

## İntraüterin inseminasyon uygulanan hastalarda r-FSH ve klomifen sitrat ile ovülasyon indüksiyon sonuçlarının karşılaştırılması: 130 siklusun analizi

Comparison of the outcome between cycles stimulated with r-FSH or clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: Analysis of 130 cycles

Haciveliöglü S Gencer M Çakır Güngör A N Uysal A Coşar E

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

### Özet

**Amaç:** İntraüterin inseminasyon (İÜİ) uygulanan hastalarda ideal ovülasyon indüksiyon (OI) protokolünün hangisi olduğu henüz net olarak bilinmemektedir. Bu retrospektif çalışmanın amacı, İÜİ yapılan hastalarda OI için kullanılan rekombinan FSH (r-FSH) ve klomifen sitrat (KS)'in gebelik oranları üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Taze eş spermi ile İÜİ uygulanan 130 siklus retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma iki tedavi grubundan oluştu; birinci gruba r-FSH + İÜİ yapılan 35 tedavi siklusu ve ikinci gruba KS+İÜİ yapılan 95 tedavi siklusu dahil edildi. Bu iki grup çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler yönünden karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Gebelik oranı r-FSH grubunda %17,1 ve KS grubunda %10,5 olarak saptandı ve aralarında istatistiksel fark bulunmadı ( $p=0,368$ ). hCG günündeki endometrium (EM), KS grubunda daha ince izlendi ( $p < 0,001$ ). EM kalınlığı 7 mm altında olan hastaların oranı KS grubunda daha fazlaydı ( $p=0,012$ ). Fakat 7 mm altındaki ve üstündeki EM değerlerinde her iki tedavi grubunda da gebelik oranları istatistiksel olarak benzerdi ( $p=0,773$ ).

**Sonuç:** KS ile yapılan indüksiyonlara hCG günü EM kalınlığı r-FSH grubuna göre daha ince izlenmekle birlikte, 7 mm altındaki bu ince EM'lerde gebelik oranının değişmediği görüldü. İÜİ yapılan hastalarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılan r-FSH ve KS'nin gebelik oranları benzer olduğundan, bu hastalarda daha ucuz ve enjeksiyon gerektirmeyen KS tedavisi r-FSH'a karşı etkin bir alternatif olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** İnseminasyon, infertilite, klomifen sitrat, folikül stimüle edici hormon, ovülasyon indüksiyonu.

### Summary

**Aim:** The best ovulation induction (OI) protocol in intrauterine insemination (IUI) cycles is still unknown. The aim of this retrospective study was to investigate the effects of two different OI protocols, r-FSH and clomiphene citrate (CC), on the pregnancy rates in IUI cycles.

**Materials and Methods:** One hundred and thirty cycles were retrospectively evaluated in patients who underwent IUI with fresh sperm from their husbands. The study included two treatment arms; the groups consisted of 35 treatment cycles with r-FSH + IUI and 95 treatment cycles with CC + IUI, respectively. The two groups were compared in terms of various clinical and laboratory parameters.

**Results:** The pregnancy rates in r-FSH and CC groups were 17.1% and 10.5%, respectively, and no statistical difference was found ( $p=0.368$ ). The endometrial thickness (ET) on the day of hCG trigger was less in the CC group ( $p<0.001$ ). The proportion of patients with ET less than 7 mm was greater in the CC group ( $p=0.012$ ). However, the pregnancy rates were similar between patients with greater or less than 7 mm of ET in both study groups ( $p=0.773$ ).

**Conclusion:** Although the ET on the day of hCG trigger was observed to be thinner in the induction protocol with CC compared to the r-FSH group, the pregnancy rates did not differ in the thinner (less than 7 mm) endometrium. Since the pregnancy rates are similar for r-FSH and CC protocols in IUI cycles, CC therapy, which is cheaper and does not include injections, might be an effective option compared to r-FSH therapy for such patients.

