

OLİGOSPERMİK HASTALARDA YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ ÖNCESİNDE SPERM FONKSİYONLARININ DÜZENLENMESİ IMPROVING THE SPERM PARAMETERS BEFORE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES FOR OLIGOSPERMIC PATIENTS

ÖZGÖK Y.*, KİLCİLER M.*, DURMUŞ M.**, TAHMAZ L.*, SOYDAN H.*, ERDURAN D.*

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

** Gelibolu Askeri Hastanesi Üroloji Kliniği,

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, yardımcı üreme tekniği (YÜT) adayı idiopatik infertilitesi olan oligoastenoteratozoospermik hastalarda FSH tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

YÜT adayı, 2 oligospermik, 10 oligoastenozoospermik, 11 oligoteratozoospermik ve 38 oligoastenoteratozoospermik olan 61 hastaya FSH (Metrodin) tedavisi uygulandı. 45 hastada kontrol grubu olarak seçildi. Bütün hastalara haftada 3 kez 150 Ü olmak üzere 2 ay süre ile FSH tedavisi uygulandı. Hastaların 2'sinde tedavi sırasında, 1'inde tedavi sonrasında olmak üzere toplam 3 spontan gebelik meydana geldi. Spontan gebelik oluşan bu 3 hastanın dışında kalan 58 hastaya, GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-İnvitro Fertilizasyon Ünitesinde IUI (İntrauterin İnseminasyon) ve ICSI (İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu) uygulandı.

Yapılan değerlendirmede bütün hastalarda tedavi sonrası sperm sayıları ve normal morfolojideki sperm oranlarında anlamlı düzeye ulaşılmıştır. FSH tedavisi sonrası 61 hastanın 15'inde gebelik oluştu. Bunlardan 3'ü spontan gebelikti. Spontan gebeliklerden 2'si tedavi sırasında 1'si tedaviden bir ay sonra meydana geldi. YÜT (IUI ve ICSI) ile 12 hastada daha gebelik oluştu. Oluşan bu 12 gebelikten 3'ü spontan abortusla sonuçlanarak, 9'u termde gebeliğe ulaştı. Ağır oligozoospermik hastalarda sadece bir gebelik oluştu. Bu gebelikte spontan abortusla sonuçlandı. Gebelik olan ve olmayan her iki grupta da sperm parametrelerinde düzeltilmeler gözlemlendi. Kontrol grubundaki hastalarda YÜT sonrasında 7 gebelik oluştu, bunların 2'si abortusla sonuçlandı. Oluşan gebelik sayısı tedavi alanlarla karşılaştırıldığında fark, istatistiksel olarak anlamlı idi.

FSH spermlerin sayı ve kalite olarak artmasını ve olgunlaşmasını sağlamaktadır. Elde edilmiş olan cesaret verici sonuçlar, spermin fertilize edici potansiyelini iyileştirerek YÜT ile gebelik oranlarını arttırmada, FSH tedavisinin yararlı olabileceğini desteklemektedir. Ancak ağır oligozoospermili hastalarda bulduğumuz sonuçlar göstermektedir ki, kötü sperm parametreleri olan hastalarda, yardımcı fertilizasyon protokollerinde başarı oranı oldukça düşüktür.

Anahtar Kelimeler: İdiopatik infertilite, oligospermi, FSH tedavisi, YÜT(Yardımcı Üreme Teknikleri)

ABSTRACT

In this study, we aimed to investigate the efficacy of FSH treatment in idiopathic patients who are candidates for ART (assisted reproductive techniques)

2 oligospermic, 10 oligoasthenozoospermic, 11 oligoteratozoospermic and 38 oligoastenoteratozoospermic, 61 patients received FSH treatment. 45 patients were selected as control groups. All patients received 150 iü FSH 3 times a week for 2 months. In 2 patients at the time of treatment and in 1 patient after treatment, totally in 3 patients pregnancy occurred spontaneously. The remaining 58 patients went to IUI (intrauterine insemination) and ICSI (intracytoplasmic sperm injection) at GATA Obstetrics and Gynecology Department IVF Unit.

In all patients, after FSH treatment, sperm parameters have been improved. These improvements are significant in sperm count and morphology. After FSH treatment in 15 of 61 patients occurred pregnancy 3 of which were spontaneous. In 12 patients pregnancy occurred by ART. Only 1 pregnancy occurred in severe oligospermic patients and this resulted with abortion. In the groups which pregnancy occurred or not, sperm parameters improved. In control group, 7 pregnancies occurred with ART and 2 of which resulted with abortion. When compared the pregnancy rate between the patients who received treatment or did not, the results were meaningful.

FSH treatment increases sperm count and morphology. According to our results, FSH treatment may be useful in fertilizing effect of sperm and increasing rates by ART. Our results also show that ART success rates are lower in patients who have poor sperm parameters.

