

# Açıklanamayan İnfertilitede Gonadotropinler ile Ovulasyon İndüksiyonu ve İntrauterin İnseminasyonu Takiben Gebeliği Öngören Faktörler

## Predictive Factors for Pregnancy in Unexplained Infertility Following Ovulation Induction with Gonadotropins and Intrauterine Insemination

Nadiye KÖROĞLU\*, Gonca YETKİN YILDIRIM\*, Lale TÜRKGELDİ\*, İbrahim POLAT\*

\*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

### ÖZ

**Amaç:** Açıklanamayan infertilite olgularında gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu (OI) ile birlikte intrauterin inseminasyon (IUI) tedavisi ile siklus başına gebelik oranı %8,7-11,4'tür. Bu çalışmamızda gonadotropinlerle Oİ ve IUI tedavisi yapılan hastalarda gebelik elde edilen olgularla, gebelik elde edilemeyen olgular arasındaki klinik ve laboratuvar parametreleri açısından farklılıkları tespit etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Haziran 2010-Haziran 2015 yılları arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite bölümünde gonadotropin ile Oİ ve IUI yapılan 302 çiftin 582 siklusu retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 302 hastanın 582 siklusunda toplam 75 gebelik elde edildi. Toplam gebelik oranı hasta başına %24,8 ve siklus başına %12,8 idi. Değişkenler olarak kadın yaşı, erkek yaşı, VKİ, infertilite süresi, bazal FSH, hCG günü endometrial kalınlık, >15 mm folikül sayısı, total progresif motil sperm sayısı (TPMSS), IUI sonrası progesteron düzeyi ile gebelik elde edilmesi için univariate analiz yapıldığında yalnızca yıkama sonrası TPMSS ( $p=0,043$ ), >15 mm'den büyük folikül sayısı ve IUI Sonrası progesteron düzeyi ( $p=0,0001$ ) gebeliği etkileyen faktörler olarak bulundu.

**Tartışma ve Sonuç:** Açıklanamayan infertilitesi olan olgularda gebeliği etkileyen faktörler yıkama sonrası TPMSS>10 milyon ve IUI sonrası yüksek progesteron değerleridir. Hasta yaşının da gebeliği etkileyen önemli bir faktör olduğu gözönünde bulundurularak, açıklanamayan infertilitede hastaya en uygun empirik tedavi seçilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** gebeliği etkileyen faktörler, IUI, açıklanamayan infertilite, ovulasyon indüksiyonu

### ABSTRACT

**Objective:** Per cycle pregnancy rate is 8.7-11.4% for ovulation induction (OI) with gonadotropins and intrauterine insemination (IUI) in unexplained infertility. The aim of our study was to detect differences in clinical and laboratory parameters affecting positive pregnancy outcomes between fertile and infertile couples following ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination.

**Material and Method:** A total of 302 cases who had undergone a total of 582 ovulation induction cycles with gonadotropins and IUI in Infertility Department of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between June 2010 and June 2015 were analyzed retrospectively.

**Results:** Seventy-five of 302 patients became pregnant during administration of 582 OI and IUI cycles, for a clinical pregnancy rate/couple and clinical pregnancy rate/cycle, 12.8% and 24.8% respectively. Variables such as ages of female, and, male participants, body mass index (BMI), basal FSH, endometrial thickness at the day of hCG treatment, number of follicles of >15 mm, total progressive motile sperm counts (TPMSC), progesterone levels following IUI were assessed using univariate analysis, and postwash TPMSC ( $p=0,043$ ), number of follicles of >15 mm and progesterone levels following IUI ( $p=0,0001$ ) were found to be factors effective on pregnancy outcomes.

**Discussion and Conclusion:** TPMSC of >10 million/ml, and high midluteal progesterone levels following IUI were found to be statistically significant predictors of pregnancy in cases with unexplained infertility. Bearing in mind that the female age is also a major prognostic factor to predict pregnancy outcome, the most appropriate empiric treatment should be selected for couples with unexplained infertility.

