

İnfertil çiftler için tek veya çift intrauterin inseminasyon (IUI): Çift IUI klinik gebelik oranlarını artırır mı?

ÖZET

Amaç: Bu pilot çalışmada, çoklu foliküler gelişimi olan kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) sikluslarında çift intrauterin inseminasyon (IUI)'nin etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Yöntemler:

Tersiyer bir merkezde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Mart 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında yardımcı üreme teknikleri (YÜT) merkezinde IUI programına alınan 20 ile 35 yaş aralığında 38 hastaya hCG yapılmasından sonra 18. ve 36. saatte 2 kez IUI yapılmış ve kontrol grubu olarak 22 ile 35 yaş aralığında 32 hastaya human chorionic gonadotropin (hCG) yapıldıktan sonra 36. saatte 1 kez IUI yapılmıştır. Toplam 70 hastanın mevcut kayıtlardan hasta ile ilgili demografik özellikler; Yaş, kilo, boy, daha önceki gebelik öyküsü (gravide, parite), öyküsünde sigara alışkanlığı, hastaların adetinin üçüncü gün hormon düzeyleri [follicle stimulating hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), Estradiol (E2)], Prolaktin, Anti-Müllerian hormone (AMH), antral folikül sayısı (AFC), infertilite tipi ve süresi kayıt edildi.

Bulgular:

Çalışmada, nisan 2017-mayıs 2018 tarihleri arasında toplam 70 infertil hasta dahil edildi. Bunların 32 (%45.7)'sinin 1 kez IUI yapılmış grubunda iken, 38'i (%54.2) 2 kez IUI yapılmış grubunda olduğu izlendi. İki gruptaki kadınların HCG günü dominant Follikül sayısı >15mm değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 2.0(1-3), kontrol grubundakilerin ise 2.0(1.0-3.0) olarak bulundu (P=0.139).

İki gruptaki kadınların Klinik gebelik oranı(%) değerleri bakımından değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki %21.05, kontrol grubundakilerin ise %18.75 olarak bulundu (P=0.812).

Sonuç:

Bu çalışmada KOH ile ovülasyon indüksiyonu sonrası intrauterin inseminasyon yapılan olgularda tek ve çift IUI yapılmasının klinik gebelik oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Dolayısıyla intrauterin inseminasyon yapılan olgularda maliyet göz önünde tutularak sonuçları hastayla paylaşmak gerekir.

Anahtar kelimeler: Kontrollü ovarian hiperstimülasyon, tek ve çift intra uterin inseminasyon, infertilite, inseminasyon zamanlaması

Single or double intrauterine insemination (IUI) for infertile couples: Does double IUI increase the rate of clinical pregnancy?

Abstract

Objective: In this pilot study, it was aimed to demonstrate the efficacy of double intrauterine insemination (IUI) in the controlled ovarian hyperstimulation (COH) cycles with multiple follicular development.

Methods: Thirty-eight patients involved in IUI program, aged 20-35 years, underwent human chorionic gonadotropin (hCG) procedure in assisted reproductive techniques (ART), between March 2017 and March 2018, in the Gynecology and Obstetrics Clinics of a tertiary center. Thereafter, double IUI was performed at 18th and 36th hours; thirty-two patients, aged 22-35 years, received hCG, and a single IUI was performed at the 36th hour. Demographic characteristics of 70 patients were recorded from the hospital records; age, weight, height, previous history of pregnancy (gravida, parity), smoking habits, hormonal levels at the 3rd day of their menstrual cycle [follicle stimulating hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), Estradiol (E2)], prolactin, anti-Mullerian hormone (AMH), antral follicle count (AFC), type and duration of infertility.

Results: A total of 70 infertile patients were included in the study between April 2017 and May 2018. Of those, 32 (45.7%) were in the single IUI group and 38 (54.2%) were in the double IUI group. When the median values of the dominant follicle number > 15 mm on the HCG day of the women in the second group were examined, they were found as 2.0 (1-3) and 2.0 (1.0-3.0) in the study and control group, respectively ($p = 0.139$).

