

İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında, Rekombinant FSH ve Üriner FSH ile Yapılan Ovulasyon İndüksiyonunun Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

The Effects of Ovulation Induction with Recombinant FSH and Urinary FSH on the Pregnancy Outcomes in Intrauterine Insemination Cycles

Ali EKİZ *, İbrahim POLAT *, Gonca YILDIRIM *, Naile Gökçe AKAGÜNDÜZ **, İsmet ALKIŞ *, Volkan ÜLKER *, Ali İsmet TEKİRDAĞ *

* İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

** Bursa Zübeyde Hanım Doğumevi

ÖZET

Amaç: Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan rekombinant folikül stimulan hormon (rFSH) ve üriner folikül stimulan hormon (uFSH) ile yapılan ovulasyon indüksiyonu siklusları sonucunda oluşan gebelik oranlarını değerlendirmek ve istatistiksel olarak bir fark olup olmadığını saptamak.

Gereç ve Yöntemler: Prospektif randomize kontrollü klinik çalışmaya, Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 15.02.2010 gün ve 303 sayılı kararı ile başlandı. Klomifen sitrat tedavisi ile gebe kalamayan 105 infertil kadın çalışmaya dâhil edildi. rFSH grubunda 55 hastaya 90 siklus ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon (İUİ), uFSH grubunda 50 hastaya 90 siklus ovulasyon indüksiyonu ve İUİ uygulandı. Stimulasyon süresi, kullanılan gonadotropin dozu, dominant folikül sayısı, hCG gününde endometrial kalınlık, siklus iptal oranları, OHSS insidansı, İUİ günü TMSS (toplam motil sperm sayısı), gebelik oranı, ilk trimester abort oranı, çoğul gebelik oranı değerlendirildi.

Bulgular: Siklus başına gebelik oranları rFSH grubunda %16,7 ve uFSH grubunda %14,4 olarak saptandı. Her iki grup arasında gebelik oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Stimulasyon süresi, dominant folikül sayısı, hCG gününde endometrial kalınlık, siklus iptal oranları, OHSS insidansı ve ilk trimester abort oranları arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucuna göre, İUİ sikluslarında ovulasyon indüksiyonu için rFSH ve uFSH kullanımı ile benzer gebelik oranları elde edilmiştir. Ayrıca diğer parametreler arasında da fark bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon, r-FSH, u-FSH

SUMMARY

Objective: The purpose of this study is to evaluate outcomes of pregnancy after ovulation induction with recombinant Follicle Stimulating Hormone and urinary Follicle Stimulating Hormone and to determine whether there is a statistically significant difference between these treatment regimens.

Material and Methods: This was a randomized controlled prospective clinical study. The Ethics committee approved our application with the decree 303 dated February 15th 2010. A total of 105 infertile women who failed to conceive with clomiphene citrate therapy were included in the study. A total of 90 cycles of ovulation induction with rFSH and IUI were performed on 55 patients of the rFSH group. A total of 90 cycles of ovulation induction with uFSH and IUI were performed on 50 patients of the uFSH group. Days of stimulation, dose of gonadotropins, number of dominant follicles, endometrial thickness on the day of HCG therapy, cycle cancellation rate, OHSS incidence, total motile sperm counts (TMSS) on IUI day, first trimester abortion ratio and pregnancy ratios per cycles, and multiple pregnancy rates were evaluated.

Results: Pregnancy rates per cycles were 16.7 % in Gonal F, and 14.4 % in Fostimon groups, respectively. There was no significant difference between pregnancy rates. There is also no significant difference between days of stimulation, number of dominant follicles, endometrial thickness on the day of HCG therapy, cycle cancellation rate, OHSS incidence and the first trimester abortion ratio.

Conclusion: According to the results of our study, pregnancy rates achieved were similar with rFSH or uFSH usage for ovulation induction in IUI cycles. Additionally, there is no significant difference in other parameters.

