

Letrozol ve Klomifen Sitrat Birlikteliğinin Açıklanamayan İnfertil Hastalardaki Etkinliği

The Efficacy of Combination of Letrozole and Clomiphene Citrate in Unexplained Infertile Patients

^{ID} Tuba YANGILAR OKYAY^a, ^{ID} Ceren SAĞLAM^b, ^{ID} Yunus Emre PURUT^a, ^{ID} Burak GİRAY^c,
^{ID} Deniz DİRİK^d

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Van, Türkiye
^bSağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye
^cKoç Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye
^dVan Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda açıklanamayan primer infertilite tanılı hastaların tedavisinde klomifen sitrat (CC), aromataz inhibitörü (letrozol) ve letrozol ile CC birlikte kullanılarak ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon (IUI) yapılan hasta gruplarının karşılaştırılması hedeflenmiştir. **Gereç ve Yöntemler:** Çocuk istemiyle müracaat eden, açıklanamayan infertilite tanısı konmuş 90 primer infertil çift ile yapılan bir çalışmadır. Hastalar ovulasyon indüksiyonunda kullanılacak ajana göre 3 gruba ayrıldı. 1. grup; CC ve letrozol; 2. Grup yalnızca letrozol ve 3. Grup ise yalnızca CC ile tedavi edildi. Dominant follikül gelişen hastalarda 6500 IU koryogonadotropin-alfa ile ovulasyon tetiklendi. Ovulasyondan yaklaşık 36-38 saat sonra IUI işlemi yapıldı. Takiplerde β -hCG değeri pozitif gelen ve fetal kalp atımı olan gebelikler kaydedildi. **Bulgular:** Gruplar arasında IUI günü bakılan estradiol artış miktarlarında ve endometrial kalınlıklarında anlamlı fark bulunmadı. Ovulasyon indüksiyonu zamanında kombine tedavi alan ilk grupta 14-18 mm arası folikül sayısı 2, diğer iki grupta ise 1 olarak bulundu ancak dominant follikül sayısına bakıldığında (>18 mm) gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı. Gebelik oranları bakımından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. **Sonuç:** CC ve letrozol ile kombine, yalnız CC ve yalnız letrozol ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılmış hastalarda gruplar arasında gebelik oranları açısından birbirlerine üstünlükleri görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan infertilite; klomifen sitrat; letrozol; ovulasyon indüksiyonu

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare the patient groups who underwent ovulation induction and intrauterine insemination (IUI) by using clomiphene citrate (CC), aromatase inhibitor (letrozole), and letrozole together with CC in the treatment of patients with unexplained primary infertility. **Materials and Methods:** This study was conducted on 90 primary infertile couples who were diagnosed with unexplained infertility and applied with the desire to have children. The patients were divided into 3 groups according to the agent to be used in ovulation induction. 1st group; CC and letrozole; Group 2 was treated with letrozole only, and Group 3 was treated with CC only. Ovulation was triggered with 6500 IU choriogonadotropin-alpha in patients who have dominant follicles. IUI procedure was performed approximately 36-38 hours after ovulation. During the follow-up, pregnancies and fetal heartbeat were recorded. **Results:** There was no significant difference in the amount of estradiol increase and endometrial thickness measured on the day of IUI between the groups. At the time of ovulation induction, the number of follicles between 14-18 mm was 2 in the first group and 1 in the other two groups, but when the number of dominant follicles (>18 mm) was examined, there was no statistical difference between the groups. There were no statistical differences between groups in terms of pregnancy rates. **Conclusion:** In patients who underwent ovulation induction and IUI with CC and letrozole combined, CC alone and letrozole alone, no superiority was observed between the groups in terms of pregnancy rates.

Keywords: Clomiphene citrate; letrozole; ovulation induction; unexplained infertility

Correspondence: Yunus Emre PURUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Van, Türkiye
E-mail: purutemreyunus@hotmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 20 Feb 2023

Received in revised form: 25 Apr 2023

Accepted: 27 Apr 2023

Available online: 03 May 2023

2587-0084 / Copyright © 2023 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Fertilite, gebe kalma ve üretme kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite genel olarak; en az 12 ay devam eden düzenli ve korunmasız cinsel ilişki süreci sonrasında gebelik elde edilememesi durumu olarak bilinir.¹ Bu süre 35 yaş üstü kadınlarda 6 ay olarak değerlendirilebilir ve üreme çağındaki çiftlerin %15'ini etkileyen bir durumdur.^{2,3} Klinik pratikte infertilite düşünülen vakalarda standart değerlendirme amacıyla; over rezervi, ovulasyonun olup olmadığı, tubal açıklık, uterin faktörler ve semen analizi değerlendirilmektedir. Bununla beraber yaş, oosit kalitesi, servikal mukozal faktörler, immünolojik faktörler, genetik faktörler ve başarısız fertilizasyon gibi diğer başka sebeplerde infertiliteye katkıda bulunabilir. İnfertilite tanısı alan çiftlerin %30 kadarı standart bir değerlendirmeden sonra açıklanamayan infertilite olarak teşhis edilir.⁴ Açıklanamayan infertilitede ya çiftin doğal fertilitesi normalin alt sınırındadır ya da mevcut neden yapılan standart tetkiklerle saptanamamıştır.⁵ Bu hastalarda ovulasyonun varlığı, tubal açıklık, uterin kavitede patoloji olmadığı ve normal semen analizi kanıtlanmalıdır. Bu kadınlarda ortalama bir siklusta tedavisiz doğurganlık oranı %1,3-%4,1 dir.⁶ Bu durum hastanın yaşına, infertilite süresine ve önceki obstetrik öyküsüne bağlıdır. Fertilitedeki azalma sıklıkla kadın yaşıyla doğru orantılıdır.⁷

Letrozol ve klomifen sitrat (CC) açıklanamayan infertilite tedavisinde folikül gelişimi için kullanılan ilaçlardır. Literatürde letrozol ve klomifen sitrat (CC) tedavilerini karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu tedavi rejimlerinin arasında üstünlük durumu elde edilen verilerle kanıtlanamamış, çalışmalarda istatistiksel analiz sonuçları çoğu çalışmada benzer bulunmuştur.^{8,9} İnfertilite tedavisinde bu iki ajanın ise beraber kullanılmasının aditif etki yaratarak tedavi başarısını arttırıp arttırmayacağı da net değildir. Biz bu çalışmada açıklanamayan primer infertilite tanılı hastalarda; CC ve letrozolu, bu iki ajanın kombine kullanımı ile de karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın etik kurul onayı 15/12/2021 toplantı tarihli 15 No'lu karar ile alınmıştır. Çalışma Helsinki prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmanın yapıldığı merkezde etik kuruldan onay alınmış ve ça-

lışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş olur formu imzalanıp alınmıştır.

Çalışmamız Kasım 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimize çocuk istemiyle müracaat eden ve hiç gebelik yaşamamış 90 çift ile yapıldı. Hastaların çalışma için aydınlatılmış onamları alındı. Çalışmaya katılan bütün hastaların yaşları, vücut kitle endeksleri, infertilite süreleri, adet 2-4. gününde alınan follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), thyroid-stimulating hormone (TSH) ile adet 22. günde alınan progesteron değerleri not edildi ve adet 2-4. gününde yapılan trans-vajinal ultrasonografi (TV-USG) ile endometrium kalınlıkları ve antral folikül (AF) sayıları belirlendi. Yine tüm hastaların foliküler fazda çekilen histerosalpingografi (HSG)'leri ve eşlerinin spermogramları değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda 18-35 yaş arası, hiç gebelik elde edememiş, adet 2-4.günü istenen hormon profili normal sınırlarda ve düzenli ovulasyonu (adet 22.gün progesteron >3 ng/ml) gösterilen, HSG'de bilateral tubal açıklığı olan ve uterin anomalisi olmayan, semen analizi Dünya Sağlık Örgütü semen analizi referans tablosu ile uyumlu olan çiftler çalışmaya dahil edildi. Tiroid hormon bozuklukları, polikistik over sendromu, hiperprolaktinemisi, anovuluar siklusu, HSG'de tubal patolojisi olan hastalar ile uterin kavitede adezyonu, polipi, kaviteyi bozan myomu ve uterin anomalisi olan ya da bu sebeplerin birisi ile opere edilmiş hastalar çalışmaya alınmadı. Spermogram incelemesinde erkek infertilitesi düşündürecek bulguları olan çiftler ve yine total motil sperm sayısı 10 milyonun altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Son olarak infertilite süresi 6 yıldan uzun olan ve 6 siklus ve üzerinde ovulasyon indüksiyonu tedavisi almış çiftlerde çalışmaya kabul edilmedi.

Hastalar ovulasyon indüksiyonunda kullanılacak ajana göre 3 gruba ayrıldı. 1. grup CC 50 mg 1×1 ve letrozol (Femara; Novartis, ABD) 2,5 mg 1×1 kullanılan; 2. grup yalnız letrozol 2,5 mg 2×1 kullanılan; 3.grup ise yalnız CC 50 mg 2×1 kullanılan hastalar olacak şekilde oluşturuldu.

Gruplardaki hastaların yaşı, infertilite süresi, vucüt kitle indeksi (VKİ), adet 2-4. gününde bakılan AF sayıları, endometrium kalınlıkları ve FSH, LH,

E2 VE TSH değerleri, adet 22. gününde bakılan progesteron değerleri, toplam sperm sayıları, ileri hareketli sperm sayıları kaydedildi. Tedavi süresi 5 gün olarak belirlendi. Adetin 3.gününde hastalara seçilen ajanlarla ovulasyon indüksiyonu yapıldı. Tedaviye başlanan hastalar over cevabına bakmak için TV-USG takibine alındı. Hastaların folikül gelişimini değerlendirmek için 2 gün ara ile USG ile foliküller ölçüldü ve kayıt edildi. Tedavide başarıya ulaşılan yani bir veya daha fazla dominant folikül (>18mm) gelişen hastalarda 6500 IU koryogonadotropin-alfa ile ovulasyon tetiklendi.

Tedavi takibinde hastaların gelişen 14-18 mm arası folikül sayıları, dominant folikül sayıları koryogonadotropin uygulanacağı zaman TV-USG ile bakılan endometrial kalınlıkları ve E2 seviyeleri, tedaviye başlama ve intrauterin inseminasyon (IUI) arasında geçen süreler kayıt altına alındı. Ovulasyon indüksiyonundan yaklaşık 12 saat sonra hastanın eşinden alınarak hazırlanmış semen örneği intrauterin kaviteye verilerek IUI işlemi yapıldı. Yapılacak IUI işleminin zamanlamasının uyması açısından hastaların yapacakları 6500 IU koryogonadotropin-alfa ile ovulasyon tetiklenmesinin zamanlaması sperm hazırlığı ile uyması açısından ayarlandı. IUI sonrası 15.gün β -hCG değerini görmek için hastalar çağırıldı ve pozitif olan hastalar haftalık takibe çağırılıp fetal kalp atımı olan gebelikler kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizindeki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun olan 90 hastanın verileri prospektif olarak takip edildi. Hastalar CC ve letrozol ile kombine, yalnız letrozol ve yalnız CC ile tedavi edilecek şekilde randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalar gruplara ayrılmaksızın incelendiğinde ortalama yaşı 26, ortalama VKİ 24.3 kg/m², ortalama

infertilite süresi 34 ay olarak görüldü. Gruplar arasındaki demografik veriler ve infertilite süreleri ile tedavi ve IUI arasındaki ortalama süreler ise **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında hastaların ortalama yaşı sırası ile 26, 26.5 ve 25 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Yine VKİ değerleri sırası ile 23.9 kg/m², 24.5 kg/m² ve 24.5 kg/m²'dir ($p > 0.05$). Gruplar arası infertilite süreleri ve tedavi-IUI arası geçen süre de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Grup I, grup II, grup III arasında ortalama AF sayısı sırası ile 9, 8.5 ve 8 olup anlamlı istatistiksel farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Gruplar arasında FSH (mIU/ml), LH (mIU/ml), adet 22. günü progesteron (ng/ml) değeri ile yapılan spermiogram incelemesinde total sperm sayısı (milyon) değeri ve %A+B (ileri hızlı, ileri yavaş sperm) değeri arasında istatistiksel farklılık gösterilememiştir ($p > 0.05$) (**Tablo 2**). Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası ortalama estradiol değeri artışları ve endometrial kalınlık artışları benzer olmuştur. Grup I'de human chorionic gonadotropin (HCG) günü ortalama 14-18 mm arası folikül sayısı 2, grup II' de 1 ve grup III' te 1 olarak bulundu. Grup I'de HCG günü 14-18mm

TABLO 1: Grupların demografik özellikleri ve infertilite süreleriyle tedavi sonrası IUI için geçen süreleri

	Grup I	Grup II	Grup III	p
Yaş (yıl)	26,6±4,0	26,4±4,1	26,2±4,8	0,903
VKI (kg/m ²)	24,1±1,3	24,3±1,5	24,3±1,2	0,630
İnfertilite süresi (ay)	39,4±16,8	32,0±13,8	34,8±13,4	0,195
Tedavi-IUI arası geçen süre	11,9±2,2	12,5±1,6	12,9±1,8	0,338

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

IUI, intrauterin inseminasyon; VKI, vücut kitle indeksi.

TABLO 2: Grupların hormon (mensin 2. günü) ve semen analizi istatistiksel verileri.

	Grup I	Grup II	Grup III	p
Antral folikül sayısı (adet)	8,9±2,5	9,0±2,6	8,4±2,5	0,668
Folikül stimulan hormon	6,5±2,4	5,9±1,9	6,0±1,8	0,667
Lüteinizan hormon	5,1±2,3	4,8±1,9	5,0±2,2	0,995
Progesteron*	6,3±2,6	6,2±2,9	5,9±2,7	0,856
Total sperm sayısı (milyon)	126,8±75,5	100,5±65,4	104,5±49,5	0,337
%A+B (milyon)	44,9±11,3	48,8±12,9	50,6±12,9	0,150

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

* Progesteron değeri adet 22. gününe aittir.

TABLO 3: Tedavi sonrası gelişen folikül sayıları ve gebelik oranları.

	Grup I	Grup II	Grup III	p
14-18 mm arası folikül sayısı	1,9±0,96	1,23±0,94	1,2±1,0	0,015
>18 mm folikül sayısı	1,33±0,92	1,43±0,9	1,33±0,92	0,891
Gebelik oluşumu	4/24 (%16,7)	6/25 (%24)	7/23 (%30,4)	0,539

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

arası folikül sayısı grup II ve grup III'ten istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$). 18 mm üzeri dominant folikül sayısına bakıldığında ise gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamadı. Grup I'de ovulasyon indüksiyonu tedavisi başlanan 30 hastadan 6'sında; grup 2'de 5'inde ve grup 3'de 7'sinde 18 mm ve üzeri dominant folikül gelişimi olmadığı için IUI yapılamadı. Ovulasyon indüksiyonu başarılı olup dominant folikül gelişen ve IUI yapılan hastalarda grup I'de klinik gebelik oranı 24 hastada %16,7, grup II'de 25 hastada %24 ve grup III'te 23 hastada %30,4 olarak bulundu. Grup I, grup II, grup III arasında β hCG pozitif klinik gebelik oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 3).

Ayrıca grup I'de bir hastada fetal kardiyak atımın izlendiği klinik gebelik ultrason ölçümü yaklaşık 9 hafta iken intrauterin ex ile sonlanmıştır. Grup III'te ise bir hastada ikiz gebelik izlenmiş ve doğum 31. haftada gerçekleşmiştir.

TARTIŞMA

Letrozol potent ve yüksek derecede spesifik bir nonsteroid aromataz inhibitörüdür. Granüloza hücrelerinde FSH reseptörlerinin gelişimini etkilediği bilinmektedir. Letrozolün etki mekanizması; hipotalamusun estradiolün negatif geri bildirim etkisinden kurtulması ile folliküler seçilmede artış ve folliküller üzerinde FSH reseptör ekspresyonunda artış ile açıklanmaktadır. Bu sayede folikül stimülasyonunda kullanılmaktadır. Klomifen sitrat ise hipotalamusta bulunan östrojen reseptörüne bağlanır ve kompetitif antagonist etki yapar. Bu kompetitif antagonizması sonucu FSH salınımı artarak folikül gelişimi indüklendirir.

Çalışmamızda açıklanamayan primer infertilite tanılı hastalarda folikül gelişimini uyarmak için, CC 50mg 1×1 ve aromataz inhibitörü (letrozol) 2.5 mg

1×1 ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılan hasta grubu (grup I), letrozol 2.5 mg 2×1 ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılan hasta grubu (grup II) ve CC 50 mg 2×1 ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılan (grup III) hasta gruplarında; gelişen follikül sayıları, ovulasyon dönemi endometrium kalınlıkları, estradiol değerlerindeki değişim ve gebelik oranları karşılaştırılarak; aromataz inhibitörü ve klomifen sitratın ovulasyon indüksiyonunda birlikte kullanımının tedavi etkinliğini artırıp arttırmadığını araştırdık.

Mitwally ve ark.nın 2001 yılında yayınlanan çalışmasında letrozol ve CC tedavileri karşılaştırılmış ve letrozol hasta grubunda endometrial kalınlık değeri CC grubuna göre yüksek bulunmuştur.¹⁰ Bu letrozolün endometrium üzerine minimal etkisi olduğunu düşündürebilir. Belki bunun nedeni letrozolün endometrium üzerine olan hızlı ve geri dönüşümlü etkisinin, endometriumun geç foliküler fazda artan östrojene iyi cevap vermesine olanak sağlaması olabilir, ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrasında IUI günü ölçülen endometrium kalınlığı artış oranlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p<0.05$). Bu sonuç hasta sayısının sınırlı olması ve ajanların kısa süreli kullanımı ile ilişkilendirilebilir.

Al-Fozan ve ark.nın 2004 yılında yayınlanan çalışmasında açıklanamayan infertil hastalarda letrozol ve CC kullanımının sonuçları karşılaştırılmış; letrozol grubunda gelişen dominant folikül sayısı yüksek bulunsa da gebelik oranlarının gruplar arasında benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır.¹¹ 2001 ve 2004 yıllarında yayınlanan benzer iki çalışmada da letrozol grubunda gelişen dominant folikül sayısı oranının CC grubuna göre yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.^{10,12} Bununla birlikte 2012 yılında yayınlanan Mısır'lı 270 açıklanamayan infertil hastayı kapsayan başka bir çalışmada, gelişen dominant folikül sayıları CC grubunda letrozol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.¹³ Bizim çalışmamızda CC ve letrozol birlikte uygulanan grupta (grup I) tedavi sonrası 14-18 mm folikül sayısı diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p<0.05$), gelişen dominant folikül sayısı oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Farklı sonuçların, hastaların de-

mografik özellikleri ve ilaç dozları arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülebilir.

2011'de yayınlanan ve 214 açıklanamayan infertil hastayı kapsayan çalışmada (ortalama yaş 26, ortalama infertilite sresi 3,5 yıl) birinci grup CC/IUI tedavisi, ikinci grup letrozole/IUI tedavisi ile takip edilmiştir. Klinik gebelik oranları CC/IUI grubunda %11 ve letrozol/IUI grubunda %18 olarak bulunmuştur.⁹ Diğer bir çalışmada ise 412 çift (ortalama yaş 29, infertilite süresi 1 yıldan uzun) incelenmiştir. Kümülatif gebelik oranları letrozol/IUI grubunda %38, CC/IUI grubunda %36, siklus başına düşen gebelik oranı ise sırası ile %19 ve %18,3 olarak bulunmuştur.¹⁰ İki çalışmada da arada istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. 2018 yılında yayınlanan retrospektif cohort çalışmasında 8583 açıklanamayan infertilite tanılı çiftin 14519 siklusu incelenmiş; bunlar 6746 doğal siklus/IUI, 3205 CC/IUI, 1989 letrozol/IUI, 2579 gonadotropin/IUI olacak şekilde gruplandırılmıştır. Canlı doğum oranları CC/IUI: %8,9, letrozol/IUI: %9,4 olarak bulunmuştur.¹⁴ Yapılan bir randomize kontrollü çalışma çok merkezli olup CC/IUI, letrozol/IUI ve gonadotropin/IUI tedavilerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmaya 900 infertil hasta katılmış (ortalama yaş 32, ortalama infertilite süresi 2,9 yıl), randomize olarak üç tedavi rejimine göre gruplandırılmış ve dört ay takip edilmişlerdir. Kümülatif canlı doğum oranı CC/IUI grubunda %23,3, letrozol/IUI grubunda %18,7 bulunmuş ancak arada istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Siklus başına gebelik oranı sırası ile %9,6 ve %7,3 ve çoğul gebelik oranları sırası ile %9 ve %13 olarak saptanmıştır.^{15,16} Bizim çalışmamızda tüm gruplar incelendiğinde gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

SONUÇ

Eldeki veriler ışığında CC/IUI ve letrozol/IUI tedavileri kıyaslandığında çoğu çalışmada aralarında gebelik oranları ve canlı doğum oranları açısından anlamlı fark bulunamamış olup iki tedavi modeli de açıklanamayan infertilitede önerilebilir. Bu iki ajanın kombine kullanımının ek fayda oluşturmadığı öngörülmekle birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tuba Yangılar Okyay, Ceren Sağlam, Yunus Emre Purut, Deniz Dirik; **Tasarım:** Tuba Yangılar Okyay, Yunus Emre Purut, Deniz Dirik; **Denetleme/Danışmanlık:** Yunus Emre Purut, Burak Giray, Deniz Dirik; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** uba Yangılar Okyay, Ceren Sağlam, Yunus Emre Purut; **Analiz ve/veya Yorum:** Tuba Yangılar Okyay, Ceren Sağlam, Burak Giray, Deniz Dirik; **Kaynak Taraması:** Tuba Yangılar Okyay, Ceren Sağlam; **Makalenin Yazımı:** Tuba Yangılar Okyay, Ceren Sağlam, Yunus Emre Purut; **Eleştirel İnceleme:** Yunus Emre Purut, Burak Giray, Deniz Dirik; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Tuba Yangılar Okyay, Yunus Emre Purut; **Malzemeler:** Tuba Yangılar Okyay.

KAYNAKLAR

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1786-801. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Sharp HT, Johnson JV, Lemieux LA, Currihan SM. Executive Summary of the reVITALize Initiative: Standardizing Gynecologic Data Definitions. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):603-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(6):e44-50. [[Crossref](#)]
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2006;86(5 Suppl 1):S111-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Zinaman MJ, Brown CC, Selevan SG, Clegg ED. Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *J Androl.* 2000;21(1):145-53.
- Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998;70(2):207-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril.* 1995;64(1):22-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet.* 2018;391(10119):441-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Fouda UM, Sayed AM. Extended letrozole regimen versus clomiphene citrate for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2001;75(2):305-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1561-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(3):289-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ibrahim MI, Moustafa RA, Abdel-Azeem AA. Letrozole versus clomiphene citrate for superovulation in Egyptian women with unexplained infertility: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(6):1581-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Huang S, Wang R, Li R, Wang H, Qiao J, Mol BWJ. Ovarian stimulation in infertile women treated with the use of intrauterine insemination: a cohort study from China. *Fertil Steril.* 2018;109(5):872-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1230-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial: baseline characteristics. *Fertil Steril.* 2015;103(4):962-73.e4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]