

İnfertil Kadınlarda Klomifen Sitrat ve rFSH ile Ovülasyon İndüksiyonu Sonrası İntrauterin İnseminasyon Sonuçlarının Karşılaştırılması

A comparison on the Intrauterine Insemination Outcomes of Infertile Women Undergoing Ovulation Induction with Clomiphene Citrate and rFSH

Muhammet Yıldız¹, Numan ÇİM^{2,*}, Erkan Elçi³, Recep Yıldızhan²

¹ Özel Ağrı Güven Tıp Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ağrı, Türkiye

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Van, Türkiye

³ TC Sağlık Bakanlığı İpekyolu Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: İntrauterin inseminasyon (IUI) yapılan hastalarda ovülasyon indüksiyonu amacıyla kullanılan rFSH ile klomifen sitrat'ın gebelik oranlarına etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: IUI yapılan 102 siklus retrospektif olarak değerlendirildi. Ovülasyon indüksiyonu amacıyla klomifen sitrat ve rFSH kullanılan iki gruptaki kadınların demografik özellikleri, tanıları ve tedavi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta benzer gebelik oranları tespit edildi. Klomifen sitrat grubunda periovulatuvar endometrium 7 mm'den daha incedi. İki grupta da, periovulatuvar endometrium kalınlığı ile gebelik oranları ilişkisi benzerdi.

Sonuç: Klomifen sitrat veya rFSH kullanımıyla birlikte IUI uygulanan kadınlarda gebelik oranları benzerdir. Preovulatuvar endometrium kalınlığının 7 mm'den ince olan kadınlarda gebelik oranları değişmemektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, intrauterin inseminasyon, klomifen sitrat, ovülasyon indüksiyonu, rFSH

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) and clomiphene used for ovulation induction in patients undergoing intrauterine insemination (IUI) treatment on pregnancy rates.

Materials and Methods: The retrospective study included 102 menstrual cycles in which IUI treatment was performed. To achieve ovulation induction, clomiphene citrate and rFSH were administered in two distinct groups. The two groups were compared in terms of demographic characteristics, diagnosis, and treatment outcomes.

Results: The two groups had similar pregnancy rates. In the clomiphene citrate group, periovulatory endometrium was thinner than 7 mm. The correlation between periovulatory endometrium thickness and pregnancy rate was similar in both groups.

Conclusion: Application of clomiphene citrate and rFSH led to similar pregnancy rates in women undergoing IUI treatment. No difference was found in the pregnancy rates in women with a periovulatory endometrium thickness of <7 mm.

Key Words: Infertility, intrauterine insemination, clomiphene citrate, ovulation induction, rFSH

Giriş

İntrauterin inseminasyon (IUI), spermatozoa'nın direkt olarak uterus kavitesine verilmesi olup, infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi metodudur (1). Ovülasyon indüksiyonu ile birlikte IUI, açıklanamayan ya da hafif-orta şiddette erkek faktörü olan infertil çiftler için ilk

basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir (2). IUI, basit, uygulaması kolay, maliyeti ucuz olan tedavidir. Morbidite oranları da, diğer yardımcı üreme tekniklerine göre oldukça düşüktür (1).

Açıklanamayan infertilite olgularında yapılan IUI sikluslarında, ovülasyon indüksiyonu yapılmasının doğal sikluslara göre daha yüksek gebelik oranına

*Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr. Numan ÇİM, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Tel: 0 (505) 397 10 82, E-mail: numancim@yahoo.com

Geliş Tarihi: 18.09.2015, Kabul Tarihi: 19.11.2015

sahip olduğu bilinmektedir. Ovülasyon indüksiyonu yapılan sikluslarda da, tedaviye IUI eklenmesinin cinsel ilişkiye göre daha yüksek gebelik oranlarına neden olduğu bildirilmektedir (3). IUI planlanan hastalarda ovülasyon indüksiyonu protokolü tartışmalı bir konu olup, hastaya göre fiyat-etkinlik analizi de yaparak karar verilmelidir. Bazı yayınlarda gonadotropinlerin, klomifen sitrat'a göre daha yüksek gebelik oranlarına neden olduğu bildirilmektedir (4,5). Öte yandan bazı çalışmalarda da, gebelik oranlarının benzer olduğu rapor edilmektedir (6,7).

Gonadotropinlerin en büyük avantajı, siklus içerisinde doz ayarlamasının yapılabilmesidir. Dezavantajları ise sıkı folikül takibi gerektirmesi, ovarian hiperstimülasyon riski, çoğul gebelik oranlarının yüksek olması ve maliyetinin yüksek olmasıdır. Klomifen sitratın ise maliyeti daha azdır, fakat sıcak basması, görme bozukluğu yapabilmektedir. Ayrıca endometrium ve servikal mukus üzerinde anti-östrojenik etkisi mevcuttur.

