

IUI Uygulanan Hastalarda Sperm Parametrelerinin Gebelik Oranlarına Etkisi

The Impact of Sperm Parameters on the Pregnancy Rates in Patients who Received IUI Cycles

Gülten KARABAY*, Gonca YETKİN YILDIRIM**

*Özel Yeni Ufuk Hastanesi, İstanbul

**Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Infertilite Ünitesi, İstanbul

ÖZ

Amaç: İntrauterin inseminasyon (IUI) dünyada en yaygın üreme tekniklerinden biri iken, gebelik başarısında değişik semen karakteristiklerinin göreceli etkisi hâlâ tartışmalıdır. Bu çalışma, sperm parametrelerinin IUI sonuçlarına etkisini tayin etmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2008-Mart 2013 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Infertilite Ünitesi'nde 283 infertil hastaya uygulanan 582 intrauterin inseminasyon siklusunu içeren bir çalışmadır. IUI sikluslarını TPMSS'na göre <10 milyon ve ≥10 milyon olarak iki gruba ayırıp hızlı doğrusal progresif hareketli sperm sayısı ile klinik gebelik oranlarını karşılaştırdık. Daha sonra IUI sikluslarını Kruger strict kriterlerine göre değerlendirilen normal morfoloji <4% ve ≥4% olarak iki gruba ayırıp morfoloji ile klinik gebelik oranlarını karşılaştırdık. Ayrıca çalışmamızda, hastaların infertilite süresi, infertilite tipi, tedavi siklus sayısı, yaş gibi prognostik değişkenlerle gebelik oranlarını karşılaştırdık.

Bulgular: TPMSS <10 milyon ve ≥10 milyon grupları arasında ve morfoloji <4% ve ≥4% grupları arasında klinik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hastaların infertilite süresi, tedavi siklus sayısı, total motil sperm sayısı ve sperm morfolojisi gibi değişkenlerinin hiçbirisinin gebeliği öngöremediği belirlendi.

Sonuç: IUI sikluslarındaki klinik gebelik oranları morfoloji ve/veya TPMSS ile korelasyon göstermemektedir. Ayrıca diğer hiçbir değişken de tek başına gebeliği öngörememektedir.

Anahtar kelimeler: intrauterin inseminasyon, gebelik oranları, sperm parametreleri

ABSTRACT

Objective: Although intrauterine insemination (IUI) is one of the most common treatment methods in infertility, the relative influence of various semen characteristics on the likelihood of a successful outcome is controversial. The aim of our study was to assess the results of IUI as a function of semen characteristics.

Material and Methods: This study is a workshop comprising 582 intrauterine insemination cycles which were applied to 283 infertile patients between January 2008 and March 2013, in Infertility Unit of Kanuni Sultan Süleyman Education and Research Hospital Division of Gynecology and Obstetrics. We, firstly compared the clinical pregnancy rates according to total progressive motile sperm count (TPMSC), by classifying IUI cycles into two groups as <10 million and ≥10 million according to TPMSC. Then, we compared the clinical pregnancy rates according to morphology, by classifying IUI cycles into two groups as with normal morphology <4% and ≥4% according to Kruger's strict criteria. Besides in our study we compared prognostic variables as duration, and type of infertility, number of treatment cycles, and age with pregnancy rates.

Results: There was no statistically significant difference in the clinical pregnancy rates in groups which were classified as <10 million and ≥10 million TPMSC, and also between groups with <4% and ≥4% of spermatozoa with normal morphology. None of the variables such as total progressive sperm motility and morphology, duration of infertility, number of treatment cycles could not predict the likelihood of pregnancy.

Conclusion: The clinical pregnancy rates in IUI cycles do not correlate with morphology and/or TPMSC. In addition, any other variable per se can not predict the likelihood of pregnancy.

