

# İnfertilitede Eksojen Gonadotropin Tedavisinin Sonuçları

Cemal Tamer EREL (\*), Engin ORAL (\*\*), Levent ŞENTÜRK (\*\*), Koray ELTER (\*\*\*), Hakan SEYİSOĞLU (\*), Umur ÇOLGAR (\*\*\*\*), Erdoğan ERTÜNGEALP (\*\*\*\*)

## İnfertilitede Eksojen Gonadotropin Tedavisinin Sonuçları

**AMAÇ:** İnfertilitede yardımcı üreme teknikleri tedavisi öncesi gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu sıklıkla başvurulan bir yöntemdir. Bu çalışmada, infertilite polikliniğimizde, eksojen gonadotropin kullanımının sonuçları belirlendi ve tartışıldı.

**MATERYAL ve METOD:** Çalışmada 89 infertil çift ve 158 human menopozal gonadotropin (HMG) veya üriner folikül stimulan hormon (uFSH) kullanılan siklus analiz edildi. İnfertil çiftler etyolojilerine göre üç gruba ayrıldı; erkek infertilitesi (Grup I, n<sub>hasta</sub>=9, n<sub>siklus</sub>=12), sebebi açıklanamayan infertilite (Grup II, n<sub>hasta</sub>=23, n<sub>siklus</sub>=39), ovulatuvar faktör (Grup III, n<sub>hasta</sub>=57, n<sub>siklus</sub>=107). Ovulatuvar faktörü olan hastalar da WHO sınıflamasına göre ikiye ayrıldı; WHO Grup I (Grup IIIA, n<sub>hasta</sub>=15, n<sub>siklus</sub>=42) ve WHO Grup II (Grup IIIB, n<sub>hasta</sub>=42, n<sub>siklus</sub>=65). Tuboperitoneal faktörü ve endometriyozisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Grupların demografik verileri ve siklus karakteristikleri Kruskall-Wallis, Mann-Whitney ve ki-kare testleriyle karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Açıklanamayan infertilitesi olan hastaların WHO Grup II'dekilere göre daha yaşlı oldukları gözlemlendi. Ovulasyon indüksiyonunun süresi ve siklus başına düşen ampul sayısı Grup III'te, Grup I ve II'ye göre anlamlı olarak fazlaydı. Grup III'te, Grup II'ye göre, hCG gününde daha fazla olgun folikül (Çapı>14 mm olan folikül) oluştuğu gözlemlendi. Siklus başına kullanılan ampul sayısı WHO Grup I'deki hastalarda, WHO Grup II'deki hastalara oranla daha fazlaydı. Siklus başına ovulasyon oranları Grup I için % 83.3, Grup II için % 89.7, Grup IIIA için % 81 ve grup IIIB için % 73.9 idi. Bu grupların siklus başına gebelik oranları ise sırasıyla % 0, % 12.8, % 21.5, % 7.1 idi. Bu ovulasyon ve gebelik oranları gruplar arasında farklılık göstermemekteydi.

**SONUÇ:** Açıklanamayan infertilitesi ve ovulatuvar faktörü olan hastalarda yardımcı üreme teknikleri uygulanmadan önce eksojen gonadotropin tedavisi denemelidir. Fakat erkek faktörü olan çiftlerde gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu gebelik oranlarını arttırmamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Gonadotropinler, ovulasyon indüksiyonu, açıklanamayan infertilite, erkek subfertilitesi, ovulatuvar faktör

- (\*) Cerrahpaşa Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı, Doç. Dr.  
(\*\*) Cerrahpaşa Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı, Uz. Dr.  
(\*\*\*) Cerrahpaşa Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı, Tıpta Uzm. Öğr.  
(\*\*\*\*) Cerrahpaşa Tıp Fak., Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

## Exogenous Gonadotropin Therapy in Infertility

**OBJECTIVE:** In the present study, we investigated the results of exogenous gonadotropin therapy in infertility.

**STUDY DESIGN:** We analyzed a total of 158 cycles in 89 women treated with human menopausal gonadotropin (HMG) or urinary follicle stimulating hormone (uFSH). Infertile couples were divided into three distinct groups with respect to the etiologic factors: group I male subfertility (n<sub>patient</sub>=9, n<sub>cycle</sub>=12), Group II unexplained infertility (n<sub>patient</sub>=23, n<sub>cycle</sub>=39) and Group III ovulatory disorders (n<sub>patient</sub>=57, n<sub>cycle</sub>=107). Women with ovulatory disorders were also divided as Group IIIA WHO Group I (n<sub>patient</sub>=15, n<sub>cycle</sub>=42) and Group IIIB WHO Group II (n<sub>patient</sub>=42, n<sub>cycle</sub>=65). Women with endometriosis and tube-peritoneal factors were excluded from the study. Demographic data and cycle characteristics of the groups were compared by using Kruskal-Wallis, Mann-Whitney and chisquare tests.

