

Erkek Faktörüne Bağlı İnfertilitede İntrauterin İnseminasyon Başarısına Etki Edecek Faktörlerin Analizi

ANALYSIS OF FACTORS AFFECTING INTRAUTERINE INSEMINATION OUTCOME IN MALE INFERTILITY

Cem DEMİREL*, Yaprak ENGİN**, Yusuf ÜSTÜN**, Kaan AYDOS***, Cihat ÜNLÜ****

* Uz.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Arş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,

**** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Amaç: Erkek faktörüne bağlı infertilite nedeniyle intrauterin inseminasyon programına alınan çiftlerde, değişik prognostik faktörlerin tedavi sonucuna olan etkilerini incelemek.

Materyel ve Metod: 1999-2000 yılları arasında ovarian stimülasyonun klomifen sitrat (CC) veya human menopozal gonadotropin (hMG) ile yapıldığı toplam 126 intrauterin inseminasyon siklusu prognostik faktörlerin tanımlanması amacıyla retrospektif olarak analiz edildi. Erkek faktörü sperm sayısının $<20 \times 10^6/ml$; strict kriterlere göre normal morfoloji oranının $< \%14$ veya progresif motilite (a+b) oranının $< \%50$ 'nin altında olması olarak tanımlandı. Vajinal ultrasonografide en azından bir follikül >16 mm çapa ulaştığında 10000 IU hCG IM uygulandı. 36 saat sonra swim-up veya discontinuos gradient tekniği ile hazırlanan sperm ile intrauterin inseminasyon uygulandı.

Sonuçlar: Siklus başına gebelik oranı $\%14.3$ (18/126) idi. Lojistik regresyon analizi, kadın yaşı, infertilite süresi, varikosel varlığı, ovülasyon induksiyon ajanı (CC vs hMG), hCG günü endometrial kalınlık, >16 mm follikül sayısı, hazırlama sonrası sperm konsantrasyonu ve motilitesi, tedavi siklusunun sayısı gibi değişkinlerden hiçbirisinin gebelik şansının ön görünümü sağlamadığını ortaya koydu ($p>0.05$). Bunun yanı sıra ≥ 35 yaş kadın yaşı, ≥ 5 yıl infertilite, varikoselin olması, CC kullanımı, <6 mm endometrium, <2 follikül sayısı, <10 milyon/ml sperm ve $< \%50$ motilite için gebe kalamama relatif riski (RR) sırası ile 5.4, 1.6, 1.2, 1.1, 2.6, 2.0, 1.3, 1.3 bulundu. Kadın yaşının 40 üzerinde olduğu veya hazırlama sonrası sperm sayısının <5 milyon/ml olduğu 25 siklusta gebelik elde edilemedi. Endometrium kalınlığı <6 mm olan 7 siklusun sadece 1'inde gebelik elde edildi.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin inseminasyon, Prognostik faktörler, Erkek infertilitesi

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:78-82

Summary

Objective: To evaluate the prognostic factors that may affect the treatment outcome in couples undergoing intrauterine insemination due to male infertility.

Material and Methods: Between 1999-2000 a retrospective analysis was undertaken to identify prognostic factors affecting the treatment outcome in 126 intrauterine insemination cycles in which, women were stimulated with clomiphene citrate or human menopausal gonadotrophin. Male factor was defined as sperm count $<20 \times 10^6/ml$, normal morphology rate $< \%14$ due to strict criteria, and/or progressive motility (a+b) $< \%50$. When at least one follicle was >16 mm in diameter on vaginal ultrasonography, 10000 IU HCG were administered. Thirty six hours later intrauterine insemination was performed by sperm suspension prepared by either swim-up or discontinuous gradient technique.

