

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Semen Parametrelerinin ve İnseminasyon Öncesi Hazırlık Periyodunun İntrauterin İnseminasyon Başarısına Etkisi

Seda IŞIKLAR¹, Kiper ASLAN², Cihan ÇAKIR³, Işıl KASAPOĞLU²,
Gürkan UNCU², Berrin AVCI³

- ¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp-Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.
² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.
³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Üremeye yardımcı tedavi (ÜYT) uygulamalarında ilk basamak olan intrauterin inseminasyonda (IUI) kadın yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), stimülasyon süresi, abstinens süresi ve semen parametreleri başarıyı etkileyen prognostik faktörler arasındadır. Her ÜYT merkezinin rutin tedavi yaklaşımları ve laboratuvar uygulamaları sonucunda elde ettiği klinik başarı dikkate alınarak kendi prognostik faktörleri oluşturulmalı ve tedavi sürecinin yönetimi bu perspektifte düzenlenmelidir. Bu retrospektif çalışmada Ocak 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında ÜYT merkezimizde gerçekleştirilen 245 IUI siklusu değerlendirilmiştir. IUI tedavisi uygulanan hastaların etiyoloji, yaş, VKİ, ejakülata yıkama öncesi ve yıkama sonrası sperm parametreleri, abstinens süresi ve ejakulat yıkama işlemi boyunca geçen zaman periyotları değerlendirilmiştir. Kadın ve erkek yaşı, kadın VKİ, etiyoloji, infertilite süresi, siklus sayısı ve abstinens süresi bakımından gruplar arası farklılık saptanmazken, erkek VKİ artışının gebelik başarısını azalttığı saptandı. Semen volümü, yıkama öncesi ve sonrası sperm konsantrasyonu ve total motil sperm sayısının gebelik başarısı açısından belirleyici etkisinin olmadığı, yıkama sonrası motil sperm ve immotil sperm yüzdesinin belirleyici olduğu görüldü. Numune verilmesi ve yıkama sonrasında IUI işlemine kadar geçen sürelerin klinik başarıyı etkilemediği, fakat yıkama öncesi uzun inkübasyon süresinin gebelik şansını azalttığı saptandı. Küçük örneklem grubuyla yapılan bu çalışmada IUI tedavisinde klinik başarıda yıkama öncesi semen parametrelerinin belirleyici bir etkisinin olmadığı, erkek obezitesi ve numune hazırlama süreçlerinin prognostik faktörler olarak göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite. İntrauterin inseminasyon. Prognostik faktörler. Gebelik oranları, Sperm parametreleri.

The Effect of Semen Parameters and Insemination Preparation Period on Intrauterine Insemination Success

ABSTRACT

In intrauterine insemination (IUI), which is the first step in assisted reproductive techniques (ART), female age, body mass index (BMI), stimulation time, abstinence duration and semen parameters are among prognostic factors that affect success. Considering clinical success achieved by each ART center as a result of routine treatment approaches and laboratory practices, its prognostic factors should be established and management of the treatment process should be arranged in this perspective. In this retrospective study, 245 IUI cycles performed in our ART center between January 2019 and February 2020 were evaluated. Etiology, age, BMI, sperm parameters of ejaculate before and after washing, abstinence duration and time periods during ejaculate preparation were evaluated. While there was no difference between groups in terms of female and male age, female BMI, etiology, duration of infertility, number of cycles and abstinence duration, it was found that increased male BMI decreased pregnancy success. It was observed that semen volume, sperm concentration before and after washing and total motile sperm count did not have a determining effect on pregnancy success, and the percentage of motile sperm and immotile sperm after washing was determinant. It was determined that the time from sampling and washing to the time of IUI procedure did not affect clinical success, but the long incubation period before washing decreased the pregnancy rate. In this study conducted with a small sample group, it was concluded that pre-wash semen parameters do not have a determinant effect on clinical success in IUI treatment, and male obesity and sample preparation processes should be considered as prognostic factors.

Key Words: Infertility. Intrauterine insemination. Prognostic factors. Pregnancy rates. Sperm parameters.

