

مقدمه

حدود ۱۰٪ تا ۱۵٪ از زوجها، دچار مشکل ناباروری هستند. اگرچه استفاده از خدمات درمانی برای درمان آنان در طی چند دهه اخیر افزایش یافته است ولی شیوع ناباروری ثابت باقی مانده است (۱).

یکی از قدیمی ترین روشهای درمان ناباروری، تلقیح مصنوعی اسپرم به داخل رحم است که شامل انواع روشهایی است که در آنها اسپرم را به قسمت های مختلفی از دستگاه تناسلی زن وارد می کنند (۲). علت انجام چنین عملی فراهم آوردن تعداد بیشتری گامت در رحم است (۳، ۴). انواع این روش درمانی شامل تلقیح داخل واژن، داخل سرویکس (ICI)، داخل رحم (IUI)، داخل صفاق (IPI)، داخل فولیکول و نیز پرفوزیون اسپرم به لوله فالوپ می باشد (۵). تلقیح داخل رحمی اسپرم (IUI) از متداولترین و شناخته شده ترین انواع تلقیح مصنوعی بوده (۱، ۵) و در موارد مختلف درمان ناباروری کاربرد دارد (۶). در گذشته از مقادیر کم مایع منی آماده نشده برای تلقیح داخل رحمی استفاده می شد؛ اما به دلیل احتمال واکنش به پروتئین ها، پروستاگلاندین ها و باکتری های موجود در منی و موفقیت بسیار کم این روش تلقیح، در حال حاضر فقط به عنوان یک موضوع تاریخی از آن صحبت می شود و امروزه به جای مایع منی، از اسپرم شسته شده و آماده شده در IUI استفاده می شود (۳).

اولین اندیکاسیون برای انجام IUI عدم نفوذ اسپرم به مخاط سرویکس و ناباروری با فاکتور مردانه است و در طول چند دهه اخیر اندیکاسیونهای IUI گسترش یافته و در حال حاضر به طور شایعی همراه با تحریک تخمک گذاری به وسیله کلومیفن سیترات و گونادوتروپین ها در بسیاری از موارد ناباروری به کار می رود و به عنوان روش بی خطر مورد قبول

اکثریت پزشکان و دست اندرکاران امر ناباروری می باشد (۱۶ - ۷). در مطالعات مختلف IUI همراه با مصرف کلومیفن، به عنوان اولین و مقرون به صرفه ترین خط درمان نازایی شناخته شده است؛ در این روش نیاز به پیگیری زیادی وجود ندارد و خطر چند قلو زائی و سایر عوارض نیز نسبتاً پایین است. به عنوان مثال در ناباروری با علت نامشخص، تحریک تخمک گذاری با کلومیفن و انجام IUI فاقد عارضه مهمی بوده و میزان لقاح از ۳٪ به ۱۵٪ افزایش می یابد (۱۷).

البته یکی از مسائل مهم و ضروری در مورد انجام IUI زمان بندی تلقیح است. در اکثر موارد انجام تلقیح در روز بعد از افزایش ناگهانی LH^۱ ادراری یا ۳۶ ساعت پس از تزریق HCG^۲ انجام می شود (۱۸).

احتمالاً زمان و تعداد تلقیح ها در هر سیکل بر میزان بارداری تاثیر می گذارد و تغییراتی در این برنامه، گاهی با تغییر میزان حاملگی همراه می باشد. در بعضی مطالعات گزارش شده است که انجام دو نوبت IUI در یک سیکل با افزایش میزان حاملگی همراه است. از جمله Silverberg و همکاران در سال ۱۹۹۲ و Ragni و همکاران در سال ۱۹۹۹ IUI دو نوبتی را موفق تر دانسته اند (۱۹، ۲۰)، در حالی که عده ای دیگر هیچ تفاوتی را در نتایج یکبار و دوبار انجام IUI گزارش نکرده اند و به خاطر هزینه کمتر و سهولت بیشتر، انجام یکبار IUI را در چندین سیکل تحریک تخمک گذاری ترجیح می دهند. به طور مثال Ranson و همکاران در سال ۱۹۹۴ و Zeyneloglu و همکاران در سال ۲۰۰۲ در مطالعات کنترل شده ای نتوانستند برتری IUI دونوبتی را اثبات کنند (۲۱، ۲۲). اهمیت موضوع این است که در صورت اثبات افزایش میزان باروری به دنبال انجام دونوبت IUI در یک سیکل تحریک تخمک گذاری، در این صورت وقت و هزینه کمتری جهت درمان