Results: The overall pregnancy rate per cycle was $\%14.3$ (18/126). Logistic regression analysis revealed no predictive value for the female age, infertility duration, presence or absence of varicocele, ovulation induction agent, endometrial thickness on HCG day, number of follicles >16 mm, sperm concentration and motility after preparation, treatment cycle number; as regards pregnancy ($p>0.05$). On the other hand, the relative risks of not achieving pregnancy for age ≥ 35 years, duration of fertility ≥ 5 years, the presence of varicocele, clomiphene citrate use, endometrium thickness <6 mm, number of follicles <2 , sperm concentration $<10 \times 10^6/ml$, motility $< \%50$ after preparation were 5.4, 1.6, 1.2, 1.1, 2.6, 2.0, 1.3, 1.3 respectively. No pregnancies were achieved with 25 intrauterine insemination cycles where the female age was over 40 or sperm count after preparation was $<5 \times 10^6/ml$. In 7 cycles where endometrial thickness was <6 mm, only 1 pregnancy was obtained.

Key Words: Intrauterine insemination, Prognostic factors, Male infertility

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:78-82

İntrauterin inseminasyon (IUI), fertilitiyi etkileyen erkek faktör, ovulatuvar disfonksiyon, antisperm antikorlar, servikal faktör, endometriosis ve idiopatik infertilitesi olan çiftlerde popüler bir tedavi seçeneğidir. Subfertilite tedavisinde, IUI'un klomifen ya da gonadotropin kullanımı ile kombinasyonu maliyeti düşürmektedir. Erkek faktörüne

bağlı infertilitede süperovülasyonun IUI ile kombinasyonu aylık gebelik olasılığını belirgin olarak arttırmaktadır (1). Sperm motilitesi $<30\%$, total motil sperm sayısı $<5 \times 10^6$ olmadığı sürece IUI, infertil çiftlerin tedavisinde başarılı bir yöntem olarak kabul edilmektedir (2,3). Erkek faktörüne bağlı infertilitede, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon

ve intrauterin inseminasyon sonrası siklus başına gebelik oranı %5 ile 17 arasında değişmektedir (2,4).

Değişik nedenlere bağlı subfertilitesi olan çiftlerin IUI sonuçlarını etkileyen parametreler şunlardır: Kadın yaşı, infertilite süresi ve etiolojisi, tedavi siklusunun sayısı, preovuluar follikül sayısı (5). Fakat özel olarak, erkek infertilitesi için bu analiz yapılmamıştır. Bu parametrelerin belirlenmesi çifti tedaviye alıp almama kararı için önemlidir. Kadında ileri yaş (> 35 yaş), infertilite süresinin uzun olması tedavi başarısını doğrudan etkileyen parametrelerdir. Yine subfertil çiftlerde gebeliklerin çoğu ilk dört tedavi siklusunda elde edilmiştir. Onun için in vitro fertilizasyon öncesi ne kadar sayıda siklus planlayacağımıza bu veriler ışığında karar verebiliriz.

Bu retrospektif çalışmada, erkek faktörüne bağlı infertilitede süperovulasyon / IUI tedavi başarısına etki edebilecek; kadın yaşı, infertilite süresi, varikosel varlığı, ovülasyon indüksiyon ajanı (CC vs hMG), hCG günü endometrial kalınlık, > 16 mm follikül sayısı, hazırlama sonrası sperm konsantrasyonu ve motilitesi, tedavi siklusunun sayısı gibi prognostik değişkenler incelendi.

Materyal-Metod

Bu çalışmada Ocak 1999 ve Kasım 2000 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana bilim Dalı İnfertilite Merkezi'nde erkek faktör infertilitesi endikasyonu ile gerçekleştirilen 126 intrauterin inseminasyon siklusu analiz edildi. Bu 126 olgu ardışık olgulardır. Bazı hastalar birden fazla tedavi almıştır.

Çalışmaya dahil edilen çiftlerin en az bir yıllık infertilite öyküsü mevcuttu. Tüm çiftlerden anamnez alındı, laboratuvar incelemeleri (mid-luteal serum progesteron, prolaktin ve tiroid hormon ölçümleri) ve sperm analizi yapıldı. Tubal geçirgenlik, laparoskopi ya da histerosalpingografi ile teyid edildi. Çalışmaya sadece erkek faktörüne bağlı infertilite saptanan çiftler dahil edildi. Erkek faktörü sperm sayısının < 20 x 10⁶/ml; strict kriterlere göre normal morfoloji oranının < 14% veya progresif motilite (a+b) oranının < 50%'nin altında olması olarak tanımlandı. Strict kriterlere göre normal morfoloji oranı < 4% olduğunda ciddi teratozoospermi olarak kabul edildi.

