

Gonadotropinle Ovülasyon İndüksiyonu ve İntrauterin İnseminasyon; Tedaviye Klomifen Sitrat Eklenmesinin Etkinliği

OVULATION INDUCTION WITH GONADOTROPINS AND INTRAUTERINE INSEMINATION; EFFECT OF ADDITIONAL CLOMIPHENE CITRATE

Ata ÖNVURAL*, Erbil DOĞAN**, Mert GÖL**, Evrim SARIHAN***

* Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Öğr.Gör.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Arş.Gör.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İZMİR

Özet

Amaç: Gonadotropinlerin ovülasyon indüksiyonunda tek başına veya klomifen sitratla (CC) kombine kullanımını ve bunlara intrauterin inseminasyon (İÜİ) eklenmesinin gebelik oranları ve tedavi komplikasyonları üzerine etkilerini incelemek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Gereç ve Yöntem: İnfertilite kliniğimize başvuran ve infertilite süresi 2 yılı geçen toplam 366 çift çalışmaya dahil edildi. Standart infertilite araştırmasının ardından ovulatuvar disfonksiyon, oligoastenospermi, kötü servikal faktör, açıklanamayan infertilite, polikistik over sendromu (PCOS) ve endometriozis bulunan hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Olgulardan 168 çifte human menopozal gonadotropini (HMG) ile ovülasyon indüksiyonu sonrasında swim-up tekniği ile sperm preparasyonu gerçekleştirilerek İÜİ uygulandı (Grup A). 198 çifte ise aynı tedavi protokolüne CC eklendi (Grup B). İÜİ ovulatuvar HCG dozunun ardından 24 ve 36. saatlerde olmak üzere iki kez uygulandı. Gruplar arasındaki gebelik oranları ve tedavi komplikasyonları değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama 4 tedavi siklusunda toplam 366 hastadan 82'sinde (%22.4) gebelik elde edildi. Gebelik oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak HMG'ye CC eklenmesi HMG dozunu %26 azalttı. Gebeliklerin %18.3'ü çoğul gebelikti, ve spontan abortus oranı %19.5 olarak tespit edildi. Tüm hastaların %8'inde ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişti.

Sonuç: Oİ + İÜİ ovulatuvar disfonksiyon, hafif erkek faktör infertilitesi, kötü servikal mukus, PCOS, endometriozis ve açıklanamayan infertilite olgularında 3-6 siklus uygulandığında ortalama %22.4 gebelik elde edilebilir. HMG'ye CC eklenmesi tedavi maliyetini azaltırken gebelik oranını değiştirmez.

Anahtar Kelimeler: Ovülasyon indüksiyonu, İntrauterin inseminasyon, Human menopozal gonadotropin, Klomifen sitrat, Gebelik oranı

T Klin Jinekolo Obst 2003, 13:300-304

Summary

Objective: The purpose of this study is to examine the effect of ovulation induction with gonadotropins alone or in combination with clomiphene citrate and the effect of intrauterine insemination on pregnancy rates and treatment complications.

Setting: Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology.

Material and Method: Three hundred sixty six couples with infertility of more than 2 years attending to our infertility clinic were enrolled for the study. After standard infertility diagnostic work-up, patients with ovulatory dysfunction, oligoasthenospermia, poor cervical factor, unexplained infertility, PCOS and endometriosis were randomly assigned to 2 groups. One hundred sixty eight couples received ovulation induction with HMG and IUI with semen prepared by swim-up technique (Group A). Group B consisted of 198 couples and had the same protocol with additional CC, on days 5-9. All patients had 2 IUIs, 24 and 36 hours after injection of ovulatory HCG dose.

Results: With a mean of four treatment cycles, 82 (%22.4) pregnancies were achieved. The pregnancy rates were not significantly different between the groups ($p>0.05$). Addition of CC decreased the HMG dose by 26%. Multiple pregnancy and spontaneous abortion rates were 18.3% and 19.5%, respectively. OHSS developed in 8% of patients.

Conclusion: OI +IUI when applied to patients with ovulatory dysfunction, mild male factor infertility, poor cervical factor, PCOS, endometriosis and unexplained infertility, achieves a pregnancy rate of 22.4% for up to 3 to 6 cycles. Addition of CC to HMG decreases the cost without affecting the pregnancy rate.

