	34 10 2 7 2	intraservikal intraservikal intraservikal intraservikal intraservikal	2 3 2 6 0	5,8 30 100 86 0
Heuer 1971	Oligozoospermi	70	Cap	31	44,3
Barwin 1974	Oligozoospermi (10 mil/ml) 10-20 mil/ml impotans servikal faktör negatif P.C.T. retrograd ejakü- lasyon seminomda radyo terapi öncesi	8 12 8 18 1 3	intrauterin intrauterin intrauterin intrauterin intrauterin intrauterin	3 8 5 13 0 2	38 66 63 70 0 66
Speichinger ve Mattox 1976	oligozoospermi 10 mil/ml 11-20 mil/ml 21-40 mil/ml servikal faktör PCT negatif asthenozoospermi % 50 hypospermi (1 ml semen)	7 5 6 1 1 3	intraservikal ve cap intraservikal ve cap intraservikal ve cap intraservikal ve cap intraservikal ve cap intrauterin	0 0 0 0 0 1	0 0 0 0 0 33
Weller 1976	Oligoasthenotera- tozoospermi impotans hyperspermia kadın faktörü	43 6 1 7	intraservikal ve cap intraservikal ve cap intraservikal ve cap intraservikal ve cap	4 4 0 2	9,3 66,6 0 28,6
Steiman ve Taymor 1977	Oligozoospermi (40 mil/ml) impotans servikal fak. PCT negatif	29 3 25	intraservikal intraservikal intraservikal	7 2 8	24 66,6 32

TABLO 7- Split Ejekülasyonla Yapılan AIH'lardaki Teknikler, Endikasyonlar ve Gebelik Oranları(63)

Yazar	Sene	Endikasyon	Hasta Sayısı	Gebelik Oranı,%	T e k n i k
Farris ve Murphy	1960	Oligozoospermi	100	13,3	intrauterin
Amelar, Hotchkiss	1965	Oligozoospermi	23	56	?
Perez-Palaez, Cohen	1965	Oligozoospermi	38	26,3	İntraservikal ve intrauterin
Steiman, Taymor	1977	Oligozoospermi	29	24,1	İntraservikal
Moghissi	1977	Oligozoospermi retrograd eje. depolama bozukluğu	62	32,1	İntraservikal
Glezerman	1978	Oligozoospermi	21	76,2	İntraservikal, periservikal, otoinseminasyon
Glezerman	1982	Servikal faktör	25	52	İntrauterin

TABLO 8- Oligozoospermideki (<20 mil/ml) AIH Sonuçları(66)

Yazar	Hasta Çift Sayısı	Gebelik Sayısı	Gebelik Oranı,%
Russel	24	2	6
Eckerling	4	0	0
Amelar and	10	4	40
Hotchkiss Berhman and Sawada	4	1	25
Barwin	20	11	55
Spheichinger ve Mattox	13	1	8
Usherwood	37	8	22
Scott	14	5	36
Steiman ve Taymor	22	5	23
Decker	155	27	17
Glass ve Ericsson	8	0	0
Harrison	20	0	0
Nunley	17	4	23
Taymor ve Idriss	7	1	14
Whitelaw	82	10	12
TOPLAM	447	79	18

TABLO 9- Kötü Postkoital Testte Yapılan AIH'nin Sonuçları(66)

<u>Yazar</u>	<u>Çift Sayısı</u>	<u>Gebelik Sayısı</u>	<u>Gebelik Oranı,%</u>
Russel	10	3	30
Barwin	18	13	72
Usherwood	13	4	31
Steiman ve Taymor	25	8	32
Harrison	7	1	14
Guttmacher	5	0	0
Mastroianni	132	7	5
Parez-Palaez ve Cohen	38	10	26
Ulstein	35	10	28
White ve Glass	9	5	55
Kremer	22	7	32
TOPLAM	314	68	22

## S O N U Ç

Hypospadiasın aşırı şekillerinde, retrograd ejakülasyonda ve cerrahi olarak düzeltilemeyen obstrüktif azospermi vakalarında infertilite probleminin çözümünde tek yöntem Artifiyel Homolog (Husband) İnseminasyon yapmaktır.

