

KLİNİK ARAŞTIRMALAR**İNFERİL OLGULARDA İNTRAUTERİN
İNSEMINASYON UYGULANAN HASTALARDA
SPERMİOGRAM, HORMON PROFİLİ VE DAHA
ÖNCE UYGULANAN TEDAVİLERİN GEBELİK
SONUÇLARINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

THE EFFECT OF SPERMIOGRAM, HORMONE PROFILE AND TREATMENT
MODALITIES ON THE RESULTS OF PREGNANCY RATE IN INFERTILE PATIENTS
MANAGED BY INTRAUTERINE INSEMINATION

Savaş COŞKUN
Hüseyin CAN
Yasemin KILIÇ ÖZTÜRK
Faruk ÖZTÜRK
Zozan DOĞAN ÖZBEK
Çiğdem İSPAHI

ÖZET

AMAÇ: Ege Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi infertilite polikliniğinde intrauterin inseminasyon(IUI) uygulanan hastalarda gebelik oranlarını etkileyen nedenleri belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Nisan 2006 - Eylül 2006 tarihleri arasında hastanemiz İnfertilite Polikliniği'ne başvuran hastalardan infertilite tanısı almış ve IUI tedavisi uygulanmış 310 hasta hastane kayıtlarından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda ovulasyon indüksiyonu klomifen sitrat veya gonadotropinlerle yapılmıştır.

BULGULAR: Gebelik oranı %5,2 idi. ≥ 35 yaş, IUI başarısı ≥ 5 yıl infertilite ve ≥ 15 yıl evlilik süresi, sperm hazırlandıktan sonra $<15 \times 10^6/ml$ ve/veya $< \%40$ hareketlilik ile istatistiksel anlamlı olarak etkilenmiştir($p < 0,05$). Diğer yandan tek taraflı tubal tıkanıklık ve ovulasyon indüksiyonunda kullanılan tedavilerin gebelik oranları üzerinde belirgin etkileri olmadığı görüldü. Çalışmamızda gebelik oranlarını etkilediği tespit edilen ilginç bir ölçüt de yapılan IUI sayısıdır. Daha önce 2 kez, bir kez IUI yaptıranlarda oranlar sırasıyla %0, %3,19 iken hiç IUI yapılmamış hastada gebelik oranı %6,95 olarak saptanmıştır.

SONUÇ: Bulgularımız ilk kez IUI uygulanmasının gebelik oluşumu açısından belirleyici bir etken olabileceğini desteklemektedir. Yapılan IUI sayısının gebelik oranlarını etkileyip etkilemediği daha geniş serilerde araştırılması gereken bir konudur.

Anahtar Sözcükler: Gebelik oranları, IUI, Ovaryen stimülasyon, Spermiyogram

SUMMARY

AIM: To determine the factors that effect the pregnancy rates of the patients performed intrauterine insemination(IUI) at infertility department in Ege Obstetrics and Gynecology Hospital.

Antakya Hatay Toplum Sağlığı Merkezi- ANTAKYA (Uz. Dr. S. Coşkun)
Batman Merkez 18 No'lu Aile Sağlığı Merkezi-BATMAN (Uz. Dr. H. Can)
Konak 17 No'lu 19 Mayıs Aile Sağlığı Merkezi-İZMİR (Uz. Dr. Y. Kılıç Öztürk, Hem. Z. Doğan Özbek)
İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Kliniği, İZMİR (Dr. F. Öztürk)
İzmir Ege Doğumevi Kadın Doğum Kliniği (Op. Dr. Ç. İspahi, Klinik Şefi)
Yazışma: Uz. Dr. Y. Kılıç Öztürk

MATERIAL AND METHOD: A retrospective analysis was undertaken between April- September 2006 to identify prognostic factors effecting the treatment outcome in 310 infertile patients managed by intrauterine insemination in which, ovulation was stimulated with clomiphene citrate or human menopausal gonadotrophin.

FINDINGS: The overall pregnancy rate was %5,2. Statistical significance was present in success of IUI by age ≥ 35 years, duration of infertility ≥ 5 years, marriage for ≥ 15 years, sperm concentration $< 15 \times 10^6/ml$, motility $< \%40$ after preparation. On the other hand, unilateral tubal obstruction, the treatment modalities used for ovulation induction had no significant effect on the pregnancy rates. The amusing parameter effecting the pregnancy rates in our study is the IUI numbers performed. Patients IUI achieved twice, once or none have the pregnancy rates of 0(%0), 3(%3,19) and 13(6,95) respectively.

CONCLUSION: Our findings suggest that having IUI the first time may be considered as a predictive criteria of the success for pregnancy. In addition, further studies with wide series are necessary for determining whether the number of IUI effect the pregnancy rates or not.