Key Words: Ovulation induction, Intrauterine insemination, Human menopausal gonadotropin, Clomiphene citrate, Pregnancy rate

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:300-304

Intrauterin inseminasyon (İÜİ) ovülasyon indüksiyonu ile birlikte uzun yıllardır kullanılmaktadır. Kullanılmaya başlandığı günden bu yana fertilitte üzerine olumlu katkıları

olduğu ortaya koyulmuştur (1,2). Artifişyel inseminasyonun şiddetli hipospadias, vaginismus, retrograd ejakülasyon gibi disfonksiyonlar yanında anormal sperm para-

mal sperm parametreleri, servikal mukus bozuklukları, immunolojik sebepler ve açıklanamayan infertilite gibi daha sık karşılaşılan durumların tedavisinde de tercih edilen bir metot olmuştur (3). Eş veya donör spermının intrauterin veya intraservikal, yada doğrudan intraperitoneal inseminasyonu gibi farklı yollardan uygulanabilir. Ancak günümüzde en çok kabul gören yöntem İÜİ'dir.

İÜİ'da kullanılacak spermeleri daha fertil hale getirebilmek için kullanılan çeşitli ayırıştırma yöntemleri vardır. Bunlar arasında en popüler olanları swim-up, swim down, glass wool filtrasyon ve Percoll gradient yöntemleridir. Bu yöntemlerle özellikle motil ve uniform morfolojiye sahip spermelerin çoğunluğu oluşturduğu bir ortam oluşturulmaktadır.

Ovülasyon indüksiyonu ovulatuvar disfonksiyona bağlı durumlarda kullanılmakla beraber, sebebi açıklanamayan subfertil hastalarda da kullanılmaktadır (4). Bu amaçla kullanılan ilaçlar içinde CC genellikle ilk seçenektir. CC'a cevap vermeyen hastalarda gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonuna geçilir. Gonadotropik ajan olarak FSH ve LH kombinasyonu (human menopausal gonadotropin [HMG]) kullanıldığı gibi tek başına FSH'da (üriner FSH, recombinant FSH gibi) kullanılabilir. LH'nın özellikle PCOS'lu hastalarda görülen olumsuz etkileri nedeniyle FSH+LH kombinasyonlarının kullanımı günümüzde sadece WHO grup I ovulatuvar disfonksiyonlu hastalarla sınırlı kalmıştır.

Bu çalışmada infertilite bölümümüze gebelik isteği ile baş vuran çiftlere HMG ile uygulanan ovülasyon indüksiyonu protokolüne CC eklenmesinin ve ek olarak yapılan İÜİ işleminin gebelik oranları üzerine olan etkileri ve bu tedaviler sonucunda oluşan komplikasyonlar değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya çocuk isteği ile Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD İnfertilite bölümüne başvuran, en az 2 yıldır gebe kalamayan çiftler alındı. Çiftlerden ilk baş vurularında detaylı anamnez alınıp muayeneleri yapıldıktan sonra erkekte spermogram, kadınlardan ise TSH, FSH, LH, prolaktin ve testosteron düzeyleri istenip tüm çiftlere postkoital test uygulandı. Tubal faktörü dışlamak için histerosalpingografi yapıp gerekli görülere laparoskopi uygulandı. Bu tetkiklerin sonuçlarına göre olgular infertilite sebeplerine göre gruplara ayrıldı. İnfertilite sebebi ovulatuvar disfonksiyon, oligoastenospermi, kötü servikal faktör, açıklanamayan infertilite, polikistik over sendromu, cerrahi olarak tanı konmuş endometriosis olan toplam 366 çift çalışmaya dahil edildi. Şiddetli erkek faktör infertilitesi olanlar ve bilateral tubal tıkanıklığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen çiftler 2 gruba ayrıldı. Olgulardan 168 çiftte HMG ile ovülasyon indüksiyonu sonrasında swim-up tekniği ile sperm preparasyonu gerçekleştirile-

