

Asemptomatik Lökositospermi Ovulasyon İndüksiyon Başarısını Etkiler mi?

Does Asymptomatic Leukocytospermia Affect Ovulation Induction's Outcome?

Sezin Ertürk Aksakal¹, Elif Gülşah Diktaş¹, Tugba Altun Ensari¹, Aslı Öcal², Berna Dilbaz¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Cite as: Ertürk Aksakal S, Diktaş EG, Altun Ensari T, Öcal A, Dilbaz B. Asemptomatik lökositospermi ovulasyon indüksiyon başarısını etkiler mi?. Kocaeli Med J 2021;10(2):119-124.

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmanın amacı açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyon tedavisi uygulanan hastaların ilk başvuru sırasında yapılan spermogram değerlendirilmesinde asemptomatik lökositospermi saptanan ve saptanmayan hastalar arasında gebelik oranları açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Açıklanamayan infertilite tanısı ile, CC-IUI ya da KOH-IUI uygulanan 22-40 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Kadın hastaların yaşı, infertilite süresi, uygulanan tedavi protokolu [(CC-IUI) vs (KOH-IUI)], tedavide kaçınıcı siklus olduğu, IUI sonrası 12. gün β -hCG seviyesi, klinik gebelik ve canlı doğum oranları lökositospermi saptanan ve saptanmayan hastalar arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR: Lökositospermi (-) ve lökositospermi (+) olan gruplar arasında yaş, infertilite süresi, siklus sayısı, tedavi protokolu, β -hCG pozitifliği, klinik gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. Lökositospermi (+) olan grupta canlı doğum oranı lökositospermi (-) olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla %5.7 vs %23.7, $p < 0.05$). CC-IUI tedavisi alan hastalarda lökositospermi (+) ve (-) gruplar arasında β -hCG pozitifliği, klinik gebelik oranı anlamlı farklılık göstermezken ($p > 0.05$), lökositospermi (-) grupta canlı doğum oranı lökositospermi (+) olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.037$). KOH-IUI tedavisi alan hastalarda lökositospermi (-) olan grupta β -hCG pozitifliği, klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı lökositospermi (+) olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptandı (sırasıyla, $p = 0.016$, $p = 0.004$, $p = 0.002$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda asemptomatik lökositospermi klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan infertilite, asemptomatik lökositospermi, ovulasyon indüksiyonu, gebelik

Abstract

INTRODUCTION: The aim of the study was to investigate whether the asymptomatic leukocytospermia, detected in the spermogram evaluation performed during the first admission of patients who underwent ovulation induction therapy due to unexplained infertility, affects pregnancy rates.

METHODS: Patients with an unexplained diagnosis of infertility, who were administered CC-IUI, or KOH-IUI, with the ages in a range of 22-40 years were included in the study. Age of the patients, duration of infertility, treatment protocol [(CC-IUI) vs (KOH-IUI)], the cycle of treatment, β -hCG level on the 12th day after IUI, clinical pregnancy and live birth rates were compared between patients with and without leukocytospermia.

RESULTS: There was no difference between the groups in terms of age, duration of infertility, number of cycles, treatment protocol, β -hCG positivity, and clinical pregnancy. The live birth rate in the group with leukocytospermia (+) was lower than the group with leukocytospermia (-) (5.7% vs. 23.7%, respectively, $p < 0.05$). While β -hCG positivity and clinical pregnancy were not different between groups in patients receiving CC-IUI treatment ($p > 0.05$), the live birth rate in the leukocytospermia (-) group was higher than the group with leukocytospermia (+) ($p = 0.037$). In patients who received KOH-IUI treatment, β -hCG positivity, clinical pregnancy rate, and live birth rate were found to be higher in the group with leukocytospermia (-) than the group with leukocytospermia (+) (respectively, $p = 0.016$, $p = 0.004$, $p = 0.002$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Asymptomatic leukocytospermia affects clinical pregnancy and live birth rates in patients who underwent ovulation induction due to unexplained infertility.