Geliş Tarihi: 13.Ocak.2021
Kabul Tarihi: 24.Mart.2021

Dr. Berrin AVCI
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0532 564 99 07
E-posta: berrin@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Seda IŞIKLAR: 0000-0003-3922-2009
Kiper ASLAN: 0000-0002-9277-7735
Cihan ÇAKIR: 0000-0002-8332-7353
Işıl KASAPOĞLU: 0000-0002-1953-2475
Gürkan UNCU: 0000-0001-7660-8344
Berrin AVC: 0000-0001-8135-5468

Düzenli cinsel ilişkiye ve herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi uygulanmamasına rağmen, 1 yıl içinde gebelik elde edilememesi infertilite olarak tanımlanmaktadır¹. Reprodüktif dönemdeki çiftlerin yaklaşık %10-15'inde infertilite gözlemlenmektedir. İnfertilite etiyo-lojisinde %30-40 oranında erkek faktör, %40-50 oranında kadın faktör ve %20-25 oranında hem kadın hem de erkek faktör rol oynamaktadır². Tedavi basamaklarına bakıldığında, intrauterin inseminasyon (IUI) yardımcı üreme tekniklerinin ilk basamaklarından biridir. IUI, ovulasyon zamanında düşük volümde, konsantrasyonun uterin kaviteye verilmesini kapsamaktadır. Teorik olarak daha çok sayıda motil spermatozoanın, serviksi ekarte ederek, oosite ulaşımı sağlanır³. Son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, ilk tedavi seçeneği olarak IUI desteklenmektedir⁴⁻⁶.

IUI yardımcı üreme teknikleri arasında düşük maliyetli, kolay ve minimal invazif bir yöntem olması yönüyle önem arz etmektedir. Literatür incelendiğinde IUI uygulanan çiftlerde başarı oranının %8-22 arasında olduğu tespit edilmiştir⁷.

Başarının artırılması için IUI uygulanacak olan infertil hastaların belirli kriterler ile belirlenmesi ve gebelik sonuçlarını etkileyebilecek prognostik faktörlerin bilinmesi önemlidir. Klinik başarıyı etkileyen faktörler dikkate alınarak ve uygun ovaryan stimülasyon yöntemini IUI için uyarlayarak gebeliğin daha erken elde edilmesi amaçlanmaktadır⁸. Yapılan birçok çalışmada IUI başarısını ve klinik gebeliği etkileyebileceği düşünülen yaş, abstinens süresi, vücut kitle indeksi (VKİ), semen parametreleri, infertilite ve stimülasyon süreleri gibi çeşitli prognostik faktörler incelenmiştir.

Çalışmamızın amacı, retrospektif olarak merkezimizin IUI başarısında prognostik faktörlerini belirlemek ve bu prognostik faktörlerin gebeliğe etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma kapsamında retrospektif olarak, Bursa Uludağ Üniversitesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi'nde Ocak 2019-Şubat 2020 arasında gerçekleştirilen 245 IUI siklusu değerlendirildi. IUI klinik başarısı dikkate alınarak, Grup-1 (β -hCG+, n=30) ve Grup-2 (β -hCG-, n=215) olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların infertilite etiyo-lojisi, yaş, kilo, VKİ, abstinens süresi, ejakulatu'n yıkama öncesi, yıkama sonrası semen parametreleri ve ejakulat yıkama işlemi boyunca geçen zaman periyotları değerlendirildi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (04.11.2020 tarih ve 2020-19/25sayılı karar).

Elde edilen veriler 2 grup arasında karşılaştırıldı ve SPSS software 23.0 yazılımı kullanılarak istatistiksel analiz gerçekleştirildi.

İnfertilite etiyo-lojisinin değerlendirilmesi

Çiftin infertilite etiyo-lojisini tanımlamak için 3-7 günlük cinsel perhiz sonrası sperm analizi gerçekleştirildi. Menstruasyonun 3. günü hormonal analizler yapıldı. Ovulasyon değerlendirmesi siklusun 22-24. günleri arasında serum progesteron ölçümü ile yapıldı. Bulgulara göre infertilite etiyo-lojileri açıklanamayan infertilite, tubal faktör, anovulasyon, erkek faktörü, düşük over rezervi (DOR) ve endometriozis olarak sınıflandırıldı. Sperm sayısı 15 milyon/ml'nin altında olan hastalar oligospermi olarak, motilite değerlendirmesinde ileri hızlı hareketli sperm yüzdesi (A tipi hareket) %32'in altında veya hızlı ve yavaş ileri hareketli sperm yüzdesi toplamı (A+B) %40'ın altında olan hastalar astenospermi olarak değerlendirildi⁹. Ovuluar, HSG'si normal ve erkek faktörü bulunmayan hastalar "açıklanamayan infertilite" olarak tanımlandı.