When the clinical pregnancy rates (%) of the women in the two groups were examined, they were found as 21.05% and 18.75% in the study and control group, respectively ($p = 0.812$).

Conclusion: In the present study, it was observed that there was no significant difference between the clinical pregnancy rates of single and double IUI procedure during intrauterine insemination after ovulation induction with COH. Therefore, by considering the treatment costs, it is necessary to share the results with the patient in the cases of intrauterine insemination.

Keywords: Controlled ovarian hyperstimulation, single and double intrauterine insemination, infertility, insemination timing

Giriş:

IUI, açıklanamayan ve hafif erkek faktör olan çiftler için yaygın olarak kullanılan bir tedavidir. IUI diğer yardımcı üreme tekniklerinin aksine basit, ucuz ve daha az invaziv olduğundan infertil çiftlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden birisidir.

İki kez IUI yapma mantığı KOH / IUI siklusunda hCG uygulamasından sonra geniş bir aralıkta (~ 22-47 saat) follikül rüptürü oluşabileceği için daha uzun bir döllenme fırsatı yaratmaktadır[1].

IUI başarısını etkileyen faktörler olarak; hasta seçim kriterleri, hastanın infertilite faktörlerinin varlığı, ovulasyon indüksiyonu yöntemleri ve monitorizasyonunun farklılığı, uygulanan siklus sayısı ve sperm parametrelerindeki farklılıklara bağlı olarak değişmektedir.

KOH ile açıklanamayan infertiliteye sahip hastaların tedavisi için IUI birinci adım yaklaşımıdır[2]. IUI genellikle hafif erkek faktörü, ovulasyon bozukluğu, servikal faktör ve endometriozis tanısı alan hastalara sıklıkla tercih edilir[3]. Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada izole servikal faktör olan infertil hastalara IUI'ya KOH ilavesinin etkileri hakkında tartışmanın devam ettiğini rapor etmişler[4].

KOH / IUI sikluslarındaki gebeliklerin öngörüsü çok önemlidir ve bu tedavi modalitesi için en uygun hastaların seçilmesi muhtemelen maliyet etkinliğini artıracaktır. KOH / IUI'nin başarısı; infertilite süresi, follikül sayısı, kadın yaşı, sperm sayısı, progresif hareketli sperm sayısı, sperm morfolojisi ve endometriyum kalınlığı gibi geniş bir yelpazede sonuç veren bir dizi prognostik faktöre atfedilmiştir[5,6].

IUI yaygın bir tedavi olmasına rağmen, zamanlaması açısından literatüre baktığımızda çok az sayıda araştırma bulunmakta ve IUI genellikle hCG den 32-36 saat sonra yapılmakta. Fakat Järvelä ve arkadaşlarının çalışmasında hCG yapıldıktan hemen sonra IUI yapıldığında gebelik oranı (% 19.6) tespit edilirken, hCG yapıldıktan sonra 24-36 saat geçtikten sonra IUI yapıldığında gebelik oranı (% 10.9) bulunmuştur. Mevcut bulgular

karşılaştırıldığında hCG yapıldıktan hemen sonra gebelik oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu rapor edilmiştir [7].

Ancak Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında IUI zamanlaması karşılaştırılmış iki grup arasında klinik gebelik oranlarında herhangi bir fark gösterilmemiş[8].

IUI son dönemde infertilite tedavisinde en sık uygulanan tedavi alternatiflerinden biri olup ovulasyon indüksiyonu protokolü eklenmesiyle gebelik oranlarında anlamlı artışlar sağlanmıştır.

Bu pilot çalışmada, çoklu foliküler gelişimi olan KOH sikluslarında çift IUI'nin etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamız, sadece açıklanamayan infertilitesi olan hastaları kapsıyordu ve aynı zamanda tek ve çift IUI yapılan gruplar arasındaki gebelik oranlarını karşılaştırmaktır.