Key words: ovarian hyperstimulation, intrauterine insemination, r-FSH, u-FSH

Alındığı tarih: 10.01.2013

Kabul tarihi: 17.04.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ali Ekiz, Fevzi Çakmak Mah. Hekimsuyu Cad. No: 16 Validesuyu Konutları C2 Blok Daire 34 İstanbul

e-posta: aliekiz82@yahoo.com

GİRİŞ

İnfertilite, 1 yıllık korunmasız düzenli ilişkiye rağmen, gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır ⁽¹⁾. Erkek veya kadın nedenli, hem erkek hem kadın nedenli olabilir veya nedeni açıklanamayabilir. Sağlıklı çiftlerin yaklaşık % 85-90'ında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşmektedir. Dolayısıyla infertilite çiftlerin %10-15'ini ilgilendiren bir sorundur.

İnfertil hastaların tedavisinde intrauterin inseminasyon (İÜİ) önemli bir tedavi basamağıdır ⁽²⁾. Gonadotropinlerle (Gn) yapılan ovulasyon indüksiyonunda folikül stimulan hormon (FSH) major öneme sahipken, luteinizan hormonun (LH) etkisi minordür. Gonadotropin stimülasyonu sonrası yapılan İÜİ sikluslarındaki gebelik oranları, stimülasyonsuz veya klomifenle yapılan stimülasyonlu İÜİ sikluslarına göre daha yüksek olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir ^(3,4,5). Yalnız Gn kullanımı ile birlikte ovaryan hiperstimülasyon ve çoğul gebelik oranları da artmıştır. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan gonadotropinler ilk olarak postmenopozal kadınların idrarından elde edilirken (üriner FSH, uFSH), 1996'dan itibaren rekombinant teknoloji ile üretilen FSH (rekombinant FSH, rFSH) kullanıma girmiştir ⁽⁶⁾. İdrar toplama gereğinin kalmaması, daha iyi uyum, potansiyel alerjik üriner proteinlerin olmaması ve enfeksiyonların hastadan hastaya bulaşmasının engellenmiş olması rFSH kullanımı avantajları arasında görülmüştür ⁽⁷⁾.

Ovaryan stimülasyon çok önemlidir çünkü gerek tüp bebek uygulamalarında gerekse İÜİ uygulamalarında gelişen folikül sayısı ve kalitesi, gebelik oranları ile doğrudan ilişkilidir ^(8,9,10). Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan farklı farmakolojik ajanların üstün olduğu noktaları belirlemek tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızın amacı ovulasyon indüksiyonu+İÜİ

sikluslarında rFSH ve uFSH kullanımı ile oluşan gebelik oranlarını değerlendirmek ve istatistiksel olarak bir fark olup olmadığını saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Mart 2010 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (hastane Mayıs 2011'de taşınarak adı SB Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi olarak değiştirildi) İnfertilite Ünitesi'nde, Gn ile ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ planlanan toplam 105 hasta ve 180 ovulasyon indüksiyon siklusu üzerinde yapıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı.

Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 15.02.2010 gün ve 303 sayılı kararı ile çalışmaya başlandı.

Hastalar asgari bir yıllık infertilite süresini doldurmuş ve en az üç siklus klomifen sitrata rağmen, gebelik oluşmamış primer infertil çiftlerden seçildi. Üç siklus gonadotropin ile İÜİ sonrasında hastalara IVF önerildi, ancak üç hastanın isteği üzerine toplam 6 hastaya 4. veya 5. siklus uygulanmıştır.

Hastalar başvuru sırasına göre ilk hasta birinci gruba, ikinci hasta ikinci gruba ve sonrası da aynı şekilde randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Birinci gruba rFSH içeren Gonal-F pen (Folotropin alfa, 300-450 İU/pen, SERONO) ile, ikinci gruba ise uFSH içeren Fostimon (Ürofollitropin, 75 İU/flakon, IBSA) ile ovulasyon indüksiyonu yapıldı ve indüksiyon sonunda hastalara İÜİ uygulandı. Birinci grupta 55 hasta ve toplam 90 siklus, ikinci grupta 50 hasta ve toplam 90 siklus tedavi uygulandı.