Keywords: IUI, Ovarian stimulation, Pregnancy rate, Sperm parameters

GİRİŞ

İnsanların çocuk sahibi olma ve neslini sürdürme arzusu insanlığın tarihi kadar eskidir. Bu nedenle dünyada ve ülkemizde kısırlık sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkmakta ve ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Yapay dölllenme iki yüzyıldan beri uygulanan bir yöntemdir. Yeterli cinsel ilişkiyi önleyen anatomik, fizyolojik ve psikolojik bozukluklar yanında, yetersiz ve kalitesiz semen, kötü servikal mukus ve immünolojik infertilite gibi kısırlık nedenlerinin çözümü için bu yüzyılın ortalarından beri tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavi yöntemleri arasında ovulasyon indüksiyonu ile beraber intrauterin inseminasyon infertilite tedavisinin temelini oluşturur (1). Ovulasyon indüksiyonu kapsamında kontrollü yumurtalık uyarımı için genellikle klomifen sitrat (KS) kullanılır. Klomifen sitrat tedavisine yanıt vermeyen hastalara insan menopozal gonadotropin (hMG), gonadotropin analogları uygulanmaktadır. Tedavinin yüksek maliyeti, sık injeksiyon yapılması ultrason ve serum hormon düzeyi bakılması gerekliliği gonadotropinlere karşı tedavi seçenekleri arayışını gündeme getirmiştir (4). Son 10 yıl içerisinde in vitro fertilizasyon teknolojisinin ve bu teknolojinin bir parçası olan sperm hazırlama tekniklerinin gelişmesi ile yapay inseminasyon yeniden gündeme gelmiş ve tüpleri açık olan kadınlarda diğer yardımcı üreme yöntemlerine göre daha ucuz bir yöntem olarak karşımıza çıkmıştır. İntrauterin inseminasyonda amaç daha fazla sayıda hareketli ve normal yapıdaki spermelerin ovuma ulaşmalarına yardımcı olmaktır.

Bu çalışmada kliniğimizde IUI uygulanan olgular geriye dönük olarak incelendi. Gebelik elde edilen ve elde edilemeyen olgular arasındaki klinik ve laboratuvar ölçütleri arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2006 - Eylül 2006 tarihleri arasında İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Polikliniği'ne başvuran hastalardan infertilite tanısı almış 310 kişi hastane kayıtlarından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. İnfertil çiftin her ikisi de öykü, fizik bakı ve laboratuvar yöntemleri açısından incelemiştir. Tüm kadınların infertilite incelemesinde öykü alınmış, fizik muayene ve ultrasonografi yapılmıştır. Her hastaya siklusun 3'üncü günü FSH, LH, E₂ tetkikleri ve HSG, tubaperitoneal patolojiden şüpheli olgulara laparoskopisi yapılmıştır. Tüm hastalara adetini ikinci veya üçüncü günü transvajinal US uygulanmış, erkek faktörü doğrulanması için çift spermioqram yapılmıştır. Tiroid ve üreme hormonları normal sınırlar içerisinde saptanan, laparoskopik ve histerosalpingografik tetkikleri sonucunda işlev gören en az bir tubası bulunan hastalar değerlendirmeye alındı. Over kisti olan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde semen parametrelerinde WHO değerlendirmesi esas alınmıştır(2). Sperm sayısının 20 milyon/ ml' den ve/veya hızlı ileri hareketliliğin (A tipi) %25'den, hızlı ve yavaş ileri hareketliliğin (A+B) % 50'den az oluşu ve/veya Kruger sınıflamasına göre değerlendirilmiş morfolojinin %14'den az normal sperm içermesi erkek faktörü olarak kabul edilmiştir.

Kontrollü Over Stimulasyonu: İki grup ovulasyon indüksiyon protokolü bu çalışmada kullanılmıştır. Klomifen sitrat (KS) ile veya KS ve gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılmıştır. Sadece klomifen sitrat uygulaması yapılan hastalarda bu ilaç adetini 3. günden başlayarak 5 gün, 100 mg/gün şeklinde uygulanmıştır. 10. günden itibaren transvajinal folikülometri yapılmış ve dominant folikül gelişimi izlenmiştir. Dominant folikül veya foliküller oluş-

tuğunda (> 18 mm), tek doz 10000 IÜ insan koryonik gonadotropini (hCG; Pregnyl, Organon, Holland veya Profasi, Serono, Italy) ovulasyon için İ.M. uygulanmıştır. Klomifen sitrat + gonadotropin ile stimülasyon protokolü uygulanan hastalarda KS adetini 3. günden itibaren 5 gün 100 mg/gün verilmiş ve 8. günden itibaren her gün iki ampul insan menapozal gonadotropini (hMG; Humegon, Organon, Holland veya Pergonal, Serono, Italy) uygulanmıştır. Transvajinal folikülometri yine adetini 10. günden itibaren yapılmış ve dominant folikül veya foliküller geliştiğinde hMG kesilerek tek doz 10000 IÜ hCG İ.M. uygulanmıştır.

Hastalara öncelikle klomifen sitrat protokolü başlanmış olup yeterli ovulasyon yanıtı alınmadığında, yani yeterli ve olgun foliküller gelişmediğinde, inseminasyon uygulanmayıp daha sonraki sıkluslara klomifen sitrat ve gonadotropin protokolü ile devam edilmiştir.

