

# Gonadotropin+intrauterin inseminasyon uygulanan açıklanamayan infertilite hastalarında gebeliğe etki eden prediktif faktörler

Predictive factors affecting pregnancy in patients with unexplained infertility treated with gonadotropin+intrauterine insemination

<sup>1</sup>Aysegul ATALAY<sup>1</sup>, <sup>2</sup>Gonca YILDIRIM<sup>2</sup>, <sup>3</sup>Alev AYDIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji, Van, Türkiye

<sup>2</sup>Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Kontrollü ovaryen hiperstimulasyon ve intrauterin inseminasyon (KOH+IUI) uygulanan açıklanamayan infertilite hastalarında bazı prediktif faktörlerin gebelik oranlarına etkisini belirleyerek hastalarda tedavi şemasının yeniden düzenlenmesine katkıda bulunmak.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, Ocak 2007-Temmuz 2014 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğine başvurup açıklanamayan infertilite tanısı alan ve çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan toplam 431 hasta ve toplam 874 siklus retrospektif olarak incelendi. Total ileri hareketli sperm sayısı (TMPSS) 10 milyon altında olan ve vücut kitle indeksi (BMI)  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup> olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara gonadotropinlerle indüksiyon ve HCG ile ovulasyonun tetiklenmesinin ardından 36 saat sonra IUI uygulandı. Primer sonuç ölçütü gebelik oranı olarak kabul edildi. Prediktif faktörler olarak kadının yaşı, erkeğin yaşı, infertilite tipi, infertilite süresi, BMI, adetın 3.günü Folikül stimulan hormon (FSH) ve estradiol(E2) seviyesi ve antral folikül sayısı belirlendi.

**Bulgular:** 874 siklusta 431 çiftte toplam 88 gebelik elde edilmiştir (%20,4-%10,06/ siklus). Lojistik regresyon analizi yapılan prediktif faktörler içinde kadının yaşı (<35), antral folikül sayısı ve FSH düzeyi (<10 IU/L)'nin gebelik oranlarına anlamlı derecede katkıda bulunduğu tespit edildi.

**Sonuç:** 35 yaş altı FSH düzeyi <10 mIU/mL, BMI $\leq 30$ kg/m<sup>2</sup> ve TPMSS>10 milyon olan hastalarda KOH+IUI ilk tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir. Ayrıca FSH ve klomifen sitrat (CC) indüksiyon açısından karşılaştırıldığında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark izlenmeyen birçok çalışma mevcuttur. Dolayısıyla maliyeti, OHSS riski ve çoğul gebelik riski yüksek olması nedeniyle FSH tedavisinin yerine CC tedavisi ile de aynı oranda başarılı sonuçlar elde edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Açıklanamayan infertilite; gonadotropin; intrauterin inseminasyon; gebelik oranı

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to contribute to the reorganization of the treatment scheme in patients with unexplained infertility who underwent COH+IUI by determining the effect of some predictive factors on pregnancy rates.

**Material and Methods:** In our study, medical records of 431 patients and a total of 874 cycles who applied to the Infertility Clinic of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between January 2007 and July 2014 and were diagnosed with unexplained infertility and met the inclusion criteria were retrospectively analyzed. Males with a total progressive motile sperm count of less than 10 million and a body mass index of 30kg/m<sup>2</sup> were excluded from the study. All patients underwent IUI 36 hours after induction with gonadotropins and assisted ovulation with HCG. The primary outcome measure was the pregnancy rate. The age of the females and males, infertility type, the duration of infertility, BMI, FSH and estradiol levels on the third day of menstruation, and antral follicle count were determined as predictive factors.

**Results:** A total of 88 pregnancies were achieved in 431 couples in 874 cycles (%20.4-%10.06 per cycles). Logistic regression analysis of predictive factors showed that the age of the woman (<35), antral follicle count and the FSH level (<10 IU/L) contributed significantly to pregnancy rates among the predictive factors for which logistic regression analysis was performed.

**Conclusion:** KOH+IUI should be the first treatment method of choice in patients under 35 years of age with FSH level <10 IU/L, BMI<30kg/m<sup>2</sup> and TPMSS>10 million. In addition, there are many studies in which no significant difference was observed in pregnancy rates when FSH and clomiphene citrate were compared as induction methods. Therefore, similarly successful results could be obtained with CC treatment instead of FSH treatment, due to its high cost, OHSS risk and high risk of multiple pregnancy.

**Keywords:** Unexplained Infertility; gonadotropin; Intrauterine insemination; pregnancy rate

**Cite as:** Atalay A, Yıldırım G, Aydın A. Gonadotropin+intrauterin inseminasyon uygulanan açıklanamayan infertilite hastalarında gebeliğe etki eden prediktif faktörler. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2024;21(4):301–308.

