

**İNFERİLİTE NEDENİYLE EŞ SPERMİ İLE UYGULANAN 78 İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON (İÜİ) SİKLUSUNUN SONUÇLARI VE İÜİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**  
**RESULTS OF 78 INTRAUTERINE INSEMINATION (IUI) CYCLES WITH HUSBAND SPERM IN INFERTILITY AND FACTORS AFFECTING IUI SUCCESS: A RETROSPECTIVE STUDY**

Süleyman KILIÇ\*, Ali BEYTUR\*, Bülent ALTUNOLUK\*, Leyla BEYTUR\*\*, Fatih OĞUZ\*, Ruşen ATMACA\*\*\*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Üroloji Anabilim Dalı, MALATYA

\*\* Malatya Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, MALATYA

\*\*\* İnönü Üniv. Tıp Fak. Turgut Özal Tıp Mrk. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, MALATYA

ABSTRACT

Introduction: Intrauterine insemination (IUI) with or without controlled ovarian hyperstimulation is a widely used therapeutic option for a variety of causes of infertility. Compared to in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), IUI is efficient and more cost-effective than the others for the treatment of unexplained and nonsevere male factor infertility. In this retrospective study, we aimed to determine our IUI outcomes and the variables influencing IUI success.

Materials and Methods: To determine the influence of several parameters (age, duration and type of infertility, semen parameters, presence of varicocele, varicocelectomy and smoking histories) on the outcome of IUI in 35 women undergoing ovarian stimulation with clomiphen citrat, a retrospective review of 78 IUI cycles, which were done for the treatment of infertility using fresh husband sperm, was performed for approximately 1 year on data from the IUI program. Results of Pre-IUI evaluations were normal in all women and all men had normal semen analyses results. Discontinuous gradient centrifugation (DGC) with Sil-Select Plus was used for sperm preparation. Maximum number of IUI cycles per couple was three. In statistical analysis,  $\chi^2$ , Fisher's exact and Mann-Whitney U tests for in- and between-group comparisons and Pearson and Spearman tests for correlation analyses were used.

Results: Primary and secondary infertility were determined in 25 and 10 couples, respectively. Fourteen men had varicocelectomy history. Ten men were smoking cigarette. Seven men had left varicocele at physical examination. Means of man and woman age and infertility duration were 29.94±4.72 (23-46) years, 27.46±4.55 (20-38) years and 63.23±30.88 (15-123) months, respectively. The pregnancy rate was 8.97% (7/78) per treatment cycle, 20% (7/35) per patient, 5.71% (2/35) for first cycle, 10.34% (3/29) for second cycle and 14.3% (2/14) for third cycle. All pregnancies were normal. No miscarriage, tubal pregnancy, birth defect and prematurity were observed. Difference between the pregnancy rates of each cycle was statistically insignificant (p=0.697). There were statistically significant negative correlations between the pregnancy rate and mean ages of the men and especially women (p=0.041, p=0.009, respectively). However, no correlation was found between pregnancy rate and infertility duration (p=0.108). DGC procedure increased percents of the sperms moving with a slow, meandering forward progression (grade 2) and in a straight line with high speed (grade 4) and decreased percent of sperms with no movement (grade 0) very significantly, without changing the percent of those with sluggish or nonprogressive movement (grade 1). However no-one of the pre and post-DGC semen analysis parameter was found to have influence on pregnancy rate. Pregnancy rates in the primary and secondary infertile couples were statistically indifferent. Pregnancy rates achieved in patients without varicocele or with a history of successful varicocelectomy were higher than those with untreated varicocele and with a history of unsuccessful varicocelectomy. There was not any statistically significant difference between the pregnancy rates in the patients with and without smoking history.

Conclusion: The most significant predictors of success of IUI with fresh husband sperm in infertile couples were age of the woman and man. Absence of varicocele and treatment of it seemed to have affirmative effect on pregnancy rate.

Key words: Intrauterine insemination, sperm preparation, infertility, pregnancy rate, male or female factors

Dergiye Geliş Tarihi: 14.07.2005

Yayma Kabul Tarihi: 10.11.2005 (Düzeltilmiş hali ile)

## ÖZET

Bu çalışmamızda intrauterin inseminasyon (İÜİ) sonuçlarımızın ve sonuçlar üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık.

İnfertilite nedeniyle 35 eşte yaklaşık 1 yılda klomifen sitratla over stimülasyonu sonrası uygulanan 78 İÜİ siklusunun sonuçları retrospektif analiz edildi. Sperm hazırlamada *Discontinuous Gradient Centrifugation* (DGC) yöntemi kullanıldı.

