

İNFERTİLİTEDE ETKİN BİR TEDAVİ YÖNTEMİ: 3122 SIKLUSDA SPERM HAZIRLAMA VE İNTRAUTERİN İNSEMINASYON SONUÇLARIMIZ

AN EFFECTIVE TREATMENT FOR INFERTILITY: OUR RESULTS WITH 3122 CYCLES OF SPERM PROCESSING AND INTRAUTERINE INSEMINATION

KADIOĞLU, T.C.,* ÇAYAN, S.,**, ORHAN, İ.L.,***,SERDAROĞLU, H.****

BAYSAL, B.,**** NANE, İ.*

ÖZET

Yardımlı üreme tekniklerinin geliştiği son yıllarda sperm hazırlama ve inseminasyon tekniklerinde çeşitli değişiklikler olmuş ve literatürde bildirilen değişik gebelik oranları bu teknığe olan ilginin artışı sağlamıştır.

Bu çalışmada Androloji laboratuvarında hazırlanan semenin kullanıldığı intrauterin inseminasyon uygulanan olguların sonuçları irdelenmiştir. Ekim 1991-Eylül 1998 tarihleri arasında etioloji ayırt edilmeksizin, inseminasyon endikasyonu verilerek 3122 siklus inseminasyon uygulanan 1198 olgu çalışmaya alındı. 1198 çifte toplam 3122 siklus (bir çifte ortalama 2.6 siklus) intrauterin inseminasyon uygulandı. İntrauterin inseminasyon uygulanan 1198 çiftin 268'inde (% 22.3) gebelik meydana gelirken siklus başına gebelik oranı % 14.8 olarak saptandı.

Bu sonuçlar ışığı altında uygun olgularda intrauterin inseminasyon ucuz, etkili ve güvenilir bir IVF öncesi basamağı oluşturmaktadır.

ABSTRACT

Over the years, the techniques for intrauterine insemination have evolved with variable success rates being reported, and interest in this assisted reproductive technique has waxed and waned.

The objective of this study is to retrospectively evaluate the outcomes of couples who underwent intrauterine insemination irrespective of etiology. 1198 couples underwent 3122 intrauterine insemination treatment cycles (mean: 2.6 cycles) in the seven years period between October 1991 and September 1999. In 268 out of 1198 couples pregnancies were achieved resulting in a pregnancy rate of 14.8 % per cycle and cumulative pregnancy rate of 22.3 % per couple.

These results demonstrate that intrauterine insemination in selected cases can be cost effective, reliable and effective pre-IVF (invitro fertilization) treatment step.

ANAHTAR KELİMELER: İntrauterin inseminasyon, infertilite, gebelik.

KEY WORDS: Intrauterine insemination, infertility, pregnancy

Dergiye geliş tarihi: 19.12.1998

Yayına kabul tarihi: 23.2.1999

* İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Mersin

*** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ

**** İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

GİRİŞ

İnfertil çiftlerde tedavi amaçlı olarak eşin ejakülatı ile inseminasyon uygulaması 1790'lı yıllardan beri bilinmektedir.¹ Yardımlı üreme tekniklerinin hızla geliştiği son yıllarda sperm hazırlama ve inseminasyon tekniklerinde çeşitli yenilikler olmuş, literatürde bildirilen değişik gebelik oranları bu tekniğe olan ilginin artışıyla sağlanmıştır. İnfertil çiftlerde intrauterin inseminasyon uygulaması sonucu literatürlerde çift başına % 0-66 arasında ve siklus başına % 0-22 arasında değişen hamilelik oranları bildirilmiştir.^{2, 3, 4, 5}

Inseminasyon, genel anlamı ile spermelerin kadının üretim kanallarına yerleştirilmesidir.¹ İntrauterin inseminasyon değişik infertilite etiyolojilerde tedavi olarak kullanılmaktadır. Erkek faktörü, kadın faktörü, kombine erkek ve kadın faktörü ve açıklanamayan infertilite, inseminasyon endikasyonlarının ana başlıklarındandır. Erkek faktöründe sperm sayısı, hareket, morfoloji bozukluklarında,⁶ semen volümüyle ilgili bozukluklarda,⁷ ejakülasyon bozukluklarında,⁸ immünolojik faktör varlığında⁹ ve ayrıca cinsel birleşmeyle ilgili mekanik sorunlar olduğunda uygulanmaktadır.¹⁰

İntrauterin inseminasyon kadın faktörü olarak servikal ve tubal faktörlerde, ovulasyon disfonksiyonu, immünolojik sorunlar ve endometriozis'te uygulanmaktadır.¹¹

Sperm işleme yöntemlerinin gelişmesinden itibaren intrauterin inseminasyonda komplikasyon oranları hızla azalmıştır. Çok küçük bir oranda hafif uterus krampları, kanama görülmekte olup, nadiren servisit, endometrit ve salpingooforite rastlanabilmektedir.¹

Bu çalışmada çeşitli etiyolojik faktörlerle intrauterin inseminasyon endikasyonu konulan ve semen hazırlama işlemleri İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Androloji laboratuvarında yapılarak intrauterin inseminasyon uygulanan olguların sonuçları irdelenmiştir.