Semen bozukluğu bulunan ve uzun süreli medikal tedaviye rağmen semen bulguları yeterince düzeltilemeyen ve bu nedenle de gebelik elde edilemeyen hastalarda, semen bozukluklarının in vitro olarak düzeltilmesi ve düzeltilmiş bu semenle AIH yapılması ile infertilite problemine belli bir oranda çözüm getirilebileceğine inanmaktayız.

Semen bozukluklarını in vitro olarak düzeltmek, kantitatif ve kalitatif açıdan iyileştirilmiş semen elde etmek amacıyla split ejakülasyon yaptığımız, kafein ve kallikrein ilave ederek AIH yaptığımız 30 çiftin 3'ünde bu yöntemle gebelik elde ettik.

İnfertilite süreleri oldukça uzun olan, bu uzun süre içinde çeşitli medikal tedaviler gören, genellikle birden fazla infertilite nedeninin bir arada bulunduğu çalışma grubumuzdaki % 10'luk başarı oranını küçümsememekteyiz.

Sperm sayısının çok az olması (<2 ml/ml), uygulama süresinin 10-12 dönemi geçmesi halinde AIH ile elde edilecek başarı oranının da daha az olacağı göz önüne alınmalıdır.

## Ö Z E T

1984-1985 yılları arasında kliniğimize infertilite nedeniyle başvuran 30 çift çalışma kapsamına alınmıştır. Bu çiftlerde tüm muayene ve laboratuvar tetkikleri yapılmıştır. Uzun süreli çeşitli medikal tedavilere rağmen spermiogram bulguları yeterince düzelmeyen ve gebelik elde edilemeyen bu vakalarda semen bozukluklarını in vitro olarak düzeltip, düzeltilmiş semenle AIH yapılması düşünülmüştür.

Semenin kantitatif ve kalitatif açıdan düzeltilmesi açısından hastalara split ejakülasyon yaptırılıp, ejakülatın ilk kısmı alınmış, bu ejakülata kafein ve kallikrein ilave edilerek 27 hastada 10'ar dönem boyunca vakum servikal cap ile AIH yapılmıştır. Bu hastaların birisinde bir, birisinde iki, birisinde ise 6 dönem sonra gebelik elde edilmiştir.

Retrograd ejakülasyonu olan iki hastada 4'er dönem, alloplastik spermatosel takılan obstrüktif azospermisi olan bir hastada 8 dönem AIH uygulanmış ve gebelik elde edilememiştir.

## KAYNAKLAR

- 1- Joseph,A.L.: Office Evaluation of the Infertile Couple. The Urologic Clinics of North America. Vol.7, No 1, s.121, 1980.
- 2- Novak,R.E., Jones,G.S., Jones,H.W.: Text Book of Gynecology. Ninth Edition, s.625-649. The Williams Wilkins Co. 1975.
- 3- Amelar,R.D.: Infertility in Men. Philadelphia, F.A.Davis Co., 1966.
- 4- Alan,D.Jenkins, Terry,T.Turner, and Stuart,S.Howards: The Urologic Clinics of North America. Vol.5, No 3, October 1978, s.441.
- 5- A.M.C.M. Schellen: Treatment of Male Infertility. s.34. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1982.
- 6- K.Bandhauer, J.Frick: Disturbances in Male Fertility. s. 171-189, Springer Verlag, Berling Heidelberg, New York, 1982.
- 7- Kistner,R.V.: Principles and Practice. Year Book Medical Publishers. Chicago, 1971.