Ovulasyon İndüksiyonu (OI)

Ovulasyon indüksiyonu (OI) için aromataz inhibitörü (letrozol) ve rekombinant FSH (rFSH) preparatları birlikte kullanıldı. rFSH ile yapılan ovulasyon indüksiyonlarında tedavi dozu menstruasyonun 2. günü kilo, yaş ve USG'de antral follikül sayısına göre belirlenmek üzere, 3 gün letrozol 2.5mg 2x1 tb ve 50-150 IU arasında değişen dozlarla rFSH başlandı. Tedavi başlangıcının 7. günü serum östrodiol düzeyi ölçümü ve transvajinal ultrasonografi ile foliküler gelişim değerlendirildi. Tedavi başlangıcından 7 gün sonra yapılan ultrasonografide overlerde 10 mm'nin üzerinde folikül görülmezse günlük doz 37,5-75-112,5-150 IU şeklinde artırıldı. Maksimum doz 225 IU olarak belirlendi. Folikül büyüklüğüne göre monitörizasyon yapılacak günler belirlendi. Kontroller sırasında >10 mm folikül görüldüğünde folikül çapı 18 mm olana kadar aynı dozda devam edildi. Folikül çapı 18 mm olunca foliküler matürasyonu ve ovulasyonu tetiklemek için 10000 IU insan koryonik gonadotropini (hCG) uygulandı. hCG günü >16 mm üzerinde > 3 follikül sayısına sahip IUI siklusları çoğul gebelik riski ve hipertimülasyon dolayısıyla iptal edilmiştir. Bu kapsamda iptal edilen sikluslar çalışmaya dahil edilmemiştir. Siklusun 21. günü tüm hastalarda ovulasyon progesteron ölçümüyle değerlendirildi. Tüm sikluslarda hCG uygulandıktan 36-40 saat sonra inseminasyon sonrası luteal faz desteği yapıldı.

Numune Alımı, Semen Analizi ve Yıkama Protokolü

Hastadan kimlik kontrolüyle birlikte semen örnekleri laboratuvar elemanı tarafından teslim alındı. Numune kabının hastaya teslim edildiği saat ve numunenin teslim alındığı saat kaydedilerek, numune verme süresi (t-1) hesaplandı. Daha sonra örnekler inkübatörde semen likefiye (minimum 15 dk, maksimum 60 dk) oluncaya kadar bekletildi. Likefaksiyonun gerçekleştirilmesi için numunenin inkübatöre konulduğu saat kay-

İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Prognostik Faktörler

dedildi. Likefaksiyon aşamasından sonra semen pipet- lenerek homojenize edildi, volümü kaydedildi ve Makler kamarada değerlendirildi. Sperm konsantrasyonunu ve motilite değerlendirilmesi gerçekleştirildi. Motilite değerlendirmesinde, ileri hızlı sperm yüzdesi (A tipi hareket), ileri yavaş sperm yüzdesi (B tipi hareket), yerinde hareketli sperm yüzdesi (C tipi hareket), hareketsiz sperm yüzdesi (D tipi hareket) tespit edildi. İntrauterin inseminasyon için semen hazırlığında tüm olgularda dansite-gradient yıkama yöntemi uygulandı. Yıkama protokolüne başlanılan saat kaydedilerek yıkama öncesi inkübatörde bekleme (likefaksiyon + yıkama öncesi bekleme) süresi (t-2) hesaplandı. Sperm konsantrasyonuna bağlı olarak dansite-gradient solüsyon miktarları belirlendi. Yıkama prosedüründe normal sperm konsantrasyonuna sahip (≥ 15 mil/ml) olan hasta grubunda 1ml, sperm konsantrasyonunu < 15 mil/ml olan hasta grubunda 0,5ml dansite-gradient solüsyonları (ISolate, FUJIFILM, IRVINE SCIENTIFIC, USA) kullanıldı. Bir konik tüp içerisine %90'lık gradient mediumundan aktarıldı. Bunun üzerine %45'lik gradient mediumu tüpün çeperinden yavaşça bırakıldı. Likefiye olmuş semen numunesinin tamamı pastör pipeti yardımıyla yavaşça homojenize edildikten sonra tamamı gradient mediumu üzerine çeperden yavaşça bırakıldı ve 500 g'de 15 dakika santrüfjü edildi.

