

Kontrollü Ovulasyon İndüksiyonu ve İntrauterin İnseminasyon Tedavisi Alan İnfertil Hastalarda Gebelik Oranlarını Etkileyen Faktörler

Prognostic Factors on Pregnancy Rates in Infertile Patients Undergoing Controlled Ovarian Stimulation and Intrauterine Insemination

Sinan ERDOĞAN*, Ebru ÇÖĞENDEZ**, Meryem EKEN**, Betül KEYİF***, Burcu ERDOĞAN*, Erdal KAYA****

* Muş Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

** Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**** Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda kontrollü ovaryen stimülasyon (KOH)-intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanan hastalarda başarıyı etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve böylece KOH-IUI için uygun hasta seçim kriterlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011-Kasım 2011 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Polikliniği'ne başvuran; çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan toplam 328 çifte uygulanan 596 siklus retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik gebelik tanısı IUI sonrası 14. gün β hCG'si pozitif olan hastalarda transvajinal ultrasonografide gestasyonel kese izlendiğinde konuldu. Bulgular klinik gebelik (+) ve klinik gebelik (-) olan grupların verileri değerlendirilerek karşılaştırıldı

Bulgular: Tedavi sonrası toplam 65 gebelik elde edildi. Gebelik oranı siklus başına %10,9 çift başına ise %19,8 olarak izlendi. Kontrollü ovaryen stimülasyon ve intrauterin inseminasyon sikluslarında en yüksek gebelik oranları; 30 yaş altında, hCG günü endometriyal kalınlık >8 mm, infertilite süresi \leq 3 yıl, antral folikül sayısı >4, 16 mm üzerinde preovulatuvar folikül sayısı \geq 2 total motil sperm sayısı >20 milyon/ml olan çiftlerde elde edildi

Sonuç: KOH-IUI uygulanan hastalarda; infertilite süresi, antral folikül sayısı, 16 mm üzeri preovulatuvar folikül sayısı, total motil sperm sayısı gebelik oranını etkileyen en önemli faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: kontrollü ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon, infertilite

SUMMARY

Objective: The aim of this study is to determine the factors affecting pregnancy rates in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH)-intrauterine insemination (IUI) and criteria of patient selection for COH/IUI.

Material and Method: 328 couples who underwent 596 IUI cycles and admitted to Zeynep Kamil Training and Research Hospital infertility clinic between January 2011 - November 2011 who had complied with inclusion criteria were evaluated retrospectively. Pregnancy diagnosis was made clinically on 14th day of IUI for patients with positive B-HcG after observing gestational sac in the ultrasound scans. The results of clinical pregnancy (+) and clinical pregnancy (-) groups were compared.

Results: After treatment sixty-five patients became pregnant. The pregnancy rates were 10.9% per cycle and 19.8% per couple. Compared with non-pregnant cycles, pregnant women were younger (<30 years). In patient with thicker endometrium (> 8 mm) on HCG day, infertility period of \leq 3 years, antral follicle count of >4, preovulatory follicle count of \geq 2 and number of follicles greater than 16 mm in diameter and male partners with total motile sperm count of >20 million/ml had significantly higher pregnancy rates. Duration of infertility was significantly shorter for pregnant cycles. The sperm concentration and number of motile spermatozoa were also significantly increased in pregnant cycles. Data were compared between pregnant, and nonpregnant groups

Conclusion: Duration of infertility and number of follicles greater than 16 mm in diameter, total motile sperm count had the maximum power to predict pregnancy following ovarian stimulation and intrauterine insemination

Key words: controlled ovarian stimulation, intrauterine insemination, infertility

Alındığı tarih: 24.07.2014

Kabul tarihi: 11.11.2014

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Meryem Eken, Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Op. Dr. Burhanettin Üstünel Cad. No: 10 Üsküdar İstanbul

e-posta: meryemkurek@yahoo.com

GİRİŞ

İnfertilite, düzenli cinsel ilişki (haftada ≥ 2) varlığına ve herhangi bir gebeliği koruyucu yöntem uygulanmamasına rağmen, 12 ay içinde gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır ⁽¹⁾.

Üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %10-15'i infertilite sorunu yaşamaktadırlar. İnfertilite etiyojisinde %30-40 erkek faktör, %40-50 kadın faktör, %20-25'inde her iki faktör birden rol oynamaktadır ⁽²⁾. Mevcut standart tanı metotları uygulanmasına rağmen, olguların %10-15'inde infertilite nedeni bulunamamaktadır ve açıklanamayan infertilite olarak kabul edilmektedir ⁽²⁾. Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesiyle beraber, infertilite tedavisinde başarı oranları artmaya başlamıştır. Tedavi yöntemleri arasında ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon (IUI) infertilite tedavisinin temelini oluşturmaktadır. IUI diğer yardımcı üreme tekniklerine göre ucuz, kolay uygulanabilir ve daha az invazif olması nedeniyle en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. IUI başarısının artırılması için tedavi öncesi çiftlerin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. IUI başarısını etkileyen faktörler önceden bilinmeli ve tedavi planlamasında bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızın amacı; kontrollü ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda gebelik oranlarını etkileyen faktörleri değerlendirmek ve bu değerlendirme sonucuna göre uygun hasta seçim kriterlerini düzenlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2011 - Kasım 2011 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Polikliniğine başvuran çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan toplam 328 çifte uygulanan 596 IUI siklusunun sonuçları retrospektif olarak analiz edildi. Çalışmamız hastanemiz Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. İnfertilite polikliniğine başvuran her hastanın değerlendirilmesinde; ayrıntılı anamnez; yaş, infertilite süresi, ilave medikal faktörler, koitus alışkanlıkları, geçirilmiş hastalıklar ve operasyonlar, alkol sigara gibi alışkanlıklar sorgulandı. Tüm hastalardan servikal smear ve servikal kültür alındı, ayrıntılı fizik muayene ve jinekolojik muayene, bazal transvajinal ultrasonografi (TVUSG), histerosalpin-

gografi (HSG) yapıldı. En az 1 yıllık düzenli cinsel ilişkiye rağmen, gebe kalamayan ve çocuk istemi olan, HSG'de en az bir tuba vizualize edilen, nedeni açıklanamayan infertil, hafif-orta erkek faktörü (hafif-orta derece oligoastenoteratozoospermi) olan, sekonder infertil, ovuluar disfonksiyon, bazal FSH < 15 ve E2 değeri ≤ 80 pg/ml ve vücut kitle indeksi < 30 olan hastalar çalışmaya dâhil edilirken, infertilite süresi < 1 yıl HSG de bilateral tubal okluzyon, bazal FSH > 15 , E2 değeri > 80 pg/ml, ek endokrin hastalık (Cushing, diyabet, troid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, androjen sentezleyen tümör, 21-hidroksilaz enzim defekti gibi) şiddetli erkek faktörü, TVUSG'de ovarian kitlesi olan hastalar (solidistik), ek sistemik hastalık vücut kitle indeksi ≥ 30 olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm erkekler üroloji muayenesinden geçirildi ve farklı zamanlarda en az 2 kez spermogram bakıldı. IUI uygulanacak tüm hastalara menstruel siklusun 3. günü TVUSG yapılarak Klomifen sitrat (Clomen®; Koçak Farma / Türkiye, Serophene®, Merck Serono/ İtalya) veya rekombinant FSH (GonalF®; Merck Serono / İtalya, Puregon®; Merck-Sharp&Dohme/ Australia) ile ovulasyon indüksiyonu başlandı. Klomifen sitrat tedavisi başarısız olan veya başarısızlık öyküsü olan hastalara ve WHO Grup 1 hastalara gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu başlandı. Tedavi dozları daha önce tedavi alan hastalarda önceki tedaviye yanıtı göre başlandı. Bunun dışında klomifen sitrat 50 mg/gün, gonadotropinler 75 IU dozunda tedaviye başlandı. Yanıt yetersiz görüldüğünde gonadotropin dozları yine düzenlendi. Hastanın overleri ve endometriumu TVUSG ile değerlendirildi (Folikülometri). On sekiz mm üstü folikül oluştuğunda ovarian hiperstimulasyon ve çoğul gebelik riski yok ise 10.000 IU HCG (Pregnyl®; Organon/Hollanda) intramusküler veya 250µg rekombinant hCG (Ovitrelle®; Merck-Serono/İtalya) subkütan enjeksiyon yapıldı. HCG dozundan 36 saat sonra IUI işlemi gerçekleştirildi.