Keywords: intrauterine insemination, pregnancy rates, sperm parameters

Alındığı tarih: 25.12.2017

Kabul tarihi: 27.12.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Gonca Yetkin Yıldırım, SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Atakent Mah., 1. Sok. No: 46, Küçükçekmece 34303 İstanbul

e-posta: goncayetkin yıldırım@gmail.com

GİRİŞ

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süreyle korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebelik oluşmamasıdır ⁽¹⁾. Üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir.

İnfertilitenin ana nedenleri olarak %20-40 ovulatuvar disfonksiyon, %30-40 tubal ve peritoneal patolojiler, %30-40 erkek faktörü olarak gösterilmektedir. Uterin patoloji daha az sıklıkla görülür ve geri kalan tamamen açıklanamayan infertilitedir ⁽¹⁾. İntrauterin inseminasyon (IUI) semenin laboratuvar ortamında ölü sperm, lökosit ve seminal plazmadan ayrıştırılarak hareketli ve normal morfolojideki spermleri transservikal yoldan uterin kaviteye verilmesi işlemidir. IUI başarısını etkileyen prognostik faktörler olarak infertilite süresi, progresif motil sperm sayısı, endometrial kalınlık, perovulatuvar follikül sayısı ve sperm parametreleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ⁽²⁻⁴⁾.

Rutinde kullanılan ve 2010'da revize edilen DSÖ'nün önerdiği semen analizinde semen volümü, vizkozite, likefaksiyon süresi, pH, total sperm sayısı, sperm konsantrasyonu, total motilite (Progresif motil+Non Progresif motil), progresif motil sperm sayısı, sperm morfolojisi, vitalite, lökosit varlığı gibi parametreler bulunmaktadır. Morfoloji 1951 yılında Kruger tarafından tamamlanmış olup, şu anda modifiye strict kriterleri ile değerlendirilir ⁽⁵⁾.

Bu çalışmada, kliniğimizde retrospektif olarak, 2008-2012 yılları arasında uygulanan IUI'larda sperm parametreleri incelenerek prognoz üzerine etkileri araştırılmıştır. DSÖ 2010 kriterleri dikkate alınmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2008-Aralık 2012 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Ünitesi'nde IUI yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Etik Kurul onayı SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Protokol kodu: 2012/32) Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu sonrası inseminasyon yapılan 283 siklus incelenmiştir. Çalışmaya en az bir yıl süreyle düzenli ilişkiye rağ-

men gebe kalamamış 22-38 yaş aralığında, FSH düzeyleri 10'un altında, vücut kitle indeksi <35 olan ve infertilite faktörü olarak hafif erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite tanısı almış çiftler alınmıştır.

Kliniğimizde swim up tekniği ile sperm hazırlanmaktadır. Mastürbasyon ile alınan ejakulat likefiye olduktan sonra 4cc medium (Pure Sperm Wash Nidacon, İsveç) ilave edilmektedir. Tüpe alındıktan sonra 1.500 rpm'de 5 dk. santrifüj edilmektedir. Üstte kalan süpernatant pipetle çekilip 1 cc medium içeren pelletlerde homojenize edilir ve yeniden 1.500 rpm'de 5 dk. santrifüj edilir. Üstteki süpernatant yine pipetle çekilip pelletlerin üzerine 0,5-0,6 cc IVF medium eklenip 37°C'de 45-60 dk. etüvde bekletilir. Etüv sonunda üstte kalan süpernatantlar inseminasyon için alınır. Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon yapılmış olan hastaya 17 mm ve üzeri 3'ten az dominant follikül görüldükten sonra 5000 IU hCG ile trigger yapılır ve 36 sat sonra intrauterine inseminasyon yapılır.

İntrauterine inseminasyondan 12 gün sonra bakılan β HCG değerleri 10 IU/ml'den yüksek belirlenirse ve ilerleyen günlerde değerler düşerse biyokimyasal gebelik olarak, ultrasonda gebelik kesesi görülmüşse klinik gebelik olarak adlandırıldı.