Süre bitiminde süpernatant kısım atıldı, dipteki pelet üzerine yıkama mediumundan (G-IVF PLUS, VITROLIFE, SWEDEN) 3 ml eklenerek resüspanse edildi. 300 g'de 10 dakika daha santrüfjü edildi. Santrifüj sonrası dipte 0,5 ml son hacim kalacak şekilde süpernatant kısmı alındı ve pasteur pipeti yardımıyla 5 ml'lik tüpe aktarıldı. İnseminasyon aşamasına kadar, yıkanan sperm numunesi, 5 ml'lik tüp içerisinde inkübatör içinde bekletildi. Yıkama sonrası numunenin inkübatöre konulduğu saat kaydedildi. Yıkanan numunenin inseminasyon için klinisyene teslim edildiği saat kaydedilerek, yıkama sonrası inkübatörde bekleme süresi (t-3) hesaplandı. Son olarak numunenin teslim alındığı saat ve inseminasyon saati arasında geçen toplam süre (t-4) hesaplandı. Numune verme süresi (t-1), yıkama öncesi (t-2) ve yıkama sonrası (t-3) inkübatörde bekleme süreleri ve numune verilmesi-inseminasyon zamanı arasında geçen süre (t-4) dakika cinsinden kaydedilerek, Grup 1 ve Grup 2 arasında karşılaştırmalı analizi yapıldı.

İnseminasyon Yöntemi ve Klinik Takip

Hazırlanmış 0,5 ml total volümdeki sperm enjektöre çekildi. Klinisyen tarafından inseminasyon kateterine enjektör takılarak, yavaşça intrauterin kaviteye 0,5 ml total volümdeki sperm enjekte edildi. Hasta 10 -15 dakika dinlendirildikten sonra normal aktivitelerin yapılabileceği ile ilgili bilgilendirildi.

Hastaların inseminasyon gününden sonraki 15. gün serum β -hCG düzeylerine bakıldı. Test sonucu

5mIU/ml üzerinde olan hastalar β -hCG pozitif olarak Grup 1'e; 5mIU/ml altında olan hastalar (β -hCG negatif) olarak Grup 2'ye dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS v23.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum, maksimum (nonparametrik dağılım) olarak belirtildi. Normal dağılım göstermeyen veri için gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta karakteristik özellikleri ile implantasyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için Sperman Korelasyon testi ve Logaritmik Regresyon Analizi yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışma grubu 1 ve 2'de sırasıyla ortalama kadın yaşı 31 (22-40) ve 30 (21-41), erkek yaşı 32,5 (24-46) ve 33 (24-46), infertilite süresi 4 (1-12) ve 3 (1-15) yıl idi. IUI siklus sayısı Grup 1'de 2 (1-3), Grup 2'de 2(0-7) olarak tespit edildi. Siklus başına %12,2 oranında implantasyon elde edildi. Hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Erkek VKİ dışında hasta demografik özellikleri arasında bir fark bulunmamıştır (Tablo I).

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri.

	Grup 1 β -hCG + (n=30) median (min-max)	Grup 2 β -hCG - (n=215) median (min-max)	p değeri
Yaş (yıl)			
Erkek Yaş	32,5 (24-46)	33 (24-46)	$p > 0,05$
Kadın Yaş	31 (22-40)	30 (21-41)	$p > 0,05$
BMI (kg/m ²)			$p > 0,05$
Kadın BMI	25,2 (17,8-33,3)	25,0 (17,6-39,6)	$p > 0,05$
Erkek BMI	27,5(20,5-36,7)	25,8 (17,5-42,4)	0,037*
İnfertilite Süresi (yıl)	4 (1-12)	3 (1-15)	$p > 0,05$
Abstinens süresi	3 (1-7)	3 (1-20)	$p > 0,05$
AMH	2,6 (0,51-12,2)	2,7 (0,02-30,4)	$p > 0,05$
Bazal FSH (mIU/ml)	4,9 (3,5-7,9)	5,3 (0-17)	$p > 0,05$
Bazal LH (mIU/ml)	3,4 (1-61)	3,9 (0-49)	$p > 0,05$
Bazal E ₂ (ng/mL)	42,5 (10-91)	37 (0-226)	$p > 0,05$
IUI Siklus Sayısı	2 (1-3)	2 (0-7)	$p > 0,05$
AFC sayısı	10 (1-27)	13 (1-30)	$p > 0,05$
Total Gonadotropin Dozu	450 (337,5-600)	412,5 (300-600)	$p > 0,05$
hCG Günü Preovulatar Folikül Sayısı	1 (1-2)	1 (1-2)	$p > 0,05$

Mann-Whitney U Test * $p < 0,05$. BMI: vücut kitle indeksi, AMH: anti-mullerian hormon, FSH: folikül stimulan hormon, LH: luteinizan hormon, E₂: estradiol, AFC: antral folikül sayısı.