4- Fecundity

5- LH surge

6- Human Chorionic Gonadotrophin

1- Intra Cervical Insemination

2- Intra Uterine Insemination

3- Intra Peritoneal Insemination

میلی لیتر بود. این بیماران بیشتر دارای ناباروری با علت نامشخص، فاکتور تخمدانی (که قبلاً با تحریک تخمک‌گذاری به تنهایی باردار نشده بودند)، علل مربوط به سرویکس، علل آناتومیکی و نیز افراد دارای حداقل یک لوله باز بودند. در مجموع تمام بیمارانی که برای آنها در این مرکز اندیکاسیون IUI گذاشته شده بود به‌طور تصادفی و یک در میان IUI یک و دو نوبتی شدند. تمامی این بیماران برای اولین بار در این مرکز پس از تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن سیترات و HCG، کاندید IUI می‌شدند. روش کار به این ترتیب بود که ابتدا ارزیابی تخمدان و رحم بوسیله پروب واژینال با فرکانس $6/5\text{MHz}$ و با دستگاه سونوگرافی EUB405 (Hitachi-Japan) در روز ۲ تا ۳ سیکل برای تمام بیماران انجام می‌گرفت و در صورت عدم مشاهده هرگونه مشکلی و وجود فولیکولهای تخمدان با قطر کمتر از 10mm و ضخامت اندومتر کمتر از 6mm ، ۲ عدد قرص 50mg کلومیفن (شرکت ایران هورمون، ایران) برای ۵ روز از روز سوم قاعدگی شروع و روز ۱۲-۱۳ سیکل نیز سونوگرافی مجدد انجام می‌شد. در صورت رسیدن قطر متوسط فولیکول غالب به حداقل $20-18\text{mm}$ مقدار $10,000\text{IU}$ HCG تجویز می‌شد. سپس تمام بیماران بر اساس علت ناباروری به‌طور تصادفی (یک در میان) توسط منشی بخش آماده IUI یک‌نوبتی و یا دونوبتی می‌شدند، پس از رسیدن به زمان معین پس از تزریق HCG برای بیماران دو گروه، IUI در تمام بیماران با کاتتروالاس (SIMS - England) و با حجم $0.3-0.4\text{ml}$ از اسپرم آماده و غلیظ شده انجام می‌گرفت. آماده‌سازی اسپرم به روش swim down با استفاده از گردیدان‌های غلظتی ۵۰٪ و ۹۰٪ از محلول pure sperm (Nicadon-Swiss) انجام می‌شد. در گروه یک‌نوبتی، ۳۶ ساعت پس از تزریق HCG و در گروه دونوبتی، IUI، ۱۸ و ۴۲ ساعت پس از آن انجام می‌گرفت. جهت حمایت فازلوتئال به تمام بیماران 50mg پروژسترون

ناباروری بیمار صرف‌شده و در نتیجه عوارض روحی و جسمی او نیز کاهش می‌یابد. Duran و همکاران در سال ۲۰۰۲ یک مطالعه مروری در همین زمینه انجام دادند و تعیین زمان و تعداد دفعات IUI را هم جزء اهداف اصلی خود قراردادند و در نهایت نتیجه‌گرفتند که برای اثبات این موضوع مطالعات کنترل شده وسیع‌تری لازم است (۶).

