

Intrauterina inseminacija – analiza in primerjava ciklov, spodbujenih s klomifen citratom ali z gonadotropini

Intrauterine insemination – analysis and comparison of cycles stimulated with clomiphene citrate or gonadotrophins

Polona Kores Testen, Vilma Kovač, Veljko Vlaisavljević

*Oddelek za
reproduktivno medicino
in ginekološko
endokrinologijo,
Klinika za ginekologijo
in perinatologijo,
Univerzitetni klinični
center Maribor,
Ljubljanska 5,
2000 Maribor*

Korespondenca/ Correspondence:

Polona Kores Testen,
dr. med.

Ključne besede:

intrauterina inseminacija,
uspešnost, klomifen
citrati, gonadotropini,
kakovost semena

Key words:

intrauterine
insemination, success,
clomiphene citrate,
gonadotrophins, semen
quality

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 1-85-I-102

Prispelo: 2. nov. 2009,
Sprejeto: 29. jan. 2010

Izvilleček

Izhodišča: Z raziskavo smo želeli oceniti uspešnost postopka intrauterine inseminacije (IUI) in primerjati uspešnost ciklov ob spodbujanju ovulacije s klomifen citratom ali z gonadotropini. Prav tako smo želeli ovrednotiti vpliv vrste neplodnosti in kakovosti semena na izid postopka IUI.

Metode: Retrospektivno smo analizirali statistične podatke 1753 ciklov IUI, ki smo jih opravili pri 781 neplodnih parih. Analizirali smo uspešnost postopka IUI glede na indikacijo za poseg, izbrani protokol spodbujanja ovulacije in kakovost semena. Dobljene podatke smo statistično obdelali s Pearsonovim testom hi-kvadrat in Mann Whitneyevim testom U.

Rezultati: Delež zanositev na cikel je znašal 6,6 % za vse indikacije, delež zanositev na par pa 13,6 %. Uspešnost IUI pri parih z idiopatsko neplodnostjo je bila 7,6 %, pri parih, pri katerih smo ugotovili izključno žensko neplodnost, izključno moško neplodnost in kombinacijo obeh, pa 6,5 %, 5,4 % in 5,0 %. Najmanj uspešni so bili postopki IUI pri ženskah z okluzijo enega jajcevođa, pri katerih je delež zanositev znašal 3,4 %. Delež zanositev na cikel ob spodbujanju s klomifen citratom je znašal 6,3 % in ob spodbujanju z gonadotropini 10 %. 87 % vseh bolnic je zanosilo, če je število gibljivih semenčic v vzorcu, pripravljenem za inseminacijo, presežalo 2 milijona.

Zaključki: IUI je neinvazivna in cenovno ugodna metoda, ki je primerna za zdravljenje idiopatske neplodnosti, ženske neplodnosti brez patologije jajcevodov in moške neplodnosti ob učinkovitosti separacije gibljivih semenčic. Posebej učinkovita je v ciklih, spodbujenih z gonadotropini, in ob prisotnosti vsaj dveh milijonov gibljivih semenčic v vzorcu semena, pripravljenem za IUI.

Abstract

Background: The purpose of our study was to determine the success rate of IUI depending on type of stimulation. We tried to establish the influence of infertility indications and semen quality on IUI cycle outcome.

Methods: We analyzed retrospectively 1753 cycles performed in 781 infertile patients. We compared the success rate depending on indication, type of stimulation and semen quality. For statistical analysis Pearson's chi-square and Mann-Whitney U tests were used.

Results: Pregnancy rate was 6.6 % for all indications, pregnancy rate per couple was 13.6 %. Pregnancy rate for idiopathic infertility was 7.6 %, for female infertility, male infertility and combination of the two the rates were 6.5 %, 5.4 % and 5.0 % respectively. The lowest pregnancy rate 3.4 % per cycle was achieved in couples with tubal infertility. Pregnancy rate with clomiphene citrate stimulation was 6.3 % and with gonadotrophins 10 %; 87 % of pregnancies were achieved when inseminated with semen that contained at least 2 million mobile sperm.

Conclusions: IUI is a noninvasive, low-cost method. It is suitable for the treatment of idiopathic infertility, male infertility and female infertility without tubal pathology. The best results are obtained in cycles stimulated with gonadotrophins and with total motile sperm count of at least two million per catheter.