IUI işleminde vulva vajen serum fizyolojik ile yıkanıldıktan sonra hazırlanmış sperm (ortalama 0,5 ml olacak şekilde) yumuşak inseminasyon kateteri (AINSEBLUE-R RI. MOS. ITALYA) kullanılarak yavaşça intrauterin kaviteye enjekte edildi. IUI sonrası hastalar 15 dk. sırtüstü pozisyonda dinlendirildi ve bütün hastalara luteal faz desteği olarak vajinal

progesteron (Crinone vag jel; Merck-Serono/ İtalya) verildi.

IUI sonrası başarı kriteri klinik gebelik olarak alınmıştır. Klinik gebelik tanısı IUI sonrası 14. gün β hCG'si pozitif olan hastalarda intrauterin gestasyonel kesenin görülmesiyle konmuştur. Bulgular klinik gebelik elde edilen ve klinik gebelik elde edilemeyen grupların verileri değerlendirilerek karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans, oran değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Oransal verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzeylerinin araştırılmasında lojistik regresyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 20,0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Olguların yaşları 19-47 arasında değişmekte yaş orta-

laması 28.7 ± 5.3 'tür. Çift başına siklus 1 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalama siklus sayısı 1.6 ± 0.8 'dir. Hasta başına başarı oranı %19,8 siklus başına başarı oranı %10,9 bulunmuştur.

Hasta gruplarının demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

İnfertilite süresi ≤ 3 yıl hastalarda gebelik oluşma oranı infertilite süresi 3 yıldan büyük hastalara göre anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Grup A (gebelik olan) ve Grup B'de (gebelik olmayan) bazal FSH ortalamaları anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı değildi. ≤ 10 IU/L FSH değeri olan hastalarda gebelik oluşma oranı bazal FSH değeri >10 IU/L olan hastalara göre anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 2).

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ajanlar açısından iki grup arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık yoktur (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

	Gebelik(+) (Grup A) Ort. \pm StDs / %(n)	Gebelik(-) (Grup B) Ort. \pm StDs / %(n)	P değeri**
Yaş (Ortalama)	26.4 \pm 4.33	28.55 \pm 5.16	0.002
Yaş			
≤ 30	%14.2 (n=51)	%85.7 (n=307)	0.001
> 30	%5.9 (n=14)	%94.1 (n=224)	
Erkek yaşı (Ortalama)	31.00 \pm 6.58	31.77 \pm 5.40	0.293
Menstruasyon			
Düzensiz	%11.9 (n=26)	%88.1 (n=221)	0.544
Düzenli	%10.3 (n=39)	%89.7 (n=339)	
Sigara kullanımı			
Yok	%10.8 (n=52)	%89.2 (n=429)	0.879
Var	%11.3 (n=13)	%88.7 (n=102)	
Siklus sayısı			
1. siklus	%11.6 (n=38)	%88.4 (n=290)	0.839
2. siklus	%10.0 (n=19)	%90.0 (n=171)	
3. siklus	%10.6 (n=7)	%89.4 (n=59)	
4. siklus	%9.1 (n=1)	%90.9 (n=10)	
5. siklus	%0.0 (n=0)	%100.0 (n=1)	
FSH			
≤ 10	%11.7 (n=64)	%88.3 (n=482)	0.004
> 10	%2.0 (n=1)	%98.0 (n=49)	
FSH (Ortalama)	6.65 \pm 1.59	7.12 \pm 3.56	0.385

ki-kare test- Mann-Whitney U Test ** $p < 0.05$

Tablo 2. Klinik gebelik durumuna göre değerlendirmeler.