**RESULTS:** The mean age of Group II was found to be significantly higher than group IIIB. The mean duration of ovulation induction and the mean number of ampules per cycle were significantly higher in group III than those in Group I and II. Patients in group III had more mature follicles (Diameter>14 mm) on hCG day than those in Group II. The mean number of ampules per cycle used in Group IIIA was also higher than those in group IIIB. Ovulation rates per cycle were 83.3 % in Group I, 89.7 % in group II, 81 % in Group IIIA and 73.9 % in Group IIIB. Pregnancy rates per cycle in these groups were 0 %, 12.8 %, 21.5 %, 7.1 % respectively. These ovulation and pregnancy rates were comparable between the groups.

**CONCLUSION:** Exogenous gonadotropin therapy should be administered in unexplained infertility and women with ovulatory disorders before going on with assisted reproductive technologies. However ovulation induction with gonadotropins does not enhance the pregnancy rate in infertile couples with male subfertility.

**Key words:** Gonadotropins, ovulation induction, unexplained infertility, male infertility, ovulatory factor

## GİRİŞ

Eksojen gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu, anovulasyonu, açıklanamayan infertilitesi ve erkek subfertilitesi olan infertil çiftlerde kullanılmaktadır

(1-6). Bu tedavi için en uygun adaylar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) grup I ve grup II ovulatuvar bozukluğu olan hastalardır. WHO grup I'deki kadınların endojen östrojeni yetersizdir ve bu grupta esas olarak hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlar bulunmaktadır. Bu hastalarda yeterli endojen gonadotropin uyarısı olmadığından, eksojen gonadotropin tedavisinin ovulasyon ve gebelik oranlarını artırması beklenmektedir (1). WHO grup II'deki kadınlarda endojen östrojen aktivitesi mevcuttur. Bu grubun çoğunluğunu polikistik over hastalığı (PKOS) ve diğer hiperandrojenemik anovulasyonu olan hastalar oluşturmaktadır. Bu kadınlarda gonadotropin tedavisi genellikle klomifen sitrat tedavisi denedikten sonra uygulanmaktadır. Gonadotropin tedavisinin bu gruptaki önemli bir komplikasyonu ise overin hiperstimulasyon sendromudur (OHSS). Ağır OHSS oranı düşüktür (% 0.5) (7). Fakat hafif OHSS sık görülür ve beraberinde genellikle intrauterin inseminasyon (IUI) uygulaması vardır. Bundan dolayı ovulatuvar faktördeki gonadotropin tedavisinin başarısı belki de kontrollü over hiperstimulasyon ve IUI'un beraber uygulanmasında yatmaktadır, ancak literatürde sonuçlar net değildir.

Açıklanamayan infertilite, temel infertilite tetkikleri (Spermiogram, postkoital test, endometriyum biyopsisi, histerosalpingografi (HSG) ve/veya laparoskopi) ile bir patoloji saptanmaması ile tarif edilir. Erkek subfertilitesinin tanısında en sık kullanılan test spermiogram olmasına rağmen, geliştirilen sperm fonksiyon testleri ve kati morfolojik kriterlere rağmen erkek subfertilitesinin tanı kriterleri halen tartışılmaktadır. Bu sebepten çoğu infertilite kliniği halen WHO kriterlerini (iki farklı spermiogram ile tespit edilmiş oligospermi ve astenozoospermi ve/veya teratozoospermi) kullanmaktadır (8).

Literatürde, gonadotropinlerle yapılan kontrollü over hiperstimulasyonu ve IUI ile, açıklanamayan infertilite ve erkek subfertilitesinde, yüksek gebelik oranları bildirilmiştir (5,6,9-13). Sebebi ise bu kombinasyon ile ovulasyon zamanında, daha fazla oositin, yeterli sayıda ve kaliteli, motil sperm ile genital organlarda karşılaşabilmesidir. Hatta bu kadınlarda GIFT ve IVF-ET sonuçlarına yakın gebelik oranları bildirilmiştir (14,15).