Keywords: Unexplained infertility, asymptomatic leukocytospermia, ovulation induction, pregnancy

Geliş tarihi / Received:

25.09.2020

Kabul tarihi / Accepted:

05.08.2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Sezin Ertürk Aksakal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik

Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim

ve Araştırma Hastanesi, Reprodüktif

Endokrinoloji ve İnfertilite Kliniği, Ankara

drsezert@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4418-7319

E.G. Diktaş 0000-0002-2869-6914

T. Altun Ensari 0000-0002-7819-5325

A. Öcal 0000-0001-6552-1008

B. Dilbaz 0000-0003-1137-8650



GİRİŞ

Açıklanamayan infertilite, bir yıl korunmasız cinsel ilişki sonrası gebelik elde edemeyen çiftlerde yapılan temel değerlendirme kapsamında (sperm analizi, ovulasyon testleri, kavite ve tubalarda patoloji olmadığını gösteren histerosalpingografi) herhangi bir patolojiye rastlanmaması olarak tanımlanmaktadır (1). Tüm temel infertilite testlerinin sonucunda, çiftlerin yaklaşık olarak %15'inde infertiliteyi açıklayacak bir neden ortaya konulamamaktadır (2).

Erkek faktör infertilite olgularının için yaklaşık %20 ila %50'sinden sorumludur (3). Enfeksiyon ise erkek infertilite etyolojisinde %15 oranına sahiptir (4). Semen analizi infertil çiftte yaklaşımda birinci basamakta değerlendirilen ve tanı koymada kullanılan en önemli temel bir tetkiktir. Semen analizinde araştırılan parametreler içinde sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji gibi beyaz küre sayısı da değerlendirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre semen örneğinde lökosit sayısının $\geq 1 \times 10^6/\text{mL}$ olması lökositospermi olarak tanımlanır (5). İnfertil erkeklerin %30 unda inflamatuvar semptomlar ve bakteriyel enfeksiyon olmadan artmış lökosit konsantrasyonları bulunmuştur (6). Ancak yine de lökositosperminin erkek infertilitesi üzerine etkisi ile ilgili yayınlar çelişkilidir (4,7-9). Genital trakt enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda lökositosperminin tanı, tedavi ve yönetimi konusunda da henüz tam bir fikir birliği oluşmamıştır (10). Literatüre bakıldığında intrauterin inseminasyon (IUI) ve invitro fertilizasyon tedavisinde lökositosperminin etkilerini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (11-14). Yapılan çalışmalarda lökositlerin reaktif oksijen radikalleri (ROS) üreterek sperm morfoloji, motilite, DNA bütünlüğüne zarar verdiği ve semen kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (15-18). Bu etki, fertilizasyon ve gebelik oranlarına yansıyor olabilir (19-22).

Çalışmamızın amacı açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyon tedavisi uygulanan çiftlerin spermogram değerlendirilmesinde saptanan asemptomatik lökositosperminin gebelik oranları üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL METOD

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite kliniğinde, Ocak - Haziran 2017 tarihleri arasında, açıklanamayan infertilite tanısı ile ovulasyon indüksiyon tedavisi alan 22-40 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Yerel Etik Kurulu onayı alındı (18.05.2018/14). Ciddi sistemik hastalık (Diyabetes mellitus, hipotroidi), endokrinopati, geçirilmiş testis cerrahisi, kemoterapi öyküsü, y kromozom delesyonu, anormal karyotip ya da DSÖ kriterlerine göre anormal spermioğrama sahip erkek hastalar (5) ile açıklanamayan infertilite harici ovulasyon indüksiyon tedavisi alan kadın hastalar çalışma dışında tutuldu.