**Geliş/Received:** 28.05.2024 • **Kabul/Accepted:** 15.08.2024

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Aysegul ATALAY, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji, Süphan Mah. Havalimanı kavşağı, 65100, Edremit, Van, Türkiye

**E-mail:** draysegulatalay@gmail.com

**Cevrimiçi Erişim/Available online at:** <https://dergipark.org.tr/pub/jgon>

## GİRİŞ

Açıklanamayan infertilite (Aİ), sistematik değerlendirmede saptanabilir bir nedenin gösterilememesi sonucu ortaya konulan bir dışlama tanısı olmakla birlikte, insidansı tanı kriterine bağlı olarak infertil popülasyonda %10 ile 30 arasındadır (1-2). Normal popülasyonda ortalama siklus fekundabilitesi %20-25 iken, tedavi edilmemiş Aİ tanılı hastalarda siklus fekunditesi %2-4 olarak tespit edilmiştir (3). Tedavi siklus fekunditesini arttırmaya yöneliktir (4). Tanı için; semen kalitesi, ovulatuvar fonksiyon ve uterin kavitenin normal olduğu ve bilateral tubal geçirgenlik gösterilmelidir. Açıklanamayan infertilite, her ne kadar bir dışlama tanısı olarak kabul edilse de iki açıklaması olabilir: İlki, var olan sebebin yapılan testlerle ortaya koyulamaması ya da araştırma için yapılan testlerin normal aralığın en alt seviyesinde veya en üst seviyesinde olmasına bağlı çiftin doğurganlığının azalmasıdır.

Açıklanamayan infertilite, çoğunlukla ileri yaşla birlikte fertilitedeki doğal azalmayla da ilişkilidir ve 35 yaş üzerindeki kadınlarda daha sıktır. Açıklanamayan infertilite tanısı olan tedavi edilmemiş çiftlerde, kadının yaşı ve infertilite süresi gebelik oranlarını olumsuz yönde etkileyen primer değişkenlerdir. En sık kullanılan tedavi yöntemleri; intrauterin inseminasyon (IUI), klomifen veya gonadotropinlerle overyan stimülasyon ve IUI, ve in-vitro fertilizasyon (IVF) olarak bilinmektedir.

Aİ, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon sonrası IUI (KOH+IUI) uygulamaları için majör bir endikasyondur. NICE rehberlerine göre açıklanamayan infertilite grubuna yardımcı üreme teknikleri önerilmeden önce KOH+IUI seçeneğinin sunulması gerektiği ifade edilmektedir (5). Nedeni bilinmediği için tedavide kullanılan tüm yöntemler ampiriktir. Dolayısıyla bilinmeyen bozukluklar için kullanılan ampirik tedavilerden çarpıcı sonuçlar elde etmesi beklenmemektedir. Fakat bu hastalarda demografik bilgilerin, laboratuvar ve radyoloji sonuçlarının, ve kullanılan tedavi rejimlerinin tedavi başarısına olan etkisi ile ilgili literatürde yeterli çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı, Gonadotropin ile KOH+IUI tedavisi uygulanan açıklanamayan infertilite hastalarında bağımlı ve bağımsız değişkenlerin birbirleri arasındaki ve gebelik sonuçlarıyla olan ilişkisi, ayrıca normal referans aralığında artmış basal FSH düzeylerinin gebelik sonuçlarına etkisini araştırmak, ve bu sonuçlar üzerinden hastalara uygulanacak tedavi seçiminde klinisyene yardımcı olmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2014 tarihinde tamamladığımız tıpta uzmanlık tezi esas alınarak üretilmiştir. Çalışmamızda, Ocak 2007-Temmuz

2014 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi (eski adıyla Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği infertilite polikliniğine başvuran, korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen en az bir yıl boyunca gebe kalamayan, yapılan tetkiklerle açıklanamayan infertilite tanısı alan ve çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan toplam 431 hasta ve toplam 874 siklus retrospektif olarak incelendi. Hastalarda infertilite etyolojisini araştırmaya yönelik yapılan öykü (yaş, infertilite süresi, ilave medikal faktörler, koitus alışkanlıkları, gecirilmiş pelvik operasyonlar, geçirilmiş hastalıklar, alışkanlıkları), fizik muayene, jinekolojik muayene, adet 3. günü bakılan estradiol (E2), folikül stimule edici hormon (FSH), tiroid stimulan hormon (TSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin ve adet 21. günü bakılan progesteron seviyeleri, histerosalpingografi (HSG), yaşadığı il, vücut kitle indeksi (BMI), endikasyonu olan hastalara yapılan laparotomi, laparoskopi ve histeroskopi sonuçları, erkek yaşı, yapılan spermogram, mesleği ve geçirdiği hastalık ve ameliyatlara incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların kriterleri: BMI 30 kg/m<sup>2</sup> ve altı, düzenli menstrüel siklus ile birlikte normal PRL, TSH ve siklusun 21. günü bakılan normal progesteron değeri, normal sperm parametreleri (Total ileri hareketli sperm sayısı (TPMSS) >10 milyon), HSG'de normal uterin kavite ve bilateral tubalardan abdomene geçiş olan hastalar olarak belirlendi.

