

YIKANMIŞ SPERMLE İNTRAUTERİN İNSEMINASYON VE GEBELİK

Dr. Cemalettin AKYÜREK*, Dr. Metin ÇAPAR*, Dr. Salim GÜNGÖR**,

Dr. Mahmut BAYKAN***, Dr. Hikmet KARABACAK*

* S.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı,

*** S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada 5 gruba ayrılan 36 infertil hastaya toplam 56 kez yıkanmış spermle inutero inseminasyon yapılarak 8 gebelik elde edilmesi takdim edilmiştir. Yıkanmış spermle uygulamanın oligo-astenospermi, impotans, immünojik infertilite, zayıf postkoital test, anatomik güçlüklerle bağlı kısırlık vakalarında olumlu sonuçları bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda en iyi sonuç izah edilmeyen infertilitede alınmıştır. Hastalardan 6'sı canlı çocuk sahibi olmuşlar, 2 gebe izlenmektedir. İstatistiki olarak sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Herşeye rağmen metodun infertil çiftlerde belli bir oranda yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kısırlık, uterus içine uygulama, yıkanmış sperm

SUMMARY

Sperm Washed Inutero Insemination and Pregnancy

In this study, 36 patients suffering from infertility were divided into 5 groups and sperm washed inutero insemination applied on each of them and 8 of these resulted in pregnancy. Sperm washed application was found to have positive results in case of oligo-asthenospermia, impotency, immunological infertility, impaired post coital test and anatomical defects. In our study we obtained the best result in cases of infertility of unknown etiology. 6 of the patients had given birth to healthy babies, 2 pregnancies are still being monitored. Results were not found to be statistically significant. This application is anyway thought to be useful for infertile couples at a certain rate.

Key Words: Infertility, intrauterin insemination, sperm washed

GİRİŞ

İnfertilite tedavisinde eşten alınan spermin uterus kavitesine verilmesi ilk defa 18. yüzyılda Hunter tarafından gerçekleştirilmiştir. Hipospadiaslı erkeğin eşine uygulanan bu metotla gebelik elde edilmiştir. Daha sonra Sirius 6 hastasına aynı metodu uygulayarak bir gebelik elde etmeğe muvaffak olmuştur (1).

Erkekten alınan spermin kaviteye verilmesi sonunda şiddetli uterin krampların meydana gelmesi, hareket kabiliyeti az spermilerin bu zayıflıklarının güçlendirilmek istenmesi, servikal faktörün aşılması gibi gerçekler ejakülataın yıkanması tekniğini or-

taya çıkarmaktadır (2,3,4,5,6,7).

İnvitro fertilizasyon (İVF) çalışmalarında kullanılan özel stok vasatlarında spermilerin yıkanarak hareket kabiliyetlerinin arttığı görülmüştür, yıkanmış spermle intrauterin inseminasyon (İUI) metodu- nu gündeme getirmiştir (8,9,10,11).

Bu yöntemle uygulamalar servikal faktöre bağlı kısırlık, oligo-astenospermi, impotans, immünojik faktör, izah edilemeyen kısırlık vakalarında yararlı sonuçlar vermektedir (2,3,4,5,8,9,10).

Ham's F-10 vasatı yanında serum, kafein, pentoksifilin gibi maddeler ile yıkanan spermilerin de

hareketlilik kazandığı gözlenmiştir (3,5,9,12,13).

Spermilerin stok vasatlarıyla yıkanmasıyla anti-korların kısmen azaltıldığı, prostaglandinlerin eliminasyonu ile uygulama sonrası uterin krampların görülmemesi yada çok az olması, spermilerin ulaşmak zorunda kaldıkları mesafenin kısaltılması metodun yarar hanesine yazılmaktadır. Bununla birlikte kaynaklarda bu yöntemle elde edilen sonuçlarda farklılık görülmekte ve ortalama başarı % 5-31 arasında yer almaktadır (1,4,14,15,16,17,18).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 1988 Nisan - 1991 Eylül ayları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine infertilite sebebiyle başvuran 20 ve özel takip edilen 16 kısırlık vakasının tedavi sonuçlarını kapsamaktadır.