Bu çalışmada, IUI yapılan hastalarda ovülasyon indüksiyonu amacıyla kullanılan rFSH ile klomifen sitrat'ın gebelik oranlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde, Haziran 2011 - Ocak 2015 tarihleri arasında, sebebi açıklanamayan infertilite, anovülasyon ve düşük over rezervi nedeniyle taze eş spermi ile IUI uygulanan 90 infertil kadının (102 siklus) dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Klomifen sitrat + IUI yapılan 77 tedavi siklusu ve rFSH + IUI yapılan 25 tedavi siklusu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Çalışmadaki tüm kadınların anamnez, fizik muayene ve rutin infertilite tetkik sonuçları incelendi. Rutin infertilite değerlendirmesinde histero-salpingogram (HSG), spermiyogram, hormon profili (FSH, LH, östrojen, prolaktin, testesteron, TSH, midluteal progesteron) sonuçları incelendi. Spermiyogramda, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre sperm konsantrasyonunun 20 milyon/mL üstünde olması, ileri hareketli sperm oranının (A+B) %50'den ve normal morfolojinin %14'den fazla olması sperm parametreleri için normal değerler olarak kabul edildi (8). 18 yaş altı ve 40 yaş üstü kadınlar, İVF (in vitro fertilizasyon) endikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Eşinin anormal spermiyogramı olan kadınlar çalışmaya alınmadı.

Açıklanamayan infertilite, anovülasyon ve azalmış over rezervi tanıları olan kadınlar çalışmaya alındı. Ovülasyonu olan, HSG'si, spermiyogramı normal olan hastalar açıklanamayan infertilite olarak değerlendirildi. Anovülasyon siklusların 35 günden daha uzun olması veya midluteal progesteron seviyesinin <3 ng/mL olması olarak belirlendi. Azalmış over rezervi, her iki overde antral folikül sayısının 6'dan az olması veya siklusun 2-3. gün FSH değerinin 12 mIU/mL'nin üstünde olması şeklinde tanımlandı.

Klomifen sitrat + IUI ile rFSH + IUI grupları arasındaki pozitif gebelik oranları karşılaştırıldı. Bunun yanı sıra hastalar yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), infertilite süresi, preovülatuar endometrium kalınlığı, tedavi yapılan ortalama siklus sayısı ve infertilite etiyojisi açısından da mukayese edildi.

Kliniğimizde rutin olarak, klomifen sitrat ile indüksiyon yapılan gruptaki kadınlara siklusun 5-9. günleri arasında 50-200 mgr/gün tedavi verilmektedir. Siklusun 12. gününde folikül gelişimi değerlendirilmektedir. Ardından 2-3 günlük aralıklarla

ultrason ile indüksiyon takibi yapılmaktadır. Diğer rFSH grubunda siklusun 2-3. gününde hastanın yaşı, kilosu ve antral folikül sayısına göre 50-150 IU/gün rFSH başlanmaktadır. Step-up protokolü uygulanmaktadır. İlk ultrason değerlendirmesi altı günlük aynı dozda ovülasyon indüksiyonu sonrası yapılmaktadır.

Her iki gruptaki kadınların transvajinal ultrasonografi (USG) ile folikül büyüklüğü ve endometrium kalınlığı ölçülmektedir. En büyük folikülün çapı ≥ 18 mm olduğunda endometrium kalınlığı ölçülerek, tek doz subkutan 250 μ gr rHCG uygulanmaktadır.

IUI işlemi, rHCG enjeksiyonundan 36 saat sonra inseminasyon kateteri ile hastalar idrara sıkıştırılarak 0,5 mL yıkanmış semen ile yapılmaktadır. İşlem öncesi vulva ve vajen serum fizyolojik ile temizlenmektedir. Çoğul gebeliği engellemek maksadıyla, >14 mm üç ya da daha fazla folikül varlığında siklus iptal edilmektedir. İşlemden 16 gün sonra adet görmeyen hastalara kanda β -hCG bakılmaktadır. Pozitif β -hCG ölçütü olarak alınmaktadır.