Tedavi öncesi hastaların tıbbi ve infertilite öyküleri alındıktan sonra jinekolojik muayeneleri ve transvaginal ultrasonografileri (GE Logic200,

6,5 mHz prob) yapıldı. Siklusun 2. ve 3. günü transvaginal ultrasonografi (TvUSG) ile uterusun büyüklüğü ve şekli, endometrium kalınlığı, myometriyum özellikleri, overlerin büyüklüğü ve foliküller kaydedildi.

Temel tetkikler olarak siklusun 2. veya 3. günlerinde bazal FSH, LH, E2, Prolaktin, TSH ve 21-24 günlerde progesteron analizi yapıldı; uygun siklus gününde histerosalpingografi çekildi; hastanın eşinden spermogram istendi.

Hastalara spontan adetini veya progesteron sonrası olan çekilme kanamasının 3.-5. günler arası Gn ile ovulasyon indüksiyonu başlandı. Gn uygulama zamanları saat 17:00-19:00 arası, USG incelemesi ve kan örnekleme zamanları saat 08:00-10:00 arasında standardize edildi.

Tedavi takibinde TvUSG ile folikülometri ve LH, E2, Progesteron ölçümleri kullanıldı. Folikülometride folikül büyüklüğü olarak, en az 2 folikül çapı ölçülerek bunların ortalaması kullanıldı. Erken LH piki veya erken ovulasyon saptandığında siklus iptal edildi.

Ovulasyon indüksiyonunda her iki gruba da low-dose step-up protokolü uygulandı. Tedaviye 75 İU/gün FSH ile başlandı. Yedinci gün 10 mm ve üzerinde folikül saptanınca, bu dozda sabit kalınıp, önde giden folikül 17 mm olana dek aynı dozda 1-3 günde bir TvUSG kontrolü yapılarak tedaviye devam edildi. Yedinci gün, başlangıç dozuna over yanıtı gözlenmeyen (TvUSG'de >10 mm folikül yokluğu) hastalarda doz 37,5 İU artırıldı. Önde giden folikül 10 mm'ye ulaşıncaya aynı dozla tedaviye devam edildi. Önde giden folikül 10 mm'den küçük ise her 7 günde bir doz 37,5 İU artırılarak tedaviye en çok 35 gün ve maksimum doz 225 İU/gün olana kadar devam edildi. Hâlâ folikül yoksa siklus iptal edildi.

Önde giden folikül çapı 17 mm'ye ulaştığında, ovulasyonu tetiklemek için gonadotropin kesile-

rek 250 mikrogram rekombinant insan koryonikgonadotropini (rHCG) cilt altından yapıldı. TvUSG'da 14 mm'den büyük 3 veya daha fazla folikül varsa rHCG yapılmadı, hiperstimulasyon ve çoğul gebelik risklerinden kaçınmak için İÜİ yapılmadan siklus iptal edildi. Rekombinant HCG uygulanmasından 36 saat sonra hazırlanmış (swim up yöntemi) spermiler ile İÜİ yapıldı. Hasta, mesanesi dolu olarak jinekolojik masada hazırlanarak steril bir spekulum vagene yerleştirildi. Vagen ve serviks serum fizyolojik ile yıkandı. Wallace kataterin fleksible kısmı ile uterusun kaviteye girilerek spermiler enjekte edildi.

İÜİ sonrası 3 gün üst üste koitus önerildi. Ovulasyon olup olmadığı, HCG gününden bir hafta sonra bakılan TvUSG ve progesteron değeri ile değerlendirildi. Progesteron düzeyi >5 ng/dl olunca ovulasyon kabul edildi. İÜİ sonrası adet görmeyenlerde gebelik tespiti için serumda beta HCG bakıldı ve >10 microİU/ml ise pozitif kabul edildi. Beta HCG pozitifliği saptanan hastalar USG takibine alındı. Gebelik kesesi ve kardiyak aktivite saptanan olgular klinik gebelik olarak, 12. gebelik haftasını dolduranlar ise devam eden gebelik olarak kabul edildi. Ultrasonografide gebelik kesesi ve/veya embriyo sayısına göre çoğul gebelik olup olmadığı tespit edildi.