**Keywords:** IUI, predictive factors, ovulation induction, unexplained infertility

Alındığı tarih: 24.03.2016

Kabul tarihi: 26.05.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Nadiye Köroğlu, Abdurrahman Nafiz Gürman Mah. Mete Sok. Simitaş 27/A D: 208 Merter Güngören 34303 İstanbul

e-posta: nadiye\_dugan@hotmail.com

## GİRİŞ

İnfertilite, çiftlerin %15'ini etkileyen önemli sağlık sorunlarından biridir ve 1 yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen, gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanır<sup>(1)</sup>. Açıklanamayan infertilite, temel infertilite değerlendirmesinden sonra tanımlanabilen bir etiolojinin olmadığı çiftlere konulan tanıdır. İnsidansı standart infertilite değerlendirilmesi uygulanmış bütün infertil çiftlerin % 10-15'i olarak tahmin edilmektedir. Standart değerlendirme ovulasyonun gösterilmesi, yeterli sperm üretimi ve histerosalpingografide uterin kavitenin normal olması ve tubal açıklığın gösterilmesidir. Buna karşın; en sofistike tanı testlerinde bile olası tüm anormallikleri ortaya koymak olası değildir.

Açıklanamayan infertilitede, infertiliteye neden olan altta yatan anormallik ortaya konulamadığından tedavi yaklaşımı tamamen ampiriktir. Tedaviler; bekle-gör yaklaşımı, oral veya enjektabl ilaçlarla ovulasyon indüksiyonu (Oİ), tek başına veya ovulasyon indüksiyonu ile kombine edilen intrauterin inseminasyon (IUI) ve in vitro fertilizasyondan (IVF) oluşmaktadır. Gonadotropinlerle Oİ ile birlikte IUI tedavisi ile siklus başına gebelik oranının %8,7-11,4 olduğu bildirilmiştir<sup>(2)</sup>.

Biz, bu çalışmada gonadotropinlerle Oİ ve IUI tedavisi yapılan hastalarda gebelik elde edilen olgularla, gebelik elde edilemeyen olgular arasındaki klinik ve laboratuvar parametreleri açısından farklılıkları tespit etmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Etik Kurul onayının alınmasını takiben, Haziran 2010-Haziran 2015 yılları arasında İnfertilite bölümünde gonadotropin ile Oİ ve IUI yapılan 302 hastanın 582 siklusu retrospektif olarak değerlendirilmeye alınmıştır. İnfertilite araştırmaları için 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası sperm analizi, adet 2. veya 3. günü yapılan hormonal analiz ve pelvik ultrasonografi, adet 7.-11. günleri arasında yapılan histerosalpingografi, 22.-24. günler arasında ovulasyonu değerlendirmek için yapılan mid-luteal progesteron, temel testler olarak alındı. Bu testlerinde herhangi bir anormallik saptanamayan hastalara açıklanamayan infertilite tanısı konuldu.

## Ovaryan Stimulasyon ve İntrauterin İnseminasyon

Ovulasyon indüksiyonu için rekombinan FSH (rFSH) preparatları (Gonal-F, Serono, Türkiye) kullanıldı. Tedaviye adet 2. veya 3. günü yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), hastaların hormonal profillerine ve USG'de antral folikül sayısına göre belirlenmek üzere 37,5-150 IU/gün arasında değişen dozlarla rFSH başlandı. Folikül büyüklüğüne göre monitörizasyon aralıkları belirlendi. Ovulasyonu tetiklemek için en az bir tane 17 mm ve üzerinde folikül bulunması kriter olarak alındı. Ovulasyonu tetiklemek için 250 mikrogram rekombinan hCG (Ovitrelle, Ares Serono, Türkiye) veya 10000 IU üriner hCG (Pregnyl flk, Organon, Türkiye) kullanıldı. hCG uygulandıktan 36 saat sonra inseminasyon yapıldı. Tüm hastalardan inseminasyon işlemi için idrara sıkışık olarak gelmeleri istendi. Semen örnekleri inseminasyon işleminden iki saat önce swim-up tekniği ile hazırlandı. Vulva ve vajen serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra, artifisiel inseminasyon kateteri (Wallace, Smith Medical International Ltd,UK) kullanılarak, transabdominal ultrasonografi eşliğinde yavaşça intrauterin kaviteye enjekte edildi. Hastalar işlemden sonra 10-15 dk. dinlendirildi. Sekiz yüz mg vajinal mikronize progesteron ile iki hafta boyunca luteal faz desteği yapıldı. Serum progesteron düzeyleri ovulasyonun tetiklenmesini takiben 8. günde ve bhCG düzeyi 12. günde ölçüldü. Klinik gebelik, pozitif gebelik testinden 2-3 hafta sonra transvajinal ultrasonografide fetal kalp atımının görülmesi olarak tanımlandı.