Yöntemler:

Tersiyer bir merkezde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Mart 2017 ile Mart 2018 tarihleri arasında YÜT merkezinde IUI programına alınan 20 ile 35 yaş aralığında 38 hastaya hCG yapılmasından sonra 18. ve 36. saatte 2 kez IUI yapılmış ve kontrol grubu olarak 22 ile 35 yaş aralığında 32 hastaya hCG yapıldıktan sonra 36. saatte 1 kez IUI yapılmıştır. Toplam 70 hastanın mevcut kayıtlardan hasta ile ilgili demografik özellikler; Yaş, kilo, boy, daha önceki gebelik öyküsü (gravide, parite), öyküsünde sigara alışkanlığı, hastaların adetinin üçüncü gün hormon düzeyleri [FSH, LH, E2], Prolaktin, AMH, AFC, infertilite tipi ve süresi kayıt edildi.

Dahil edilme kriterleri:

Çalışmaya dahil edilen 70 infertil olgunun en az bir yıl infertilite öyküsü olan, normal histerosalpingografi (HSG), açıklanamayan infertilite, polikistik over Sendromu (PCOS) ve FSH seviyeleri 11 mIU / L e kadar olan hastalar, eşinin total motil sperm sayısı 5 milyon ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. World Health Organization (WHO) rehberleri kullanılarak sperm analizleri ve histerosalpingografiden oluşan temel infertilite değerlendirildi. Araştırmaya katılan kadınların tümü 35 yaş altı, bazal FSH

düzeyleri <11 IU / ml ve AFC > 6 idi. Açıklanamayan infertilite kriteri olarak normal sperm parametreleri ve normal tubal açıklık gösteren çiftler baz alındı. Erkek faktör infertilitesi WHO kriterlerine göre (2010) (sperm konsantrasyonu <15 milyon / ml, <32 ilerleyici motil sperm, 4 normal morfoloji) olarak belirlenmiştir.

Sperm parametrelerinin hazırlanması için 3 ile 7 günlük cinsel perhiz sonrası sperm analizi yapılırken, hastanın hormon profilini analiz etmek için adet 3. günü hormonal profil ve pelvik ultrasonografi yapıldı. Adet 7-11. günleri arasında yapılan HSG, adet 22-24. günler arasında ovulasyonu değerlendirmek için midluteal progesteron tetkik analizi yapıldı.

Hariç tutma kriterleri:

Çalışmada, endometriozis şüphesi, over rezervinin azalması (bazal FSH düzeyleri ≥ 10 IU / ml, AFC ≤ 6) ve daha önce geçirilmiş bilateral over ameliyatı mevcut olan hastalar hariç tutuldu. Ayrıca, stimülasyona kötü yanıt (stimülasyonun 12. gününde 10 mm'den küçük veya hCG zamanında ≤ 6 mm endometrial kalınlığın olmaması) nedeniyle hastalar hariç tutuldu. Bunların dışında hCG uygulaması gününde hiper reaktansa bağlı olarak (hCG gününde 17 mm'den büyük ≥ 4 folikül varlığı) çoğul gebelik riskinden dolayı siklus iptaline gidildi.

Ovulasyon indüksiyon protokolü:

Tüm vakalarda recombinant FSH (rec-FSH; Gonal-F®; Serono, İstanbul, Türkiye) ile KOH tedavi protokolü yapılmıştır. Bu protokol adet 3. günü 37.5-112.5 IU recFSH ile indüksiyona başlatılmıştır transvajinal USG ile folikül gelişimi ve estradiol değerinin takibi ile hastanın cevabına göre rec-FSH dozu ayarlanmıştır. Transvajinal USG ile folikül gelişim monitörizasyona tedavinin 6. günü başlandı. Ovulasyonu indüklemek için en az bir tane 18 mm'nin üzerinde follikül bulunması kriter olarak kabul edildi. Ovülasyon 250 mcg rekombinant hCG (Ovitrelle®, Serono, İstanbul, Türkiye) ile tetiklendi. HCG yapıma gününde 17 mm'den büyük ≥ 4 follikül mevcutsa ve / veya ≤ 6 mm endometrial kalınlığı olan hastalar siklus iptaline gidildi.