İnfertilite etyolojileri Tablo II'de belirtilmektedir. Grup 1 ve Grup 2'de infertilite etiyolojilerine bakıldığında her iki grupta açıklanamayan infertilite insidansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Grup 1'de açıklanamayan infertilite insidansı %36,6 iken, Grup 2'de açıklanamayan infertilite insidansı %56,7 olarak tespit edildi. (Tablo II).

Tablo II. Çalışma gruplarında infertilite etiyolojilerinin oranı

İnfertilite etiyolojisi	Grup 1 β-hCG + (n=30)	Grup 2 β-hCG - (n=215)
Açıklanamayan	11 (% 36,6)	122 (%56,7)
Tubal faktör	0 (%0)	4 (%2)
Anovulasyon	13 (%43,3)	46 (%21,7)
Erkek faktör	1 (%3,3)	5 (%2,5)
Düşük over rezervi (DOR)	4 (%13,5)	27 (%13,2)
Endometriyozis	1 (%3,3)	11 (% 5,4)

Yıkama öncesi ve sonrası semen volümü, sperm konsantrasyonu, motilitesi ve total progresif motil sperm sayısı (TPMSS) değerleri Tablo III'te verilmiştir. Grup 1 (β-hCG+) ve Grup 2 (β-hCG-) arasında yıkama öncesi sperm parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo III).

Tablo III. Yıkama öncesi ve yıkama sonrası sperm parametreleri

		Grup 1 β-hCG + (n=30)	Grup 2 β-hCG - (n=215)	p değeri
YIKAMA ÖNCESİ	Volüm (ml)	3,75 (0,5-6)	3,5 (0,5-8,5)	p>0.05
	Konsantrasyon (mil/ml)	35 (9-210)	47 (3-273)	p>0.05
	Motilite (%)	60 (22-90)	62 (10-95)	p>0.05
	Motilite (%a)	46 (0-83)	49 (0-90)	p>0.05
	Motilite (%b)	10,5 (3-43)	10 (0-71)	p>0.05
	Motilite (%c)	3 (0-23)	4 (0-46)	p>0.05
	Motilite (%d)	37,5 (10-74)	33 (5-89)	p>0.05
	TPMSS	9,93(1,49-94,5)	12,6 (0,5-110,5)	p>0.05
YIKAMA SONRASI	Volüm (ml)	0,5	0,5	p>0.05
	Konsantrasyon (mil/ml)	56 (24-329)	88 (6 -347)	p>0.05
	Motilite (%)	85 (42-96)	78 (13-115)	0,016*
	Motilite (%a)	77,1 (33-92)	70 (7-97)	0,029*
	Motilite (%b)	8,5 (0-27)	5 (0-63)	p>0.05
	Motilite (%c)	0,1 (0-9)	1 (0-30)	p>0.05
	Motilite (%d)	12,5 (2-54)	20 (0-87)	0,02*
	TPMSS	24 (8,5-149,7)	30,6 (0,9-150,3)	p>0.05

Mann-Whitney U Test, *p<0.05. TPMSS: Total Progressif Motil Sperm Sayısı.

Grup 1 ve Grup 2 arasında yıkama sonrası sperm parametreleri karşılaştırıldığında, total motilitenin ve ileri hızlı motil sperm yüzdesi ile hareketsiz sperm yüzdesinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür. Gruplar arasında yıkama öncesi ve yıkama sonrası TPMSS karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Grup 1'de total motilite ve ileri hızlı sperm sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu, bununla birlikte hareketsiz sperm yüzdesinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo III).

Numunenin alınmasından inseminasyon saatine kadar geçen süreler; numune verme süresi (t-1), yıkama öncesi inkübatörde bekleme (likefaksiyon+ yıkama öncesi bekleme) süresi (t-2), yıkama sonrası inseminasyona kadar geçen süre (t-3) ve numune verilmesi ile inseminasyon arasında geçen süre (t-4) Tablo IV'te verilmiştir. Sadece Grup 1'de yıkama öncesi inkübatörde bekleme süresinin (t-2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo IV).