**Key Words:** Insemination, infertility, clomiphene citrate, follicle stimulating hormone, ovulation induction.

Yazışma Adresi: Servet HACIVELİÖĞLU

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 06.11.2012 Kabul Tarihi: 07.01.2013

## Giriş

Intrauterin inseminasyon (İÜİ), en sık kullanılan infertilite tedavilerinden birisidir ve çoğunlukla açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü olan çiftlerde ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (1,2). İnseminasyon ile fertilizasyon alanına daha fazla sağlıklı sperm ulaşması sağlanarak gebelik oranlarında artışa neden olduğu düşünülmektedir. İÜİ sıklıkla, klomifen sitrat (KS) veya gonadotropinlerle yapılan ovülasyon indüksiyonu (Oİ) ile birlikte uygulanmaktadır. Beraberinde yapılan Oİ ile daha fazla oosit matür hale gelerek gebelik şansının arttığı düşünülmektedir. Oİ'nun diğer bir avantajı da inseminasyon zamanlamasının yapılabilmesidir.

Açıklanamayan infertilite tanısı almış çiftlere uygulanan İÜİ sikluslarında, Oİ yapılmasının doğal sıkluslara göre daha yüksek gebelik oranına sahip olduğu bilinmektedir. Yine aynı şekilde, Oİ yapılan sıkluslarda tedaviye İÜİ eklenmesinin cinsel ilişkiye göre daha yüksek gebelik oranlarına sahip olduğu rapor edilmiştir (3). Fakat İÜİ uygulanan hastalarda ideal Oİ protokolünün hangisi olduğu halen tartışmalı bir konudur. Bazı yayınlar (4,5) gonadotropinlerin KS'ye üstün olduğunu bildirirken diğer yayınlar (6,7) gebelik oranlarının benzer olduğunu rapor etmektedirler. Gonadotropinler ile yapılan ovülasyon indüksiyonlarında bazı dezavantajlar mevcuttur, bunlar daha sıkı folikül takibi, ovarian hiperstimülasyon ve çoğul gebelik oranlarının daha yüksek olması ve daha pahalı bir tedavi olmasıdır. Fiyatı daha düşük ve kullanımı daha kolay olan KS'nin bilinen dezavantajları ise sıcak basması, görme bozuklukları ve endometrium ve servikal mukus üzerindeki anti-östrojenik etkileridir.

İnseminasyon için Oİ uygulanan hastalarda, indüksiyon takibi esnasında sonografik endometrium (EM) kalınlığı human koriyonik gonadotropin (hCG) günü dahil olmak üzere rutin olarak ölçülmektedir. Fakat indüksiyon esnasındaki bu EM değişikliklerinin gebelik oranlarını nasıl etkilediği halen tam olarak bilinmemektedir. Bazı yayınlar (8,9) EM kalınlığı ile gebelik oranları arasında ilişki olduğunu belirtirken, diğer yayınlar (10,11) herhangi bir ilişki olmadığını belirtmektedirler.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, İÜİ yapılan hastalarda uygulanan iki farklı Oİ yönteminin (r-FSH ve KS) gebelik oranları üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ağustos 2011-Eylül 2012 tarihleri arasında infertilite nedeniyle başvuran hastalardan, çeşitli endikasyonlar nedeniyle taze eş spermi ile İÜİ uygulanan, 91 infertil hasta (130 siklus) dosya kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma iki tedavi grubundan oluşmuştur; birinci gruba r-FSH + İÜİ yapılan 35 tedavi siklusu ve ikinci gruba KS +