Basal spermiogramdaki total sperm sayısı, toplam ileri hareketli sperm sayısı, morfoloji parametrelerinin IUI sonuçlarına etkisi incelendi. İstatistik Med calc programıyla yapıldı ve lojistik regresyon analizi yapıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda, toplam 283 hastaya 582 IUI yapılmış olup, toplam 44 gebelik oluşmuştur. Bunların 4'ü biyokimyasal gebelik, 8'i klinik gebelik sonrası abort, 3'ü ektopik gebelik ve 29'u canlı doğumla sonuçlanmıştır. Siklus başına gebelik oranı %7,56 (44/582), hasta başına ise gebelik oranı %15,50 (44/283)'dir.

Gebe kalanlar içinde gebe kalma oranı ilk siklusta %31,8 (14/44), ikinci siklusta %47,7 (21/44) ve üçüncü siklusta %20,5 (9/44)'tir ($p=0.150$) (Tablo 1).

Kadın yaşı 25 yaş altı, 25-29, 30-34, 35 yaş üstü olmak üzere 4 grupta incelenmiş olup, gebelik oranları sırasıyla %21,4 (6/28), %15,5 (16/103), %12,5

Tablo 1. Siklus sayısı ile gebelik ilişkisi.

Siklus sayısı (n)	Gebelik yok n (%)	Gebelik var n (%)	p=0,150
1	42 (17,6)	14 (31,8)	56 (19,8)
2	138 (57,7)	21 (47,7)	159 (56)
3	55 (23,0)	9 (20,5)	64 (22,6)
4	4 (1,7)	0 (0)	4 (1,4)
Toplam	239	44	283

Tablo 2. Kadın yaşı gebelik ilişkisi

Yaş grubu	Gebelik yok n (%)	Gebelik var n (%)	p=0,649
<25	22 (9,2)	6 (13,6)	28 (9,9)
25-29	87 (36,4)	6 (36,4)	103 (36,4)
30-34	84 (35,1)	12 (27,3)	96 (33,9)
>35	46 (19,2)	10 (22,7)	56 (19,8)
	239	44	283

(12/96) ve %17,9 (10/56)'dur (p=0,649). İstatiksel bir anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, 25-29 yaş arasındaki gebelik oranları, diğer gruplara göre daha yüksek olarak bulundu (Tablo 2).

Beş yıldan daha kısa süre infertil olanlarda gebelik oranları %17,8 (26/151) iken, beş yıl ve üstünde %13,6 (18/132)'dir (p=0,407).

Bu hastaların %93,2 (41/44)'si primer infertil, %6,8 (3/44)'i sekonder infertildir. Primer infertililerin %16 (41/256)'sı, sekonder infertililerin %11 (3/27)'i gebe kalmıştır (p=0,504).

Spermiogram analizinde total ileri hareketli sperm sayısı (TPMSS), gebelik ve canlı doğum oranları Tablo 3'te gösterilmiştir. TPMSS cut off 5-10 milyon alınan çalışmalara benzer⁽⁹⁾. Biz de çalışmamızda, hastaları TPMSS sayısı 10 milyonun altı ve üstü olmak üzere iki grupta inceledik. TPMSS 10 milyondan az olan 64 siklus 3 gebelik, 10 milyondan fazla olan 298 siklusta 41 gebelik elde edildi. Eve bebek götürme oranı da yine en yüksek TPMSS'nin ≥ 10 milyon olduğu grupta belirlenmesine rağmen, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,595) (Tablo 3).

Kruger strict kriterleri %4'ün altı ve üstü şeklinde iki grup yapıldığında, gebelik oranları %5,3 ve %16,3 olarak, canlı doğum oranları ise %5,3 ve %10,6 olarak hesaplandı (p=0,200) (Tablo 4).

Tablo 3. TPMSS sayısı gebelik ilişkisi.

