



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

İntrauterin İnseminasyonda

Başarıyı Etkileyen Değişkenlerin Araştırılması ve

Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dr. Kadir ŞAHİN

İSTANBUL

2020



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

İntrauterin İnseminasyonda

Başarıyı Etkileyen Değişkenlerin Araştırılması ve

Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dr. Kadir ŞAHİN

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Zehra Meltem PİRİMOğLU

Tıpta Uzmanlık Tezi

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, doğruyu gösterip yanlışımı toparlayan, üzerimde sayısız hakkı olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Ahmet KALE ve Prof. Dr. Zehra Meltem PİRİMOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Hayata dair fikirleri ve her zaman neşeli, güler yüzlü halleri ile unutulmayacak olan sayın uzman abi ve ablarım Dr. Önder SAKİN, Dr. A. Doğukan ANĞIN, Dr. Kazibe KOYUNCU ve Dr. E. Eda AKALIN'a çok teşekkür ederim.

Öğrenmem, aydınlanmam için kendi ışığından beni faydalandıran Dr. Yakup SOLAK'a, Dr. Kadir GÜZELMERİÇ'e, Dr. Gazi YILDIZ'a, Dr. M. Salim KORUCU'ya, Dr. S. Sultan KARA'ya, Dr. Nilüfer ERÇİN'e, Dr. Elmas SEVİNÇ'e Dr. Zeynep K. ÖZ'e, Dr. M.Cüneyit UĞUZBALABAN'a, Dr. Doğan VATANSEVER'e, Dr. E. Cansu GÜNDOĞDU'ya, Dr. Gülfem BAŞOL'a, Dr. Emre MAT'a ve Dr. Muharrem KARACAER'e çok teşekkür ederim.

Birlikte öğrendiğim, birlikte neşelendiğim ve ancak birlikte üstesinden gelinebilecek ihtisas zamanı boyunca yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

İhtisasım boyunca birlikte çalıştığım çok değerli hemşire arkadaşlarıma, her konuda yardım aldığım personel arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Emekleri, fedakarlıkları ve sevgileriyle beni yetiştiren babam Ahmet ŞAHİN ve annem Hatice ŞAHİN'e çok teşekkür ederim.

Her anımda yanımda olan biricik eşim, hayat enerjim Yeşim ELGİN ŞAHİN'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TANIM	4
2. 2.İNFERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	6
2.2.1. Kadında Değerlendirme	7
2.2.1.1. Ek Tetkikler	9
2.2.1.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi	11
2.2.2. Erkek Faktörü ve Sperm Analizi	15
2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ	23
2.3.1 Kadına Ait Nedenler	23
2.3.1.1. Ovulatuvar Patolojiler	23
2.3.1.2. Tubal Patolojiler	30
2.3.1.3. Servikal Patolojiler	31
2.3.1.4. Uterin Patolojiler	32

2.3.1.5. Pelvik-Peritoneal Patolojiler	35
2.3.1.6. İmmunolojik ve Endokrin Patolojiler	37
2.4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE	37
2.5. OVULASYON İNDÜKSİYONU	39
2.6. İNTRAUTERİN İNSEMINASYON	43
3. MATERYAL VE METOT	46
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	73
ETİK KURUL ONAY	74

ÖZET

Amaç: İntrauterin inseminasyon (IUI), gebe kalamama şikayetiyle infertilite polikliniğine başvuran ve açıklanamayan infertilite, hafif endometriozis, hafif spermiogram bozukluğu bulunan çiftlere uygulanan ilk basamak yardımcı üreme tekniğidir.

Ovulasyon indüksiyonu için uygulanan tedavilerle beraber kullanıldığında gebeliğe katkısının %10-18 gibi hiç de azımsanmayacak oranlarda olduğu bilinmektedir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde uygulanan IUI sonrası elde edilen gebelik oranları üzerine etkili faktörler nelerdir ve bu faktörlerin iyileştirilerek başarı oranlarımızı yükseltmek çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda; Ocak 2010 – Aralık 2019 tarihleri arasında infertilite polikliniğine başvuran ve ovulasyon indüksiyonu ile beraber IUI tedavisi uygulanan 161 çiftin 240 siklusu retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışma için kliniğimiz bünyesinde bulunan dosyalar taranarak hastaların yaş, boy ve kiloları, infertilite süreleri ve gebelik öyküleri, sigara içme durumları kaydedilmiştir. Histerosalpingografi sonuçları ve varsa laparoskopi bulguları, önceki gebelik öyküsü ve erkek partnere ait; semen hacmi, toplam spermatozoon sayısı, ileri hareketli sperm oranı, kruger değeri bilgileri değerlendirilmiştir.

Bu temel bilgiler yanında IUI uygulama zamanlaması, süresi, mesane doluluğu, uterus tipi, katater yıkama, histerometri kullanımı, servikal buji kullanımı, zor transfer olup olmadığı, spermin fundusa verilme mesafesi, USG eşliğinde transfer olup olmadığı, IUI sonrası servikal kanama olup olmadığı parametreleri ve bu parametreleri etkileyen değişkenler değerlendirilmeye alınmıştır. IUI sonrası elde edilen gebelik oranları üzerine etkili faktörler literatür bilgileri ışığında incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uygun olan 161 çift ve 240 siklusun verileri incelenmiştir. 6 siklus; takip sırasında spontan gebelik ve 4 siklus 3'den fazla folikül gelişimi nedeniyle iptal edilmiştir. Kalan 230 siklus çalışmaya dahil edilmiştir.

Toplam IUI uygulanan 230 siklus içinden 23 (%10) siklusta; 12 gün sonra bakılan beta hcg sonucu yükselmiştir.

Ovulasyon indüksiyonu protokolünde kullanılan ajanlara bakıldığında; Klomifen Sitrat (CC) 152(%66,1) siklusta, gonadotropin tedavisi 74(%32,2) siklusta, Letrozol tedavisi 4(%1,7) siklusta kullanılmıştır. Tedavilerle gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Toplam siklularda değerlendirilen; sosyo-demografik veriler, hormon profili, folikül sayısı, TPMSS, IUI zamanlaması, işlem sırasında zorlanma, kanama belirtisi açısından birçok parametre incelenmiş olup istatistiki olarak anlamlı fark oluşturacak ilişki saptanmamıştır. İnaniyoruz ki konu üzerinde yapılacak prospektif geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İnfertilite, intrauterin inseminasyon, klomifen sitrat, ovulasyon indüksiyonu.

ABSTRACT

Aim: Intrauterine Insemination (IUI) is the first step assisted reproductive technique which is applied to infertile couples who have unexplained infertility, mild endometriosis or mild spermiogram defects.

When it is used with ovulation induction, its additional effect to the pregnancy is 10-18 percent which cannot be underestimated. The purpose of our study is to understand the effective factors on pregnancy rates of patients during IUI procedure. So we can improve our technique thus our success rate is raised.

Methods: In our study; 240 cycles of 161 couples who applied to the infertility clinic between January 2010 and December 2019 and who underwent ovulation induction with IUI procedure were analyzed.

For the study, the files in our clinic were scanned and the age, height and weight of the patients, duration of infertility and gestational history, smoking status were recorded. Hysterosalpingography results and laparoscopic findings, if any, belong to the previous pregnancy history and male partner; Semen volume, total spermatozoon number, forward motile sperm rate, kruger value were evaluated.

Additionally, timing of IUI, bladder fullness, uterus type, catheter washing, histerometry or hegar buji usage, difficulty of procedure, the distance of cervix to the fundus, using USG, cervical bleeding after IUI were recorded as affecting parameters in light of the literature.

Results: The data of 161 couples and 240 cycles that meet the study criteria were examined. 6 cycles; spontaneous pregnancy and 4 cycles during follow-up; Canceled due to more than 3 follicle development. The remaining 230 cycles were included in the study.

In 230 cycles in which IUI was applied, 23 of them (10%) cycles had beta hcg level rising after 12 days.

Considering the agents used in the ovulation induction protocol; CC: 152 (66.1%) cycles Gonadotropin treatment 74 (32.2%) cycles were used. Letrozole treatment 4%) cycles were used. There was no statistically significant relation between these treatments and pregnancy outcomes.

Conclusion: Many parameters were analyzed in terms of socio-demographic data, hormone profile, number of follicles, TPMSS, IUI timing, difficulty in the process, and signs of bleeding in this study. And no statistically significant difference was found. We believe that There is a need for prospective and comprehensive studies on this subject.

Keywords: Clomiphene citrate, Infertility, Intrauterine insemination, Ovulation induction.