Tüm hastalar aynı hekimler tarafından tedavi edilmiş, aynı kontrollü ovarian stimülasyon ve intrauterin inseminasyon prosedürü uygulanmıştır. Çalışma grubuna alınan hastalar sadece açıklanamayan infertilite tanısı almış olan hastalardan oluşmaktaydı. Açıklanamayan infertilite tanısı almış olup, total ileri hareketli sperm sayısı 10 milyon altında olan hastalar ve vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm siklularda ekzojen gonadotropin stimülasyonu rekombinant FSH (Gonal F; Serono®, Puregon; Organon®) veya üriner FSH (Fostimon; IBSA®, Menogon; Fering®) ile uygulanmıştır. İlk siklularda tedavi başlangıç dozu 37,5 IU olarak menstrüel siklusun 3.günü başlanmış, ovarian cevap foliküler büyüme ile takip edilmiş olup FSH ve human menopozal gonadotropin (hMG) dozu her 1-3 günde bir foliküler büyümedeki takibe göre ayarlanmıştır. Human koryonik gonadotropin (hCG) uygulanmasının zamanı >17 mm dominant folikül varlığına göre ayarlanmıştır. Eğer her iki overde >14mm üzerinde 3 veya daha fazla folikül gelişirse hCG uygulanmamıştır. Hastalar 5.000 IU uriner hCG (Chorigon:Teva, Petah Tigva, Israel® veya Pregnyl ;Organon, Oss, The Netherlands®) veya 250 µg rekombinant hCG (ovitrelle; Serono®) almıştır. hCG uygulanmasından 36 saat sonra intrauterin inseminasyon yapılmıştır. Sperm hazırlamada swim-up yöntemi kullanılmıştır. Serum gebelik testi hCG uygulamasından 15 gün sonra yapılmış olup, gebelik varlığında ultrason kontrolleri fetal kalp atışı görülene kadar aralıklarla takip edilmiştir. Araştırmada hiçbir hasta kaybı izlenmemiştir.

## İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma en düşük, en yüksek, medyan, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edilmiştir. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney u test ve niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, test koşulları sağlanmadığında fisher test kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamızda, açıklanamayan infertilite tanısı alarak KOH+IUI uygulanan 431 olgu toplam 874 siklus üzerinde analiz yapıldı.

Çalışmaya katılan hastaların öncelikle klinik, demografik ve endokrinolojik özellikleri ve sonuçları incelendi. Hastaların yaşları 19-43 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 29,7 ve infertilite süresi ortalaması 4,1 yıl, FSH ortalaması 7,7 IU/L, gebelik oranı %20,4, siklus fekundabilitesi %10,06 olarak izlenmiş olup diğer tanımlayıcı istatistik bulguları ayrıntılı olarak Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gebelik olmayan ve olan olgulardaki yaş ortalaması (29,0/29,9) anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. Hastalar yaş  $<30$  ve  $\geq 30$  olarak iki gruba ayrıldığında gebelik oranı (19,6 / 21,2) anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. Hastaların yaşı  $<35$  ve  $\geq 35$  olarak iki gruba ayrıldığında ise gebelik oranı (23,3 / 3,2) anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha düşük izlenmiştir. Gebelik olmayan ve olan

**Tablo 1.** Tanımlayıcı İstatistik

Değişkenler	Medyan (min-max)	Ortalama±SD	n (%)
<b>Yaş (yıl)</b>			
<30 yaş			219 (%50,8)
30-34 yaş	30 (19-43)	29,7 ± 4,4	150 (%34,8)
≥35 yaş			62 (%14,4)
<b>İnfertilite süresi (yıl)</b>			
<3 yıl	3 (1-25)	4,1 ± 3,0	249 (%58)
≥3 yıl			182 (%42)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
<25 kg/m <sup>2</sup>	24 (16-30)	24,3 ± 3,3	269 (%62,5)
≥25 kg/m <sup>2</sup>			182 (%37,5)
<b>Şigara kullanımı</b>			
Yok	24 (16-30)	24,3 ± 3,3	327 (%75,9)
Var			104 (%24,1)
<b>İnfertilite tipi (hasta sayısı)</b>			
Primer			314 (%72,9)
Sekonder			117 (%27,1)
<b>Erkek yaşı</b>	32 (21-52)	32,3 ± 4,7	
<b>TMPSS (mn/ml)</b>	46 (10-600)	67,1 ± 65,4	
<b>Antral folikül sayısı</b>	8 (1-17)	7,9 ± 3,5	
<b>FSH (mIU/ml)</b>			
<10 mIU/ml	7 (2-15)	7,7 ± 2,3	339 (%78,7)
≥10 mIU/ml			92 (%21,3)
<b>E2 (pg/ml)</b>			
<80 pg/ml	49 (7-218)	54,3 ± 30,9	369 (%85,6)
≥80 pg/ml			62 (%14,4)
<b>KOH+IUI uygulanan toplam siklus sayısı</b>			874
1 siklus (hasta başı)			108 (%25,1)
2 siklus			203 (%47,1)
3 siklus			120 (%27,8)
<b>Tedavide kullanılan ilaç</b>			
Rekombinant FSH			333 (%77,3)
Üriner FSH			98 (%22,7)
<b>Gebelik oranı</b>			88 /431 (%20,4)
1. siklusta			43 (%48,9)
2. siklusta			31 (%35,2)
3. siklusta			14 (%15,9)

BMI: Vücut kitle indeksi, TMPSS: Total ileri hareketli sperm sayısı, FSH: Follikül Stimülasyon Hormonu, E2: Estradiol, KOH+IUI: Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon ve intrauterin inseminasyon