SONUÇLAR

Gonal F ve Fostimon tedavisi alan gruptaki hastaların yaş, infertilite süresi, BMİ, bazal LH, E2, PRL değerleri arasında istatistiksel anlamlı (p>0.05) farklılık yoktu. Fostimon grubunun bazal FSH değeri Gonal F grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Ancak bu FSH yüksekliği klinik olarak anlamlı değildi. Çünkü her iki ortalama değer de 9 mIU/ml'nin altında olup, normal over rezervini göstermektedir. Her iki gruptaki sikluslar arasında anlamlı (p > 0.05) farklılık yoktur (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların klinik ve endokrinolojik değerleri, çalışmaya katılan siklus dağılımı.

	Gonal F Ort.±S.S.	Fostimon Ort.±S.S.	p
Yaş	29.4±4.4	29.1±4.0	0,660
İnfertilite süre	5.8±3.5	5.7±3.5	0,823
BMI	24.9±3.5	24.5±3.1	0,577
FSH	5.3±2.0	6.7±2.9	0,000*
LH	4.7±2.4	5.1±3.2	0,298
E2	64.5±44.2	59.4±33.0	0,836
PRL	16.8±9.7	16.5±9.7	0,949
	n %	n %	p
	1 41 % 45.6	43 % 47.8	
	2 33 % 36.7	31 % 34.4	
Siklus	3 14 % 15.6	12 % 13.3	0.860
	4 2 % 2.2	3 % 3.3	
	5 0 % 0.0	1 % 1.1	

Bağımsız örneklem t test/Mann-Whitney U test * p<0.05

Tablo 2. Hastaların infertilite nedenleri.

İnfertilite nedenleri	Gonal F		Fostimon		p
	n	%	n	%	
Ovulatuvar disfonksiyon	18	% 32.7	16	% 32.0	
Açıklanamayan	24	% 43.6	24	% 48.0	
Erkek faktör	7	% 12.7	5	% 10.0	0.959
Tubal faktör	6	% 10.9	5	% 10.0	
Toplam	55	% 100.0	50	% 10.0	

ki-kare test

Çalışmaya katılan hastaların infertilite nedenlerinin dağılımı Tablo 2’de görüldüğü gibidir. Distal veya proksimal tubal oklüzyonu olan hastalara laparoskopi yapılarak en az bir tubal pasajın açık olduğu kanatlanan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Tek taraflı proksimal tubal oklüzyonu olan hastalar da çalışmaya dâhil edildi, distal tubal oklüzyonu olup, tek veya çift taraflı hidro-salpeks olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Gonal F ve Fostimon tedavisi alan hastaların infertilite nedenleri ovulatuvar disfonksiyon, açıklanamayan infertilite, erkek faktör, tubal faktör oranları arasında istatistiksel anlamlı (p=0.959) farklılık yoktur (Tablo 2).

Gonal F ve Fostimon tedavisi alan gruptaki kullanılan toplam Gn dozu, tedavisi süresi (gün), endometrial kalınlık, 17 mm üstü folikül sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05).

Tablo 3. Hastaların tedavi değerlendirme parametreleri.

	Gonal F Ort.±S.S.	Fostimon Ort.±S.S.	p
Toplam doz	711.9±470.8	721.4±361.4	0,249
Tedavi süresi gün	9.7±4.4	9.2±3.3	0,802
EK	9.1±2.3	9.5±2.4	0,374
IUI DA TMSS Milyon	39.0±31.3	29.4±28.1	0,009*
>17 mm Folikül	1.20±0.40	1.6±0.36	0,436

Mann-Whitney U test / ki-kare test *p<0.05

Gonal F tedavisi alan grubun IUI için hazırlanan sperm örneğindeki total motil sperm sayısı (TMSS) Fostimon grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 3).