- 8- J.P.Collins: Treatment of Male Infertility. p.179-189, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1982.
- 9- Harrison, Gittes, Perlmutter, Stamey, Walsh: Campbell's Urology, Vol.I, W.B. Saunders Company, Fourth Edition, s.757-758.
- 10- J.Bain, W.B.Schill, L.Schwarzstein: Treatment of Male Infertility. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, s.153-168.
- 11- Mancini,R.E.: Immunologic Aspects of Testicular Function. New York, 1976.
- 12- Dondero,F., Isidou,A.: Autoimmunisation antitesticulai-rechez l'Homme, Anns. Endocr. Paris, 33, 417, 1972.
- 13- Weil,A.J., Rodenburg,J.M.: The Seminal Vesicle as the Source of the Spermatozoa Coating Antigen of the Seminal Plasma. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 109:567, 1962.
- 14- K.Bandhauer, J.Frick: Disturbances in Male Fertility. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, s. 311.
- 15- Friberg,J.: Mycoplasmas and Ureaplasmas in Infertility and Abortion. Fertility and Sterility, 33:351, 1980.
- 16- Jansson,E., Lassus,A., Stubb,S., Tuuri,S.: Studies on T-Strain Mycoplasmas in Nongonococcal Urethritis. Brit. J. Vener. Dis. 47:122, 1971.
- 17- Kundsinn,R.B.: Mycoplasma in genitourinary tract infection and Reproductive failure. In progress in gynecology, Vol. 5, Edited by SH Sturgis, M.L.Taymor, New York, Grune and Stratton, s.275, 1970.

- 18- Friberg, J., Gnarpe, H.: Mycoplasma and Human Reproductive Failure III. Pregnancies in "infertile" couples treated with doxycycline for T.Mycoplasmas. 116:23, 1973.
- 19- Gnarpe, H., Friberg, J.: Mycoplasma and human reproductive failure. 1. The occurrence of different mycoplasmas in couples with reproductive failure. Am. J. Obstet. Gynecol. 114:727, 1972.
- 20- J.Bain, W.B.Schill, L.Schwarzstein. Treatment of Male Infertility. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, s.17.
- 21- R.V.White: Aspects of Male Infertility, Vol.4, 1982, Williams, Wilkins Baltimore, London, s.202.
- 22- Ş.Çanga, İ.Önder: Kadın Hastalıkları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Sayı 377. Ankara, 1979, s.575 - 612.
- 23- Morgan, H., Stedronska, J., Lendry, W.W. et al: Sperm-Cervical Mucus Crossed Hostility Testing and Antisperm Antibodies in the Husband. Lancet I. June II, 1977.
- 24- Fertility and Sterility. Vol.28, No 12, December 1977, s.128901294.
- 25- Fertility and sterility. Homologous insemination, Vol.30, No 5, November 1978, s.510-515.
- 26- Fertility and sterility. Vol.31, No I, January 1978. Artificial insemination homologous with oligospermic semen separated on albumin columns, p.58-62.

- 27- Fertility and sterility. Vol.28, No 2, February 1977.  
A glass wool column procedure for removing extraneous material from the human ejaculate, s.178-181.
- 28- Fertility, Sterility: Insemination with Husbands Sperm. Vol.2, No.2, 1951, p.162, 163.
- 29- J.Bain, W.Bernhar Schill, L.Schwarzstein: Treatment of Infertility: Artificial Homologous Insemination. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982, s.295, 311.
- 30- Fertility and Sterility: Artificial Insemination Using Homologous Semen. A Review of 158 Cases. Vol.27, No 6, June 1976, s.647, 654.
- 31- J.Z.Scott, R.M.Nakamura, J.Mutch, V.Davajon: Fertility and Sterility, Vol.28, No 12, December 1977, p.1289, 1294.
- 32- W.W.Beck: The urologic clinics of North America. Artificial Insemination and Preservation of Semen. Vol.5, No 3, October 1978, s.593, 605.
- 33- R.D.Amelar, R.S.Hotchkinss: Fertility and Sterility, The Split Ejaculate: It's use in the management of male infertility. Vol.16, No 1, 1965, s.46-60.
- 34- R.Eliasson, LRH, Lindholmer: Fertility and Sterility. Distribution and Properties of Spermatozoa in Different Fractions of Split Ejaculates. Vol.23, No 4, April 1972, s.252, 256.
- 35- International Journal of Fertility: The Split Ejaculate in Homologous Insemination. M.Perez, Palaez, M.R.Cohen. Jan.Mar. Vol.10, No.I, 1965, s.25, 30.