Sperm Hazırlama: Çalışmamızda kullanılan spermeler hastalar tarafından bir dış merkezde hazırlanmış olup hastanemiz şartlarında bir işlem yapılmamıştır. Semen örneği steril kutuya en az üç günlük cinsel perhiz sonrası alınmıştır. Likefaksiyon sonrası semen analizi yapılmıştır. İnseminasyon için kullanılacak hareketli spermatozoa temini için semen örneği, *swim-up* metodu kullanılarak veya sperm sayısı düşük ve/veya lökospermi varlığında Percoll ile yikanmıştır.

Swim-up tekniğinde likefiye semen üzerine iki misli Ham's F-10 medium konularak iki kez 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiş, üst kısım atılarak pellet kısmı 0,5 ml Ham's F-10 medium ile sulandırılmış ve üzerine hareketliliği arttırmak için 0,5 ml pentoksifilin (1 mg/ml) konulmuştur. Karışım 37°C'de, %5 CO₂ içeren nemli atmosferde 60 dakika inkübe edilip, üstte kalan 0,5 ml'lik kısmı inseminasyon için insülin injektörüne çekilmiştir.

Percoll yıkama tekniğinde %45 ve %90'lık gradientlerde Percoll tüpe konulmuş ve üzerine konulan likefiye semen örneği santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası tabandaki kısım inseminasyon için injektöre çekilmiştir.

İnseminasyon: Hastaya jinekolojik muayene masasında dorso-litotomi pozisyonu verildi. Serviks spekulumla görüldükten sonra herhangi bir antiseptik solüsyon kullanmadan steril kuru gazlı bez ile silindi. Serviks tenakulum veya herhangi bir alet yardımıyla tutul-

madan Gynetics Emtrac Plus intrauterin kateteri servikal kanalı ve iç ağızı geçecek şekilde yerleştirildi. 0.3- 0.5ml kadar sperm süspanasyonu 5 dakikada yavaş yavaş uterin boşluğa verildi. Hasta aynı pozisyonda 20 dakika kadar dinlendirildikten sonra işleme son verildi.

Beklenen menstruasyon gününe göre 5 günlük gecikme olan hastalardan önce serumda β -hCG tayini yaptırıldı ve hamilelik varsa iki hafta sonra transvajinal ultrasonografik kontrolle intrauterin gestasyonel oluşum varlığı klinik hamilelik doğrulama için yaptırıldı. Gebelik oluşmayanlarda inseminasyon 3 sıklus tekrarlandı.

İstatistiksel yöntemler, elde edilecek örneklem büyüklüğü ve verilere göre bulgular, toplanarak bilgisayar ortamında SPSS istatistik veri tabanına [SPSS Inc. Chicago, IL (Statistical Package for Social Science, Version 11,5 for Windows)] aktarıldı SPSS paket programı uygulanarak analiz edildi ve tüm ortalamalar aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak hesaplandı. IUI sıkluslarında gebelik oranlarını analiz etmek için Ki-kare ve gerekli durumlarda Fisher's exact test uygulandı. P<0.05 olan parametreler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 310 kişi katılmış olup bunların ortalama yaşı 32 dir. Ortalama evlilik süreleri 9,2 yıl olup; gebe kalma oranları ise %5,2 dir. Laboratuvar değerleri ortalama E2:80.7 pg/ml; LH:6,2mIU/ml; FSH:7,1 mIU/ml; TSH:1,77 uIU/ml; FT3:4,31pg/ml; FT4:3,6 ng/dl; PRL:16,48'dir. Çalışmaya katılan çiftlerden erkeklerin sperm sayısı 61,8 milyon/ml olup yıkama sonrası sperm sayısı 37,9 milyon/ml; sperm hareketliliği %53,2 ve yıkama sonrası sperm hareketliliği %63,4 tür. Ultrasonografi ile bakılan endometrium kalınlığı 9,5 mm ve dominant folikül çapı ortalama 17 mm dir.

Çalışmaya alınan hastaların intrauterin inseminasyon öncesi tubal açıklık durumlarının değerlendirilmesi amacı ile yapılan histerosalpingografilerinde toplam 310 kişinin 267(% 86,1)'sinde her iki tubadan geçiş izlenmiş olup bunların 13(%4,9)'ünde gebelik sağlanırken, 43 (% 13,9)'ünde ise tek taraflı olarak tubalarının tıklalı olduğu ve sağlam olan tubasındaki folikülden gebe kalanların sayısının 3(% 7,0)'ünde olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Hastaların 80 (%25,8) inin öyküsünde geçirilmiş operasyon var olup bunların 4(%5)'ünde gebelik meydana gelirken, 76 (%95,0)'sında gebelik sağlanamamıştır. Operasyon öyküsü bulunmayan 230 (%74,2) kişinin ise 12 (% 5,2)'sinde gebelik sağlanmış olup, 218 (% 94,8)'inde ise gebelik gerçekleşmemiştir.