**Tablo 2.** Yaş ve Gebelik ilişkisi

Değişkenler	Gebelik pozitif n=88	Gebelik negatif n=343	p
<b>Tüm hastalar</b> (mean±SD) (median) (min-max)	29,2 ± 4,3 30 (28-38)	29,9 ± 4,4 30 (19-43)	0,318
<35 yaş (n, %) ≥35 yaş (n, %)	79 (%89,8) 9 (%10,2)	283 (%82,5) 60 (%17,5)	0,097
<30 yaş (n, %) ≥30 yaş (n, %)	43 (%48,3) 45 (%51,7)	176 (%51,3) 167 (%48,7)	0,613
<b>Erkek yaşı</b> (mean±SD) (median) (min-max)	32,5 ± 4,5 32 (21-52)	31,8 ± 5,2 31 (24-48)	0,114

**Tablo 3.** Gebelik/ FSH ve gebelik/E2 ilişkisi

	Gebelik pozitif n=88	Gebelik negatif n=343	p
<b>FSH (mIU/ml)</b> (mean±SD)	7,2 ± 2,2	7,9 ± 2,3	<b>0,007</b>
FSH<10 (n, %) FSH≥10 (n, %)	79 (%23,3) 9 (%9,8)	260 (%76,7) 83 (%90,2)	<b>0,004</b>
<b>E2 (pg/ml)</b> (mean±SD)	56,9 ± 35,1	53,7 ± 29,7	0,637
E2<80 (n, %) E2≥80 (n, %)	76 (%20,6) 12 (%19,4)	293 (%79,4) 50 (%80,6)	0,822

FSH: Follikül Stimülasyon Hormonu, E2: Estradiol

vakalardaki erkek yaşı ortalaması (32,5/31,8) anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 2).

Gebelik olan ve olmayan vakalarda hastaların infertilite süresi ortalaması (3,9/4,2) anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. İnfertilite süresi <3 yıl ve ≥3 yıl olan grupta gebelik oranı (20,9/20,0) anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. İnfertilite süresi <5 yıl ve ≥5 yıl olan grupta da gebelik oranı (21,3/18,8) yine anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir.

Gebelik olan ve olmayan vakalarda hastaların BMI ortalaması (24,3/24,1) anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. Hastalar BMI <25 kg/m<sup>2</sup> ve ≥25 kg/m<sup>2</sup> olarak iki gruba ayrıldığında gebelik oranı (21,3 /19,4) anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. Sigara içen ve içmeyen grupta gebelik oranı (20,5 /20,2) anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir.

Gebelik olan grupta adet 2-4. günleri arasında bakılan FSH değeri ortalaması gebelik olmayan gruptan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha düşüktü. FSH ≥10 olan grupta gebelik oranı (9,8) FSH<10 olan gruptaki gebelik oranından (%23,3) anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha düşüktü (Tablo 3). Gebelik olan ve olmayan olgularda hastaların E2 değeri ortalaması anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. E2 <80 ve E2 ≥80 olan grupta gebelik oranı anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 3).

Primer ve sekonder infertilite tanısı alan hastalar arasında gebelik oranı anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. Rekombinan FSH ve üriner FSH kullanan hastalarda da gebelik oranı anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir.

Yaş ile antral folikül sayısı arasında anlamlı ( $p<0,05$ ) negatif korelasyon mevcuttu. FSH değeri ile antral folikül sayısı arasında da anlamlı ( $p<0,05$ ) negatif korelasyon mevcuttu (Tablo 4, Şekil 1).

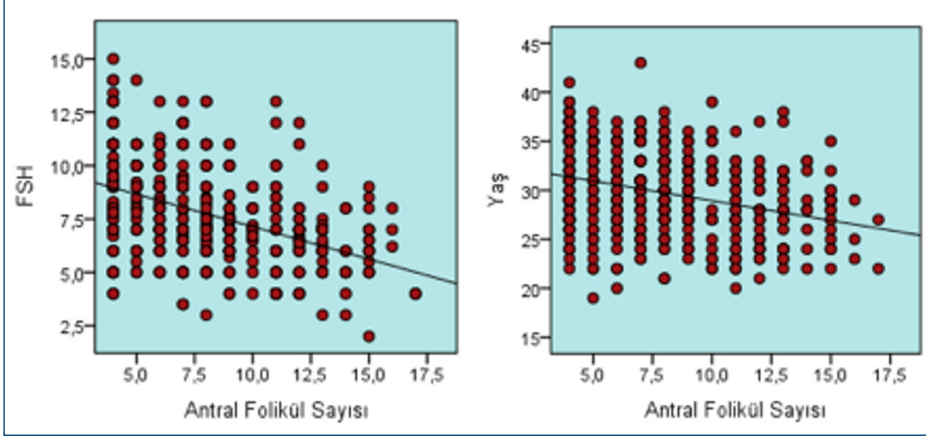
35 yaş altı kadınlarda FSH ≥ 10 olan grupta gebelik oranı FSH <10 olan gruptan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha düşüktü. 35 yaş ve üstü kadınlarda FSH<10 olan 41 hastada 2 gebe izlenmiş (%4,7), FSH≥10 olan grupta hiç gebe hasta izlenmemiştir (Tablo 5). FSH ≥ 10 olan kadınlarda E2 değeri 80 altı ve üstü olarak gruplandırıldığında gebelik oranlarında anlamlı ( $p>0,05$ ) olarak farklılık gözlenmemiştir. FSH ≥ 10 olan kadınlarda E2 değeri 80 altı ve üstü olarak gruplandırıldığında antral folikül sayısı anlamlı ( $p>0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir. FSH ≥ 10 olan kadınlarda E2 değeri 60 altında ve üstünde olan gruplandırıldığında da antral folikül sayısı anlamlı ( $p>0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir.