Açıklanamayan infertilite tanısı için, bir yıl süre ile düzenli korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan ve çocuk istemi olan hastalar bazal ultrasonografik muayene, menstrüel siklusun 3. günü serum Folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), Estradiol (E2), Prolaktin (PRL), TSH, adetini 21. günü

progesteron düzeyi ile değerlendirildi. Siklusun 3. günü kantitatif serum FSH, TSH, LH, E2 ve Prolaktin seviyeleri ve siklusun 21. günü progesteron seviyesi, kübital venden alınan 5 ml venöz kan örneklerinin 3500 devirde santrifüj edildikten sonra Roche Cobas e 801 otoanalizöründe electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method (Abbott Laboratories, Illinois, USA) kullanılarak ölçüldü. Ayrıca histerosalpingografi (HSG) ile en az bir tubanın açık olduğu ve uterin kavitenin düzenli olduğu kontrol edildi. Hastanın eşinin spermioğram sonuçları WHO kriterlerine göre (17) incelendi. Bu testlerinde herhangi bir anormallik saptanamayan hastalara açıklanamayan infertilite tanısı konuldu.

Ovulasyon indüksiyon tedavi protokolü

Hasta grubu açıklanamayan infertilite tanısı almış, 3 kez Klomifen sitrat (CC)-IUI uygulanmış hastalar ile CC-IUI ile gebelik elde edilmediğinde KOH-IUI uygulanan hastalardan oluşturuldu. Klomifen sitrat (Klomen®; Koçak Farma / Türkiye, Serophene®; Merck Serono/ İtalya), spontan yada progesteronla indüklenmiş menstrual siklusun 2-5. gününde başlanarak, 50 mg/gün dozunda 5 gün boyunca kullanıldı. Tedaviye yanıtın ve ovulasyonun tespiti için son dozdan itibaren gūnaşırı transvajinal ultrasonografi (TVUSG) (Shimadzu SDU 450 XL marka 7.5 MHz vajinal prop) ile monitörizasyon yapıldı. Klomifen sitrat ile folikül gelişimi olamayan hastalara rekombinant FSH (GonalF®; Merck Serono / İtalya, Puregon®; Merck-Sharp&Dohme/Australia) ilk kez uygulanan hastalarda 75 IU dozunda, daha önce tedavi alan hastalarda önceki tedaviye yanıtı göre başlandı. Tedavinin 5. günü bakılan foliküler gelişime göre yanıt yetersiz görüldüğünde gonadotropin dozları düzenlendi.

Her iki tedavi ile (CC ya da KOH) en az bir tane 20 mm çapa ulaşan folikül tespit edildiğinde 10.000 IU hCG (Pregnyl®; Organon/Hollanda) intramusküler veya 250µg rekombinant hCG (Ovitrelle®; Merck-Serono/İtalya) subkütan enjeksiyon yapıldı. Human koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu sonrası 36. saatte hastalara IUI uygulandı (23). Semen örnekleri inseminasyon öncesi Karamahmutoğlu ve ark nın tanımladığı şekilde "Dansite gradient metodu" ile hazırlandı (24). Ovarian hiperstimulasyon sendromu (OHSS) gelişen ya da folikül gelişimi saptanamayan hastaların siklusu iptal edildi.

Semen analizi

Ovulasyon indüksiyonu ve inseminasyon uygulanacak tüm hastaların eşleri ilk başvuruda üroloji muayenesinden geçirildi ve en az 3 günlük cinsel perhiz sonrası ejakülasyon ile alınan semen örneği 30-60 dk likefaksiyon sonrası Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün kriterlerine göre (5) faz kontrast mikroskop (Olympus CX 31) altında değerlendirildi. Lökosit sayısının $\geq 1 \times 10^6/\text{mL}$ olması lökositospermi olarak tanımlandı.

Kadın hastaların yaşı, infertilite süresi, uygulanan tedavi protokolü [Klomifen sitrat + intrauterin inseminasyon (CC-IUI) vs kontrollü ovaryan hipersimulasyon + intrauterin inseminasyon (KOH-IUI)], tedavide kaçınıcı siklus olduğu,

IUI sonrası 12. gün β -hCG seviyesi, klinik gebelik ve canlı doğum olup olmadığı hasta dosyalarından kaydedildi. β -hCG değeri ≥ 10 mIU/mL olması pozitif kabul edildi. Klinik gebelik, transvaginal ultrasonografik olarak fetal kardiyak aktiviteye sahip embriyonun gestasyonel kese içinde görülmesi olarak tanımlandı. Canlı doğum, >20 gebelik hafta veya 500 gram üzeri canlı doğan bebek olarak kabul edildi.