Daha önceki IUI uygulamaları sorgulandığında toplam 310 kişiden 187 (%60,3) kişiye daha önce hiç IUI yapılmamış ve çalışmamız süresince uygulanan inseminasyonlarla bunların 13 (%6.95) ünde gebelik gerçekleşmiştir.94 (%30,3) kişiye daha önce bir kez IUI yapılmış ve çalışmamız esnasında 3 (%3.19) ünde gebelik gerçekleşmiştir. 29 (%9,3) kişiye ise daha önce 2 kez IUI yapılmış çalışmamız süresince yapılan IUI neticesinde hiç gebelik gerçekleşmemiştir (Tablo 2).

Evlilik sürelerine göre hastalar gebe kalma oranlarına bakılmak üzere 5 yıl ve daha az ile 5 yıldan fazla olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Evlilik süresi 5 yıldan az olan toplam 67 kişiden 8'i (%11.94) gebe kalırken evlilik süresi 5 yıldan fazla olan 243 kişinin ise 8'inde (%3.29) gebeliğe rastlanmıştır. 5 yıldan az evlilik süresi olan tedavi sonrası gebe kalma oranları 5 yılın üzerinde evlilik süresi olanlara göre istatistiksel olarak anlamlıdır (P= 0,005) Evlilik süresi 15 yılın üzerinde olanlarda gebelik görülmemiştir.

İnseminasyon öncesi 119 hasta herhangi bir tedavi görmemiş olup bunların 4 (%3,4) ünde gebeliğe rastlanmıştır. 91 olgu klomifen sitrat tedavisi almış; bunların 5 (%5,5) inde gebeliğe rastlanmıştır. 30 olgu klomifen sitrat+IUI tedavisi alırken 2 (%6,7) olguda gebeliğe rastlanmıştır. 28 kişi Klomifen sitrat+Human menopozal gonadotropin +IUI tedavisi almış; bunlardan 5 (%17,9)'inde gebelik gerçekleşmiştir. Klomifen sitrat+Human menopozal gonadotropin tedavisi alan 23 olguda ve Human menopozal gonadotropin +IUI tedavisi alan 19 olguda hiç gebelik oluşmamıştır. En yüksek gebelik oranları Klomifen sitrat+Human menopozal gonadotropin +IUI tedavisi alan grupta sağlanmıştır (Tablo3). Ancak tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,01).

Kan prolaktin düzeyleri değerlendirilen 183 hastadaki değerler 25 ng/ml düzeyinin altında ve üzerinde olmak üzere gruplandırılmıştır. Prolaktin düzeyi 25 ng/ml nin altında olan 154 (%84) kişinin 14 (%7)'ünde; Prolaktin düzeyi 25 ng/ml nin üzerinde olan 29 (%16) kişinin ise 2 (%1)'sinde gebelik elde edilmiştir.

Çalışmaya katılan 310 kişiye IUI öncesi ovulasyon induksiyonu için puregon, menogon ya da gonal-f uygulanmıştır. Hastalardan 105(%34)'ine puregon, 80 (% 26)'ne menogon ve 125 (%40)'ine de gonal-f uygulanmıştır. Puregon uygulanan 105 hastadan 4 (% 3,8)'ünde, Menogon uygulanan 80 hastanın 2 (% 2,5)'sinde ve gonal-f uygulanan 125 hastanın 10 (% 8)'inde gebelik elde edilmiştir (Tablo 4). Tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hastaların yaşı 23-34 ve 35-44 olmak üzere gruplandırılmıştır.23-34 yaş aralığında olan 211 (%68) olgudan 13 (%6,2)'ünde;35-44 yaş aralığında olan 99 (%32) olgudan ise 3 (%3,0)'ünde gebelik elde edilmiştir.

Sperm örneği bakılan 310 kişiden 222 (%72) kişinin spermogramda motil sperm yüzdesi \geq 40 olarak saptanmış ve bu 222 olgudan 16 (%7,2) sı ile yapılan IUI'da gebelik sağlanmıştır. Sperm hareketliliği <40 olan 88 (%29) kişinin spermi ile yapılan IUI'da ise gebelik görülmemiştir (P= 0,005) (Tablo 5).

Sperm örneği değerlendirilen 310 olgunun 280 (%90,3)'inde spermogramda total sperm sayısı 15×10^6 /ml'nin üzerinde saptanmış ve bunlardan 16 (%5,7) sı ile yapılan IUI'da gebelik sağlanmıştır. Total sperm sayısı 15×10^6 'nın altında olan 30 (%9,7) olgunun spermi ile yapılan IUI'da ise gebelik görülmemiştir (p<0.01).