Gebelik olan ve olmayan vakalarda koit sıklığı, LH değeri, TSH değeri, PRL değeri, TPMSS değeri, anlamlı ( $p>0,05$ ) farklılık göstermemiştir. Gebelik olan grupta antral folikül sayısı gebelik olmayan gruptan anlamlı ( $p<0,05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 6).

**Tablo 4.** Yaş ve FSH değerinin antral folikül sayısı ile ilişkisi

Korelasyon*		Yaş	FSH
Antral folikül sayısı	r	-0,304	-0,439
	p	0,000	0,000

\* Spearman Korelasyon, FSH: Follikül Stimülasyon Hormon

**Şekil 1.** Yaş ve FSH değerinin antral folikül sayısı ile ilişkisini gösteren korelasyon analizi**Tablo 5.** FSH değeri ve yaş arasındaki ilişkinin gebelik oranlarına etkisi

	Gebelik pozitif n=88	Gebelik negatif n=343	P
Yaş <35			
FSH<10 (n, %)	77 (%26)	219 (%74)	0.013
FSH≥10 (n, %)	9 (%12,3)	64 (%87,7)	
Yaş ≥35			
FSH<10 (n, %)	2 (%4,7)	41 (%95,3)	0.339
FSH≥10 (n, %)	0 (%0)	19 (%100)	

FSH: Follikül Stimülasyon Hormon

**Tablo 6.** Gebeliğin Koit sıklığı, TPMSS ve Antral Folikül sayısı ile ilişkisi

Değişkenler	Gebelik pozitif n=88	Gebelik negatif n=343	P
Antral folikül sayısı (mean±SD)	9,8 ± 3,5	7,4 ± 3,4	0,000
Koit sıklığı (hafta) (median) (min-max)	3 (1-6)	3 (1-8)	0,338
TPMSS (mn/ml) (mean±SD)	73,2 ± 80,6	65,5 ± 61	0,630

TPMSS: Total ileri hareketli sperm sayısı

## TARTIŞMA

Açıklanmayan infertilite, üreme alanında tanı yöntemlerinin gelişmesine rağmen halen infertil popülasyonda %10 ile %30 arasında değişen yüksek bir orana sahiptir (6). Açıklanamayan infertilitede, IUI öncesi tedaviye KOH eklendiğinde siklus fekundabilitesi ortalama %10 civarındadır, IVF'den sonra en etkin tedavi olarak kabul edilmektedir (7).

Çalışmamızda, kliniğimizde son 8 yıl içinde KOH+IUI ile tedavi edilen açıklanmayan infertilite hastalarında, yaş ve bazı testlerin normal değerlerin üst ve alt aralığında olmasının, tedavide kullanılan ilacın gebelik sonuçlarına olan etkisini retrospektif olarak inceledik ve lojistik regresyon analizi yaptık. Karşılaştıracağımız diğer parametrelere etki etmemesi için ek olarak obezitesi olan (BMI>30) hastaları çalışma dışında tuttuk. Ayrıca yapılan çalışmalarda en iyi sonuçların TPMSS sayısının >10 milyon olması durumunda

sağlandığı ve 10 milyon üstü herhangi bir değer için IUI başarısına ek yarar sağlamadığının görülmesi nedeniyle TPMS<10 milyon olan hastaları da çalışma dışında bıraktık (8-11). Erkek yaşının, TPMS 10 milyon üstünde olması halinde gebelik oranlarına herhangi bir etkisi olmadığını gördük ( $p=0,114$ ). Fakat artan kadın yaşı birlikte gebelik oranlarının azaldığını gösteren literatürde hem geçmiş hem de yakın zamanda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Birçok çalışmada yaş, IUI'da gebelik sonuçlarını etkileyen major faktör olarak kabul edilmiştir (12-16). Literatürü incelediğimizde, yaş ve FSH değerlerinin tek başına olduğu gibi, bir arada da gebelik oranlarına etkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Meenakshi ve arkadaşları, 2013 yılında IVF/ICSI uygulanan 135 hastada, yüksek FSH değerinin gebelik sonuçlarına etkisini retrospektif olarak değerlendirmişler. Geçirilmiş pelvik cerrahi öyküsü olan, TV-US'de >2cm endometrioma tespit edilen ve laparoskopide ciddi endometriosis görülen hastaları çalışma dışı bırakmışlar. Hastaları bizim çalışmamızda olduğu gibi <35 yaş ve  $\geq 35$  yaş olmak üzere iki ana gruba ve her grubu da FSH<10 ve  $\geq 10$  olarak iki subgruba ayırmışlar. En yüksek gebelik oranlarını <35 yaş FSH<10 olan grupta (%40,6) en düşük gebelik oranını yaş  $\geq 35$  ve FSH  $\geq 10$  olan grupta (%11,1) elde etmişler (17). Biz de çalışmamızda bu çalışma ile orantılı (%26-%0,0) fakat KOH+IUI nedeniyle daha düşük gebelik oranları elde ettik. Ayrıca Meenakshi ve arkadaşlarının çalışmasında 35 yaş ve üzerinde FSH <10 iken gebelik oranı %25,9 iken, bizim çalışmamızda benzer grupta gebelik ciddi anlamda düşük çıkarak oranı %4,7 olarak bulunmuştur.