Key Words: Idiopathic infertility, oligospermia, FSH treatment, ART (assisted reproductive techniques)

GİRİŞ

Gebelik ile ilgili herhangi bir korunma tedbiri olmaksızın 1 yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen, çocukları olmayan çiftler için infertilite söz konusudur. İnfertilite teşhis ve tedavisinde son yıllarda büyük gelişmeler olmuş, daha önce çocuk sahibi olması imkansız gibi görülen pek çok hastanın, yeni yöntemler yardımıyla çocuk sahibi olması mümkün olabilmektedir.

Çalışmamızda, mikromanipülasyon uygulanacak olan hastalarda, sperm parametrelerinin düzenlenmesinde farmakolojik bir ajan olan Foli-kül Stimüle Edici Hormon'un ne kadar etkili olduğunu araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 1996 ve Haziran 1999 tarihleri arasında, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. İdiyopatik infertilite tanısı ile başvuran Yardımcı Üreme Tekniği (YÜT) adayı, 2 oligospermik, 10 oligoastenozoospermik, 11 oligoteratozoospermik ve 38 oligoastenoteratozoospermik olan 61 hastaya FSH tedavisi uygulandı. YÜT adayı idiopatik infertil 45 oligospermik hasta da kontrol grubu olarak seçildi.

Hastaların yaşları 24-44 yıl arasında olup, ortalama 31,7 yıl idi. Evlilik süreleri 1-14 yıl arasında olup, ortalama 4,8 yıl ve herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmadan geçirdikleri infertilite süreleri 1-14 yıl arasında olup, ortalama 4,7 yıl idi.

Bütün hastalardan ayrıntılı anamnez alındı. Herhangi bir doğum kontrol yöntemi uygulamadan cinsel ilişkinin süresi, sıklığı ve zamanlaması, erektil fonksiyon ve libido durumu değerlendirildi. Geçirilmiş herhangi bir ürogenital hastalığı ve anamolisi, kabakulak ve testiküler travma öyküsü ile daha önceden gördüğü medikal ve cerrahi tedaviler sorgulandı.

Yapılan fizik muayenede sekonder seks karakterleri, testisin boyutları ve kıvamı, epididim ve vas deferensin durumu, varikosel, diğer intraskrotal ve intratestiküler lezyonlar değerlendirildi.

Hastalarda testis volümünü, intraskrotal ve intratestiküler lezyonları daha doğru bir şekilde değerlendirmek için, skrotal ultrasonografi kullanıldı.

Semen volümü 1 ml'den az olan 5 hastada obstrüktif infertilite ayırıcı tanısı için, semen fruktozlarına bakıldı. Semende fruktoz düzeyi normal sınırların altında olan 3 hastaya, bilateral açık testis biyopsisi ve Transrektal Ultrasonografi yapıldı.

Hastalarda immünolojik infertilite varlığı ASA ile enfeksiyonların varlığı ise ejakulat kültürleri ile değerlendirildi.

Bütün hastalarda hormon düzeyi olarak FSH, LH, PRL ve Testesteron düzeylerine bakıldı.

Kadın partnerlerin durumları, GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nca değerlendirildi.

Bütün hastalara GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı- İn Vitro Fertilizasyon Ünitesi'nde, 4 günlük cinsel perhiz sonrasında 2'şer ay ara ile 3 kez semen analizi yapıldı. Semen analizi ile semen volümü, viskozitesi, likefaksiyonu, aglutinasyonu, non-germ hücre ve pH ile sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi değerlendirildi.

Yapılan semen analizine göre sperm sayısının 20 milyon/ml'nin altında olması oligozoospermi, 5 milyon/ml'nin altında olması ağır oligozoospermi olarak değerlendirildi^{1,2}.

Sperm motilite kriteri olarak, 3'üncü ve 4'üncü derecedeki hareketli spermilerin motilite oranlarının toplamı alındı. Buna göre sperm motilitesinin %50'nin altında olması astenozoospermi olarak değerlendirildi^(3,4).

Sperm morfolojik değerlendirilmesi ise Kruger Strict Kriterleri'ne göre yapıldı. Normal morfolojideki sperm oranının %4'ün altında olması teratozoospermi olarak kabul edildi^{4,7,8}.

Bütün hastalara haftada 3 kez 150 Ü olmak üzere FSH tedavisi uygulandı. Tedavinin ortasında ve sonunda, hormon düzeylerine tekrar bakıldı. Tedavinin ortasında, sonunda ve tedaviden 3 ile 6 ay sonra semen analizi tekrara değerlendirildi.

Hastaların 2'sinde tedavi sırasında, 1'inde tedavi sonrasında olmak üzere toplam 3 spontan gebelik meydana geldi. Spontan oluşan bu 3 hastanın dışında kalan 58 hastaya, GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-İnvitro

Fertilizasyon Ünitesinde IUI (İntrauterin İnseminasyon) ve ICSI (İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu) uygulandı.

Çalışmamızda bütün hastaların FSH tedavisi öncesi ve sonrası sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi ile hormon düzeyleri karşılaştırıldı.

Değerlendirmede tedavi öncesi yapılan semen analiz sonuçları, birbirine yakın olduğundan en son analiz tedavi öncesi analiz olarak alındı. Tedaviden 3 ve 6 ay sonra yapılan semen analiz sonuçları oldukça yakın düzeylerde bulundu. Bu nedenle tedaviden 3 ay sonra yapılan semen analizi, tedavi sonrası sperm parametresi olarak değerlendirilmeye alındı.