İÜİ yapılan 95 tedavi siklusu dahil edilmiştir. Bu iki grup çeşitli parametreler yönünden karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 22-40'dır. Bütün hastalarda öykü ve fizik muayene sonrası rutin infertilite değerlendirmesi yapıldı. Rutin infertilite değerlendirmesinde tuba uterinaların açıklığı için histerosalpingogram (HSG), ovülasyon varlığını göstermek için düzenli adet görme öyküsü ve/veya midluteal progesteron (MLP) ve erkek faktörünün değerlendirilmesi için semen analizleri yapıldı. Semen analizinde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre sperm konsantrasyonunun 20 milyon/mL üstünde olması, ileri hareketli sperm oranının (A+B) %50'den fazla olması ve normal morfolojinin %14'den fazla olması, sperm parametreleri için normal değerler olarak kabul edildi (12). Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak, 40 yaş ve altındaki infertilite nedeniyle r-FSH veya KS ile Oİ ve ardından İÜİ uygulanan bütün hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri olarak; 18 yaş altı ve 40 yaş üstü hastalar, rutin IVF indikasyonu olan hastalar, servisit varlığı ve kullanılan ilaçlardan en az birine karşı kontrendikasyon veya alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların tanıları; açıklanamayan infertilite, hafif erkek faktörü, anovülasyon ve azalmış over rezervidir. Açıklanamayan infertilite; ovülasyonu olan, HSG'de tüpleri açık olan ve semen analizi normal olan hastalar olarak değerlendirilmiştir. Hafif erkek faktörü, total motil sperm sayısının 5-20 milyon arasında olması ve/veya ileri hareketli sperm (A+B) oranının %50 den az olması olarak tanımlandı. Anovülasyon tanısı, siklusların 35 günden daha uzun olması ve/veya MLP'nin <3 ng/mL olması ile konuldu. Azalmış over rezervi, her iki overde antral folikül sayısının 6'nın altında olması veya siklusun 2-3. gün FSH değerinin 12 mIU/mL üstünde olması şeklinde tanımlandı. Azalmış over rezervi tanısı alan hastalardan IVF önerilmesine rağmen İÜİ'nu tercih edenler çalışmaya dahil edilmiştir.

r-FSH + İÜİ ve KS + İÜİ grupları arasında pozitif gebelik testi oranı, kadın yaşı, VKİ, infertilite süresi, hCG günü EM kalınlığı, tedavi yapılan ortalama siklus sayısı, semen parametreleri ve infertilite etiyojisi yönünden karşılaştırıldı.

## Ovarian stimülasyon protokolü

Stimülasyon, gonadotropin grubunda siklusun 2-3. gününde hastanın kilosu, yaşı ve overlerdeki antral folikül sayısına göre subkutan r-FSH 50-150 IU/gün olarak başlandı ve *step-up* protokolü uygulandı. Altı günlük aynı dozda stimülasyon sonrası ilk ultrason değerlendirmesi yapıldı. Ardından folikül cevabına göre r-FSH doz ayarlaması yapılarak, 2-3 günlük aralıklarla ultrason ile indüksiyon takibi yapıldı. KS ile indüksiyon

yapılan grupta hastalar siklusun 5. gününden başlamak üzere 5 gün süreyle klomifen sitrat 50-150 mgr /gün aldılar. Son tablettten iki gün sonra ultrason ilk değerlendirme yapıldı ve ardından yine aynı şekilde 2-3 günlük aralıklarla ultrason ile indüksiyon takibi yapıldı.

Folikül büyüklüğü ve EM kalınlığı takibi bütün hastalarda transvajinal ultrason ile yapıldı. Ultrasonda aşırı folikül yanıtı olan veya ovarian hiperstimülasyon yönünden riskli olan hastalar dışında siklus esnasında estradiol takibi yapılmadı. En büyük folikül çapı  $\geq 18$  mm olduğunda son kez ultrason ile EM kalınlığı ölçülerek bütün hastalara ovülasyonu tetiklemesi için aynı gün gece 11:00'da tek doz subkütan 250  $\mu$ gr r-hCG uygulandı.