Erkek-kadın yaşı ve infertilite süresi ortalamaları sırasıyla 29.94±4.72 yıl, 27.46±4.55 yıl ve 63.23±30.88 aydı. On erkek sigara içiyordu. On dört erkek varikosektomi geçirmişti. Yedi erkekte sol varikozel saptandı. Bütün erkekler normospermikti. Eş başına maksimum 3 İÜİ siklusu uygulanmıştı. Eş ve siklus başına gebelik oranları sırasıyla %20 (7/35) ve %8.97 (7/78) idi. Bütün gebelikler normal canlı doğumla sonuçlandı. Üç siklus arasında gebelik oranı açısından fark yoktu. Başarılı grupta erkek ve özellikle kadın yaşı ortalamaları istatistiksel olarak daha düşüktü (sırasıyla p=0.041, p=0.009). DGC sonrası yerinde hareketli sperm yüzdesi dışında bütün semen analizi parametrelerinde oldukça anlamlı düzelmeye gelişti. Ancak hiçbir parametrenin gebelik üzerinde etkisinin olmadığı saptandı. İnfertilite tipi-süresi ve sigara öyküsünün başarı üzerinde etkisi yoktu. Fizik muayenede varikozel saptanmayanlarda ve önceden başarılı varikosektomi geçirmiş olanlarda daha yüksek gebelik oranları elde edildi.

İnfertil çiftlerde İÜİ başarısı üzerinde en etkili faktörler, erkek ve özellikle kadın yaşının genç olmasıdır. Erkekte varikozel olmaması veya başarılı tedavisi başarı üzerinde olumlu etkiler yaratıyor görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Intrauterin inseminasyon, sperm hazırlama, infertilite, gebelik oranı, erkek veya kadın faktörleri

## GİRİŞ

İnfertilite aile ve toplum sağlığını ilgilendiren önemli sorunlardan birisidir. Günümüzde, infertilitenin tedavisinde uygulanan üremeye yardımcı tedavi yöntemleri (ÜYTY) arasında en sık kullanılanları intrauterin inseminasyon (İÜİ), in vitro fertilizasyon ve intrasitoplazmik sperm injeksiyonudur. Bunlar arasında İÜİ, kadın ve erkeğe bağlı çeşitli durumlardan kaynaklanan infertilitenin tedavisinde birçok merkezde ilk tedavi seçeneği olarak başvuru bir yöntemdir ve kabul edilir bir başarı oranına sahiptir. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında çok daha düşük maliyete sahip etkili bir yöntemdir<sup>1,2</sup>. Yöntemin endikasyonları arasında açıklanamayan infertilite, hafif-orta erkek faktörü, servikal mukus bozuklukları, spermin serviks ağzına depolanmasını önleyen proksimal hipospadiyas, retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon, emisyon bozukluğu, küçük penis, prematür ejakülasyon, Peyronie hastalığı, epispadiyas, hipospadiyas gibi anatomik bozukluklar, oligospermi, astenospermi, teratospermi, semen volüm azlığı, semen viskozite bozukluğu, antisperm antikor varlığı, ovulatuvar disfonksiyon, endometriozis, kadında tubal faktörün normal olduğu veya düzeltilmiş minimal tubal faktörün mevcut olduğu durumlar sayılabilir.

İÜİ yönteminde, over uyarılmadan veya klomifen sitrat, hMG (human menopozal gonadotropin) ve hCG (human corionik gonadotropin) ile oluşturulan kontrollü over uyarılması sonrası çeşitli tekniklerle hazırlanmış verici sperm uterus içeri-

sine injekte edilerek gebelik elde edilmeye çalışılmaktadır.

Semenin uterusu direk injeksiyonu ile seminal sıvıdaki prostoglandinler ciddi uterus kramplarına ve bakteriler pelvik enfeksiyona neden olabileceğinden İÜİ'de yıkanmış sperm kullanma zorunluluğu vardır<sup>3</sup>. ÜYTY'nin hızlı artan kullanımını çeşitli sperm hazırlama yöntemlerinin gelişimini sağlamıştır. Seminal plazma spermi oksidatif stresten korumaktadır. Bununla birlikte ölü veya anormal sperm, lökosit, epitel hücreleri, debris ve zararlı mikroorganizmaları da içerisinde barındırmaktadır. Bu nedenle sperm hazırlama tekniklerinin hepsinde temel amaç, seminal plazmayı spermden hızlı ve etkili bir şekilde uzaklaştırmak suretiyle, spermin fertilizasyon ve kapasitasyon yeteneklerini inhibe eden antifertilite faktörlerini ortadan kaldırmak, uterusu şiddetli kontraksiyonlara neden olabilen prostaglandin ve diğer inhibitör maddeleri spermden uzaklaştırmak, sperm konsantrasyonunu, motilitesini ve fertilizasyon gücünü artırmak, ileri harekete sahip spermleri konsantrasyon etmek ve bunların sayısını arttırmaktır<sup>4-6</sup>. İÜİ'de sperm hazırlanması için en çok kullanılan yöntemler çeşitli kültür ortamları kullanarak spermin basit yıkanması, spermin self-migrasyonuna dayalı swim-up yöntemi ve *Discontinuous Gradient Centrifugation* (DGC) yöntemidir. Basit yıkamada en yüksek sperm sayıları elde edilmesine karşın, inseminasyon materyali aynı zamanda hareketsiz ve gelişmemiş spermleri ve sperm dışı hücresel elemanları da içermektedir. Migrasyon yönteminde en iyi hareket

özelliklerine sahip sperm topluluğu elde edilmekle birlikte, iyileşme (recovery) oranı genellikle basit yıkamadan daha düşüktür. Ayrıca inseminasyon materyalinde bulunan bozuk spermier sağlam olanları etkileyebilirler. DGC yönteminde yoğunluk farklılıklarına dayanarak en iyi hareket ve morfoloji özelliklerine sahip spermier elde edilmektedir. Ancak bu yöntemde de düşük iyileşme oranı söz konusudur.