YÖNTEM VE GEREÇ

Ocak 1991- Eylül 1998 tarihleri arasında etiyoloji ayırt edilmeksizin, inseminasyon endi-

kasyonu verilerek 3122 siklus intrauterin inseminasyon uygulanan 1198 olgu çalışmaya alındı. Ejakülatta spontan olarak saptanan veya spermin işlenmesi sonrası total motil sperm sayısı 5 milyon ve üzerindeki olgular değerlendirmeye alındı. Kadınların over stimülasyonları Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından tespit edilen protokollere göre yapılarak inseminasyonlar yine aynı kliniğin infertilite seksiyonunda gerçekleştirildi.

Kontrollü overyan hiperstimülasyonda Kломifen sitrat, veya human menopozal gonadotropin (HMG) ve human korionik gonadotropin (HCG) kullanılmıştır. Foliküler büyüme, ultrason ve/veya serum östradiol seviyeleri ile takip edilecek ovulasyon Kломifen sitrat, veya HMG ile stimüle edilerek oosit sayı ve kalitesi artırılmış, ovulasyon HCG ile tetkiklenmiştir. Sperm hazırlamasına, kliniğimizde sperm miks aglütinasyon reaksiyonu (S-MAR) testi pozitif olanlarda ani dilüsyon ve santrifüj tekniği ile başlanmakla birlikte, tüm hastalarda çift basamaklı stimülasyon ve mini-discontinue Percoll gradyanları ile sperm hazırlanması yapılmıştır. Stimülasyonda 3 mM pentoksifilin ve 3 mM 2-deoksiadenozin kullanılmış ve mini-discontinue Percoll gradyanları genellikle % 45 ve 90 lık iki tabaka kullanılmakta birlikte hazırlanan ejakülatın hacim, sayı ve motilite özelliklerine göre kişiye özel ayarlamalar yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 34.4±4.6 (19-37) yıl ve infertilite süresi 4.6±2.8 (2-11) yıl olarak saptandı. İntrauterin inseminasyon endikasyonu konulan çiftlerin 431'inde (% 36) etiyolojide erkek faktörü, diğer 767 çifte (%64) kadın faktörü ve açıklanamayan infertilite sorumlu tutuldu. İntrauterin inseminasyon öncesi 2248 siklusda (% 72) Kломifen sitrat, 874 siklusda (% 28) HMG ile hiperstimülasyon uygulandı.

1198 çifte toplam 3122 siklus (bir çifte ortalama 2.6) siklus intrauterin inseminasyon yapıldı. İntrauterin inseminasyon uygulanan 1198 çiftin 268'inde (% 22.3) gebelik meydana gelirken siklus başına gebelik oranı % 14.8 olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Toplam ve siklus başına oluşan gebelik oranları.

	n	%
Toplam çift sayısı	1198	100
Toplam siklus sayısı	3122	
Toplam gebelik	268	22.3
Siklus başına gebelik	(ort. siklus: 2.6)	14.8

TARTIŞMA

Çeşitli yöntemler kullanılarak intrauterin inseminasyon uygulanabilmektedir. İşlenmemiş ejakülat vajen derinliklerine, endoservikal kanal içine bırakılabilir veya servikal kap kullanılarak periservikal bölgeye yerleştirilebilir.¹² Bu yöntemlerde işlenmemiş semen kullanılabilmekle birlikte rahim içi inseminasyonla karşılaştırıldığında, rahim dışı yöntemlerin sonucunda tubalara dek ulaşabilen sperm sayısının anlamlı derecede az olduğu görülmüştür. İntrauterin inseminasyon, işlenerek seminal plazmadan ayrılmış spermelerin bir kateter yardımıyla serviks geçilerek fundus uteri'ye bırakılmasıyla uygulanır. Böylelikle sperm oositlere daha yaklaşılarak gamet etkileşim şansı artırılır.¹³ Bu yöntemde servikal mukusun rezervuar etkisi kalktığı için sperm-oosit etkileşiminin olabileceği zaman aralığı daralmış olur. Bunun için ovulasyon ve inseminasyon zamanının özenli yapılması veya aynı siklusta birden fazla inseminasyon uygulanması önerilmektedir.⁴ İşlenmemiş ejakülat; içerdiği yüksek orandaki prostaglandinlerin ağırlı uterus kontraksiyonlarına yol açması nedeniyle intrauterin olarak kullanılmamalıdır.¹ Buna ek olarak, yaklaşık 0.5 cc olan uterus kavitesi ejakülatdaki spermelerin daha küçük bir hacim toplanmasını gerektirmektedir. İntrauterin inseminasyon öncesi oral antibiyotik kullanımı, semen ve servikal kültürlerin alınması veya antisperm antikorların bakılması pratikte uygulanmamaktadır.¹⁴