KISALTMALAR

ACOG	: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji
AFS	: Antral Folikül Sayısı
AMH	: Antimüllerian Hormon
ASA	: Antisperm Antikorlar
ASRM	: Amerikan Reprodüktif Tıp Derneği
ART	: Assisted Reproductive Technology
CC	: Klomifen Sitrat
CCCT	: Klomifen Sitrat Challenge Testi
DHEAS-S	: Dihidroepiandrostenedion Sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Estradiol
EFORT	: Ekzojen Folikül Stimülan Hormon Rezerv Testi
ESGE	: Jinekolojik Endoskopi Avrupa Birliği
ESHRE	: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
ET	: Embriyo Transferi
FDA	: American Food and Drug Administration
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH-a	: Gonadotropin Releasing Hormon Analogları
GAST	: GnRH-a Stimulasyon Testi
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HMG	: Human Menopozal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IM	: İntramusküler
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
LFD	: Luteal Faz Defekti
LH	: Luteinizan Hormon
NIH	: National Institute of Health

OHSS	: Ovaryan Hiperstimölasyon Sendromu
Oİ	: Ovölasyon indölksiyonu
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PIH	: Pelvik İnflamatuar Hastalık
PRL	: Prolaktin
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modölatorleri
SİS	: Salin İnfüzyon Sonografisi
TPMS	: Total Progresif Motil Sperm
TSH	: Tiroid Stimölun Hormon
TV-USG	: Trans Vajinal Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** Donör oosit ile art uygulaması sonuçları
- Şekil 2:** Histerosalpingografi görüntülemesi
- Şekil 3:** Menstrual siklus
- Şekil 4:** Spermatozoon oluşumu
- Şekil 5:** Normal sperm hücresi
- Şekil 6:** Normal ve anormal sperm morfolojisi
- Şekil 7:** Swim up yöntemi
- Şekil 8:** Gradient yöntemi
- Şekil 9:** Menstrual döneme göre fertil pencere zamanı
- Şekil 10:** Ovulasyon döneminde bazal vücut ısısı değişimi
- Şekil 11:** Kadın genital sistemi anomalileri sınıflaması

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: İnfertilite nedenleri

Tablo 2: Over rezerv tanımlama yöntemleri

Tablo 3: Erkek infertilitesi etiyolojisi.

Tablo 4: DSÖ Spermiogram referans değerleri

Tablo 5: Sperm analizi sonuç terminolojisi

Tablo 6: Anovülasyon nedenleri

Tablo 7: Anovülasyon Dünya Sağlık Örgütü klasifikasyonu

Tablo 8: IUI yapılan ve yapılmayan sikluslar

Tablo 9: Sosyo-demografik veriler

Tablo 10: Sigara kullanımı

Tablo 11: Sigara kullanan ve kullanmayanların gebelik sonucu

Tablo 12: Oİ’da kullanılan tedavi ajanları

Tablo 13: IUI zamanlaması ve gebelik sonuçları ilişkisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin bir yıl süre ile korunmasız ve düzenli ilişkisi olmasına karşın klinik olarak gebelik elde edilememesidir (1). Üreme çağındaki çiftleri etkileyen bu durum bireysel, ailevi ve toplumsal sorunlara neden olabilecek bir sağlık problemidir. Üreme ve doğurganlık toplum tarafından birey ve aileye özgü evrensel görevler şeklinde görülmekte olup kişilerin bu fonksiyonları yerine getirmesi beklenmektedir. Bireyler belirli bir süre içinde çocuk sahibi olamadıklarında tıbbi bir yardım alma ihtiyacı doğmaktadır.

Dünya genelinde infertilite tanısı almış çiftlerde yapılan araştırmalarda %20 ile %50 oranında erkek faktör, %25 oranında tuba uterinaya bağlı problemler sorumlu bulunmuştur (2). Bunun dışında infertilitenin %32'sinden ovulatuvar disfonksiyon, %4 ile %6'sından ise endometriozis sorumlu tutulmuştur (3). Bu gibi sebeplerin dışında yaklaşık %15 kadar hasta popülasyonunda herhangi bir sebep bulunamamıştır (4). Açıklanamayan infertilite şeklinde adlandırılan bu kısım en çok araştırma yapılan kısımdır. Açıklanamayan infertiliteden muzdarip çiftler, kendilerine ilişkin soruların cevaplarını bulamadıkları için çok farklı yöntemlere başvurumaktadırlar. Bu hastalar için ideal yöntem ve tedavi nedir sorusu hala araştırılmaktadır.

İnfertil çiftler için belirlenen ilk tedavi basamağı menstrual periyot içerisinde ovülasyon olan günü belirlemekle ve çiftlere ona göre cinsel birliktelik önermekle başlar. Tedavi seçenekleri Ovülasyon indüksiyonu (OI) ile devam eder bunun için klomifen sitrat (CC) kullanılmaktadır. CC kullanımı ve spontan koit önerilen çiftlere bir sonraki basamakta CC kullanımı sonrasında zamanlaması yapılarak intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanmaktadır. CC ile ovaryan stimulasyon sağlanamaz ise gonadotropinler ile OI yapılmakta ve sonrasında IUI uygulanmaktadır. Tedavi basamaklarında ara verilebilmektedir. Çiftlerin yaş ve diğer sağlık durumlarına göre bir sonraki tedaviye geçme zamanı belirlenmektedir. Daha ileri tedavi seçenekleri arasında in vitro fertilizasyon (IVF) bulunmaktadır ki bu tedavi seçeneği maliyet ve zaman gerektirmesi açısından son seçenekler arasında yer almaktadır.

Genel tedavi basamakları düşünöldüğünde IUI uygulanabilirliği ve maliyeti açısından tercih sebebi olmaktadır (5). İnfertil çiftler değeriendirilirken daha öncesinde klinik olarak gebelik sahibi olmamış çiftler primer infertil, daha öncesinde en az bir gebeliğı olup canlı doğum sahibi olmasa da sonrasında 1 yıl gebeliğı olmayan çiftler sekonder infertil olarak adlandırılır. Korunmasız birlikteliklerde 12 ay süre sonunda gebe kalma oranı %90'dır (6,7). Bu oran azımsanmayacak kadar yüksektir. Bu tanımlamalar bir yıllık süre baz alınarak geliştirilmiştir. Siklus başına gebelik olasılığı fekundabilite iken, fekundite ise bir siklus için canlı doğum elde etme oranı olarak tanımlanmaktadır. Bu oranlar yaş ile birlikte belirgin değışkenlik göstermektedir (8). Bu tanılarının yanı sıra bozulmuş fekundite tanısı; çiftlerin üç yıl boyunca gebelik elde edememe durumunu veya bu süreçte fiziksel yetersizlikleri ve zorlukları anlatır. Kaynaklarda yer alan bu terimler ve tanımlar konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır (9).

İnfertilitenin, çiftlerde üreme fonksiyonunun yerine getirilememesi olarak tanımlanması olaya negatif açıdan bakmak gerekliliğini doğurmaktadır. Bu tanımın bize anlattığı infertilite başka açıdan düşününce bir olayı başaramamaktır. Doğal olarak bu durumda olan insanların medikal tedavi yanında desteğı de ihtiyaçları bulunmaktadır. Hastalar için tedavi planı yapılırken medikal tedavi kısmı detaylı olarak değeriendirilmeli, psikolojik tedavi kısmı da ihmal edilmemelidir. Bu açıdan ilk görüşme ilk muayene çok önemlidir. Kadın ve erkek ile ayrı ayrı ve birlikte konuşulmalı, dikkatli anamnez alınmalı, konu hakkında bilgi verilmelidir. İnfertilite tedavi sürecinde çiftlerin yıpranacağını tedaviyi bırakacaklarını hesaba katmak gerekir (10).