Literatürde İÜİ başarısı üzerine etkili çeşitli faktörler incelenmiştir. Bunlar arasında kontrollü over hiperstimulasyonu için kullanılan ajanın tipi, sperm hazırlama tekniği, sperm yıkama sıvısının pH değeri, semenin toplandığı yer (ev, laboratuvar), semen toplanmasından sperm hazırlanması ve İÜİ'ye kadar geçen süre, spermier taze yada donmuş olup olmaması, inseminasyon sayısı, infertilitenin süresi ve nedeni, kadın yaşı, preovulatuvar follikül sayısı, endometrium kalınlığı, ovulasyon paterni, kadının daha önce gebelik geçirip geçirmediği, sperm sayı-hareket ve morfolojisi, varikosel mevcudiyeti ve tedavisi sayılabilir. Biz de burada sunmaya çalıştığımız retrospektif çalışmada merkezimizde uygulanan İÜİ sonrası elde edilen gebelik oranları üzerine etkili faktörleri literatür bilgileri ışığında değerlendirmeye çalıştık.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Mayıs 2004-Şubat 2005 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Üroloji ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniklerinde infertilite nedeniyle 35 eşte uygulanan 78 İÜİ siklusunun sonuçları retrospektif olarak analiz edildi. İnfertilitenin nedenini açıklamak için kadınlarda, İÜİ uygulamadan önce, kapsamlı bir öykü, fizik muayene, serum biyokimya ve hemogram analizleri sonrası serum östradiol, LH ve FSH düzeyleri belirlendi ve bazal vücut sıcaklığı ölçümü yapıldı. Abdominal ve transvajinal ultrasonografi ile pelvik anatomileri değerlendirildi. Çalışmadaki bütün kadınların histerosalpingogram veya bazılarında ek olarak laparoskopi ile ispatlanmış tubal patensisi mevcuttu. Erkeklerde öykü ve fizik muayene sonrası, serum biyokimya, hemogram, serum testosteron, FSH, LH, prolaktin, tiroid fonksiyon testleri, anti-sperm antikor ve semen analizleri uygulandı. Fizik muayene ile şüphede kalınan bazı erkekler skrotal Doppler ultrasonografi ile değerlendirildiler.

**Ovarian Stimulasyon:** Stimulasyon için klomifen sitrat (Klomen® 50 mg tablet; Koçak, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. Klomifen sitrat siklusun 5-9. günleri arasında 2x50 mg dozunda uygulandı. Hasta daha sonra transvajinal ultrasonografi kontrolüne alındı. Transvajinal USG ile yapılan ölçümde en az bir follikül çapının 18 mm ve endometrium kalınlığının 6 mm ve üzeri olduğu tespit edilen kadınlara 10.000 IU hCG (Pregnyl® 5000 IU ampul; Organon) IM uygulandı. İM injeksiyondan 36 saat sonra DGC yöntemi ile hazırlanan sperm ile İÜİ yapıldı. Çalışma dahilindeki kadınlardan hiçbirisine başka bir medikal tedavi uygulanmadı.

**Sperm Hazırlanması-İÜİ:** Erkeklerle herhangi bir medikal tedavi verilmedi. Mastürbasyonla 2-5 günlük (ortalama 3.29±0.67) cinsel yokluk sonrası alınan semen steril kapta toplandı ve 45 dakika süreyle 37°C'de likefaksiyon için bekletildi. Likefaksiyon sonrası Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre semen analizi yapılarak başlangıç değerleri kaydedildi<sup>7</sup>. DGC sonrası semen analizi tekrar edilerek veriler kaydedildi.

Sperm hazırlanması için kullanılacak olan kit (Sil-Select Plus™, Fertipro N. V. Beernem, Belgi-um) üç bileşenden oluşmaktaydı; 1- Alt faz, 2- Üst faz, 3- Sperm yıkama maddesi (Ferti Cult Flush: İçinde ve HSA bulunan Earle's balanced tuz solüsyonu/HTF-HEPES tamponu).

Taze semen örneği hazırlanırken önce kullanılacak malzeme ve semen 37°C'ye getirildi. Daha sonra steril disposable santrifüj tüpüne steril bir şırınga ile 2 ml üst faz kondu. Üst fazın altına 2 ml alt faz yavaşça injekte edildi. Steril bir enjektör ile 2 ml likefiye semen en üste ilave edildi. Bu üç fazlı tüp 350-450 g de 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası görülebilir bir pellet oluşmayanlara santrifüj işlemi tekrarlandı. Oluşan süpernatant pelletten uzaklaştırıldı. Pelletin üzerine 2.5-3 ml sperm yıkama maddesi ilave edilerek, çalkalamadan pellet çözülerek süspanse edildi ve bu karışım 300-400 g'de 8-10 dakika santrifüj edildi. Oluşan süpernatant pelletten uzaklaştırıldı. Pelletin üzerine 0,5-1 ml civarında sperm yıkama maddesi ilave edilerek semen inseminasyona hazır hale getirildi.