- 36- J.L.Marmar, D.E.Praiss, T.J.De Benedictis: Fertility and Sterility, an estimate of the fertility potential of the fractions of the split ejaculate in terms of the motile sperm count, Vol.32, No 2, August 1979, s.202, 205.
- 37- Fertility and Sterility: Artificial insemination of husbands sperm, Vol.32, No 2, August 1979, s.141, 147.
- 38- C.Y.Schoenfeld, R.D.Amelar, L.Dubin: Fertility and Sterility, Stimulation of Ejaculated Human Spermatozoa by Caffeine, A Preliminary Report, Vol.24, No 10, October 1973, s.772,775.
- 39A- Haesungcharern,M., Chulavatnatol: Fertility and Sterility, Stimulation of Human Spermatozoal Motility of Caffeins, Vol.24, No 9, September 1973, s.662, 664.
- 40- R.F.Harrison: Fertility and Sterility, Insemination of Husbands Semen With and Without the addition of Caffeine, Vol.29, No 5, May 1978, s.532, 534.
- 41- J.Bain, W.Bernhard, Schill,L., Schwarzstein: Treatment of Male Infertility, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, s.283, 294.
- 42- W.Leidl, R.Prinzen, W.B.Schill, H.Eritz: The effect of kallikrein in motility and metabolism of spermatozoa in vitro, In: G.L.Haberland, J.W.Rohen, C.Schirren, P.Huber, Kininogenases, Kallikrein, 2. Schattauer, Stuttgart, New York, s.33, 40.
- 43- Bain, Schill, Schwarzstein: Treatment of Male Infertility, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982, s.125, 138.

- 44- O.Wallner, W.Schill, A.Grosser, H.Fritz: Participation of the Kallikrein-Kinin-system in Sperm Penetration Through Cervical Mucus-In Vitro Studies, s.63, 70.
- 45- G.Glazerman, B.Lunenfeld, G.Potashnik, G.Oelsner, R.Beer: Fertility and Sterility, Retrograd Ejaculation, Vol.27, No 7, July 1976, 800.
- 46- Fertility and Sterility: Successful Artificial Insemination in a Diabetic with Retrograd Ejaculation. Vol.22, No 4, April 1971, s.275, 277.
- 47- W.James Whitelaw: Fertility and Sterility, The Cervical cap Self-Applied in the Treatment of Severe Oligospermia, Vol.31, No I, January 1979, s.86, 87.
- 48- J.Whitelaw: Fertility and Sterility, Vol.I, No 1, 1950, s.33, 39.
- 49- Fertility and Sterility: Vol.28, No II, November 1977, s.1234, 1236.
- 50- Jama: Further studies on sperm agglutinating antibody and unexplained infertility, Nov.16, 1964, s.230, 231.
- 51- Bain,W., Bernahrd Schill,L. Schwarzstein: Treatment of male infertility, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, s.160, 161.
- 52- The urologic clinics of North America, Vol.5, No 3, October 1978, 477, 478.
- 53- Fertility and Sterility: Vol.21, January 1970, s.20, 26.
- 54- Fertility and Sterility: Vol.25, No 2, February 1974, s.145, 147.