#### *Sperm hazırlanması ve inseminasyon*

2-5 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyonla alınan semen steril kaba toplandı. Likefaksiyon sonrası semen analizi yapıldı. Semen parametreleri (volüm, konsantrasyon ve motilite) DSÖ kriterlerine göre yapıldı. *Swim-up* yöntemiyle seminal sıvı ayrıldı ve İÜİ için daha kaliteli sperm elde edildi. Total motil sperm sayısı (TMSS) = volüm x konsantrasyon x ileri hareketli sperm oranı (A+B) ve total sperm sayısı (TSS) = volüm x konsantrasyon olarak hesaplandı.

İÜİ işlemi r-hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra ortalama 0.5 mL yıkanmış semen ile inseminasyon kateteri (Wallace®, Smiths Medical International Ltd, UK) kullanarak tek intraüterin inseminasyon şeklinde yapıldı. Tüm hastalardan uygulama için idrara sıkışık olarak gelmeleri istendi. İşlem öncesi vulva ve vajina serum fizyolojik ile temizlendi. Uygulamadan sonra, 10 dakikalık istirahat sonrası hastalar normal aktivitelerine döndüler. Tüm İÜİ işlemleri ilk üç yazar tarafından

uygulanmıştır. Hiçbir hastaya luteal destek yapılmadı. Eğer hasta İÜİ işleminden sonra 16 gün içinde adet görmezse kanda  $\beta$ -hCG bakıldı. Birincil sonuç ölçütü olarak kanda pozitif  $\beta$ -hCG alındı. Çoğul gebeliği önlemek için,  $>14$  mm 3 ya da daha fazla folikül varlığında siklus iptal edildi ve çiftlere siklus sonuna kadar cinsel ilişkide bulunmamaları tavsiye edildi.

#### *İstatistik*

Çalışmada, veriler IBM SPSS 20 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sayısal değişkenler açısından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için *student t* testi, normal dağılım göstermeyen veriler için *Mann-Whitney U* testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun kategorik değişken açısından karşılaştırılması *Fisher* kesin ki-kare testi ve *Pearson* ki-kare testi ile, ikiden fazla bağımsız grubun kategorik değişken açısından karşılaştırılması için olabilirlik oranı ki-kare testi kullanılmıştır. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı satır ki-kare değerleri elde edilerek bulunmuştur. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca, 1. çeyrek ve 3. çeyrek değerleri tanımlayıcı istatistik olarak verilmiştir.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### **Bulgular**

Doksan bir hastada 35'i r-FSH + İÜİ ve 95'i KS + İÜİ grubunda olmak üzere toplam 130 siklus Oİ+İÜİ uygulandı. Her iki çalışma grubuna ait hastaların klinik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo-1.** Çalışma gruplarındaki parametrelerin karşılaştırılması.

	<b>r-FSH (n = 35)</b>	<b>KS (n = 95)</b>	<b>p</b>
Kadın yaşı (yıl)	30.4 $\pm$ 4.5	28.8 $\pm$ 4.5	0.068
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 $\pm$ 5.5	27.4 $\pm$ 5.8	0.656
İnfertilite süresi (ay)	50.4 $\pm$ 28.4	41.9 $\pm$ 25.8	0.127
Endometrium kalınlığı (mm)	9.0 (7,5–11.0)	7.0 (5.7–8.0)	<0.001
Sperm volümü (mL)	3.0 (2.2–4)	3.1 (2.4–4.3)	0.832
Sperm konsantrasyonu ( $\times 10^6$ /mL)	64.0 (40–88)	61.0 (30–80)	0.508
Sperm motilitesi (% A+B)	38.0 (30–45)	40.0 (30–47)	0.883
Total motil sperm sayısı ( $\times 10^6$ )	67.2 (44–125)	60.4 (18–124)	0.404
Total sperm sayısı ( $\times 10^6$ )	192.0 (125–291)	170.4 (80–276)	0.41
Tedavi edilen siklus sayısı	1.0 (1–2)	1.0 (1–2)	0.81
Pozitif gebelik testi, n (%)	6 (%17.1)	10 (%10.5)	0.368

Veriler ortalama  $\pm$  SD ve ortanca (çeyreklikler) olarak verilmiştir.