Gebelik oranları değerlendirildiğinde; Gonal F grubunda, 2 biyokimyasal gebelik, 3 abort, 1 ikiz gebelik olmak üzere toplam 15 gebelik, fostimon grubunda 2 biyokimyasal gebelik, 3 abort toplam 13 gebelik sağlanmıştır. Gonal F grubunda bir ikiz gebelik oluşmuş, fostimon grubunda çoğul gebelik oluşmamıştır.

Gonal F ve Fostimon tedavisi alan hastaların siklus sayısına göre gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlı (p=0.837) farklılık yoktur (Tablo 4).

Gonal F ve Fostimon tedavisi alan hastaların hasta sayısına göre gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlı (p=0.883) farklılık yoktur (Tablo 5).

Tablo 4. Siklus sayısına göre gebelik oranları.

	Gonal F		Fostimon		p
	n	%	n	%	
Gebelik	15	% 16.7	13	% 14.4	
Siklus sayısı	90	% 100.0	90	% 100.0	0.837

ki-kare test

Tablo 5. Hasta sayısına göre gebelik oranları.

	Gonal F		Fostimon		p
	n	%	n	%	
Gebelik	15	% 27.3	13	% 26.0	
Hasta sayısı	55	% 100	50	% 100	0.883

ki-kare test

Gonal F ve Fostimon tedavisi alan hastaların çoğul gebelik, biyokimyasal gebelik, abort oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Çoğul gebelik ve abort oranları.

	Gonal F		Fostimon		p
	n	%	n	%	
Çoğul gebelik	1	% 6.7	0	% 0.0	1.000
Biyokimyasal geb.	2	% 13.3	2	% 15.4	1.000
Abort	3	% 20.0	3	% 23.1	0.843
Gebelik	15	% 100.0	13	% 100.0	

ki-kare test / Fisher testi

Çalışmada tubal faktör nedeniyle laparoskopi uygulanan hastalarda kromopertübasyon yapıldı. Ovulasyon indüksiyonunda açık olan tuba tarafındaki overde folikül gelişimi olmuş ise siklus devam edildi. Karşı taraf overde ise gün aşırı koit önerildi inseminasyon iptal edildi. Siklus çalışmaya dâhil edilmedi.

Gonal F grubunda tek taraflı tubal tıkanıklık olan toplam 6 hasta vardı. Yalnızca bir hastada gebelik oluştu. Gebelik gestasyonel kese görünmesini takiben abort ile sonuçlandı. Fostimon grubunda toplam 5 hastada tek taraflı tubal tıkanıklık vardı. Hiçbir hastada gebelik oluşmadı.

Gonal F grubunda 9 hastada İÜİ yaparken zorluk yaşandı. Bunlardan 3'ünde gebelik oluştu. Bu gebeliklerin hepsinde fetal kardiyak aktivite saptandı ve hiçbirinde ilk trimester abort olmadı. Fostimon grubunda ise 4 hastada zorluk oldu. Bu hastalardan hiçbirinde gebelik oluşmadı.

Çalışmaya katılan hastaların sikluslarının dağılımı Tablo 1 görüldüğü gibidir. Gonal F grubunda 15 olguda gebelik elde edilmiştir. Bu gebeliklerin 10'u birinci siklus, 2'si ikinci siklus, 2'si üçüncü siklus ve 1'i de dördüncü siklusda oluşmuştur. Fostimon grubunda 13 gebelik elde edilmiştir. Bu gebeliklerin 5'i birinci siklus, 5'i ikinci siklus, 3'ü üçüncü siklusda oluşmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı en az 3 kez klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ile gebelik sağlanamamış infertil hastalarda r-FSH ve u-FSH ile ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ sonrası gebelik sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Literatürü incelediğimizde üriner ve rekombinant FSH ile ovulasyon indüksiyonunun gebelik sonuçlarına etkisi, bugüne kadar birçok çalışma ile irdelenmiş bir konudur. İÜİ yapılacak hastalarda ve IVF sikluslarındaki etkinlikleri detaylıca irdelenmiştir. Literatür verileri genellikle çalışmamızın sonuçlarıyla da uygun bir şekilde uFSH ile rFSH'ın gebelik sonuçlarına etkisinin benzere olduğunu göstermektedir. Ancak, tersini iddia eden yayın hatta meta analizler de bulunmaktadır.