	Gebelik (+) Ort.±Sts-%(n)	Gebelik (-) Ort.±Sts-%(n)	P değeri**
HCG günü end. kalınlık (mm)			
≤ 8	%3,7 (n=10)	%96,3 (n=257)	0.000
>8	%16,7 (n=55)	%83,3 (n=274)	
Antral follikül sayısı			
0-4	%4,3 (n=11)	%95,7 (n=246)	0.000
4-6	%14,7 (n=21)	%85,3 (n=122)	
6-10	%17,6 (n=9)	%82,4 (n=42)	
>10	%16,6 (n=24)	%83,4 (n=121)	
>16 mm follikül			
1	%3,6 (n=13)	%96,4 (n=352)	0.000
2	%22,3 (n=44)	%77,7 (n=153)	
3	%23,5 (n=8)	%76,5 (n=26)	
Kullanılan ajan			
Klomifen sitrat	%13,7 (n=31)	%86,3 (n=196)	0.091
r- FSH	%9,2 (n=34)	%90,8 (n=335)	

ki-kare test, Mann-Whitney U Test ++p<0.05

Endometriyal kalınlık değeri ≤8 olan hastalarda gebelik oluşma oranı endometriyal kalınlığı > 8 mm olan hastalara göre anlamlı (p<0.05) olarak daha düşüktü (Tablo 2).

Antral folikül sayısı 6-10 ve üstü olanların gebelik oranı antral folikül sayısı 0-4 olanlarda daha yüksekti (p<0.05). Gebelik oluşup oluşmamasına göre 16 mm üzeri folikül sayı dağılımları anlamlı (p<0.05) olarak farklıydı. On altı mm üzeri folikül sayısı 2 ve üstü olanların gebelik oranı 16 mm üzeri folikül sayısı 1 olanlarda daha yüksekti (Tablo 2).

Total motil sperm sayısı (TMSS) >20 milyon olan hastalarda gebelik oluşma oranı TMSS 20 milyon ve daha az olan hastalara göre anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti (Tablo 3).

Grup A ve Grup B'nin sperm morfoloji (Kruger strict) değerleri ve dağılımları (≤ 4/5-13 / 14 ≤) anlamlı (p >0.05) olarak farklı değildi (Tablo 3).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; Hcg günü endometriyal kalınlığı ≥8 olanlarda gebelik oranının 3.4 kat arttığı izlendi. İnfertilite süresi ≤3 yıl olan hastaların gebe kalma olasılığı infertilite süresi 3 yıldan fazla olan hastalara göre 3.1 kat daha fazlaydı. Antral folikül sayısı ≥ 4 olan hastaların gebe kalma olasılığı antral folikül sayısı <4 olan hastalara göre 2,4 kat daha fazlaydı. 16 mm üzeri folikül sayısı ≥2

Tablo 3. Sperm parametrelerine göre gebelik oranları.

	Gebelik (+) Ort.± Sts-%(n)	Gebelik (-) Ort.± Sts-%(n)	P*
TMSS (ortalama)	63.80±48.22	43.23±38.10	0.000
TMSS (milyon/ml)			
≤10	%4,6 (n=3)	%95,4 (n=62)	0.000
10-20	%4,0 (n=6)	%96 (n=143)	
>20	%14,7 (n=56)	%85,3 (n=326)	
Sperm morfoloji			
≤4	%0,0 (n=0)	%100 (n=1)	0.801
5-13	%8,1 (n=3)	%91,9 (n=34)	
≥14	%11,1 (n=62)	%88,9 (n=496)	
Sperm konsantrasyonu (milyon/ml)	69.58±41.63	56.92±41.95	0.007