Lökositospermi olan ve olmayan hastalar kadın yaşı, infertilite süresi, tedavi protokolü, IUI sonrası 12. gün β -hCG seviyesi, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından karşılaştırıldı. İkincil olarak hastalar tedavi protokolüne göre (CC ya da KOH) iki gruba ayrıldı. Her iki grupta lökositospermi olan ve olmayan hastalar arasında gebelik prognozu açısından fark olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analizlerde SPSS 26.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama \pm standart sapma (Ort. \pm ss), kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-whitney u test, nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 451 hastada hiledildi. Tedavi siklusları iptal edilen 10 hasta araştırmadan çıkarıldı ve 441 hasta ile çalışmaya devam edildi. Hastaların hiçbirinde Ovarian Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS) gelişmedi. Hastaların ortalama yaşı 27.6 ± 4.7 ve ortalama infertilite süresi 3.1 ± 2.0 yıl ve ortalama siklus sayısı 1.47 ± 0.7 idi. Üç yüz yirmi yedi hastaya (%74.1) CC +IUI, 114 (%25.9) hastaya KOH +IUI tedavisi uygulandı. Semen analizi sonucu %15.8 oranında (n=70) lökositospermi saptandı. β -hCG pozitifliği 119 hastada (%27.0) hastada saptandı. Klinik gebelik oranı %25.9 (n=114), canlı doğum oranı %20.9 (n=92) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastaların demografik ve tedavi siklus özellikleri

Parametre	Ort. \pm ss/ n-%
Yaş	27.6 \pm 4.7
İnfertilite Süresi	3.1 \pm 2.0
Tedavi protokolü	
CC-IUI	327(%74.1)
KOH-IUI	114(%25.9)
Lökositospermi (+)	70 (%15.8)
β -hCG (+) liği	119 (%27.0)
Klinik Gebelik (+)	114 (%25.9)
Canlı Doğum (+)	92 (%20.9)

CC+IUI: Klomifen sitrat +intrauterin inseminasyon

KOH+IUI: kontrollü ovaryan hiperstimulasyon+intrauterin inseminasyon

Hastalar semen analizine göre lökositospermi (+) ve lökositospermi (-) olarak iki gruba ayrıldı. Ortalama yaş ve infertilite süresi, lökositospermi (+) ve lökositospermi (-) olan gruplarda sırasıyla 28.3 ± 4.5 , ve 27.5 ± 4.7 yaş, 3.1 ± 1.7 ve 3.1 ± 2.0 yıl idi. Lökositospermi (+) olan grupta %70.0 (n=49) CC+IUI, %30.0 (n=21) KOH+IUI tedavisi uygulanmış hasta mevcuttu. Lökositospermi (-) olan hastaların 278'i (%74.9) CC+IUI, 93'ü (%25.1) KOH+IUI tedavisi almıştı. Lökositospermi (-) ve lökositospermi (+) olan gruplar arasında yaş, infertilite süresi, siklus sayısı, tedavi protokolü, açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi.

Her iki grupta 12.gün β -hCG pozitifliği karşılaştırıldığında bu oran lökositospermi (+) grupta %18.5 (n=13), lökositospermi (-) grupta ise %28.6 (n=102) olarak bulunmuştur. Klinik gebelik oranı lökositospermi (+) grupta %17.1 (n=12) lökositospermi (-) grupta %27.5 (n=102) saptandı. Lökositospermi (+) grupta hem β -hCG pozitifliği hem de klinik gebelik lökositospermi (-) gruba göre daha düşük bulunmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Canlı doğum oranları lökositospermi (+) ve lökositospermi (-) grupta sırasıyla %5.7 (n=4) ve %23.7 (n=88) olarak bulundu. Lökositospermi (+) olan grupta canlı doğum oranı lökositospermi (-) olan gruptan istatistiksel anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük saptandı (Tablo 2).