هدف مطالعه حاضر نیز بررسی میزان باروری در انجام IUI یک و دو نوبتی در یک سیکل تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن به همراه HCG بود که طی آن انجام IUI دونوبتی، ۱۸ و ۴۲ ساعت پس از تزریق HCG (قبل و بعد از تخمک‌گذاری)، با انجام IUI یک نوبتی، ۳۶ ساعت پس از تزریق HCG (حوالی تخمک‌گذاری)، مورد مقایسه قرار گرفت.

مواد و روشها

در این کار آزمایی بالینی که به صورت آینده نگر، تصادفی و کنترل شده در طی ۱۸ ماه از مهر ۱۳۷۸ تا پایان سال ۱۳۷۹ انجام شد، ۲۰۰ نفر از خانمهای مبتلا به ناباروری اولیه مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری منتصریه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مبتنی بر هدف انتخاب شدند. شرایط ورود به مطالعه عبارت از سن خانم ۲۰ تا ۳۰ سال، ناباروری کمتر از ۱۰ سال و شاخص توده‌بدنی (BMI) کمتر از 27kg/m^2 ، آزمایشات هورمونی و هیستروسالپینگوگرافی (HSG)^۲ طبیعی بود. گروه بیماران با فاکتور مردانه خفیف شامل کسانی بود که شمارش اسپرم آنها قبل از آماده‌سازی^۱، ۲۰-۱۰ میلیون در میلی لیتر بود و بیماران با سایر علل ناباروری که کاندید IUI بودند دارای عللی غیرفاکتور مردانه بودند و شمارش اسپرم همسر آنها بیشتر از ۲۰ میلیون در

1- Body Mass Index
2-Hysterosalpingography
3- Processing

تاثیر دو نوبت IUI بر میزان حاملگی

دکتر خادم و

روغنی (شرکت ایران هورمون، ایران) تجویز شد و تزریقات تا شروع عادت ماهیانه و در صورت بارداری تا هفته ۸ تا ۱۰ حاملگی ادامه پیدا می کرد. ۱۶ روز پس از انجام IUI اندازه گیری HCG β سرم به روش رادیو ایمنواسی (RIA)^۱ انجام می شد و در صورتی که مقادیر HCG سرم بالاتر از 100 mIU/ml بود به عنوان حاملگی در نظر گرفته می شد و سونوگرافی واژینال در هفته ۶-۷ جهت اثبات حاملگی و سونوگرافی شکمی^۲ در هفته ۱۲ جهت بررسی وضعیت حاملگی برای تمام بیماران انجام می گرفت. کنترل و مراقبت دوران بارداری نیز در همین مرکز انجام می شد. تجزیه و تحلیل آماری یافته های تحقیق با استفاده از آزمون t-test و آزمون مقایسه نسبتها با استفاده از^۲ انجام گردید. اختلاف در سطح $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین سن در کل بیماران گروه یک نوبتی $25/2 \pm 6/1$ سال و در گروه دونوبتی $25/4 \pm 6/5$ سال ($P = 0/999$)

بود و متوسط مدت ناباروری $2/8 \pm 5/2$ سال در گروه یک نوبتی و $2/6 \pm 5/8$ سال در گروه دو نوبتی بود ($P = 0/77$) لذا طبق آزمون t-student تفاوت بین دو گروه از نظر سن و مدت ناباروری معنی دار نبود. از نظر بقیه مشخصات نیز دو گروه همگن بودند به عنوان مثال متوسط سن همسران در گروه یک نوبتی $33/1 \pm 6/2$ و در گروه دونوبتی $31/7 \pm 7/0$ سال ($P = 0/44$) و متوسط شاخص توده بدنی (BMI) در گروه یک نوبتی $25/6 \pm 2/7\text{ kg/m}^2$ و در گروه دو نوبتی $24/2 \pm 2/4\text{ kg/m}^2$ بود که اختلاف معنی دار نبود ($P = 0/97$). نتایج در جدول شماره ۱ مشاهده می شود. میانگین قطر فولیکول غالب، تعداد فولیکول و ضخامت آندومتر در روز تزریق HCG نیز در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (جدول شماره ۱).