Değerlendirmede tedavi öncesi bakılan hormon düzeyleri tedavi öncesi, tedavi sonrasında bakılan hormon düzeyleri ise tedavi sonrası hormon parametreleri olarak alındı.

Literatürde sperm parametreleri ile ilgili çalışmalar, farklı sperm sayıları ile yapıldığından literatürle karşılaştırmak için, önce bütün hasta grubunu daha sonrada hastalarımızı 10-20 milyon/ml. ve 10 milyon/ml.'den az olanlar olarak 2 grup halinde inceledik. Daha sonra sperm sayısı 5 milyon/ml.'nin altında olan ağır oligozoospermik grup ile 5 milyon/ml.'nin üstünde olanlar için ayrı bir değerlendirme yaptık. Son olarak ta gebelik meydana gelen ve gebelik meydana gelmeyen hastalarımızı 2 grup halinde karşılaştırdık.

İstatistiksel değerlendirmede, bağımlı gruplar için Student-T testi, grupların ayrı ayrı karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi uygulandı. Gebelik olan ve olmayanlarda, istatistiksel olarak anlamlı parametrelerin karşılaştırılmasında ise bağımsız gruplar için T testi uygulandı. İstatistiksel olarak <0.05 olan p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda yer alan YÜT adayı 106 hastanın yaşları 24-44 yıl arasında olup, ortalama 31,7 yıl idi. Evlilik süreleri 1-14 yıl arasında, ortalama 4,8 yıl ve infertilite süreleri ise 1-14 yıl arasında olup, ortalama 4,7 yıl idi. Hastalardan alınan anamnez sonrası, geçirilmiş herhangi bir ürogenital sistem hastalığı ve anomalisi saptanmadı. Hastalardan 24'ü daha önce infertilite ne-

deniyle çeşitli tıbbi tedavi yöntemleri kullanmış, ancak bunlardan fayda görmemişlerdi.

Anamnez ve fizik muayene sonucu, hastalardan 17'si sol, 4'ü bilateral olmak üzere 21'i varikosektomi ve 1'i hidrosektomi ameliyatı geçirmişti. Ameliyat geçiren bu hastaların yapılan fizik muayene ve ultrasonografik inceleme-sinde, halen varikozel ve hidrosel mevcut değildi.

Yapılan ultrasonografik değerlendirmede de testis volümü normal sınırlarda (>20 ml) tespit edildi. Ayrıca varikozel yada diğer intraskrotal ya da intratestiküler herhangi bir lezyon saptanmadı. Semende fruktoz düzeyleri normal sınırlardan düşük olan 3 hastaya yapılan bilateral açık testis biyopsisi sonucu, hipospermatogenetik aktivite gösteren testis dokusu idi. Bu 3 hastada yapılan TRUS sonucunda da obstrüktif infertiliteyi düşündürecek bulgu saptanmadı. Hastalarda olabilecek immünolojik infertilite ASA değerlendirmesi ile dışlandı. Enfeksiyon saptanan 6 hasta tedavi edildikten sonra çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi, ortası ve sonrasında bakılan hormon düzeyleri (FSH, LH, PRL ve Testesteron) normal sınırlarda idi.

Bütün vakaların yapılan semen analizi sonucu, sperm parametrelerine göre 2'si oligozoospermik, 10'i oligoastenozoospermik, 11'i oligoteratozoospermik ve 38'i oligoastenoteratozoospermik olarak değerlendirildi.

Yapılan istatistiksel değerlendirmede bütün hastalar ve alt grupları arasında ortalama olarak yaş ve infertilite süreleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Yapılan değerlendirmede bütün hastalarda tedavi sonrası sperm parametrelerinde düzelme olduğu tespit edilmiştir. Bu düzelmeler, istatistiksel olarak sperm sayıları ve normal morfolojideki sperm oranlarında anlamlı düzeylere ulaşmıştır (Tablo-1).

Sperm parametresi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Sayı (milyon/ml)	9,43±6,12	17,33±14,98	<0,05
Motilite (%)	30,97±21,14	33,75±19,24	>0,05
Morfoloji(%)	1,75±2,36	3,10±3,02	<0,05

Tablo 1. Bütün hastaların sperm parametrelerinin değerlendirilmesi

Sperm sayısı 10-20 milyon/ml arasında olan ve 10 milyon/ml'den az olan gruplardaki sperm parametrelerindeki düzeltilmeler, tüm hasta grubunun değerlendirmesinde olduğu gibi sperm sayısı ve normal morfolojideki sperm oranlarında anlamlı düzeylere ulaşmıştır (Tablo-2).

Sonuçlarımız sperm sayıları farklı olan bu gruplar için aynı olduğundan, sperm parametrelerindeki değişiklikleri literatürle karşılaştırmayı sperm sayılarından bağımsız yaptık.