Tablo 1. Tubal açıklık durumuna göre gebelik oranları

	Gebelik (%)		Toplam
	Yok	Var	
Normal	254 (95,1)	13 (4,9)	267 (86,1)
HSG Tıkalı (unilat.)	40 (93,0)	3 (7,0)	43 (13,9)
Toplam	294 (94,8)	16 (5,2)	310 (100)

*HSG: Histerosalpingografi

Tablo 2. Hastalara çalışma öncesi uygulanan intrauterin inseminasyon(IUI) sayısı ve dağılımı

Daha önceki IUI sayısı	Gebelik		Toplam
	Yok	Var	
0	174 (93,05)	13 (6,95)	187 (60,3)
1	91 (96,81)	3 (3,19)	94 (30,3)
2	29 (100,0)	0 (0,00)	29 (9,4)
Toplam	294 (94,8)	16 (5,2)	310 (100,0)

Tablo 3. Hastalara çalışma sürecinde yapılmış olan tedaviler ve çalışma sonrasındaki gebelik oranları

		GEBELİK (%)		Toplam
		Yok	Var	
Uygulanmış olan tedaviler	Yok	115 (96,6)	4 (3,4)	119 (38,3)
	KS	86 (94,5)	5 (5,5)	91 (29,3)
	KS+IUI	28 (93,3)	2 (6,7)	30 (9,6)
	KS+Hmg	23 (100,0)	0 (0,0)	23 (7,4)
	KS+Hmg+IUI	23 (82,1)	5 (17,9)	28 (9,0)
	Hmg+IUI	19 (100,0)	0 (0,0)	19 (6,1)
Total		294 (94,8)	16 (5,2)	310 (100)

* KS: klomifen sitrat

* Hmg: human menapozal gonadotropin

* IUI: intrauterin inseminasyon

Tablo 4. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan gonadotropinler ile gebelik elde edilme durumları

		GEBELİK (%)		Toplam
		Yok	Var	
İLAÇ	Puregon	101 (96,2)	4 (3,8)	105 (34)
	Menogon	78 (97,5)	2 (2,5)	80 (26)
	gonal-f	115 (92,0)	10 (8,0)	125 (40)
Total		294 (94,8)	16 (5,2)	310 (100)

Tablo 5. Sperm hareketliliği yüzdesine göre gebelik elde edilme durumları

		Gebelik (%)		Toplam
		Yok	Var	
Hareketli sperm %	< %40	88 (29)	0 (0)	88 (28)
	≥ %40	206 (71)	16 (7,2)	222 (72)
Total		294 (94,9)	16 (5,1)	310 (100)

TARTIŞMA

Yaklaşık %10-15 çifti etkileyen ve insidansı son 20-30 yılda artan infertilite, uzun süre hastayı ve hekimleri uğraştırması nedeniyle sosyal ve ekonomik yükü ağır olan önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir. İnfertilite oranındaki artış başlıca, kadınların sosyal hayatta daha aktif rol alması ve evlilik yaşının gecikmesine, ileri yaşa bağlı fertilitate azalması ve endometriozis, pelvik infeksiyon gibi faktörlerin neden olduğu infertilite sorunlarının ortaya çıkmasına, ayrıca çevresel etkenlere bağlı sperm ölçütlerindeki azalmaya bağlıdır (4, 6). Başlıca erkek faktörü, tuboperitoneal faktör ve ovulasyon sorunları infertilite etiyojisi olarak saptanırken, yaklaşık %10 hastada herhangi bir neden bulunamamaktadır. Etiyojistik

faktörün tipi ve şiddeti yanında, hastanın yaşı ve infertilite süresi de gebelik başarısıyla yakından ilişkilidir (6).

Anne yaşı, infertilitede insidans ve prognozu belirlemede önemli rol oynamaktadır. İleri yaşta kadınlar aylık gebe kalam hızı azalmakta, 35 yaş ve üzerinde fertilitate başarısı gittikçe azalmaktadır (7-10). Bu azalmadan, 35 yaş üzerinde folliküler kayıptaki hızlanma ve başlıca FSH artışı ve inhibinin azalması olmak üzere yaşlanmaya bağlı endokrin değişiklikler sorumludur (5). Fertilitenin azalması yanında ileri yaşta, kromozom anormallliği ve spontan düşük riski de artmakta ve bu gebeliklerde doğumla ilgili problemler daha sık görülmektedir. Erkek yaşı ise fertilitate üzerinde bu kadar belirgin etkilere sahip değildir (11).

Kang ve ark.'ları (12) yaptıkları çalışmada intrauterin inseminasyonun başarısında kadın yaşının önemli bir yere sahip olduğunu savunmuşlar, 35 yaş ve altı bayanlarda gebe kalma oranını %20, 35-40 yaş arasında %12, 40 yaş üzerinde ise %6 olarak bulmuşlardır. Hull ve ark.'ları (13) da yaptıkları başka bir çalışmada 30 yaşından sonra intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda gebe kalma oranının giderek azaldığını göstermişlerdir.

Çalışma grubumuzda, kadınların ortalama yaşı 32,01 olarak saptandı. Yukarıdaki bilgilere göre, çalışma grubumuzda gebe kalan 13 kadının ortalama yaşının 35 yaş sınırının altında olması, yaşa bağlı doğurganlığın azalmakta olduğunu desteklemektedir.