Sperm hazırlığı:

Semen örnekleri mastürbasyon yoluyla steril kaplara toplandı. Örnekler likefiye olduktan sonra, WHO kriterlerine göre hacim, konsantrasyon ve motilite açısından analiz edildi. Gradyent tekniği, spermanın hazırlanması için tercih edilen yöntem olarak kullanıldı.

İşlem öncesi 15 dakika 15 ml %90 lık; 1.5 ml %45 lik pure sperm ve 6ml G-Mops Stok inkübatörde bekletildi. Konik falcon tüpe hastanın ismi yazıldı. 1.5 ml %90 lık pure sperm 2ml'lik enjektör ile eğik bir şekilde tutularak tüpe konuldu. Üzerine %45 lik pure sperm 2ml'lik enjektör ile yine yavaş yavaş eklendi. Bir birine karşılamasına dikkat edildi. Üzerine Likefiye olmuş semen numunesinin tamamı 2 ml'lik pipet (Falcon 7507, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) yardımıyla yavaş yavaş karıştırılıp sayıldıktan sonra, tamamı gradient mediumu üzerine çeperden yavaş yavaş eklenerek 300 g'de(1200 rpm) 20 dakika santrüfjüj edildi. İşlem sonrasında süpernatant kısım alındı dipteki pelet üzerine 15 ml'lik yuvarlak dipli tüpe konulan Medi-cult IVF yıkama mediumundan 3 ml pelet üzerine eklenerek resüspanse edildi. Tekrar 300 g'de (1200rpm) 10 dakika santrüfjüj edildi. Santrüfjüj sonrası süpernatant kısmı alındı. Pelet üzerine son hacim 0,6 ml kalacak şekilde Medi-cult IVF yıkama mediumundan konularak resüspanse edildi. 1 ml'lik pipet (Falcon 7521, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) yardımıyla 5 ml'lik tüpe konularak ve son sayımı yapılarak laminar flow da bekletildi.

İnseminasyon yöntemi ve inseminasyon zamanlaması:

Tek IUI grup için hCG enjeksiyonundan sonra 36. saatte IUI yapıldı. İki kez IUI grup için hCG enjeksiyonu yapıldıktan sonra 18. ve 36. saatlerde IUI yapıldı. Hastalar IUI işlemi için idrara sıkışık olarak hazırlandı. Hasta litotomi pozisyona alındı Vajene spekulum takıldı. Vajen serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra, hazırlanmış sperm, total volüm 0,6 ml olacak şekilde, artifisyel inseminasyon kateteri (Wallace®, Smiths Medical International Ltd, UK) kullanılarak, transabdominal ultrasonografi (USG) eşliğinde yavaşça intrauterin kaviteye enjekte edildi. Hasta 30 dakika dinlendirildikten sonra normal aktivitelere dönebileceği söylendi.

Sonuç ölçütleri:

IUI prosedüründen yaklaşık 12 gün sonra serum β -HCG değerleri ile gebelik kontrolü yapıldı. Testin pozitif çıkması durumunda, yaklaşık 6-7. Gebelik haftasında TV-USG ile intrauterin gebelik kesesi ve fetal kalp atımının saptanması ile klinik gebelik tanısı konulmuştur.