Uvod

Intrauterina inseminacija (IUI) je med postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) najmanj invaziven in najcenejši postopek. Prav zaradi tega jo pogosto uporabljamo kot metodo prve izbire v postopku zdravljenja neplodnosti pred prehodom na zahtevnejše postopke, kot sta IVF in ICSI.^{1,2} IUI je postopek, pri katerem ob potrjeni ovulaciji s transcervikalnim katetrom v maternico prenesemo primerno koncentracijo opranih gibljivih semenčic. Pred vključitvijo v postopek je potrebno z diagnostičnimi postopki (transvaginalni ultrazvok, histerosalpingografija, laparoskopija) potrditi prehodnost vsaj enega jajcevoda in primerno razvito maternico. Ob posegu sta potrebna prisotnost ovulacije in primeren vzorec semen. IUI je indicirana za zdravljenje idiopatske neplodnosti, moške neplodnosti, ki je posledica zmerno zmanjšane koncentracije in deleža napredujočih gibljivih semenčic v semenskem izlivu, ter za zdravljenje neplodnosti ob prisotnosti blažje endometriozе, pri motnjah ovulacije, cervikalnih vzrokih neplodnosti in motnjah vnosa semena ob odnosu (erektilna disfunkcija, retrogradna ejakulacija).^{1,3} Opravimo jo lahko v spontanem ali spodbujenem ciklu. Kljub temu, da nekateri avtorji ne potrjujejo večje uspešnosti IUI v spodbujenem ciklu, predvsem kadar gre za moško neplodnost zaradi zmerno znižane koncentracije semenčic v ejakulatu, pred IUI pogosto uporabljamo pripravo cikla s spodbujanjem ovulacije s klomifen citratom ali z gonadotropini.^{3,4,5,6} Slednji dajejo najboljše rezultate, ob tem pa je tudi večja verjetnost zapletov, kot sta sindrom hiperstimulacije jajčnikov in večji delež večplodnih nosečnosti.^{3,6,7,8,9} Večplodne nosečnosti se v spodbujenih ciklih pojavljajo v 13–30 %.^{8,9}

Uspešnost postopka IUI je odvisna od starosti bolnice, trajanja in vzroka neplodnosti, načina spodbujanja ovulacije, primerne maternične sluznice in števila ter velikosti predovulatornih foliklov ob vbrižganju horionskega gonadotropina (hCG).¹

Materiali in metode

Retrospektivno smo analizirali izid 1753 postopkov IUI, ki smo jih opravili pri 781 parih, zdravljenih na Oddelku za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo UKC Maribor med letoma 2001 in 2007.

Zaradi idiopatske neplodnosti smo zdravili 290 parov (37,9 %), 209 parov (27,3 %) zaradi izključno ženske neplodnosti, 169 parov (22,1 %) zaradi izključno moške neplodnosti, pri 97 parih (12,7 %) pa smo ugotovili vzrok za neplodnost pri ženski in moškem hkrati. Pri pregledu statističnih listov šestnajstih parov podatki o vzroku neplodnosti niso bili popolni.

Analizirali smo zastopanost in vrsto ženskega vzroka neplodnosti med vsemi cikli IUI. V 1052 ciklih nismo zabeležili ženskega vzroka neplodnosti (60,0 %), v 225 ciklih (12,9 %) so bile vzrok neplodnosti motnje ovulacije. Patologija enega jajcevoda, ki smo jo ugotovili ob histerosalpingografiji in/ali laparoskopiji, je bila vzrok neplodnosti v 170 ciklih (9,7 %). Uterini vzrok neplodnosti (stanje po operaciji maternične pregrade, submukoznega mioma) je bil zastopan v 128 ciklih (7,3 %), v 155 ciklih (8,8 %) so imele ženske diagnosticirano endometriozo, povišano vrednost FSH ali hiperprolaktinemijo. V 13 ciklih (0,7 %) je bila neplodnost posledica prisotnosti več dejavnikov. Za 10 ciklov IUI (0,6 %) podatki o ženskem vzroku neplodnosti niso bili popolni.