Biz bu çalışmada ovulatuvar faktör, açıklanamayan

infertilite ve erkek faktörü tanıları ile izlenen infertil çiftlerde gonadotropin tedavimizin sonuçlarını inceledik.

## MATERYAL ve METOD

Bu retrospektif çalışmada Ocak 1994 - Ocak 1997 tarihleri arasında 89 infertil çifte uyguladığımız 158 gonadotropin siklusunun sonuçları incelendi.

Gonadotropin tedavisi öncesi tüm çiftlere spermio-gram, endometriyum biyopsisi, postkoital test (PKT), HSG ve gerektiğinde laparoskopi yapıldı. Serum hormon seviyeleri; folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL), östradiol (E2), total testosteron (TT), androstenedion (A), dehidroepiandrostenedion sulfat (DHEAS) ve 17-hidroksiprogesteron (17OHP) ölçüldü. Tuboperitoncal faktörü veya Amerikan Fertilite Topluluğu (AFS) evrelemesine göre orta veya ağır endometriyozisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

WHO grup I'deki kadınlar (n=15) amenoreik, çekilme kanaması gözlenmeyen ve endometriyum biyopsisi anovulasyon olan hastalardı. Bu kadınların gonadotropin düzeyleri düşüktü.

WHO grup II'deki kadınlar (n=42) oligo-amenoreik, çekilme kanaması olan ve endometriyum biyopsisi anovulasyon olan hastalardı. 36 kadında hiperandrojenemiye bağlı anovulasyon, altı kadında ise hipotalamik anovulasyon mevcuttu. Hiperandrojenemi tanısı serum androjen seviyeleri (TT, DHEAS, A, 17OHP) değerlendirilerek kondu.

Erkek subfertilitesi (n=9), spermiogram ile değerlendirildi. Tanıda WHO kriterleri (8) esas alındı ve oligospermi (<20 milyon/ml) ile beraber asteno (<% 50) hareketli sperm) ve/veya teratosperminin (<% 30 normal morfoloji) en az iki spermiogramda bulunması ile tanı kondu (8). Temel infertilite değerlendirmeleri normal olan çiftler (n=23) açıklanamayan infertilite olarak değerlendirildi.

Tedavi şahsa göre değişen dozlarda (75-450 IU/gün) HMG (Pergonal, Serono, İsviçre ve Humegon, Organon, Hollanda) veya uFSH (Metrodin, Serono, İsviçre) kullanılarak yapıldı. Ovulasyon indüksiyonuna spontan adeti veya çekilme kanamasını takip eden 3. ile 5. günler arası başlandı. Tüm sikluslar

Tablo 1. Tüm hastaların demografik verileri ve siklus karakteristikleri.

	Tüm Hastalar
Hasta/siklus sayısı	89/158
Yaş (yıl)	29.34±5.65
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.83±4.86
İnfertilite süresi (yıl)	7.38±4.86
Siklus başına ampul sayısı	22.96±17.80
Ovulasyon indüksiyonu süresi (gün)	10.53±3.61
hCG günü ölçülen E2 (pg/ml)	779.55±657.37
Olgun folikül sayısı	3.41±2.89
Ovulasyon oranı (%) (no./siklus)	80.38 (127/158)
Hasta başına gebelik oranı (%)	24.72
Siklus başına gebelik oranı (%) (no./siklus)	13.92 (22/158)
Düşük oranı (%) (no./gebelik)	18.18 (4/22)
Çoğul gebelik oranı (%) (no./gebelik)	13.64 (3/22)
OHSS oranı (%) (no./siklus)	4.43 (7/158)

günlük E2 ve foliküler ultrasonografi (USG) ile takip edildi (Transvajinal prob, Kretz Teknik, Zipf, Avusturya). Amaç 1-4 tane, çapı>14 mm olan olgun folikül/foliküller varlığında 500-1000 pg/mL E2 düzeyi elde etmektir. Ovulasyon son gonadotropin dozundan 24 saat sonra yapılan 10.000 IU hCG (Pregnyl, Organon, Hollanda) ile indüklendi. Ovulasyonun varlığı luteal faz progesteron düzeyi (>32 nmol/L (10 ng/mL)) ve USG bulguları (Douglas'ta serbest sıvı, folikül duvarının büzüşmesi ve ekojenitenin artması, folikülün kollabe olması) ile değerlendirildi.