Hastalar uygulanan tedavi şekline göre iki gruba (CC-IUI ve KOH -IUI) ayrıldı. CC+IUI grubunda hasta sayısı 327 olup lökositospermi (+) hasta sayısı (n=49), CC+IUI grubunun %14,9 unu oluşturmakta idi. KOH+ IUI grubu toplam hasta sayısı 114 olup, lökositospermi (+) hastalar (n=21) , grubun %18,4 ünü oluşturmakta idi. CC-IUI tedavisi alan hastalarda lökositospermi (+) olan hastaların (n=49) yaşı lökositospermi (-) olan gruptan (n=278) anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 3). Bununla birlikte lökositospermi (+) ve (-) gruplar arasında infertilite süresi, siklus sayısı, β -hCG pozitifliği, klinik gebelik oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Lökositospermi (-) olan grupta canlı doğum oranı lökositospermi (+) olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.037$) (Tablo 3).

KOH-IUI tedavisi alan hastalar değerlendirildiğinde lökositospermi (+) (n=21) ve (-) (n=93) gruplar arasında hastaların yaşı, infertilite süresi, siklus sayısı anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$). Lökositospermi (+) olan grupta β -hCG pozitifliği, klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı lökositospermi (-) olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak saptandı (sırasıyla, $p = 0.016$, $p = 0.004$, $p = 0.002$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu-IUI uygulanan hastalarda asemptomatik lökositosperminin gebelik prognozu üzerine etkisi araştırılmış olup lökositospermi (+) ve (-) saptanan gruplar arasında 12. gün β -hCG pozitifliği ve klinik gebelik oranları açısından fark saptanmazken devam eden gebelik oranı lökositospermi (+) grupta anlamlı olarak düşük saptandı. Ayrıca CC-IUI tedavisi

Tablo 2. Açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda lökositospermi varlığına göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

	Lökositospermi (+)	Lökositospermi (-)	P
	Ort.±ss/n-% (n=70)	Ort.±ss/n-% (n=371)	
Kadın Yaşı	28.3±4.5	27.5±4.7	0.161 ^m
İnferilite Süresi	3.1±1.7	3.1±2.0	0.464 ^m
Siklus sayısı			
I	47 (%67.1)	237 (%64.2)	0.536 ^{X²}
II	12 (%17.1)	84 (%22.8)	
III	11 (%15.7)	48 (%13.0)	
Tedavi Protokolü			
CC-IUI	49 (%70.0)	278 (%74.9)	0.387 ^{X²}
KOH-IUI	21 (%30.0)	93 (%25.1)	
β-hCG (+)	13 (%18.6)	106 (%28.6)	0.084 ^{X²}
Klinik Gebelik (+)	12 (%17.1)	102 (%27.5)	0.070 ^{X²}
Canlı Doğum (+)	4 (%5.7)	88 (%23.7)	0.001^{X²}

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Tablo 3. Tedavi gruplarına göre (CC-IUI ve KOH-IUI) lökositospermi (+) ve (-) olan hastaların demografik özellikleri ve gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

	CC-IUI		p	KOH-IUI		P*
	Lökositospermi (+) (n=49)	Lökositospermi (-) (n=278)		Lökositospermi (+) (n=21)	Lökositospermi (-) (n=93)	
	Ort.±ss/n-%	Ort.±ss/n-%		Ort.±ss/n-%	Ort.±ss/n-%	
Yaş	28.2±4.6	26.6±4.4	0.023^m	28.4±4.5	30.0±4.6	0.152 ^m
İnferilite süresi	2.8±1.2	3.0±1.9	0.675 ^m	3.9±2.4	3.6±2.2	0.493 ^m
Siklus sayısı						
I	32 (%65.3)	172 (%61.9)	0.355 ^{X²}	15(%71.4)	65 (%71.4)	0.788 ^{X²}
II	7 (%14.3)	63 (%22.7)		5 (%23.8)	21 (%23.1)	
III	10 (%20.4)	43 (%15.5)		1(%4.8)	5 (%5.5)	
β-hCG (+)	11 (%22.4)	72 (%25.9)	0.609 ^{X²}	2(%9.5)	34 (%9.2)	0.016^{X²}
Klinik Gebelik	11(%22.4)	68 (%24.5)	0.762 ^{X²}	1(54.8)	34(%9.2)	0.004^{X²}
Canlı Doğum	4(%8.2)	58 (%20.9)	0.037^{X²}	0 (%0.0)	30 (%8.1)	0.002^{X²}