Ovarian Stimulasyon

Çalışmaya katılan kadınlarda ovaryen stimulasyon için ya klomifen sitrat (Klomen® 50 mg tablet; Koçak, İstanbul, Türkiye) ya da human menopozal gonadotropin (Menogon 75 IU ampul; Ferring, Kiel, Almanya ya da Pergonal 75 IU ampul; Serono, Aubonne, İsviçre) kullanıldı. Klomifen sitrat siklusun 5-9. günleri arasında 50-100 mg dozunda verildi. Human menopozal gonadotropin ise 7-14 gün süreyle günde 75-150 IU dozda uygulandı.

Ovaryen ve endometrial cevap transvajinal ultrasonografi ile monitörize edildi. Vajinal ultrasonografide en azından bir follikül > 16 mm çapa ulaştığında 10000 IU hCG (Pregnyl 5000 IU ampul; Organon veya Profasi 5000 IU ampul; Serono) IM uygulandı. Otuz-altı saat sonra swim-up veya discontinuos gradient tekniği ile hazırlanan sperm ile intrauterin inseminasyon uygulandı. Luteal faz desteği hiçbir hastaya verilmedi.

Sperm Hazırlanması-İntrauterin İnseminasyon

Semen 2-3 günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyonla steril bir kaba toplandı. Likefaksiyon sonrası başlangıç sperm analizini takiben, standard swim-up veya discontinuos gradient tekniği kullanılarak sperm hazırlandı.

Standard swim-up yönteminde, SpermRinse 20 yıkama mediumu (Vitrolite Systems, Göteborg, Sweden) ile süspande edilen semen örneği (v/v: 1), 1200 RPM'de 10 dakika santrifüj edildi. Supernatant atıldı, pellete 1 ml yıkama solüsyonu eklendi ve aynı RPM'de 5 dakika santrifüj edildi. Supernatant atıldıktan sonra 0.5 ml yıkama solüsyonu 45 derece açı ile eğik tutulan pellet üzerine yavaşça eklendi ve aynı eğimle CO₂ inkübatörde 2 saat bekletildi. Süre sonunda pellet üzerindeki süpernatant inseminasyon için kullanıldı. Discontinuous gradient tekniğinde ise semen ISolate medium (Discontinuous gradient solution system, Irvine Scientific, LA, California) içeren discontinuous gradient solüsyonu üzerine eklendi ve 450 G'da 30 dakika santrifüj edildi. Pelletin en alt fraksiyonu 1 ml SpermRinse 20 mediumu ile süspande edilerek 450 G'da 15 dakika santrifüj edildi. Supernatant atıldı, pellet üzerine tekrar 1 ml yıkama solüsyonu eklendi. Santrifüj sonrası süpernatant uzaklaştırıldı. Pellet medyum ile süspande edilerek inseminasyon için kullanıldı.

İntrauterin inseminasyon, intrauterin kateter (C.C.D. Laboratoire, Paris, France) ve kateter ucuna takılı 1 ml'lik PPD enjektörü (Hayat Tıbbi Aletler San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) kullanılarak uygulandı. Tüm çalışma boyunca aynı marka inseminasyon kateteri kullanıldı ve işlem hep aynı hekim tarafından uygulandı. İşlem sırasında kateter servikal kanaldan nazikçe ilerletilerek, 0.5-0.7 ml'lik sperm süspansiyonu üst fundal bölgeye boşaltıldı. İntrauterin inseminasyon sonrası hastalar 15 dakika supin pozisyonunda dinlendi. İntrauterin inseminasyon sonrası adet gecikmesi olan hastalardan kanda beta-hCG testi istendi. Tüm gebelikler ultrasonografi ile teyid edildi.