**Tablo-2.** İnseminasyon protokolüne göre EM gruplarının oranları ve EM kalınlık gruplarındaki gebelik oranlarının dağılımı.

		EM <7 mm	EM ≥7 mm	p*
İnseminasyon protokolü,	r-FSH	5 (%12.9)	30 (%87.1)	0.01
	KS	36 (%37.8)	59 (%62.2)	
Gebelik testi,	Pozitif	4 (%11.4)	12 (%15.4)	0.775
	Negatif	36 (%88.6)	78 (%84.6)	

\*Fisher kesin ki-kare testi.

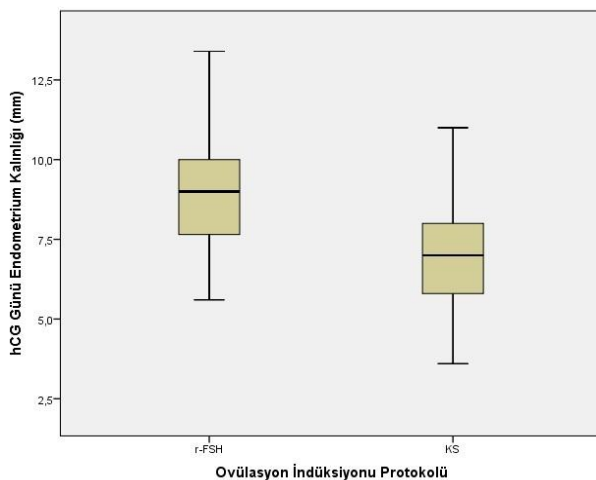
İnseminasyon protokolünde satır yüzdeleri ve gebelik testi oranlarında sütun yüzdeleri verilmiştir.

**Tablo-3.** Çalışmaya alınan çiftlerin tedavi gruplarına göre infertilite tanılarının oranları.

	r-FSH (n = 35)	KS (n = 95)	p
Açıklanamayan infertilite	20 (%57.1)	29 (%30.5)	<0.05
Hafif erkek faktörü	2 (%5.7)	11 (%11.6)	>0.05
Anovülasyon	11 (%31.4)	52 (%54.7)	>0.05
Düşük over rezervi	2 (%5.7)	3 (%3.2)	>0.05

Veriler n (%) olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan 130 siklusda toplam 16 (%12.3) kişide pozitif gebelik testi saptandı. Bununla birlikte, gebelik oranı r-FSH grubunda %17.1 (n=6) ve KS grubunda %10.5 (n=10) olarak saptandı ve aralarında istatistiksel fark bulunmadı (p = 0.368) (Tablo-1). Diğer yandan hCG günündeki EM, KS grubunda (ortanca değeri; 7.0 mm) r-FSH grubuna (ortanca değeri; 9 mm) göre daha ince izlendi (p <0.001) (Şekil-1). Benzer şekilde, EM kalınlığı 7 mm altında olan hastaların oranı KS grubunda daha fazlaydı (p=0.012). Fakat her iki tedavi grubunda da, nispeten ince EM'li bu hastalardaki gebelik oranları 7 mm ve üstünde EM'ye sahip olan hastalara göre istatistiksel olarak benzerdi (p=0.773) (Tablo-2).



**Şekil-1.** Boksör grafiği: r-FSH ve KS ile ovülasyon indüksiyonu yapılan gruplarda hCG günü ölçülen EM kalınlıklarının karşılaştırması.