rek İÜİ uygulandı (Grup A). 198 çiftte ise aynı tedavi protokolüne CC eklendi (Grup B). Ovülasyon indüksiyonunda HMG olarak 75Ü FSH ve 75Ü LH içeren Humegon® ampul (Organon İlaçları A.Ş. İstanbul) intramüsküler olarak menstrüasyonun 3. gününden itibaren 3 gün 2 ampul, sonraki günlerde 1 ampul olarak devam edildi. Yedi gün sonra yapılan ultrasonografi ve E₂ ölçümleri ile doz ayarlaması yapıldı. Grup B de aynı şekilde verilen HMG'ye menstrüasyonun 5-9 günlerinde 100mg/gün CC (Klomen® tablet Koçak İlaç A.Ş. İstanbul) eklendi. Her grupta da yeterli ovarian stimülasyon göstergesi olarak USG'de en az bir adet 18mm'den büyük folikül olması ve serum E₂ değerinin 700pg/ml veya üzerinde olması kriterleri göz önünde bulunduruldu. Bu kriterler elde edildiğinde 10.000IU HCG (Pregnyl ampul® Organon İlaçları A.Ş. İstanbul) intramüsküler enjekte edilerek çiftler 24 ve 36 saat sonra 2 kez İÜİ yapılmak üzere çağrıldı.

Semen preparasyonu için sperm elde edilme işlemi mastürbasyon ile steril petri kabına alınarak yapıldı. Semen örnekleri 37°C'de 20-60 dakika bekletildikten sonra üzerine semen miktarının 2 katı oranında protein katkılı Sigma Cell Culture Reagents® (Ham's F-10) mediumundan eklendi. 400 g'de 20 dakika santrifüj edilip altta kalan süpernatant kısım atılıp üstteki sperm peleti alındı. Ayrı bir tüpe 0.5ml. medium alınıp, pelet bu tüpün dip kısmına yerleştirildi. 37°C'de 45 dakika tanjansiyel pozisyonda inkübe edildi. Yüzeğin hemen altından alınan 0.5cc'lik pelet intrauterin olarak insemine edildi. İÜİ sonrası hastalar 20 dakika supin pozisyonda bekledikten sonra evlerine gönderildi. Klinik gebelik menstrüasyon gecikmesi sonrası serum β-HCG değerinin yükselmesi olarak kabul edildi. İstatistikler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) sürüm 10.0 ile yapıldı. İki grup ortalamalarının farkı Student T testi ile, gebelik oranları arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirildi. Kümülatif gebelik oranları Kaplan-Meier yaşam tablosu analizi ile hesaplandı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arasında yaş, infertilite süresi, sperm parametreleri ve Oİ+İÜİ uygulanan siklus sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Olguların 303'ü (%83) primer infertilite, 63 (%17) tanesi ise sekonder infertilite hastasıydı.

Uygulanan tedavi protokolüne bakılmaksızın 4 yıl içinde Oİ+İÜİ yapılan 366 hastadan toplam 82 (%22.4) tanesinde gebelik elde edildi. Gebe kalan kadınların eşlerinin sperm sayıları ve motilitelerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Ovülasyon indüksiyonunda tek başına HMG kullanılan A grubu ile CC ile HMG'nin kombine edildiği B grubu gebelik oranı açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1, p>0.05). Ancak

Tablo 1. Tedavi gruplarına göre olguların tanımlayıcı özellikleri ve elde edilen gebelik oranları

	Grup A	Grup B	
Olgu sayısı	168	198	
Ortalama yaş	27.4±5.2	29.3±4.8	p>0.05
Ortalama infertilite süresi	4.1±2.8	3.8±3.0	p>0.05
Ortalama sperm sayısı (milyon/ml)	29.7±9.9	33.4±12.6	p>0.05
Ortalama sperm motilitesi (%)	58.4±11.6	56.4±10.1	p<0.01
Ortalama siklus sayısı	4.6±1.8	4.1±1.6	p>0.05
Gebelik sayısı	38	44	p>0.05
Gebelik oranı (%)	22.6	22.2	p>0.05

kombine tedavi verilen B grubunda matür folikül elde etmek için gereken HMG dozu tek ajan kullanılan A grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (19±2.1 ampule karşılık 14±1.8 ampul, p<0.05). Yani, HMG'ye CC eklenmesi ile HMG dozu %26 oranında azaltılmış oldu.

Tedavi gruplarında gebelik oluşan hastaların gebeliklerin oluştuğu siklusların dağılımı ve buna göre gebelik oranları Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre ilk 2 siklusda kümülatif gebelik oranları yaklaşık olarak %20 iken, bu oran 4. siklusda %40'lara, 6. siklusda ise %80'lere çıkmaktadır.