Sperm sayısı <5 milyon/ml olan ağır oligozoospermik ve >5 milyon/ml olan hastalarımızı ayrı bir gruplandırma ile yeniden değerlendirdik. Sperm sayısı <5 milyon/ml olanlar için yapılan değerlendirmede, tedavi sonrası sadece sperm sayısındaki düzeltilmenin anlamlı düzeye ulaştığı ancak, normal morfolojideki sperm oranlarında düzeltilme olmadığı gözlemlendi (Tablo-3). Sperm sayısı >5 milyon/ml olan grupta ise tüm parametrelerde düzeltilme tespit edildi ve bu düzeltilmeler sperm sayısı ve normal morfolojideki sperm oranlarında anlamlı düzeye ulaştı (Tablo-4).

Sperm parametreleri	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Sayı (milyon/ml)	2,39±0,96	4,93±4,08	<0,05
Motilite (%)	13,83±14,52	22,78±18,78	>0,05
Morfoloji(%)	2,00±2,70	1,89±1,53	>0,05

Tablo 3. Sperm sayısı <5 milyon /ml olanlarda sperm parametreleri

FSH tedavisi sonrası 61 hastanın 15'inde gebelik oluştu. Bunlardan 3'ü spontan gebelikti. Spontan gebeliklerden 2'i tedavi sırasında 1'si tedaviden bir ay sonra meydana geldi. YÜT (IUI ve ICSI) ile 12 hastada daha gebelik oluştu. Olu-

şan bu 12 gebelikten 3'ü spontan abortusla sonuçlanarak, 9'u termde gebeliğe ulaştı. Ağır oligozoospermik hastalarda sadece bir gebelik oluştu. Bu gebelikte spontan abortusla sonuçlandı.

Sperm parametreleri	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Sayı (milyon/ml)	12,37±4,40	22,52±14,84	<0,05
Motilite (%)	38,14±19,35	38,35±17,69	>0,05
Morfoloji(%)	1,65±2,23	3,60 ± 3,35	<0,05

Tablo 4. Sperm sayısı >5 milyon /ml olanlarda sperm parametreleri

Yapılan istatistiksel değerlendirmede, gebelik olan ve olmayan her iki grupta da sperm parametrelerinde düzeltilmeler gözlemlendi. Bu düzeltilmeler sperm sayısı ve normal morfolojideki sperm oranlarında anlamlı düzeye ulaştı. Gebelik olan ve olmayan gruplar için, anlamlı düzeltilmeler gösteren parametreleri de kendi aralarında karşılaştırdığımızda, normal morfolojideki sperm oranlarındaki düzeltilmeler arasında istatistiksel olarak 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmadık (p>0,05) (Tablo-5).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormon düzeyleri normal sınırlarda idi. Bütün hasta grubu ve alt gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hormon düzeyleri karşılaştırıldığında, sadece FSH düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlendi (p<0,05).

TARTIŞMA

Spermatogenezin normal bir şekilde meydana gelebilmesi için, hipotalamus, ön hipofiz ve testisin birbiriyle koordineli ve düzenli etkileşimleri gerekir^{11,12,13}.

Sperm Parametresi	10-20 milyon/ml		< 10 milyon/ml		p
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Sayı(milyon/ml)	15,65±2,44	26,48±16,64	4,49±2,55	10,07±8,18	< 0,05
Motilite(%)	35,56±18,90	39,07±17,70	27,32±22,36	29,53±19,61	> 0,05
Morfoloji(%)	1,56±2,01	2,74±2,01	1,91±2,63	3,38±3,63	< 0,05

Tablo 2. Gruplara göre sperm parametrelerinin değerlendirilmesi

Sperm Parametresi	Gebelik Olanlar		Gebelik Olmayanlar		P
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	
Sayı(Milyon/MI)	11,87 ±5,71	28,40 ± 19,76	8,63 ± 6,09	13,72 ± 11,12	< 0,05
Motilite(%)	41,60 ± 17,05	42,87 ± 16,79	27,50 ± 21,34	30,78 ± 19,21	> 0,05
Morfoloji(%)	1,27 ± 2,09	3,67 ± 2,23	1,91 ± 2,45	2,91 ± 3,24	< 0,05

Tablo-5. Gebelik olan ve olmayan hastaların sperm parametrelerinin karşılaştırılması

Yıllardır yapılan yoğun çalışmalara rağmen, memelilerde spermatogenezin regülasyonunda FSH'nin rolü tam olarak anlaşılamamıştır^{14,15}. Bununla birlikte FSH'nin spermatogenezin gelişimi ve sürdürülmesi ile ilişkili olduğu konusunda şüphe bulunmamaktadır^{12,16-18}. FSH'nin fertilizasyon ve gebelik oranlarında önemli düzeltilmeler meydana getirdiği bildirilmiştir^{1,2,19,20,21}. Normal testesteron düzeyi varlığında, spermatogenez için en gerekli hormon FSH'dir^{1,2,10,18,21,22,23}. FSH, spermilerin sayı ve kalite olarak artmasını ve olgunlaşmasını sağlar^{1,2,9,10,19,22,27,28}. Bu durum spermatogenetik hücrelerle Sertoli hücreleri arasındaki ilişki ile düzenlenir^{1,10,17,21}.