Balen ve ark. ⁽¹¹⁾ Nisan 2007'de, rFSH ile HP-uFSH'ın ovulasyon indüksiyonunda, ovulasyon oranları ve gebelik oranlarını kıyasladı. Anovulatar WHO grup II hastalarından klomifen direnci olan hastalar randomize edilerek 73 hastayı HP-FSH ile ve 78 hastayı rFSH ile indüklediler. Ovulasyon indüksiyonunda low dose step-up protokolü uyguladılar. Ovulasyon oranları HP-FSH grubunda % 85.2 ve rFSH grubunda % 90.9 olarak saptanmış. Gelişen folikül sayısı, monofoliküler gelişim, gebelik oranları, endometrial kalınlık, gelişen OHSS sayısı, ilaç enjeksiyon yeri reaksiyonu ve ağrısı parametreleri kıyaslandığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tek canlı doğum oranı her iki grupta da % 15 (11/73 HP-FSH ve 12/78 rFSH) olarak bulunmuş.

Nahuis ve ark. ⁽¹²⁾ Ağustos 2010'da rFSH (folitropin alfa ve beta) ile uFSH'ı low dose step-up protokolü ve İÜİ ile kıyaslamıştır. Term gebelik oranlarına eşit derecede etkin olduklarını saptamışlar. Ayrıca hasta güvenliği, yan etki insidansları ve çoğul gebelik oranlarının benzer olduğunu saptamışlar. Bütün etkilerinin benzer olması-

na rağmen, rFSH'ların daha pahalı ilaçlar olduğunu vurgulamışlardır.

O'Leary ve ark. (13) Nisan 2009'da rFSH ve uFSH sikluslarında İÜİ yapmışlar ve perifoliküler kan akımı ve gebelik oranlarını değerlendirmiştir. Üriner FSH grubunda 117 ve rFSH grubunda 114 siklus çalışmaya dâhil edilmiş, uFSH grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde perifoliküler kan akımını rFSH grubundan daha fazla bulmuşlardır. Gebelik oranlarını değerlendirilmesinde ise; rFSH grubundaki gebelik oranının (% 10.91) uFSH grubundaki gebelik oranına (% 22.22) göre daha az olduğunu saptamışlardır.

Demirel ve ark. (14) Eylül 2006'da 241 nedeni açıklanamayan infertil hastayı randomize etmiş ve üç gruba bölmüşlerdir. Seksen bir hastalık birinci gruba follitropin alfa, 80 hastalık ikinci gruba uFSH ve 80 hastalık üçüncü gruba hMG ile ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ yapmışlar. Klinik gebelik oranlarını rFSH grubunda (% 25.9) diğer gruplara göre (% 13.8 uFSH, % 12,5 hMG) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlar (P = 0.04). Stimulasyon sürecinde gruplar arasında fark saptanmamış, fakat siklus başına kullanılan FSH dozu anlamlı derecede rFSH grubunda düşük (825 İU follitropin alfa, 1107 İU uFSH ve 1197 İU hMG, P = 0.001), 16 mm ve daha büyük folikül sayısı rFSH grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (2,6 follitropin alfa, 1,3 uFSH, 1,4 hMG, P = 0.001). Bu sonuçlar açıklanamayan infertilitede rFSH seçilebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Revelli ve ark. (15) Temmuz 2006'da 260 infertil kadını randomize etmiştir. Bir gruba rFSH ile diğer gruba HP-uFSH ile ovulasyon indüksiyonu yapmışlar. Monofoliküler gelişim amaçlı low dose step-up protokolü kullanmış ve İÜİ yapmışlardır. Ovulasyonu sağlamak için gereken tüm FSH dozu rFSH grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmış. rFSH grubunda uFSH grubuna göre siklus başına maliyetin % 50 daha

fazla olduğu saptanmış.