İÜİ, intrauterin kateter (C.C.D. Laboratoire, Paris, France) kullanılarak yapıldı. Kateter servikal kanaldan nazikçe ilerletilerek 1 ml'lik sperm süspanasyonu üst fundal bölgeye boşaltıldı. İÜİ sonra-

sı hastalar 15 dakika sırtüstü pozisyonunda dinlendirildi. İnseminasyon sonrası gebelik kontrolü kanda beta-hCG testi ve ultrasonografi ile yapıldı.

İstatistik analiz SPSS 10.0.0 for Windows programı ile yapıldı. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda  $\chi^2$ , Fisher's exact ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman testleri uygulandı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çiftlerin 25'inde primer ve 10'unda sekonder infertilite mevcuttu. Yapılan en az iki semen analizi sonucu bütün erkeklerin normospermik olduğu tespit edildi. On erkek sigara içme öyküsü verdi. Hiçbir erkek alkol kullanmıyordu. Hiçbir erkekte sistemik bir hastalık, hemogram, serum biyokimya-hormon anormalliği yoktu. Anti-sperm antikor analizi yapılan olguların hiçbirisinde antikora rastlanmadı. 14 erkek geçirilmiş varikoselektomi öyküsü verdi. Yedi erkekte fizik muayenede sol varikozel saptanmış olmasına rağmen değerlendirmeler sonucunda bunların hiçbirisinde fertilizasyonu olumsuz şekilde etkileyecek bir semen analizi veya testis anormalliği tespit edilmedi.

Erkek ve kadın yaşı ve infertilite süresi ortalamaları sırasıyla  $29.94 \pm 4.72$  (23-46) yıl,  $27.46 \pm 4.55$  (20-38) yıl ve  $63.23 \pm 30.88$  (15-123) aydı. Gebeliğin gerçekleştiği çiftlerde erkek yaşı 24-31 ve kadın yaşı da 21-29 arasında değişmekteydi. Erkek

ve özellikle kadın yaşı ile gebelik oranı arasında anlamlı negatif ilişki varken (erkek için  $r = -0.346$ ;  $p = 0.041$ , kadın için  $r = -0.433$ ;  $p = 0.009$ ), infertilite süresi ile gebelik oranı arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi ( $r = -0.276$ ;  $p = 0.108$ ).

Altı çiftte 1, 15 çiftte 2 ve kalan 14 çiftte 3 siklus olmak üzere toplam 78 İÜİ siklusu sonrası 35 çiftin 7'sinde (%20) başarılı gebelik sağlandı ve bu oran istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ( $p < 0.0001$ ). Bütün gebelikler miadında canlı doğumla sonuçlandı. Bebeklerde hiçbir anomali gözlenmedi. Siklus başına gebelik oranı %8.97 (7/78) olarak belirlendi. Değerlendirme her bir sıklusa göre yapıldığında birinci siklus sonrası 35 çiftin ikisinde (%5.71), ikinci siklus sonrası 29 çiftin üçünde (%10.34) ve üçüncü siklus sonrası 14 çiftin ikisinde (%14.3) gebelik elde edildiği, ancak üç siklus arasında gebelik gelişimi açısından istatistiksel farklılık olmadığı saptandı ( $p = 0.697$ ).

Sperm hazırlama semen analizi parametrelerinde oldukça anlamlı iyileşme sağladı (Tablo 1). Hızlı ileri ve yavaş ileri harekete sahip sperm yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı artma, hareket-siz sperm yüzdesinde ise anlamlı azalma meydana geldi. Sadece yerinde hareketli sperm yüzdesinde değişiklik meydana gelmedi. Korelasyon analizi ile, sperm hazırlama öncesi ve sonrası semen analizi parametrelerinin hiçbirisinin gebelik oranı üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı bulundu.

		1. Yıkama (35 erkek)	2. Yıkama (26 Erkek)	3. Yıkama (14 Erkek)
Hacim (ml)		4.2±1.1	4.2±1.2	4±1.1
Toplam sperm sayısı (milyon)		218±97	228±115	298±72
Konsantrasyon (milyon/ml)	Önce	51.6±17.8	54±21.6	51±19.7
	Sonra	82.5±27	91±36.7	93.4±45
Hızlı ileri hareketli (%)	Önce	27.7±9.8	29.5±12.2	27.9±11.5
	Sonra	40.5±12	44.7±13.3	45.1±18.6
Yavaş ileri hareketli (%)	Önce	20.6±4.4	19.2±4.9	19.1±4.6
	Sonra	25.8±4.5	25±6.4	25±7.8
Yerinde hareketli (%)	Önce	17.1±4.8	16.3±5.3	17.3±6.3
	Sonra	18.1±4	16.2±4.8	15.9±6
Hareketsiz (%)	Önce	34.5±15.1	34.8±15.5	36.4±19.1
	Sonra	15.6±13	13.8±12	13.9±17.9

Tablo 1. Sperm hazırlama sonrası semen analizi parametrelerinin değişimi

Karakteristikler		Gebelik oranı (%)	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	Korelasyon analizi (r, p)
Varikozel varlığı	Var	1/10 (10)	0.011	0.350	-0.158, 0.364
	Yok	6/25 (24)	0.009		
Varikozektomi öyküsü	Var	1/16 (6.25)	<0.0001	0.062	-0.315, 0.065
	Yok	6/19 (31.58)	0.108		
Sigara öyküsü	Var	2/10 (20)	0.058	1.0	0, 1.0
	Yok	5/25 (20)	0.003		