Tüm hastalar içinde 29'unda (%8) OHSS oluştu. Golan'ın sınıflamasına göre hastaların 24'ü (%6.5) hafif, 3 tanesi (%1) orta, ikisi (%0.5) ise şiddetli OHSS olgusuydu. Dört yıl içinde oluşan toplam 82 gebelikten 16'sı (%19.5) abortusla sonuçlandı. Çoğul gebelik ise 15 (%18.3) hastada gerçekleşti. Bunların 12'si ikiz, 3 tanesi ise üçüz gebelikti. Gebe kalan hastaların hiç birinde kongenital anomali veya ektopik gebeliğe rastlanmadı. Tablo 3'de oluşan komplikasyonların oranları verilmiştir.

Tartışma

Ovülasyon indüksiyonu ve İÜİ farklı sebeplere bağlı infertilitesi olan çiftlerde uzun yıllardır kullanılmaktadır.

Endikasyonları içinde servikal faktör, ovulatuvar bozukluk, endometriozis, erkek faktörü, immunolojik sebepler, açıklanamayan infertilite ve ejakülatuar ve koital problemler sayılabilir. Bu tedavi metodu genellikle asiste reproduktif teknolojiler (ART) gibi daha sofistike yöntemlere geçmeden önceki basamak olarak görülmektedir. Başarı oranları konusunda sebeplere ve yaş faktörüne bağlı olarak çok farklı rakamlar verilse de genel olarak siklus başına %10-20 arasında bir oran kabul edilebilirdir (5). Açıklanamayan infertilite olguları hiç tedavi almazlarsa siklus başına gebelik oranları %1.3-4.1 olarak tahmin edilmiştir (6). Bu hastalarda İÜİ, ovülasyon indüksiyonu ile birleştirildiğinde kümülatif gebelik oranları ART'de elde edilene yaklaşımakta olduğu ileri sürülmektedir (7).

Bir meta analizde, açıklanamayan infertilite hastalarında tek başına FSH veya İÜİ kullanımı ile konsepsiyon olasılığı 2 kat artarken, her iki tedavi kombine edildiğinde bu oranın 5 kat artmakta olduğunu bildirilmiştir (8). Ovülasyon indüksiyonunda gonadotropinlerin tek başına veya CC ile kombine veya ardışık kullanımları yaygın olarak denenmiş protokollerdir. Böylece fertilizasyon potansiyeli olan oositlerin sayısını artırarak ve İÜİ ile kombine ederek hem servikal faktör elimine edilir, hem de fertilize olacak oositlere ulaşabilen spermelerin sayısı ve kaliteleri yükselmiş olur. Erkek subfertilitesinde CC tek başına kullanıldığında İÜİ'nin etkinliğini arttırmamaktadır. Ancak kontrollü ovaryan hiperstimülasyon için gonadotropinler kullanıldığında konsepsiyon oranı tek başına İÜİ'ye göre artmaktadır (OR:2.0 %95 güven aralığında 1.1-3.8) (9). HMG/İÜİ ile elde edilen gebelik oranı kadının yaşına bağlı olarak %6.9-23 arasında değişmektedir (10). Bizim çalışmamızda da sadece HMG kullanılan grup A'da benzer şekilde %22.6'lık gebelik oranı elde ettik. Bu yüksek oran hastalarımızın ortalama yaşlarının düşük olmasından kaynaklanmaktadır. HMG ile CC'nin kombine edilmesi veya ardışık kullanılması ile de genellikle benzer gebelik sonuçları elde edilmiştir (11). Dickey ve ark. (12) İÜİ yapılan hastalarda tek başına HMG kullandıklarında siklus başına %18 gebelik elde ederken, HMG'ye CC eklenen grupta bu

Tablo 2. Gebelik gelişen hastalarda gebeliklerin siklusa göre dağılımı

Siklus sayısı	GRUP A			GRUP B		
	Toplam gebe sayısı	Siklustaki gebelik sayısı	Kümülatif gebelik oranı	Toplam gebe sayısı	Siklustaki gebelik sayısı	Kümülatif gebelik oranı
1	38	3	%7,9	44	5	%11,3
2	35	5	%21,1	39	4	%20,5
3	30	6	%36,8	35	7	%36,4
4	24	8	%57,9	28	8	%54,6
5	16	6	%73,7	20	7	%70,5
6	10	4	%84,2	13	5	%81,9
7	6	3	%92,1	8	3	%88,6
8	3	3	%100	5	3	%95,5
9				2	2	%100