## İstatistiksel yöntem

Bu çalışmada, istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Belirlenen değişkenlerle klinik gebelik oranları arasındaki ilişkiyi belirlemek için univariate analiz yapıldı. Gebeliği etkileyen faktörleri belirlemek için "Logistik regresyon analizi" yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

## SONUÇLAR

Çift başına tedavi siklus ortalaması 1,92 idi. İnfertilite süresi 1 ile 15 yıl arasındaydı. Çalışmaya alınan 302 hastanın 582 siklusunda toplam 75 gebelik elde edildi. Toplam gebelik oranı hasta başına %24,8 ve siklus başına %12,8 idi. Çalışmaya alınan kadınların yaşı 20 ile 39 yaş arasında olup, ortalaması 29,4 idi ve VKİ 19,1 ile 30 arasında olup, ortalaması 24 idi. Gebe kalan ve gebe kalmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Değişkenler olarak kadın yaşı, erkek yaşı, VKİ, infertilite süresi, bazal FSH, hCG günü endometrial kalınlık, >15 mm folikül sayısı, total progresif motil sperm sayısı (TPMSS), IUI sonrası progesteron düzeyi ile gebelik elde edilmesi için univariate analiz yapıldığında yalnızca yıkama sonrası TPMSS (p=0,043), >15 mm’den büyük folikül sayısı ve IUI Sonrası progesteron düzeyi (p=0,0001) gebeliği etkileyen faktörler olarak bulundu. Gebelik (-) ve Gebelik

(+) gruplarının VKİ, kadın ve erkek yaşı, endometrial kalınlık, dominant folikül büyüklüğü, infertilite süresi, başlangıç TPMSS, Primer/Sekonder infertilite durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Gebelik oranlarını etkileyen faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Yıkama sonrası TPMSS’nin 10-20 milyon olması ve IUI sonrası yüksek midluteal progesteron düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede gebeliği öngören faktörler olarak bulundu (Tablo 2).

**Tablo 2. Multivariate analiz sonuçlarına göre gebeliği öngören faktörler.**

Faktörler	OR	95% CI	P değeri
TMPSS-yıkama sonrası (10-20)	0,48	0,24-0,98	0,043
IUI sonrası progesteron değeri	1,05	1,03-1,08	0,0001

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. CI: güven aralığı; OR: Odds ratio; TMPSS: total motil progresif sperm sayısı*

**Tablo 1. Gebelik oluşun ve gebelik oluşmayan grupların klinik, hormonal, ultrasonografik ve sperm parametreleri yönünden karşılaştırması.**

Klinik ve Hormonal Parametreler		Gebelik (-) grup (n=507)	Gebelik (+) grup (n=75)	p değeri
Kadın yaşı		29,54±4,39	27,92±4,71	NS
Erkek yaşı		32,11±4,04	30,57±4,47	NS
İnfertilite süresi		4,16±2,73	3,54±2,66	NS
Primer/Sekonder infertilite	Primer	%81,07	%73,33	NS
	Sekonder	%18,93	%26,67	
VKİ	<25	%63,51	%68	NS
	>25	%36,49	%32	
Endometrial kalınlık	≤8 mm	%57,59	%49,33	NS
	>8 mm	%42,41	%50,66	
TPMSS-başlangıç	5-10 mil	%8,28	%4	NS
	10-20 mil	%10,26	%9,33	
	>20 mil	%81,46	%86,67	
TMPSS-yıkama sonrası	5-10 mil	%34,12	%20	<b>0,013</b>
	10-20 mil	%24,46	%21,33	
	>20 mil	%41,42	%58,67	
Midluteal progesteron		25,87±10,76	32,15±11,91	<b>0,0001</b>
	>15 mm FS			<b>0,002</b>
	0	%1,18	%2,67	
	1	%84,81	%82,67	
	2	%14	%14,67	
Bazal FSH		6,97±1,91	7,08±2,16	NS
E2		54,12±33,19	57,86±2,16	NS
En büyük DF		17,35±1,72	17,43±1,86	NS

*Veriler ortalama± standart sapma veya yüzde olarak verildi. FSH: folikül uyarıcı hormon; Data are presented as mean±standard deviation or n (%). FSH: Follicle stimulating hormone; E2: Estradiol; TPMSS: Total progresif motil sperm sayısı; FS: folikül sayısı; DF: dominant folikül; VKİ: vücut kitle indeksi; NS: anlamlı değil. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.*