Açıklanamayan infertilite tanısı almış olan hastaların oranı r-FSH grubunda istatistiksel olarak daha fazla iken (p<0.05), diğer infertilite tanılarının oranları her iki grupta benzerdi (p>0.05) (Tablo-3). Her iki çalışma grubu arasında semen volümü, konsantrasyonu, motilite oranı, TMSS ve TSS yönünden fark izlenmedi (p>0.05). Yine aynı şekilde çalışma grupları yaş, VKİ, infertilite süreleri ve tedavi edilen siklus ortalamaları yönünden benzerdi (p>0.05) (Tablo-1).

### Tartışma

Bu retrospektif çalışmanın sonuçları, İÜİ yapılan hastalarda Oİ için en sık kullanılan iki ajan olan r-FSH ve KS gruplarında pozitif gebelik testi oranlarının sırasıyla %17.1 ve %10.5 olduğunu gösterdi. İki tedavi grubunda gebelik oranları açısından istatistiksel fark saptanmadı. Bununla birlikte, hCG günü ölçülen EM kalınlığı r-FSH grubunda daha fazla iken, her iki tedavi grubunda 7 mm üstü ve altındaki EM kalınlıklarında gebelik oranları açısından fark izlenmedi.

Yukarıdaki sonuçları diğer yayınlanmış çalışmaların sonuçlarını detaylı olarak karşılaştırmak oldukça zordur. Çünkü çalışmalar arasında hasta seçimi, ovarian stimülasyon protokolü, kullanılan sonuç ölçütleri ve İÜİ için endikasyonlar gibi birçok faktör farklılık göstermektedir.

Bununla birlikte, literatürdeki çalışmalarda İÜİ sikluslarındaki FSH ve KS ile yapılan Oİ'deki gebelik oranları halen tartışmalıdır. Çalışmamızda bu iki protokol arasında gebelik oranları yönünden fark bulunmamıştır. Benzer şekilde, Berker ve ark. (13) yaptıkları açıklanamayan infertilite ve erkek subfertilitesi tanısı olan 189 çifti içeren ve İÜİ sikluslarında KS ve r-FSH'ı karşılaştıran prospektif çalışmalarında, KS ve r-FSH

gruplarında siklus başına devam eden gebelik oranlarını sırasıyla %9,6 ve %15,6 olarak bulmuşlardır (p=0,31). Yazarlar, İÜİ için yapılan over stimülasyonunda her iki ajanın gebelik oranlarının istatistiksel olarak benzer olmasına rağmen, r-FSH'daki göreceli yüksek gebelik oranlarının klinik olarak anlamlı bir eğilimde olabileceğini ve bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmadaki tedavi gruplarındaki gebelik oranları bizim sonuçlarımıza benzese de, bu çalışmada bizim sonuçlarımızdan farklı olarak daha güvenilir bir parametre olan devam eden gebelik oranları verilmiştir ve çalışmamızın içerdiği tanı gruplarından sadece ikisini içermektedir. Çalışmanın prospektif yapılmış olması diğer bir farklılıktır. Dankert ve ark. (6) yaptığı diğer bir benzer prospektif çalışmada, İÜİ sikluslarında KS ve r-FSH tedavi gruplarında siklus başına canlı doğum oranları sırasıyla %10.0 ve %8.7'dir. Buna karşın, Balasch ve ark. (4) yaptığı prospektif bir çalışmada, İÜİ sikluslarında KS ve FSH karşılaştırılmış ve siklus başına gebelik oranları KS grubunda (%4), FSH grubuna (%13) göre daha düşük bulunmuştur (p=0.02).

İÜİ uygulanan bazı çalışmalarda FSH yerine diğer bir gonadotropin olan human menopozal gonadotropin (hMG) kullanılmıştır. hMG ile yapılan indüksiyonlar KS ile karşılaştırıldığında yine değişik sonuçlar elde edilmiştir. İÜİ sikluslarında KS ve hMG'yi karşılaştıran randomize prospektif bir çalışmada (7), fekundite oranı KS ve hMG grupları için sırasıyla %14.4 ve %7.1'dür. Araştırmacılar bu iki oran arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığını (p=0,24) ve hMG yerine KS'nin tercih edilebileceğini rapor etmişlerdir. Başka bir karşılaştırmada (5), İÜİ sikluslarında hMG ile yapılan foliküler stimülasyonlarda KS grubuna göre daha yüksek gebelik oranları bulunmuştur (%19 vs %4).