Tablo 3. Komplikasyonların oranları

Komplikasyonlar	n	%
OHSS	29	8
Hafif	24	6,5
Orta	3	1
Şiddetli	2	0,5
Spontan Abortus	16	19,5
Çoğul Gebelik	15	18,3
Malformasyon	Yok	0
Ektopik gebelik	Yok	0
Toplam	60	

oranı %19 olarak bulmuşlardır. İki grup arasında fark olmamasına rağmen CC kullanıldığında HMG dozu ve buna bağlı tedavi maliyetinde azalma olduğu bildirilmektedir. Bir diğer çalışmada ise 208 hastaya toplam 416 siklusda ardışık CC/HMG ile birlikte İÜİ uygulanması ile sonuçta siklus başına %14.2 klinik gebelik oranı ile %12.5 canlı doğum oranı elde edilmiştir. Bu çalışmada kadın yaşı >35 olanlarda gebelik oranının azaldığı, ancak erkek yaşının etkisinin olmadığı belirtilmiştir (13). Fakat, gonadotropinlere CC eklemenin faydası olmadığı yönünde yayınlar da vardır. Ransom ve ark. (14) tek başına gonadotropin kullanan hastalarda CC eklenenlere göre anlamlı olarak daha yüksek gebelik oranları elde etmişlerdir (%19.2'ye karşılık %9.1). Gonadotropinlere CC eklenmesi veya ardışık kullanılması gebelik oranını arttırmaya da önemli bir avantajı gonadotropin gereksinimi azaltarak tedavi maliyetini düşürmesidir. Ayrıca gonadotropinlere bağlı çoğul gebelik ve OHSS riski de azalmış olmaktadır. Dickey'in çalışmasında (12) gonadotropin dozu %65 azalmıştır. Bizim çalışmamızda da kullanılan HMG dozu siklus başına ortalama 19±2.1 ampulden 14±1.8 ampule düşerek yaklaşık %26 oranında anlamlı olarak azalmıştır.

İÜİ için sperm hazırlama metotları ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur. Bir çok merkezde kültür mediumunda yıkanan sperm protein suplementasyonu sonrasında İÜİ yapılırken, diğerlerinde ise swim-up, Percoll dansite gradienti gibi metotlar ile sperm popülasyonlarını saflaştırma ve ayırma işlemlerinden sonra İÜİ uygulanır. Yapılan bir çalışmada çift santrifugasyon, swim-up ve Percoll yöntemleri arasında elde edilen sperm özellikleri farklı olmasına rağmen, siklus fekunditesinde fark saptanmamıştır (15). Bunların tersine, bir başka çalışmada ise swim-up ve Percoll gradient yöntemlerinin basit yıkama ve swim-down yöntemleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek gebelik oranları elde edildiği bildirilmiştir (16). İnseminasyon sıklığı konusunda yapılan çalışmalarda çift inseminasyonun tek inseminasyona üstün olduğu gösterilmiştir (OR:2.3, %95 güven aralığı 1.4-3.9) (5). Biz de bu nedenle hastalara çift inseminasyon uyguladık. Artifiyel inseminasyonun komplikasyonları arasında özellikle doğrudan intrauterin

sperm verilmesinde görülen vazomotor semptomlar, pelvik enfeksiyon, uterin kontraksiyonlar ve pelvik ağrı sayılabilir. Çalışmamızda hospitalizasyonu gerektirecek düzeyde bir komplikasyona rastlanmamıştır.

Ovülasyon indüksiyonlarının en önemli istenmeyen yan etkileri OHSS ve çoğul gebeliklerdir. OHSS görülme sıklığı konusunda farklı veriler olsa da genellikle hafif %8-15, orta %1-7, şiddetli formu ise %1-1.8 arasında değişmektedir. Siklusların ortalama %10'unda görülür, ancak hayatı tehdit edici komplikasyonlar sadece %0.5-2 arasındadır (17). Bu çalışmada ise literatürle uyumlu olarak hafif, orta ve şiddetli OHSS oranları sırasıyla, %6.5, %1 ve %0.5 olarak bulundu.

Çoğul gebelik riski gonadotropin uygulamalarında %14-39 arasında değişmekte ve özellikle 30 yaş altı kadınlarda 6 dan fazla folikül gelişimi varsa ve E2 >1000pg/ml olanlarda daha sık görülmektedir (18). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 15 (%18.3) hastada çoğul gebelik oluştu ve bunlardan üç tanesi (%3.6) üçüz gebelikti.

