

KLİNİK ARAŞTIRMALAR

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE OLGULARINDA FALLOPIAN SPERM PERFÜZYONU VE İNTRAUTER İNSEMINASYON UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF FALLOPIAN TUBE SPERM PERFUSION AND INTRA
UTERIN INSEMINATION IN UNEXPLAINED INFERTILE WOMEN

Faik KOYUNCU
Ahmet ÖNOĞLU
Türkiz ISPARTA
Yiğit ÖZGENÇ
Neslihan ÇETİNTAŞ
Nurettin DEMİR

SUMMARY

Objective of this study was to compare the efficiency and the efficacy of a new method of fallopian tube sperm perfusion (FSP) and intrauterin insemination (IUI) for couples with unexplained infertility. This study was achieved at the department of Infertility in SSK Ege Maternity and Women's Teaching Hospital, Yenışehir Izmir. Total of 73 couples with unexplained infertility were treated randomly by FSP or IUI. during the period between November 1993 and October 1994. HMG ampoules were used for superovulation. A classical swim-up technic was used for sperm preparation. In the IUI treatment, the inseminate had the volume of 0.5 ml and in the FSP treatment the inseminate had a volume of 4 ml. The two groups were similar in terms of age of the females, the number of follicules > 15 mm in diameter, the serum E2 concentration, endometrial thickness on the day of hCG administration and the number of total motile spermatozoa ($p>0.05$). In the FSP group, 36 patients were given a total of 68 treatment cycles and 11 clinical pregnancies occurred giving a pregnancy rate of %16.1 per cycle and %30.5 for patient, whereas in the IUI group, 37 patients were given a total of 70 treatment cycles, 9 clinical pregnancies occurred giving a pregnancy rate of %12.8 per cycle and %24.3 per patient ($p>0.05$).

(Key Words: Superovulation, Assisted Reproductive Technique)

ÖZET

Açıklanamayan infertilite olgularında yeni bir yöntem olan fallop tüplerine sperm perfüzyonu ile intrauterin inseminasyonun etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışma, SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi İnfertilite Bölümünde yapıldı. Yetmiş üç

açıklanamayan infertilite olgusu, Kasım 1993 ve Ekim 1994 tarihleri arasında rastlantısal olarak Fallopiyan Sperm Perfüzyonu veya İntrauterin İnseminasyon yöntemi ile tedavi edildi. Süperovulasyon insan menopozal gonodotropinleri ile sağlandı. Spermilerin hazırlanması klasik yüzdürme (swim up) tekniği ile yapıldı. IUI için 0,5 ml, intrauterin inseminasyon kateteri yardımı ile, FSP için ise 4 ml olarak ince bir Foley sonda kullanılarak verildi. Her iki grup arasında; yaş, insan menopozal gonodotropin uygulama gününde > 15mm follikül sayısı, total östradiol düzeyi, endometrial kalınlık ve hareketli ve toplam sperm sayıları arasında fark yoktu ($p>0.05$). Fallopiyan sperm perfüzyon grubunda 36 hastaya 68 tedavi siklusu uygulandı ve 11 klinik gebelik (siklus başına %16.1, hasta başına %30.5) elde edildi, İntra uterin inseminasyon (için seçilen 37 hasta ise 70 tedavi siklusuna tabi tutuldu ve 9 (siklus başına %12.8, hasta başına %24.3) klinik gebelik saptandı ($p>0.05$). Açıklanamayan infertilite olgularında Fallopiyan Sperm Perfüzyonu; kolay, ucuz ve iyi bir yöntem gibi gözükmektedir. İnce bir Foley kateter kullandığımız çalışmamızda, olguların yaklaşık üçte birinde klinik gebelik elde edildi. Diğer yardımcı tekniklerdeki maddi ve teknik zorlukları gözönünde alırsak yöntemin bu olgularda daha uygun bir tedavi aracı olabileceği söylenebilir..

(Anahtar Sözcükler: Süperovulasyon, Yardımcı Üreme Teknikleri)

Açıklanamayan infertilite olgularındaki tedavi protokolleri günümüzde halen tartışılmaktadır. Bu konuda birçok nonspesifik tedavi yöntemi uygulanmaktadır. İntrauterin inseminasyon (IUI), Doğrudan periton içerisine inseminasyon (DIPI), Gametin fallopa nakli (GIFT) ve İn vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme teknikleri sperm sayısı ve kalitesini artırmak, spermın katettiği yolu kısaltmak ve oosit sayısını arttırmak gibi amaçlarla açıklanamayan infertilite olgularında uygulanmaktadır. Fallopiyan sperm perfüzyon yöntemi (FSP) bu amaçla ilk kez 1992 yılında Kahn ve ark. tarafından önerildi (1). Araştırmacılar, süperovulasyon protokolünü takiben 4 ml'lik semen volümünün intrauterin uygulanımının açıklanamayan infertilite olgularında tedavi siklusu başına %26.9, ilk tedavi siklusu için de %37.3 gibi yüksek gebelik oranları ile ilişkili olduğunu bildirdiler (1).