İÜİ sikluslarında hangi ajanın daha etkin olduğu konusunda yapılan iki ayrı meta-analizin (14, 15) sonuçları tartışmalıdır. Birinci meta-analiz, 2004 yılında Costello ve ark. (14) tarafından yapılmıştır ve 3 çalışma içermektedir. Bu meta-analizde, gonadotropin+İÜİ sikluslarında gebelik oranlarının, KS+İÜİ sikluslarına göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu rapor edilmiştir (p=0.005 ve Odds oranı=2.9; %95 güven aralığı=1.3-6.2). Buna karşın, *Cochrane* veritabanında yayınlanan Cantineau ve ark. (15), eş spermi ile yapılan İÜİ sikluslarında KS ve gonadotropinleri karşılaştıran meta-analizde, antiöstrojen ve gonadotropinlerin İÜİ sonuçlarını karşılaştırdıkları bölümde, dahil edilen 7 çalışma dikkate alındığında, gebelik oranlarının gonadotropin grubunda daha yüksek olduğunu, ancak heterojenite yaratan Mattoras ve ark.'nın (16) çalışması analiz dışında bırakıldığında, gruplar arasında gebelik oranlarının istatistiksel olarak benzer hale geldiğini; benzer bir biçimde, uygulanan protokolün diğerlerinden

farklı olması nedeniyle Ecochard ve ark. (7)'nin çalışması analiz dışında bırakıldığında ise, gebelik oranlarının gonadotropin grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığını belirtmişlerdir. Bu nedenle literatürdeki veriler ışığında, İÜİ sikluslarında hangi ajanın daha etkin olduğu konusunda, net bir sonuca varmak mümkün değildir.

Çalışmamızda yapılan bütün inseminasyonlarda eş spermi kullanılmıştır ve tedavi grupları arasında gebelik oranları yönünden fark bulunmamıştır. Fakat donör spermle yapılan inseminasyonlarda FSH ile gebelik oranı daha yüksek bulunmuştur. Donör spermle İÜİ yapılan bir çalışmada (16), KS ve üriner FSH karşılaştırılmış ve KS grubunda siklus başına gebelik oranı FSH grubuna göre %60 daha düşük bulunmuş (%14.4 vs %6.1, p=0.04). Bu çalışmada bizim uyguladığımız protokolden farklı olarak KS sikluslarında folikül takibi yapılmadan fiks stimülasyon protokolü uygulanmıştır ve gebelik oranı olarak pozitif gebelik kesesi oranı verilmiştir. Çalışmada belirtilen KS sikluslarındaki bu düşük gebelik oranı yukarıdaki farklılıklara bağlı olabileceği gibi çalışmaya alınan çiftlerin tanılarının farklı oranlarda olması ile de açıklanabilir.