Sabatini L ve arkadaşları, 2008 yılında 1589 IVF hastasının yaş ve FSH değerlerinin, canlı doğum oranına etkisini lojistik regresyon analizi ile değerlendirmiş. <30-45 yaş aralığındaki hastalarda her 10 yıllık yaş artışının ve FSH'daki her 5 mIU/ml yükselişin canlı doğum oranındaki odds değerlerini düşürdüğünü gözlemiş, fakat FSH ve yaş analizlerinde, 35 yaş altında FSH değerlerinin gebelik oranlarını belirgin bir şekilde değiştirmediğini belirtmişler. Ayrıca FSH>10 olan genç hastalarda ve FSH<5 olan yaşlı hastalarda kabul edilebilir düzeyde gebelik oranları olduğunu tespit etmişler ve basal serum FSH değerinin gebelik sonuçlarına etkisinin yaşla birlikte değiştiği sonucuna varmışlar (18). Biz çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak KOH+IUI uygulanan ve sadece açıklanmayan infertil hastaları değerlendirdik ve 35 yaş altında da FSH düzeyinin gebelik oranlarına anlamlı derecede etki ettiğini saptadık. <35 yaş grupta FSH<10 iken gebelik oranı %26, FSH>10 iken gebelik oranı ise %12,3 ( $p=0,013$ ).  $\geq 35$  yaş toplam 72 hastamız mevcuttu ve sadece 2 gebelik elde edebildik ve gebe hastaların ikisinin de FSH değerleri <10 idi. Bu sonuçlar ışığında yaşla birlikte artan FSH düzeyinin gebeliğe olumsuz etkisi daha fazla olduğu bulgusu bizim çalışmamızda da örtüşmektedir, fakat biz 35 yaş altı grupta da FSH değerinin önemli bir etkisi olduğunu görmekteyiz.

Schorsch ve arkadaşları da 2013 yılında, KOH+IUI uygulanan

1612 hasta ve 4246 siklusta maternal yaş ve gebelik oranı ilişkisini inceleyen lojistik regresyon çalışması yapmış. 19-45 yaş aralığındaki hastaların dahil edildiği, yaş ortalamasının 33.9 olduğu çalışmada artan yaşla birlikte gebelik oranlarının düştüğü tespit edilmiş ( $p=0,000$ ). Bu çalışmaya göre 35 yaş altında elde edilen hasta başı gebelik oranı %37,5-26 arasında değişmekte iken 35 yaş ve sonrasında %22 'den %8 lere kadar düşmektedir (19). Bu çalışma sonuçları gebelik oranları daha yüksek çıkarsa da bizim çalışmamız ile korreledir. Çalışmamızda gebelik oranı <30 yaş %19,6, 30-34 yaş arası %28 iken 35 yaş ve üzerinde ciddi bir şekilde düşerek %3,2'lere gerilemektedir.

Yavuz A. ve arkadaşları 2013 yılında yayınlanan, KOH+IUI uygulanan 569 hasta 980 siklusu retrospektif olarak incelemişler. Siklus başı gebelik oranları %4,7 (bizim çalışmamıza (%10,06) ve benzer birçok çalışmaya (19, 20) göre çok düşük olarak bulunmuş ve bu nedenle gebeliğe etki eden prediktif faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon çalışması yapmışlar. BMI>25 iken IUI başarı şansında azalma, FSH>9,4 olduğunda ve E2 >80 olduğunda gebelik oranlarında anlamlı olarak düşme kaydetmişler. Ayrıca infertilite süresinin 6 yıl üstünde ve altında olmasının gebelik sonuçlarına etkisi olmadığını göstermişler (21). Biz çalışmamızda BMI 30 ve üstünde olan hastaları, gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediğine dair literatürde birçok çalışma mevcut olduğundan çalışma dışı tuttuk ve normal kilolu ve fazla kilolu (BMI: 25-30) olan hastaları değerlendirdiğimizde ise, gebelik oranları arasında anlamlı bir fark izlemedik. Çalışma sonuçlarımızın da desteklediği gibi obezite (BMI>30) dışında BMI değerlerinin gebelik sonuçlarına etkisi olduğunu düşünmemekteyiz. Yine Yavuz A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya baktığımızda FSH ve E2 artışının gebelik sonucunu olumsuz etkilediği görülmüş. Biz de FSH açısından yukarıda da belirtildiği gibi uyumlu sonuçlar tespit ettik fakat E2 sonuçlarının hem 60ng/ml hem de 80ng/ml altı ve üstü olarak incelediğimizde tek başına da , FSH ile birlikte olduğunda da gebelik sonuçlarına ve antral folikül sayısına etki etmediğini saptadık.