**Tablo 2.** Erkek özelliklerine göre İÜİ sonrası gebelik oranları (p<sup>a</sup>: Gebelik oranının istatistiksel anlamlılık değeri; p<sup>b</sup>: Gruplar arası farkın anlamlılık derecesi)

Primer infertillerde erkek ve kadın yaş ortalamaları sırasıyla 28.72±3.76 (23-38) ve 26.44±3.98 (20-34) yıldır. Sekonder infertilite grubunda ise bu değerler sırasıyla 33±5.68 (27-46) ve 30±5.1 (22-38) yıldır. Hem erkek, hem de kadın yaş ortalaması istatistiksel olarak primer grupta daha düşüktü (sırasıyla p=0.013, p=0.034). Primer ve sekonder infertillerde bulunan başarılı gebelik gelişim oranlarının (sırasıyla 6/25 ve 1/10) istatistiksel olarak anlamlı olduğu (sırasıyla p=0.009 ve p=0.011), ancak iki grup arasındaki farkın anlamsız olduğu (p=0.644) bulundu. Nitekim korelasyon analizinde de infertilite tipi ve gebelik oranı arasında ilişki tespit edilemedi (r = -0.158, p=0.364).

Tablo 2’de erkek özelliklerine göre İÜİ sonrası gebelik oranları ve bunların istatistiksel anlamlılık değerleri sunulmuştur. Buna göre varikozel ve varikozektomi öyküsü varlığı veya yokluğu arasında gebelik gelişim oranları açısından istatistiksel farklılık tespit edilememiş olsa da, varikozeli ve varikozektomi öyküsü olmayanlarda daha yüksek gebelik oranları elde edilmiştir. Olgular sigara içenler ve içmeyenler olarak niteliksel biçimde gruplandırıldığında sigara içme alışkanlığının gebelik gelişimi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Günümüzde, İÜİ daha az karışık bir yöntem olması nedeniyle birçok duruma bağlı infertilitenin tedavisinde, daha sofistike yöntemler olan in vitro fertilizasyon veya intrasitoplazmik sperm injeksiyonu öncesi uygulanan bir başlangıç tedavi yöntemidir. Çeşitli yayınlarda yöntemle bağlı farklı gebelik oranları bildirilmiştir. Genel olarak literatürde siklus ve hasta başına gebelik oranları sırasıyla yaklaşık %9-14 ve %17-57 arasında değişmektedir<sup>8-11</sup>. Hasta ve İÜİ siklusu sayılarımız yayınlarda-

ki birçok çalışmadan daha düşük olmasına karşın gebelik oranlarımız benzerdir. Bu oranlarla İÜİ’nun, infertilite tedavisinde mutlak denenmesi gereken bir yöntem olduğu açıktır.

Spermin çeşitli yöntemlerle inseminasyona hazır hale getirildikten sonra kullanımının gebelik başarısı üzerinde etkili olduğu bilinen bir gerçektir. Goldenberg ve arkadaşlarının çalışmasında işlenmiş sperm ile karşılaştırıldığında işlenmiş sperm ile uygulanan İÜİ’de daha yüksek gebelik oranları elde edilmiştir<sup>12</sup>. Ancak literatürde sperm hazırlama tekniklerinin başarısı ile ilgili olarak farklı veriler sunulmuştur. Karşılaştırmalı bir çalışmada hareketli sperm sayısının yeterli olduğu kişilerde spermin sadece basit yıkama ile etkili biçimde hazırlanabileceği, ancak semen kalitesinin düşük olduğu olgularda DGC yönteminin daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır<sup>13</sup>. Diğer bir çalışmada gradient yöntemiyle hazırlanan spermlerin swim-up yöntemine göre daha kaliteli olduğu rapor edilmiştir<sup>14</sup>. Bu nedenle günümüzde bizim de kullandığımız DGC yöntemi daha fazla tercih edilmektedir.

İÜİ’de gebelik oranları üzerine çeşitli faktörlerin etkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Genel olarak çeşitli ilaçlarla over hiperstimülasyonunun İÜİ başarısını artırdığı düşünülmekle birlikte, daha yeni ve büyük hasta sayılı çalışmalarda doğal ve stimüle edilmiş (klomifen sitrat/hCG/klomifen sitrat+hCG/hMG ile) sikluslar arasında gebelik gelişim oranları açısından istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır<sup>3,8,15,16</sup>. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılması gereken ajanın tipi ile ilgili olarak da literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Wong ve arkadaşları gebelik oranı ile klomifen sitrat kullanımı arasında negatif ilişki bulmuştur<sup>17</sup>. Halbuki başka araştırmacılar klomifen sitrat ile diğer ajanlar arasında gebelik başarısı açısından fark tes-

pit edememiştir<sup>8,16,18</sup>. Bu nedenle ve ayrıca çok daha ucuz olması, oral kullanılabilme avantajı ve kullanım süresinin kısa olması nedeniyle merkezimizde de klomifen sitrat ilk olarak tercih edilmekte, ancak 3 sikludan sonra başarı elde edilemezse hMG indüksiyonuna geçilmektedir.