Diagnozo moškega vzroka neplodnosti smo postavili po pregledu vsaj dveh vzorcev semenskega izliva v časovnem razmiku dveh mesecev v skladu z merili Svetovne zdravstvene organizacije.¹⁰ V 1186 ciklih ni bilo prisotne patologije semena (67,9 %). V 262 ciklih (14,9 %) sta bili prisotni asthenozoospermija ali asthenoteratozoospermija, oligozoospermija levis, oligoasthenozoospermija ali oligoteratozoospermija v 242 ciklih (13,8 %), oligoasthenoteratozoospermija v 16 ciklih (0,9 %), oligozoospermija gravis v 26 ciklih (1,5 %), v 14 ciklih je bil vzrok neplodnosti imunološki (0,8 %). Podatki o semenu niso bili popolni za devet ciklov IUI (0,5 %).

Rast foliklov smo spodbujali po dveh protokolih. V protokolu, pri katerem smo

Tabela 1: Število opravljenih zaporednih ciklov IUI in delež zanositev na zaporedni cikel.

Zaporedni cikel IUI	Število zaporednih ciklov	Delež zanositev (%)
1.	734	6,1 % (45/734)
2.	509	6,4 % (33/509)
3.	312	5,4 % (17/312)
4.	122	11,4 % (14/122)
5.	54	5,5 % (3/54)
6.	19	10,5 % (2/19)
7.	2	50 % (1/2)

za spodbujanje ovulacije uporabili klomifen citrat (Klomifen, Belupo, Hrvaška), so bolnice prejemale 100 mg Klomifena od 5. do 9. dne menstrualnega cikla. V protokolu z gonadotropini smo uporabili rekombinantni folitropin rFSH (Gonal, Serono, Švica), 75 IE na dan subkutano od 2. dne menstrualnega cikla. V primerih nezadostnega odgovora rasti foliklov na začetni odmerek rFSH smo odmerek poveževali. Rast foliklov smo spremljali z ultrazvočno preiskavo. Na dan, ko je vsaj en folikel v protokolu s klomifen citratom dosegel premer 20 mm ali več, in v protokolu z rFSH 18 mm ali več so bolnice prejele 5000 IE hCG (Pregnyl, Organon, Nizozemska). Na dan vbrizganja hCG smo ob ultrazvočnem pregledu izmerili tudi debelino maternične sluznice. Kadar je znašala 7 mm ali več, smo jo označili kot ustrezno, ob debelini manj kot 7 mm pa kot neustrezno.

Inseminacijo smo opravili 24 do 36 ur po vbrizganju hCG. Za lutealno podporo so bolnice prejele didrogesteron 30 mg dnevno (Dabroston, Belupo, Hrvaška).

Vzorec semena za IUI smo zahtevali na dan inseminacije, in sicer do 4 ure pred inseminacijo po dvo- do tridnevni abstinenci. Osamitev napredujočih gibljivih semenčic iz semenskega izliva smo opravili s centrifugiranjem ejakulata in plavanjem semenčic v čisto gojišče (t. i. Swim up). Vzorec semena v katetru za inseminacijo smo ocenili kot primeren, če je vseboval več kot 2 milijona napredujoče gibljivih semenčic v gojišču, kot manj primeren pri vsebnosti 1–2 milijona gibljivih semenčic in kot neprimeren

v primeru prisotnosti manj kot 1 milijon gibljivih semenčic v gojišču.

IUI smo izvršili v litotomijskem položaju z Wallaceovim fleksibilnim katetrom (Wallace Artificial Insemination Catheter, Velika Britanija). Po opravljenem posegu so bolnice v tem položaju počivale na ginekološki mizi še približno pet minut.

Nosečnost smo ugotovili 14 dni po IUI s serumsko vrednostjo β -hCG in jo potrdili 28 dni po IUI z ultrazvočno preiskavo.

Podatke smo obdelali z računalniškim programom SPSS 13. Za statistično analizo smo uporabili Mann-Whitneyev U-test in Pearsonov test hi-kvadrat. Razliko smo ocenili za značilno, pri $p < 0,05$.

Rezultati

Povprečna starost žensk je bila $30,4 \pm 4,1$ let (od 20 do 45 let). Povprečna starost žensk, ki so zanosile, je bila $30,61 \pm 4,28$ let, tistih, ki niso zanosile, pa $30,41 \pm 4,05$ let. Razlika v povprečni starosti žensk med skupinama ni bila statistično značilna ($p = 0,69$).

V 1564 ciklih smo opravili inseminacijo pri ženskah, mlajših od 36 let. V tej skupini smo zasledili 95 zanositev (82,6 %), delež zanositev je znašal 6,6 %. Stodevetinosemdeset ciklov smo opravili pri ženskah, starih 36 let in več. V tej skupini smo zabeležili le 20 zanositev (17,4 %), delež zanositev je znašal 10,6 %. V skupini žensk, starih 40 let in več, nismo zabeležili zanositve.