İstatistik

Ovarian stimulasyon / IUI tedavisinde farklı parametrelerin etkinliğinin öngörümünü belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. İncelenen parametreler; kadın yaşı, infertilite süresi, varikosel varlığı, ovülasyon indüksiyon ajanı (CC vs hMG), hCG günü endometrial kalınlık, > 16 mm follikül sayısı, hazırlama sonrası sperm konsantras-

yonu ve motilitesi, tedavi siklusunun sayısı idi. Kategorik değişkenler ise; kadın yaşı ≥ 35 ve < 35 , infertilite süresi < 5 ve ≥ 5 yıl, endometrial kalınlık ≥ 10 mm, 6-10mm, < 6 mm, sperm konsantrasyonu < 10 milyon /ml ve ≥ 10 milyon/ml, sperm motilitesi $< 50\%$ ve $\geq 50\%$, > 16 mm follikül sayısı 1 ve > 1 olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz SPSS / PC (SPSS Inc; Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası gebelik oranlarının karşılaştırılmasında Fisher exact test ve χ^2 testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Retrospektif olarak 126 intrauterin inseminasyon siklusu analiz edildi. Siklus başına gebelik oranı %14.3 (18/126) idi. On sekiz gebelikten biri spontan abortusla sonuçlandı. İki gebelik ise konjenital anomali (meningose ve ensefalose) nedeniyle terapötik abortusla sonlandırıldı. Ektopik gebelik veya çoğul gebeliğe rastlanmadı. Kadın yaşı, infertilite süresi, ve hazırlama sonrası sperm parametreleri göz önüne alındığında gebelik oranları Tablo 1'de özetlenmektedir. İstatistiksel bir anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, otuz beş yaş altındaki kadınlarda gebelik oranları, ≥ 35 yaş grubundaki kadınlara göre daha yüksek olarak bulundu. Kırk yaş üstündeki kadınlarda yapılan 6 IUI siklusunda gebelik elde edilemedi. İnfertilite süresi ve sperm parametrelerinin gebelik oranlarına anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi. Hazırlama sonrası sperm sayısı < 5 milyon/ml olan 19 siklusta gebelik elde edilemedi.

HCG günü tek > 16 mm follikül olan sikluslardaki gebelik oranı (12.3%), ≥ 2 follikül olan sikluslardakinden daha düşük idi (24.1%). Endometrial kalınlık, siklus sayısı ve kullanılan indüksiyon ajanının tedavi sonuçlarına etkisi olmadığı belirlendi. Endometrium kalınlığı < 6 mm olan 7 siklustan yalnız birinde gebelik elde edildi. Gebeliklerin %60.1'i ilk dört tedavi siklusu sonunda elde edildi (Tablo 2).

Varikozel varlığı ve ciddi teratozoosperminin intrauterin inseminasyon sonuçlarını etkilemediği saptandı (Tablo 3).

Logistik regresyon analizi kadın yaşı, infertilite süresi, varikozel varlığı, ovülasyon indüksiyon ajanı (CC vs hMG), hCG günü endometrial kalınlık ve > 16 mm follikül sayısı, hazırlama sonrası sperm konsantrasyonu ve motilitesi, tedavi siklusunun sayısı gibi değişkenlerden hiçbirisinin gebelik şansının öngörümünü sağlayamadığını ortaya koydu ($p > 0.05$). Bunun yanısıra ≥ 35 yaş kadın yaşı, ≥ 5 yıl infertilite, varikozelin olması, CC kullanımı, < 6 mm endometrium, < 2 follikül sayısı, < 10 milyon/ml sperm ve $< 50\%$ motilite için gebe kalamama relatif riski (RR) sırası ile 5.4, 1.6, 1.2, 1.1, 2.6, 2.0, 1.3, 1.3 bulundu (Tablo 4).