Yaş dışında, infertilite süresi arttıkça da gebelik prognozu olumsuz yönde etkilenmektedir (9, 14). Bu nedenle, temel tetkikler en kısa sürede yapılmalı ve bulunan etiyojistik faktöre yönelik tedaviye başlanmalıdır. 3 yılın üzerindeki infertilite, kronik olarak değerlendirilmekte ve bunlarda sıklıkla erkek faktörü, endometriozis ve pelvik tüberküloz saptanmaktadır (15, 16). Yine herhangi bir patoloji saptanmamasına rağmen, infertilite süresi 3 yılı geçerse prognozun kötü olduğu düşünülmektedir (5). Erkek infertilitesiyle ilgili çok merkezli bir çalışmada, infertilite süresi ile gebelik prognozu arasında yakın ilişki saptanmıştır. Gebe kalan grupta ortalama infertilite süresi, gebe kalmayan gruptan anlamlı ölçüde az bulunmuş ve infertilite süresi 4 yıldan az olduğunda, 8 yılın üzerinde infertilitesi olanlara göre 3 kattan fazla gebelik hızı sağlandığı bildirilmiştir (17). Collins ve ark.'larının (18) yaptıkları çalışma da fertilitate prognozunda infertilite süresinin önemli bir yere sahip olduğunu

savunmuşlar ve infertilite süresinin 3 yılın üzerinde ve kadın yaşının 25'in üzerinde olduğu olgularda kümülatif gebelik oranının her yıl için %2 oranında düştüğünü bildirmişlerdir. Hull ve ark. (13) ise kümülatif gebelik oranının %60'ının infertilite süresinin ilk 2 yılı içerisinde geliştiğini, infertilite süresi 3 yılın üzerinde olan ve 35 yaş üzeri kadınlarda aylık gebe kalma oranının %1 ile %3 arasında olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, infertilite süresi (evlilik süresi) 5 yıl ve altı olan toplam 67 kişiden 8 kişi (%11.94) gebe kalırken evlilik süresi 5 yıl üzeri olan 243 kişiden ise 8 kişide (%3.29) gebelik tespit edilmiştir. 5 yıl ve altı evlilik süresi olan tedavi sonrası gebe kalma oranları 5 yılın üzerinde evlilik süresi olanlara göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($P=0,005$). Evlilik süresi 15 yılın üzerinde olanlarda gebelik görülmemiş. Bu da hasta grubumuzun iyi prognoza sahip çiftlerden oluştuğunu göstermektedir.

İnfertilite etiyojisi, gebelik başarısını etkileyen bir başka önemli nedendir. Başlıca endometriozis ve pelvik infeksiyon gibi etkenlerle meydana gelen tubo-peritoneal infertilitede, tuba-over ilişkisinin bozukluğu ve endotubal histolojik hasarın şiddeti belirleyici rol oynamaktadır. Başarılı mikrocerrahi ve tıbbi tedavilerle, bu patolojilerde 2 yıl ve üzerinde kümülatif gebelik hızı ancak %50'lere ulaşmakta ve IVF ile siklus başına gebelik hızı %25 olarak bildirilmektedir (20). Çalışmamızda 310 kişiden 80 (%25,8)'inin özgeçmişinde geçirilmiş operasyon öyküsü var olup bunların 4 (%5)'ünde gebelik sağlandığı; operasyon öyküsü bulunmayan 230 (%74,2) kişinin ise 12 (%5,2)'sinde gebelik sağlandığı saptandı. Bu da geçirilmiş operasyon öyküsünün olup olmamasının gebelik üzerine etkisi üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı sonucunu ortaya çıkardı ($p>0,01$).

Sperm bozukluklarının şiddeti çok geniş bir yelpazede yer aldığından, erkek faktörü infertilitesinde tedavi metodlarıyla net gebelik hızları vermek zordur. Bununla birlikte, bu konudaki ileri merkezlerde IVF ile siklus başına %15 gebelik hızı bildirilmektedir (20). Gebelik oluşumu hareketli sperm sayısı ve oligospermi derecesi ile yakından ilgilidir. Hareketli sperm sayısı azaldıkça, gebelik oranları azalmaktadır. Demirel ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada sperm ölçütlerinden en önemlisinin hareketlilik olduğu ve hızlı ileri hareketli A tipi sperm sayısının İÜİ sonuçlarında önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmaya göre spermogramlarda devamlı