Çalışmamızda hastaların infertilite süresinin gebelik sonuçlarına etkisini de inceledik. Hastaları infertilite süresi hem 3 yıl altı ve üstü, hem de 5 yıl altı ve üstü olarak gruplandırarak analiz ettik ve gebelik oranlarına etkisi olmadığını gördük. Benzer şekilde Merviel ve arkadaşları, Yavuz A ve arkadaşları da infertilite süresinin gebelik oranlarına etki etmediğini saptamışlar (10, 22). Fakat literatürde aksini iddia eden yayınlar da mevcuttur (13, 21, 23).

Üriner ve rekombinant FSH ile ovulasyon indüksiyonunun gebelik sonuçlarına etkisi, bugüne kadar birçok çalışma, review hatta metaanalizlerle irdelenmiş bir konudur. IUI yapılacak hastalarda ve IVF sikluslarındaki etkinlikleri detaylıca irdelenmiştir. Literatür verileri genellikle bizim çalışmamızın sonuçlarıyla da uygun bir

şekilde uFSH ile rFSH'nin gebelik sonuçlarına etkisinin benzer olduğunu göstermektedir.

Demiroglu A. ve arkadaşları Eylül 2006'da açıklanamayan infertil 241 hastayı randomize etmişler ve üç gruba bölmüşler. Birinci gruba rFSH, ikinci gruba uFSH ve üçüncü gruba hMG ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapmışlar. Klinik gebelik oranlarını rFSH grubunda (% 25,9) diğer gruplara göre (% 13,8 uFSH, % 12,5 hMG) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlar ( $P=0,04$ ). Bu sonuçlar açıklanamayan infertilitede rFSH seçilebileceği şeklinde yorumlanmış (24). Biz 431 hastadan oluşan çalışmamızda rFSH ve uFSH gruplarının gebelik oranları (%20,1 vs %21,4  $P=0,778$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık.

Ali E. ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada uFSH / rFSH ile indüksiyon ve IUI uygulanan hastalarda gruplardaki gebelik sonuçları arasında (%16,7 rFSH, %14,4 uFSH  $p=0,837$ ) anlamlı fark saptanmamıştır (25). Bulgular bizim çalışmamızla örtüşmektedir fakat, bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı sadece açıklanamayan infertil değil, tubal faktör, ovulatuvar disfonksiyon, hafif düzeyde erkek faktörü olan hastaları da kapsamıdır.

Berker B. ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada açıklanamayan infertil hastalarda IUI öncesi ovulasyon indüksiyonu için rFSH ve CC tedavisi karşılaştırılmış ve gelişen folikül sayısı açısından rFSH uygulanan grupta anlamlı bir üstünlük sağlansa da gebelik oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. rFSH grubunda siklus başına gebelik oranı %9,6 ve CC grubunda gebelik oranı %15,6 ( $p=0,31$ ) olarak bulunmuş (26). Benzer bir çalışmada da, 2006 yılında Dankert ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada da yine açıklanamayan infertil hastalarda IUI öncesi rFSH ve CC ile indüksiyon karşılaştırılmış ve siklus başına canlı doğum oranları açısından rFSH (%8,7) ve CC (siklus başına gebelik oranı %10) arasında anlamlı fark gösterilememiştir (27). Biz de çalışmamızda, uFSH ve rFSH ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarımızda siklus başına %10,06 gebelik oranı elde ettik. Sonuç olarak gebelik oranlarımız, literatürde CC ile yapılmış olan indüksiyonlardaki gebelik oranları ile benzer çıkmıştır.

## SONUÇ

FSH, kadınlarda üreme ile ilgili yaşlanmanın en erken belirteçlerinden biridir ve hala en sık kullanılan over rezerv testidir. Uygulama kolaylığı, düşük maliyeti ve her kurumda kolay ulaşılabilir olması nedeni ile infertilite değerlendirilmesinde popülerliğini korumalıdır.

Açıklanamayan infertilitede, KOH+IUI tedavisi IVF/ICSI ile karşılaştırıldığında, maliyet- etkinlik açısından 35 yaş altında FSH değeri <10 olan hastalarda yüksek özgüllüğe sahip olması nedeniyle

mutlaka ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Fakat 35 yaş altı olup FSH değeri  $\geq 10$  mIU/ml olan kadınlarda ise KOH+IUI ile gebelik oranları %26'dan %12'ye gerilemekte olduğu için ilk planda düşünülmesi tartışmalıdır. 35 yaş üstünde ise FSH düzeyine bakılmaksızın ve maddi kaygıları düşünmeksizin vakit kaybettirmeden hastaları IVF'e yönlendirmeliyiz.