İptal edilen sikluslar dışında tüm sikluslarda IUI yapıldı. IUI, hCG uygulamasından 30-36 saat sonra yapıldı. Semen örneği 36 saatlik ilişkisiz bir dönemden sonra masturbasyonla elde edildi. Ejakulat swim-up tekniği ile yıkandı. 0.5 mL semen 2 mL MEM (Minimum Essential Medium, GIBCO Life Technologies INC) solüsyonu ile 5 dakika 1500 rpm'de santrifüje edildi. Pellet 1 ml MEM solüsyonu ile karıştırıldı ve 45 dak. bekletildi. Supernatant aspire edildi, 0.5 mL medium ile karıştırılarak uterus kavitesine kateter ile verildi.

İndüksiyon sırasında folikül gelişmeyen veya OHSS riski yüksek olan sikluslar (E2>1500 pg/mL olan ve 10 taneden fazla olgun folikül gelişen sikluslar) iptal edildi. Gebelik tanısı yükselen serum  $\beta$ -hCG seviyesi ve vajinal USG'de intrauterin gestasyonel kese görülmesi ile kondu. Ayrıca 6.-8. haftalar arasında kalp aktivitesinin görülmesi, abortus ve ektopik gebelik sonrası yapılan histolojik araştırmalar da klinik gebelik tanısını kesinleştirmek için yapıldı.

Serum E2 ve progesteron (P) seviyeleri radioimmunoassay kitleri (Coat-a-count, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA) ile ölçüldü. İntra ve inter-assay varyasyon katsayıları, E2 için % 4-7 ve % 4.2 - 8.1; P için % 2.6-6.4 ve % 5.1-10 idi. Serum  $\beta$ -hCG seviyeleri de çift-antikör RIA kiti (Diagnostic Products Corp, Los Angeles, CA) ile ölçüldü ve sonuçlar üçüncü uluslararası standarda uygun bildirildi. Bu test için intraassay ve interassay varyasyon katsayıları % 10'un altında idi.

Grupların demografik verileri ve siklus karakteristikleri Kruskal-Wallis, Mann-Whitney ve ki-kare testleri ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Uzun süredir (1-22 yıl) infertil olan 89 çifti içeren grupta uygulanan 158 gonadotropin siklusu incelendi. Elliyebebe çiftte (% 64) ovulatuvar bozukluk, 23 çiftte (% 26) açıklanamayan infertilite ve 9 çiftte (% 10) erkek subfertilitesi mevcuttu. Grupların demografik verileri ve siklus karakteristikleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Gruplar arasında BMI ve infertilite süresi açısından anlamlı fark yoktu. Fakat açıklanamayan infertilitesi olan kadınların (Grup III) ovulatuvar bozukluğu olanlara (Grup III) ve WHO grup II (Grup IIIA) kadınlara göre daha yaşlı oldukları gözlemlendi.

Ovulatuvar bozukluğu olan kadınlara, erkek subfertilitesi (Grup I) ve açıklanamayan infertilitesi olan (Grup II) çiftlere göre, daha uzun süreli ovulasyon indüksiyonu yapıldığı ve siklus başına daha çok ampul kullanıldığı gözlemlendi. Siklus başına kullanılan ampul sayısı grup IIIA'da grup IIIB'ye göre daha fazla idi.

hCG günü gözlenen ortalama olgun folikül sayısı (Çap>14 mm) 3.4 idi. Bu sayı ovulatuvar bozukluğu olanlarda (Grup III), açıklanamayan infertilitesi olanlara (Grup II) göre daha fazlaydı. Fakat grup III ile grup I arasında, hCG günü gözlenen ortalama olgun folikül sayısı açısından fark yoktu. hCG günü ölçülen serum E2 değerleri de gruplar arasında farksızdı.

Ağır OHSS yedi siklusta (% 4.4) gözlemlendi. Bunların üç tanesi iptal edilmişti, dört tanesi ise hCG uygulamasından sonra gözlemlendi. Yedi siklusta indüksiyona yanıt alınmadı. Üç siklusta luteinize unruptured folikül (LUF) sendromu gözlemlendi. Gruplar arasında,

Tablo 2. Gruplara göre hastaların demografik verileri ve siklus karakteristikleri (Harf çiftleri gruplar arasında anlamlı fark olan değerleri belirtmektedir) (a için p=0.0007; b, c, d, f, g, h için p&lt;0.0001; e için p=0.0037, j için p=0.001; k için p=0.0048 ve m için p=0.002).