Zanosilo je 115 žensk. Delež zanositev na en opravljeni cikel IUI je bil 6,6 %. Zanositev na par je znašala 13,6 %.

Dvajset nosečnosti (17,3 %) se ni nadaljevalo. Dve nosečnosti sta bili biokemijski, zabeležili smo pet spontanih splavov, sedem zadržanih splavov in dvakrat snetljivo jajce. Tri zanositve so bile zunajmaternične (2,6 %), od tega dve pri isti bolnici. Večplodnih nosečnosti je bilo 10 (8,6 %). Dvo-plodnih je bilo devet nosečnosti, le v enem primeru je bila nosečnost triplodna. Pri eni od dvoplodnih nosečnosti je prišlo do odmrtnega enega ploda, pri triplodni smo opravili selektivno redukcijo s treh na dva ploda. V enem primeru smo zabeležili zadržani splav dvojčkov. Osem večplodnih nosečnosti (80 %) je bilo spočetih v ciklih, ki so bili

spodbujeni s klomifen citratom. Delež večplodnih nosečnosti v ciklih, spodbujenih s klomifen citratom, je znašal 8,3 %, v ciklih, spodbujenih z gonadotropini, pa 10,5 %.

Sindroma hiperstimulacije jajčnikov med obravnavanimi ženskami nismo zabeležili.

Delež zanositve na cikel za pare, zdravljenе zaradi idiopatske neplodnosti, je znašal 7,6 %, pri ženskem vzroku 6,5 %, pri moškem vzroku 5,4 % in 5,0 % ob vzroku neplodnosti pri obeh. Razlike v deležih zanositve med omenjenimi vzroki neplodnosti niso bile statistično značilne ($p = 0,204$).

Prav tako ni bila statistično značilna razlika v deležih zanositev med posameznimi vzroki ženske neplodnosti ($p = 0,263$) in posameznimi vzroki neplodnosti pri moškem ($p = 0,142$). Najmanj zanositev smo opazili ob okvari enega jajcevoda kot vzrok neplodnosti samostojno ali sočasno z moško neplodnostjo. IUI je bila v teh primerih uspešna le v 6 ciklih (3,4 % na cikel).

V postopku zdravljenja so pari opravili najmanj en cikel in največ sedem ciklov IUI. Povprečno so opravili štiri cikle IUI. Največ zanositev (94,7 %) smo zabeležili v prvih štirih ciklih IUI (109 nosečnosti). Povprečni delež zanositev na cikel za prve štiri cikle IUI je znašal 6,49 %. Deleži zanositev glede na zaporedni cikel IUI so podani v Tabeli 1.

Ovulacijo smo spodbujali v 1735 ciklih, v 1547 primerih (88,5 %) s klomifen citratom in v 180 primerih (10,3 %) z gonadotropini. V 4 primerih (0,2 %) smo spodbujali s klomifen citratom in z gonadotropini hkrati. 18 ciklov (1,0 %) je bilo spontanih. Za 4 cikle podatkov o vrsti spodbujanja nismo imeli.

Največji delež zanositev smo dosegli v ciklih, spodbujenih z gonadotropini (10 %). Skoraj polovico nižjo stopnjo zanositve smo zabeležili takrat, ko smo za spodbujanje cikla uporabili klomifen citrat (6,3 %). Razlika v deležu zanositev med skupinama je bila mejno statistično značilna ($p = 0,05$). Rezultati so razvidni v Tabeli 2.

Povprečna velikost vodilnega folikla na dan vbrizganja hCG ni pomembno vplivala na delež zanositev. Povprečen premer folikla se v skupini žensk, ki so zanosile ($21,05 \text{ mm} \pm 2,64$), ni značilno razlikoval od povprečnega premera folikla v skupini žensk,

kjer do zanositve ni prišlo ($21,24 \text{ mm} \pm 2,59$, $p = 0,370$).

Dvanajst zanositev (10,7 %) smo zabeležili pri debelini maternične sluznice, manjši od 7 mm, ostalih 100 (89,3 %) pa pri sluznici, debelejši od 7 mm na dan vbrizganja hCG. Delež zanositev na cikel pri maternični sluznici, tanjši od 7 mm, je znašal 3,9 %, pri debelini več kot 7 mm pa 7,7 % na cikel.