Literatürde, FSH tedavisi uygulanan idiyo-patik infertil erkeklerde, tedavi sonrası değişik sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Glander ve ark.¹⁷ yaptıkları çalışmalarda, FSH tedavisi sonrasında sperm parametrelerinde ve gebelik oranlarında anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Bartoov ve ark.⁹, FSH tedavisinin elektron mikroskobik incelemede spermelerde belirgin ultramorfolojik düzeltilmeler meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, FSH tedavisi sonrası sperm parametrelerinde ilerlemeler gözlenmiştir^{10,27}. Bazı çalışmalarda ise, sperm parametrelerinde önemli bir değişiklik gözlenmesede, fertilizasyon oranlarında belirgin bir artış ve bunun sonucunda da gebelik oranlarında düzeltilme sağlandığı belirtilmiştir^{1,2,19,20,21}.

FSH tedavisi sonrası spontan gebelik oranları, Bartoov ve ark.⁹ tarafından %6,5 olarak bildirilmiştir. Bizim FSH tedavisi uyguladığımız 61 hastada ise 3 (%5) spontan gebelik oluştu. Literatürde FSH tedavisi sonrası YÜT uygulanarak meydana gelen gebelikler için, farklı gebelik oranları verilmiştir. Acosta ve ark. 1992'de yayınlanan çalışmalarında, FSH tedavisi sonrası 50 hastaya uyguladıkları IVF protokolleri ile 18 (%36) hastada gebelik meydana geldiğini bildirmişlerdir². Merino ve ark. ise 14 hastadan 3 (%21,4) hastada gebelik bildirmişlerdir²¹. Acosta ve ark. 1991'de yayınlanan başka çalışmalarında, FSH tedavisi sonrası 36 hastaya uyguladıkları IVF protokolleri ile 7 (%19,4) hastada gebelik bildirmişlerdir¹. Matorras ve ark. FSH tedavisi sonrası 68 hastaya IUI uygulamışlar ve 10 (%14,7) hastada gebelik meydana geldiğini bildirmişlerdir²⁰.

Bizim çalışmamızda, FSH tedavisi sonrası YÜT (IUI ve ICSI) uygulanan 58 hastadan 12 (%20,7) hastada gebelik meydana geldi. Bulduğumuz bu sonuç Acosta ve ark.'ın 1991'de yayınladıkları çalışma sonucu ile Merino ve ark. tarafından bildirilen sonuçlarla uyum göstermektedir^{2,21}.

FSH tedavisi sonrası, YÜT ile oluşan termde gebelik oranları da literatürde farklılık göstermektedir. Acosta ve ark. 1992'de yayınladıkları çalışmalarında, 50 hastanın 15'inde (%30) termde gebelik bildirmişlerdir². Yine Acosta ve ark. 1991'de yayınlanan başka bir çalışmalarında 36 hastanın 7'sinde (%19,4) termde gebelik bildirmişlerdir¹. Merino ve ark. ise yaptıkları çalışmada 14 hastanın 2'sinde (%14,3) termde gebelik meydana geldiğini bildirmişlerdir²¹.

Bizim çalışmamızda ise, 58 hastaya uygulanan YÜT sonucu 9 (%15,5) hastada termde gebelik oluşmuştur. Bu da Acosta ve ark.'ın 1991'de yayınlanan çalışma sonucu ile Merino ve ark. tarafından bildirilen sonuçlar ile uyumludur^{1,21}.

Acosta ve ark. 1991 ve 1992'de yayınladıkları iki çalışmada, ağır oligozoospermik olana ve olmayan olarak hastalarını 2 ayrı grup halinde değerlendirmişlerdir^{1,2}. Buna göre 1991'de yayınladıkları çalışmada 36 hastaya uygulanan IVF protokollerinde ağır oligozoospermik olan 14 hastadan 2'sinde (%14,3) ağır oligozoospermik olmayan 22 hastadan 5'inde (%22,7) gebelik oluştuğunu ve bu gebeliklerinin hepsinin termde gebeliğe ulaştığını bildirmişlerdir¹. 1992'de yayınlanan çalışmalarında ise, 50 hastaya uygulanan IVF protokollerinde ağır oligozoospermik olan 24 hastada oluşan 7 (%29) gebelikten 1'inin (%4,2) spontan abortusla sonuçlanarak, 6'sının (%25) termde gebeliğe ulaştığını, ağır oligozoospermik olmayan 26 hastada oluşan 11 (%42,3) gebelikten 2'sinin (%7,7) spontan abortusla sonuçlanarak, 9'unun (%34,6) termde gebeliğe ulaştığını bildirmişlerdir².