Literatürde İÜİ uygulanan hastalarda over stimülasyonuna ek olarak hastalara platelet-activating factor verilmesinin, semen materyaline reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltmak amacıyla rebapamide eklenmesinin ve hareketli sperm sayısının düşük olduğu çiftlerde İÜİ'dan sonraki 12-18 saatlik zaman diliminde cinsel ilişkinin İÜİ başarısını arttırdığı ifade edilmektedir<sup>19-21</sup>.

Demirel ve arkadaşlarının çalışmasında ilginç olarak kadın yaşı ile gebelik oranı arasında ilişki tespit edilememiş olsa da, literatürdeki birçok çalışma ve bizim çalışmamız kadın yaşının İÜİ başarısı üzerinde en etkili belirleyicilerden biri olduğunu ortaya koymaktadır<sup>8,11,15-18,22</sup>. Genel olarak bütün bu çalışmalarda, kadın yaşının 30'un altında olduğu durumlarda en yüksek gebelik oranları elde edilmiştir. Bunun en muhtemel açıklaması yaşın oosit kalitesinin indirek göstergesi oluşudur. İlerleyen yaşla birlikte kadında follikül sayısı, granuloza fonksiyonu, oosit kalitesi ve endometrium reseptivitesinde azalma meydana gelmektedir<sup>23</sup>. Nitekim bizim çalışmamızda da gebe kalan 7 kadının tamamı 30 yaşın altındadır. İstatistiksel olarak 30 yaş ve altı ve 30 yaş üzeri kadınlar arasında gebelik oranı açısından 30 yaş altı lehine anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.006). Ancak bu sonuç yorumlanırken çalışma grubumuzdaki 30 yaş ve altı kadınların sayısı (no.26, %74,28) ile 30 yaş üstü kadınların sayısı (no.9, %25,72) arasındaki dengesizlik mutlaka dikkate alınmalıdır.

Erkek yaşının gebelik oranı üzerine etkisiyle ilgili olarak literatürde sadece bir çalışmada veri sunulmuştur<sup>24</sup>. Bu çalışmada ileri erkek yaşının İÜİ başarısını azalttığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kadın yaşına benzer biçimde, ancak ondan daha düşük bir anlamlılık derecesiyle erkek yaşı ve gebelik oranı arasında negatif ilişki tespit edildi. Bu durum ilerleyen yaşla birlikte spermin fertilizasyon yeteneğinin değiştiğini düşündürmektedir. Nitekim bir yayında erkek yaşının 45'in üzerinde olması durumunda İÜİ ve İVF yöntemleri kullanılarak dünyaya gelen bebeklerde kromozom

anomalilerinin daha sık görüldüğü rapor edilmiştir<sup>25</sup>.

İnfertilite süresinin İÜİ sonuçlarına etkisi de tartışmalı bir konudur. 260 İÜİ siklusunun değerlendirildiği bir çalışmada lojistik regresyon analiziyle infertilite süresi 72 ayın altında olduğu gebelik oranının %20'nin üzerinde olduğu, halbuki 72 ayın üstünde bu oranın %10 olduğu belirtilmiştir<sup>26</sup>. Ancak burada sunulan ve literatürdeki diğer üç çalışmada infertilite süresi ile İÜİ başarısı arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir<sup>2,15,18</sup>. Yine de, bizim burada sonuçlarımızı sunmaya çalıştığımız hastalarımızın düşük olan sayısı ve özellikle kadın eş yaşı açısından 30 yaş sınır olarak kabul edildiğinde çalışma grubumuzun sayısal olarak dengesiz dağılımı dikkate alınır, istatistiksel değerlendirme sonucunda bulduğumuz infertilite süresi ile İÜİ başarısı arasında ilişki olmadığı şeklindeki sonucun kesin bir değerlendirme olduğunu söylemek mümkün değildir. Çünkü, infertilite süresinin özellikle kadın eş yaşından etkilenen bir parametre olduğu rahatlıkla öngörülebilecek bir gerçektir. Dolayısıyla infertilite süresinin İÜİ başarısı üzerine olan etkisi konusunda kesin sonuçlara ancak sayısal olarak birbirine benzer veya eşit grupların değerlendirildiği çalışmalarla ulaşılabileceğini düşünüyoruz.

Khalil ve arkadaşlarının çalışmasında birinci İÜİ siklusunda ulaşılan gebelik oranı takip eden 5 sikludan anlamlı olarak daha yüksektir<sup>27</sup>. Bizim çalışmamızda ise, aksine, en düşük gebelik oranı 1. sikluda elde edilmiş ve 3. siklusa doğru istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak gebelik oranı giderek artmıştır. Çeşitli çalışmalarda en yüksek başarı ilk sikluslarda (ilk 4 veya 5 veya 7 siklus) elde edilmiştir<sup>11,16,28</sup>. Siklus sayısı arttıkça kadın ve erkek yaşının ilerlediği ve bunun da başarıyı negatif etkileyeceği aşikardır.