Na delež zanositev je pomembno vplivala kakovost semena. Povprečna koncentracija gibljivih semenčic na treh ravneh kontrole se je statistično značilno razlikovala med cikli, ki so bili uspešni in so ženske v njih zanosile, od povprečnih koncentracij v neuspešnih ciklih. Statistično značilno so se razlikovale koncentracije gibljivih semenčic v izlivu na dan inseminacije, po postopku swim-up in v končnem preparatu (v katetru za IUI, $p = 0,000$). V ciklih, v katerih so pari zanosili, je bilo povprečno število gibljivih semenčic v izlivu $32,02 \pm 25,08 \times 10^6/\text{ml}$, po separaciji s postopkom swim-up $17,20 \pm 13,45 \times 10^6/\text{ml}$ in $10,17 \pm 8,42 \times 10^6$ v vzorcu semena, pripravljenem v katetru za IUI. Pri parih, kjer do zanositve ni prišlo, je bilo gibljivih semenčic v izlivu povprečno $25,52 \pm 21,35 \times 10^6/\text{ml}$, po postopku swim-up $13,43 \pm 12,79 \times 10^6/\text{ml}$ in $8,02 \pm 8,10 \times 10^6$ v vzorcu semena, pripravljenem v katetru za IUI.

Ob inseminaciji z vzorcem, ki smo ga ocenili kot neprimeren, smo nosečnost zabeležili le v 6 primerih (5,2 %), pri manj primerem vzorcu je do zanositve prišlo le 9-krat (7,8 %), ostalih 100 nosečnosti (87 %) smo zabeležili pri vzorcih, ki so vsebovali več kot 2 milijona gibljivih semenčic. Delež zanositev pri vzorcih, ki so vsebovali manj kot 1 milijon gibljivih semenčic, je bil 0,3 % na cikel, pri vzorcih z 1–2 milijonoma gibljivih semenčic pa 5,2 % na cikel. Uspešnost IUI s primernimi vzorci semena je bila 7,6 % na cikel. Najnižja koncentracija gibljivih semenčic v preparatu za IUI, ki je še končala z nosečnostjo, je bila $0,126 \times 10^6$.

Razpravljanje

V raziskavi smo želeli oceniti uspešnost IUI in analizirati vpliv določenih dejavnikov na izid postopka. Na uspešnost IUI vpliva mnogo dejavnikov, zato imajo deleži zano-

Tabela 2: Delež zanositev glede na vrsto spodbujanja (CC-klomifen citrat, FSH-rekombinantni FSH).

	CC	FSH	Spontani cikel	CC+FSH
Število ciklov	1547	180	18	4
Delež zanositev (%)	6,3* (96/1547)	10* (18/180)	0 (0/18)	25 (1/4)

$P=0,05$

sitev na cikel, opisani v literaturi, velik razpon. Pri pravilni izbiri indikacij za IUI lahko pričakujemo 10- do 20-odstotno uspešnost.³ Po podatkih evropskega registra za IVF (European IVF Monitoring-EIM), je bila v letu 2005 uspešnost homologne inseminacije za vse indikacije in vrste spodbujanja 12,6 % na cikel pri bolnicah, mlajših od 40 let, in 7,4 % pri starejših od 40 let.¹¹

Podatki iz literature kažejo, da je pri parih z idiopatsko neplodnostjo ali žensko neplodnostjo zaradi motenj ovulacije uspešnost IUI v spodbujenem ciklu najvišja.³ Deleži zanositev, doseženi pri zdravljenju parov z moškim vzrokom neplodnosti, so lahko tudi za polovico nižji.^{5,12} Iz naše raziskave je razvidno, da smo največji delež zanositev zabeležili pri parih z idiopatsko neplodnostjo. Nekoliko slabše rezultate smo opazili pri parih, ki so se zdravili zaradi ženskega ali moškega vzroka neplodnosti. Pri parih, kjer sta bila prisotna ženski in moški vzrok neplodnosti hkrati, je bila uspešnost postopka najslabša. Izrazito nizek delež zanositev smo ugotovili pri parih, kjer je bila vzrok neplodnosti patologija enega jajcevoda samostojno ali združena z moškim vzrokom neplodnosti. Delež zanositev na cikel je znašal 3,4 %. Podobne rezultate so pokazale prejšnje raziskave na našem oddelku, kjer je bil delež zanositev v primeru patologije enega jajcevoda 2,35 %.² Poleg občutno nižjega deleža zanositev se pri bolnicah s prisotno patologijo enega jajcevoda lahko 3-do 4-krat pogosteje pojavlja tudi zunajmaternična nosečnost.¹³ Pridružujemo se mnenju, da je patologija enega jajcevoda (vnetje, kirurški posegi in endometrioza) eden izmed glavnih vzrokov za slabo uspešnost IUI.^{3,13} Smiselnost vključitve parov s prisotno patologijo jajcevodov v postopek IUI je torej vprašljiva.