İÜİ sikluslarında hCG günü EM kalınlığının gebelik oranlarını etkileyip etkilemediği konusunda farklı çalışmalarda farklı görüşler bildirilmiştir. Sonuçlarımızda 7 mm altında ve üstündeki EM kalınlıklarında gebelik oranları (sırasıyla %11.4 ve %15.4) yönünden fark olmadığı bulundu (p=0.571). Benzer şekilde, KS ile yapılan İÜİ sikluslarındaki hCG günü ölçülen EM kalınlığını inceleyen bir çalışmada (11) gebe kalan ve kalmayan gruplar arasındaki EM kalınlığının farklı olmadığı (sırasıyla 7.6±0.3 mm ve 7.6±0.2 mm; p=0.7) bulunmuştur. Yazarlar sonuç olarak, KS ile ovülasyon indüksiyonu yapılan İÜİ sikluslarında EM kalınlığının gebeliği tahmin etmede yeterli olmadığını rapor etmişlerdir. OI için KS ve hMG kullanılan başka bir çalışmada (10) yukarıdaki sonuçlara benzer olarak EM kalınlığı gebelik oluşun ve oluşmayan gruplarda benzer bulunmuştur (EM sırasıyla 12.1±2.6 mm ve 11.0±2.9 mm; p>0.05). Bu çalışmaların sonuçlarına karşın, 2007 yapılan bir çalışmada (9) KS+İÜİ yapılan hastalarda hCG günü EM kalınlığı ölçülmüş ve gebelik oluşun grupta gebelik oluşmayan gruba göre anlamlı olarak daha kalın EM saptanmıştır (EM sırasıyla 10.1±3.0 mm ve 7.7±3.5 mm). Çalışmada sonuç olarak, ovülasyon indüksiyonu esnasında folikül takibi ile birlikte endometrial gelişime de dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak, İÜİ yapılan çiftlerin tanı grupları karşılaştırıldığında açıklanamayan infertilite tanısı r-FSH grubunda daha fazla görülmüştür. Bu farklılık gebelik oranlarını etkilemiş olabilir. Bununla

birlikte, sonuç ölçütü olarak eve canlı bebek götürme oranı veya kümülatif gebelik oranları yerine pozitif gebelik testi oranı verilmesi çalışmamızın diğer kısıtlılığıdır.

IUI sikluslarında gonadotropinler veya KS ile yapılan indüksiyonlarda gebelik oranları halen tam olarak net değildir. Yine aynı şekilde bu iki ajanla yapılan ovülasyon indüksiyonunda hCG günü ölçülen EM kalınlıklarının gebelik oranlarını ne derecede etkilediği net olarak bilinmemektedir. Klinikte daha yüksek gebelik oranları elde etmek için, bu iki hususta daha geniş prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## Sonuç

Bu çalışmada, KS ile yapılan indüksiyonlarda hCG günü EM kalınlığı r-FSH grubuna göre daha ince izlenmekle birlikte, EM kalınlığı 7 mm altında olan hastalarda gebelik oranlarının değişmediği görüldü. IUI yapılan hastalarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılan r-FSH ve KS'nin gebelik oranları benzer olduğundan, bu hastalarda daha ucuz ve enjeksiyon gerektirmeyen KS tedavisi r-FSH'a karşı etkin bir alternatif olabilir. Ovülasyon indüksiyonunda en etkin tedavinin belirlenmesi için halen geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Cohlen BJ. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gynecol Obstet Invest* 2005;59(1):3-13.
2. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355(9197):13-8.
3. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001838.
4. Balasch J, Ballezá JL, Pimentel C, Creus M, Fábregues F, Vanrell JA. Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intra-uterine insemination cycles. *Hum Reprod* 1994;9(10):1863-6.
5. Karlström PO, Bergh T, Lundkvist O. A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menopausal gonadotropin or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1993;59(3):554-9.
6. Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, Hamilton CJ, Pasker-de Jong PC, Straatman H, van Dop PA. 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(3):792-7.
7. Ecochard R, Mathieu C, Royere D, Blache G, Rabilloud M, Czyba JC. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000;73(1):90-3.
8. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril* 2000;73(1):106-13.
9. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2007;88(2):432-7.
10. 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(3):195-200.
11. Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, et al. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2004;8(1):115-8.
12. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction, 4<sup>th</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press;1999.
13. Berker B, Kahraman K, Taskin S, Sukur YE, Sonmez M, Atabekoglu CS. Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination: A randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(6):1561-6.
14. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44(2):93-102.
15. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005356.
16. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramón O, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum Reprod* 2002;17(8):2107-11.