میانگین و انحراف معیار سن و طول مدت ناباروری در بیماران باردار و غیر باردار هم به تفکیک در گروه های IUI یک و دو نوبتی مشخص شد که نتایج آن نیز همگن

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار مشخصات بیماران تحریک شده با کلومیفن سیترات /HCG در دو گروه IUI یک نوبتی و دو نوبتی در مرکز ناباروری منتصریه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد (۷۹-۱۳۷۸)

متغیر	گروه - میانگین	یک نوبتی M±SD (n=۱۰۰)	دو نوبتی M±SD (n=۱۰۰)	P.value
سن (سال)		۲۵/۲±۶/۱	۲۵/۴±۶/۵	N.S.
سن همسران (سال)		۳۳/۱±۶/۲	۳۱/۷±۷/۰	N.S.
BMI (kg/m^2)		۲۴/۲±۲/۴	۲۵/۶±۲/۷	N.S.
مدت ناباروری (سال)		۵/۲±۲/۸	۵/۸±۲/۶	N.S.
ضخامت آندومتر (mm)		۷/۰±۱/۷	۶/۸±۱/۸	N.S.
قطر فولیکول غالب (mm)		۱۹/۹±۱/۶	۱۹/۵±۲/۱	N.S.
تعداد فولیکولهای رشد یافته (تعداد)		۲/۴±۰/۷	۲/۹±۰/۵	N.S.

$P < 0.05 = \text{Significant}$
N.S. = Not Significant

1- Radio Immuno Assay
2- Abdominal

جدول ۲ - میانگین و انحراف معیار سن و طول مدت ناباروری در بیماران مورد مطالعه باردار و غیر باردار در مرکز ناباروری منتصریه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد (۷۹-۱۳۷۸)

P.Value	IUI دونوبتی M±SD (n = ۱۰۰)	IUI یک نوبتی M±SD (n=۱۰۰)	گروه - میانگین
			متغیر
N.S.	۲۵ ± ۳/۸	۲۵/۲ ± ۲/۹	سن بیماران باردار (سال)
N.S.	۲۵/۹ ± ۳	۲۵/۴ ± ۳/۸	سن بیماران غیر باردار (سال)
N.S.	۵/۳ ± ۲/۲	۴/۹ ± ۲/۵	طول مدت ناباروری در بیماران باردار (سال)
N.S.	۶/۳ ± ۲/۵	۵/۵ ± ۲/۴	طول مدت ناباروری در بیماران غیر باردار (سال)

P<0.05= Significant

N.S.= Not Significant

این اختلاف معنی دار نبود (P= ۰/۸۳۴). میزان سقط زیر ۱۲ هفته در گروه یک نوبتی ۲۸٪ و در گروه دو نوبتی ۲۶٪ بود (P= ۰/۵۹۹). موارد ساک خالی^۱ و سقط فراموش شده^۲ جزء موارد کلی سقط در نظر گرفته شد. از مجموع ۲۷ مورد بارداری ۲ مورد حاملگی دوقلو مشاهده شد که در هر دو گروه یک نفر بوده است. براساس آزمون مقایسه بین نسبتها تفاوت بین نتیجه بارداری در گروه یک و دونوبتی از نظر آماری معنی دار نبود (جدول شماره ۳).

