



# AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE İNTRAUTERİN İNSEMINASYONUN YERİ VE KULLANILAN OVER STİMULASYON PROTOKOLLERİ İLE YAŞIN GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ VAR MI?

LEVENT DİKBAŞ<sup>1</sup> , BÜLENT DURAN<sup>2</sup> , MUSTAFA KÜÇÜK<sup>3</sup> 

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, açıklanamayan infertilitede intrauterin inseminasyonun yeri olup olmadığını araştırmaktır. Birincil olarak başarı oranı, ikincil olarak bu endikasyonda, varsa intrauterin inseminasyonun başarısının yaş ve kullanılan over stimülasyon protokolüne bağlı olup olmadığını incelemesidir. **Gereç ve Yöntem:** Retrospektif kohort gözlemsel çalışmamız, 2018-2019 yılları arasında 18-43 yaşlarında açıklanamayan infertil tanısıyla intrauterin inseminasyon yapılan 113 hastayı içermektedir. Klinik gebelik oranları frekans (yüzde) olarak hesaplanmıştır. Kadın yaşının, over stimülasyonu için kullanılan ilaçların klinik gebelik oranlarına etkisi Pearson Ki Kare testi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Açıklanamayan infertilitede intrauterin inseminasyon ile tüm hastalarda klinik gebelik oranı % 14.1 dir. Yaş, gebelik oranını anlamlı derecede etkilemiyor görünmektedir, ancak en fazla gebelik 35 yaş altı grupta elde edilmiştir. Over stimülasyonu için gonadotropinlerin kullanıldığı grupta gebelik oranları en yüksektir (%36.4), oral ilaçla birlikte gonadotropinlerin kullanıldığı gruptaki gebelik oranı da dikkat çekici derecede iyidir (%33.3). İlaç ve yaşın kombine etkisi istatistiksel olarak anlamsızdır.

**Sonuç:** Çalışmamıza göre açıklanamayan infertilitede, İUİ tek denemede bile dikkat çekici başarıyla denemeye değer bir yöntemdir. Maliyet etkin, uygulaması kolay, daha az invazif, hasta dostu bu tedavi, iyi seçilmiş hasta grubunda ilk seçenek olarak önerilebilir. Hasta yaşının ve stimülasyon protokollerinin gebelik oranlarına etkisi anlamlı değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Açıklanamayan infertilite, Intrauterin inseminasyon, Gebelik.

## IS THERE A ROLE FOR INTRAUTERINE INSEMINATION IN UNEXPLAINED INFERTILITY AND DO OVARIAN STIMULATION PROTOCOLS AND AGE HAVE ANY EFFECT ON PREGNANCY RATES?

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to show whether intrauterine insemination has a place in unexplained infertility. The primary aim was to examine the success rate, and secondarily was to examine whether the success of intrauterine insemination in this indication, if any, depends on age and the ovarian stimulation protocol used.

**Materials and Methods:** Our retrospective cohort observational study included 113 patients aged 18-43 years who underwent intrauterine insemination for unexplained infertility between 2018-2019. Clinical pregnancy rates were calculated as frequency (percentage). The effect of female age and medications used for oocyte stimulation on clinical pregnancy rates were evaluated by Pearson Chi-Square test.

**Results:** The clinical pregnancy rate with intrauterine insemination in unexplained infertility was 14.1% in all patients. Age did not seem to significantly affect the pregnancy rate, but the highest number of pregnancies was achieved in the group under 35 years of age. Pregnancy rates were highest in the group using gonadotropins for oocyte stimulation (36.4%), while the pregnancy rate in the group using gonadotropins with oral medication was also remarkably good (33.3%). The combined effect of medication and age was not statistically significant.

**Conclusion:** According to our study, IUI is a method worth trying in unexplained infertility with remarkable success even in a single attempt. This cost-effective, easy-to-administer, less invasive, patient-friendly treatment can be recommended as a first-line option in well-selected patient groups. The effect of patient age and stimulation protocols on pregnancy rates is insignificant.