	Ovulatuvar bozukluklar				
	Erkek	Açıklanamayan	WHO I	WHO II	TOPLAM
	Grup I	Grup II	Grup IIIA	Grup IIIB	Grup III
Hasta/siklus sayısı	9/12	23/96	15/42	42/65	57/107
Yaş (yıl)	32.11±4.65	31.57±5.98 ai	30.0±4.68	27.29±5.37a	28±5.30i
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.91±4.47	23.97±3.92	26.92±4.07	26.82±5.33	26.85±5.02
İnfertilite süresi (Yıl)	9.44±3.78	6.61±4.92	9.80±5.99	6.50±4.30	7.37±4.97
Siklus başına ampul sayısı	12.25±12.17 ceg	12.23±8.84 bdh	37.45±16.45 fbc	22.00±17.36 fde	28.07±18.55 gh
Ovulasyon indüksiyonu süresi (gün)	7.17±1.9 cfg	8.15±2.21 bdh	11.62±3.29 bc	11.88±3.66 df	11.78±3.5 gh
hCG günü ölçülen E2 (pg/ml)	477.22±2.96.58	696.87±636.58	850.50±647.55	830.11±711.83	838.26±683.19
Olgun folikül sayısı	2.17±1.47	2.08±1.72 jkm	4.50±3.0 j	3.74±3.22 k	4.04±3.14 m
Ovulasyon oranı (%) (no./siklus)	83.33 (10/12)	89.74 (35/39)	80.95 (34/42)	73.85 (48/65)	76.64 (82/107)
Hasta başına gebelik oranı (%)	0	21.74	20	33.33	29.82
Siklus başına gebelik oranı (%) (no./siklus)	0 (0/12)	12.82 (5/39)	7.14 (3/42)	21.54 (14/65)	15.89 (17/107)
Düşük oranı (%) (no./gebelik)	0 (0/0)	0 (0/5)	3.33 (1/3)	21.43 (3/14)	23.53 (4/17)
Çoğul gebelik oranı (%) (no./gebelik)	0 (0/0)	0 (0/5)	0 (0/3)	21.43 (3/14)	17.65 (3/17)
OHSS oranı (%) (no./siklus)	0 (0/12)	2.56 (1/39)	0 (0/42)	9.23 (6/65)	5.61 (6/107)

siklus başına düşen ovulasyon ve gebelik oranları farksızdı (Tablo II). Grup I, II, IIIA ve IIIB'nin siklus başına düşen ovulasyon oranları sırasıyla % 83, % 90, % 81 ve % 74 idi. Birinci grupta hiç gebelik gözlenmezken, Grup II'de beş Grup IIIA'da üç, Grup IIIB'de 14 gebelik gözlemlendi. Bu gruplarda siklus ve hasta başına düşen gebelik oranları ise sırasıyla % 0, % 13, % 22, % 7, % 20 ve % 22, % 33 idi. Erkek subfertilitesi olan grupta (Grup I) az sayıda çift olduğundan hiç gebelik elde edemediğimizi düşünmekteyiz. Grup II'de hiç gebelik komplikasyonu gözlenmedi. Fakat Grup IIIA'da bir, Grup IIIB'de üç tane birinci trimester abortusu gözlemlendi. Sadece Grup IIIB'de üç tane ikiz gebelik oluştu. Yüzkırkbeş sıklusta hCG uygulamasından 36 saat sonra IUI yapıldı. IUI'na bağlı hiçbir komplikasyon gözlenmedi.

### TARTIŞMA

İnfertilite tedavisinde gonadotropin tedavisinin üç önemli amacı vardır: 1. WHO Grup I ovulatuvar bozukluğu olanlarda ekşiği yerine koymak, 2. WHO Grup II ovulatuvar bozukluğu olanlarda ovulasyonu düzenlemek ve 3. Ovulatuvar kadınlarda kontrollü hiperstimulasyon amacıyla. Gonadotropinler esas olarak anovulasyonu düzeltmek için kullanıldığı halde, kontrollü hiperstimulasyon için de sıkça kullanılırlar. WHO Grup I hastalarda eksojen gonadotropin tedavisi ile yüksek gebelik oranları elde edilmekte-