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test *p<0.05 : İstatistik olarak anlamlı

alan hastalarda devam eden gebelik oranı, KOH-IUI tedavisi alan hastalarda ise klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları lökositospermi (+) grupta düşük saptandı.

İlk başvuruda asemptomatik lökositospermi insidansı çalışmamızda %15.8 oranında saptanmıştır. Wolf ve ark (25) çalışmasında %23 gibi yüksek bir değer saptanırken Yanushpolsky ve ark. (26) %7 gibi düşük bir oranda lökositospermi tespit etmişlerdir. DSÖ lökositospermi tanısı için peroksidad boyamayı önermektedir (27). Lökositospermi insidansında görülen bu değişik oranlar semen sıvısında lökosit sayısını araştırmak için farklı yöntemlerin kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Lökositosperminin İVF ve ovulasyon indüksiyon başarısı üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Yılmaz ve ark. iyi kalite embriyo sayısı (88% vs 92%; p >0,05), ve normal embriyonal klivaj (herikisinde de 50%) ve gebelik oranları (30,3% vs 30,6%; P >0,05) açısından lökositospermi (+) ve (-) hastalarda fark saptamamıştır (28). Cavagna ve ark. nın çalışmasında İVF sikluslarında intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) veya intrasitoplazmik morfolojik olarak seçilmiş sperm enjeksiyonu (IMSI) yapılan olgularda lökositospermi varlığının implantasyon ve gebelik oranlarında fark oluşturmadığı saptanmıştır (10). Lacner ve ark. nın çalışmasında lökositospermi olan ve olmayan hastalarda sırasıyla total fertilizasyon oranı %63,4 vs %64,3 ve gebelik oranı %34,5 vs 50%, olarak saptanmış ve lökositosperminin İVF başarısını etkilemediği sonucuna varılmıştır (29). Ricci ve ark. da 184 İVF-ICSI uygulanan hastada flowsitometri yöntemiyle

saptanan lökositosperminin implantasyon ve gebelik oranları açısından fark saptamamıştır (13).

Literatüre bakıldığında lökositosperminin IUI başarısı üzerine etkisini değerlendiren az çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada erkek faktör nedeniyle IUI uygulanan hastalarda, IUI sonrası gebelik oranı araştırılmış; lökositospermi (+) olgularda gebelik oranı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (%30 vs %39) (14). Çalışmamızda lökositospermi (+) ve (-) olan gruplar arasında klinik gebelik oranı açısından fark saptanmazken canlı doğum oranı (+) grupta anlamlı düşük saptanmıştır. Ayrıca tedavi protokolleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde (CC-IUI ve KOH-IUI) KOH-IUI tedavisi alan hastalarda β -hCG pozitifliği, klinik gebelik ve devam eden gebelik; CC-IUI tedavisi alan grupta canlı doğum oranları lökositospermi (+) hastalarda anlamlı olarak düşük saptandı. İVF-İCSİ sikluslarında lökositosperminin gebelik oranlarını etkilemiyor olması elde edilen kaliteli spermin direk kaliteli oosite enjeksiyonu nedeniyle olabilir. IUI sikluslarında ise kısmen yoğunlaşmış semen direk uterin kaviteye enjekte edildiğinden yüksek lökosit miktarı gebelik başarısını azaltıyor olabilir. Bununla birlikte lökositospermi saptanan erkeklerde oksidatif stres parametrelerinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (4,30). Oksidatif stres parametrelerinin implantasyon, embriyo üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığı tam netlik kazanmamıştır. Bu konuda kesin konuşabilmek adına geniş serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın retrospektif dizaynı kısıtlayıcı özelliğini oluşturmaktadır. Ancak geniş olgu sayısı ve açıklanamayan infertil çiftlerde asemptomatik lökositosperminin etkilerini inceleyen çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir.