TPMSS	Gebelik yok n (%)	Eve bebek götürme oranı, n (%)	Gebelik var n (%)	p=0,595
< 10 milyon	288 (%11,7)	3 (%10)	0 (%0)	31(%11)
≥ 10 milyon	211 (%88,3)	26 (%89,7)	15 (%100)	252 (%89)
Toplam	239	29	15	283

Tablo 4. Sperm morfolojisi ile gebelik ilişkisi.

Morfoloji	Gebelik yok n (%)	Gebelik var n (%)	p=0,200
<4	18 (7,5)	1 (2,3)	19 (6,7)
≥ 4	221 (92,5)	43 (97,7)	264 (9,3)
Toplam	239	44	283

TARTIŞMA

Literatürde intrauterin inseminasyon ovulasyon indüksiyonu ile beraber veya tek başına uygulanmakta fakat etkinliği değişken rapor edilmektedir⁽³⁾. Gonadotropin+IUI uygulanan gruplarda Guzik ve ark.⁽³⁾, Goverde ve ark.⁽⁴⁾ ve Eshre subgrubunun yaptığı çalışmalarda, sırasıyla %17,1, %8,7, %12 siklus başına gebelik oranı verilmektedir⁽⁵⁾. Çalışmamızda, 283 infertil çiftte 582 siklus IUI uygulanmış olup, siklus başına %7,56 oranında gebelik elde edilmiştir. Bu oran literatürdeki IUI başarısındaki Goverde ve ark.'nın⁽⁴⁾ sonuçlarına yakındır.

Toplam 283 hastanın 44'ü gebe kalabilmiş ve bu 44 hastanın 14'ü (%31,8'i) ilk siklusta gebe kalır iken, 21'i (%47,7'si) 2. siklusta ve 9'u (%20,5'i) da 3. siklusta gebe kalabilmiştir. Dördüncü siklus uygulanan 4 hastanın hiçbirisi gebe kalamamıştır. En çok gebelik 2 siklus uygulanan hastalarda izlenmesine rağmen, istatistiksel olarak bu fark anlamlı olarak belirlenmemiştir (p:0.150). Bazı çalışmalarda en yüksek başarı ilk sikluslarda olup, siklus sayısı arttıkça gebelik oranları azalmaktadır⁽³⁾. Nyboe Andersen ve ark.⁽⁶⁾ yaptıkları çalışmada, ilk 3 siklusta gebelik oranlarının en yüksek olduğu, 3 IUI denemesinden sonra invitro fertilizasyona (IVF) geçilmesinin uygun olduğu vurgulanmaktadır.

Literatürde 4 sperm parametresi ile gebelik ilişkisi sıklıkla incelenmiştir: Yıkama sonrası insemine edilen sperm sayısı (>1 milyon), sperm morfolojisi (>%4), sperm analizindeki TPMSS (5-10 milyon) ve

total motilite oranı (>30) ⁽⁷⁾. Biz de çalışmamızda, hastaları TPMSS sayısı 10 milyonun altı ve üstü olmak üzere iki grupta inceledik. TPMSS 10 milyondan az olan 64 siklus 3 gebelik, 10 milyondan fazla olan 298 siklusta 41 gebelik elde edildi. Eve bebek götürme oranı da yine en yüksek TMSS'nın ≥10 milyon olduğu grupta belirlenmesine rağmen, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,595). Beş-on milyon TPMSS cut off olarak kullanmak gebeliği predikte etmede kısıtlı olduğu Ombelet ve ark.'nın ⁽⁷⁾ yaptığı sistematik analizde de belirtilmiştir.

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak kadın yaşı ve infertilite süresi arttıkça istatistiksel anlamlılık olmasa da gebelik oranları azalmıştır ⁽¹⁾.