Çalışmamızda sperm hazırlama tekniğinin sperm parametreleri (sayı, konsantrasyon, hareket) üzerinde son derece anlamlı etkiler yarattığını, ancak ne hazırlama öncesi, ne de sonrası değerlerin gebelik oranları üzerinde etkili olmadığını tespit ettik. Bu durum muhtemelen erkek hastalarımızın normospermik oluşundan kaynaklanmaktadır. Literatürde sperm parametrelerinin İÜİ sonrası gebelik oranlarıyla ilişkisi hakkındaki veriler tartışmalıdır. Campana ve arkadaşları hazırlama işlemi sonrası sağlanan materyalde hareketli sperm sayısı

$\geq 1 \times 10^6$  olanlarda daha iyi bir gebelik oranı bildirilmiştir<sup>29</sup>. Başka çalışmalar bu sayıyı  $\geq 2 \times 10^6$ ,  $\geq 5 \times 10^6$  ve  $10 \times 10^6$  olarak bildirmişlerdir<sup>27,30,31</sup>. Kang ve arkadaşları  $\leq 5 \times 10^6$ ,  $5-10 \times 10^6$ ,  $\geq 10-20 \times 10^6$  ve  $> 20 \times 10^6$  hareketli sperm için fekundite (üretkenlik) oranlarını sırasıyla %5, %11, %16 ve %20 olarak vermiştir<sup>11</sup>. Yaltı ve arkadaşlarının çalışmasında sperm hazırlama işlemi öncesi semende hareketli sperm oranı  $> \%30$  olanlarda,  $< \%30$  olanlara göre 4 kat daha fazla gebelik oranı bulunmuştur ( $p < 0.005$ )<sup>10</sup>. Benzer olarak diğer iki çalışmada da toplam hareketli sperm sayısının gebeliğin gerçekleştiği sikluslarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>9,32</sup>. Halbuki Pittrof, Ferrara, Wong ve arkadaşlarının çalışmalarında İÜİ sonrası gebelik oranının toplam sperm sayısı ve toplam hareketli sperm sayısından etkilenmediği sonucuna varılmıştır<sup>15-17</sup>.

Botchan ve arkadaşlarının çalışmasında, bizimkine benzer biçimde, sağlıklı kadınlara normospermik verici spermi ile İÜİ yapılmış ve primer ve sekonder infertiller arasında gebelik oranları açısından fark bulunamamıştır<sup>8</sup>. Pittrof ve Shenfield ve arkadaşları gravidite ve paritenin gebeliği etkilemediğini bildirmişlerdir<sup>15,23</sup>.

Daitch ve arkadaşları varikoselektominin İÜİ'deki gebelik ve canlı doğum oranlarını anlamlı biçimde pozitif olarak etkilediğini bildirmişlerdir<sup>24</sup>. Dolayısıyla erkekte varikozel olmamasının veya mevcut varikozelin başarılı tedavisinin İÜİ başarısını artıracakı söylenebilir. Daitch ve arkadaşları varikoselektominin olumlu etkilerinde rol oynayan muhtemel mekanizmaları spermin hareket ve akrozom reaksiyonu kabiliyetlerinde artma ve semedeki reaktif oksijen türlerinde azalma olarak öne sürmüşlerdir. Biz de çalışma döneminde varikozel olmayan veya önceden başarılı varikoselektomi operasyonu geçirmiş olan hastalarda daha yüksek gebelik oranları tespit ettik. Bunun sebebi yukarıdaki mekanizmalarla açıklanabilir. Mevcut çalışmadaki varikoselektomi öyküsü olan 16 hastanın 4'ünde halen nüks varikozel mevcuttu ve bunların hiçbirinde başarı elde edilemezken, varikozeli başarılı biçimde tedavi edilmiş olan diğer 12 hastanın 1'inde (%8.33) başarıya ulaşıldı, ki bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2). Çalışmamızdaki varikoselektomi öyküsü olmayan diğer 19 hastanın ise halen 6'sında varikozel mevcuttu ve bunların sadece 1'inde (%16.7) başarı elde edilir-

ken, varikozeli olmayan 13 hastanın 5'inde (%38.46) başarı elde edildi. Mevcut verilerden varikozel olmamasının veya varikozelin başarılı tedavisinin İÜİ başarısını olumlu etkilediği görülmekteyse de, kesin değerlendirme daha fazla hastanın randomize prospektif takip edildiği çalışmalarla ortaya konabilir.