ki-kare test, Mann-Whitney U Test, *p<0.05, TMSS: Total Motil Sperm Sayısı

olan hastaların gebe kalma olasılığı 16 mm üzeri folikül sayısı = 1 olan hastalara göre 5,2 kat daha fazlaydı. TMSS > 20 milyon olan hastaların gebe kalma olasılığı TMSS ≤ 20 milyon hastalara göre 1,4 kat daha fazlaydı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş ≤ 30 olan hasta grubu > 30 olan gruba göre gebelik oranını arttırdığı izlenmesine rağmen, çok değişkenli regresyon analizine giremedi (Tablo 4). Çok değişkenli analizde modele βhCG günü endometriyal kalınlık, infertilite süresi, antral folikül sayısı, 16 mm üzeri folikül sayısı, total sperm sayısı ile anlamlı model kurulmuştur. Model ile tedavi sonrası gebe olma olasılığı %99,4 oranında gebe olmama oranı %21,5 oranında doğru tahmin edilmektedir. Tüm olguların %90,9'u doğru tahmin edilmiştir.

Tablo 4. Gebelik oranlarını etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi.

Çok değişkenli regresyon analizi	OR	En Düşük	En Yüksek	P*
HCG günü end. kalınlık	3,452	1,637	7,278	0,001
İnfertilite süresi (yıl)	3,144	1,705	5,799	0,000
Antral follikül sayısı	2,490	1,197	5,178	0,015
16 mm üzeri follikül sayısı	5,252	2,676	10,308	0,000
TMSS	1,437	1,107	1,866	0,006
Sabit				0,000

Logistik Regresyon Analizi *p<0.05

TARTIŞMA

Bu çalışmada KOH- İÜİ uygulanan hastalarda gebe-

lik oranlarını etkileyen faktörleri değerlendirmek ve bu değerlendirme sonucuna göre uygun hasta seçimi kriterlerini düzenlemek amaçlanmıştır. Çalışmada 328 çift üzerine 596 siklus uygulanmış ve çift başına %19,8 siklus başına %10,9 başarı elde edilmiştir.

Çalışmamızda hasta başına ortalama 1.6 ± 0.8 siklus düşmüştür. Yalnızca 1 hastaya 5. siklus uygulanmış hastaların büyük kısmı 1. ve 2. siklustan sonra tedaviye devam etmemiş, ara vermiş veya IVF tedavisine yönlendirilmiştir. KOH-IUI tedavisinin kaç siklus ile sınırlandırılması ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde elde edilen sonuçlar ve genel kabul gören görüş 3-4 siklus sonrası hastaların IVF'e yönlendirilmesi lehinedir. Nuojua-Huttunen ve ark. (3) 811 sikluslu çalışmasında en yüksek gebelik oranı hastaların ilk sikluslarında %18 oranında ve tüm gebeliklerin %97'si de ilk dört siklusta elde edilmiştir. Aboulghar ve ark. (4) açıklanamayan infertilite nedeni ile IUI uygulanan 1112 siklusta, kümülatif gebelik oranını ilk üç siklus sonunda %39,2, altı siklus sonunda %48,5 olarak bulmuşlardır. Üçüncü IUI siklusu sonrasında siklus başına gebelik oranını %9,3 bulup, buna karşın IVF tercih edilirse bu oranın %36,6 olacağını, dolayısıyla maliyet ve etkinlik açısından IUI tedavisinin üç siklusla sınırlandırılmasının uygun olacağını belirtmişlerdir. Çalışmamızda sikluslar arasında gebelik başarı oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Elde edilen gebeliklerin %58,4 gibi büyük bir kısmı ilk siklusta elde edilmiştir.