Etik bildirim:

Çalışmamız Üniversite Etik Kurulu tarafından gerekli etik kurulu onayı alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirme:

Verilerin analizinde SPSS 20,0 paket programı kullanıldı. Toplanan verilerin aritmetik ortalaması ve standart sapma değerleri hesaplandı. Çalışmada verilerin analizinde öncelikle elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine bakılmıştır ve Shapiro-Wilk testinden yararlanılmıştır. Dağılımı normal olmayan veriler için nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi uygulandı ve median (minimum–maximum) değerleri hesaplandı. Normal dağılım gösteren parametrik değerler için Student T testi kullanıldı ve veriler için Mean \pm SD olarak hesaplandı. Verilen % değerlerin karşılaştırılmasında deskriptif istatistik yöntemi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi (χ^2) kullanılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular:

Çalışmada, nisan 2017-mayıs 2018 tarihleri arasında toplam 70 infertil hasta dahil edildi. Bunların 32 (%45.7)'sinin 1 kez IUI yapılmış grubunda iken, 38'i (%54.2) 2 kez IUI yapılmış grubunda olduğu izlendi. İki gruptaki kadınların yaş dağılımı incelendiğinde; Çalışma grubundaki yaş ortalaması 29.50 ± 3.76 (20-35) olup, kontrol grubundakilerin ise 29.34 ± 2.88 (22-35) olarak bulundu ($P=0.848$). İki gruptaki kadınların vücut ağırlığı median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 69.0 (51-76) kg, kontrol grubundakilerin ise 68.0 (55-78) kg olarak bulundu ($P=0.221$) (Tablo 1).

İki gruptaki kadınların infertilite süreleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 4.0 (2-7) yıl, kontrol grubundakilerin ise 4.0 (3-7) yıl olarak bulundu ($P=0.442$).

İki gruptaki kadınların adetın 3. gün FSH değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 5.99(3.44-9.2) IU/L, kontrol grubundakilerin ise 5.75(3-8) IU/L olarak bulundu (P=0.383).

İki gruptaki kadınların adetın 3. gün LH değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 4.75(2.21-10.87) IU/L, kontrol grubundakilerin ise 4.85(1.50-13.10) IU/L olarak bulundu (P=0.948).

İki gruptaki kadınların adetın 3. gün E2 değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 43.67(24-45) pg/ml , kontrol grubundakilerin ise 45.55(20-49) pg/ml olarak bulundu (P=0.663). İki gruptaki kadınların adetın 3. gün Prolaktin değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 9.86(3-32) ng/ml, kontrol grubundakilerin ise 10.25(4.80-25) ng/ml olarak bulundu (P=0.972). İki gruptaki kadınların AMH değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 3.58(0.76-21.68) ng/ml, kontrol grubundakilerin ise 3.0(1.15-18.80) ng/ml olarak bulundu (P=0.280).

İki gruptaki kadınların eşlerinin Sperm volümü değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 3.0(2-5.2), kontrol grubundakilerin ise 2.85(2-4) olarak bulundu (P=0.849). Çalışmada kadınların eşlerinin Sperm sayısı değerleri bakımından ortalama değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 65.19±33.898((7.60-133.0), kontrol grubundakilerin ise 52.70±31.43 (4.20-113.0) olarak bulundu (P=0.117). İki gruptaki kadınların eşlerinin ilerleyici hareketli sperm yüzdesi(%) değerleri bakımından ortalama değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 46.59±17.80 (17.0-83.0), kontrol grubundakilerin ise 47.00±15.89 (16.0-80.0) olarak bulundu (P=0.280).

İki gruptaki kadınların HCG günü dominant follikül sayısı >15mm değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 2.0(1-3), kontrol grubundakilerin ise 2.0(1.0-3.0) olarak bulundu (P=0.139).

İki gruptaki kadınların HCG günü E2 değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 500(346.7-689)pg/ml, kontrol grubundakilerin ise 500(400-600)pg/ml olarak bulundu (P=0.351).