Tablo 1. Kadın yaşı, infertilite süresi ve hazırlama sonrası sperm özelliklerine göre intrauterin inseminasyon gebelik oranları

Karakteristikler	Gebelik Oranı (%)	P
Yaş		0.46*
< 35	17/ 108 (15.7)	
≥ 35	1/ 18 (5.5)	
İnfertilite süresi (yıl)		0.38**
≥ 5	10/ 58 (17.2)	
< 5	8/ 68 (11.8)	
Sperm sayısı ($\times 10^6$ /ml)		0.67**
5-10	11/68 (16.2)	
> 10	7/ 58 (12.1)	
Progresif motilite (%)		1.0*
< 50	2/ 15 (13.3)	
≥ 50	16/111 (14.4)	

*Fisher's exact test

** χ^2 testi

Tablo 2. Ovarian ve endometrial cevap, siklus sayısı, kullanılan ajana göre intrauterin inseminasyon gebelik oranları

Karakteristikler	Gebelik oranı (%)	P
Follikül sayısı (> 16 mm)		0.3*
1	12.3	
2	24.1	
3	22.2	
Endometrium kalınlığı (mm)		0.34*
< 6	10.0	
6-10	10.8	
≥ 10	22.7	
Siklus sayısı		0.84*
1	11.1	
2	18.9	
3	17.6	
4	12.5	
≥ 5	10.0	
Kullanılan ajan		1.0*
Klomifen sitrat	14.0	
HMG	15.2	

*Fisher's exact testi

Tablo 3. Erkek özelliklerine göre intrauterin inseminasyon sonrası gebelik oranları

Karakteristikler	Gebelik oranı (%)	P
Varikozel varlığı		0.76*
Var	7/ 53 (13.2)	
Yok	11/ 73 (15.1)	
Ciddi teratozoospermi		1.0**
Var	4/ 31 (12.9)	
Yok	14/ 95 (14.7)	

* χ^2 testi

**Fisher's exact test

Tablo 4. IUI başarısının öngörümünde lojistik regresyon modeli

Değişken	Relatif Risk
Kadın yaşı ≥ 35	5.4
İnfertilite süresi ≥ 5 yıl	1.6
Varikosel varlığı	1.2
CC kullanımı	1.1
< 6mm endometrium kalınlığı	2.6
< 2 follikül sayısı	2.0
< 10 milyon / ml sperm sayısı	1.3
< 50% sperm motilitesi	1.3

Tartışma

Bu çalışmada, erkek faktörüne bağlı infertilitede klomifen sitrat/hMG kullanımı ile intrauterin inseminasyon kombinasyonunun başarısında rol alabilecek prognostik faktörler değerlendirildi. Çalışmamız nonrandomize, retrospektif bir çalışma olup, erkek faktör infertiliteli olgular incelendi. Çalışmamızın amacı, erkek faktör infertilitesi olan olgularda intrauterin inseminasyon sonuçlarında hangi parametrelerin etkili olduğunu araştırmaktır. Yüz yirmi altı siklusta uyguladığımız lojistik regresyon analizinde gebelik şansının ön görümünü sağlamada başarılı olabilecek herhangi bir prognostik değişken tespit edilemedi. Ele alınan prognostik değişkenler; kadın yaşı, infertilite süresi, varikosel varlığı, ovulasyon indüksiyon ajanı (CC vs hMG), hCG günü endometrial kalınlık, > 16 mm follikül sayısı, hazırlama sonrası sperm konsantrasyonu ve motilitesi ile tedavi siklusunun sayısı idi.

Oosit kalitesindeki düşme ve artan kromozomal anormali sıklığı sonucu kadın yaşı arttıkça fekundite azalmaktadır (6). Çalışmamızda ≥ 35 yaşında olma gebe kalamama riskini 5.4 kat arttırmaktadır. Yine 40 yaş üstündeki kadınlarda altı sikludan gebelik elde edilemedi. Yani 40 yaş üstündeki kadınlarda IUI başarısı düşmektedir. Bu sonuçlar diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir (7,8). Campana ve arkadaşlarının çalışmasında kadın yaşı > 39 olduğunda IUI sonuçlarının olumsuz etkilendiği, > 44 yaşta gebelik elde edilemediği belirtilmektedir (7). Stone ve arkadaşlarının çalışmalarında ise gebelik oranları 31-35 yaşta 12.4%, 36-40 yaşta 11.1%, 41-45 yaşta 4.7%, > 45 yaşta 0.5% olarak rapor edilmiştir (5).