Tablo IV. Yıkama periyodunda geçen süreler

	Grup 1 β-hCG + (n=30) median (min- max)	Grup 2 β-hCG - (n=215) median (min- max)	p değeri
Numune verme süresi (dk) (t-1)	10 (3-31)	10 (3-36)	p>0.05
Numunenin yıkama işlemi öncesi inkübatörde bekleme süresi (dk) (t-2)	30 (15-75)	39 (15-76)	0,035*
Numunenin yıkama işlemi sonrası inkübatörde bekleme süresi (dk) (t-3)	74 (35-106)	70 (15-118)	p>0.05
Numunenin teslim alınması ile inseminasyon işlemi arasında geçen toplam süre (dk) (t-4)	120 (83-167)	121 (74-176)	p>0.05

Mann-Whitney U Test, *p<0.05.

Gebelik başarısını etkileyen tüm parametrelerin korelasyon analizi yapıldığında; sadece erkek VKİ, yıkama sonrası motilite, yıkama sonrası hareketsiz sperm yüzdesi ve yıkama öncesi inkübatörde bekleme süresi (t-2) ile gebelik başarısı arasında korelasyon tespit edildi. Yıkama sonrası motilite ile gebelik başarısı pozitif korelasyon gösterdi. Ayrıca erkek VKİ, yıkama sonrası hareketsiz sperm yüzdesinin ve yıkama öncesi inkübatörde bekleme süresinin negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi (Tablo V).

İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Prognostik Faktörler

Tablo V. IUI başarısı/ hasta demografik özellikleri ve semen parametreleri arasındaki korelasyon ve regresyon analizi

	Korelasyon analizi		Regresyon analizi	
	r	p değeri	β	p değeri
Erkek BMI	0.13	0,03*	0.12	0,02*
Yıkama Sonrası;				
Motilite	0,15	0,01*	0,29	0,30
Motilite (%d)	-0,15	0,02*	0,01	0,90
Numunenin yıkama işlemi öncesi inkübatörde bekleme süresi (dk) (t-2)	-0,13	0,03*	0,01	0,08

Sperman Korelasyon Analizi *p<0.05. Logistik Regresyon Analizi *p<0.05.

Lojistik regresyon analizi yapıldığında; yıkama sonrası motilite, yıkama sonrası hareketsiz sperm yüzdesi ve inkübatörde bekleme sürelerinin çok değişkenli regresyon analizinde gebelik başarısına etki etmediği saptanmıştır. Erkek VKİ'nin çok değişkenli regresyon analizinde gebelik sonucuna etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Tablo VI). Bu nedenle gerçekleştirilen alt grup analizinde; erkek VKİ <25 (kg / m²) ve erkek VKİ > 25 (kg / m²) olarak iki alt grup oluşturuldu ve implantasyon oranları (β -hCG + oranı) iki grup arasında karşılaştırıldı. Her iki grup arasında implantasyon oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo VI).

Tablo VI. Erkek BMI Gruplarına Göre İmplantasyon Oranı

	BMI < 25 (kg /m ²)	BMI > 25 (kg /m ²)	p değeri
İmplantasyon oranı (β -hCG + oranı)	8/87 (% 9,2)	22/158 (%13,9)	0,315

Mann-Whitney U Test, *p<0.05.

Tartışma ve Sonuç

IUI uygulanan hastaların gebelik oranlarını etkileyen prognostik faktörleri değerlendirmek amacıyla planlanan bu çalışmada, klinik olarak IUI endikasyonu konulan çiftlerde hasta bazal parametrelerinin ve yıkama öncesi semen parametrelerinin klinik başarıya etkisinin olmadığı, yıkama sonrası total ve ileri progressif motilitenin gebelik oranını arttırdığı ve insemine edilecek numuneyi hazırlama aşamasında laboratuvar uygulamalarında geçen sürelerdeki değişimlerin klinik başarıya yansıtıldığı görüldü.

Çalışmada siklus başına gebelik oranı %12,2 olarak tespit edildi. Bu oran Wainer R. ve Merlet F.'nin¹⁰ 17 adet IUI çalışmasını değerlendirdikleri meta analizde