Bizim çalışmamızda, sperm sayısı 5 milyon/ml'nin altındaki ağır oligozoospermik 18 hastayı değerlendirdiğimizde, FSH tedavisi sonrası sperm sayısında anlamlı düzeyde bir artış olmasına rağmen normal morfolojideki sperm oranlarında bir artış olmadı. Bu hastaların hiçbirinde spontan gebelik oluşmadı ve FSH tedavisi sonrası uygulanan YÜT ile meydana gelen 1 (%5,5)

gebelik de spontan abortusla sonuçlandı. ağır oligozoospermik olmayan 43 hastada ise, FSH tedavisi sonrası sperm sayısı ve normal morfolojideki sperm oranlarında anlamlı düzeyde düzeltilmeler oldu . Bu hastaların 3'ünde (%7) spontan gebelik oluştu. Spontan gebelik oluşan 3 hasta dışında kalan ve YÜT uygulanan 40 hastamızdan 11'inde (%27,5) meydana gelen gebeliklerden 2'si (%18,2) spontan abortusla sonuçlanarak, 9'u (%22,5) termde gebeliğe ulaştı. Bulduğumuz sonuçlar ağır oligozoospermik hastalara uygulanan YÜT'de başarı oranının düşük olduğunu göstermesi açısından Acosta ve ark.'ın her iki çalışma sonuçları ile uyumludur^{1,2}.

Sperm parametrelerinde ağır bozukluğu bulunan hastalara uygulanan YÜT'de başarı oranı oldukça düşüktür. Fertilizasyonu başaramayan sperm örnekleri, kötü sperm parametreleri ile karakterizedir^{2,9}. Sperm analizi, spermin fertilizasyonu gerçekleştirip gerçekleştirilemeyeceğini tahmin etmemizi sağlamaktadır. Bu durum spermin fertilizasyonu gerçekleştirilemeyeceği düşünülen hastaları, stresli, gereksiz ve pahalı YÜT programlarına almaktan kurtaracaktır. FSH tedavisi görmesi gereken hastaların seçiminde de bize yardımcı olarak, YÜT programına alınan hastalarda başarı şansını artıracaktır².

Acosta ve ark. yaptıkları iki çalışmada gebelik olan ve olmayan hastaların FSH tedavisi sonrası sperm parametrelerinde anlamlı bir düzelme olmadığını bildirmişlerdir. Bu 2 grup kendi aralarında karşılaştırıldığında da sperm parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, FSH tedavisinin fertilizasyon ve gebelik oranlarında önemli derecede düzeltilmeler meydana getirdiğini bildirmişlerdir^{1,2}.

Biz çalışmamızda gebelik olan ve olmayan grupları karşılaştırdığımızda, FSH tedavisi sonrası, her 2 grupta da sperm parametrelerinden sperm sayısı ve normal morfolojideki sperm oranlarında anlamlı artış tespit ettik. Her 2 grup içinde anlamlı düzeyde artış gösteren bu parametreleri, kendi aralarında istatistiksel olarak tekrar karşılaştırdık. Sonuçta, normal morfolojideki sperm oranlarındaki artışta 2 grup arasında anlamlı düzeyde bir fark bulamadık. Bu durum bize, gebelik oluşan grupta FSH'nin normal morfolojideki sperm oranlarında artış oluşturmakla

birlikte, literatürde Bartoov ve ark.⁹ belirttikleri gibi spermelerde belirgin ultramorfolojik düzeyde düzeltilmeler de meydana getirerek fertilizasyon ve gebelik oranlarını arttırabileceğini düşündürmüştür.

FSH tedavisi sonrası hormon düzeyleri incelendiğinde, Acosta ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada FSH düzeylerinde belirgin bir artış olduğunu, ancak bu artışın anlamlı düzeye ulaşmadığını bildirmişlerdir^{1,2}. Merino ve ark. ise FSH düzeylerindeki artışın anlamlı düzeylerde olduğunu belirtmişlerdir²¹.

Biz çalışmamızda bütün hasta grubu ve alt gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hormon düzeylerini istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda sadece FSH düzeylerinde anlamlı bir artış bulduk. BU da Merino ve ark. tarafından bildirilen çalışma sonucu ile uyumludur²¹.

Literatürde FSH tedavisi uygulanan idiyo-patik infertil hastalarda tedavi sonrası elde edilen değişik sonuçlarla karşılaşılmaktadır^{1,9,22,28}.

Vicari ve ark. normogonadotropik oligoastenoteratozoospermik hastalarda FSH tedavisi sonrasında sperm parametreleri ve gebelik oranlarındaki tutarsızlığın, oligoastenoteratozoospermimin farklı patolojik durumların ortak bulgusu olmasına ve FSH'un dozuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Oligoastenoteratozoospermi, farklı patolojik durumların ortak laboratuvar bulgusu olduğundan, çalışma grubu olarak her zaman homojen bir çalışma grubu oluşturulmamaktadır. Yaptıkları çalışmada, haftada 3 kez 75 Ü FSH tedavisinin testiküler cevap oluşturmada yetersiz kalabileceğini bildirmişlerdir²⁵. Bu durum, Foresta ve ark.'nın belirttiği gibi FSH tedavisinde, İnhibin plazma konsantrasyon seviyesinin belirlenmesi gerektiği düşüncesini doğrulamaktadır²⁶.

Iacano ve ark. da idiyo-patik oligozoospermik hastalarda düşük doz FSH verilenlerle karşılaştırıldığında, yüksek doz verilenlerde sperm parametrelerinde anlamlı düzeyde düzeltilmeler olduğunu bildirmişlerdir²⁷.