Çalışmamızda infertilite süresinin gebelik şansını belirlemede prediktif değerinin olmadığı saptandı. Ancak infertilite süresi ≥ 5 yıl olduğu durumlarda gebe kalamama ihtimalinin 1.6 kat arttığı belirlendi. Tomlinson ve arkadaşları ile Lacroix ve arkadaşlarının çalışmalarında da infertilite süresi arttıkça gebelik oranlarında anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (9,10).

Çalışmamızda en yüksek gebelik oranı ikinci IUI siklusunda (%18.9) elde edildi. Dördüncü sikludan sonra

gebelik oranında düşme olmasına rağmen, istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Lacroix ve arkadaşları ile Burr ve arkadaşları da çalışmalarında siklus sayısı arttıkça gebelik oranlarında düşme saptamışlardır (10,11). Nuojua-Huttunen ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek gebelik oranı birinci siklusta %18 olarak belirtilmiştir (8). Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalar, gebeliklerin büyük çoğunluğunun ilk 4 siklusta oluştuğunu göstermektedir. Bu durumda, erkek faktör infertilitesinde IVF öncesi optimal IUI siklus sayısının 4 ile sınırlandırılabilceğini tavsiye etmek mantıklı görünmektedir.

Hazırlama sonrası sperm konsantrasyonu ve motilitesinin IUI başarısında prediktif değeri olmadığı izlendi. Hatta ciddi teratozoospermi varlığında dahi gebelik oranlarında düşme saptanmadı. Bu durum ciddi sperm morfoloji bozukluklarında dahi IVF öncesi IUI denemesinin etkili olabileceğini göstermektedir.

Ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat kullanımıyla hMG kullanımı karşılaştırıldığında gebelik oranlarında (%14 vs %15.2) anlamlı farklılık tespit edilmedi. Yani bu çalışmada kullanılan ajanın tedavi sonucuna etki edecek gücü olduğu ortaya konamamıştır. Tabi ki klomifen sitrat ve hMG'nin sonuçlarını karşılaştırmak için tasarlanmış çalışmalarda hMG'nin daha fazla başarı oranı verdiği bilinen bir gerçektir. Öncelikle bizim çalışma tasarımıımız, klomifen sitrat ve hMG'yi randomize bir şekilde karşılaştırmak şeklinde değildir. Tabi ki daha geniş serilerde arada bir fark çıkması muhtemeldir. Bu durum, süperovulasyon / IUI kombinasyonunda indüksiyon ajanı olarak ilk sırada klomifenin seçilmesinin maliyet açısından daha uygun olacağını göstermektedir.

Sonuç olarak, ovulasyon indüksiyonu/IUI, uygun kriterleri taşıyan hasta grubunda, doğru endikasyonlarla yapıldığında başarısı yüksek, maliyeti düşük etkin bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Kemmann E, Bohrer M, Shelden R, Fiasconaro G, Beardsley L. Active ovulation management increases the monthly probability of pregnancy occurrence in ovulatory women who receive intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1987; 48:916.
2. Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:359-64.
3. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril* 1999;71:684-9.
4. Delepine B, Abboud P, Melin MC, Pigeon F, Harika G, Quereux C, Bajolle F. Intrauterine inseminations with hyperstimulation in male infertility. *Contracept Fertil Sex* 1996;24:891-6.
5. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: Analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1522-34.

6. Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *Obstet Gynecol* 1996;88:93-8.
 7. Campana A, Sakkas D, Stalberg A. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996;11:732-6.
 8. Nuojuua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Human Reprod* 1999;14:698-703.
 9. Tomlinson MJ, Amisshah-Arthur JB, Thompson KA. Prognostic indicators for intrauterine insemination: statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996;11:1892-6.
 10. Paulmyer-Lacroix O, Molle L, Noizet A, Guerin A, Mollar M, Gannerre M, Grillo JM. Intrauterine insemination with husband's sperm: conclusions of five years experience. *Contracept Fertil Sex* 1998;26:300-6.
 11. Burr RW, Siegberg R, Flaherty SP. 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* 1996;65:127-32.
-

Geliş Tarihi: 12.04.2001

Yazışma Adresi: Dr.Cem DEMİREL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Cebeci, ANKARA