İnfertilite tedavisi ile oluşan gebeliklerde spontan abortus oranları %20-30 arası değişmekte ve doğal sikluslarda oluşan gebeliklerdeki oranların üstünde olduğu ileri sürülmektedir (19). Bizim çalışmamızdaki 82 gebeliğin 16'sı (%19.5) spontan abortusla sonuçlandı.

İnfertilite tedavilerinin maliyetleri incelendiğinde bir IVF siklusu maliyeti, HMG ile yapılan 4 Oİ+İÜİ siklusundan daha pahalıdır (20). IVF tedavisi ile elde edilen bir gebelik ve canlı doğum, Oİ + İÜİ ile elde edilenden sırasıyla 2.4 ve 3.7 kat daha pahalıdır (21). Bu nedenle infertilite tedavisinde daha pahalı ve sofistike metotlara geçmeden önce Oİ+İÜİ denenmesi mantıklı bir seçenektir.

Sonuç

Sonuç olarak, infertilite tedavisinde özellikle ovulatuvar disfonksiyon, oligoastenospermi, endometriozis, kötü servikal mukus ve açıklanamayan infertilite olgularında, yada bunların birlikte görüldüğü hastalarda Oİ + İÜİ 6 siklusa kadar uygulandığında %22.4'lük gebelik oranı sağlarken maliyet yönünden de ART'ye üstündür. Ayrıca gonadotropinlere CC eklenmesi gebelik oranını değiştirmeden tedavi maliyetini anlamlı olarak azaltmaktadır. Bu nedenle ART tedavilerine geçmeden önce uygun hastalarda 3-6 siklus arasında Oİ+İÜİ mantıklı ve etkili birinci basamak tedavidir. Ancak, şiddetli erkek faktörü, kadın yaşının >40 olması, bilateral tubal tıkanıklık gibi durumlarda doğrudan ART'ye geçilebilir.

KAYNAKLAR

1. Kerin J, Kirby C, Peek J, Jeffrey R, Warnes GM, Matthews CD, Cox LW. Improved conception rate after intrauterine insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. *Lancet* 1984; 1:533-5.

2. Byrd W, Ackerman GE, Carr BR, Edman CD, Guzick DS, McConnel JD. Treatment of refractory infertility by transcervical intrauterine insemination with washed spermatozoa. *Fertil Steril* 1987; 48:921-7.
3. Allen NC, Herbert CM, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. Intrauterine insemination: A critical review. *Fertil Steril* 1985; 44:569-80.
4. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991; 55:457-67.
5. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8:373-84.
6. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70:207-13.
7. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355:13-8.
8. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1865-72.
9. Cohlen BJ, Vanderkerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000360.
10. Brzechffa PR, Buyalos RP. Female and male partner age and menotropin requirements influence pregnancy rates with human menopausal gonadotropin therapy in combination with intrauterine insemination. *Hum Reprod* 1997; 12:29-33.
11. Lu PY, Chen AL, Atkinson EJ, Lee SH, Erickson LD, Ory SJ. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril*. 1996; 65:583-7.
12. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotropin alone. *Hum Reprod* 1993; 8:56-9.
13. Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos RP. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod* 1998; 13:2110-4.
14. Ransom MX, Doughman NC, Garcia AJ. Menotropins alone are superior to a clomiphene citrate and menotropin combination for superovulation induction among clomiphene citrate failures. *Fertil Steril*. 1996; 65:1169-74.
15. Dodson WC, Moessner J, Miller J, Legro RS, Gnatuk CL. A randomized comparison of the methods of sperm preparation for intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998; 70:574-5.
16. Carrell DT, Kuneck PH, Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Campbell BF. A randomized, prospective analysis of five sperm preparation techniques before intrauterine insemination of husband sperm. *Fertil Steril*. 1998; 69:122-6.
17. Grudzinskas JG, Egbase PE. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: novel strategies. *Hum Reprod*. 1998; 13:2051-3.
18. Valbuena D, Simon C, Romero JL, Remohi J, Pellicer A. Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. *J Assist Reprod Genet*. 1996; 13:663-8.
19. Pezeshki K, Feldman J, Stein DE, Lobel SM, Grazi RV. Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility. *Fertil Steril*. 2000; 74:504-8.
20. Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Poulson AM Jr, Carrell DT, Urry RL. Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil Steril*. 1994; 62:535-44.
21. Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update*. 2002; 8:449-62.

Geliş Tarihi: 17.02.2003

Yazışma Adresi: Dr.Erbil DOĞAN
 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
 35340, İnciraltı, İZMİR
 erbil.dogan@deu.edu.tr