Hastalar teşhis ve tedavi amaçlı uygulamalarımıza özenle uyan rastgele seçilmiş bir grubu oluşturmaktadırlar. Hastalarımızdan anamnez, fizik muayene sonrası en az iki semen raporu, post-koital test (PKT), antisperm antikor tayinleri (ASA), siklusun 24-25. günleri endometrial biopsi, 22-24. günlerde progesteron (P) ölçümleri, histerosalpingogram (HSG) ve gonokok açısından vaginal kültürleri (VK) yapılmıştır.

Semen analizinde 25 milyonun altında oligospermik, lifefaksiyondan bir saat sonra hareketli sperm sayısı % 50'nin altında ise astenospermik, ölü sperm sayısı % 50'nin üstünde ise nekrospermik olarak kabul edildiler.

Siklusun 6-8. günleri arasında folikül uyaran hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2), prolaktin (PRL) ve tiroid uyaran hormon (TSH) ölçümleri, polikistik over sendromu (PKOS) düşünülenlerde serbest testosteron, kortizol, insülin, dihidroepiandrosteron sülfat düzeyleri ölçülmüş, overlerin ultrasonik değerlendirilmeleri yapılmıştır.

Hastaların tetkikleri mikrobiyoloji, biokimya, patoloji ve radyoloji Anabilim Dalı laboratuvarları ve özel laboratuvarlarda yaptırılmıştır.

HASTA ÖZELLİKLERİ

Hastalarımız 20-42 yaşları arasında (ortalama 24.4) ve kısırlık süreleri 2-25 yıl (ortalama 6.4 yıl) olan 36 hastadan oluşmaktadır (Tablo I). Başvurulara göre hastalar oligo-astenospermik ve ASA pozitifliği, oligo - astenospermik, anovulasyon ve oligospermik,

nekrospermik ve izah edilmeyen kısırlık vakalarını oluşturan 5 grupta toplanmışlardır (Tablo- II).

En fazla sayı oligo- astenospermik erkek ve II luteal faz yetmezliği (LFY) gösteren kadının oluşturduğu II. grupta bulunuyordu.

Erkeklerle ait sperm ortalama ve sınırları da Tablo-III'de sunulmuştur.

Seminal patoloji bulunan erkeklerde FSH, PRL, testosteron (T) ve ASA araştırılmıştır. 1 olguda PRL yüksekliği bulunarak bromokriptin; 2 olguda ASA pozitifliği bulunarak 96 mg/gün (oral intramusküler) prednisolon verilmiştir. Lökosit fazlalığı saptanan 4 kişide kültür sonucuna uygun antibiyotik uygulanmıştır. Eşlerden 3'ü önceden varikosel operasyonu geçirmişlerdi.

Tablo I. Hastaların Demografik Özellikleri (n=36)

Kadın yaş sınırları	-	20-42
Ortalama	-	24.4
Kısırlık Süresi	-	2-25 yıl
Ortalama	-	6.4 yıl

Tablo II. Temel Patolojiye Göre Hasta Grupları

	Sayı
Grup 1- Oligo- astenospermik + ASA pozitifliği	4
Grup 2 - Oligo- astenospermik (+LFY)	20
Grup 3- Oligospermik + anovulasyon	7
Grup 4- İzah edilmeyen kısırlık	3
Grup 5- Nekrospermik	2
Toplam	36

Tablo III. Hasta Eşlerine Ait Sperm Sayıları

Grup	Sınırlar	Ortalama
1	16-22x10 ⁶	18.7x10 ⁶
2	8-35x10 ⁶	22x10 ⁶
3	11-24x10 ⁶	20.4x10 ⁶
4	48-70x10 ⁶	57x10 ⁶
5	85-108x10 ⁶	96.5x10 ⁶

Ovulasyon İndüksiyonu:

Gonadotrop hormonları normal ve yüksek olan bütün kadınlara klomifen sitrat (KS), düşük seviyede olanlara human menapozal gonadotropin (HMG-Humegon ampul) verilerek ovulasyon induksiyonu yapılmıştır. Ovulatuvar sikluslu hanımlarda düşük doz klomifen sitrat 50-100 mg/gün vererek kontrole ovulasyon sağlanmıştır. KS uygulaması adet 3-4-5'ci günleri başlayarak anovulatuvar siklusu olanlarda 50-150 mg/gün dozda 5-7 gün, HMG verilerek 5-9 günler arası 150 İÜ/gün- intramusküler olarak kullanılmıştır. İki PKOS olguya KS'a ek olarak 0.5 mg/gün deksametazon tablet, aynı günlerde verilmiştir.

HMG kullanan hastalarımızdan 1 olguda superstimulasyon orta derecede meydana gelmiş, hastaneye yatırılarak medikal tedavi yapılmış ve 4 hafta içinde tamamen normale dönerek taburcu edilmiştir.

Bütün vakalarda folikülometri 10'cu gün başlatılarak, folikül çapı 17 mm ve üstüne çıkıncaya kadar devam edilmiştir. Bu rakama ulaşan folikül çapı saptanınca 10.000 Ü human korionik gonadotropin (HCG) intramusküler tatbik edilmiştir. İzlemede gündelik E2 ve LH ölçümleri yapılamadığı için kriter olarak alınmamıştır.

HCG uygulandıktan 36-40 saat sonra, hastaya Ham's F-10 kültür vasatı kullanarak hazırlanan yıkanmış sperm özel kanülle (intrauterin kateter. Promided 60530- France) servikal kanaldan geçilerek uterus içine verilmiştir.

Sperm Hazırlama:

Burada masturbasyon yoluyla steril bir kaba alınan semen Ham's F-10 özel stok solusyonu kullanarak ve Swim-up tekniğine göre (9,10,11,13) hazırlanmıştır. Bu işlem ile 0.3-0.5 ml kadar bir materyal elde edilmektedir.

Artifisiyel İnutero İnseminasyonu:

Jinekolojik masaya alınan hastaya kuru, temiz bir

Trelat spekulum takılır. Vagina önce betadinle silinir, arkasından serum fizyolojik ve laktatlı ringer ile yıkanır, kurularak servikal mukusun miktar ve uzunluğu değerlendirilir. Yıkılarak hazırlanan materyal özel kanülle servikal kanal geçilerek inutero yavaşça verilir ve kanül 5 dakika yerinde tutulup sonra yavaşça çekilir. Spekulum çıkarılarak, hasta masada 10-20 dakika yatırılarak, evinde 1 saat daha dinlenmek üzere gönderilir.

Hastaya 24 saat aralar ile 2 koitus daha tavsiye edilerek, oral kullanmak üzere antibiotik verilmektedir.

Hastanın ilk HCG yapıldıktan 72 saat sonra tekrar folikülometri yaptırması ve ilave olarak 5000 Ü HCG/İM. yaptırması istenmiştir. İlk HCG uygulamasından 14-16 gün sonra adet görmezse gebelik testi yaptırıp, bilgi verilmesi söylenmiştir. Hastalara muhtemel uterus krampları için prostaglandin sentetaz inhibitörleri tavsiye edilmiştir.

Uygulama sayısı:

36 hastaya toplam 56 intrauterin inseminasyon uygulanmıştır. Hastalardan 10'da 2 kere, 3'de 3 kez ve bir olguda 4 kere, 22 hastaya toplam 23 İÜ gerçekleştirilmiştir.

İstatistik:

Sonuçların değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile yapılan istatistik analizde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0.05$).

Sonuçlar:

36 hastaya eşlerden alınıp, yıkanarak hazırlanan materyal 56 kez İÜ yöntemi ile verilmiştir. Sonuçta 8 gebelik elde edilmiştir. Gebeliğin saptanmasından itibaren 12-14 haftaya kadar haftada 250 mg/İM. 17 alfa hidroksi progesteron kapronat uygulanmıştır. Gebeliklerin gruplara göre dağılımı Tablo-IV'de görülmektedir.