Večina avtorjev se strinja, da so spodbujeni cikli IUI uspešnejši ter da so deleži zanositev ob spodbujanju z gonadotropini večji kot ob spodbujanju s klomifen citratom.^{4,6,7} V skladu z navedbami smo tudi v naši raziskavi v ciklih, spodbujenih z gonadotropini, zabeležili višji delež zanositev.

Delež zanositev v naših ciklih IUI je bil v primerjavi z nekaterimi avtorji nekoliko nižji.^{12,13} Slabši rezultat je verjetno posledica dejstva, da smo v 88,2 % vseh ciklov rast foliklov spodbujali s klomifen citratom. Očiten porast deleža zanositev v četrtem ciklu IUI, ko običajno spodbujamo z gonadotropini, potrjuje to domnevo. Tudi prejšnje raziskave, opravljene na našem oddelku, opisujejo podoben delež zanositev za cikle, spodbujene s klomifen citratom.² Višji deleži zanositev, opisani v literaturi, so deloma rezultat ožjega izbora indikacij za IUI in strožjih izključitvenih meril. Dankert s sodelavci¹² je v raziskavi, v kateri so primerjali cikle, spodbujene z gonadotropini ali s klomifen citratom, dosegel višji delež zanositev predvsem pri ciklih, spodbujenih s klomifen citratom. Delež zanositev je pri spodbujanju s klomifen citratom pri parih z idiopatsko neplodnostjo znašal 12,2 % in 8,3 % pri parih z moškim vzrokom neplodnosti. Izključitveni dejavniki so bili poleg starosti pod 18 let in nad 38 let še nizka koncentracija gibljivih semenčic (manj kot milijon po pripravi semen) in tanka maternična sluznica, ki se je pojavila le v ciklih spodbujenih s klomifen citratom.¹² Zaviralni vpliv na zorenje maternične sluznice je slaba stran spodbujanja s klomifen citratom. Še vedno so mnenja avtorjev o pomenu debeline maternične sluznice na zanositev v postopkih OBMP deljena in večina raziskav je opravljenih v postopku IVF.^{14,15} V naši raziskavi je bil delež nosečnosti pri debelini maternične sluznice na dan vbizganja hCG, manjši od 7 mm, skoraj polovico nižji kot pri debelini, večji od 7 mm. Podoben vpliv debeline maternične sluznice na zanositev opazajo tudi drugi avtorji.^{3,12}

Uspešnost spodbujanja s klomifen citratom je v naši raziskavi nekoliko slabše primerljiva z uspešnostjo spodbujanja z gonadotropini, saj smo spodbujanje z gonado-

tropini vključili šele po treh neuspešnih ciklih s klomifen citratom.