Çalışmamızda, uzun yıllardan beri kullanılmakta olan (2,3) IUI ile yeni bir yöntem olan FSP' nin açıklanamayan infertilite olgularındaki gebelik oranlarını prospektif rasgele bir metodla karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular SSK Tepecik Kadın Hastalıkları ve Doğumevi Hastanesine Kasım 1993 Ekim

1994 tarihleri arasında başvuran ve açıklanamayan infertilite (normal ovulasyon, normal semen parametreleri, normal pelvik anatomi ve tubal pasaj, normal postkoital test) tanısı alanlar arasından seçildi. En az 18 aylık infertilite öyküsüne sahip olan olgulardan 18 yaşından küçük ve 38 yaşından büyük olanlar çalışma kapsamından çıkarıldı. Daha önce hiç bir yardımcı üreme tekniğinin uygulanmamış olması şart koşuldu.

Jinekolojik muayeneleri normal, menstrüasyonları düzenli (25-33 gün) ve yukarıdaki kriterlere uyan, açıklanamayan 73 infertilite olgusu rastlantısal olarak 2 grup altında toplandı. I. gruba (s= 36) FSP, II. gruba (s=37) IUI uygulandı. Tüm hastalar süperovulasyon protokolüne tabi tutuldu. Siklusun 3-5. günleri arasında uygulanan 225 IU HMG'yi takiben 6. günden başlayarak yapılan günlük E2 ve US monitorizasyonuna göre 75 veya 150 IU HMG ile süperovulasyona devam edildi. Bir veya iki folikül 16mm'nin üzerinde bir çapa ulaştığı zaman human koryonik gonodotropin (hCG) uygulandı. Siklus, E₂'nin 4000 pg/ml'yi geçtiği durumlarda hCG uygulanmasının ovulasyon indüksiyonlarının başlıca komplikasyonu olan hiperstimulasyon sendromuna yol açacağı düşünülerek iptal edildi. 4 veya daha fazla 16 mm'den büyük follikül saptandığı durumlarda da çoğul ge-

belikleri önlemek için siklus iptal edildi.

Sperm analizleri aynı kişi tarafından yapıldı ve sperm preparasyonunda yüzdürme tekniği kullanıldı. Her iki grupta da inseminasyon, hCG enjeksiyonunda 32-37 saat sonra yapıldı. Hastalara 1 saat önce 10 mg oral diazepam ile premedikasyon uygulandı. FSP tekniği uyguladığımız olgularda, 4 ml olarak hazırlanan inseminasyon materyeli, 8 no'lu foley sondadan (kavite içerisine yerleştirip balon yaklaşık 1-2 cc şişirilerek), yaklaşık 4 dakikada kavite içerisine verilerek uygulandı. Bu işlem, IUI uyguladığımız olgularda intrauterin kateter (Kremer Delafontaine- Laboratoire Paris) yardımıyla ve 0.5 ml'lik inseminasyon materyeli ile gerçekleştirildi.

Hiçbir olguya luteal destek tedavisi uygulanmadı. Sadece klinik gebelikler (7-8). haftada Ultrason ile fetal kalp hareketleri (+) değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel analiz student's t-test ve ki kare testleri uygulanarak yapıldı. P değerinin 0.05'den küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇ VE BULGULAR

Toplam 73 olgu FSP veya IUI ile tedavi edildi. Olguların yaş ortalaması 25.3 ± 4.7 (20-34) idi ve gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo I). hCG uygulama gününde iki grup arasında; 15 mm'den büyük folikül sayısı ve ortalaması, serum E₂ değeri ve endometriyal kalınlık yönünden anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo1). Her iki grup arasında, total sperm sayı ve motilitesinde (Tablo I) anlamlı bir fark olmamasına karşın, insemine edilen sperm sayı ve motil sperm miktarı FSP grubunda insemine edilen semen miktarının fazlalığına (4ml) bağlı olarak daha yüksek idi.

Gözlenen 20 gebelikten 11'i FSP grubunda, 9 tanesi IUI grubundaydı (TabloII). FSP grubuna toplam 68 (ort:1.88), IUI grubuna ise toplam 70 (ort:1089) tedavi siklusu uygulandı. Her iki grupta gebe kalanlarla, gebe

kalmayanlar arasında insemine edilen sperm sayısı ve motilitesi açısından fark yoktu.