İki gruptaki kadınların HCG günü Progesteron değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 0.89(0.76-1.23) ng/ml, kontrol grubundakilerin ise 0.89(0.76-1.23) ng/ml olarak bulundu (P=0.615). Çalışmadaki kadınların HCG günü endometrial kalınlık(mm) değerleri bakımından median değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki 8.0(7.0-10.3), kontrol grubundakilerin ise 8.0(7.0-9.5) olarak bulundu (P=0.168). İki gruptaki kadınların HCG uygulama günü değerleri bakımından median değerleri

incelendiğinde, çalışma grubundaki 10.50(8.0-13.0), kontrol grubundakilerin ise 10.0(8.0-13.0) olarak bulundu (P=0.362). İki gruptaki kadınların Klinik gebelik oranı(%) değerleri bakımından değerleri incelendiğinde, çalışma grubundaki %21.05, kontrol grubundakilerin ise %18.75 olarak bulunup tek ve çift IUI yapılan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (P=0.812).

Tartışma:

Çalışmamızda, sadece açıklanamayan infertilitesi olan hastaların tek ve çift IUI yapılan hastaların gebelik oranlarını karşılaştırdık. KOH+IUI tedavisinin maliyeti düşük olması, kolay uygulanabilir olması nedeniyle birçok çalışmada hCG uygulamasından 24-36. saat sonra IUI yapıldığını rapor edilmiştir [9,10]. Fakat yapılan başka çalışmalarda IUI uygulanmasında işlem zamanlanması açısından net fikir birliği olmadığı rapor edilmiştir [11,12]. İki kez IUI uygulaması, doğal döngülerdeki ovulasyonun LH dalgalanmasının başlangıcından 32 saat sonra (yaklaşık 24-56 saat) gerçekleştiğini gösteren verilere dayanmaktadır [13]. Ripps ve arkadaşlarının çalışmasında iki kez ardışık IUI uygulamanın temelinde fertilizasyon bölgesine daha fazla sayıda sperm ulaştığını rapor edilmiştir [14].

Osuna ve arkadaşlarının çalışmasında tek IUI gebelik başarı oranı %11.4 iken, çift IUI gebelik başarı oranı %14.9 tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor edilmiştir[15]. Çalışmamızda ise iki gruptaki kadınların klinik gebelik oranı açısından incelendiğinde; çalışma grubundakilerin %21.05'inde klinik gebelik gelişirken, kontrol grubundakilerin ise %18.75'inde klinik gebelik geliştiği saptandı. klinik gebelik açısından iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (P:0.812).

Alborzi ve arkadaşlarının çalışmasında erkek faktörü, servikal faktör ve açıklanamayan 110 hastanın kontrollü overyan hiperstimulasyon sonucu tek IUI 34. saatte ve iki kez IUI hCG enjeksiyonundan 12. ve 34 .saatte sonra uygulanmış. Klinik gebelik oranları sırasıyla %7.9, %9.4 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını rapor edilmiştir[16]. Tonguc ve arkadaşlarının çalışmasında, iki farklı tek inseminasyon rejimi ile çift IUI prosedürü karşılaştırmak için hastaları üç gruba ayırarak 1. grup hastalar hCG enjeksiyonundan 24 saat sonra tek IUI yapılmış, 2. grup hastalar hCG yapıldıktan sonra iki kez 12. ve 36. saatte IUI yapıldı, 3. grup hastalar hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra tek IUI yapılmış olup gruplardaki gebelik başarı oranları sırasıyla %11.3, %14, %17.2 olarak rapor edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı rapor

edilmiştir[17]. Rahman ve arkadaşlarının çalışmasında sebebi açıklanamayan 160 infertil çiftin değerlendirilmesinde; hCG enjeksiyonundan 34 saat sonra tek IUI uygulanmış ve hCG enjeksiyonundan sonra 12. ve 34. saatte çift IUI yapılan hastalar sırasıyla 195 ve 204 siklusta gerçekleştirilmiştir. Tekli IUI gebelik oranı % 13.3 iken, çift IUI gebelik oranı % 11.8 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında klinik gebelik oranları istatistiksel olarak farklı tespit edilmemiş[18].