Na našem oddelku v prvih treh postopkih IUI rast foliklov praviloma spodbujamo s klomifen citratom, saj je postopek cenovno bolj ugoden in zaradi peroralne uporabe privlačnejši za bolnice. V prid klomifen citratu govori dejstvo, da smo 82,6 % vseh zanositev zabeležili v prvih treh ciklih ter da njegova uporaba prinaša tudi manj neželenih zapletov, kot so večplodne nosečnosti in sindrom hiperstimulacije jajčnikov.^{3,5,7} Po podatkih evropskega registra za IVF v letu 2005 so se dvoplodne in triplodne nosečnosti v ciklih IUI pojavljale v 11,0 % in 1,1 % pri bolnicah, mlajših od 40 let, pri starejših od 40 let pa v 4,9 % in 0,7 %.¹¹ Dejavniki tveganja za večplodno nosečnost so poleg vrednosti estradiola na dan vbizganja hCG tudi starost ženske, število predovulatornih foliklov ter uporaba gonadotropinov v spodbujenem ciklu.^{3,4,8,9,13} V naši raziskavi je bilo 10 večplodnih nosečnosti (8,6 %). V več kot polovici primerov smo večplodno nosečnost zasledili v ciklih spodbujenih s klomifen citratom. Delež večplodnih nosečnosti je bil nekoliko višji v ciklih, spodbujenih z gonadotropini, a nižji v primerjavi z navedbami literature.^{3,4,9,16} Manjši odstotek večplodnih zanositev pri spodbujanju z gonadotropini pripisujemo predvsem nizkemu odmerku gonadotropinov, ki ga uporabljamo, in strogim merilom za prekinitev cikla ob pretiranem odgovoru jajčnikov na spodbujanje. Spodbujanje z nizkimi odmerki gonadotropinov naj ne bi znižalo uspešnosti IUI, zmanjša pa pojavljanje večplodne nosečnosti.⁷ V raziskavah avtorjev, ki so ugotavljali delež zanositev za cikle, spodbujene z gonadotropini, ki je višji od doseženega v naši raziskavi, je pojavljanje večplodne nosečnosti občutno višje.^{4,5,16} Vzrok je uporaba višjih odmerkov gonadotropinov. V raziskavi, kjer so za spodbujanje uporabili nizke odmerke, primerljive z našim protokolom, so tudi deleži večplodnih nosečnosti manjši.¹² Na večji pojav večplodnih nosečnosti ob spodbujanju s klomifen citratom v naši raziskavi vpliva razlika med številom ciklov, spodbujenih s klomifen citratom, in ciklov, spodbujenih s gonadotropini. Skupina ciklov, spodbujenih s klomifen citratom,

je bila namreč občutno večja. Zaradi dokaj nizkih deležev zanositev pri spodbujanju s klomifen citratom in zaradi majhnega števila večplodnih nosečnosti ob uporabi gonadotropinov bi bilo smotno razmisliti, da bi gonadotropine uporabili že v zgodnejših ciklih.

Nenehno se postavlja vprašanje, koliko ciklov IUI naj priporočimo manj plodnim parom in kdaj naj se odločimo za zahtevnejše postopke. Trenutne evropske smernice priporočajo, da parom z idiopatsko neplodnostjo ali blago moško neplodnostjo ali blago endometriozo omogočimo 6 ciklov IUI.¹⁷ Nekateri avtorji zagovarjajo uporabo 6–9 ciklov IUI, predvsem na podlagi kumulativnega deleža zanositev.¹⁸ Glede na rezultate naše raziskave in ugotovitve raziskav, ki smo jih v preteklosti opravili na našem oddelku, se pridružujemo mnenju tistih, ki priporočajo prehod na zahtevnejše postopke že po štirih neuspešnih ciklih IUI, saj po tem številu delež zanositev na cikel izrazito upade.^{1,2,3,13,19} Pri načrtovanju števila ciklov so pomembni tudi subjektivni občutki para. Želje in predvsem pričakovanja bolnikov se lahko v veliki meri razlikujejo od zdravnikovih. Želja po vključitvi v IVF se pri parih večinoma pojavi po 6 neuspešnih ciklih IUI.²⁰

Med moškimi dejavniki, ki vplivajo na uspešnost IUI, je v ospredju kakovost semen, predvsem število gibljivih semenčic v vzorcu, pripravljenem za IUI. Morfologija semen, ki je pomemben napovednik uspešnosti v postopku IVF, sama po sebi ne vpliva pomembno na uspešnost IUI.³ Rezultati naše raziskave so pokazali statistično značilen vpliv števila gibljivih semenčic na zanositev. Najvišji delež nosečnosti smo dosegli ob prisotnosti več kot 2 milijonov gibljivih semenčic v katetru, pripravljenem za inseminacijo. Podobne ugotovitve navaja Wainer s sodelavci,¹⁶ ki poroča o občutno slabših deležih zanositev v primeru inseminacije z manj kot milijonom gibljivih semenčic v primerjavi z deležem zanositev po inseminaciji z več kot dvema milijonoma gibljivih semenčic. Na podlagi svojih izsledkov predlaga prehod na IVF v primeru prisotnosti manj kot milijona gibljivih semenčic v končnem preparatu za inseminacijo.¹⁶ Dickey s sodelavci²¹ predlaga kot najnižjo

mejo za uspešne postopke IUI 5×10^6 vseh mobilnih semenčic v izlivu. Ker se kakovost semena med posameznimi izlivi razlikuje in ker različni laboratoriji uporabljajo različne tehnike priprave semena, se pridružujemo mnenju, da so za priporočila glede najnižjih koncentracij gibljivih semenčic primernejše meritve v vzorcu, pripravljenem za inseminacijo.¹⁶ Zaradi različnih meril za ocenjevanje kakovosti semena med laboratoriji pa je težko določiti najnižjo mejo koncentracije gibljivih semenčic, ki še konča z zanositvijo.³