Çalışmada istatistikî veriler SPSS 20 (Statistical Package For Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenler açısından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyenler için Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösterenler için student t testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun kategorik değişken açısından karşılaştırılması, Fisher kesin

Tablo 1. Çalışma grubundaki demografik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Klomifen sitrat + IUI grubu (n:77)	rFSH + IUI grubu (n:25)	p değeri
Yaş (yıl)	29.2 ± 4.8	30.5 ± 4.5	0.126
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	27.5 ± 5.8	27.6 ± 5.7	0.711
İnfertilite süresi (ay)	40.7 ± 24.6	52.1 ± 29.3	0.231
Endometrium kalınlığı (mm)	6.9 ± 1.25	9.2 ± 2.3	0.001
Pozitif gebelik, n (%)	12 (% 15.5)	4 (%16)	0.416

Veriler ortalama ±SD olarak verildi.

ki-kare testi ve Pearson ki-kare testi ile ikiden fazla bağımsız grubun kategorik değişken açısından karşılaştırılması için olabilirlik oranı ki-kare testi kullanıldı. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı satır ki-kare değerleri ile bulundu. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için aritmetik ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri tablo 1’de özetlendi.

Çalışma gruplarında yaş, VKİ ve infertilite süreleri benzer bulundu. Takip edilen 102 siklusda toplam 16 (% 15,6) kadında gebelik sağlandı. Gebelik oranları klomifen sitrat + IUI grubunda %15.5 iken, rFSH + IUI grubunda ise %16 idi ve her iki grup arasında bulunan fark istatistiki olarak anlamlı saptanmadı.

Preovülatuar endometrium kalınlığı, klomifen sitrat + IUI grubunda 6.9 mm, rFSH + IUI grubunda ise 8,8 mm olarak bulundu. Klomifen sitrat + IUI grubunda endometrium kalınlığı anlamlı olarak daha ince idi. Her iki tedavi grubunda da endometrium kalınlığı ile gebelik oranları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Endometrium kalınlığı ile gebelik oranları arasındaki ilişki tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tedavi uygulanan kadınların infertilite tanılarına göre oranları tablo 3’te verilmiştir. Açıklanamayan infertilite tanısı alan kadınların oranı rFSH + IUI tedavi grubunda daha yüksekti (%60).

Anovülasyon tanısı alan kadınların oranı (% 59) ise, klomifen sitrat + IUI tedavi grubundaydı. Her iki grupta da düşük over rezervi tanısı alan kadınların benzer oranda olduğu tespit edildi.

Tablo 2. Preovülatuar endometrium kalınlığı ile gebelik oranları arasındaki dağılım

Gebelik Testi Sonucu (n)	Endometrium Kalınlığı		p değeri
	<7 mm	≥7 mm	
Pozitif	3	13	>0.05
Negatif	24	62	>0.05

Tartışma

Ovülasyon indüksiyonu ve IUI farklı nedenlere bağlı infertilitesi olan hastalarda uzun yıllardır tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Klomifen sitrat ile birlikte IUI, infertil çiftlerde fertilitiyi arttıran, invaziv işlem gerektirmeyen bir tedavidir (9). Bizim çalışmamızda da anovülatuar hastalarda yüksek oranda kullanıldı (%59). Klomifen sitrat tedavisinde başarılı olunmazsa, gonadotropinler kullanılabilir. Gonadotropin kullanımı sıkı takip gerektirmesi yanında over hiperstimülasyon sendromu riski ve tedavi maliyeti daha yüksek olabilmektedir (10).

Literatürdeki çalışmalarda rFSH ya da klomifen sitrat ile ovülasyon indüksiyonu sonrası yapılan IUI ile gerçekleşen gebelik oranları tartışmalıdır. Çalışmamızda rFSH + IUI uygulanan gruptaki kadınlarda gerçekleşen gebelik oranı %16, klomifen sitrat + IUI uygulanan gruptaki kadınlarda ise %15.5 olup, her iki grup arasında

Tablo 3. Tedavi uygulanan kadınların infertilite tanılarına göre oranları

	Klomifen sitrat + IUI grubu (n:77)	rFSH + IUI grubu (n:25)	p değeri
Açıklanamayan infertilite	27 (%35)	15 (%60)	<0.05
Anovülasyon	46 (%59)	9 (%36)	<0.05
Düşük over rezervi	4 (%5.1)	1 (%4)	>0.05

anlamli fark saptanmadı. Yapılan çalışmalarda, IUI uygulanan sikluslarda klomifen sitrat ve rFSH kullanımı ile gerçekleşen gebelik oranları karşılaştırılmış, her iki grupta da siklus başına devam eden gebelik oranları arasında fark bulunamamıştır (11, 12). Yapılan bir derlemede klomifen sitrat ile birlikte IUI uygulananlarda, doğal sikluslarda planlanmış cinsel ilişkilere göre daha yüksek oranda gebelik olduğu bildirilmiştir (13). Balasch ve ark. (4) IUI sikluslarında siklus başına gebelik oranlarını, FSH grubuna (%13) göre klomifen sitrat grubunda (%4) daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Ovülasyon indüksiyonu için human menopozal gonadotropin (hMG) kullanılan bir çalışmada; IUI sikluslarında, klomifen sitrat uygulanan kadınlarda gebelik oranı %14.4 iken, hMG uygulanan kadınlarda ise %7.1 bulunmuş fakat her iki grupta da, istatistik açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (7). Başka bir çalışmada ise, IUI sikluslarında gebelik oranları hMG grubunda (%19), klomifen sitrat grubuna (%4) göre daha yüksek tespit edilmiştir (5).