- 55- Fertility and Sterility: Vol.23, No I, January 1972, s. 29, 32.
- 56- Am. J. Obstet. Gynecol: May I, 1982, s.85, 90.
- 57- Fertility and Sterility, Vol.28, No 12, December 1977, s.1289, 1294.
- 58- The Lancet: June II, 1977, s.1228, 1230.
- 59- The Lancet: December 3, 1960, J.K.Russel, s.1223, 1225.
- 60- G.I.M. Sawyer: The Practitioner, Artificial Insemination by Husband, Vol.185, 1960, s.163, 167.
- 61- J.Reprod, Fertil: Results of Artificial Insemination Husband 1961, 2, s.11, 16.
- 62- Fertility and Sterility: Artificial insemination homologous and its role in the management of infertility, Vol. 28, No 2, February 1977, s.146, 149.
- 63- K.Bandhauer, J.Frick: Disturbances in male fertility, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982, s.335.
- 64- Fertility and Sterility: Homologous artificial insemination and oligospermia. Vol.27, No 2, February 1976, s.135, 138.
- 65- Fertility and Sterility, Vol.23, No 12, December 1972, s.894, 897.
- 66- Fertility and Sterility: Vol.32, No 2, August 1979, s.141, 147.

- 67- Clinical Obstetrics and Gynecology: Artificial Insemination. Vol.22, No I, March 1979, s.245, 253, S.J.Berhman.
- 68- Fertility and Sterility: A clinical investigation of the role of the semen analysis and postcoital test in the evaluation of male infertility. Vol.23, No 4, April 1972, s.245.
- 69- Fertility and Sterility: Artificial insemination homologous with oligospermic semen separated on albumin columns. Vol.31, No I, January 1979, s.58.
- 70- Kamran, S.Moghissi: Basic work-up and evaluation of infertile couples. Clinical obstetrics and gynecology. Vol.22, No I, March 1979, s.11-25.
- 71- Heller, C.O., Clermont, Y.: Kinetics of the germinal epithelium in man. Recent Progr. Horm. Res., 20:545-575, 1964.
- 72- The Urologic Clinics of North America: Vol.5, No 3, October 1978, s.440.
- 73- The Urologic Clinics of North America: Vol.5, No 3, October 1978, s.441-442.
- 74- Harrison, Gittes, Perlmutter, Stamey, Walsh: Campbell's Urology Fourth Edition, s.150-160, Volüm I.
- 75- The Urologic Clinics of North America: Vol.5, No 3, October 1978, s.446-447.
- 76- Treatment of Male Infertility: J.Bain, W.B.Schill, L.Schwarzstein, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1982, s.220-248.

- 77- The Urologic Clinics of North America: Vol.5, No 3, October 1978, s.463-480.
- 78- Disturbances in Male Infertility: K.Bandhauer, J.Frick, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982, s.261 - 285.
- 79- M.Barton, K.Walker, B.P.Weisner: British Medical Journal, Jan.13 1945, s.40-43.
- 80- Disturbances in Male Infertility: K.Bandhauer, J.Frick, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982, s.329 - 346.
- 81- Fertility and Sterility: Vol.24, No 7, July 1973, Survival of human spermatozoa in different fractions of split ejaculate, s.521-526.
- 82- Gökşin,N.: İnfertilitede İmmünolojik Faktörler. İstanbul 1980, Uzmanlık Tezi, s.36-64.
- 83- Morgan,H., Stedronska,J., Hendry,W.W. et al: Sperm - servical mucus crossed hostility testing and antisperm antibodies in the husband Lancet I, June II, 1977.
- 84- G.F.B.Schumacher: Immunologic factors in infertility, The Journal of Reproductive Medicine, s.272-278.
- 85- Disturbances in Male Infertility: K.Bandhauer, J.Frick. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982, s. 261-285.
- 86- Mancini,R.E., Alonso,A., Saraceni,A., Bachmann,A.E., Lavieri,J.C., Nemirovsky,M.: Immunological and testicular response in man sensitized with human testicular homogenate. J. Clin. Endocr. 25:859, 1965.

- 87- Kelâmi,A.: Alloplastische Spermatozele. Eine kritische Betrachtung und Verbesserungsvorschläge. Ext. Urol. 1:245 (1978).
- 88- Kelâmi,A.: Atlas of Operative Andrology, de Gruyter, Berlin, 1980, p.38-39.