SONUÇ

Açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon induksiyonu yapılan hastalarda asemptomatik lökositospermi varlığı CC-IUI sikluslarında canlı doğum, KOH-IUI sikluslarında klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını etkilemektedir. Lökositosperminin ovulasyon induksiyon başarısı üzerindeki etkilerini açıklayabilmek için geniş serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Başkanlığından alınmıştır. (18.05.2018 / 08)

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Finansal destek yoktur.

Hasta Onamı: Retrospektif dizayn nedeniyle hasta onamı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz MA, editors Female Infertility Clinical gynecologic endocrinology and infertility Lippincott Williams & Wilkins. 2011; p.1185- 1189
2. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982; 37:175.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)46035-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)46035-8)
3. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005;20:1144-7.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deh870>
4. Sandoval JS, Raburn D, Muasher S. Leukocytospermia: overview of diagnosis, implications, and management of a controversial finding. *MiddleEast Fertil Soc J* 2013;18:129-34.
<https://doi.org/10.1016/j.mefs.2013.02.004>
5. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
6. Gambera L, Serafini F, Morgante G, Focarelli R, De Leo V, Piomboni P: Sperm quality and pregnancy rate after COX-2 inhibitor therapy of infertile males with abacterial leukocytospermia. *Hum Reprod* 2007, 22:1047-1051
<https://doi.org/10.1093/humrep/del490>
7. Kiessling AA, Lamparelli N, Yin HZ, Seibel MM, Eyre RC: Semen leukocytes: friends or foes? *Fertil Steril* 1995, 64:196-198.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57681-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57681-X)
8. Fedder J: Nonsperm cells in human semen: with special reference to seminal leukocytes and their possible influence on fertility. *Fertil Steril* 1996, 36:41-65.
<https://doi.org/10.3109/01485019608987883>
9. Arata de Bellabarba G, Tortolero I, Villarreal V, Molina CZ, Bellabarba C, Velazquez E: Nonsperm cells in human semen and their relationship with semen parameters. *Fertil Steril* 2000; 45:131-136.
<https://doi.org/10.1080/01485010050193896>
10. Cavagna, M., Oliveira, J.B.A., Petersen, C.G. et al. The influence of leukocytospermia on the outcomes of assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol.* (2012); 10: 44
<https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-44>
11. Jakob E, Lackner, Isabel Märk, Katharina Sator, Johannes Huber, Michael Sator. Effect of leukocytospermia on fertilization and pregnancy rates of artificial reproductive technologies. *Fertility and Sterility* Volume 90, Issue 3, September 2008; Pages 869-871
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1310>
12. Jung JH, Kim MH, Kim J, Baik SK, Koh SB, Park HJ, Seo JT. Treatment of Leukocytospermia in Male Infertility: A Systematic Review. *World J Mens Health.* 2016 Dec;34(3):165-172.
<https://doi.org/10.5534/wjmh.2016.34.3.165>