بود و براساس نتایج آزمون t تفاوت بین دو گروه یک نوبتی و دو نوبتی در هیچ یک از متغیرهای مذکور از نظر آماری معنی دار نبود (جدول شماره ۲). میزان وقوع حاملگی در یک سیکل به دنبال IUI یک نوبتی و دو نوبتی در دو گروه با علت کلی فاکتور مردانه و غیر آن به طور مجزا مقایسه و در جدول شماره ۳ آمده است. از مجموع ۲۷ مورد بارداری ۱۴ مورد مربوط به گروه IUI یک نوبتی و ۱۳ مورد مربوط به گروه IUI دو نوبتی بودند، یعنی میزان کل بارداری در

جدول ۳- فراوانی مطلق و نسبی نتیجه بارداری در بیماران مورد مطالعه IUI یک و دونوبتی در مرکز ناباروری منتصریه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد (۷۹-۱۳۷۸)

P.value	نتیجه بارداری - فراوانی						علت ناباروری
	کل		منفی		مثبت		
	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	
N.S.	۱۰۰	۵۰	۸۸	۴۴	۱۲	۶	علت مردانه (شمارش اسپرم کمتر از ۲۰ میلیون در میلی لیتر)
	۱۰۰	۵۰	۸۴	۴۲	۱۶	۸	
N.S.	۱۰۰	۵۰	۸۴	۴۲	۱۶	۸	سایر علل (شمارش اسپرم بیشتر از ۲۰ میلیون در میلی لیتر)
	۱۰۰	۵۰	۹۰	۴۵	۱۰	۵	
N.S.	۱۰۰	۱۰۰	۸۶	۸۶	۱۴	۱۴	کل بیماران
	۱۰۰	۱۰۰	۸۷	۸۷	۱۳	۱۳	

P<0.05= Significant

N.S.= Not Significant

1-Empty sac (Blighted Ovum)

2- Missed abortion

بحث

IUI به عنوان یکی از اولین روش‌های کمک باروری با هدف فراهم آوردن تعداد بیشتری اسپرم متحرک در محل باروری در زمان تخمک‌گذاری انجام می‌شود؛ بنابراین تعیین زمان تخمک‌گذاری و زمان بندی تلقیح برای موفقیت باروری مهم است (۴) ولی هنوز مسائل مبهم زیادی در این زمینه وجود دارد و اهمیت بحث و بررسی را در این رابطه روشن می‌نماید.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که میزان بارداری در هر سیکل در بیماران که تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن همراه با HCG شده‌اند و به دنبال آن IUI یک یا دو نوبتی، یعنی IUI در دو زمان مختلف در یک سیکل، برای آنها انجام شده‌است مشابه بوده و از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. این یافته‌ها مشابه نتایج Zeyneloglu و همکاران در سال ۲۰۰۲ است که در مطالعه کنترل شده‌ای نتوانستند مزیتی را برای IUI دو نوبتی نسبت به IUI یک نوبتی در سیکلهای کلومیفن سیترات نشان دهند (۲۲). همچنین در مرور مطالعات مختلف که توسط Cantineau و همکاران در سال ۲۰۰۳ انجام شد نیز مزیتی در IUI دو نوبتی نسبت به یک نوبتی مشاهده نشد (۲۳) که نتایج مطالعات فوق با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی دارند. اما بعضی مطالعات دوبار IUI را در بالا بردن میزان حاملگی در سیکلهای کلومیفن سیترات موثر دانسته‌اند. به عنوان مثال مطالعه‌ای جهت بررسی اثرات دوبار IUI و تعیین زمان مناسب IUI در سیکلهای تحریک شده با کلومیفن به همراه HCG توسط Ragni در سال ۱۹۹۹ انجام شد. در این مطالعه بیماران نابارور با فاکتور مردانه و ناباروری با علت نامشخص پس از تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن به همراه HCG، تحت IUI قرار گرفتند و نتایج نشان داد که دو بار IUI در ۱۲ و ۳۴ ساعت پس از تزریق HCG رژیم موثرتری از IUI یک‌نوبتی بعد از ۳۴ ساعت و یا دو نوبتی بعد از ۳۴ و ۶۰ ساعت پس از