Zaključki

Intrauterina inseminacija je metoda prve izbire za simptomatsko zdravljenje nekaterih oblik neplodnosti, saj je neinvazivna in cenejša, kot sta IVF in ICSI. Ob sočasnem spodbujanju rasti foliklov v ciklusu je IUI primerna metoda za simptomatsko zdravljenje parov z idiopatsko neplodnostjo, izključno žensko neplodnostjo brez pridružene patologije jajcevodov in izolirano blažjo moško neplodnostjo. V raziskavi smo potrdili, da je ob spodbujanju z gonadotropini delež zanositev večji kot pri spodbujanju s klomifen citratom. Kljub temu je zaradi nižje cene in manj invazivnega dajanja zdravila primerno v prvih cikli IUI spodbujati s klomifen citratom. V primeru neuspešnih ciklov, predvsem ob tanki maternični sluznici, je nadaljnje cikle smotrno spodbujati z gonadotropini. V izogib večplodnim nosečnostim je primerna uporaba nizkih odmerkov gonadotropinov in upoštevanje strogih izključitvenih meril na podlagi števila predovulatornih foliklov na dan vbrižganja hCG. Za uspešnost IUI je pomembna zadostna vsebnost gibljivih semenčic v preparatu. Uspešnost cikla je občutno višja ob vsebnosti 2 milijonov ali več gibljivih semenčic v pripravljenem vzorcu za IUI. Pri načrtovanju števila ciklov IUI je potrebno upoštevati starost bolnice in vrsto indikacije. Na podlagi naših izkušenj priporočamo 4 spodbujene cikle IUI.

Literatura

- De Sutter P. Rational diagnosis and treatment in infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 647–664.
- Kovač V, Vlasisavljević V, Reljić M, Gavrić-Lovrec V, Kovačić B, Petrović V, et al. Zanositev po intrauterini osemenitvi in spodbujanju ovulacije s klomifen citratom. *Zdrav Vestn* 2002; 71 Suppl I: 35–81.
- Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 373–384.
- The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 265–277.
- Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340: 177–183.
- Costello ME. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 93–102.
- Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Dosegljivo na <http://www.cochrane.org/>.
- Fauser BC, Devroey P, Macklom NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005; 365: 1807–1816.
- Drobnic S. Intrauterina inseminacija in večplodna nosečnost. *Zdrav Vestn* 2003; 72 Supl 2: 77–8.
- World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
- Andersen AN, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2009; 24:1267–1287.
- Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, Hamilton CJ, Pasker-de Jong PC, Straatman H, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod* 2007; 22: 792–7.
- Dickey RP, Taylor S, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzad R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002; 78: 1088–1095.
- Tsai HD, Chang CC, Hsieh YY, Lee CC, Lo HY. Artificial insemination. Role of endometrial thickness and pattern, of vascular impedance of the spiral and uterine arteries, and of the dominant follicle. *J Reprod Med* 2000; 45: 195–200.

15. Dickey RP, Olar TT, Cuore DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 1992; 7: 418–421.
16. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Berge-re M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2004; 19: 2060–5.
17. Haagen EC, Hermens RP, Nelen WL, Braat DD, Grol RP, Kremer JA. Subfertility guidelines in Europe; the quantity and quality of intrauterine insemination guidelines. *Hum Reprod* 2006; 21: 2103–2109.
18. Custers IM, Steures P, Hompes P, Flierman P, van Kasteren Y, van Dop PA, et al. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum Reprod* 2008; 23: 885–888.
19. Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS. Clomiphe-ne citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. *Fertil Steril* 2008; 90: 2281–6.
20. Van Weert JM, van den Broek J, van der Steeg JW, van der Veen F, Flierman PA, Mol BW, et al. Patients' preferences for intrauterine insemination or in-vitro fertilization. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 422–7.
21. Dickey PR, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril* 1999; 71: 684–689.