dir (1,4,16). Bu hastalarda siklus başına gebelik oranı % 26, 6 siklus sonrası kümülatif gebelik oranı % 90 olarak bildirilmiştir (4). Çalışmamızda ise bu grupta siklus başına düşen gebelik oranı düşük bulunmuştur (% 7). Literatürde bu grupta 35 yaşın üzerinde tanı ve tedaviden bağımsız olarak gebelik oranlarının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (4,5). Ancak WHO Grup I hastalarımızın yaş ortalaması 30 idi. Halen tartışılmasına rağmen infertilite süresinin gebelik oranlarını etkilemediği düşünülmektedir (4). Fakat grubumuzun infertilite süresinin (ortalama=9 yıl) oldukça uzun olduğu ve başarımızı azalttığı düşüncesindeyiz. Ayrıca WHO Grup I hastalarımızda siklus başına kullanılan toplam ampul sayısı da en fazladır. Daha fazla gonadotropin ampule ihtiyaç duyulan olgular tedaviye dirençlidirler ve bu hastalarda başarı şansının düştüğü bildirilmiştir (5,13). Olgularımızın bu niteliğinden dolayı da başarımızın olumsuz etkilendiği inancındayız.

Eksojen gonadotropin tedavisi ile WHO Grup II hastalarda, WHO Grup I hastalara oranla, daha düşük gebelik oranları elde edilmektedir. Bu hastalarda, HMG ile, siklus başına gebelik oranı % 16, altı siklus sonrası kümülatif gebelik oranı ise % 63 olarak bildirilmiştir (4). Diğer yandan altı HMG siklusu sonrası kümülatif gebelik oranı WHO Grup I'de % 90'ları geçerken, Grup II'de % 60'lık kümülatif gebelik oranına erişmek için 12 siklus gerek-

mektedir (17). Bu çalışmaya zıt olarak biz çalışmamızda WHO Grup II hastalarda siklus başına % 22 gebelik elde ettik. Bu oran literatürdeki diğer oranlarla karşılaştırıldığında daha iyi görünmektedir (1,4,16). Ayrıca biz hastalarımıza HMG veya uFSH kullandık. uFSH bu grup hastalarda daha etkin olabilir. Biz önceki çalışmamızda PKOS olan kadınlarda uFSH'un etkinliğini gösterdik ve % 46 gibi siklus başına yüksek bir gebelik oranı bildirdik (18). Diğer bazı yazarlar da PKOS'unda uFSH'un üstünlüğünü savunurken bazıları da HMG ve uFSH arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (19,20,21).

Çalışmamızda açıklanamayan infertilitesi olan olgularımıza gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI uyguladık ve siklus başına % 13 gebelik elde ettik. Bu oranı elde ederken, ovulatuvar bozukluğu olanlara göre, siklus başına daha az ampul ve daha kısa süreli bir indüksiyon yeterli oldu. Açıklanamayan infertilitesi olanlarda daha yüksek bir gebelik oranı beklememize rağmen bu oran ovulatuvar bozukluğu olanlarınkinden farklı değildi. Bu, indüksiyonun dozajı ve süresi ile uyumlu olarak daha az olgun folikül elde etmemize bağlı olabilir. Fakat bizim oranımız diğer çalışmalarda bildirilenlerle benzerdir (3,10,13). Dodson ve ark. açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde uygulanan HMG/IUI tedavilerini retrospektif olarak incelemişler ve siklus başına % 19 gebelik bildirmişlerdir (22). Serhal ve ark. ise siklus başına % 26 gebelik bildirmişlerdir (23). Aboulghar ve ark. açıklanamayan infertilitede kontrollü over hiperstimulasyonu ve IUI ile % 20 siklus fekdite oranı bildirmişlerdir (10). Bütün bu sonuçlar göstermektedir ki açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde IVF-ET'den önce gonadotropin/IUI tedavisi denenmelidir. Ayrıca bu grup hastalardaki IVF-ET sonrası gebelik sonuçları da gonadotropin/IUI tedavisinin sonuçlarına benzerdir (14,15).

Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarımızdaki başarılarımızı IUI ile kontrollü over hiperstimulasyonunu kombine etmemize bağladık. Çünkü Nulsen ve ark. sadece IUI ile karşılaştırıldığında IUI ve kontrollü over hiperstimulasyonunun daha etkili olduğunu göstermişlerdir (% 2'ye karşın % 19) (11). DiMarzo ve ark., kontrollü over hiperstimulasyonu için HMG'in daha etkin olduğunu bildirmişlerdir (9). Bu çalışmalarında klomifen sitrat veya HMG ile indüksiyon yaptıkları ve spontan takip ettikleri gruplara

IUI yapmışlar ve gebelik oranlarını karşılaştırmışlardır. Bu gruplarda elde ettikleri aylık fekdite oranları sırasıyla % 6.1, % 13.0 ve 9 3.4'dür. Kontrollü over hiperstimulasyonu sadece kadın genital yollarında oosit sayısını arttırmakla kalmaz ayrıca overleri büyüterek tubalara yakınlaştırır ve tubanın süpürücü hareketlerle ovumları yakalamasına da sebep olur (24). Arcaini ve ark. açıklanamayan infertilitede kontrollü over hiperstimulasyonu uygulamasının, IUI ile birleştirildiğinde gebelik oranlarını arttırdığını göstermişlerdir (12).

Erkek subfertilitesinde kontrollü over hiperstimulasyonu ve IUI tedavisinin sonuçları çelişkilidir. Başarılı sonuçlar bildirenler olmasına rağmen başarının düşük olduğunu bildiren yayınlar da vardır (5,11,13,25,26,27). Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonunun ve IUI uygulamasının erkek subfertilitesinde gebelik oranlarını arttırmadığı gösterilmiştir (28). Hatta erkek subfertilitesinde spontan takip ve IUI ile yapılan bazı çalışmalarda kontrollü over hiperstimulasyonunun gereksiz olduğunu savunanlar da vardır (29,30). Fakat yapılan son çalışmalarla HMG kullanılan sikluslarda, spontan siklusa oranla, IUI uygulamasının fekdite oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (31,32). Bizim çalışmamızda erkek subfertilitesinde hiç gebelik elde edemedik. KOH/IUI tedavisinin etkinliğini bildirmek için yeterli siklus (nsiklus=12) olgu incelenmemesine rağmen erkek subfertilitesinde bu yaklaşımın zaman kaybı olduğu ve spermatozoanın fertilizasyon kabiliyetinin direk görülebilmesi için IVF-ET yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, bulgularımız doğrultusunda gonadotropin/IUI tedavisinin etkili bir tedavi olduğu ve WHO Grup I, II ovulatuvar bozukluğu ve açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde benzer ve başarılı sonuçlar elde edilebileceği düşüncesindeyiz. Bu çiftlerde IVF-ET denenmeden önce bu yaklaşım uygulanması tavsiye edilmelidir. Fakat erkek subfertilitesi olanlarda bu tedavinin çok fazla bir etkinliği yoktur ve IVF-ET ilk seçenek olarak düşünülmelidir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Dor J, Itzkowic D, Mashiac S, Lunenfeld B, Serr D: Cumulative conception rates following gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 136:102-5, 1980.
2. Cruz RI, Kemmann E, Brandeis VT, Becker KA, Beck M, Beardsley L, Shelden R: A prospective study of