تزریق می‌باشد، اگرچه تلقیح دوم قدری هزینه‌ها را افزایش می‌دهد؛ اما به طور مشخصی شانس حاملگی را زیاد می‌کند که این نتایج با مطالعه حاضر همخوانی ندارد (۶،۲۰). در رابطه با سیکلهایی که در آن تحریک تخمک‌گذاری با HMG انجام شده نیز بررسی‌هایی موجود است؛ به عنوان مثال در مطالعه‌ای Ranson و همکاران در سال ۱۹۹۴ روی ۱۶۹ سیکل تحریک تخمک‌گذاری با HMG، IUI دو نوبتی ۱۹ و ۴۳ ساعت پس از تزریق با IUI یک نوبتی ۳۵ ساعت پس از تزریق HMG مقایسه‌گردید و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده‌نشد (۲۱). ولی در اکثر مطالعات بررسی شده وقتی بیماران از HMG یا FSH و یا ترکیب آنها با کلومیفن سیترات جهت تحریک تخمک‌گذاری استفاده کرده‌اند IUI دو نوبتی موفقیت بیشتری داشته‌است تا زمانی که کلومیفن سیترات به تنهایی و بدون HMG جهت تحریک رشد فولیکولی استفاده شده‌است، به عنوان مثال در مطالعه‌ای Silverberg و همکاران در سال ۱۹۹۲ انجام یک نوبت IUI حوالی تخمک‌گذاری را با رژیم دوبار IUI قبل و بعد از تخمک‌گذاری در بیماران که HCG به همراه HMG دریافت کرده بودند مقایسه نمودند. در این مطالعه میزان حاملگی در هر سیکل به طور مشخصی در گروه دو بار IUI از گروه اول بیشتر بود به طوریکه ۱۲ مورد از ۲۳ سیکل در IUI دونوبتی در مقابل ۲ مورد از ۲۳ سیکل در IUI یک نوبتی حاصل شدند (۱۹) $(P=0/003)$. طبق مطالعه Nardo و همکاران در سال ۱۹۹۴ با رژیم HCG به همراه FSH خالص به همراه کلومیفن سیترات، و دوبار IUI در ۱۸ و ۴۲ ساعت پس از تجویز HCG، میزان باروری ۳۰٪ و در یک بار IUI ۱۸٪ گزارش شده‌است (۲۴). طبق گزارش دیگری نیز نتایج حاصل از یک‌بار IUI و دوبار IUI در رژیم درمانی HMG با هم مقایسه‌شد که تفاوت معنی‌داری در آن مشاهده‌گردید، به طوری که میزان حاملگی به ازای هر سیکل درمانی در دو بار تلقیح ۵۲٪

در مطالعه حاضر بهتر بودن نتایج دو بار IUI در ۱۸ و ۴۲ ساعت بعد از تزریق HCG (قبل و بعد از تخمک گذاری)، نسبت به یکبار IUI در ۳۶ ساعت بعد از تزریق HCG (حوالی تخمک‌گذاری) در سیکلهای تحریک شده با کلومیفن به همراه HCG در علل ناباروری وابسته به مرد و در سایر علل اثبات نشد و توصیه می‌شود مطالعات دیگری در هر دو گروه با نمونه‌های بیشتری انجام‌گیرد، به خصوص در سیکلهای تحریک‌شده با HMG/HCG در مراکز ناباروری، IUI دونوبتی انجام‌شود و نتایج با یکدیگر مقایسه و ارائه‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات همکاران محترم مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری منتصریه بخصوص همکاران متخصص زنان و جناب آقای دکتر جلالی مسئول محترم آزمایشگاه و سرکار خانم دکتر نوشین عطایی و همچنین پرسنل محترم بخش IVF به خاطر همکاری صمیمانه شان و جناب آقای مظلوم که زحمت تجزیه و تحلیل آماری پژوهش را بر عهده گرفتند تشکر و قدردانی می‌گردد.