Calongos ve ark.'nın (16) Eylül 2007'de yaptığı bir hayvan çalışmasında, rFSH ve uFSH ile stimülasyon sonrası preantral foliküllerin gelişimi, matürasyonu ve fertilizasyonunu değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, her iki grubun antral formasyon oluşumunda bir fark gözlemlenmemişler. On yedi beta-estradiol seviyeleri rFSH grubunda daha yüksek bulunmuş. Matür oosit gelişiminde metafaz I veya II oranı rFSH grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuş.

Matorras ve ark.'nın (17) Mart 2011'de yaptıkları metaanalizde uFSH ve rFSH ile ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ yapılan 6 randomize çalışmayı değerlendirmiştir. Bu çalışmalar toplam 713 kadın ve toplam 1581 siklus üzerinde yapılmış. Üç çalışmada uFSH ve rFSH eşit dozlarda, diğer üç çalışmada ise uFSH, rFSH 1,5 katı dozunda kullanılmış. Eşit dozlarda rFSH ve uFSH kullanılan üç çalışmada gebelik oranlarının rFSH grubunda daha yüksek olduğuna, ancak rFSH dozunun %50 daha az olarak kullanıldığı diğer üç çalışmada gebelik oranlarının benzer olduğuna karar vermişler.

Literatürdeki yayınların bir kısmında ve bulgularımıza göre rFSH ile uFSH'nın gebelik, birinci trimester abort, biyokimyasal gebelik, OHSS, siklus iptali oranları benzerdir (16). Bazı yayınlarda rFSH ile canlı doğum oranlarının hafif daha yüksek olduğu vurgulanmakta, aynı çalışmada böyle bir durumda maliyet farkının gözardı edilebileceği belirtilmektedir (15).

Bazı görüşlere göre ise siklusta kullanılan FSH dozu rFSH grubunda yarı yarıya daha az olmaktadır (17).

uFSH ile daha fazla fertilize ovum, daha yüksek fertilizasyon oranı, daha yüksek kalite embriyolar ve daha fazla dondurulmuş embriyo elde edildiğine dair İVF siklusları üzerinde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Araştırmacıların hemfikir

olduğu konu ise rFSH ile ovulasyon indüksiyonu maliyetinin uFSH ile yapılandırana daha fazla olduğudur ⁽¹⁵⁾.

Literatür incelemesinde görüldüğü üzere farklı Gonadotropin'ler IUI denemeleri çok çalışılan ancak bir fikir birliği oluşturulamayan bir konudur. Birbiri ile çelişen konulara rastlanmaktadır. Çalışmamızda da literatür verilerine benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamız ve literatür değerlendirmesi ile şu sonuçlara ulaşabiliriz: Üriner FSH ile ovulasyon indüksiyonu diğer gonadotropinler ile yapılan ovulasyon indüksiyonuna benzer sonuçlar elde etmektedir. Gerek literatür verileri, gerekse çalışmamızın verilerine göre benzer gebelik, birinci trimester abort ve benzer siklus iptal oranları saptanmaktadır. uFSH ve rFSH lehine daha olumlu veriler de literatürde mevcuttur.

Kullanılan FSH dozları ile ilgili literatür verileri genellikle rFSH grubunda daha az olduğu lehinedir. Ancak çalışmamızda, stimülasyon süresi (9,7 rFSH grubu, 9,2 uFSH grubu) ve kullanılan toplam FSH dozlarında (711,9 rFSH grubu, 721,4 uFSH grubu) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık.

Monofoliküler gelişim olarak gruplar değerlendirildiğinde, 17 mm üstü folikül oranları (% 20.0 rFSH grubu, % 15.6 uFSH grubu) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Araştırmacılar genel itibari ile rFSH kullanımı ile siklus başına maliyetin arttığını konusunda hemfikir gibi gözükmektedir. Gebelik oranları daha yüksek ise bunun gözardı edilebilecek bir durum olarak yorumlamaktadırlar. Çalışmamızda ovulasyon indüksiyonu ve IUI için özel bir maliyet hesabı yapmadık, ancak kullanılan dozların benzer olduğu düşünüldüğünde yalnızca ilaç maliyeti olarak Fostimon grubunun tedavi maliyeti % 50 daha azdır.