Sigara içiminin semen kalitesi üzerine olan etkileriyle ilgili farklı görüşler mevcuttur<sup>3</sup>. Sigaranın sperm konsantrasyon, hareket ve morfolojisini bozduğunu öne süren çalışmaların yanında hiçbir etkisinin olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Nitekim bizim çalışmamızda da sigara içiminin İÜİ başarısını etkilemediği sonucu ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak, İÜİ infertilitenin tedavisinde kabul edilebilir başarı oranına sahip mutlaka denenmesi gereken bir yöntemdir. Çeşitli değişkenler içerisinde sadece kadın ve erkek yaşı anlamlı biçimde İÜİ başarı oranını etkilemektedir. Kadın ve erkek yaşları ne kadar düşükse başarı oranı o derece yüksektir. Varikozel olmaması veya başarılı tedavisi başarı üzerinde olumlu etkiye sahip gibi görünmektedir. Kesin sonuçlar için büyük hasta popülasyonlu randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- 1- **Karande VC, Korn A, Morris R, et al:** Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first-line therapy for couples with infertility. *Fertil Steril.* 71: 468-475, 1999.
- 2- **Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, et al:** Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: A randomized trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*, 355: 13-18, 2000.
- 3- **Sigman M, Howards SS:** Male infertility; in Campbell's Urology (Eds). Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED jr., Wein AJ: 7<sup>th</sup> edition. Vol 2. Chapter 43. 1287-1330, Saunders Comp., 1998.
- 4- **Mortimer D:** Sperm preparation methods. *J Androl.* 21: 357-366, 2000.
- 5- **Rogers BJ, Perreault SD, Bentwood BJ, et al:** Variability in the human-hamster in vitro assay for fertility evaluation. *Fertil Steril.* 39: 204-211, 1983.
- 6- **Yavas Y, Selub MR:** Intrauterine insemination (IUI) pregnancy outcome is enhanced by shorter intervals from semen collection to sperm wash, from sperm wash to IUI time, and from semen collection to IUI time. *Fertil Steril.* 82: 1638-1647, 2004.
- 7- **World Health Organization:** Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Servical Mucus Interaction, ed. 3, New York, Cambridge University Press, 1992.

- 8- **Botchan A, Hauser R, Gamzu R, et al:** Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod.* 16: 2298-2304, 2001.
- 9- **Johnston RC, Kovacs GT, Lording DH, Baker HW:** Correlation of semen variables and pregnancy rates for donor insemination: A 15-year retrospective. *Fertil Steril.* 61: 355-359, 1994.
- 10- **Yaltı S, Gürbüz B, Sezer H, Çelik S:** Effects of semen characteristics on IUI combined with mild ovarian stimulation. *Arch Androl.* 50: 239-246, 2004.
- 11- **Kang BM, Wu TC:** Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *Obstet Gynecol.* 88: 93-98, 1996.
- 12- **Goldenberg M, Rabinovici J, Bider D, et al:** Intrauterine insemination with prepared sperm vs unprepared first split ejaculates. A randomized study. *Andrologia* 24: 135-140, 1992.
- 13- **Depypere H, Milingos S, Comhaire F:** Intrauterine insemination in male subfertility: A comparative study of sperm preparation using a commercial Percoll kit and conventional sperm wash. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 62: 225-229, 1995.
- 14- **Allamaneni SSR, Agarwal A, Rama S, et al:** Comparative study on density gradients and swim-up preparation techniques utilizing neat and cryopreserved spermatozoa. *Asian J Androl.* 7: 86-92, 2005.
- 15- **Pittrof RU, Shaker A, Dean N, et al:** Success of intrauterine insemination using cryopreserved donor sperm is related to the age of the woman and the number of preovulatory follicles. *J Assist Reprod Genet.* 13: 310-314, 1996.
- 16- **Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG:** Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod.* 17: 2320-2324, 2002.
- 17- **Wong AW, Ho PC, Kwan M, Ma HK:** Factors affecting the success of artificial insemination by frozen donor semen. *Int J Fertil.* 34: 25-29, 1989.
- 18- **Demirel C, Engin Y, Üstün Y, ve ark:** Erkek faktörüne bağlı infertilitede intrauterin inseminasyon başarısına etki edecek faktörlerin analizi. *T Klin Jinekolo Obst.* 12: 78-82, 2002.
- 19- **Roudebush WE, Toledo AA, Kort HI, et al:** Platelet-activating factor significantly enhances intrauterine insemination pregnancy rates in non-male factor infertility. *Fertil Steril.* 82: 52-56, 2004.
- 20- **Park NC, Park HJ, Lee KM, Shin DG:** Free radical scavenger effect of rebamipide in sperm processing and cryopreservation. *Asian J Androl.* 5: 195-201, 2003.
- 21- **Huang FJ, Chang SY, Chang JC, et al:** Timed intercourse after intrauterine insemination for treatment of infertility. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol.* 80: 257-261, 1998.
- 22- **Shenfield F, Doyle P, Valentine A, et al:** Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years. *Hum Reprod.* 8: 60-64, 1993.
- 23- **Meldrum DR:** Female reproductive ageing-ovarian and uterine factors. *Fertil Steril.* 59: 1-5, 1993.
- 24- **Daitch JA, Bedaiwy MA, Pasqualotto EB, et al:** Varicocele improves intrauterine insemination success rates in men with varicocele. *J Urol.* 165: 1510-1513, 2001.
- 25- **Federation of CECOS:** Artificial insemination by donor/in vitro fertilization by donor and quality of the embryo. *Contracept Fertil Sex.* 24: 678-683, 1996.
- 26- **Tomlinson MJ, Amisssah-Arthur JB, Thompson KA, et al:** Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod.* 11: 1892-1896, 1996.
- 27- **Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, et al:** Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 80: 74-81, 2001.
- 28- **Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S:** Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 79 (Sup 3): 1625-1632, 2003.
- 29- **Campana A, Sakkas D, Stalberg A, et al:** Intrauterine insemination: Evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod.* 11: 732-736, 1996.
- 30- **Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM:** Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 15: 359-364, 1998.
- 31- **Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, et al:** Effect of total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 75: 661-668, 2001.
- 32- **Huang HY, Lee CL, Lai YM:** The impact of the total motile sperm count on the success of intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *J Assist Reprod Genet* 13: 56-63, 1996.