و در یکبار تلقیح ۸/۷٪ گزارش شد (۴) که بعضی احتمالاً این را به بهتر بودن کیفیت اسپرم شوهر در نمونه دوم نسبت می‌دهند و این در حالی است که چندین مطالعه گذشته‌نگر در رابطه با اسپرم اهدایی منجمد نیز در موارد استفاده از HMG موفقیت IUI دونوبتی را بالاتر گزارش کرده‌است. از جمله این مطالعات می‌توان به مطالعه Mathews و همکاران در سال ۱۹۷۹ (۲۵)، Centola و همکاران در سال ۱۹۹۰ (۲۶)، Khalifa و همکاران در سال ۱۹۹۵ (۲۷)، Lincoln و همکاران در سال ۱۹۹۵ (۲۸) اشاره کرده، همچنین Matilsky و همکاران نیز در سال ۱۹۹۸ (۲۹) انجام دوبار IUI را در اسپرم اهدایی منجمد موفق‌تر دانسته و میزان حاملگی را ۱۷/۹٪ در گروه دونوبتی در مقابل ۵٪ در گروه یکنوبتی گزارش کردند. علت نتایج بهتر در دوبار تلقیح داخل رحمی اسپرم در رژیم HMG احتمالاً بیشتر به علت تخمک‌گذاری‌های متعدد است که در عرض چند ساعت اتفاق می‌افتد (۴)، Duran و همکاران در سال ۲۰۰۲ با بازنگری سیستماتیک وسیع مقالات به چاپ رسیده در رابطه با IUI، مطالعات کنترل‌شده بیشتر با طراحی دقیق‌تری را برای اثبات برتری IUI دونوبتی ضروری دانستند (۶).

References

- 1- Berek J.S. Infertility. In: Yao M., Schust D.(Editors). Novak's Gynecology. 13th Edition. Williams & Wilkins Company, 2002; pp:973-1046.
- 2- Ajossa S., Mellis G.B., Cianci A., et al. An open multicenter study to compare the efficacy of intraperitoneal insemination and intrauterine insemination following multiple follicular development at treatment for unexplained infertility. J Assist Reprod Genet. 1997; 14 (1):15-20.
- 3- Ryan K.J., Berkowitz R.S., Barbieri R.L., Dunai F.A. Infertility. In: Mitchell S., Barbieri R.L (Editors). Kistner's Gynecology Principles and practice, 7th Edition, Mosby Yearbook, 1999; pp:325-365.
- 4- Keye W.R., Chang R.J., Rebar R.W., Semen analysis, sperm processing IVF, Techniques in ART. W.B. Saunders Company. 1995; pp:788-789.
- 5- Ferraro F., Costa M., Ferraiolo A., et al. Intrauterine insemination with husband's semen as alternative to other assisted reproduction techniques. Acta Eur Fertile. 1995; pp:26(2):63-7.
- 6- Duran H.E., Morshedi M., Kruger T., Ochinger S. Intrauterine Insemination: A systematic review on determinants of success. Hum Reprod update. 2002; 8(4):373-6.
- 7- Cressman B.E., Pace Owens S., Pliego J.F., et al. Effect of sperm dose on pregnancy rate from Intrauterine Insemination: a retrospective analysis. Tex Med. 1996; 92(12):74-9.
- 8- Gregoriou O., Vitoratos N., Papadias C., et al. Pregnancy rates in gonadotrophin stimulated