**Keywords:** Unexplained infertility, Intrauterine insemination, Pregnancy.

<sup>1</sup>REYAP TÜP BEBEK MERKEZİ, ÇORLU, TEKİRDAĞ, TÜRKİYE

<sup>2</sup>ADATIP TÜP BEBEK MERKEZİ, SAKARYA, TÜRKİYE

<sup>3</sup>ATLAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI, İSTANBUL, TÜRKİYE

DİKBAŞ L, DURAN B, KÜÇÜK M. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE İNTRAUTERİN İNSEMINASYONUN YERİ VE KULLANILAN OVER STİMULASYON PROTOKOLLERİ İLE YAŞIN GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ VAR MI?. ATLJM. 2024;4(9):8-14.

**Sorumlu Yazar:** LEVENT DİKBAŞ

REYAP TÜP BEBEK MERKEZİ, ÇORLU, TEKİRDAĞ, TÜRKİYE

**Telefon:** +905323171048

**E-mail:** ldikbas@hotmail.com

**Gönderim Tarihi:** 17 EKİM 2023

**Kabul Tarihi:** 11 OCAK 2023

## GİRİŞ

İnfertilite, 35 yaş altında bir yıl, 35 yaş üzerinde 6 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebe kalınmaması olarak tanımlanır (1). Çiftlerin yaklaşık %15 i infertildir. İnfertilite sebeplerinin kabaca yarısı erkeğe, yarısı kadına aittir, yaklaşık %20-25 oranında da erkek ve kadına ait nedenler birlikte bulunur. İnfertiliteye yol açan faktörleri bulmak için yapılan standart testlerle vakaların %30 unda bir neden bulunamaz (2). En az bir patent tuba, ovulasyonun varlığı, yeterli sayıda motil sperm tespit edilirse ve bu çiftler belirtilen sürede hamile kalamamışlarsa, açıklanamayan infertiliteden bahsedilebilir (3). Bu çiftlerde tedavi ampiriktir. Ovulasyon indüksiyonu (Oİ) ile intrauterin inseminasyon (İÜİ) veya in vitro fertilizasyon (İVF) tedavileri denenebilir. Hastaya göre İVF ilk seçenek olarak da seçilebilir. Kadın yaşı, infertilite süresi, maliyet, çiftin isteği hangi tedaviyle başlanacağı konusunda hekim yönlendirir.

Ovaryan stimülasyon (OS); multiple matür ovaryan folikül gelişimi için yapılan farmakolojik tedaviyi ifade eder. Önceden "süperovulasyon", "ovaryan hiperstimülasyon" veya "kontrollü hiperstimülasyon" terimleri kullanılırdı. OS, Oİ dan ayrılmalıdır, çünkü Oİ anovulatuvar kadınların ovulasyonunu tetiklemek için kullanılan farmakolojik tedaviye verilen isimdir. OS+İÜİ yoluyla fertilizasyon için elverişli oosit sayısını arttırarak, sayısı fazlaştıırılmış motil spermleri ortamda buluşturmak suretiyle sıklık fekunditenin arttırılacağına inanılır.

İÜİ, uygulaması kolay, daha ucuz bir yöntem olmasına rağmen başarı oranı İVF e göre daha düşüktür. İÜİ ile gebelik oranı İVF in üçte biri kadardır. Tüm gruplar için ortalama %10-15/siklus oranıyla İÜİ, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, evre 1-2 endometriosis, vajinismus ve servikal faktör nedenli infertil çiftlere ilk seçenek tedavi olarak birkaç siklus önerilmektedir (4,5). Ancak bazı ülkelerin ulusal rehberlerinde açıklanamayan infertilitede İÜİ nun gebelik oranlarını arttırmadığı için ilk olarak İVF seçeneği önerilmektedir. Örneğin Birleşik Krallık NICE 2013 rehberi (2017 de güncellenmiştir) açıklanamayan infertilitesi olan ve 2 yıl boyunca düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen hamile kalamayan kadınlara rutin İÜİ tavsiye etmeyip, İVF tedavisi önermektedir (6,7). Kanada 2019 ulusal rehberinde ise bu konuda iki öneri var; 1-İVF, açıklanamayan infertilitede etkili bir birinci basamak tedavi olarak sunulabilir (Kanıt düzeyi 1B), 2-Üç siklus overstimülasyonu+İÜİ başarısız olduktan sonra açıklanamayan infertil çiftlere İVF önerilmelidir (Kanıt düzeyi 1A) (8). Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) 2020 yılında

yayınlanan rehberinde açıklanamayan infertilitede oral ilaçlarla [Klomifen Sitrat (CC) ve Letrozol (Let)] yapılan ovaryan stimülasyonu takiben yapılan İÜİ 3-4 siklus denenebilir, sonuç alınmazsa İVF yapılmasının en iyi yol olduğu söylenmektedir. Ancak 38 yaş ve üzerinde İVF tedavisi, oral ya da gonadotropinlerle (Gn) yapılan OS+İÜİ a göre daha yüksek gebelik oranı sağladığı ve daha kısa gebeliğe ulaşma süresine sahip olduğu vurgulanmıştır (3).

Ovulasyon takibi sonrası yapılan İÜİ gebelik oranlarını arttırmadığından, İÜİ için OS ve bu amaçla kullanılan ilaçların hangisinin daha efektif olduğu birçok çalışmaya konu olmuştur. ASRM 2020 rehberinde, doğal sıklusta İÜİ ile oral ilaç veya Gn lerle OS+zamanlı cinsel ilişkinin bekleme tedavisine üstün olmadığı vurgulanmıştır. OS için Gn lerin konvansiyonel ( $\geq 150$  İÜ) ya da düşük dozda ( $<150$  İÜ) kullanımı da önerilmemiştir. Konvansiyonel doz çoğul gebelik riskini arttırırken, düşük doz Gn oral ilaçlara üstün olmadığından tavsiye edilmemektedir. Oral ilaçlarla Gn lerin kombine kullanımı ile tek başına oral ilaçlarla yapılan OS+İÜİ nun gebelik sonuçları benzer olduğundan kombine kullanım avantajlı görülmemektedir (3).

Bu çalışmanın esas amacı, açıklanamayan infertilitede İÜİ tedavisinin yeri olup olmadığı değerlendirilmesi, ikincil olarak İÜİ yaptığımız vakaların başarı oranı, gebelik elde edilen vakalarda yaş ve OS için kullanılan ilaçların etkisinin incelenmesidir. Böylece bu hastalarda İÜİ yaparsak hangi hasta grubu ve OS ilacının kullanılmasının başarıyı arttırabileceğini belirlenebilecektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2018-2019 yılları arasında tersiyer özel bir hastanenin İVF merkezinde İÜİ tedavisine alınan açıklanamayan infertil 113 vakanın ilk denemedeki sonuç verilerini içermektedir. Hastalar 18-43 yaşları arasında olup, istatistiksel değerlendirme için 5 yıllık yaş dilimlerine ayrılmıştır. Bazı çiftlere öncelikle İVF önerilmesine rağmen, finansal zorluklar nedeniyle İÜİ tedavisi başlanmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri en az 2 yıl korunmasız düzenli cinsel ilişki sonrası gebe kalamama, total motil sperm sayısı  $>10$  milyon/ml, ovulasyonun gösterilmesi, histerosalpingografi ile en az bir tubanın patent olduğunun görülmesidir.

### OS Metodu

OS menstrüel periyodun 2. veya 3. günü başlanmıştır. Bazal ultrasonografi (USG) yapılarak kistik bir yapı ya da erken seçilmiş bir dominant folikül olmadığına emin

olduktan sonra, ilaç tedavisine başlanmıştır. OS için CC, Let, Gn [Rekombinant Folikül Stimulan Hormon (FSH), Human Menapozal Gonadotropin (HMG)] tercih edilen protokole göre tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır. CC (Klomen, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) 50-150 mg/gün, Letrozol ( Letu, Onko, İstanbul, Türkiye; Femara, Novartis, İsveç) 2.5-7.5 mg/gün, FSH (Gonal-F, Merck-Serono, İstanbul, Türkiye) 75-150 İÜ/gün dozunda başlanmıştır. HMG düşük ovarian rezerv ve ileri yaş grubundaki hastalarda tercih edilmiştir. Kombine protokoller ilaç maliyetini ve enjeksiyon sayısını azaltmak için kullanılmıştır. İlk kontrol USG menstruasyonun 8-10. Günleri arasında yapılarak, 2-3 günde bir tekrar edilmiştir. Önde giden folikül 18-20 mm ye ulaşınca maturasyon için Human Koryonik Gonadotropin (HCG) yapılarak, 36 saat sonra gradient yöntemiyle hazırlanmış 1 mL sperm solüsyonu İÜİ kateteri ile intrauterin boşluğa verilerek İÜİ gerçekleştirilmiştir.

### Gebeliğin Saptanması

İÜİ dan 12 gün sonra serumda  $\beta$ -HCG değeri ölçüldü.  $\geq 50$  miÜ/mL değerler pozitif olarak kabul edildi. Test 2 gün sonra tekrar edildi. Artış görülen hastalar gestasyonel sak için bir hafta sonra USG ile kontrole çağrıldı. Sak görülen hastalar klinik gebelik olarak değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS V23 (IBM, Armonk, NY, USA) ile analiz edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

## SONUÇLAR

Tüm gruplar için İÜİ ile gebelik oranı %14.16 (16/113) olarak hesaplanmıştır. Yaş gruplarına göre gebelik oranları Tablo 1 de verilmiştir.

Yaş gruplarına göre sonuçların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,361$ ). 18-24 yaş aralığında sonucu pozitif olanların oranı %0, 25-29 yaş aralığında 19.4, 30-34 yaş aralığında %17.6, 35-39 yaş aralığında %8.7 ve 40 ve üstünde %20 olarak elde edilmiştir.

Tablo 2 de açıklanamayan infertilitesi olan hastalarımızda İÜİ sonucu hamile kalan ve kalamayanlarda, kullanılan ilaç çeşidine göre başarı yüzdeleri görülmektedir.

Tablo 2. İlaç Gruplarına Göre Sonuçların Karşılaştırılması

İlaç	Gebelik Testi	
	Negatif	Pozitif
CC	26 (92,9) <sup>#</sup>	2 (7,1)
CC+FSH	8 (80)	2 (20)
CC+FSH+LH	5 (100)	0 (0)
FSH	18 (78,3)	5 (21,7)
FSH+LH	22 (84,6)	4 (15,4)
İlaçsız	4 (100)	0 (0)
Letrozol	1 (100)	0 (0)
Letrozol+FSH	12 (80)	3 (20)
Letrozol+FSH+LH	1 (100)	0 (0)
<b>Toplam</b>	<b>97 (85,8)</b>	<b>16 (14,2)</b>
<b>Test İst.</b>	<b>4,77</b>	
<b>p*</b>	<b>0,782</b>	

\*Pearson ki kare, #: %.

İlaç gruplarına göre sonuçların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,782$ ).

Tablo 3, İÜİ tedavisi sonucu gebe kalan hastalarda yaş ve kullanılan ilaçların kombine etkisini göstermektedir.

Tablo 1. Yaş Gruplarına Göre Sonuçların Karşılaştırılması

Gebelik Testi	Yaş					Toplam	Test İst.	p*
	18-24	25-29	30-34	35-39	40 ve üstü			
<b>Negatif</b>	15 (100) <sup>#</sup>	25 (80,6)	28 (82,4)	21 (91,3)	8 (80)	97 (85,8)	4,349	0,361
<b>Pozitif</b>	0 (0)	6 (19,4)	6 (17,6)	2 (8,7)	2 (20)	16 (14,2)		

\*Pearson ki kare, #: %.

Tablo 3. Yaş grubu ve ilaç gruplarına göre sonuçların tanımlayıcı istatistikleri										
İlaç	Yaş									
	18-24		25-29		30-34		35-39		40 ve üstü	
	GT Negatif	GT Pozitif	GT Negatif	GT Pozitif	GT Negatif	GT Pozitif	GT Negatif	GT Pozitif	GT Negatif	GT Pozitif
CC	4(100)#	0	10(100)	0(0)	6(85,7)	1(14,3)	5(100)	0(0)	1(50)	1(50)
CC+FSH	1(100)	0	4(66,7)	2(33,3)	3(100)	0(0)	0	0	0	0
CC+FSH+LH	1(100)	0	1(100)	0(0)	2(100)	0(0)	1(100)	0(0)	0	0
FSH	1(100)	0	4(80)	1(20)	7(63,6)	4(36,4)	5(100)	0(0)	1(100)	0(0)
FSH+LH	2(100)	0	3(75)	1(25)	6(100)	0(0)	7(77,8)	2(22,2)	4(80)	1(20)
İlaçsız	2(100)	0	1(100)	0(0)	0	0	0	0	1(100)	0(0)
Letrozol	(0)	0	0	0	0	0	1(100)	0(0)	0	0
Letrozol+FSH	4(100)	0	2(50)	2(50)	4(80)	1(20)	1(100)	0(0)	1(100)	0(0)
Letrozol+FSH+LH	(0)	0	0	0	0	0	1(100)	0(0)	0	0
Toplam	15(100)	0	25(80,6)	6(19,4)	28(82,4)	6(17,6)	21(91,3)	2(8,7)	8(80)	2(20)
Test İst.	-	-	6,121		5,082		3,407		1,875	
p*	-	-	0,410		0,406		0,756		0,759	

GT: Gebelik Testi, \*Pearson ki kare, #: %.

Tablo 4. 35 yaş altı ve üstü hastalarda, kullanılan ilaç protokolünün İUİ başarısındaki gebelik oranları				
İlaç	Yaş			
	< 35		≥ 35	
	GT Negatif	GT Pozitif	GT Negatif	GT Pozitif
CC	20(95,2)#	1(4,8)	6(85,7)	1(14,3)
CC+FSH	8(80)	2(20)	(0)	(0)
CC+FSH+LH	4(100)	0(0)	1(100)	0(0)
FSH	12(70,6)	5(29,4)	6(100)	0(0)
FSH+LH	11(91,7)	1(8,3)	11(78,6)	3(21,4)
İlaçsız	3(100)	0(0)	1(100)	0(0)
Letrozol	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)
Letrozol+FSH	10(76,9)	3(23,1)	2(100)	0(0)
Letrozol+FSH+LH	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)
Toplam	68(85)	12(15)	29(87,9)	4(12,1)
Test İst.	7,011		2,825	
p*	0,320		0,901	

GT: Gebelik testi, \*Pearson ki kare, #: %.

Açıklanamayan infertilitede İUİ'nun başarısını, ovaryan rezervin azalmasının hızlandığı 35 yaşa göre değerlendirdik. Tablo 4 te 35 yaş altı ve üstü hastalarda gebelik oranları verilmiştir. Her bir yaş grubunda ilaca göre

sonuç değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,050$ ). Yaş ve ilaçların birlikte etkisinin değerlendirildiği sonuçlara göre gebelik oranları benzerdir (%15 ve % 12.1).

## TARTIŞMA

Açıklanamayan infertilitede birçok çiftin aylık fekunditesi giderek azaldığından, hamile kalmak için genellikle tedavi gerekir. Tedavideki amaç azalmış aylık fekunditeyi (%2-4) normal çiftlerinkine (%20-25) yaklaştırmaktır. Yaş arttıkça ve infertilite süresi uzadıkça gebelik olasılığı progresif olarak azalır (9). İnfertilite süresi kısa, genç hastalarda İVF dışındaki tüm tedavilerin başarı oranı benzerdir. Bu grupta spontan gebelik şansı da en yüksektir.

Bu retrospektif kohort çalışma göstermektedir ki açıklanamayan infertilitede İÜİ, özellikle genç hastalarda iyi bir seçenektir. 2013 yılında yayınlanan ve 2017 de güncellenen NICE rehberine göre açıklanamayan infertilitede yeri olmayan İÜİ tedavisi, diğer ulusal rehberlerde önerilmektedir. Örneğin ASRM rehberinde <38 yaş hastalarda 6 ay bekleme tedavisi veya birkaç siklus OS+İÜİ tedavisinin İVF in yerine ilk seçenek olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre tüm gruplar için tek denemede %14 lük başarı oranı ile, uygulama kolaylığı, etkin maliyetli, daha az invazif, hasta dostu bir yöntem olduğu göz önüne alınırsa, İÜİ'nun açıklanamayan infertilitesi olan iyi seçilmiş hastalarda İVF öncesi denenmesi önerilebilir. Literatürde İÜİ nun genel olarak başarısı % 7-20/siklus arasında verilmektedir. Avrupa Üreme ve Embryoloji Derneği (ESHRE), yıllar içinde çok değişmeksizin İÜİ nun başarı oranını % 12,4/siklus olarak vermektedir (10,11). Bazı çalışmalarda başarı % 30 a kadar varmaktadır, ancak populasyon bazlı çalışmalarda çok değişken oranlar vardır (12).

İÜİ başarısını etkileyen prognostik faktörler arasında hasta yaşı, infertilite süresi, AMH seviyeleri, elde edilen folikül sayısı, OS protokolleri sayılmaktadır. Hasta yaşı artışının İÜİ nun başarısının azalmasına yol açtığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (13-15) , aksi yönde sonuç bildiren araştırmalar da vardır (16-18). Merviel ve ark. İÜİ'nun <30 yaş grubunda (19), Siccheri ve ark. <35 yaş hastalarda daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir (15). Bizim sonuçlarımıza göre <35 yaş hastalarda gebelik oranı %15, ≥35 yaş hastalarda %12,1 olarak bulunmuştur, aradaki fark anlamsızdır.

Bizim çalışmamızda, hastalarımızı yaşlarına göre 5 yıllık gruplara ayırarak yaptığımız değerlendirmeye göre istatistik olarak İÜİ başarısı yaşla ilgili gözükmemektedir. Genç hasta grubunda İÜİ daha başarılı görünmekteyken, 18-24 yaşlarındaki 15 hastanın hiçbirisi hamile kalmamıştır. 25-29 yaş grubunda İÜİ en başarılıdır. Literatürdeki düşük başarı oranına rağmen (20), ≥40 yaş grubu 10

hastamızın 2 si hamile kalmıştır. Az sayıda vaka olmasına rağmen bu sonuç dikkat çekicidir.

Açıklanamayan infertilitede OS, İÜİ in esas noktasıdır. ASRM 2020 rehberine göre CC ile İÜİ, açıklanamayan infertil vakalarda bekleme tedavisi veya doğal sıklusta İÜİ a göre canlı doğum oranını arttırmaktadır (Kanit A, Öneri Güçlü). Çoğul gebelik oranı %0-12 dir. Çalışmamızda CC ile gebelik oranımız tüm gruplar için %7.1dir. Yaş gruplarına göre CC+İÜİ da en yüksek gebelik (%14.3) 30-34 yaş hastalarda elde edilmiştir. ≥40 yaş iki hastanın birisi gebe kalmıştır.

ASRM 2020 rehberinde Letrozol ile İÜİ, CC ile yapılan benzer sonuçlar verdiği için alternatif tedavi olarak önerilmiş (Kanit A, Öneri Güçlü), bekleme tedavisi veya doğal sıklusta İÜİ'a göre gebelik oranlarının daha iyi olduğu vurgulanmıştır. Letrozolde bu endikasyonda FDA onayı olmadığı da bildirilmiştir. Araştırmamızda Letrozol 35-39 yaşlar arasındaki bir hastada denenmiş, sonuç alınmamıştır. Tek ya da Gn ile kombine 3 vakada kullanılmıştır. FDA onayı olmadığından hastalarımızda CC kullanımına ağırlık verdik.

CC+ konvansiyonel doz (≥ 150 İÜ) Gn ile İÜİ tedavisi, CC+ İÜİ a göre daha iyi gebelik oranları sağlamasına rağmen, artmış çoğul gebelik riski nedeniyle tavsiye edilmemektedir (Kanit B, Öneri Orta). Benzer olarak düşük doz (<150 İÜ) Gn +CC ile İÜİ, daha karmaşık ve pahalı olduğundan, aynı zamanda oral ilaçlarla yapılan OS+İÜİ göre daha efektif olmadığı için önerilmemektedir (Kanit B, Öneri Orta) . Biz hasta özelliklerine göre CC veya Letrozolü 75-150 İÜ doz Gn ile beraber kullandık. İnsan menopozal gonadotropinini ileri yaş gruba ve düşük over rezervi olan kadınlarda tercih ettik. Özellikle genç hasta grubunda (25-29 yaş), oral ajan (CC veya Letrozol) + FSH ile İÜİ nun %20 lik başarı oranı dikkat çekicidir. Konvansiyonel doz Gn ile İÜİ çoğul gebelik riskini arttırdığı için önerilmemektedir (Kanit A, Öneri Kuvvetli).

Tablo 1 yaş gruplarına göre İÜİ başarısını göstermekte olup, 25-35 yaşları arasında gebelik oranları en yüksektir. Tablo 2 ise OS için kullanılan ilaç türlerine göre elde edilen gebelik yüzdeleri gösterilmiştir. En başarılı grup FSH ile OS+İÜİ dur.

ASRM 2020 rehberinde açıklanamayan infertilitede oral ilaç ile OS+İÜİ yönteminin 3-4 siklus denenmesini, başarılı olunamazsa direkt olarak İVF a geçilmesi öneriliyor. Ancak kadın yaşı ≥38 ise İVF e öncelik verilmesini tavsiye ediyor.

NEJM de yayınlanan Diamond ve ark. nın yaptığı geniş hasta sayılı randomize kontrollü bir çalışmada 18-40 yaşları arasındaki açıklanamayan infertilitede OS için Gn, CC ve Let kullanılarak yapılan 4 siklusa kadar İÜİ da, klinik gebelik oranları sırasıyla %35.5, %28.3, %22.4 olarak rapor edilmiştir (21). Tablo 3 ve 4 yaş grupları ve ilaçların İÜİ başarısı üzerindeki kombine etkisi gösterilmiştir. Gebelik oranları benzer, aradaki fark önemsizdir. Bu çalışmanın kısıtlaması bazı gruplardaki vaka sayısının az olması sonucu istatistiksel değerlendirmeyi zayıflatmasıdır. Güçlü yani ilaç ve yaş gruplarının ayrı ayrı veya birlikte etkisinin incelenmiş olmasıdır.

Malchau ve ark. 2017 de Danimarka'da yaptıkları toplum bazlı ulusal kohort bir çalışmada İVF tedavisine alınan kadınların %50 de fazlasının İVF a ihtiyacının olmadığını rapor etmişlerdir (22). Maliyet kısıtlaması nedeniyle İVF e ulaşmanın zor olduğu dikkate alınır, İÜİ seçeneğine daha çok yer verilmesi gerektiği aşikardır. Açıklanamayan infertilitede düşük aylık fekundite oranı dikkate alınır, ilk denemede elde edilen %14 lük başarı, normal çiftlerdeki aylık fekunditeye daha yakın görülmektedir. Bu nedenle İÜİ nun bu endikasyonda denemeye değer bir tedavi olduğu önerisini destekliyoruz.

## SONUÇ

Açıklanamayan infertilitede İÜİ tedavisi iyi seçilmiş vakalarda tercih edilebilir bir yöntemdir. Düşük maliyeti, kolay uygulanması, hasta dostu bu tedavinin uygun vakalarda %20'ye varan başarı oranıyla göz ardı edilmemesi gerekir. 2013 NICE rehberindeki direkt İVF tedavisi önerisi yeniden değerlendirilmelidir. Uygun endikasyonda ve sıkı iptal kriterleri seçilerek yapılan İÜİ'nun başarısı, yaş ve ovaryan stimülasyon protokollerinden bağımsız, ilk seçenek olarak önerilmeyi hak ettiğini gösterebilir.

### Etik Kurul Onay Bildirimi

Araştırma, retrospektif (5 yıl öncesine ait), geriye dönük dosya taramasına ait olduğu için etik kurul onayı alınması gerekli değildir.

## KAYNAKLAR

1. Infertility workup for the women's health specialist. ACOG Committee Opinion No:781. American College Obstetricians and Gynecologists. *ObstetGynecol* 2019; 133: e377-84. (Reaffirmed 2017)
2. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. Practice Committee of ASRM. *FertilSteril* 2006; 86(suppl 1): S111-4.
3. ASRM Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *FertilSteril* 2020; 113(2): 305-22

4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *FertilSteril* 98.3(2012a): 591-598.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: a committee opinion. *FertilSteril* 97.4(2012b): 825-834.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: NICE; 2013. CG156.
7. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2014 Jan;64(618):50-1.
8. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(4):633-40.
9. Taylor, H.S.; Pal, L.; Seli, E. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 9th ed.; Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale School of Medicine: New Haven, CT, USA, 2019.
10. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A, European IVF-monitoring Consortium for European Society of Human Reproduction and Embryology Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.*2012; 27: 2571-2584.
11. Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, Grillo JM, Paulmyer-Lacroix O. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *FertilSteril.* 2014, 101.4: 994-1000.
12. European IVF-Monitoring Consortium. European Society of Human Reproduction and Embryology. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, Ch De Geyter, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2016; 31: 233-248.
13. Zadehmodarres S, Oladi B, Saeedi S, Jahed F, Ashraf H. Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factors affecting outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2009; 26: 7-11.
14. Honda T, Tsutsumi M, Komoda F, Tatsumi K. Acceptable pregnancy rate of unstimulated intrauterine insemination: a retrospective analysis of 17,830 cycles. *Reprod Med Biol.* 2015; 14: 27-32.
15. Sicchieri F, Silva AB, Silva ACJSRE, Navarro PAAS, Ferriani RA, Reis RMD. Prognostic factors in intrauterine insemination cycles. *JBRA Assist Reprod.* 2018 Mar 1; 22(1): 2-7.
16. 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.
17. Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llacer J, Bernabeu R. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *FertilSteril.* 2004; 81: 1308-1313.
18. Wu HM, Tzeng CR, Chen CH, Chen PH. Pelvic endometriosis with peritoneal fluid reduces pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013; 52: 512-515.
19. 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.
20. Ashrafi M, Rashidi M, Ghasemi A, Arabipoor A, Daghighi S, Poursaghari P, Zolfaghari Z. The role of infertility etiology in success rate of intrauterine insemination cycles: an evaluation of predictive factors for pregnancy rate. *Int J Fertil Steril.* 2013; 7: 100-107.

21. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Ager J, Huang H, Hansen KR, Baker V, Usadi R, Seungdamrong A, Bates GW, Rosen RM, Haisenleder D, Krawetz SA, Barnhart K, Trussell JC, Ohl D, Jin Y, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1230-40.
22. Malchau SS, Henningsen AA, Loft A, Rasmussen S, Forman J, Nyboe Andersen A, Pinborg A. The long-term prognosis for live birth in couples initiating fertility treatments. *Hum Reprod*. 2017;32:1439-1449.