13. Giuseppe Ricci, M.D., Marilena Granzotto, Ph.D., Stefania Luppi, Elena Giolo, Monica Martinelli, Gabriella Zito, M.D.,b and Massimo Borelli, Ph . Effect of seminal leukocytes on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcomes Fertility and Sterility Volume 104, Issue 1, July 2015; Pages 87-93
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.007>
14. Rini Widyastuti, Julius Pangayoman, Aida Riyanti, Alkaustariyah Lubis, Mas Rizky Anggun Adipurna Syamsunarno. Pregnancy Rate after Intrauterine Insemination with the Presence or Absence of Leukocytospermia in Sperms Prepared using Density Gradient Method. International Journal of Integrated Health Sciences. 2018;6(2) :63-6
<https://doi.org/10.15850/ijih.s.v6n2.1318>
15. Alvarez JG, Sharma RK, Ollero M, Saleh RA, Lopez MC, Thomas AJ Jr, et al. Increased DNA damage in sperm from leukocytospermia semen samples as determined by the sperm chromatin structure assay. Fertil Steril 2002;78:319-29.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03201-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03201-6)
16. Repping S, van Weert JM, Mol BW, de Vries JW, van der Veen F. Use of the total motile sperm count to predict total fertilization failure in in vitro fertilization. Fertil Steril 2002;78:22-8.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03178-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03178-3)
17. Rodin DM, Larone D, Goldstein M. Relationship between semen cultures, leukospermia, and semen analysis in men undergoing fertility evaluation. Fertil Steril 2003;79:1555-8.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00340-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00340-6)
18. Kiessling AA, Lamparelli N, Yin HZ, Seibel MM, Eyre RC. Semen leukocytes: friends or foes? Fertil Steril 1995;64:196-8.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57681-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57681-X)
19. Tomlinson MJ, White A, Barratt CL, Bolton AE, Cooke ID. The removal of morphologically abnormal sperm forms by phagocytes: a positive role for seminal leukocytes? Hum Reprod 1992;7:517-22.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137682>
20. Ford WC. Regulation of sperm function by reactive oxygen species. Hum Reprod Update 2004;10:387-99.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmh034>
21. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. Fertil Steril 2003;79: 829-43.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04948-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04948-8)
22. Henkel R, Kierspel E, Stalf T, Mehnert C, Menkveld R, Tinneberg HR, et al. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients. Fertil Steril 2005;83:635-42.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.022>
23. Allahbadia G.N., Merchant R., Allahbadia A., Gandhi G., Allahbadia S. (2019) Intrauterine Insemination. In: Nagy Z., Varghese A., Agarwal A. (eds) In Vitro Fertilization. Springer, Cham
https://doi.org/10.1007/978-3-319-43011-9_30
24. Hatice Karamahmutoglu, Ahmet Erdem, Mehmet Erdem, Mehmet Firat Mutlu, Nuray Bozkurt, Mesut Oktem, Derya Deniz Ercan, Seyhan Gumuslu. The gradient technique improves success rates in intrauterine insemination cycles of unexplained subfertile couples when compared to swim up technique; a prospective randomized study. J Assist Reprod Genet. 2014 Sep; 31(9): 1139-1145.
<https://doi.org/10.1007/s10815-014-0274-4>
25. Wolff H, Politch JA, Martinez A, Haimovici F, Hill JA, Anderson DJ. Leukocytospermia is associated with poor semen quality. Fertil Steril 1990;53:528-36.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)53352-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53352-4)
26. Elena H. Yanushpolsky, Joseph A. Politch, Joseph A. Hill, Deborah J. Anderson. Antibiotic therapy and leukocytospermia: a prospective, randomized, controlled study. Fertility and Sterility. Volume 63, Issue 1, January 1995, Pages 142-147
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57309-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57309-9)
27. Krieger JN, Nyberg Jr L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999;282:236-7.
<https://doi.org/10.1001/jama.282.3.236>
28. Yilmaz S, Koyuturk M, Kilic G, Alpak O, Aytoz A. Effects of leukocytospermia on semen parameters and outcomes of intracytoplasmic sperm injection. Int J Androl 2005;28:337-42.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00562.x>
29. Lackner J, Isabel Märk, Katharina Sator, Johannes Huber, Michael Sator. Effect of leukocytospermia on fertilization and pregnancy rates of artificial reproductive technologies. Fertility and Sterility. Volume 90, Issue 3, September 2008, Pages 869-871
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1310>
30. Aggarwal R, Puri M, Dada R, Saurabh G. Correlation between leukocytospermia and oxidative stress in male partners of infertile couples with leukocytospermia. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2017;4(1):168-72
<https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20150230>