bildirilen %12,33'lük gebelik oranı ile benzerdir. Yapılan çalışmalarda IUI sonrası artan kadın yaşı ile birlikte gebelik oranlarında bir düşüş olduğu vurgulanmıştır¹¹⁻¹². Çalışma örneklem boyutunun yüksek olduğu, 1038 IUI siklusunun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, kadın yaşının tüm infertilite nedenleri arasında tedavi başarısı için önemli bir faktör olduğu raporlanmıştır¹³. Literatürde kadın yaşının (<40 yaş) IUI başarısında belirleyici bir faktör olarak kabul edilmemesi gerektiğini rapor eden çalışma da mevcuttur¹⁴. Bu çalışmada da kadın yaşı ile gebelik sonucu arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamakla birlikte, bu sonucun çalışmaya alınan örneklem grubunun küçük olması ve çalışmaya dahil edilme kriterleriyle değişebileceği düşüncesindeyiz. Literatürde infertilite süresi ile klinik gebelik ve canlı doğum oranının anlamlı olarak ilişkili olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada ise çoğu literatür bilgisini destekler nitelikte infertilite süresi ile IUI başarısı arasında bir korelasyon saptanmamıştır¹⁵⁻¹⁸.

Prognostik faktörlerden bir diğeri erkek VKİ'dir. Bu çalışmada erkek VKİ'nin implantasyon başarısını olumsuz etkilediği görüldü. Erkek VKİ'nin reproduktif potansiyele etkisini değerlendirmek amacıyla 115,158 erkek hastayı kapsayan 30 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede paternal obesitenin düşük reproduktif potansiyelle ilişkili olduğu raporlanmıştır¹⁹. Obez erkeklerde DNA fragmantasyonu, anormal morfoloji ve düşük mitokondriyal membran potansiyeline sahip sperm oranı daha yüksek olduğu için infertilite olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir²⁰.

Ayrıca adipozitlerden ve adipozitler arasındaki bağ dokusu hücrelerinden salgılanan adipokinler lökositlerden serbest oksijen radikallerini (ROS) artırır ve oksidatif stres sebebidir. Artan oksidatif stres sperm motilitesinin, DNA bütünlüğünü ve sperm-ooisit etkileşimini olumsuz etkiler^{21,22}.

IUI başarısında etkin olan bir kriter olan spermatozoanın kapasitasyonundan sonra progresif motiliteye sahip spermatozoa miktarı da tartışmalı konulardan biridir²³. Motilite fertilizasyon başarısı ile ilişkili bir parametre olarak görünmektedir. Ortalama sperm hareketliliği 10 milyon spermatozoa olan örneklerde yaklaşık %12'lik gebelik oranları elde edildiği vurgulanmıştır²⁴. Dansite-gradient yöntemi ile semen yıkama işlemi sonrası hareketli sperm yüzdesinin anlamlı olarak arttığı bilinmektedir²⁵. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yıkama sonrası ileri hızlı sperm yüzdesi arttıkça IUI başarısının arttığı, hareketsiz sperm yüzdesi arttıkça IUI başarısının azaldığı tespit edilmiştir. Motil sperm yüzdesinin arttığı hasta grubunda klinik sonuçların anlamlı şekilde arttığı belirlenmiş olup, bu durum farklı hasta demografik özellikleri, semen örneklerinin inkübatörde bekletilme süre farklılıkları ve elimine edilen hareketsiz sperm yüzdesi ile ilişkili olabileceği öngörüldü.

IUI başarısını etkileyen tartışmalı konulardan bir diğeri insemine edilecek numunenin hazırlanma sürecinde laboratuvarında geçen sürelerdir. Literatürde gebelik başarısı açısından sperm numunelerinin saklama süresi aralıkları arasında bir fark gözlemlenmediğini vurgulayan çalışmaların yanı sıra²⁶, başka bir çalışma ise, sperm toplandıktan 30 dakika içinde yıkama işlemine geçilen sperm numunesinin, sperm toplandıktan 31-60 dakika sonra yıkanan spermelere göre daha yüksek bir gebelik oranı verdiğini belirtmiş ve hastadan numune alındıktan sonra yıkamaya kadar olan sürenin 60 dk'yı aşmaması gerektiğini vurgulanmıştır²⁷. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde semen numunesinin inkübatörde kalma süresi azaldıkça gebelik şansının arttığı görülmüştür. Yıkama öncesi semen materyalinin inkübatörde bekleme süresinin uzaması, semen içerisinde bulunan sperm dışı hücrelerin ve ölü spermelerin varlığı nedeniyle artan ROS üretiminin canlı ve hareketli spermeler oluşturduğu zararlı etkinin bir sonucu olarak açıklanabilir. Literatürde bu sürenin 60 dk'yı geçmemesi önerilmekle birlikte, bu çalışmada bu süre gebelik elde edilen ve edilemeyen gruplarda sırasıyla ortalama 30 ve 39 dk'a düşmüştür. Bu çalışmada likefaksiyon gerçekleşir gerçekleşmez yıkama işleminin gerçekleşmesinin klinik sonucu olumlu etkilediği görülmektedir.