%30'dan fazla hareketlilik gösteren olgularda gebelik şansının %62,9 olduğu, buna karşılık, bir veya daha fazla spermogramda %30'dan az hareketlilik olması halinde gebelik şansının %22'ye düştüğü gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise inseminasyon materyelinde 10 milyon veya daha fazla motil sperm olması halinde gebelik şansının yüksek olacağı gösterilmiştir (27). Bizim çalışmamızda da bunu destekleyecek sonuçlar elde edilmiştir. Sperm hareketliliği %40'ın altında olanlarda hiç gebelik sağlanamamış; tüm gebeliklerin sperm hareketliliği %40 ve üzerinde olanlarda sağlandığı görülmüştür. IUI tedavisinde verilen spermatozoa sayısı da başarıyı etkileyen bir faktördür. WHO sınıflamasına (2) göre normal sperm sayısının 20 milyon /mL üzerinde olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ise fertil erkeklerin %25'inden fazlasında sperm sayısı 20 milyon/ml altında olarak saptanmıştır (26). Delepine ve ark.'ları (27) yaptıkları çalışmada sperm sayısının IUI başarısında etkili olduğunu belirtmişler ve en iyi gebelik oranlarını 5 ile 10 milyon/mL spermatozoa insemine edilenlerde saptamışlardır. Westerlaken ve arkadaşları (28) da yaptıkları çalışmalarında verilen spermatozoa sayısının gebelik oranını etkilediğini bulmuşlar ve çalışmalarında sperm sayısı <2 milyon/mL iken gebelik oranını %4,6, sperm sayısı >10 milyon/mL iken %11,3 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sperm sayısının 15 milyon/ml altında olduğu grupta hiç gebelik elde edilememiş olup tüm gebelikler sperm sayısının 15 milyon/ml ve üzerinde olduğu grupta sağlanmıştır ($p<0,01$).

İnfertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu (kontrollü ovaryan hiperstimülasyon, süperovulasyon) önemli bir yere sahiptir. Anovulasyon ve oligoovulasyon başlıca indüksiyon endikasyonlarını oluştururken, ovulatuvar kadında da diğer tedavilere ek olarak veya yardımcı üreme teknikleri için oosit sayısını arttırmak amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır (21). Ayrıca, ovulasyon indüksiyonu ile hem fazla sayıda hem de kaliteli folliküller elde edilerek, olabilecek luteal faz kusurları da önlenilmektedir (21, 22). Bu etkiler özellikle açıklanamayan infertilitede önem taşımaktadır. Birçok çalışma klomifen veya gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu sonrası IUI uygulamasının gebelik oranlarını arttırdığını göstermektedir (21, 24, 25). Grigoriou ve ark.'ları (24) ve Crosignani ve ark.'ları (22) da yaptıkları çalışmalarında ovulasyon indüksiyonu sonrası IUI uygulamasının sadece IUI uygulaması veya sadece ovulasyon indüksiyonu sonrası

spontan sıkluslara nazaran gebelik oranları üzerinde anlamlı bir etkinliğinin olduğunu göstermişlerdir. Di Marzo ve ark.'ları (25) yaptıkları çalışmalarında klomifen sitratla, gonadotropinlerle indüklenen sıkluslarda ve doğal sıkluslarda IUI başarısını araştırmışlar. Bu çalışmalarında doğal sıklus + IUI uygulananlarda kümülatif gebelik oranını %21, klomifen sitrat + IUI uygulananlarda kümülatif gebelik oranını %32.7, gonadotropin + IUI uygulananlarda kümülatif gebelik oranını %60.7 olarak bulmuşlardır. Bu artış başlıca, ovulatuvar kadında gizli ovulasyon kusurunun düzeltilmesi ve fertilizasyon için fazla oosit elde edilmesine bağlıdır.

Bizim çalışmamızda hastalarda GnRH-a, hMG ve/veya CC ile ovulasyon indüksiyonu yapılıp olgun follikül sayısı arttırılıp, hCG ile ovulasyon sağlanan hastaların sonuçları incelendiğinde en yüksek gebelik hızı %17,9 ile Klomifen sitrat+Human menopozal gonadotropin +IUI tedavisi alan grupta sağlanmışır. İndüksiyon amacıyla CC kullanan 91 kadının 5 (%5,5)'inde gebelik elde edildiği saptanmışır. Ovulatuvar bozuklukların tedavisinde CC ile %30-40 gebelik hızı bildirilmesine karşın, çalışmamızdaki oranın düşüklüğü, çalışma grubumuzda CC alan hastalarda etiyolojik faktörün farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Freundl yaptığı çalışmada (29) intrauterin inseminasyon tedavisinin 4 sıklus uygulanmasını, başarılı olunanmadığı durumlarda ise vakit kaybedilmeden diğer yardımcı üreme tekniklerine geçilmesini önermişır. Gezgin ve ark.'ları (30) ile Zeyneloğlu (31) yaptıkları çalışmalarda tek IUI uygulamasının gebelik oranları açısından fazla sayıda uygulamaya üstünlüğü olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise hastalara en fazla 3 kez intrauterin inseminasyon uygulanmış ve daha önce hastalara uygulanan intrauterin inseminasyon sayısı ve dağılımına bakıldığında en yüksek gebelik oranına daha önce hiç IUI uygulanmayan hasta grubunda, en düşük orana ise birimizde daha önce 2 kez IUI uygulanmış olan grupta rastlandığı sonucuna ulaşıldı (p<0.01).