IVF ile ilgili yapılan birçok çalışmada, strict kriterlerinin IVF başarısı üzerine prediktif etkisi olduğu gösterilmiştir ⁽⁶⁾. Ancak, IUI'de sperm morfolojisinin etkisi net değildir. IUI ile ilgili birçok çalışmada, sperm morfolojisinin gebelik oranlarına etkileri ile ilgili farklı ve birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Lindheim ve ark. ⁽⁹⁾ morfoloji ile gebelik oranlarını ilişkili bulmuşlardır. Lockwood ve ark. ⁽¹²⁾, Karabinus ve ark. ⁽¹⁰⁾, Check ve ark. ⁽¹¹⁾ ise morfolojiyi prediktif bulmamışlardır. Çalışmamızda, her ne kadar strict kriteri %4'ten fazla olan grupta gebelik oranı daha yüksek olsa da sonuçlar anlamlı bulunmadı (p=0,2) Farklı literatür sonuçları WHO sperm morfoloji kriterlerinin revizyonunun gerekli olabileceğini de düşündürmektedir.

Bütün bu çalışmalarda, farklı ve çeşitli sonuçlar olmasının nedenleri arasında heterojen hasta grubu, ovulasyon indüksiyonunun kliniklere göre değişmesi, farklı sperm hazırlama teknikleri, uygulanan siklus sayısı, gebelik sonuçlarını etkileyebilecek farklı semen parametrelerinin varlığı sayılabilir ⁽¹¹⁾.

Literatürde prognostik faktörlerle ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. IUI'da optimal gebelik oranlarının elde edileceği sperm parametrelerinin limitlerinin ne olduğu konusunda tam bir görüş birliği sağlanamamıştır.

Sonuç olarak, IUI sikluslarındaki gebelik oranları ne tek başına morfoloji ne de tek başına TPMSS ile korelasyon göstermektedir. Kliniğimizde çalışmada, kullanılan siklus başına klinik gebelik oranı %7,56

olarak belirlenmiştir. Bu gebelik açıklanamayan infertilitesi olan hastaları değerlendiren çalışmalara yakın bir değerdir. IUI'da sperm parametrelerinin prognoz üzerine etkilerini inceleyen daha geniş bir popülasyonda yapılacak prospektif bir çalışma daha önemli sonuçlar üretecektir. Eğer uygun prognostik faktörler bilinirse hastaların gebe kalma olasılığına göre uygun yöntemler seçilebilecek ve hastanın zaman ve maddi kayıpları azaltılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Fritz AM, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 2011.
2. Tomlinson MJ, et al. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. Hum Reprod. 1996;11(9):1892-6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019513>
3. Guzik D, Sullivan M, Adamson GD, Cedars M, Falk R, Peterson E, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril. 1998;70:207-13. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00177-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00177-0)
4. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. IUI or IVF in idiopathic subfertility and male subfertility. Lancet 2000;355:13-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04002-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04002-7)
5. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. Hum Reprod Update 2009.
6. Nyboe Andersen A, et al. ART and IUI inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2009;24(6):1267-87. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep035>
7. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. Reprod Biomed Online 2014;28:300-9. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.10.023>
8. Campana A, et al. IUI: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, TSC per insemination and life table analysis. Hum Reprod. 1996;11(4):732-6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019244>
9. Lindheim SR, et al. Abnormal sperm morphology is highly predictive of pregnancy outcome during COH and IUI. J Assist Reprod Genet. 1996;13(7):569-72. <https://doi.org/10.1007/BF02066610>
10. Karabinus DS and Gelety TJ. The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. Fertil Steril 1997;67(3):536-41. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)80082-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)80082-9)
11. Check ML, et al. Reevaluation of the clinical importance of evaluating sperm morphology using strict criteria. Arch Androl. 2002;48(1):1-3. <https://doi.org/10.1080/014850102753385134>
12. Lockwood GM, Deveneau NE, Shridharani AN, Strawn EY, Sandlow JI. Isolated abnormal strict morphology is not a contraindication for intrauterine insemination. Andrology 2015;88-93, 79-88.