TABLO I: Grupların Tedavi Öncesi Özellikleri

	FSP (S= 36)	IUI (S= 37)
Yaş	25.8±3.6	24.8±4.9
Östradiol (pg/ml)	1208±101	1068±78
> 15mm folikül sayısı	1.4±0.3	1.3±0.1
Endometrial kalınlık (mm)	10.2±0.3	10.3±0.1
Sperm sayısı/ ml x 10 ⁶	52±9	56±11

FSP= Tubal sperm perfüzyonu

IUI = İntrauterin inseminasyon

S = Olgu sayısı

FSP grubunda, siklus başına gebelik oranı %16.1 olarak saptanırken, IUI grubunda bu oran %12.8 idi. Olgu başına gebelik oranları ise, FSP ve IUI için sırasıyla, %30.5 ve %24.3 olarak bulundu (Tablo II).

TABLO 2: Tedavi Sonuçları

	FSP (S= 36)	IUI (S= 37)
Tedavi seansı	68	70
Klinik gebelik sayısı	11	9
Siklus başına gebelik (%)	16.1	12.8
Olgu başına gebelik (%)	30.5	24.3

FSP= Fallopian tübal sperm perfüzyonu

IUI= İntrauterin inseminasyon

FSP grubunda, bir hasta ilk trimestirde spontan düşük yaptı. IUI grubunda ise, düşüğe rastlanmadı. Hastalar uygulama sırasında ağrı duymadılar ve herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadı.

TARTIŞMA

İlk IVF-ET bebeğinin (4) doğmasından sonra, özellikle son 10 yıl içerisinde yardımcı üreme teknikleri konusunda çok önemli gelişmeler oldu. İlk olarak Kahn ve ark'nın önerdikleri (1) basit ve non-invaziv bir metod olan FSP'nin, özellikle açıklanamayan infertilite olgularında, başarılı gebelik oranları sağlandığını bildirmişlerdir (1,5,6).

Kahn ve ark.ları ilk serilerinde, açıklanamayan infertilite grubunda FSP ile siklus başına %26.9 ve her kadın için %46.7 gebelik oranı bildirmelerine karşın IUI ile prospektif rasgele karşılaştırdıkları ve her iki grup arasında yaş, 15 mm'den büyük total folikül sayısı, serum E₂ endometrial kalınlık ve toplam ve hareketli sperm sayılarında bir farklılığın bulunmadığı bu çalışmalarda IUI uygulanan grupta ise bu oranları,%9.8 ve %17.9 olarak açıklamışlardır (1,8). FSP grubundaki çalışmalarını genişleten araştırmacılar bu oranları sırasıyla, %29 ve %41.2 olarak tekrar yayınlamışlardır (5). Aynı grup, bu yöntemi donör inseminasyon programında denemişler, dondurulmuş/ eritilmiş donör spermeler kullanarak siklus başına %27.9 ve her kadın için %34.1 gibi eş spermelerine benzer sonuçlar elde etmiştir (7). Yöntemi pediatrik Foley kateter kullanarak modifiye eden Jessop ve ark.ları 14 hastaya 24 tedavi siklusu uygulamışlar ve 6 tek ile 1 ikiz gebelik elde ettiklerini bildirmişlerdir (6).

Kahn ve ark.ları FSP uyguladıkları tüm infertilite gruplarında, antisperm antikor gelişiminde hafif bir risk artışının olabileceğini, ancak gebelik oranlarını etkilemediğini bildirerek bunun da kontrendikasyon teşkil edemeyeceğini vurgulamışlardır (9).

Çalışmamızda, FSP grubunda 11 gebelik (%30.5), IUI grubunda ise 9 gebelik oranlarında da istatistikî bir farklılığa rastlamadık (%16.1'e karşılık %12.8). Siklus başına gebelik sonuçlarımız FSP grubunda Kahn ve ark. ların sonuçlarından daha düşük, IUI grubunda ise literatüre yakın sonuçlar elde ettik. IUI için siklus başına gebelik oranları geniş bir aralıkta bildirilmesine (%2-40)

karşın genelde birçok araştırmada %7-15 arasında bildirilmektedir (10-15). IUI uygulanan olgularda sperm sayısı ve hareketliliği $1-4 \times 10^6$ üzerinde olduğunda sayı ve hareket artışının gebeliğin etkilenmediği, bildirilmektedir (13,16). Bu yüzden literatürde açıklanamayan infertilite olgularında, FSP 'nin IUI'ye göre daha başarılı bir yöntem olmasını, uygulama sonrası spermin tüm genital traktüste bulunabilmesiyle gebelik şansının arttığı olasılığı üzerinde durulmaktadır (8). Nitekim IUI+ DIPI' nin birlikte kullanıldığı olgularda %30 gebelik oranı gibi FSP' ye yakın sonuçlar elde edilmektedir (17).