Çeşitli etiyolojik nedenlerle intrauterin inseminasyon uygulanan olgularda, literatürlerde bildirilen gebelik oranları çift başına % 0-66 arasında ve siklus başına % 0-22 arasında değişmektedir.^{2, 3, 4, 5}

Literatürlerde bildirilen çalışmaların geneli ne bakıldığında, hamilelik oranlarının kontrollü

overyan hiperstimülasyon kullanılan siklularda daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir.³ Burr ve arkadaşlarının çalışmasında ileri derecede overyan stimülasyonla ilk siklusta % 21.4 gebelik sağlanırken yine aynı çalışmada normal sperm morfolojisinin % 10'dan fazla olduğu olgularda, % 10'dan daha düşük olanlara göre daha iyi sonuçlar alındığı belirtilmiştir.

Ejakülat miktarı veya ejakülasyon ile ilgili sorunu olan hastalarda intrauterin inseminasyonun teorik olarak başarısı yüksektir.⁸ Spinal kordon yaralanması olanlarda ise intrauterin inseminasyon genellikle karşılaşılan düşük motilite nedeniyle hayal kırıcı olup, hastalarda genellikle in vitro fertilizasyon (IVF) programlarına dahil edilirler.¹⁶ İntrauterin inseminasyon antiseptik antikorları mevcut olan erkek immunolojik infertilitesinde de önerilmiştir.¹⁷ Erkekteki antisperm antikorlar, sperm servikal mukusa penetrasyonunu engelleyerek ve sperm-zona pellusida birleşmesini engelleyerek etki gösterebilir. İntrauterin inseminasyon servikal faktörün geçilmesini sağlamakla birlikte sperm-zona pellusida birleşmesinde rol oynayamaz. Ayrıca antisperm antikorların distalde spermle birleşmesine yönelik olarak ani dilüsyon santrifüj tekniğinin uygulanmasının, antisperm antikorlarla bağlı sperm sayısını azaltmada önemli rol oynadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁴ Ayrıca, impotans veya hipospadias varlığında da intrauterin inseminasyon başarı ile uygulanabilir.¹⁰

Literatürde bildirilen intrauterin inseminasyon serilerinin başarılarındaki farklılığa, çalışmaya alınan hastaların seçimi, normal veya hiperstimüle siklusların kullanılması, stimülasyon tekniği, erkeklerin sperm hazırlanması ve inseminasyonun teknikleri önemli rol oynamaktadır.¹

Brasch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çeşitli etiyolojilerle endikasyonu konulan 546 çiftte 1205 siklus terapötik intrauterin inseminasyon uygulandı.¹⁸ Bu çalışmada siklus başına % 10 gebelik sağlanırken, bu oran çift başına % 22 ve altıncı sikludan sonra kümülatif olarak % 52 gebelik oranına ulaşıldı.

Karande ve arkadaşlarının çalışmasında ovülasyon hiperstimülasyonunda Klomifen sitrat veya HMG kullanılarak intrauterin inseminasyon

uygulanmasında siklus başına % 10.8 gebelik sağlanırken Fallopiyan sperm perfüzyonu uygulamasının gebelik oranlarına ek bir avantaj sağlamadığı gösterildi.¹⁹

Kullandığımız pentoksifilin, siklik adenozin monofosfat fosfodiesteraz üzerinden etki yaparak hücre içi cAMP'yi arttırmış, böylelikle glikolizi stimule ederek adenozin trifosfat üretimini arttırmıştır.²⁰ Yeni araştırmalarda sperm plazma membranındaki kalsiyum kanallarının ve adenozin reseptörlerinin de bu konuda etkili olduğu öne sürülmüştür.²¹ Percoll sonrası pentoksifilin ile muamele edilen spermde akrozom reaksiyonu artmakta ve fertilizasyon kabiliyeti yükselmektedir. 2- deoksidadenozin ise spermdeki artan motilitenin daha uzun sürmesini sağlamaya yöneliktir. Percoll, polivinil prolidon ile kaplı silikon partiküllerden oluşmaktadır. Yüksek motilitedeki spermleri seçmekle birlikte Percoll ile muamele edilmiş spermin IVF programlarında yüksek fertilizasyon kapasitesi de saptanmıştır. Bu etkinin akrozom membranı üzerindeki mekanik etkilerinden ve/veya yüksek miktarda reaktif oksijen radikalleri üreten spermlerin elimine edilmesinden ortaya çıktığı düşünülmektedir.²²