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı infertilite kliniğine başvuran ve açıklanamayan infertilite tanısı konulan çiftlerde toplam gebelik oranlarını değerlendirmek ve OI ve IUI yapılan hastalarda gebelik oranlarını etkileyen klinik faktörleri tanımlamaktır. Bu çalışmanın sonucunda klinik gebelik oranlarını etkileyen faktörler IUI sonrası yüksek midluteal progesteron değeri ve yıkama sonrası TMPSS>10 milyon olarak bulundu.

Çalışmamızda siklus başına toplam klinik gebelik oranı %12.8 idi. Bu oran Reindollar ve ark.'nın 503 açıklanamayan infertilitesi olan hastada bildirdikleri %9.8'lik gebelik oranından daha yüksek saptandı<sup>(2)</sup>.

Çiftler primer veya sekonder infertil olmalarına göre incelendiğinde gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (%26,6 vb. %18,9, p=0,11) bu da primer veya sekonder infertilitenin açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde gebelik sonucunu öngörmeye bir etkisi olmadığını göstermektedir. Birçok çalışma sekonder infertilitenin OI ile birlikte IUI sonrası gebelik sonuçları üzerine pozitif bir etkisi olduğunu gösterse de<sup>(3)</sup>, diğerleri bizim çalışmamızda olduğu gibi böyle bir ilişkiyi göstermemiştir (predictive 4,5).

Yaşa bağlı fertilité azalmaktadır ve bu progresif olarak foliküllerin kaybı ve oosit kalitesinin bozulmasına bağlıdır. Fertilitédeki azalma özellikle 35 yaş civarında belirginleşir ve 40 yaşından sonra ciddi bir şekilde azalır<sup>(6)</sup>. Buna bağlı olarak kadın yaşı gebelik başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri olarak bulunmuştur<sup>(5,7,8)</sup>. Ancak, çalışmamızda kadın yaşı gebeliğe etki eden prognostik bir faktör olarak bulunmadı. Kadın yaşı ve gebelik oranları arasındaki ilişkinin gösterilememesi nedeni çalışmaya yalnızca 40 yaşın altındaki hastaların dâhil edilmesi ve hasta grubunun ortalama yaşının düşük olması olabilir. Diğer çalışmalarda, kadının 40 yaşın altında olduğu IUI sikluslarında yaşın gebelik oranları üzerine negatif bir etkisinin olduğunu gösterememişlerdir dolayısıyla 40 yaşına kadar hastalara IUI önerilebilir<sup>(5,9,10)</sup>.

İnfertilite süresi çalışmamızda, gebeliği etkileyen bir faktör değildi. Bu, Merviel ve ark.'nın<sup>(7)</sup> çalışması ile uyumluydu. Buna karşılık Houmard ve ark.<sup>(11)</sup> 3 yıl-

dan daha uzun süreli bir infertilite süresinin yaşdan bağımsız olarak gebelik oranlarını negatif yönde etkilediğini göstermişlerdir.

Hastaları VKİ'ne göre fazla kilolu (VKİ>25) ve normal (VKİ<25) olarak grupladığımızda gebelik sonuçları açısından bir fark gözlemlenemedi. Dodson ve ark.<sup>(12)</sup> çalışmamızla paralel olarak VKİ'nin gebelik oranları üzerine bir etkisinin olmadığını, ancak kullanılması gereken gonadotropin dozunun obez hastalarda artırılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda >15 mm'nin üzerinde folikül sayısının gebelik için pozitif prediktif bir faktör olduğu gösterilmiş olsa da sonrasında yapılan lojistik regresyon analizinde bu fark gösterilememiştir. Buna karşılık, literatürdeki diğer çalışmalarda, en az 2 matür folikül sayısı ile gebelik oranının istatistiksel olarak arttığı gösterilmiştir<sup>(3,13)</sup>.