Ghanem ve arkadaşlarının çalışmasında, çift ve tek IUI yapılan hastalar sırasıyla 106, 192 siklus değerlendirilmiş olup tek IUI yapılan hastalarda gebelik oranı %9.4 iken çift IUI yapılan hastaların gebelik oranları %5.05 rapor edilmiş. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir[19].

Sorouri ve arkadaşlarının çalışmasında, yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 580 hastanın değerlendirilmesinde; tek IUI yapılan grubun klinik gebelik oranı %11,7 iken çift IUI yapılan grubun klinik gebelik oranı %13.4 tespit edilmiştir. IUI yapılan gruplar arasında klinik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [20]. Bizim çalışmamızın bulguları daha önce yapılmış çalışmaların raporlarına uyumlu olmasına rağmen, yapılan bazı çalışmalarda çift IUI yapılan hastaların klinik gebelik oranlarının yüksek olduğunu ileri sören raporlar vardır [12, 21].

Sonuç: Bu çalışmada KOH ile ovülasyon indüksiyonu sonrası tek ve çift IUI yapılmasının klinik gebelik oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Dolayısıyla infertilite tedavisinde hasta bilgilendirilirken vurgulanması gereken en önemli konulardan birisi uygulanacak tedavi protokolünün hastaya maddi ve psikolojik maliyetinin elde edilecek başarı oranına göre paylaşmak gerekir.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of conflicting interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial disclosure: No financial support was received.

Kaynaklar:

1. Testart J, Frydman R. Minimum time lapse between luteinizing hormone surge or human chorionic gonadotropin administration and follicular rupture. *Fertil Steril*. 1982;37:50-3.

2. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18(4):CD001838.

3. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update*. 2002; 8:373-84.

4. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Bossuyt PM, Habbema JD, Eijkemans MJ, Schöls WA, Burggraaff JM, van der Veen F, Mol BW. CECERM (Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine) Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2007;88:1692-6.

5. Guven S, Gunalp GS, Tekin Y. Factors influencing pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *J Reprod Med*. 2008;53:257-65.

6. 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;80:328-35.

7. Järvelä IY, Tapanainen JS, Martikainen H. Improved pregnancy rate with administration of hCG after intrauterine insemination: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:18.

8.Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz VY. A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(2):444-8.

9.Aboulghar M, Baird DT, Collins J, Evers JL, Fauser BC, Lambalk CB, Somigliana E, Sunde A, Crosignani PG, Devroey P, Diczfalusy E, Diedrich K, Fraser L, Geraedts JP, Gianaroli L, Glasier A, Van Steirteghem A, Collins J, Crosignani PG. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):265–77.

10.Robb PA, Robins JC, Thomas MA. Timing of hCG administration does not affect pregnancy rates in couples undergoing intrauterine insemination using clomiphene citrate. *J Natl Med Assoc.* 2004;96(11):1431–3.

11.Ransom MX, Blotner MB, Bohrer M, et al. Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles? *Fertil Steril.* 1994, 61, 303-7.

12.Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, et al. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril.* 1999; 72: 619- -22.

13.Anonymous. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. probit analysis. world health organization, task force on methods for the determination of the fertile period, special programme of research, development and research training in human reproduction. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138(4):383–90.

14.Ripps BA, Mihnas BS, Carson SA, Buster JE. Intrauterine insemination in fertile women delivers larger numbers of sperm to the peritoneal fluid than intracervical insemination. *Fertil Steril.* 1994; 61:398–400.

15.Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodríguez–Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients’ husbands: a systematic review of the literature. *Fertil Steril.* 2004; 82(1): 17 – 24.

16.Alborzi S, Motazedian S, Parsanezhad ME, Jannati S. Comparison of the effectiveness of single intrauterine insemination (IUI) versus double IUI per cycle in infertile patients. *Fertil Steril.* 2003; 80(3): 595 – 9.

17.Tonguc E, Var T, Onalan G, Altinbas S, Tokmak A, DUDNDÚ N, et al. Comparison of the effectiveness of single versus double intrauterine insemination with three different timing regimens. *Fertil Steril.* 2010; 94(4): 1267 –70.