Kadınlarda yaş ilerledikçe folikül sayısı azalmakta, oosit kalitesi düşmekte ve bu durum ovulasyon indüksiyonlarına zayıf yanıt verilmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda gebelik oluşan hastaların yaşları gebelik oluşmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu. ≤ 30 yaş hastalarda gebelik oluşma oranı 30 yaş üstü hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti, 30 yaş altı gebelik oranı %14,2 iken, 30 yaş üstü %5,9 bulunmuştur. Literatüre baktığımızda Ghosh ve ark. (5) benzer çalışmalarında, kadın yaşı ve IUI başarısını vurgulamışlardır. Bunlara karşın literatürde yapılan çalışmalarda kadın yaşıyla gebelik oranları arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (6-8). Birçok klinisyen; hastaların yaşı arttıkça hastalarını başarı şansının IUI'dan daha yüksek olduğunu düşündükleri IVF'e yönlendirmekte, ancak bunun için elde edilmiş kesin veriler yoktur.

Çalışmamızda gebelik oluşan hastaların infertilite süresi gebelik olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü. İnfertilite süresi ≤ 3 yıl hastalarda gebelik oluşma oranı infertilite süresi 3 yıldan fazla olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. İnfertilite süresi ≤ 3 yıl olan hastaların gebe kalma olasılığı bu süre > 3 yıl olan hastalara göre 3,6 kat daha fazlaydı. Merviel ve ark. (9) yaptıkları çalışmalarda infertilite süreleri ve IUI sikluslarında başarı oranı arasında bir ilişki saptamamışlardır. Literatüre bakıldığında genel kanı infertilite süresi ne kadar uzun ise hastalarda IUI başarı şansının azaldığı ve hastaların IVF'e yönlendirilmesi gerekliliğidir. Ancak bu süre ile ilgili bir uzlaşma yoktur.

Literatüre baktığımızda endometriyal kalınlık ve IUI başarısı karşılaştıran birçok çalışma farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Esmailzadeh ve ark. (10) yaptığı çalışmada, gebelik elde edilenlerin hCG günü ölçülen ortalama endometriyal kalınlığı 10.1 mm bulunurken, gebelik elde edilemeyen olgularda ortalama endometriyal kalınlık 7.7 mm bulunmuştur. Benzer çalışmalarda, endometriyal kalınlık ile IUI başarısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve endometriyal kalınlık arttıkça gebelik oranlarının arttığını bildirmişlerdir (11,12). Buna karşılık hCG günü endometriyal kalınlık ile gebelik başarısı arasında bir korelasyon olmadığını savunan çalışmalar mevcuttur (13,14).

Çalışmamızda gebelik oluşan hastaların hCG günü endometriyal kalınlık değerleri gebelik olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. HCG günü endometriyal kalınlığı ≤ 8 mm olan hastalarda gebelik oluşma oranı anlamlı olarak daha düşüktü.

Bir kadının fertilité potansiyelini değerlendirmede, overlerdeki mevcut folikül sayısının bilinmesi çok önemlidir. TVUSG ile izlenebilen antral foliküllerin sayısı ile histolojik kesitlerde izlenen foliküllerin sayısı arasında önemli korelasyon mevcuttur (15). Brancsi ve ark. (16) çalışmalarında antral folikül sayısının düşük over yanıtını öngörmeye en iyi tek ölçüm olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada antral folikül sayısı tek başına düşük yanıt verecek hastaları belirlemede en iyi parametre olarak bulunmuştur. Bundan sonra gelen en iyi parametre ise FSH olup, iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Frattarelli ve ark. (17) 278 infertil hasta-

nın verilerini retrospektif olarak incelemiş ve ≤ 10 antral folikül sayısının artmış siklus iptal oranları ile birlikte olduğunu görmüşlerdir. Çalışmamızda antral folikül sayısına göre (0-4, 4-6, 6-10 ve 10 üzeri) hastaları gruplandırdık. Gebelik oluşup oluşmamasına göre antral folikül sayı dağılımları anlamlı olarak farklıydı. Antral folikül sayısı 6-10 ve üstü olanların gebelik oranı antral folikül sayısı 0-4 olanlara göre daha yüksekti.