- intrauterine insemination of processed sperm from men with oligoastheno-spermia in superovulated women. *Fertil Steril* 46:673-77, 1986.
3. Welner S, DeCherney AH, Polan ML: Human menopausal gonadotropins: a justifiable therapy in ovulatory women with long standing idiopathic infertility. *Am J Obstet Gynecol* 158:111-7, 1988.
  4. Fluker MR, Urman B, Mackinnon M, Barrow SR, Pride SM, Yuen BH: Exogenous gonadotropin therapy in world health organization groups I and II ovulatory disorders. *Obstet Gynecol* 83:189-96, 1994.
  5. Vollenhoven B, Selub M, Davidson O, Lefkow H, Henault M, Serpa N, Hung TT: Controlled ovarian hyperstimulation using human menopausal gonadotropin in combination with intrauterine insemination. *J Reprod Med* 41:658-64, 1996.
  6. Corsan GH, Kemmann E: The rôle of superovulation with menotropins in ovulatory infertility: a review. *Fertil Steril* 55:468-77, 1991.
  7. Navot D, Bergh PA, Laufer N: Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 58:249-60, 1992.
  8. WHO laboratory manual for the examination of human semen and cervical mucus interaction. 3rd ed. Cambridge University Press 1-26, 1992.
  9. DiMarzo SJ, Kennedy JF, Young PE, Hebert SA, Rosenberg DC, Villanueva B: Effect of controlled ovarian hyperstimulation of pregnancy rates after intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol* 166:1607-13, 1992.
  10. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin Y, Abbas AM, Saah IM: Ovarian superstimulation and intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 60:303-6, 1993.
  11. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA: A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 82:780-6, 1993.
  12. Arcaini L, Bianchi S, Baglioni A, Marchini M, Tozzi L, Fedele L: Superovulation and intrauterine insemination vs superovulation alone in the treatment of unexplained infertility. *J Reprod Med* 41:614-8, 1996.
  13. Dodson WC, Haney AF: Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 55:457-67, 1991.
  14. Haney AF, Hughes CL, Whitesides DB, Dodson WC: Treatment-independent, treatment-associated, and pregnancies after additional therapy in a program of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 47:634-8, 1987.
  15. Dickey RP, Curole DN, Taylor SN, Rye PH, Olar TT: Pregnancy rate in cancelled gamete intrafallopian transfer (GIFT) cycles treated with intrauterine insemination (IUI) or cervical insemination (CI). (Abstr. 055) Presented at the 44th Annual Meeting of the American Fertility Society, Atlanta, Georgia, October 10 to 13, 1988. Published by the American Fertility Society in the Preliminary Program, 1988, p.19.
  16. Insler C: Gonadotropin therapy: New trends and insights. *Int J Fertil* 33:85-97, 1988.
  17. Bettendorf G: Overall results of gonadotropin therapy. In "Advances in diagnosis and treatment of infertility", eds: Insler V, Bettendorf G, New York 1981, Elsevier/North Holland.
  18. Erel CT, Şentürk L, Oral E, Çolgar U, Ertüngealp E: Ovulation induction in polycystic ovarian syndrome (PCOS) with pure FSH: a preliminary study. *Gynecol Obstet Reprod Med* 1:187-91, 1995.
  19. Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Magrini O, Porcu E, Flagmini C: Comparison between human urinary follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropin treatment in polycystic ovary. *Obstet Gynecol* 63:6-11, 1984.
  20. Hoffman DI, Lobo RA, Campeau JD, et al: Ovulation induction in clomiphene resistant anovulatory women: differential follicular response to purified urinary follicle stimulating hormone (FSH) versus purified urinary FSH and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 60:922-7, 1985.
  21. Sagle MA, Fairley DH, Kiddy DS, Franks S: A comparative, randomized study of low dose human menopausal gonadotropin and follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 55:56-60, 1991.
  22. Dodson WC, Easley HA, Whitesides DB, Haney AF, Hughes CL: Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 48:441-5, 1987.
  23. Serhal PF, Katz M, Little V, Woronowski H: Unexplained infertility: the value of pergonal superovulation combined with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 49:602-6, 1988.
  24. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI: Ovarian superstimulation in the treatment of infertility due to peritubal and periovarian adhesions. *Fertil Steril* 51:834-7, 1989.
  25. Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JPW, Shoemaker J: Pregnancy rates after timed intercourse or intrauterine insemination after human menopausal gonadotropin stimulation of normal ovulatory cycles: a controlled study. *Fertil Steril* 55:258-65, 1991.
  26. Burr RW, Sieberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Matthews CD: The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril* 65:127-32, 1996.
  27. Horvath PM, Bohrer M, Sheldene RM, Kemmann E: The relationship of sperm parameters to cycle fecundity in superovulated women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 52:288-94, 1989.
  28. Bolton VN, Braude PR, Ockenden K, Marsh SK, Robertson G, Ross LD: A evaluation of semen analysis and in vitro tests of sperm function in the prediction of the outcome of intrauterine AIH. *Human Reprod* 4:674-9, 1989.
  29. Kerin JFP, Peek J, Warnes GM, Kirby C, Jeffrey R, Matthews CD, Cox LW: Improved coception rate after intrauterine insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. *Lancet* 1:533-5, 1984.
  30. Byrd W, Ackerman GE, Carr BR, Edman CD, Guzik DS, McConnell JD: Treatment of refractory infertility by transcervical intrauterine insemination of washed spermatozoa. *Fertil Steril* 48:921-7, 1987.
  31. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JPW, Shoemaker J: Basic questions on intrauterine insemination: an update. *Obstet Gynecol Surv* 48:811-28, 1993.
  32. Irianni FM, Ramey J, Vaintraub MT, Oehninger S, Acosta AA: Therapeutic intrauterine insemination improves with gonadotropin ovarian stimulation. *Arch Androl* 31:55-62, 1993.