Küçük örneklem grubuyla yaptığımız bu çalışmanın sonucu olarak, IUI endikasyonu konulan hastalarda semen parametrelerinin klinik başarıya etkisi bulunmamakla birlikte, erkek obesitesi ve insemine edilecek numunenin androloji laboratuvarında hazırlanması sürecinde yıkama ve inkübatörde inkübasyon süreleri başarıyı etkileyecek prognostik faktörler olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 04.11.2020

Karar No: 2020-19/25

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: BA, İK, GU; Veri toplama ve işleme: SI, CÇ, KA; Analiz ve verilerin yorumlanması: BA, GU, İK, CÇ, KA, SI; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: SI, BA, CÇ, İK.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarların destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril* 1983;39(1):5-21.
- Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K et al. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod*. 1994 Dec;9(12):2306-10.
- Abdelkader AM, Yeh J. The potential use of intrauterine insemination as a basic option for infertility: a review for technology-limited medical settings. *Obstet Gynecol Int* 2009;2009: 584837.
- Bensdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or invitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ*. 2015 Jan 9;350:g7771.
- Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):441-450.
- Nandi A, Bhide P, Hooper R et al. Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or invitro fertilization for the treatment of unexplained sub-fertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017 Jun;107(6):1329-1335.e2.
- Huttunen SN, Tomas C, Bloigu R et al. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod*. 1999 Mar;14(3):698-703.
- Ejzenberg D, Gomes TJO, Monteleone PAA et al. Prognostic factors for pregnancy after intrauterine insemination. *Int J Gynaecol Obstet* 2019 Oct;147(1):65-72.
- World Health Organization Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, fifth edition. WHO 2010.
- Wainer R, Merlet F. Indications des inseminations intra-uternes intraconjugales en cas d'oligo-asthenoterato-spermie. In *Les Traitements Actuels de la Sterilité Masculine*. John Libbey Eurotext, Montroque, France.1998.
- Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M et al. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rate after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. 2008 Sep;17(3):392-7.
- Haebe J, Martin J, Tekepety F et al. Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years. *Fertil Steril*. 2002 Jul;78(1):29-33.
- Merviel P, Heraud MH, Grenier N et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(1):79-88.
- Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. Success in intrauterine insemination: the role of etiology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(7):855-60.
- Ashrafi M, Rashidi M, Ghasemi A et al. The role of infertility etiology in success rate of intrauterine insemination cycles: an evaluation of predictive factors for pregnancy rate. *Int J Fertil Steril*. 2013 Jul;7(2):100-7.
- Hansen KR, He ALW, Styer AK et al. Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation-intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2016 Jun; 105(6): 1575-1583.e2.
- Tay PYS, Raj VRM, Kulenthiran A et al. Prognostic factors influencing pregnancy rate after stimulated intrauterine insemination. *Med J Malaysia*. 2007 Oct;62(4):286-9.
- Zainul MRR, Ong FB, Omar MH et al. Predictors of intrauterine insemination success. *Med J Malaysia*. 2006 Dec;61(5):599-607.
- Campbell JM, Lane M, Owens JA et al. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015 Nov;31(5):593-604.

İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Prognostik Faktörler

20. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int J Mol Sci.* 2011; 12(5): 3117–3132.
21. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reproductive BioMedicine Online* (2015) 30, 14–27.
22. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab Journal of Urology* (2018) 16, 10–20.
23. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K et al. Homolog ous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Jan;80(1):74-81.
24. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY et al. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril.* 1999 Apr;71(4):684-9.
25. Hammoud AO, Gibson M, Peterson MC, Carrell DT. Effect of sperm preparation techniques by density gradient on intra-individual variation of sperm motility. *Arch Androl.* 2007 Nov-Dec;53(6):349-51. doi: 10.1080/01485010701730666. PMID: 18357965.
26. Song GJ, Herko R, Lewis V. Location of semen collection and time interval from collection to use for intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2007 Dec;88(6):1689-91.
27. Yavas Y, Selub MR. Intrauterine insemination (IUI) pregnancy outcome is enhanced by shorter intervals from semen collection to sperm wash, from sperm wash to IUI time, and from semen collection to IUI time. *Fertil Steril.* 2004 Dec;82(6):1638-47.