KOH tedavisinde uFSH/rFSH seçimi üzerine literatürde henüz bir fikir birliği oluşmamış gibi gözükmemektedir ancak biz uFSH'nin rFSH kadar etkili olduğu ve daha düşük maliyetle ovulasyon indüksiyonunda başarılı sonuçlar elde edilebileceği kanısındayız. Ayrıca FSH ve klomifen sitrat indüksiyon açısından karşılaştırıldığında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark izlenmeyen bir çok çalışma mevcuttur. FSH tedavisinin yerine CC tedavisi ile de aynı oranda başarılı sonuçlar elde edilebilirken, düşük maliyeti, FSH'ya göre OHSS ve çoğul gebelik riskinin daha düşük olması da ekstra avantajlarındandır. Sonuç olarak çalışmamız göstermektedir ki; açıklanamayan infertil hastalara KOH+IUI tedavisi uygulamaya karar verme aşamasında bazı prediktif faktörlerle anlamlı yararlar sağlanabilir. Bu tedavi için en uygun hasta grubu, 35 yaş altında FSH seviyesi <10 mIU/mL olanlardır. Açıklanamayan grupta hastaların infertilite süresinin, adet 3. günü bakılan estradiol seviyesinin, primer veya sekonder infertil olmasının, 30 kg/m<sup>2</sup> altındaki herhangi bir BMI değerinin, kullanılan gonadotropin tipinin gebelik oranlarına olumlu veya olumsuz herhangi bir katkısı yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Dodson WC, Whitesides DB, Hughes CL Jr, Easley III HA, Haney AF, Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization, *Fertil Steril* 48:441, 1987.
2. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfaluzi E, Rubin B, Unexplained infertility, *Hum Reprod* 8:977, 1993.
3. Hatasaka, H. (2011). New Perspectives for Unexplained Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54, 727-33.
4. Guzik DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Stenkamp MP, Efficacy of treatment of unexplained infertility, *Fertil Steril* 70:207, 1998, 60.
5. National Institute of Clinical Excellence. Fertility: assesment and treatment of people with fertility problems, Clinical guidelines No:11. London: Abba Litho Ltd.UK, 2004.
6. Kersten FA, Hermens RP, Braat DD, Hoek A, Mol BW, Goddijn M, Nelen WL; Improvement Study Group. Overtreatment in couples with unexplained infertility. *Hum Reprod*. 2015 Jan;30(1):71-80. doi: 10.1093/humrep/deu262. Epub 2014 Oct 21. Erratum in: *Hum Reprod*. 2015 Nov;30(11):2694. doi: 10.1093/humrep/dev185. Improvement Study Group [added]. PMID: 25336712.
7. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidencebased guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online* 2019;39(4):633-40.
8. van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM, Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters, *J Assist Reprod Genet* 15:359, 1998.
9. Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith

- YR, Lebovic DI, Ohl DA, Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination, *Urology* 60:497, 2002.
10. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J, Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization, *Fertil Steril* 75:661, 2001.
  11. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT, Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination, *Int J Androl* 25:277, 2002.
  12. 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; 93:79–88. [PubMed]
  13. Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, et al. Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2004; 82:45–51. [PubMed]
  14. 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; 14:698–703. [PubMed]
  15. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2000; 355:13–18. [PubMed]
  16. Tomlinson MJ, Amisshah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod*. 1996; 11:1892–1896. [PubMed]
  17. Meenakshi Dua, Vandana Bhatia, Sonia Malik, Ved Prakash, ART outcome in young women with premature ovarian aging, *J Midlife Health*. 2013 Oct-Dec; 4(4): 230–232. doi: 10.4103/0976-7800.122257
  18. Sabatini L, Zosmer A, Hennessy EM, Tozer A, Al-Shawaf T, Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age, *Reprod Biomed Online*. 2008 Jul; 17(1):10-9
  19. Success Rate of Inseminations Dependent on Maternal Age? An Analysis of 4246 Insemination Cycles, M.Schorsch, R.Gomez, T.Hahn, J.Hoelscher-Obermaier, R.Seufert, C.Skala. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Aug 2013; 73(8): 808–811. doi: 10.1055/ s-0033-135061
  20. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod*. 2004;19:2060–2065. [PubMed]
  21. Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llácer J, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2004;81:1308–1313. [PubMed]
  22. Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination, Arzu Yavuz, M.D, Oya Demirci, M.D, Hamdullah Sözen, M.D, and Mehmet Uludoğan, M.D, *Iran J Reprod Med*. Mar 2013; 11(3): 227–234.
  23. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Korucuoglu U, Karabacak O. Factors affecting live birth rate in intrauterine insemination cycles with recombinant gonadotrophin stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2008; 17:199–206. [PubMed]
  24. Demiro 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 Jan;22(1):97-100. Epub 2006 Sep 5.
  25. Ali E, İbrahim P, Gonca Y, Naile Gökçe A, İsmet A, Volkan Ü, Ali İsmet T. The Effects of Ovulation Induction with Recombinant FSH and Urinary FSH on the Pregnancy Outcomes in Intrauterine Insemination Cycles. *Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Dergisi Mayıs 2013 Cilt: 5 Sayı: 2*.
  26. Berker B, Kahraman K, Taşkın S, Sukur YE, Sonmezer M, Atabekoglu CS, Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial, *Arch Gynecol Obstet* 2011 Dec;284(6):1561-6. doi: 10.1007/s00404-011-1997-4. Epub 2011 Jul 20.
  27. Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, Hamilton CJ, Pasker-de Jong PC, Straatman H, van Dop PA, 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 Mar;22(3):792-7. Epub 2006 Nov 16.