- cycles with timed intercourse of intrauterine insemination for the treatment of male subfertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;64(2):213-6.
- 9- Tomlinson M.J., Amisshah J., Thompson K., et al. Prognostic Indicators for Intrauterine insemination (IUI): Statistical model for IUI success. *Hum Reprod.* 1996;11(9):1982-6.
- 10- Tur R., Buxaderas C., Martinez F., et al. Comparison of the role of cervical and Intrauterine Insemination techniques on the incidence of multiple pregnancy after artificial insemination with donor sperm. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14(5):250-3.
- 11- Nuojua H. S., Tuomivaara L., Juntunen K., et al. Comparison of fallopian tube sperm perfusion with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Fertil Steril.* 1997;67(5):939-42.
- 12- Goldfarb J.M., Peskin B., Austin C., et al. Evaluation of predictive factors for multiple pregnancies during gonadotropin / IUI treatment. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14(2):88-91.
- 13- Chung C.C., Fleming R., Jamieson M.E., et al. Randomized comparison of ovulation induction with and without intrauterine insemination in the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod.* 1995;10(12):3139-41.
- 14- Arcaini L., Bianchi S., Baglioni A., et al. Superovulation and intrauterine insemination VS. superovulation alone in the treatment of unexplained infertility. A randomized study. *J Reprod Med.* 1996; 41(8):614-8.
- 15- Kutteh W.H., Byrd W., Blankenship L., et al. Cervical mucus antisperm antibodies: treatment with intrauterine insemination. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35(4):429-33.
- 16- Keel B.A., May J.V. Assisted Reproduction Laboratory. 1th Edition. CRC press LLC USA, 2000; pp:124 -153.
- 17- Quilligan E. J., Zuspan P.F. Male infertility Intrauterine Insemination. In: pasquale partrizio (Editors). Current therapy In obstetrics and Gynecology, 5th Edition. W.B. Saunders Company, 2000; pp:107.
- 18- Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Infertility in women, male infertility, induction ovulation. Robert H. Glass R.H. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th Edition, Baltimore, lippincott, Williams & Wilkins, 1999; pp:1090.
- 19- Silverberg K.M., Johnson J.V., Olive D.L., Burns W.N., Schenken R.S. A prospective randomized trial comparing two different Intrauterine Insemination regimens in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril.* 1992;57(2):357-61.
- 20- Ragni G., Maggioni P., Guermendi E., et al. Efficacy of double Intrauterine Insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril.* 1999;72(4):619-622.
- 21- Ranson M. X., Blotner M.B., Bohrer M., Corsan G., Kemmann E. Does increasing frequency of Intrauterine Insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles. *Fertil Stril.* 1994;61: 303-307.
- 22- Zeyneloglu H.B., Bagis T., Lembet A., et al. Double IUI in clomiphene citrate cycles do not provide any advantage over single IUI: A randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2002;78(3):Suppl. 1:S55.
- 23- Cantineau A.E., Heineman M.J., Cohlen B.J. Single versus double IUI in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;1:CD003854
- 24- Nardo F., Aosta S., Bonanno A. Results of multiple follicular growth with CC+Pure FSH + HCG, and IUI with washed semen. *Minerva Gynecol.* 1994;46(s):235-41.
- 25- Matthews C.D., Broom T.J., Crawshaw K.M., Hopkins R.E., Kerin J.F., and Svirigos J.M. The influence of insemination timing and semen characteristics on the efficiency of a donor insemination program. *Fertil Steril.* 1979;31: 45-47.
- 26- Centola G.M., Herko R., Andolina E., Weisensel S. Comparison of sperm separation methods: effect on recovery, motility, motion parameters and hyperactivation. *Fertil Steril.* 1998;70:1173-1175.
- 27- Khalifa Y., Redgment C.J., Tsirigotis M., Grudzinskas J.G., Craft I.L. The value of single versus repeated Insemination in Intra-uterine donor insemination cycles. *Hum Reprod.* 1995;10:153-154.
- 28- Lincoln S.R., Long C.A., Cowan B.D. One artificial insemination per cycle with donor sperm is as efficacious as two insemination. *J Assist Reprod Genet.* 1995;12:67-69.
- 29- Matilsky M., Geslevich Y., Ben Ami M., et al. Two day IUI treatment cycles are more successful than one – day IUI cycles when using frozen – thawed donor sperm. *J Androl.* 1998;19(5): 603-607.