Lenzi ve ark. 2 ayrı oligozoospermik hasta grubuna 2 ayrı FSH dozu uygulayarak her 2 grupta da sperm parametrelerinde anlamlı düzeltilmeler olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, sperm morfolojisindeki düzeltilmenin haftada 3 kez 150 Ü uygulanan grupta, haftada 3 kez 75 Ü uygula-

nan gruba göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir²⁷.

İnfertilite nedeni ile başvuran çiftlerin yaklaşık %50'sinde erkek faktörü sorumludur. Bu olgulardaki en sık tanı idiyopatik infertilite olup, infertil erkeklerin %25'ini oluşturur^{1,3,21}. Bu hastalarda tüm araştırmalara rağmen, infertilitenin spesifik etiyolojik bir nedeni bulunamamaktadır^{1,21}. Bu şekilde idiyopatik anormal sperm parametreleri bulunan normogonadotropik hastalar ampirik olarak GnRH, gonadotropinler, östrojen antagonistler, androjenler ve bazı hormonal olmayan ilaçlar ile tedavi edilmişlerdir^{3,21}. Fakat, çoğunlukla bu tedaviler yararlı olmamış ve bunların hiçbirinin etkili olduğu ispatlanamamıştır²¹. Ampirik tedavi seçiminin değerlendirilmesi, idiyopatik oligozoospermik hastaların heterojen olmaları nedeniyle oldukça zordur. Bu hastaların tedavisinde YÜT yanında bir başka alternatif de sperm kalitesini iyileştirerek gebelik şansını arttırmak için FSH tedavisi uygulanmasıdır²⁸.

Sonuç olarak; FSH spermilerin sayı ve kalite olarak artmasını ve olgunlaşmasını sağlamaktadır^{1,2,9,10,19,22,27,28}. Elde edilmiş olan cesaret verici sonuçlar, YÜT ile sperm fertilize edici potansiyelini iyileştirerek gebelik oranlarını arttırmada, FSH tedavisinin yararlı olabileceğini desteklemektedir^{1,2,19,20,21}. Ancak ağır oligozoospermik hastalarda bulduğumuz sonuçlar göstermektedir ki, kötü sperm parametreleri olan hastalarda, yardımcı fertilizasyon protokollerinde başarı oranı oldukça düşüktür^{1,2,9}.

KAYNAKLAR

- 1- **Acosta AA, Oehninger S, Ertunc H, Philput C:** Possible role of pure human follicle-stimulating hormone in treatment of severe male factor infertility by assisted reproduction: Preliminary report Fertil Steril, 55: 1150-1156, 1991.
- 2- **Acosta AA, Khalifa E, Ochiner S:** Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction: Norfolk's total experience. Hum. Reprod., 7: 1067-1072, 1992.
- 3- **Kadioğlu TC, Ziyhan O, Tellaloğlu S:** İnfertilite Olgularında Minimal Tetkik. Ürolojide İklemler, 266: 185-190, 1997.
- 4- **Mc Clure R:** Male infertility. Smith's General Urology, 45: 739-771, 1995.
- 5- **Overstreet JW, Brazz C:** Semen analysis. Infertility in the male, 29: 487-490, 1997.
- 6- **Özdiler E, Aydos K:** Erkek infertilitesi. Temel Üroloji, 25: 975-1042, 1998.
- 7- **Charma NB, Lmb DJ:** Evaluation of Sperm Function. Urol.Clin.North Am., 21:443-446,1994.
- 8- **Engisu ME, Günalp S, Orhon E:** Sperm Morfolojisinin Konvansiyonel Fertilite Tedavisi ve İn Vitro Fertilizasyon Programlarının Başarısı ile İlgisi. Sperm Morfolojisi Atlası, Türkiye İnfertilite Vakfı Yayınları, 4: 32-33, 1995.
- 9- **Bartoov B, Eltes F, Lenenfeld E, Even DH, Lederman H, Lunenfeld B:** Sperm quality of subfertile males before and after treatment with human follicle-stimulating hormone. Fertil Steril, 61: 727-734, 1994.
- 10- **Özgök Y, Göktaş S, Tahmaz L, Kilciler M, Erduran D, Harmankaya Ç:** Subfertil erkeklerde insan idrar follikül stimüle edici hormon (FSH) ile tedavi sonuçlarımız. GATA Bülteni, 38: 311-314, 1996.
- 11- **Gürbüz R:** Erkek Üreme Sisteminin Embriyolojisi, Anatomisi ve spermatogenez. Erkek İnfertilitesi (Yaklaşım ve Tedavi), 1: 1-22, 1997.
- 12- **Jarow JP:** Nonsurgical Treatment of Male Infertility: Emrirc Therapy. Infertility in the Male, 23: 410-422, 1997.
- 13- **Sigman M, Jarow PJ:** Endocrine evaluation. Infertility in the male, 11: 210-218, 1997.
- 14- **Glander HJ, Krtzsch J:** Effects of pure follicle-stimulating hormone (pFSH) on sperm quality correlate with hypophyseal response to gonadotrophin-releasing hormone (GnRH). Andrologia, 29: 23-28, 1997.
- 15- **Zirkin BR, Awoniyi C, Griswold MD, Russell LD, Sharpe R:** Is FSH treatment required for adult spermatogenesis? J. Andrologia, 15: 273-276, 1994.
- 16- **European Metrodin HP Study Group:** Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril, 70: 256-262, 1998.
- 17- **Sharpe RM:** Follicle stimulating hormone and spermatogenesis in the adult male: J. End, 121: 405-408, 1989.
- 18- **Glander HJ, Albrect M:** Conception rate after treatment of male idiopathic infertility with pure human follicle stimulating hormone. Andrologia, 31: 55-56, 1999.
- 19- **Matarros R, Perez C, Corcostegui B, Pijoan JI, Ramon O, Delgado P, Godriguez EFJ:** Treatment of the male with follicle stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa, a randomized study. Hum. Reprod., 12: 24-28, 1997.