İnfertilite tedavisinde uygulanan, ilk basamak tedavi olan IUI için hala başarı sağlamada yani pozitif gebelik elde etmede uygulanacak yöntemler net değildir (11). Yaptığımız çalışmada; geriye dönük olarak kliniğimizde yapılan inseminasyon tedavilerinin sonuçları araştırılmıştır. İnfertilite polikliniğine başvuran çiftlerden gebelik elde edilen hastalar ile gebelik elde edilemeyen hastalar arasında değeriendirme yapılmıştır. Bu iki grubu etkileyen faktörler bağımsız olarak ve birbirine yakın tedavi protokolleri aynı grup içerisinde değeriendirilmiştir. Bu karşılaştırmaları yaparken hastanın yaşı, erkek partnerin semen analizi, infertilite tipi, sigara kullanımı, ek hastalık durumu, infertilite süresi, infertiliteye

neden olabilecek diğ er faktörlerin varlığı ve ovülasyon indüksiyonu için kullandığımız ajan seçimi gibi farklılıklara dikkat edilerek değerlendirme yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. TANIM

İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin bir yıl süre ile korunmasız, düzenli ilişkide bulunmalarına karşın, klinik olarak gebelik elde edilememesidir (12). İnfertil tanısı konulan çiftlerde %30-40 erkeğe bağlı nedenlerle infertilite, %40- 50'sinde ise kadına bağlı nedenlerle infertilite sorunları görülmektedir. Bunun dışında %15 civarında nedeni açıklanamayan infertilite tanılı hasta bulunmaktadır (13). Tek bir menstrual siklusta gebelik elde etme olasılığı fekundabilite olarak tanımlanmaktadır. Popülasyonda genel olarak fekundabilite oranı %20'dir. Kadın yaşı arttıkça fekundabilite oranı düşer (14). Daha önce hiç gebelik sahibi olmamış kadınlar primer infertil; en az bir canlı doğumu olan veya gebe kalmış ancak doğum yapmamış kadınlar sekonder infertil olarak tanımlanmaktadır (15). Fekundite ise siklus başına canlı doğum elde edilmesi ihtimali olarak tanımlanmaktadır. Fekundabiliteden daha zayıf bir ihtimaldir. 36 ay ve daha uzun sürede çocuk sahibi olamayan çiftlerde ise bozulmuş fekunditeden bahsedilmektedir.

İçinde yaşadığımız toplum yapısındaki değişiklikler; over rezervi azalmakta olan yaşı ilerlemiş kadınların da gebe kalmaya çalışmasına yol açmaktadır. Kadınların eğitim ve kariyer için gebeliği ertelemeleri bu konunun en önemli sebeplerindendir. Gözlemsel çalışmalardan ve kontrasepsiyon kullanmayan doğal popülasyonlardan elde edilen verilere göre; 40 yaş sonrası %95 oranında doğurganlık kapasitesi azalmaktadır (16-17). Fertilitenin yaşla beraber azaldığı gerçeğinin artık çok iyi bilinmesi nedeniyle ileri yaşta gebelik isteği olan çiftler tüm tedavi seçeneklerini denemektedir.

İnfertilitenin genel popülasyonda görülme sıklığı %14'tür, yaklaşık her 7 çiftin biri infertil tanımı içine girmektedir (18). Hastaları değerlendirirken toplumda yüksek oranda infertil çiftlerin bulunduğunu bilerek, özellikle kadın yaşı ile yakından ilgili olduğunu göz önüne alarak çiftleri değerlendirmeliyiz. Klasik tanıma göre bir yıllık birliktelik beklenmesi ek problemleri olmayan çiftler için geçerli olmalıdır. 30 yaşını geçen kadınlarda fekundite belirgin olarak azalmakta canlı gebelik elde etme oranları düşmektedir (19).

Erkekler için değerlendirme yaparken, kadınlarda olduğu gibi yaş kesin sınırlar çizmemektedir. Bunun dışında; travma, testiküler operasyon, kemoterapi tedavisi, cinsel fonksiyon bozukluğu gibi hikayesi olan erkeklerde kontrole erken başlamak gerekmektedir (20).

Gebelik isteği ile polikliniğe başvuran hastalarda birçok neden i ie geçmiş durumdadır, yani hastaların genellikle birden fazla problemi bir arada bulunmaktadır. Kadın için en önemli neden yaştır. Yaş ilerledikçe gebelik elde etme şansı katlanarak azalır şöyle ki;

¶ 20li yaşlarda %7-8 oranında

¶ 30lu yaşlarda %17-35 oranında

¶ 40lı yaşlarda %90 oranında fertilite azalır.

Katlanarak azalma çiftlerinde doktora erken başvurmasındaki ve erken tedavi istemelerindeki asıl sebeptir (21). Tedavi için başvuran hastalar arasında nedenlere bakıldığında ise %26 oranında erkek faktör, %21 oranında ovulatuvar disfonksiyon, %14 oranında tubal faktörler görülmektedir. İnfertilite nedenleri toplumdan topluma değişmektedir (Tablo 1) (22-23). Daha az görülen nedenler ise endometriozis, koital problemler, servikal problemler şeklinde sıralanabilir.

Tablo 1: İnfertilite nedenleri

İNFERTİLİTE NEDENLERİ	
Ovulatuvar disfonksiyon	%21
Tubal problemler	%14
Endometriozis	%6
Koit problemleri	%6
Servikal faktör	%3
Erkek faktör (hipogonadizm, testiküler problemler, seminiifer tübül disfonksiyonu)	%26
Nedeni bilinmeyen infertilite	%28

Sağlıklı çiftlerde normal bir süreç içerisinde gebeliğin oluşabilmesi için belirli basamakların belirli sürelerde oluşması gerekir. Gebelik oluşumunun karmaşık olması sebebiyle yapılan tedavi araştırmaları hala optimal yöntemleri belirlemek için devam etmektedir. Gebelik oluşumu için şu sıralama sağlıklı bir şekilde ilerlemelidir:

¶ Erkek ve kadın birey uygun şekilde koitus gerçekleştirebilmeli; uygun miktarda fertil özellik taşıyan sperm, vajinaya oosit ovulasyonuna uygun zamana denk gelecek şekilde bırakılmalıdır.

¶ Vajinadaki spermin servikal kanalı ve uterin kaviteyi geçerek tubalara ulaşması gerekmektedir.

¶ Döllenmeye hazır ovum tuba uterinada olmalı ve sperm ile birleşmelidir.

¶ Döllenmiş ovum sağlıklı bir tuba uterina yapısı ile endometriuma ulaşmalı ve implantasyon için gerekli immünolojik faktörlerin oluşmuş olması gerekmektedir.

¶ Embriyo gebelik süresi boyunca endometriumda kalmalı ve doğuma kadar beslenmesini devam ettirmelidir.

Bu şartların tamamı düzenli ve zamanlı olarak sağlanmalıdır. Gebelik bu şartlarda dahi bilemediğimiz sebeplerle oluşmayabilir. İnfertil çifti birlikte değerlendirmek, basamak basamak kontrol etmek ve tedavi planımızı ona göre ayarlamak bu açıdan çok önemlidir.

2. 2. İNFERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil çiftler birlikte değerlendirilmelidir. Problemin ortak olduğunu ve tedavinin de ortak bir şekilde uygulanacağını bilmelidirler. Kadın ile ilgili tedavileri yaparken erkeğe de açıklama yapmak, erkek ile ilgili tedavilerde de kadına açıklama yapmak çok önemlidir. Çiftten detaylı anamnez alınmalı detaylı sorgulama yapılmalıdır.

¶ Birliktelik süresi, infertilite süresi

¶ Sigara ve alkol kullanım öyküsü, aile hikayesi

¶ Menarş yaşı, mensturasyon düzeni, son adet tarihi

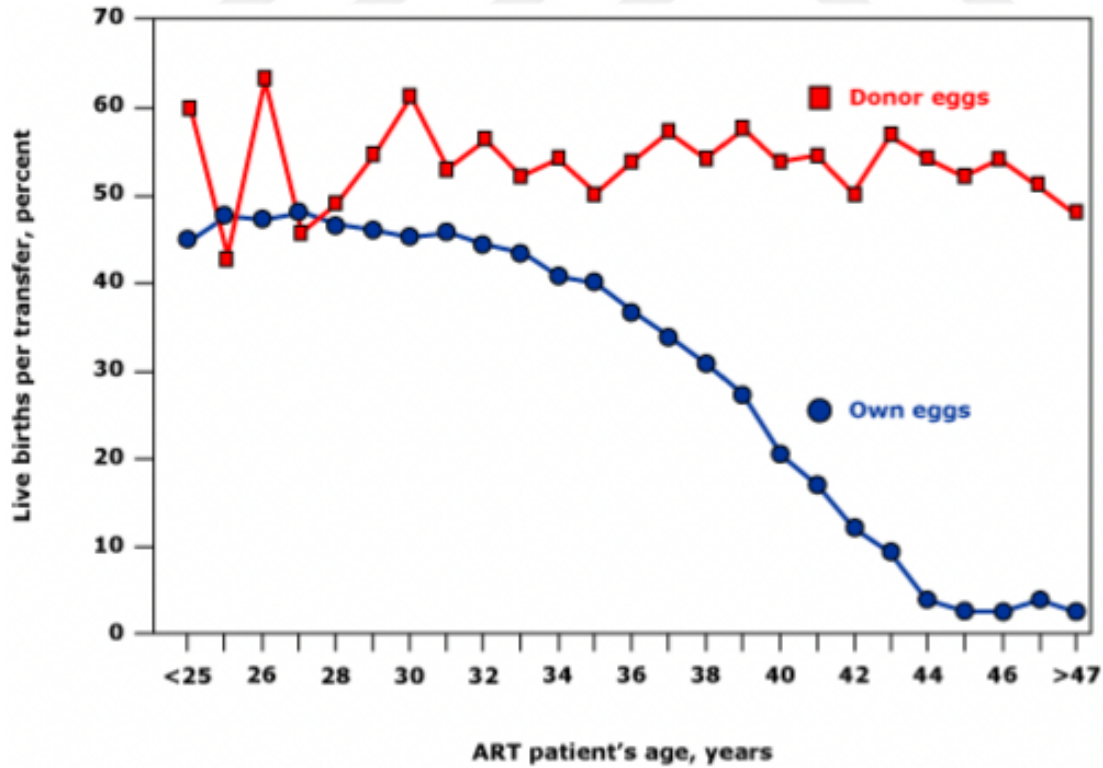
¶ Gravida, parite, önceki gebelik sonuçları