Birçok araştırmacı IUI sonrası gebelik oranları ile preovulatar folikül sayısı arasında lineer bir ilişki olduğunu defalarca göstermiştir. Stone ve ark. ⁽¹⁸⁾ 9963 siklusta yaptıkları çalışmada, bir folikül için %7,6 iki folikül için %10,1 üç folikül için %8,6, dört folikül için %14 gebelik başarısı bulmuşlar ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmada çoğul gebelik ile preovulatar folikül sayısı arasında da lineer bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Belaisch-Allart ve ark. ⁽¹⁹⁾ 880 siklus ile yaptıkları çalışmada, her siklus için klinik gebelik oranlarını hesaplamışlar, bir veya iki folikül ile %13,8, en az üç folikül ile %19,6 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda da, folikül sayısı arttıkça gebelik oranlarının arttığı görülmektedir. On altı mm üzeri folikül sayısı iki ve üstü olanların gebelik oranı 16 mm üzeri folikül sayısı bir olanlara göre 5,2 kat yüksekti. Folikül sayısı bir olanlarda gebelik başarısı %3,6 folikül sayısı iki olanlarda %22,3 ve folikül sayısı üç ve üzeri olanlarda %23,5 bulunmuştur. Ancak, folikül sayısı üç ve üzerinde olan hastalarda ovaryan hiperstimülasyon sendromu riskine dikkat etmek gerekmektedir.

Çalışmamızda over rezervleri menstruel siklusun 3. günü bakılan TVUSG, FSH ve E2 değerleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, FSH değeri 10 IU/L, E2 değeri 80 pg/ml sınır değer olarak alınmıştır. Gebelik oluşan ve oluşmayan hastalarda bazal FSH ortalamaları anlamlı olarak farklı değildi. FSH değeri ≤ 10 IU/L olan hastalarda gebelik oluşma oranı FSH değeri >10 IU/L olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Gebelik oluşan hastaların bazal E2 ortalaması gebelik olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Gebelik oluşan ve oluşmayan hastalarda E2 değerinin 80 pg/dl'den büyük veya küçük olması anlamlı olarak farklı değildi. Literatüre baktığımızda Mullin ve ark. ⁽²⁰⁾ FSH ve E2 için sırasıyla 15 IU/L ve 80 pg/ml'yi eşik değer olarak alıp

yaptıkları çalışmada, FSH eşik değer üzerindeki olgularda %15,4 FSH eşik değer altındaki olgularda ise %23 gebelik elde etmişlerdir. Yine aynı çalışmada E2 eşik değerinin üstündeki olgularda %14,6 ve eşik değer altındaki olgularda %21,7 gebelik elde etmişlerdir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Çalışmamızda, KOH tedavisinde kullanılan klomifen sitrat ile rekombinant FSH (r-FSH)'da karşılaştırılmıştır. Klomifen sitrat kullanılan hastalar ile r-FSH kullanan hastaların analizinde klinik gebelik elde etme başarısı açısından farklılık tespit edilmedi. Burada dikkati çeken bir diğer noktaysa toplam 596 siklusun 227'sinde klomifen sitrat, 379'unda r-FSH kullanılmıştır. Biz bu oranları hastanemizin tersiyer merkez olması ve hastaların büyük bir kısmının hastanemize dışarıdan başarısız klomifen sitrat siklusları sonrası refere edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gebelik oluşan hastaların total motil sperm sayısı gebelik olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Gebelik oluşan ve oluşmayan sperm morfoloji değerleri (Kruger strict) ve dağılımları $\leq 4\%$ - $5-13\%$ - 14% olarak sınıflandırıldığında anlamlı olarak farklılık saptanmadı. Gebelik oluşan hastaların sperm konsantrasyonu gebelik oluşmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Literatüre baktığımızda Sakhel ve ark. ⁽²¹⁾ 1662 IUI siklusunu içeren çalışmalarında insemine edilen motil spermatozoanın gebelik başarısını etkileyen en önemli parametre olduğunu bildirmişlerdir. Wainer ve ark. ⁽²²⁾ analiz ettiği 5664 IUI siklusunda inseminasyon için 5 milyondan fazla motil sperm olduğu sürece, gebelik oranlarının teratospermi tarafından önemli derecede etkilenmeyeceğini bildirmişlerdir. Sperm parametreleri ile ilgili yapılan çalışmalarda klinisyenler arasında hala intrauterin inseminasyonda optimal gebelik oranlarının elde edilebileceği sperm parametrelerinin ne olduğu konusunda tam bir görüş birliği yoktur.