Sonuç olarak, biz uFSH ile rFSH kadar etkili, güvenilir, düşük yan etki insidansı ve daha düşük maliyetle ovulasyon indüksiyonu yapılabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. **John O. Schorge, Joseph I. Schaffer, Lisa M. Halvorson, Barbara L. Hoffman, Karen D. Bradshaw, F.G. Cunningham. Williams Gynecology. The McGraw-Hill Companies 2008.**
2. **Marchetti C, Dewailly D.** Intrauterine insemination: Indications and methods. 2006;56(5):500-506.
3. **Tredway DR, Chan P, Henig I et al.** Effectiveness of stimulated menstrual cycles and Percoll sperm preparation in intrauterine insemination. *J Reprod Med* 1990;35(2):103-108. PMID:2154579
4. **Matorras R, Pérez, C, Corcostegui B et al.** Treatment of the male with follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa: a randomized study. *Hum Reprod* 1997;12(1):24-28. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/12.1.24> PMID:9043896
5. **Guzik DS, Carson SA, Cautifaris C et al.** Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177-183. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901213400302> PMID:9895397
6. **Olijve W, De Boer W, Mulders JWM et al.** Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod* 1996;2:371-382. <http://dx.doi.org/10.1093/molehr/2.5.371> PMID:9238705
7. **Goa KL, Wagstaff AJ.** Follitropin alfa in infertility: A review. *Bio Drugs* 1998;9:235-260. <http://dx.doi.org/10.2165/00063030-199809030-00006> PMID:18020563
8. **Gosden RG.** Maternal age: a major factor affecting the prospects and outcome of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 1985;442:45-57. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1985.tb37504.x> PMID:3860048
9. **Hansen LM, Batzer FR, Gutmann JN, Corson SL, Kelly MP and Gocial B.** Evaluating ovarian reserve: Follicle stimulating hormone and oestra-

- diol variability during cycle days 2-5. *Hum Reprod* 1996;1:486-489.
<http://dx.doi.org/10.1093/HUMREP/11.3.486>
10. **Huang FJ, Chang SY, Tsai MY, Lin YC, Kung FT, Wu JF and Lu YJ.** Relationship of human cumulus-free oocyte maturational profile with in vitro outcome parameters after intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 1999;16: 483-487.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1020551000150>
PMid:10530402 PMCID:3455624
11. **Balen A, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Helmggaard L, Arce JC; for the Bravelle Ovulation Induction (BOI) Study Group.** Highly purified FSH is as efficacious as recombinant FSH for ovulation induction in women with WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled non-inferiority trial. *Hum Reprod* 2007;22(7):1816-1823.
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem075>
PMid:17449511
12. **Nahuis M, Van der Veen F, Oosterhuis J, Mol BW, Hompes P, Van Wely M.** Review of the safety, efficacy, costs and patient acceptability of recombinant follicle-stimulating hormone for injection in assisting ovulation induction in infertile women. *Int J Womens Health* 2010;9(1):205-211.
13. **O'Leary AJ, Griffiths AN, Evans J, Pugh ND.** Perifollicular blood flow and pregnancy in superovulated intrauterine insemination (IUI) cycles: an observational comparison of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and urinary gonadotropins. *Fertil Steril* 2009;92(4):1366-1368.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.046>
PMid:19356752
14. **Demirel A, Gurgan T.** Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2007;22(1):97-100.
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/del335>
PMid:16954409
15. **Revelli A, Poso F, Gennarelli G, Moffa F, Grassi G, Massobrio M.** Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2006;4:38.
<http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-4-38>
PMid:16848893 PMCID:1550405
16. **Calongos G, Hasegawa A, Komori S, Koyama K.** Comparison of urinary and recombinant follicle-stimulating hormone in vitro growth, maturation and fertilization of mouse preantral follicles. *Fertil Steril* 2008;89(5 Suppl):1482-1489.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.058>
PMid:17854805
17. **Matorras R, Osuna C, Exposito A, Crisol L, Pijoan JI.** Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011;95(6): 1937-1942.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.030>
PMid:21429486