¶ Geçirilmiş cerrahi, medikal tedavi, ek hastalık ve kullanılan ilaçlar, alerjiler

¶ Koit sıklığı, kişisel yaşam düzeni, meslek, kontrasepsiyon kullanımı detaylıca incelenmeli, bilgiler not edilmelidir.

2.2.1. Kadında Değerlendirme

İnfertilite değerlendirmesinde kronolojik yaş önemlidir ancak daha önemli olan oosit yaşıdır. 30'lu yaşlarda oosit sayısı ve fertilite kapasitesi azalmaya başlar. 40'lı yaşlarda bu azalma hızlanır. Yaşlı kadınlarda gelişen embriyo sayısı daha az, implantasyon oranı daha düşüktür. Yaşlı kadınlarda genç donör oositleri ile yapılan yardımcı üreme teknikleri (YÜT, Assisted Reproductive Technology, ART) sonuçları incelendiğinde (şekil 1) donör yumurtaları kullanılırken başarı şansı düşmemektedir. Oosit kalitesi yaş ile etkilenirken endometrium ve uterus etkilenmemektedir (24-25). Erkeklerde yapılan değerlendirmelerde ise ileri yaşta sperm parametrelerinde değişiklik olmadığı görülmüştür (26).



Şekil 1: Donör oosit ile art uygulaması sonuçları

Başarılı doğum oranları oosit kalitesine bağlıdır. Genç kadından alınarak ART uygulanan oositlerde başarı oranı düşmemektedir. 40'lı yaşlarda olan kadınlarda genç oosit kullanılırsa başarı oranı 25 yaşı gibidir (27-28).

Menstruasyonun düzenli olması ovulasyonun normal olduğunu yansıtan parametrelerden biridir. Ovulatuvar disfonksiyon olan kadınlarda düzensiz menstruasyon görülür. Dismenore, disparoni ve vajinal muayenede fokal hassasiyet olması, kul-de-sac nodularitesi, şiddetli dismenore endometriozis gibi peritoneal patolojileri düşündürmelidir.

Sigara kullanımı kadınlarda fekunditede azalmaya yol açmaktadır (29). Erkeklerde de sperm parametrelerinde bozulmaya yol açmaktadır.

Geçirilmiş operasyon; özellikle ovaryan kistler nedeniyle yapılan operasyonlar over rezervinin azalmasına yol açabilir. Pelvik enfeksiyon, septik abortus, rüptüre apandisit ve ektopik gebelik gibi endikasyonlarla yapılan acil operasyonlar ve abdominal myomektomi gibi elektif operasyonlar tubal veya peritoneal yapıların bütünlüğünü bozabilir. Gebelik oluşması için gerekli olan anatomik yapının bozulması infertiliteye yol açar.

Menstrual düzen ve sperm kalitesi için çiftlerin yaşam şekli, çalışma düzenleri, egzersiz durumları sorgulanmalıdır. Ek hastalık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Fizik muayene detaylıca yapılmalıdır. Erkek için gerekli ise mutlaka üroloji kontrolü önerilmelidir. Kadında boy, kilo, bel çevresi ölçülmelidir. Bunlar insülin direnci olup olmaması ve anovulatuvar siklus hakkında bilgi verir. İkincil seks karakterleri; meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanma, vücut yapısı, boyun kalınlığı, örneğin turner sendromu hakkında bilgi verir.

Pelvik anatomi, iç ve dış genital yapılar muayene edilmeli, müllerian anomali araştırılmalıdır. Meme gelişimi ve galaktore varlığı, endokrinolojik patolojiler ve polikistik over sendromu (PCOS) açısından incelenmelidir.

Muayene ve ultrasonografi

Vajinal muayene sırasında Pap smear alınmalı, klamidyal enfeksiyon araştırılmalıdır. Klamidyal enfeksiyon olması erken gebelik kayıplarına yol açabilmektedir (30).

Ultrasonografi incelemesi muayeneye dahil edilmeli; uterusun büyüklüğü, miyometrium yapısı, kontür düzeni, endometrium kalınlığı ve yapısı incelenmelidir. Adneksiyal bölgelerin değerlendirilmesinde overin büyüklüğü, yapısı, ekojenitesi ve dopler ile kan akımı incelenmelidir (31-32).

2.2.1.1. Ek Tetkikler

Laboratuvar tetkikleri

Kadınlarda yapılacak kan tetkiklerinin en önemlisi; mensturasyon döneminde yapılan hormonal incelemelerdir. Kanda folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2) ve inhibin B hormonlarının bazal düzeyleri değerlendirilmektedir. Bu hormonların bazal seviyeleri bize hipotalamus-hipofiz-over aksının normal çalıştığını göstermektedir.

FSH ölçümünün, hastanın tedaviye vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili olduğu, over rezervini belirten parametrelerden olduğu ve gebelik elde etme oranlarıyla ilgili pozitif korele test olduğu kabul edilmektedir. (33). Serum bazal FSH değerinin 15 IU/ml'nin üzerinde olması ovülasyon indüksiyonuna cevabın kötü olacağını göstermektedir. Serum bazal E2 değerinin ise 40 ng/ml'nin altında olması istenmektedir. E2 değerinde yükselme olması oosit eldesin de zorluk olacağını göstermektedir.

Mensturasyon döneminde veya diğer zamanlarda bakılan; antimüllerian hormon (AMH) over rezervi hakkında bilgi verir. Hastada mutlaka hipotalamo-hipofizer aksı etkileyecek tiroid stimulan hormon (TSH) ve prolaktin (PRL) ayrıca tam kan sayımı ve rutin biyokimya parametrelerine de bakılmalıdır.

Histerosonografi (Salin İnfüzyon Sonografisi) (SİS)

Ultrason ile yapılan değerlendirme sonrasında uterin kavitede anatomik olarak düzensizlik olduğu düşünüldüğünde (endometrial polip, sineşi, submuköz myom) uygulanan anestezi gerektirmeyen noninvazif bir tanı yöntemidir. Mensturasyon sonrasında uterin kaviteye serum fizyolojik verilerek endometrial duvarların birbirinden ayrılıp kontrast oluşturması ve ultrason eşliğinde endometrial yüzeylerin incelenmesi işlemidir (34).

Histerosalpingografi (HSG)

İnfertilite tedavisinde en kolay uygulanabilen ilk basamak tedavi IUI'dır. Bu tedavinin uygulanabilmesi için, anatomik olarak uterus ve tubal yolağın açık olması gereklidir. Bu yolağın kontrolü en kolay HSG ile yapılmaktadır.

HSG anestezi gerektirmemesi ve ucuz olması nedeniyle laparoskopik kromotübasyon dan önce tercih edilmelidir (35). HSG çekiminin dezavantajları ise radyasyona maruziyet olması ve nadir de olsa enfeksiyon gelişme ihtimalidir. (36). Litotomi pozisyonunda x-ray görüntüleme masasına alınan hastaya servikal yolla uterin kaviteye kontrast madde verilir. Kontrast maddenin tubalar ve sonrasında peritoneal kaviteye ulaşacak miktarda verilmesi ile görüntüleme sağlanır (Şekil 2).

Şekil 2: Histerosalpingografi görüntülemesi



HSG çekiminde kullanılacak kontrast maddenin ne olacağı hala net değildir; suda ya da yağda çözünür olması arasındaki farklar ve üstünlükler tartışılmaktadır. Suda çözünen kontrast maddeler peritona dağılımı ve tubalara geçişi iyi ve akışkanlığı fazla olması nedeniyle kullanılabilir. Ancak suda eriyen maddeler daha sıvı olduğu için fazla miktar kullanmak gerekir ve batına yayıldığında ağrı oluşumu daha fazladır. Diğer taraftan yağda çözünen kontrast maddeler ile yapılan HSG sonrasında takip eden aylar içerisinde doğurganlığın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (37). Yağda çözünen maddelerin kullanımındaki kısıtlamalar ise; emboli riski ve granülomatöz reaksiyon olma ihtimalidir ancak bu durumlar çok nadirdir (38-39).

HSG çekimi hasta için bir tanı yöntemi olması yanında tedavi edici etkisi de olması sebebiyle ilk tercih edilecek yöntemlerden birisidir. HSG çekimi sonrasında kontrast

maddenin iyot içeriğine bağı tuba epitelinde olumlu etki, hızla verilen sıvının tubal kontraktiletiyi uyarması varsa mukus tıkaçları açması ve kıvrılma alanlarını düzeltmesi gibi olumlu etkileri bulunmaktadır (40).

Histeroskopi

Uterin kavitenin anatomik değerlendirilmesinde en iyi yöntem histeroskopidir. Kavite görölerek hem tanı hem de gerekirse operatif histeroskop kullanılarak tedavi uygulanabilir. Bu işlem anestezi altında yapılabildiği gibi, 3-4 mm çapındaki histeroskoplara kullanılarak poliklinik şartlarında bile uygulanabilir. Özellikle ART uygulanan çiftlerde implantasyon başarısızlıklarında ve tekrarlayan gebelik kayıplarında mutlaka histeroskopi yapmak gereklidir. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, yapılan bir çalışmada 115 hasta incelenmiş; histerosonografide 53 (46%) hasta normal saptanırken, yapılan histeroskopide bu hastaların 45'i normal 8'i patolojik bulunmuştur (41). Ayrıca 2 intrauterin adezyon hiç tanı almamıştır. Histeroskopi bu yönüyle altın standart tanı yöntemidir.

Histeroskopi işlemi sırasında daha ince kameralı aletler kullanılarak tubalara yönlendirilen falloskopi sayesinde tubal lümeninde incelenmesi mümkündür (42).

Laparoskopi

Laparoskopi infertilite tedavisi sırasında tubal patensi değerlendirmek ve gerekirse tedavi etmek için uygulanacak olan invazif bir yöntemdir. Laparoskopi sırasında vajinal yolla verilen metilen mavisinin tubalarda ilerleyişi, fimbrial uçlardan geçişi ve batına dağılımı gözle görülür. Anatomik olarak uterus ve overlerin değerlendirilmesi olası kistik yapıların veya endometriozis odaklarının da tespit edilmesi olasıdır. Pelvik yapının bütünlüğünün, yapışıklıkların ve anomalilerin de tanınmasını sağlar. Kamera ile görüntüleme, büyütme yapılarak görüldüğü için daha ince detaylar incelenebilir ve tedavi edilebilir.

2.2.1.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Over rezervi, overlerdeki büyümeyen veya istirahat halindeki primordial folikül popülasyonunu ifade eder. Dolayısıyla bu rezerv tahminen büyüyecek, gelişecek yani ovulasyona uğrayacak oositlerin reproduktif potansiyeli veya kalitesini belirlememizi sağlar

(43). Günümüzde sıklıkla over rezervi testleri kullanılmaktadır. Fakat bu testlerin oosit kalitesi, fertilite durumunu yansıtmaması olarak bakıldığında; ileri yaşta normal değerler genç yaşta anormal değerler olması durumunda prediktif değeri sınırlıdır. Bu testler biyokimyasal testler ve ultrason görüntülemeleri olarak sınıflanır (Tablo 2). Over rezerv testleri maalesef gebelik eldesi belirlemede yetersizdir (44). Bu testler oosit kalitesini değil, daha çok oosit sayısını göstermektedir (45).

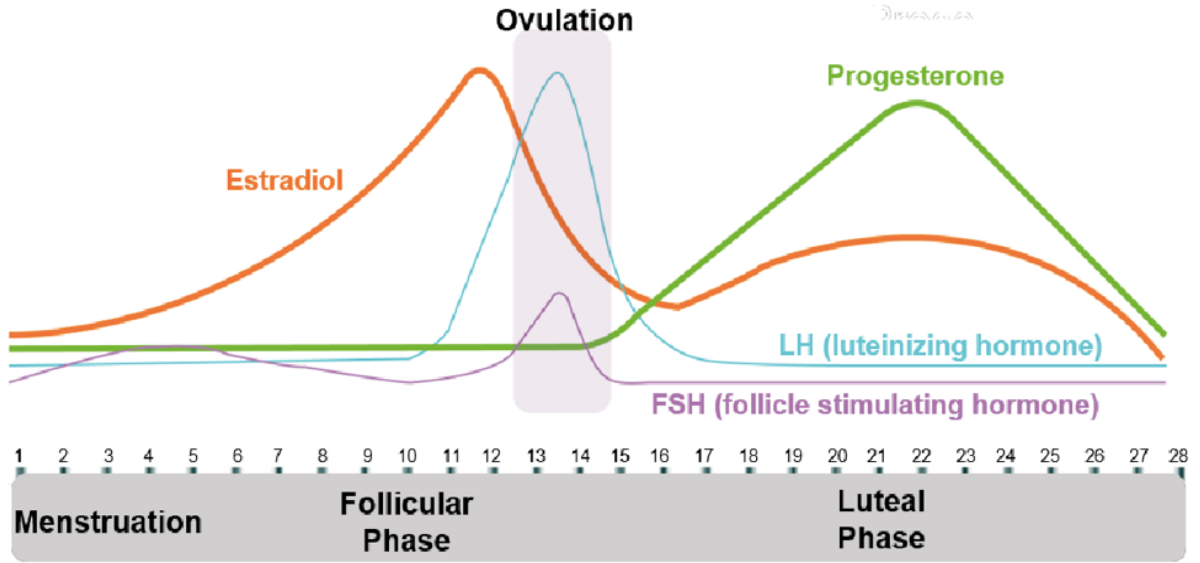
Tablo 2: Over rezerv tanımlama yöntemleri

Serum örnekleme yöntemi	Ultrason ile değerlendirme
Serum FSH	Over volümü
Serum E2	Over stroması kan akımı
Anti müllerian hormon (AMH)	Antral folikül sayısı (AFS)
Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) analogu Stimulasyon Testi (GAST)	
Klomifen Sitrat Challenge Testi (CCCT)	
Ekzojen folikül stimulan hormon rezerv testi (EFORT)	

Serum Bazal FSH Ölçümü

Kadınlarda reproduktif zamanda, erken foliküler faz yani menstruasyonun 3. günü serumda bakılır. Menstruasyon döneminde hormonlar belirli seyirde dalgalanmalar gösterir (Şekil 3), kontrol edildiği gün önemlidir. Orta ve ileri yaşta daha güvenilir sonuç alınır. FSH değeri 35-39 yaş arasında 5.7 IU/L, 45-49 yaşlarda 14.3 IU/L olmak üzere yaş ilerledikçe fizyolojik olarak yükselir. Genç yaşta ise FSH seviyesi 8 IU/L veya daha fazla olması, uyarılara over yanıtının yetersiz olacağını öngörmemizi sağlar. Bu değer üzerindeki her bir birim artış %7 oranında spontan gebelik ihtimalinde azalmaya yol açar (46). Yükselen FSH değeri yaşlanmanın göstergesidir ve over rezervi hakkında pratik bilgi veren bir belirteçtir (47). FSH değerlerindeki dalgalanmalar belirli aralıklarda değerlendirilir, değeri 10 UI/L üzerinde görmek anlamlıdır, kötü over rezervini yansıtır (48).

Şekil 3: Menstrual siklus



Serum Bazal E2 Ölçümü

Menstrual dönemde bakılan bir diğer hormon östrojendir. Erken foliküler fazda FSH ile birlikte bakılır. Bazal E2 değeri antral folikül sayısından ziyade oluşmuş foliküllerin büyümesi hakkında bilgi verir (49). Serumda ölçülen E2 seviyesi 45 pg/ml altında olması gerekir. 80 pg/ml üzerinde olması; antral foliküllerin büyümesinin yetersiz ve stimülasyona cevabının kötü olacağını gösterir.

Serum İnhibin B ölçümü

Foliküler fazda salgılanan bir diğer over kaynaklı hormon olan İnhibin B küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Her siklusta farklı sayıda antral folikül oluşur ve her siklusta farklı boyutta antral foliküller gelişir. Bu sebeple İnhibin B düzeyi over rezervi göstermede güvenilir değildir. Over volüm azalmasına paralel olarak İnhibin B seviyesi de azalmaktadır ancak sensitif değildir.

Anti-Müllerian Hormon (AMH)

Müllerian inhibitör faktör glikoprotein yapıda bir hormondur. Erkek fetüste sertoli hücrelerinden salgılan bu hormon müllerian kanalın gerilemesini sağlar ve cinsiyet erkek yönünde gelişir. Kadında ise overdeki pre-antral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınır (50). Antral foliküller over dokusunun genç ve üretken olduğunu gösteren en önemli yapıdır. AMH'nın kan seviyesi menstrual döngüden etkilenmediğinden herhangi bir dönemde bakılabilir (51).

AMH değerleri ise; laboratuvaradan laboratuvara değişmektedir. Referans değerler yaklaşık benzerdir. 0.5 ng/ml'nin altı ileri derecede azalmış over rezervini ve indüksiyona kötü yanıt alınacağını gösterir. 0.5-1.0 ng/ml arası sınırlı over rezervini ifade eder. 1.0-3.5 ng/ml arası ise normal over rezervini ifade ederken, 3.5 ng/ml üzerinde olması indüksiyona aşırı yanıt alınacağını ifade eder (52).

GnRH-Analoğu Stimulasyon Testi (GAST)

GnRH analoğu uygulanmadan önce siklusun 2. günü ve uygulandıktan sonra siklusun 3. gününde hormonal değişiklikler olur. Yükselen FSH ve LH tetiklemesi ile E2 değerinin yükselmesi beklenir. Yükselme, 180 pg/ml'nin altında ise over rezervi azalmış demektir. Testin yapılmasının zor olması ve kullanılan ilaçların maliyeti sebebiyle tercih edilen bir test değildir (53).

Klomifen Sitrat Challenge Testi (CCCT)

Bazal FSH ölçümünü daha duyarlı hale getirmek için uygulanan bir testtir. Menstruasyon döneminde 5. ve 9. günler arasında; 100 mg CC günlük kullanılır. Menstruasyon 3. Ve 10. günde FSH değeri ölçülür. 12 IU/L den yüksek değer saptanması over rezervinin kötü olduğu bilgisini verir. Normal over rezervi olması durumunda artan E2 ve inhibin düzeyleri FSH supresyonu oluşturur. Test için olumlu ve olumsuz fikir beyan eden çalışmalar mevcuttur (54-55).

Ekzojen folikül stimulan hormon rezerv testi (EFORT)

Menstrual döngüde 3. gün FSH ve E2 değerleri bakıldıktan sonra hormonal değişime bakmak için dışardan 300 IU FSH verilir. 2 gün sonra kanda E2 bakılır. E2 değerindeki artışın %20 üzerinde olması over rezervinin iyi olduğunu destekler.

Ultrason ile değerlendirme

Ultrason ile değerlendirme yapılırken over volümü ve over stroması kan akımı bakılır. Ayrıca her iki overde bulunan 2 ila 10 mm arasında çapa sahip foliküller sayılır ve bu foliküllerin toplamına bazal antral folikül sayısı (AFS) denir. AFS over rezervini belirlemede değerli bilgi verir (56). AFS 4'den az olan hastaların over rezervi çok azalmış, indüksiyona yanıt başarısızdır. 4-10 arası AFS olan hastalar indüksiyona normal yanıt verir. AFS kronolojik yaş ile birliktelik gösterir; yaş ilerledikçe sayı azalır, kalite düşer. Stromadaki kan akımının normal olması ve over volümünün 3 cm³ üzerinde olması rezervin normal olduğunu destekler.

2.2.2. Erkek faktörü ve sperm analizi

Kadında infertilite araştırılması için uzun süren birçok tetkik ve muayene gerektirmektedir. Erkekte ise bu işlemler daha kısa ve kolaydır. Bu nedenle infertil çift araştırmasında öncelik erkek faktörün kontrolüdür. İnfertilite nedenlerine bakıldığında; %20 oranında erkek kaynaklı olup bunun dışında %40 oranında da erkek faktör eşlik etmektedir (57-58).

Erkek muayenesi testis değerlendirilmesi, üretra açıklığının konumu ve kontrolünü içermelidir. Spermioqram normal ise muayene yeterlidir. Ancak eksiklik var ise üroloji hekimi kontrolü önerilmelidir. Erkek infertilitesinde etiyolojik faktörlere bakıldığında; pretestiküler, testiküler ve posttestiküler olarak sınıflanabilir (Tablo-3).

Tablo 3: Erkek infertilitesi etiyolojisi.

Pretestiküler	Testiküler	Posttestiküler
Hipogonodotropik hipogonadizm	Y kromozomu delesyonları	Epididimal obstrüktif bozukluk
Eretil disfonksiyon	Klinefelter sendromu	Epididimal asthenozoospermi
Ejakulatör kusur	İmmotil silia sendromu	Aksesuar bez enfeksiyonu
	Kriptorşidizm	Vazektomi
	Orşit, torsiyon, varikosel	
	İdiopatik	

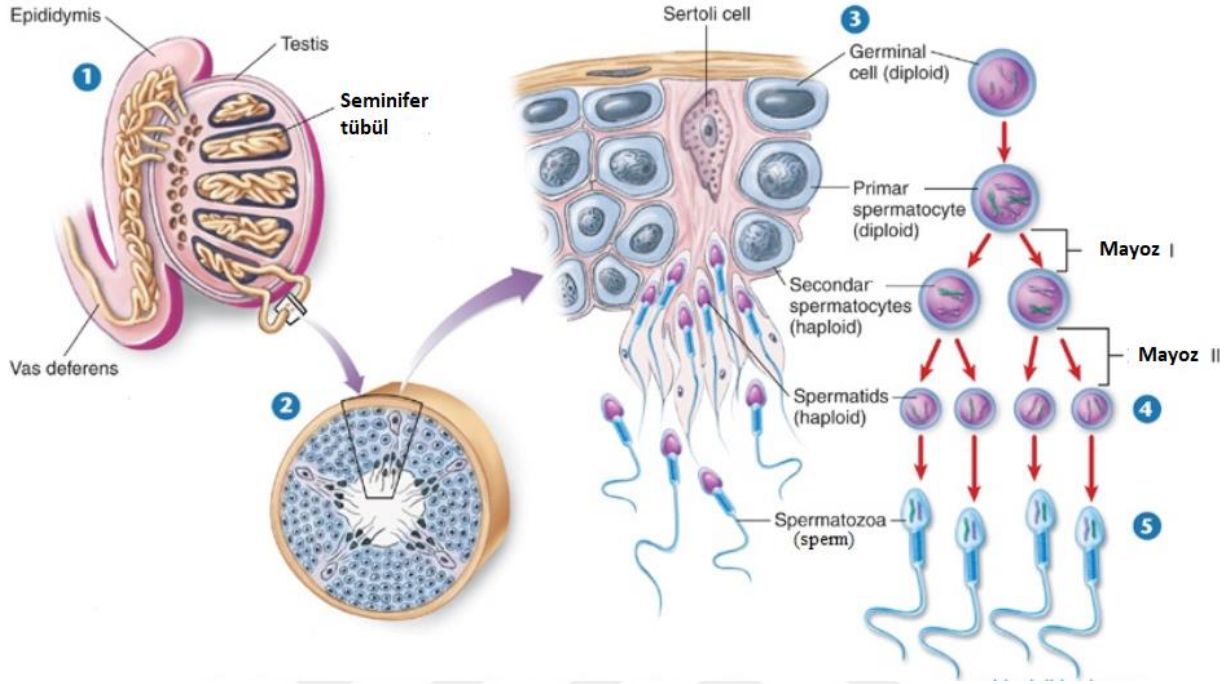
Erkek faktör değerlendirilirken; çocukluk çağı hastalıkları, geçirilmiş cerrahi operasyonlar, ilaç kullanımı, alerji öyküsü, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, cinsel ilişki sıklığı, önceki fertilitate öyküsü, mesleki durumu, sigara alkol kullanımı durumları sorgulanmalıdır. Anamnez sonrası fizik muayenede; vücut duruşu, kılların dağılımı testis boyutu, meme gelişimi gibi sekonder seks karakterleri bakılmalıdır. Testis palpe edilerek, vasa ve epididimis sertliği muayene edilmelidir. Rektal tuşe ile prostat muayenesi de yapılmalıdır (59).

Sperm Analizi

Testislerde meydana gelen yardımcı bezlerin salgılarıyla ve spermatozoon (sperm) ile birleştirilen sıvının bütününe semen denir. Spermatogenez ise; erkekte germ hücre serisinin başlangıcı, spermatogonyumdan sperm oluşuncaya kadar geçen olayların toplamıdır.

Spermatogonyumlar; puberteye kadar inaktif olarak beklemektedirler. Pubertenin başlangıcıyla birlikte, hipotalamustan salgılanan GnRH ile hipofiz ön lobundan salınan FSH ve LH sayesinde çoğalmaya başlarlar (Şekil 4).

Şekil 4: Spermatozoon oluşumu.



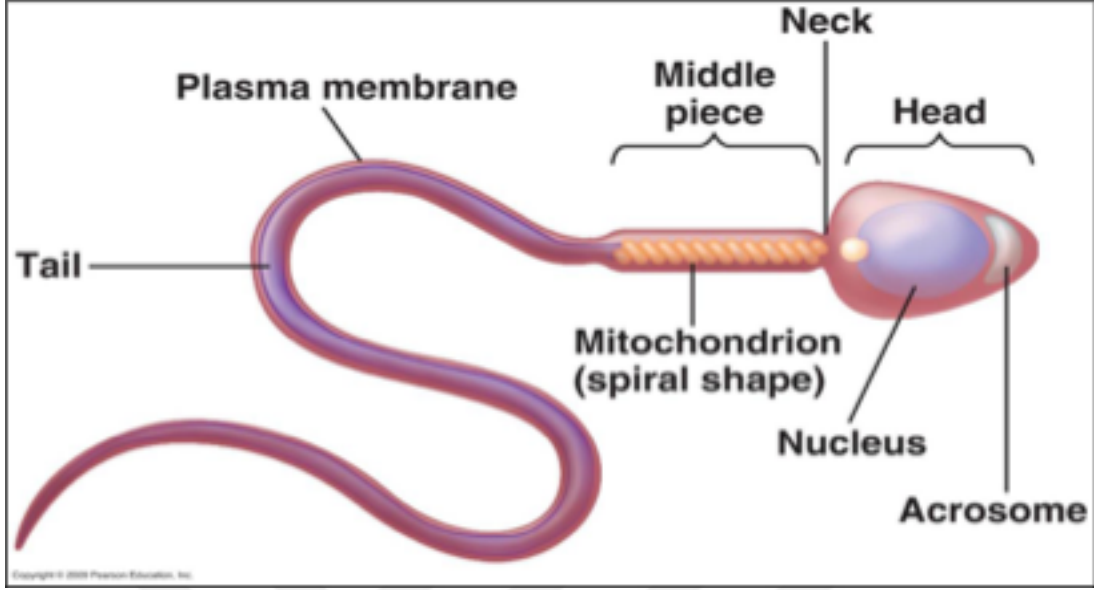
Erkek fertilizasyon durumu araştırılması semen incelemesi ile başlar. İnceleme için gereken standardizasyon Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilk kez 1980’de başlanarak 1987, 1992 ve 2002’de “İnsan semeni ve insan semeni servikal mukus etkileşimlerinin incelenmesi” şeklinde yayınlanmıştır. 2010 yılında tekrar güncellenerek son halini almıştır. Son haliyle örnek incelemesi şu şekilde yapılmaktadır:

İlk 5 dk. likefiye olması için inkübatör (37°C) de bekleme zamanı

60 dk. içerisinde volüm, pH, likefaksiyon ve mikroskop altında motilite, morfoloji ve konsantrasyon değerlendirilmesi sonrasında santrifüje edilmesi gerekmektedir.

Analiz için örnek alımı, laboratuvar yakınında özel bir odada 2-7 günlük cinsel perhiz (abstinens) sonrası mastürbasyonla oda sıcaklığında yapılmalıdır (60). Koitus interruptus semen kaybına yol açacağı için önerilmemektedir. İncelemenin en önemli aşaması mikroskopik incelemedir. Bu aşamada sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı, aglütinasyon varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir (61) (Şekil 5).

Şekil 5: Normal sperm hücresi



Semen analizi yapıldıktan sonra raporlanma aşamasında referans değerler kullanılır. DSÖ 12 ay içinde gebelik oluşturan farklı ülkelerden fertil erkeklerin sperm analizini referans olarak %5'lik dilimdeki değerleri alt sınır olarak yayınlamıştır (62) (Tablo 4). Normal referans değerleri fertilizasyon için minimum değerler değildir. Semen analizi anormal fertil erkek mevcutken, semen analizi normal infertil erkeklerde mevcuttur.

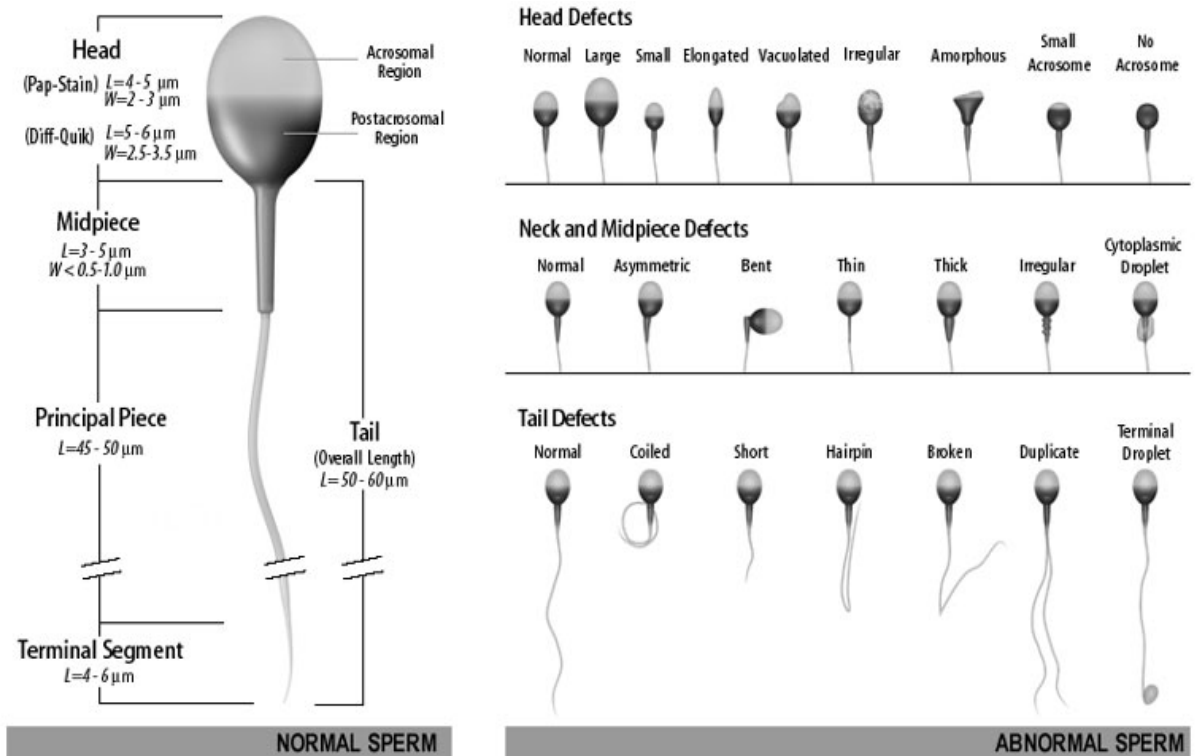
Tablo 4: DSÖ Spermogram referans değerleri

Parametreler	Değer
Semen hacmi (ml)	1.5 ml
Ph	7.2-7.8
Likefaksiyon	≥ 60 dk.
Vitalite (canlı spermler %)	%58
Toplam sperm ($\times 10^6$ /ejakulat)	39
Sperm sayısı / ml ($\times 10^6$ /ml)	≥ 15
Sperm morfoloji (normal form %)	≥ %4
Total (progresif+nonprogresif) hareketlilik	≥ %40

Progresif motilite	$\geq \%32$
Peroksidaz pozitif lökositler (10^6 /ml)	< 1.0
İmmunobead test (bağlanan hareketli sperm %)	$< \%50$
Seminal çinko (μmol /ejakülat)	≥ 2.4
Seminal fruktoz (μmol /ejakülat)	≥ 13
Seminal nötral glikozidaz (μU /ejakülat)	≥ 20
Mikst aglütinasyon testi (MAR)	$< \%50$

Semen analizi değerlendirilirken değerlere özel tanımlamalar geliştirilmiştir. Sperm morfolojisi hakkında bilgi veren bu tanımlamaların temeli 1951 yılına kadar uzanır. 1999 yılında DSÖ tarafından tanımlanan Titiz Tygerberg kriterleri, Kruger ve ark. tarafından önerilmiştir (63). Öncesinde gevşek değerlendirme olarak bilinen kriterler Strict(sıkı) kriterleri olarak yenilenmiş, morfoloji değerlendirilmesinin testlerde önemli bir parametre olarak yerini almıştır. (Şekil 6). Morfoloji ve diğer parametreler birlikte değerlendirilerek belirli tanımlar geliştirilmiştir. Bu tanımlamalar hasta hakkında karar vermeyi ve bilgi paylaşımını kolaylaştırmaktadır. (Tablo 5).