- 20- **Merino G, Carranza L, Martinez JC, Barahona E, Moran C, Bermudes JA:** Sperm characteristics and hormonal profile before and after treatment with follicle stimulating hormone in infertile patients. *Actives of Andrology*, 37: 197-200, 1996.
- 21- **Carlo F, Andrea B, Alberto F, Anndrea G, Marco R:** Evidence for a stimulatory role of follicle-stimulating hormone on the spermatogonial population in adult males. *Fertil Steril*, 69: 636-642, 1998.
- 22- **Niederberger CS, Lamb DJ:** Spermatogenesis in the adult. *Infertility in the male*. 5: 106-122, 1997
- 23- **Bartoov B, Eltes F, Lenenfeld E, Even DH, Lederman H, Lunenfeld B:** Sperm quality of subfertile males before and after treatment with human follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*, 61: 727-734, 1994
- 24- **Vicari E, Calongera AE, Agata RD:** Ineffectiveness of gonadotropin therapy in male infertility: Negative role of co-existing testicular causes and/or suboptimal therapeutic regimen. *Int. J. Andrology*, 21(1): 6 CW4, 1998.
- 25- **Foresta C, Bettella A, Rossato M, La Sala G, De Paoli M, Plemani M:** Inhibin B plasma concentration in oligozoospermic subjects before and after therapy with Follicle Stimulating Hormone. *Hum. Reprod*, 14(4): 906-912, 1999.
- 26- **Iacono F, Barra S, Montano L, Lotti T:** Value of high- dose pure FSH in treatment of idiopathic male infertility. *J. Urol*. 102(2): 81-84, 1996.
- 27- **Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, Dondero F:** Gonadotrophin therapy and sperm parameters. *Int. J. Andrologia*, 21(1): 6 CW3, 1998.

YORUM:

FSH'nın spermatogenezdeki etkisine ve önemine literatürdeki pek çok çalışmada değinilmiştir¹. Ancak FSH'nın ışık mikroskopisi ile değerlendirilen sperm morfolojisine ve sperm parametrelerine etkisi çelişkilidir. FSH'nın temel etkisinin ultramorfolojik düzeyde olduğu belirtilmektedir^{2,3}. Elektron mikroskopisi çalışmalarında temel olarak tanımlanan sperm defektlerinden, immaturite ve apoptozis varlığında FSH tedavisine olumlu yanıt alınmaktadır⁴. bu çalışmada ışık mikroskopisi ile değerlendirilen temel seminal parametrelerde anlamlı düzeyde artış olması ilgi çekicidir. Yazarlar çalışmalarında, yardımcı üreme teknikleri (IUI ve ICSI) uyguladıkları hastaların seminal parametrelerine ve bunların ayrı ayrı başarılarına değinmemişlerdir. Oysa ki ICSI ve IUI uygulanan hastaların karakteristikleri ve tedavi başarıları FSH tedavisinin hangi hastaya, hangi tedavi seçeneğinin uygulanacağı konusunda fikir verebilirdi. Yazarların 3 hastada spontan gebelik elde etmelerine rağmen, yardımcı üreme teknikleri uygulanmaksızın tek başına FSH kullanımının, kost-efektif olmayacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Matsumoto AM, Karpas AE, Bremner WJ:** Chronic human chorionic gonadotropin administration in normal men: Evidence that follicle-stimulating hormone is necessary for the maintenance of quantitatively normal spermatogenesis in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 62: 1184, 1986
- 2- **Ashkenazi J, Bar-Hava I, Fahri J, Levy T, Feldberg D, Orvieto R, et al:** The role of purified follicle stimulating hormone therapy in the male partner before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*; 72: 670-3, 1999
- 3- **Strehler E, Sterjik K, DeSanto M, Abt M, Wiederman R, Bellati U, et al:** The effect of follicle stimulating hormone therapy on sperm quality: An ultrastructural evaluation. *J Androl*; 18: 439-47, 1997
- 4- **Bacetti B, Strehler E, Capitani S, Collodel G, Desonto M, Moretti A, et al:** The effect of follicle stimulating hormone therapy on human sperm structure. *Hum Reprod*; 12: 1955-68, 1997

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı