

Intrauterin İnseminasyon (IUI) Sikluslarında Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulation Induction in Intrauterine Insemination Cycles

Gülnaz ŞAHİN,^a Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER,^{a,b} Aşşın AKDOĞAN,^a Erol TAVMERGEN^{a,b}

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertile Araştırma ve Uygulama Merkezi,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

ÖZET

Etkinliği konusundaki tartışmalara rağmen IUI, seçilmiş çiftlerde infertilite tedavisinde sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. IUI başarısı birçok faktöre bağlıdır. Gebelik oranlarında artış sağlamak için sıklıkla ovaryan stimülasyonla kombine edilmektedir. Değişik ovulasyon indüksiyon ajanları bu amaçla kullanılabilir. Bu yaklaşımın mantığı, bazı hafif ovulatuvar problemlerin düzeltilmesi, fertilizasyon şansının artırılması ve IUI zamanlamasının doğru yapılmasıdır. Ovulasyon indüksiyonuna gereksinim olduğunda, çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromundan kaçınmak için minimal stimülasyon rejimleri kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: IUI (intrauterin inseminasyon); ovulasyon indüksiyonu; çoğul gebelikler; OHSS

ABSTRACT

Despite the controversies on its effectiveness, intrauterine insemination (IUI) is a commonly used procedure for infertility treatment for selected couples. IUI success depends on various factors. To improve the pregnancy rates, IUI is often combined with ovarian stimulation. Different ovulation induction agents can be used for this purpose. The rationality of this approach is correction of some subtle ovulatuvar problems, enhancing the fertilization chance and proper timing of IUI. In case of a need for ovulation induction, minimal stimulation regimens should be used to avoid multiple pregnancies and ovarian hyperstimulation syndrome.

Key Words: IUI (Intrauterine insemination); ovulation induction; multiple pregnancies; OHSS

TJRMS 2017;1(1):36-41

Intrauterin inseminasyon (IUI); günümüzde koital problemleri olan çiftler, servikal faktör, şiddetli olmayan erkek faktörlü infertilite, oligoanovulasyon, nedeni açıklanamayan infertilite, hafif endometriozis varlığı gibi çok geniş endikasyon yelpazesinde klinik pratikte uygulanmakta olan bir metoddur. Ancak dünyada IUI endikasyonları ile ilgili önerilerde farklılıklar bulunmaktadır.

İngiltere’de yayınlanan son National Institute for Clinical Excellence (NICE) yönergesinde (2013) IUI; sadece fiziksel yada psikoseksüel problemler nedeniyle vaginal ilişkiye giremeyen çiftlerde, donör sperm kullanımında, HIV pozitif erkek partnerde sperm yıkanması gereksinimi gibi spesifik endikasyon varlığında ve aynı seks partneri olan çiftlerde bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.¹ NICE yönergesinde; düzenli korunmasız seksüel

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Gülnaz ŞAHİN

Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertile Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY
gsahini@msn.com

Copyright © 2017 by Üreme Tıbbi Cerrahi Eğitim Araştırma ve Uygulama Vakfı

ilişkide bulunan ancak açıklanamayan infertilitesi, hafif erkek faktörü ya da hafif endometriozisi olan olgularda 'rutin olarak' IUI uygulanması önerilmemektedir. Bu önerinin ardında bekleme ile IUI tedavisi sonuçlarında canlı doğum oranlarında farklılığı gösteren yeterli kanıt bulunmaması söz konusudur. Bu grup hastada iki yıllık korunmasız ilişki ardından IVF önerilmektedir. Ancak bu çiftlerde IVF uygulanımı için 'sosyal, inançsal ya da kültürel' olarak bir karşı çıkış varlığı hariç tutulmuştur. 2013'de yayınlanan bu yönergeden bir yıl sonra İngiltere'deki IUI için lisanslı fertilitite kliniklerinin yaklaşımlarını değerlendiren bir elektronik anket çalışması sonucunda ankete katılan kliniklerin (%70 katılım) yönerge önerilerinden haberdar olduğu ancak küçük bir kısmının (%37) IUI endikasyonlarında ve IUI uygulama sayılarında kısıtlamaya gittikleri bildirilmiştir.² Bu çalışmada, daha ileride elde olacak kanıtların NICE yönergesi ve klinisyenlerin IUI uygulanımı için önerilerinde yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Ankete katılan 46 kliniğin %96'sı IUI önerisine devam etmekte ve bunlarında %98'i IUI'a ovaryan stimülasyon eklemekte olduklarını bildirmişlerdir. En sıklıkla gonadotropinler ardından klomifen sitrat ve daha sonra aromataz inhibitörünün ovulasyon indüksiyonu ajanları olarak kullanıldığı bildirilmiştir.

Günümüz pratiğinde IUI; etkinliği ile ilgili tartışmalara rağmen infertilitede yaygın olarak kullanılan tedavi yaklaşımlardan birisidir. IUI, ovulasyon zamanında düşük volümde konsantre spermelerin kaviteye direkt yerleştirilmesini içerir. Teorik olarak daha fazla motil spermatozoanın serviksi bypass ederek oosite ulaşımı sağlar.³ IVF'e göre daha az invaziv oluşu ve daha düşük maliyeti ile seçilmiş hasta grubunda yeri önemlidir. Yöntem başarısında doğru hasta grubunun seçimi, yaş, tubal geçirgenlik, infertilite süresi, total motil sperm sayısı, sperm morfolojisi ve preovulatuvar follikül sayısı önemli etmenlerdir.

IUI'a ovaryan stimülasyon eklendiğinde gebelik oranlarında artış gözlenmiştir ancak burada ana çekince çoğul gebelik riski varlığıdır. IUI sonucu gebelik oranları konusunda tutarlı bir sonuç bulunmamaktadır. ESHRE'nin 2016 yılında yayınlanan 16. Avrupa Yardımcı Üreme Teknikleri izlem

raporunda 2012 yılı içinde 24 ülkeden toplam 175028 eş-IUI ve 43497 donör-IUI siklusunun sonuçları bildirilmiştir.⁴ Siklus başına doğum oranları eş-IUI siklusları için %8,5 ve donör sikluslar için %12 olarak bildirilmiştir. 40 yaş üstü için ise doğum oranları sırasıyla %4,1 ve %6,5 idi. İkiz gebelikler tüm doğumlar içinde eş ve donör IUI siklusları için sırasıyla %9-7,2 ve üçüz doğumlar ise %0,4-0,5 olarak saptanmıştır. Bu raporda sunulduğu üzere geniş seride ve çeşitli endikasyonların toplamında yaklaşık %8-12 siklus başına doğum oranı izlenmektedir. Bu oranlar 40 yaş üstünde dramatik olarak azalmaktadır. Genel olarak IUI sonrası gebelik oranları hasta başına %10-20 arası olarak rapor edilmektedir.³ İnfertilite etiyolojisi açısından en yüksek oranlar, anovulasyonlu hastalarda ovulasyon indüksiyonu ile birlikte IUI, erkek faktörlü infertilite ve idiopatik infertilitede IUI uygulamalarıdır.³ Endometriozisli hastalarda ise en düşük gebelik oranları elde olduğu bildirilmiştir.⁵

Seçilmiş hasta grubunda IUI sonucu gebelik başarısını artırmaya yönelik yaklaşımlardan biri IUI sikluslarına ovulasyon indüksiyonu eklemektir. Ancak bu uygulamalarda ovulasyon indüksiyonu sonucunda daha yüksek gebelik oranlarına karşılık çoğul gebelik gelişim riski ana sorundur. Bu nedenle günümüzde minimal stimülasyonla bir ya da iki matür folikül gelişimi hedeflenmektedir. Fazla sayıda matür folikül gelişimi olduğunda siklus iptali ya da IVF'e çevrimi önerilmektedir.⁶

IUI'da ovaryan stimülasyon; anovulatuvar hastalarda ovulasyonu sağlamak için, ovulatuvar siklusları olan kadınlarda ise tam ortaya konmamış olası ovulatuvar sorunları düzeltebilmek, matür folikül sayısında artışla fertilizasyon şansında artış, artan steroid düzeyleriyle endometriumu destekleyerek reseptivitede olası artış ve optimal IUI zamanlamasını sağlamak mantığı ile yapılmaktadır.

Ovulasyon indüksiyonunda en sıklıkla kullanılan ajanlar; oral klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri ve IM veya SC uygulanan gonadotropinlerdir. Mild stimülasyon protokolü uygulanması ve belirgin siklus iptal kriterleri ile tatmin edici gebelik oranları eldesi yanı sıra çoğul gebelik olasılığının azaltılabileceği bildirilmiştir.⁷ IUI sik-

luslarında ovaryan stimülasyon eklenmesinin gebelik oranlarında artışla ilişkili çalışmalarında ve meta analizlerde gösterilmiştir.⁸⁻¹⁰ Yakın zamanlı bir Cochrane meta analizinde idiopatik infertilitede stimüle sıklusta IUI uygulanımı natürel siklus IUI'ya göre daha yüksek doğum oranlarıyla ilişkili bulunmuştur.¹¹ Ancak genel olarak bakıldığında idiopatik infertilite için IUI uygulanımı ile zamanlanmış koit arasında ovulasyon indüksiyonu olsun ya da olmasın gebelik ve doğum oranları açısından farkı gösterecek yeterli bir kanıt olmadığı yazarlar tarafından bildirilmiştir.¹¹ Minimal-mild endometriozisli hastalarda ovaryan stimülasyonla birlikte inseminasyonun spontan takibe göre canlı doğum oranlarında artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹² Male subfertilitesi ile ilgili yakın zamanda yayınlanan bir Cochrane derlemesinde; uygulanan yardımcı üreme metodları açısından (IUI, zamanlanmış koit, ovulasyon indüksiyonu-IUI, ovulasyon indüksiyonu-zamanlanmış koit, IVF, ICSI) farklılığı gösterecek yeterli kanıt bulunmadığı ve daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir. Bu derlemede, IUI'nın naturel siklus veya stimüle sıklusta yapılmasını karşılaştıran beş randomize kontrollü çalışmanın analizinde gebelik ve canlı doğum oranları açısından fark bulunmadığı ancak elde olan bulguların düşük kalitede olduğu belirtilmiştir.¹³

IUI'DA KULLANILAN OVULASYON İNDÜKSİYONU AJANLARI VE İZLEM

Ana amaç üçten az folikül gelişimi olmalıdır. Bu nedenle ovulasyon indüksiyonunda minimum etkili doz kullanılmalıdır. Yine tedavi sırasında seri ultrasonografi ve gereğinde serum östrojen düzeyi takibi yapılarak cevap değerlendirilmelidir. Tedavi amaç optimal stimülasyonla gebelik şansını artırırken çoğul gebeliklerden kaçınmaktır.

2008'de Rumste ve ark. 14 çalışma ve 11599 siklusu içeren metaanalizleri sonucunda IUI sikluslarında multifoliküler gelişimin gebelik oranlarında artışla ilişkili olduğu ancak üç ve dört folikül gelişiminin çoğul gebelik oranlarında belirgin artışa yol açtığı ve toplamda gebelik oranlarına ek bir katkı sağlamadığını yorumladılar. Araştırmacılar IUI için ovulasyon indüksiyonunda ikiden fazla fo-

likül gelişiminin hedeflenmemesi gerektiğini vurgulamışlardır.¹⁴

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2010 yılında yayınlanan Yardımcı Üreme Teknikleri ile ilgili yönetmelikte ikiden fazla folikül gelişimi durumunda inseminasyon uygulamasının yapılması yasaklanmıştır.¹⁵ Tedavi başlamadan önce çoklu folikül gelişim durumunda siklus iptali ya da IVF'e geçiş olasılıkları hakkında çiftin detaylı bilgilendirilmesi başarılı sonuçlar açısından oldukça önemlidir.

ORAL ANTIÖSTROJENLER

Klomifen sitrat (CC); oral uygulanan bir nonsterooid/antiöstrojenik ajandır. Seçilmiş hastalarda, uygulama kolaylığı ve ucuz oluşu nedeniyle ilk basamak ovulasyon indüksiyonunda yer almaktadır. Selektif bir östrojen reseptör modulatörüdür. Agonist/antagonist etkileri vardır. Hipotalamik östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojenin gonadotropin salınımı üzerine negatif feed-back etkisini inhibe eder. GnRH sekresyonunu uyararak Hipotalamus/hipofiz/gonadal aksın up-regülasyonu ile ovaryan folikül gelişimi sağlanır. Ovulatuar kadınlarda GnRH puls frekansını artırırken, anovulatuar pcos'lu kadınlarda GnRH pulse amplitüdünü artırır.¹⁶ CC tedavisi sırasında FSH ve LH düzeyleri yükselir. CC hipergonadotropik hipogonadizmde etkisizdir. Ek olarak hipogonadotropik hastalarda da sıklıkla etkisizdir. Özellikle oligo/anovulatuar pcos'lu hastaların ovulasyon indüksiyonunda ilk basamakta uygulanır. Spontan veya progesteronla indüklenmiş mensin 2-5. günlerinde tedaviye başlanır ve ardışık 5 gün kullanılır. Genellikle 50 mg/gün dozla başlanır, ovulasyon elde edilemezse sonraki sikluslarda 50 mg doz artışı yapılır. Etketif dozları 50-250 mg/gün doz aralığında olmakla birlikte günlük 100 mg'ı geçen dozlarda klinik gebelik oranlarında artış minimaldir. Yüksek dozlar BMI'sı yüksek hastalar için gerekli olabilmektedir. 6 siklus üzerinde kullanımı önerilmemektedir. Genellikle pcos'lu anovulatuar kadınlarda günlük 100-150 mg. CC dozlarında 3 sıklusta ovulasyon elde edilememişse CC'ye rezistan kabul edilir.¹⁷ CC'ye rezistan pcos'lu hastalarda metformin eklenmesi ile ilgili çeşitli çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır, bu hastalarda ovulasyon ve gebelik

oranlarında iyileşme olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Metformin kullanımında, gastrointestinal yan etkileri ve nadirde olsa hepatik toksisitesi nedeniyle tedavi öncesi ve ardından hepatik ve renal değerlendirme önerilmektedir.¹⁶ Thesaloniki ESHRE/ ASRM sponsorluğunda PCOS çalışma grubu (2008) pcos'lu hastalarda metformin kullanımının glukoz intoleransı olanlarda kısıtlanmasını önermiştir.¹⁸ Özellikle obezitesi olan kadınlarda öncelikle BMI düzeltimi, diyet ve egzersiz tedavi öncesinde önerilmektedir. CC ile indüksiyon sikluslarında tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından (yanıtsızlık ya da aşırı cevap) monitorizasyon önemlidir. Ovulatuar infertil kadınlarda IUI'a CC eklenmesinin etkinliği ile ilgili yapılan bir meta analizde CC ile kombine IUI'ın naturel siklus/zamanlanmış koite göre anlamlı oranda yüksek klinik gebelik oranları ile ilişkili olduğu ancak naturel siklus/IUI ile arasında anlamlı farklılık bulunmadığı rapor edilmiştir. Ek olarak gonadotropinle indüksiyon/IUI sikluslarının CC/IUI sikluslarından daha etkin olduğu gözlenmiştir. Ancak yine de konuyla ilgili net sonuçlar için iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.¹⁹

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (AI)

Letrozol, 3. jenerasyon sentetik bir reverzibl aromataz enzim inhibitörüdür. Aromataz enzimi sitokrom p450 enzim kompleksinin bir üyesidir ve androjenlerin östrojenlere çevriminde rol alır.²⁰ Aromataz inhibitörleri östrojen sentezini baskılayarak endojen gonadotropin uyarımını artırmak yoluyla ovulasyon indüksiyonunda yer alırlar. Yarılanma ömrü 48 saattir. Çoğu çalışmada 2,5-5 mg/günlük dozlarda 5 gün kullanılmıştır. CC gibi östrojen reseptörlerini deplase etmediği için santral negatif feedback mekanizması intakt kalmakta ve dominant folikülün büyümesi ve östrojen salgılaması ile FSH supresyonu sonucu diğer küçük foliküllerin gelişimi durmaktadır. Bu yolla monofoliküler gelişim çoğu olguda sağlanmaktadır.²¹ Literatüre AI'nin ovulasyon indüksiyonunda kullanımları ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak birçok ülkede infertilite tedavisinde kullanımı endikasyon dışı olması nedeniyle çekinceler taşımaktadır.

PCOS'lu subfertil kadınlarda AI kullanımı ile ilgili 2014 yılında yayınlanan bir Cochrane derlemesinde; zamanlanmış koitte letrozol ve CC ile indüksiyonu ele alan 15 randomize kontrollü çalışmanın analizinde letrozol grubunda daha yüksek gebelik oranları (OR 1.40, 95% CI 1.18 to 1.65, n=2816, I²=26%) bulunmuştur.²² IUI sikluslarının ele alındığı 3 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde yine letrozol grubunda gebelik oranlarının CC grubuna göre daha yüksek olduğu (OR 1.71, 95% CI 1.30 to 2.25, n=1597) rapor edilmiştir.²² Ancak canlı doğum ve gebelik sonuçları açısından kanıt kalitesinin düşük olduğu da vurgulanmıştır. Sonuçta yazarlar anovulatuar pcosu kadınlarda letrozolün klomifene göre daha yüksek gebelik ve doğumla ilişkili gibi görüldüğünü ancak elde edilen kanıtın düşük kalitede olduğu ve dikkatli değerlendirilmesini yorumlamışlardır.

IUI sikluslarında AI (siklusun 3-7.günleri arasında 2,5-5 mg/gün) ardından 8. günden itibaren düşük doz FSH enjeksiyonunun sadece FSH ile indüksiyona göre daha az FSH kullanımıyla ilişkili olduğu ve daha uygun bir ovaryan cevap sağlanabileceği öne sürülmüştür.²⁰

GONADOTROPİNLER

IUI sikluslarında oral ajanlarla gonadotropinlerin sonuçlarını karşılaştıran çalışmaların çoğunda gonadotropinlerin gebelik sonuçları üzerine daha üstün oldukları gösterilmiştir.²³⁻²⁷ Ancak gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu daha fazla foliküler gelişim sonucu OHSS ve çoğul gebelik riskleriyle ilişkilidir. Bu nedenle düşük doz (37,5-75 IU/gün) kullanımı ön plandadır. Mild ovaryan stimülasyon için rekombinant FSH/HMG yada üriner gonadotropinler düşük dozda kullanılmaktadırlar. İki den fazla folikül gelişiminde siklus iptali yada IVF'e geçiş düşünülmelidir. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda seri transvaginal ultrasonografi ile foliküler gelişim takibi ve gereğinde serum östrojen seviyelerinin ölçümü önemlidir. Daha önce eksojen gonadotropinlerle tedavi edilmemiş bir kadında düşük dozla başlama (37,5-75 IU) önerilmektedir. Genellikle 7-12 günlük tedavi süresi yeterli olmaktadır.²⁸ Ultrasonografik olarak folikül gelişimi tedavinin 4-5. günlerinde

başlanıp cevaba göre 1-3 günlük aralarla devam edilir. Ultrasonografi ile birlikte serum E2 lm foliküler matürasyon ve gelişim takibinde yardımcıdır. Matür folikül ortalama 16-18 mm çapa ulaştığında eksojen hCG veya agonistle ovulasyon tetikleme yapılr.²⁸ özellikle pcos'lu kadınlarda gonadotropinle indüksiyon gerektiğinde kronik düşük doz FSH protokolleri (37.5-50 IU/gün) nerilmektedir.¹⁸ PCOS'lu hastalarda OHSS ve çoğul gebelik riski yüksektir ve bu hastalarda düşük dozla başlanıp 7-14 günden sonra >10 mm dominant folikül gzlenmemişe minimal doz artışı uygulanır. Gerekli maksimum dozun 225 IU/günü geçmemesi beklenir.²⁹ özellikle yoğun monitorizasyon ve takipte >10 mm üzerindeki foliküllerin dkmantasyonunun çoğul gebelik öngörüsünde yardımcı olabileceği bildirilmiştir.¹⁸ 38 yaş altında ve başka infertilite faktri olmayan pcos'lu kadınlarda tedavide ikiden fazla ≥16 mm folikül varlığı veya tek ≥16 mm folikül yanında iki ≥14 mm folikül gözlendiğinde hCG uygulamasından kaçınmanın mantıklı olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Dikkatli monitorizasyona rağmen OHSS anovulatar kadınlarda yinede gelişebilmektedir. CC'ye rezistan pcos'lu kadınlarda çeşitli gonadotropinlerin etkinliğinin karşılaştırıldığı 14 çalışmanın metaanalizinde üriner gonadotropinlerle recFSH veya HP-HMG arasında canlı doğum ve OHSS oranları açısından fark bulunmadığı ancak bulguların düşük kalitede olduğu bildirilmiştir.³⁰

Cantineu ve Cohlen, subfertil çiftlerde IUI uygulamalarında çeşitli ovaryan stimülasyon protokollerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmaları analize ettiler.³¹ Bunlar içinde oral antistjenlerle gonadotropinlerin karşılaştırıldığı 7 çalışmanın metaanalizinde (n=556) gonadotropinlerin daha yüksek gebelik oranlarıyla ilişkili olduğu (OR 1.8, 95% CI 1.2 to 2.7) rapor edilmiştir. Ancak konuyla ilgili daha fazla sayıda çalışma gerektiği ve antistjenlerin IUI programlarında maliyet/etkinlik açısından daha uygun göründüğü görüşü eklenmiştir. Ayrıca düşük doz (50-75 IU/gün) ve yüksek doz gonadotropin uygulamalarının (>75 IU/gün) karşılaştırıldığı 2 çalışmanın analizinde gebelik oranlarında farklılık olmadığı ve yüksek doz uygulamalarının çoğul gebelik ve OHSS risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ek olarak 9

Çalışmanın analizi sonucunda gonadotropin tipinin (riner/rekombinant) anlamlı bir farklılık yaratmadığı sonucu rapor edildi. Ayrıca IUI programında gonadotropin tedavisine agonist eklenmesinin tedavi maliyetini artırdığı ancak gebelik şansında katkı yapmadığı şeklinde yorumlanmıştır.³¹

Stimüle IUI sıkluslarında prematür LH yükselmesinin % 25-30 oranında görülebildiği ve teorik olarak tedavi kayıplarına neden olabileceği öne srlmştir. Konuyla ilgili 7 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarında ortalama devam eden gebelik oranının antagonist grubunda %5,3 daha fazla olduğu (95% CI: 1.5, 9.2) ve bir fazla gebelik için yaklaşık 20 sıklusa antagonist ekleme gereği olacağı bildirilmiştir.³² 12 çalışma ve 2577 IUI sıklusunun analiz edildiği 2014 yılında yayınlanan bir metaanalizde ise antagonist eklenen sıkluslarda klinik gebelik oranlarında anlamlı artış olduğu (OR = 1.42; 95% CI, 1.13-1.78) ancak alt grup analizinde pcos grubunda anlamlı bir fark gözlenmediği ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.³³

Ovulasyon indüksiyonu sonrası 18 mm çapa ulaşmış matür folikül için ovulasyonun tetiklenmesi purifiye hCG (5000-10000 IU SC/IM) veya recombinant hCG(250 µm SC) ile yapılabilir. hCG tetikleme ardından IUI 24-48 saat aralığında uygulanabilmektedir. Cantineu ve ark.nın konuyla ilgili yaptıkları Cochrane metaanalizinde hCG ile IUI intervali açısından ele alınan iki randomize kontrollü çalışmada sonuçlar açısından fark olmadığı ancak çalışma sayısının yetersiz olduğu ve konuyla ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu bildirilmiştir.³⁴ IUI sıkluslarında luteal faz desteği ile ilgili çeşitli görüşler bulunmakta ancak mild stimülasyon yapıldığında (1-2 folikül gelişimi) luteal fazda hCG veya progesteron eklenmesinin gebelik oranlarını artıracakı ile ilgili bir kanıt bulunmadığı ne srlmştir.³² Ancak etkinliği ile ilgili bir kanıt olmamakla birlikte luteal fazda progesteron veya hCG eklemenin günlük pratikte sık uygulanan bir yaklaşım olduğu da bildirilmiştir.

Sonuç olarak IUI sıkluslarında başarı öncelikle hasta grubunun doğru seçimi ile sağlanabilir. IUI sonucu gebelik oranlarında artışı sağlamak için kullanılan ovulasyon indüksiyonunun yönetimi önemlidir. Hedef minimal stimülasyonla 1-2 matür

folikül geliŐimini sağlamak olmalıdır. oğul geberlik ve OHSS komplikasyonlarından dikkatli bir sikk-

lus takibi ve tedavi yönetimi ile kaçınmak mümkün olabilmektedir.

KAYNAKLAR

- NICE (National Institute for Clinical Excellence). Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. CG156. London: NICE, 2013. <http://www.nice.org.uk/CG156>.
- Intrauterine insemination: a UK survey on the adherence to NICE clinical guidelines by fertility clinics. Kim D, Child T, Farquhar C. *BMJ Open* 2015;5(5):e007588.
- The potential use of intrauterine insemination as a basic option for infertility: a review for technology-limited medical settings. Abdelkader AM, Yeh J. *Obstet Gynecol Int* 2009;2009: 584837.
- Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J et al. *Hum Reprod* 2016;31(8):1638-52.
- Success in intrauterine insemination: the role of etiology. Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(7):855-60.
- Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. *Lancet* 2005;365(9473): 1807-16.
- Preventing higher order multiple pregnancies during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 years' experience using low dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonist. Ragni G, Caliari I, Nicolosi AE, Arnoldi M, Somigliana E, Crosignani PG. *Fertil Steril* 2006;85(3):619-24.
- Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak et al. *N Engl J Med* 1999;340(3):177-83.
- The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. Hughes EG. *Hum Reprod* 1997;12(9):1865-72.
- Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ, Te Velde E. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
- Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD001838.
- Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. *Fertil Steril* 1997;68(1):8-12.
- Cissen M, Bendsorp A, Cohlen BJ, Repping S, de Bruin JP, vanWely M. Assisted reproductive technologies for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD000360.
- The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. van Rumste MM, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):563-70.
- Sağlık Bakanlığı; remeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve remeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Ynetmelik. T.C. Resmi Gazete 06.03.2010/sayı: 27513.
- Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2013;100:341-8.
- Outlook: Metformin use in infertile patients with polycystic ovary syndrome: an evidence-based overview. Palomba S, Oppedisano R, Tolino A, Orio F, Zullo F. *Reprod Biomed Online* 2008;16(3):327-35.
- Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Hum Reprod* 2008;23(3):462-77.
- Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. Costello MF. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44(2):93-102.
- Use of Ietrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL et al. Reproductive Endocrinology Interest Group of Spanish Society of Fertility. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):571-82.
- Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. Casper RF, Mitwally MF. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):760-71.
- Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Franik S, Kremer JAM, Nelen WLD, Farquhar C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD010287.
- Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial. Peeraer K, Debrock S, De Loecker P, Tomassetti C, Laenen et al. *Hum Reprod* 2015;30(5):1079-88.
- Recombinant FSH increases live birth rates as compared to clomiphene citrate in intrauterine insemination cycles in couples with subfertility: a prospective randomized study. Erdem M1, Abay S1, Erdem A1, Firat Mutlu M2, Nas E1, Mutlu I3, Oktem M1. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189:33-7.
- Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. Berker B, Kahraman K, Taskin S, Sukur YE, Sonmez M, Atabekoglu CS. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(6):1561-6. Epub 2011 Jul 20.
- Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intra-uterine insemination cycles. Balasch J, Balleac JL, Pimentel C, Creus M, Fbregues F, Vanrell JA. *Hum Reprod* 1994;9(10):1863-6.
- A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menopausal gonadotropin or clomiphene citrate. Karlstrm PO, Bergh T, Lundkvist O. *Fertil Steril* 1993;59(3):554-9.
- Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2008;90:S7-12.
- Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):3821-4.
- Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. Weiss NS, Nahuis M, BayramN, Mol BWJ, Van der Veen F, van Wely M. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD010290
- Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. Cantineau AEP, Cohlen BJ. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005356.
- ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009; 15(3):265-77.
- Effectiveness of GnRH antagonist in the management of subfertile couples undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: a meta-analysis. Luo S, Li S, Jin S, Li Y, Zhang Y. *PLoS One* 2014;9(10): e109133.
- Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. Cantineau AEP, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD006942.