Tablo IV. Hasta Grupları ve Gebelik Sayıları

Grup	Hasta	Uygulama	Gebelik	%
1- Oligo- astenospermi + ASA pozitifliği	4	8	1	12.5
2- Oligo- astenospermi (+ LFY)	20	32	5	15.6
3- Anovulasyon + oligospermi	7	9	1	11.2
4- İzah edilmeyen kısırılık	3	5	1	20
5- Nekrospermi	2	2	-	0
Toplam	36	56	8	

Gebe kalan hastalarımızda gebelikler abortus, prematüre doğum gibi bir olayla kesintiye uğramışlardır. Gebelerden 2'de 12 haftadan sonra McDonald servikal sörklajı yapılmıştır. Gebelerimizin 6'sı miadında sağlıklı doğum yaparak (3 sectio) canlı çocuk sahibi olmuşlar, 2 gebe izlenmektedir.

Bütün İUI uygulanan hastalarımızdan 4 tanesinde orta derecede uterin kramplar meydana gelmiştir (% 11.1).

TARTIŞMA

Bu çalışma infertiliteye çözüm aranması konusunda yapılan sınırlı bir uygulamadır. Bize çeşitli sebeplerle başvuran 36 hastaya 56 siklusta yıkanmış spermle intrauterin inseminasyon yapılarak 8 gebelik elde edilmiştir.

Kaynaklarda yıkanmış spermle intrauterin inseminasyonunun değerine inanılmakta fakat bazı konularda tartışmalar devam etmektedir. Quagliarello (1) oligospermik, servikal faktöre bağlı infertilite, immunolojik ve idiyopatik infertilitede alınan sonuçların tartışmalı yada negatif olduğuna inanmaktadır. Olayın çok sebepli olması ve bazı sebeplerde ölçümlerin subjektif kalması sonuçları tartışmalı kılmaktadır. Bununla beraber kaynaklarda bu yöntemle 1989 yılına kadar 200'ün üzerinde gebelik elde edilmiştir.

Kerin ve ark.(4) oligospermik hastalarda İUI ile 29 uygulamada 8 gebelik elde ederek % 23 başarı göstermişlerdir. Confino ve ark (5) 27 çiftten 1 gebelik elde ettiklerini ve oligospermik hastaların iyi sonuç vereceklerini belirtiyorlar.

Crosignand (14) İUI ile izah edilemeyen kısırlıkta % 31, erkek infertilitesinde % 15 başarı elde etmişlerdir. Martinez ve ark. (15) izah edilemeyen kısırlıkta İUI ile % 26.4 oranda gebelik saptamıştır.

Friedman ve ark (16), Chaffkin ve ark. (8), Francavilla ve ark (10) bu yöntemle en iyi sonuçların servikal faktörde elde edildiğini bildirmişlerdir.

Martinez ve ark. (17) yıkanmış spermle İUI ile gebeliklerin ilk 4 siklusta en fazla görüldüğünü bildirmişlerdir.

Francivalla ve ark (10) ise ilk siklusta en yüksek oran elde etmişlerdir. Bu yazarlar en düşük sonucun oligo-astenospermiklerde görüldüğünü bildirmişlerdir.

Mognissi (2) ise yıkanmış spermle, intrauterin uygulama sonucunda servikal faktörde % 20 başarı elde ettiklerini, oligo-spermik hastaların en düşük sonuçlar verdiğini belirtmiştir.

Quagliarello (1) oligo, asteno, teratospermi, zayıf postkoital testte bu yöntemin yararsız olduğuna inanmaktadır. Yazar (1) ve Confino ve ark (5) İUI uygulanan hastaların % 5-6 'da uterin kramp gördüklerini belirtmektedirler. Bizim hastalarımızda % 11.1 oranda uterin kramp saptanmıştır.