Sonuç olarak üçlü IUI uygulamasının aileye getireceği maddi külfet, zaten endişe ve korku gibi psikolojik sıkıntıları olan bu çiftlere gerek sperm verirken gerekse de tekrar IUI uygulaması sırasında bu çiftler üzerinde tekrar psikolojik sıkıntı yaşatmamak amacıyla tek IUI uygulamasının daha doğru olacağı

kanaatine varıldı. İnauterin inseminasyon uygulaması; kısırlık tedavisinde halen araştırılıp geliştirilmesi ve daha geniş hasta grupları ile farklı açılardan değerlendirilmesi gereken bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Aboulghar MA, Amin Y, Mansour RT, Abbas AM, Serour GI, Salah IM. Ovarian superstimulation and intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1993;60: 303-6.
2. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm cervical mucus interactions. Cambridge, Cambridge University Press 1992,3rd ed.
3. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotropin alone. *Hum Reprod* 1993; 8: 56-9.
4. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak Jinekoloji. 1996,1998 Williams & Wilkins, Baltimor -Nobel, İstanbul.
5. Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: Is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil Steril* 1996; 65: 759-763.
6. Demirel C, Engin Y, Üstün Y ve ark. Erkek faktörüne bağlı infertilitede intrauterin inseminasyon başarısına etki edecek faktörlerin analizi. *T Klin Jinekoloj Obst* 12: 78-8, 2002.
7. Hammond MG. Induction of ovulation with clomiphene citrate. In Sciarra JJ, Speroff L, Simpson JL. 4th ed, *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Hrapner-Row, 1989: 5-70.
8. Henry-Suchet J, Catalan F, Loffredo V, Sanson MJ, Debache C, Pigeau F, et al. Chlamydia trochomatis associated with chronic inflammation in abdominal specimens from women selected for tuboplasty. *Fertil Steril* 1981;36: 599-605.
9. Quagliarello J, Arny M: Intrauterine versus intrauterine insemination: correlation of outcome with antecedent postcoital testing. *Fertil Steril* 1986;46: 870-8.
10. Weathersbee PS, Werlin LB, Stone SC. Peritoneal recovery of sperm after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1984;42: 322-3
11. Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos RP. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod* 1998; 13: 2110-14
12. Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *Obstet Gynecol*.1996;88: 93-8.
13. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, Mc Dermott A. The age related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implaining capacity and survival of individual embryos after invitro fertilisation. *Fertil Steril* 1996;65: 783.
14. Lam SY, Baker HW, Evans JH, Pepperel RJ. Factors affecting fetal loss in induction of ovulation with gonadotropins: increased abortion rates related to hormonal profiles in conceptual cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:621-8.
15. X. Yaltı S, Gürbüz B, Sezer H, Çelik S. Effects of semen characteristics on IUI combined with mild ovarian stimulation. *Arch Androl* 2004;50: 239-46.
16. Drake TS, Tredway DR: Spontaneous pregnancy during the infertility evaluation. *Fertil Steril* 1978;30: 36.

17. Dor J, Itzkowic DH, Mashiach S, Lunenfeld B, Serr DM. Cumulative conception rates following gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 102-5.
18. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril*:1995;22: 64.
19. Urry RL, Middleton RG, Mc Govin S:A simple and effective technique for increasing pregnancy rates in couples with retrograd ejaculation. *Fertil Steril* 1986;46:1124.
20. Pashayan N, Lyratzopoulos G, Mathur R. Cost-effectiveness of primary offer of IVF vs. primary offer of IUI followed by IVF (for IUI failures) in couples with unexplained or mild male factor subfertility. *BMC Health Serv Res.* 2006; 6: 80.
21. Collins JA, Wrixon W, Janes L, Wilson EH: Treatment independent pregnancy among infertile couples. *N Engl J Med* 1983;309:1021.
22. Crosignani PG, Bianchedi D, Riccaboni A, Vegetti W. Management of anovulatory infertility. *Human Reprod* 1999;14: 108-19.
23. Sebiel M, Winters S, Silber S, Batzofin J, Loy R. Infertility a comprehensive text. Philadelphia,1990;129-99.
24. Grigoriou O et al. Impact of isolated teratozoospermia on the outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2005; 83: 773-5.
25. Di Marzo SJ, Kennedy JF, Young PE et al. Effect of controlled ovarian hyperstimulations on pregnancy rates intrauterine insemination. *Am J Obste Gynecol* 1992;166:1607.
26. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. *Fertil Steril* 1991; 56: 836-41.
27. Delepine B, Abboud P, Melin MC et al. Intrauterine inseminations with hyperstimulation in male infertility. *Contracep Fertil Sex* 1996;24: 891-6.
28. Van der Westerlaken LA, Noaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998;15: 359-64.
29. Freundl G. The value of intrauterine insemination in fertility treatment. *Fortschr Med* 1995; 113: 325-6 (In German).
30. Gezginci K, Grkemli H, elik . Comparison of single versus double intrauterine insemination. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47: 57-61.
31. Zeyneloğlu HB. Single versus double intrauterine insemination: are outcomes affected? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16: 251-6.

İLETİŐİM

Uz.Dr.Y. Kılıç ztrk
Yenikale mh. Stler cad. No:134 K:5 D:15 Narlıdere, İzmir
e-posta: dryko38@gmail

Başvuru : 11.10.2010
Kabul : 13.12.2010