Yapılan bir meta-analizde, gonadotropin + IUI sikluslarında gebelik oranlarının klomifen sitrat + IUI sikluslarına göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir (13). Eş spermi ile yapılan IUI sikluslarında klomifen sitrat ve gonadotropinleri karşılaştıran meta-analizde, gebelik oranlarının gonadotropin grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14). Literatürde ovülasyon indüksiyonu için kullanılan ajanlardan hangisinin daha etkin olduğu ile ilgili görüş birliği yoktur.

IUI yapılan hastalarda, preovülatuar endometrium kalınlığı ile gebelik oranları arasında literatürde farklı görüşler mevcuttur. Klomifen sitrat ile yapılan IUI sikluslarındaki preovülatuar endometrium kalınlığı ile gebelik oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ilişki olmadığı ifade edilmiştir (15). Fakat USG'de endometrial mekanik hareketlerin, hiperekoik değişimin ve trilaminar paternin gebelik öngörüsünde daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (15, 16). Ovülasyon indüksiyonu için klomifen sitrat ve hMG kullanılan bir başka çalışmada da, IUI gününde endometriumun trilaminar görünümde olması gebelik için olumlu etki oluşturduğu ifade edilmiştir (17). Klomifen sitrat + IUI yapılan bir başka çalışmada ise, preovülatuar endometrium kalınlığı fazla olan hastalarda gebelik oranlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda preovülatuar endometrium kalınlığının klomifen sitrat + IUI grubunda belirgin olarak ince olduğu tespit edildi. Ancak literatürde belirtildiği gibi çalışmamızda, her iki

grupta da preovülatuar endometrium kalınlığı ile gebelik oranları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda, açıklanamayan infertilite tanısı olan kadınlar rFSH + IUI grubunda daha fazla idi. Bu durum gebelik oranlarını etkilemiş olabilir. Çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının az olması çalışmanın zayıf yönleri olup, kesin sonuçlar için daha fazla sayıda hastayı içeren, daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

IUI yapılan hastalarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılan klomifen sitrat ve rFSH'ın gebelik oranları benzerdir. Bu kadınlarda tedavi düzenlenirken, maliyet, enjeksiyon ve takip süresi gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Preovülatuar endometrium kalınlığı <7 mm altında olan hastalarda gebelik oranlarının değişmediği görülmüştür. Etkin ovülasyon indüksiyon protokolünün belirlenmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. Tartalzi BC, Bontis J, Kolibianakis EM, Sanopoulou T, Papadimas J, Lagos S, et al. Evaluation of intrauterine insemination with washed spermatozoa from the husband in the treatment of infertility. *Hum Reprod* 1991; 6(9): 1241-1246.
2. Bendsorp A, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vanderkerchove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000360.
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, Balasca JL, Pimentel C, Creus M, Fabreques F, Vanrell JA. Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intra-uterine insemination cycles. *Hum Reprod* 1994; 9(10): 1863-1866.
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): 554-559.
6. Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, Hamilton CJ, Pasker-de Jong PC, Straatman H, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod* 2007; 22(3): 792-797.
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): 90-93.
8. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
 9. Leanza V, Coco L, Grasso F, Leanza G, Zarbo G, Palumbo M. Ovulation induction with clomiphene citrate for infertile couple. *Minerva Ginecol* 2014; 66(3): 309-312.
 10. Fauser BCJM, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005; 365: 1807-1816.
 11. Berker B, Kahraman K, Taksin S, Sukur YE, Sonmezer M, Atabekoglu CS. Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intruterine insemination: a randomized trial. *Arch Gynecol obstet* 2011; 284(6): 1561-1566.
 12. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A Randomized Clinical Trial to Determine Optimal Infertility Treatment in Older Couples: The Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril* 2014; 101(6): 1574-1581.
 13. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2004; 44(2): 93-102.
 14. 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.
 15. Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van Steirteghem A, et al. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online* 2004; 8(1): 115-118.
 16. Kim A, Lee JY, Ji YI, Lee HH, Lee ES, Kim HY, et al. Do endometrial movements affect the achievement of pregnancy during intrauterine insemination? *Int J Fertil Steril* 2015; 8(4): 399-408.
 17. Tsai HD, Chang CC, Hesieh 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.
 18. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2007; 88(2): 432-437.