Hasta grubumuzda en iyi sonuç izah edilemeyen kısırlıkta % 20 oranda, oligo-astenospermide % 15.6, oligo-astenospermi ve antisperm antikor pozitif olan grupta % 12.5 olarak elde edilmiştir. Oligospermi ve anovulasyon grubunda % 11.2 ve nekrospermide % 0 sonuç bulunmuştur. Bu sonuçlar Quagliarello (1), Francavillo (10) ve Moglissi (2)'nin bulgularıyla çelişmekte, Kerin ve ark. (4), Confino ve ark. (5), Crosignani ve ark. (14)'nin sonuçları ile uyum göstermektedir.

Quagliarello (1) bu yöntemle elde edilen gebeliklerde % 26 oranında spontan abortus görüldüğünü bildirmektedir. Bizim grubumuzda abortus saptanmamıştır.

İstatistiksel olarak sonuçlar anlamlı bulunmamış olsa da daha geniş vaka serisiyle anlamlı sonuçlar alınması mümkün görülmektedir.

Bu metodun olumlu sonuçlarının düşük olmasına rağmen infertil çiftlerin çocuk problemine çözüm getirmesi için uygulanması gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Quagliarello J. Artificial insemination. In: Speroff L. Sciarra gynecology and obstetrics. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989; 5 (67): 1-13.
2. Moghissi KS. Some reflections on intrauterin insemination. Fertil Steril 1986; 46: 13-15.
3. Alexander NJ. Treatment for antisperm antibodies. Fertil Steril 1990; 4: 602-4.
4. Kerin JFP, Warnes GM, Kirby C, Peck J. Impaired conception rate after intrauterin insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. Lancet 1984; 1: 533-39.

5. Confino E, Friberg J, Dudkiewitz AB, Gleicher N. Intrauterin insemination with washed human spermatozoa. *Fertil Steril* 1986; 46: 55-60.
6. Urry RL, Middleton RG. Modern concepts in the diagnosis and treatment of male infertility. *Urol Clin of N Am* 1986; 13(3): 455-63.
7. Edwards JNT. Infertility treatment. *S Afr Med J* 1983; 64: 322-25.
8. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined HMG and IUI versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55: 252-57.
9. Dimerro SJ, Rokof JS. Intrauterin insemination with husband's washed sperm. *Fertil Steril* 1986; 470-75.
10. Francavilla F, Romano R, Santucci R, Poccin G. Effect on sperm morphology and motile sperm count on outcome of intrauterin insemination in oligoazospermia and /or asthenozospermia. *Fertil Steril* 1990; 53: 459-68.
11. Sigman M, Vance ML. Medical treatment of idiopathic infertility. *Urol Clin N Am* 1987; 3: 459-68.
12. Yovich JM, Erisinghe WR, Cummins JM, Yovich JL. Influence of pentoxifylline in severe male factor infertility. *Fertil Steril* 1990; 53: 715-22.
13. Schill WB, Michalopoulos M. Treatment of male fertility disturbances. *Drugs* 1984; 28: 263-80.
14. Crosignani PG, Ragni G, Finzi CL, Lauretie DL. Intrauterineal insemination in the treatment of male and unexplained infertility. *Fertil Steril* 1991; 2: 333-37.
15. Martinez AR, Bernardus RE, Woorhorst FJ, et al. Pregnancy rates after timed intercourse or intrauterin insemination after human menapozal gonotropin stimulation of normal ovulatory cycles. *Fertil Steril* 1991; 55: 258-65.
16. Friedman AJ, Norcross MJ, Sedensky B, et al. Life table analysis of intrauterin insemination pregnancy rates for couples with cervical factor, male factor and idiopathic infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 1005-7.
17. Martinez AR, Bernardus RE, Woorhorst FJ, et al. Intrauterin insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors. *Fertil Steril* 1990; 53: 847-53.
18. Stone SC, Maza LM, Peterson EM. Recovery of microorganisms from the pelvic cavity after intracervical or intrauterine artificial in semination. *Fertil Steril* 1986; 46: 61-65.