Siklus, E₂'nin 4000 pg/ml'yi geçtiği ve/veya 4 veya daha fazla 16 mm'den büyük follikül saptandığı durumlarda hCG uygulamasının ovulasyon indüksiyonlarının başlıca komplikasyonu olan hiperstimulasyon sendromuna yol açacağı düşünülerek iptal edildi. Hiperstimulasyon sendromunun oluşması için iki koşul gereklidir: Bunlar, dıştan bir stimulasyon preparatı (antiöstrojen, HMG, LH...) ve hCG' nin verilmesidir. Bir çok araştırmacı, Polikistik over öyküsünü, stimulasyon esnasındaki plazma E₂ seviyesinin yüksek olmasını ve en önemlisi folikül sayısının fazla olmasının ağır hiperstimulasyon sendromunda hazırlayıcı faktör olduklarını bildirmişlerdir (18,19).

Sonuç olarak, çalışmamızda yeni, basit ve non-invaziv bir yöntem olan FSP'nin açıklanamayan infertilite olgularında, IUI yöntemine belirgin üstünlüğünü göstermemize rağmen önceki çalışmalara paralel sonuçlar alışımlarımız uygulama kolaylığı ve ucuzluğu ile ilk yardımcı üreme tekniği olarak kullanılabilirliği ve bu konuda araştırmaların geliştirilmesi gerektiği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR:

1. Kahn J A, von During V, Sunde A, Sordal T, Molne K. Fallopian tube sperm perfusion: first clinical experience. *Hum Reprod.* 1992 ; 7 suppl 1 :19-24.
2. Mastroianni L, Laberge JL, Rock J. Appraisal of the efficacy of artificial insemination with husband's sperm and evaluation technics. *Fertil Steril* 1957 ; 8 : 260-5.
3. Hanson FM, Rock J. Artificial insemination with husband's sperm. *Fertil Steril* 1951 ; 22 : 162-6.
4. Sterptoe P, Edwards R. Birth after the implantation of a human embryo. *Lancet* 1978 ; 2 : 366-7.
5. Kahn JA, Sunde A, von During V, Sordal T, Molne K. Treatment of unexplained infertility. Fallopian tube sperm (FSP). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993 ; 72 : 193-9.
6. Li TC. A simple, non- invasive method of fallopian tube sperm perfusion . *Hum Reprod.* 1993 ; 8 : 1848-50.
7. Kahn JA, von During V, Sunde A, Molne K. Fallopian tube sperm perfusion used in a donor insemination programme. *Hum Reprod.* 1992 ; 7: 806-12.
8. Kahn JA, Ssunde A, von During V, Sordal T, Fleming C, Molne K. Fallopian tube sperm perfusion (FSP) versus intra-uterine insemination (IUI) in the treatment of unexplained infertility: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 1993 ; 8 : 890-4
9. Kahn JA, Sunde A, von During V, et al. Formation of antisperm antibodies in women treated with fallopian tube sperm perfusion. *Hum Reprod.* 1993 ; 8 : 1414-9.
10. Byrd W, Ackerman G E, Carr B R, Edman C D, Guzik D S, Mc Connell J D. Treatment of refractory infertility by transcervical intrauterin insemination of washed spermatozoa. *Fertil Steril* 1987 ; 48 : 921-5.
11. Hewitt J, Cohen J, Krishnaswamy V, Fehilly CB, Sterptoe PC, Walters DE. Treatment of idiopathic infertility, cervical mucus hostility, and male infertility: artificial insemination with husband's semen or in vitro fertilization? *Fertil Steril* 1985 ; 44 : 350-6.
12. Sunde A, Kahn J, Molne K: Intrauterin insemination. *Hum Reprod.* 1988 ; 3 : 97-101.
13. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Siteril* 1991 ; 55 : 457-67.
14. Ouagliarello J, Army M. Intracervical versus intrauterine insemination: correlation of outcome with antecedent postcoital testing. *Fertil Siteril* 1986 ; 46 : 870-9.
15. Sher G, Kuntzen VK, Startton CJ, Montakhab MM, Allenson SG. In vitro sperm capacitation and transcervical intrauterine insemination for the treatment of refractory infertility: phase I. *Fertil Steril* 1984 ; 41 : 280-6.
16. Horvath PM, Bohrer Shelden RM, Kemmann E. The relationship of sperm parametres in superovulated women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1989 ; 52 : 288-94.
17. Abyholm T, Tanbo T, Dale PO, Magnus O. In vitro fertilization in infertile women with patent fallopian tubes: A comparison of gamete intrafallopian transfer, combined intrauterine insemination, and controlled ovarian hyperstimulation alone. *J Assist Reprod Genet.* 1992 ; 9 : 19-23.
18. Tipi C, Alvarez S., Cornet D., Antoine JM, Gomes AC., Salat- Baroux: Prediction des hyperstimulations ovariennes. *Contr Fert Sex.* 1989 ; 17 : 751-2.
19. Rızk B, Aboulghar M. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reprod.* 1991 ; 6 : 1082-7.