SONUÇ

İnfertilite tedavisinde KOH-IUI uygulanan hastalarda; infertilite süresi, antral folikül sayısı, 16 mm üzeri preovulatar folikül sayısı, total motil sperm sayısı gebelik oranını etkileyen en önemli faktörlerdir. Yine hastanın yaşı, hCG günü endometriyal kalınlık, sperm konsantrasyonu, gebelik oranlarını yüksek derecede

değiştirmektedir. Elde ettiğimiz bu bilgiler ile KOH-IUI uygulayacağımız hastaları daha iyi seçebilir tedavi başarısını öngörebilir ve tedavi rejimlerimizi ayarlayabiliriz. Yine gereksiz tedavilerden kaçınıp KOH-IUI siklusunda başarı şansının yüksek olabileceği hastaları önceden görüp daha yüksek maliyet ve morbiditeye neden olabilen IVF-ICSI rejimlerine yönlendirmeden tedavi edebiliriz.

KAYNAKLAR

1. **Moghissi KS, Wallach EE.** Unexplained infertility. *Fertil Steril* 1983;39(1):5-21.
2. **Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, et al.** Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod* 1994;9(12):2306-10
3. **Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H.** Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999;14(3):698-703. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/14.3.698>
4. **Aboulgar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C.** Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 2001;75(1):88-891. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01641-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01641-1)
5. **Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktafski-Wende J, Severino M.** Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80(2):328-35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00601-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00601-0)
6. **Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, et al.** Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;81(5):1308-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.062>
7. **Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, et al.** Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001;75(4):661-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01783-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01783-0)
8. **Haebe J, Martin J, Tekepety F, Tummon I, Shepherd K.** Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years. *Fertil Steril* 2002 ;78(1):29-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03168-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03168-0)
9. **Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, et al.** Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010;93(1):79-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.058>
10. **Esmailzadeh S, Faramarzi M.** Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2007;88(2):432-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.010>
11. **Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z.** Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10(4):919-22.
12. **Weissman A, Gotlieb L, Casper RF.** The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1999;71(1):147-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00413-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00413-0)
13. **De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, et al.** Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril* 2000;73(1):106-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00484-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00484-7)
14. **Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60505-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60505-6)
15. **Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohi J, Simon C, Bonilla-Musoles F.** Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998;70:671-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00268-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00268-4)
16. **Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, et al.** Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77:328-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02983-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02983-1)
17. **Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott RT.** Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000;74(3):512-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00708-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00708-1)
18. **Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP.** Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(6 Pt 1):1522-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70048-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70048-7)
19. **Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Plachot M.** Intrauterine insemination. *Contracept Fertil Sex* 1999; 27(9):614-9.
20. **Mullin CM, Trivax B, Baxter M, Virji N, Saketos M, et al.** Day 3 follicles stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2): Could these values be used as markers to predict pregnancy outcomes in women undergoing ovulation induction (OI) therapy with intrauterine insemination (OI) Cycles? *Fertility Sterility* 2005;84:162.
21. **Sakhel K, Schwark S, El-Mokadem, Baig S, Ashraf M, Abuzeid M.** Pregnancy outcome after intrauterine insemination in patients with ovulatory disorder. *Fertility and Sterility* 2005;84(1):S67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.160>
22. **Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, et al.** Influence of the number of motil spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2004;19(9): 2060-5. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh390>