Bazı büyük merkezlerde sınırın 1 milyon ileri hareketli sperm olarak belirlenmesine rağmen²³ kliniğimizdeki çalışmalarda 5 milyon ileri hareketli sperm altunda hamileliğe ratlanmadığından çalışmamızda sperm hazırlama işlemi sonrası 5 milyondan az hareketli sperm olan olgularda intrauterin inseminasyon uygulanmamıştır. Buckett ve arkadaşlarının çalışmasında 5 milyon ve üzeri total motil sperme sahip olgularda siklus başına % 14.6 ve çift başına % 35.7 oranında kümülatif gebelik sağlanırken 5 milyon ve altı değerlere sahip olgularda siklus başına % 6.5 ve çift başına % 25.4 oranında gebelik sağlandı.²⁴ İntrauterin inseminasyon öncesi spermlere yönelik ayrıntılı fonksiyonel testler yapılması tartışmalı olup, maliyet ve zaman ögeleri göz önüne alınmalıdır. Birçok diğer çalışma göz önüne alınarak çiftlere 4 ile 6 inseminasyon önerilmektedir.²⁵ Matilsky ve arkadaşlarının bir gün ve iki gün intrauterin inseminasyon uygulanan gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarında bir gün intrauterin inseminasyon uygulanan grupta siklus başına % 5, çift başına % 9.7; iki gün üst üste intrauterin inseminasyon uygulanan grupta siklus

başına % 17.9, çift başına % 37.9 oranında gebelik sağlanırken, yazarlar başarı oranını arttırabilmek için iki gün üst üste intrauterin inseminasyon uygulanması gerektiğini savunmaktadırlar.²⁶

Peterson ve arkadaşlarının HMG ile overyal hiperstimülasyon yapılarak intrauterin inseminasyon uygulanan kontrollü, randomize olmayan, prospektif çalışmasında intaruterin inseminasyon ile siklus başına % 15, çift % 28, IVF ile siklus başına % 21 ve çiftte % 26 gebelik sağlandı. Belirlenen çalışmada intrauterin inseminasyonunun IVF'ten daha ucuz bir tedavi yöntemi olduğu savunuldu.²⁷ Birçok faktöre bağlı olan başarının elde edilebilmesi için doğru çiftlerin seçilmesi, stimülasyonun tercihen HMG ile yapılması, kaliteli sperm hazırlama tekniklerinin uygulanması ve doğru zaman/km ve teknik ile uygulama gerçekleştirilmesi başarı için şarttır. Serimizde sperm hazırlaması en iyi malzeme ve teknik kullanılarak yapılmasına rağmen ekonomik nedenler ile Kломifen sikluslarının HMG sikluslarına oran ile çok daha fazla uygulanmasının başarıyı kısıtladığı görüşündeyiz. Buna rağmen maliyet hesabı yapıldığında Kломifen siklusuna göre daha pahalı olan HMG siklusu ile IVF veya ICSI (intrasi-toplazmik sperm injeksiyonu) karşılaştırıldığında ancak 5-6 HMG+intrauterin inseminasyon siklusunun, bir IVF siklusu ile aynı maliyete ulaşıldığı görülebilir.¹ İleri yaşta olan çiftlerde, çok ağır oligoastenospermisi olanlarda (5 milyondan az ileri hareketli sperm) ve özel testlerle fonksiyonel defekt gözükenerlerde direkt olarak IVF, ICSI sikluslarına geçilebilmektedir. IVF ve ICSI gibi ileri yardımcı üreme tekniklerine başvuran hastalarda yapılacak ileri tetkik, testler ve uygulamaların maddi ve manevi maliyetleri göz önüne alınır, uygun hastalarda intrauterin inseminasyon ucuz, etkili ve güvenilir bir IVF öncesi tedavi basamağı oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Gilbaugh, J. H.: Intrauterine insemination; in Lipshultz, L.I., Howards, S.S.: Infertility in the male. Mosby Year Book, 3rd ed. St. Louis, Missouri, 439-449, 1997.
- 2- Hughes, E., Collins, J., Garner, P.: Homologous artificial insemination for oligoasthenospermia: a randomized controlled study comparing intracer-