Endometrial kalınlık açısından gebelik sonuçlarımıza baktığımızda gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenemedi. Buna karşılık, literatürdeki birçok çalışmada, IUI öncesi yeterli bir endometrial kalınlığın gebeliğin önemli belirleyicilerinden biri olduğu gösterilmiş<sup>(3,14)</sup> olsa da endometrial kalınlık için belirlenmiş bir eşik değeri bulunmamaktadır. On mm'ye kadar endometrial kalınlıkta olan artış ile uyumlu olarak gebelik oranlarının da arttığı ve bu değerden sonra plato çizdiği gösterilmiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak IUI sikluslarında endometrial kalınlığın gebelik için pozitif prediktif bir faktör olmadığı gösterilmiştir<sup>(15,16)</sup>.

Yıkama sonrası TPMSS>10 milyon olduğu olgularda gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiğini bulduk. Wainer ve ark.<sup>(17)</sup> ise TPMSS'nin <1 milyon ve > 2 milyon olarak grupladıkları çalışmalarda gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu tespit etmişlerdir. IUI sikluslarında TPMSS'nin minimum 1 milyon olması gerektiği ile ilgili yaygın bir inanış olmakla birlikte, belirlenmiş bir kesin eşik değeri bulunmamaktadır<sup>(17,18)</sup>. Ancak, çalışmamıza yıkama sonrası TPMSS 5 milyonun altında olan hastaları direk IVF için yönlendirdiğimizden çalışmaya dâhil etmedik.

IUI sonrası yüksek midluteal progesteron değeri

çalışmamızda gebeliğe etki eden prognostik bir faktördür. Yüksek progesterone düzeyleri ovulasyonun yada luteal destek için uygulanan mikronize progesteronun artmış biyoyararlanımının göstergesi olabilir. Dolayısıyla, yüksek progesteron düzeyleri luteal faz yetmezliğinin önüne geçer ve daha iyi bir endometrial reseptivite ve yüksek gebelik oranını sağlar.

Sonuç olarak, açıklanamayan infertilitesi olan olgularda gebeliği etkileyen faktörler yıkama sonrası TPMSS>10 milyon ve IUI sonrası yüksek progesteron değerleridir. Hasta yaşının da gebeliği etkileyen önemli bir faktör olduğu gözönünde bulundurularak, açıklanamayan infertilitede hastaya en uygun ampirik tedavi seçilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. **Mosher WD, Pratt WF.** Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56(2):192-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54469-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54469-0)
2. **Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, et al.** A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2010;94:888-99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.022>
3. **Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, et al.** Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertil Steril* 2014; 101(4):994-1000. Epub 2014 Feb 15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.009>
4. **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>
5. **Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, et al;** CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;82(1):45-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.12.028>
6. **Wyndham N, Marin Figueira PG, Patrizio P.** A persistent misperception: assisted reproductive technology can reverse the "aged biological clock". *Fertil Steril* 2012;97(5):1044-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.015>
7. **Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H.** 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. Epub 2008 Nov 8. Review. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.058>
8. **Kamath MS, Bhav P, Aleyamma T, Nair R, Chandy A, Mangalaraj AM, et al.** Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: a prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci* 2010;3:129-34. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-1208.74154>
9. **Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos RP.** Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod* 1998; 13:2110-4. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/13.8.2110>
10. **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. *International Journal of Fertility & Sterility* 2013;7(2):100-7.
11. **Houmard BS, Juang MP, Soules MR, Fujimoto VY.** Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/gonadotropin protocol for non-assisted reproductive technology fertility treatment. *Fertil Steril* 2002;77(2):384-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02990-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02990-9)
12. **Dodson WC, Kunselman AR, Legro RS.** Association of obesity with treatment outcomes in ovulatory infertile women undergoing superovulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006;86(3):642-6. Epub 2006 Jun 16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.040>
13. **Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC.** High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003;18(11):2357-62. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg459>
14. **Wolff EF, Vahidi N, Alford C, Richter K, Widra E.** Influences on endometrial development during intrauterine insemination: clinical experience of 2,929 patients with unexplained infertility. *Fertil Steril* 2013; 100(1):194-9.e1. Epub 2013 Apr 8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.023>
15. **De Geyter C, 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;73:106-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00484-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00484-7)
16. **Yuval Y, Dor J, Achiron R.** The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:1067-71. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/14.4.1067>
17. **Wainer R, Merlet F, Bailly M, Lombroso R, Camus E et al.** Prognosis for intrauterine insemination with partner's sperm according to the characteristics of the spermatozoa. *Contracept Fertil Sex* 1996;24:897-903.
18. **Berg U, Brucker C, Berg FD.** Effect of motile sperm count after swim-up on outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;67(4):747-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)81377-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81377-5)