18.Rahman SM, Malhotra N, Kumar S, Roy KK, Agarwal A. A randomized controlled trial comparing the effectiveness of single versus double intrauterine insemination in unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2010; 94(7): 2913 – 5.

19.Ghanem ME, Bakre NI, Emam MA, Al Boghdady LA, Helal AS, Elmetwally AG, Hassan M, Albahlol IA, Elzayat MM. The effects of timing of intrauterine insemination in relation to ovulation and the number of inseminations on cycle pregnancy rate in common infertility etiologies. *Hum Reprod.* 2011;26(3):576-83.

20.Sorouri ZZ, Shomali RR, Pourmarzi D. Single versus Double Intrauterine Insemination in Controlled Ovarian Hyperstimulation Cycles: A Randomized Trial. *Arch Iran Med.* 2016; 19(7): 465 –9.

21.Randall GW, Gantt PA. Double vs. single intrauterine insemination per cycle: use in gonadotropin cycles and in diagnostic categories of ovulatory dysfunction and male factor infertility. *J Reprod Med.* 2008; 53(3): 196 – 202.

Tablo 1. Çalışma grubu ve kontrol grubu hastaların demografik ve klinik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 Mean ± SD, median(minimum–	Grup 2 Mean ± SD, median(minimum–	<i>P</i>
------------------	--	--	-----------------

	maximum)	maximum)	
Yaş (yıl)	29.34±2.88	29.50±3.76	0.848
Kilo(kg)	68.0(55–78)	69.0(51–76)	0.221
Boy(cm)	169.0(155.0–176.0)	169.0(155.0–176.0)	0.136
İnfertilite süresi(yıl)	4.0(3–7)	4.0(2–7)	0.442
3. Gün FSH (mg/dl)	5.75(3–8)	5.99(3.44–9.2)	0.383
3. Gün LH (mg/dl)	4.85(1.50–13.10)	4.75(2.21–10.87)	0.948
3.Gün E2(pg/ml)	45.55(20–49)	43.67(24–45)	0.663
Prolaktin(ng/ml)	10.25(4.80–25)	9.86(3–32)	0.972
AMH(ng/ml)	3.0(1.15–18.80)	3.58(0.76–21.68)	0.280
Sperm volümü(cc)	2.85(2–4)	3.0(2–5.2)	0.849
Sperm sayısı(X 10 ⁶)	52.70±31.43	65.19±33.89	0.117
İlerleyici hareketli sperm yüzdesi(%)	47.00±15.89	46.59±17.80	0.921

Tabloda verilen mean±SD değerlerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı.

Dağılımı normal olmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı ve median

(minimum–maximum) değerleri hesaplandı. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi (χ^2) kullanılmıştır. * $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 2. hCG enjeksiyonunda zamanlaması farklı olan hastaların siklus özelliklerinin ve sonuçlarının karşılaştırılması

Özellikler	Grup 1 median(minimum– maximum) n(%)	Grup 2 median(minimum– maximum) n(%)	P
HCG günü dominant Follikül sayısı >15mm	2.0(1.0–3.0)	2.0(1–3)	0.139
HCG günü E2(pg/ml)	500(400–600)	500(346.7–689)	0.351
HCG günü Progesteron(ng/ml)	0.89(0.76–1.23)	0.89(0.76–1.23)	0.615
HCG günü endometrial kalınlık(mm)	8.0(7.0–9.5)	8.0(7.0–10.3)	0.168
HCG uygulama günü(gün)	10.0(8.0–13.0)	10.50(8.0–13.0)	0.362
Klinik Gebelik oranı(%)	%18.75	%21.05	0.812

Tabloda verilen dağılımı normal olmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı ve median (minimum–maximum) değerleri hesaplandı. Tabloda verilen % değerlerin karşılaştırılmasında deskriptif istatistik yöntemi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi (χ^2) kullanılmıştır. * $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.