- vical and intrauterine techniques. *Fertil. Steril.* 48: 278, 1987.
- 3- Barwin, B.: Intrauterine insemination of husband's semen. *J. Reprod. Fert.* 36: 101, 1974.
- 4- Confino, E., Friberg, J., Dudkiewicz, A.: Intrauterine inseminations with washed human spermatozoa. *Fertil. Steril.* 46: 55, 1986.
- 5- Byrd, W., et al.: Treatment of refractory infertility by transcervical intrauterine insemination of washed spermatozoa. *Fertil. Steril.* 48: 921, 1987.
- 6- World Health Organization: Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interactions. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, Cambridge, 1993.
- 7- Marmar, J., Praiss, D., DeBenedictis, T.: An estimate of the fertility potential of the fractions of the split ejaculate in terms of the total motile count. *Fertil. Steril.* 32: 202, 1979.
- 8- Urry, R., Middleton, R., McGavin, S.: A simple and effective technique for increasing pregnancy rates in couples with retrograde ejaculation. *Fertil. Steril.* 46: 1124, 1986.
- 9- Kim, C.H., Cho, Y.K., Mok, J.E.: The efficacy of immunotherapy in patients who underwent superovulation with intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 46: 133, 1996.
- 10- Ohl, D., et. al.: Electroejaculation following retroperitoneal lymphadenectomy. *J. Urol.* 145: 980, 1991.
- 11- Martinez, A., et al.: Basic questions on intrauterine insemination: an update. *Obstet. Gynecol. Surv.* 48: 811, 1993.
- 12- Hurd, W., et al.: Comparison of intracervical, intrauterine, and intratubal techniques for donor insemination. *Fertil. Steril.* 59: 339, 1993.
- 13- Ripps, B., et al.: Intrauterine insemination in fertile women delivers larger numbers of sperm to the peritoneal fluid than intracervical insemination. *Fertil. Steril.* 61: 398.
- 14- Moretti-Rojas, I., Rojas, F., Leisure, M.: Intrauterine insemination with washed human spermatozoa does not induce formation of antisperm antibodies. *Fertil. Steril.* 53: 180, 1990.
- 15- Burr, R.W., Sieberg, R., Flaherty, S.P., et al.: The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil. Steril.* 65: 127, 1996.
- 16- Randolph, J., Ohl, D., Bennet, C.: Combined electroejaculation and IVF in the evaluation and treatment of anejaculatory infertility. *J. In Vitro Fert. Embryo Transf.* 7: 58, 1990.
- 17- Francavilla, F., et al.: Failure of intrauterine insemination in male immunological infertility in cases in which all spermatozoa are antibody-coated. *Fertil. Steril.* 58: 587, 1992.
- 18- Brasch, J.G., Rawlins, R., Tarchala, S., Radwanska, E.: The relationship between total motile sperm count and the success of intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 62: 150, 1994.
- 19- Karande, V.C., Rao, R., Pratt, D.E., et al.: A randomized prospective comparison between intrauterine insemination and fallopian sperm perfusion for the treatment of infertility. *Fertil. Steril.* 64: 638, 1995.
- 20- Garbers, D., et al.: Stimulation and maintenance of ejaculated bovine spermatozoa respiration and motility by caffeine. *Biol. Reprod.* 29: 535, 1971.
- 21- Lanzafame, F., et al.: Pharmacological stimulation of sperm motility. *Hum. Reprod.* 9: 192, 1994.
- 22- Tesarik, J., Mendoza, C.: Sperm treatment with pentoxifylline improves the fertilizing ability in patients with acrosome reaction insufficiency. *Fertil. Steril.* 60: 141, 1993.
- 23- Horvath, P., et al.: The relationships of sperm parameters to cycle fecundity in superovulated women undergoing intrauterine insemination. *Fertil. Steril.* 52: 288, 1989.
- 24- Buckett, W. M., Luckas, M.J., Aird, I.A., et al.: The evaluation of the sperm migration test as a predictor for success with intrauterine insemination. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 43(5): 257, 1998.
- 25- Nulsen, J., et al.: A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet. Gynecol.* 82: 780, 1993.
- 26- Matilsky, M., Geslevich, Y., Ben-Ami, M., et al.: Two-day IUI treatment cycles are more successful than one-day IUI cycles when using frozen-thawed donor sperm. *J. Androl.* 19(5): 603, 1998.
- 27- Peterson, C.M., Hatasaka, H.H., Jones, K.P., et al.: Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, non-randomized, cohort study meta-analysis. *Fertil. Steril.* 62: 535, 1994.