Şekil 6: Normal ve anormal sperm morfolojisi



Tablo 5: Sperm analizi sonuç terminolojisi

Normozoospermi	Tüm parametreler normal
Oligozoospermi	Sperm sayısının azalması
Astenozoospermi	Azalmış motilite
Teratozoospermi	Anormal morfoloji yüzdesinin artması
Oligoastenoteratozoospermi	Tüm değerler alt sınırdadır
Azoospermi	Semende sperm olmaması
Aspermi	Ejekülatın olmaması
Lökositospermi	Lökosit sayısının artması
Nekrozospermi	Nonmotil veya nonviable sperm
Hemospermi (hematospermi)	Ejakülatta eritrosit bulunması
Kriptozoospermi	Taze preparatlarda sperm olmamasına rağmen santrifüj sonrası izlenmesi

Normal sperm morfoloji oranı %4 ve altındaysa fertilite başarısı oldukça azalır. Yapılan çalışmalar Strict kriterlerinin İn vitro fertilizasyon (IVF) başarısını göstermedeki gücünü onaylamıştır. Ayrıca morfoloji oranının %0-4 olduğu ciddi teratozoospermide IVF tedavisinde intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için bir endikasyon oluşturabileceği düşünülmektedir (64).

Erkek faktörü değerlendirilirken birden çok spermiogram değerlendirilmelidir. Spermatogenez ortalama 75 günde tamamlanmaktadır. Yapılacak testler bu süre ile orantılı olarak tekrarı en erken 3 ay sonra yapılmalıdır (65-66).

Sperm Analiz Yöntemleri

Klasik semen analizi yöntemi yanına birçok yöntem eklenmiş ve teknoloji sayesinde gelişmeler sağlanmıştır. Standardizasyon için klasik yönteme bilgisayar dahil edilerek, klasik yöntemle sayılamayacak kuyruk vuruşu, ileri doğrusal hareket yüzdesi gibi parametreler değerlendirilmeye eklenmiştir. Günümüzde ileri merkezlerde bilgisayarlı sistemler kullanılmakla birlikte; pahalı olması, kalibrasyon gerektirmesi gibi sebeplerle pratik kullanımda hala yaygın değildir.

Spermatogenez aşamasında sperm üzerindeki antijenlere karşı antisperm antikorlar (ASA) oluşabilir. Normalde kan testis bariyeri antijenlerin kan veya lenf sıvısı ile karşılaşmasını önler, fertilite bu durumdan etkilenmez. Ancak bariyerin bozulduğu travma, cerrahi, duktal obstrüksiyon gibi durumlarda antikor seviyesi artmaktadır. Antisperm antikor testi yapılarak aglütine olacak veya antikora bağlanacak spermier tespit edilir. Yüzdesi kontrol edilir (67). Tespit için kullanılacak iki yöntem bulunmaktadır. Bunlar; Miksed Antiglobulin Reaksiyon testi (MAR test) ve İmmunobead testidir (IBT test). DSÖ'nün önerdiği alt değer sperme yapışık partikül yüzdesinin %50 olmasıdır. Bu değer üzerinde olan örneklerde muhtemel bir immünolojik faktör araştırılmasının yapılması gerekmektedir.

Dünya çapında birçok alt grup test ile sperm değerlendirilmesi yapılmaktadır ancak bunların birkaçı rutin kullanımdadır.

Akrozom reaksiyonu tayini: Akrozom reaksiyonu; sperm üzerinde, akrozomal bölgede bulunan; akrozin ve hyalüronidaz enzimlerinin oosit ile sperm temas ettiğinde ortaya salınmasıdır. Bu reaksiyonu takiben sperm zona pellusidaya bağlanır ve deler. Oositte değişiklikler başlar ve başka sperm girişi önlenmiş olur. Spermin proteolitik kapasitesinin ölçülmesi in vitro bakılabilir (68). Fertilizasyon için önemli bir belirteçtir.

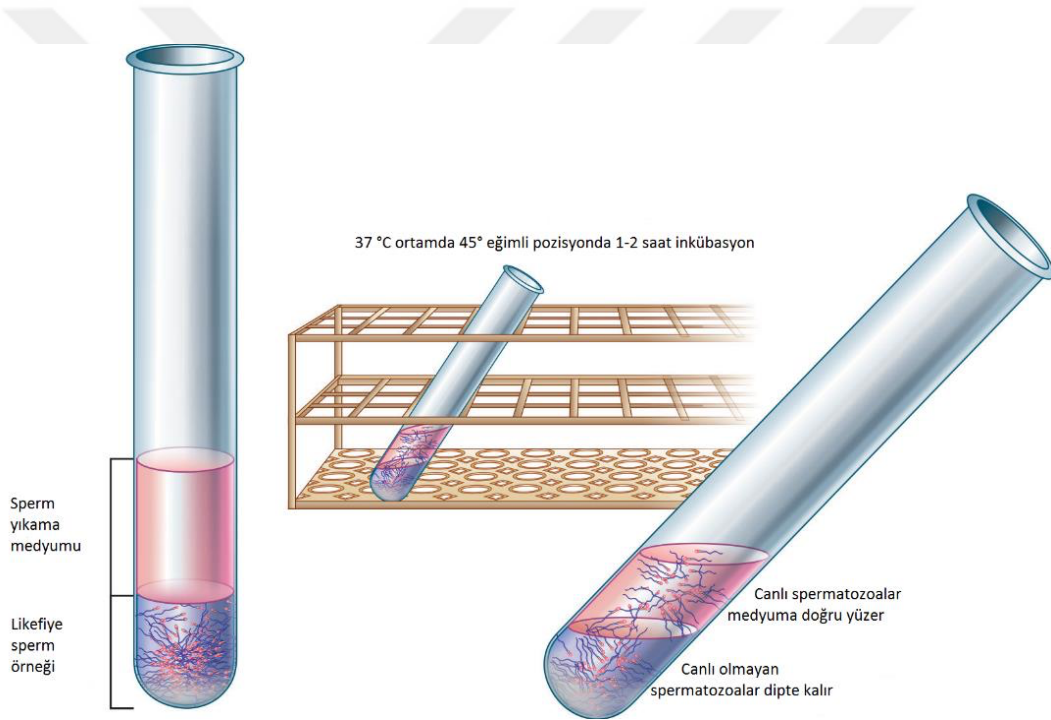
Semen hazırlama işlemleri laboratuvar ortamında, fertilizasyon için gerekli olan semenin servikal sıvıdan geçerken ayrılması gereken maddeleri ayırmak için yapılmaktadır. Semen doğal durumda servikal mukus içerisinden geçerken filtre edilerek geçmektedir. Hareketli sperm geçişine izin veren bu olay sperm kapasitasyonudur. Sperm bu aşamadan geçerek dölleme yeteneğini elde etmiş olur. Sperm hazırlama teknikleri ile bu olay taklit edilmeye çalışılmaktadır. Bu işlem sırasında:

- ¶ Serbest oksijen radikalleri, lökositler
- ¶ Sitokinler, lenfokinler
- ¶ Antijenik proteinler, immatür germ hücreleri
- ¶ Yuvarlak hücreler, normatif sperm

gibi maddeler semenden uzaklaştırılır (69). Semen içerisindeki sperm ART için kullanılmak üzere 1 saat içinde ayrıştırılmalıdır. Semen içindeki hücreler ve enzimler bu süre sonrasında sperm hücrelerine zarar vermeye başlar. Ayrıştırma için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Swim up: Semen içindeki hareketli spermleri seçmek için; seminal sıvı kültür medyumuna içine, tüp 45 derece açı ile yerleştirilir. Spermier yüzme yetilerine göre seçilirler. Bu yaklaşım yüzdürme tekniğı olarak da bilinir (70). Yıkama tekniğıne göre daha az sperm elde edilse de hareketli spermier seçildiğı için motilite oranı düşük durumlarda değerli bir yöntemdir (Şekil 7).

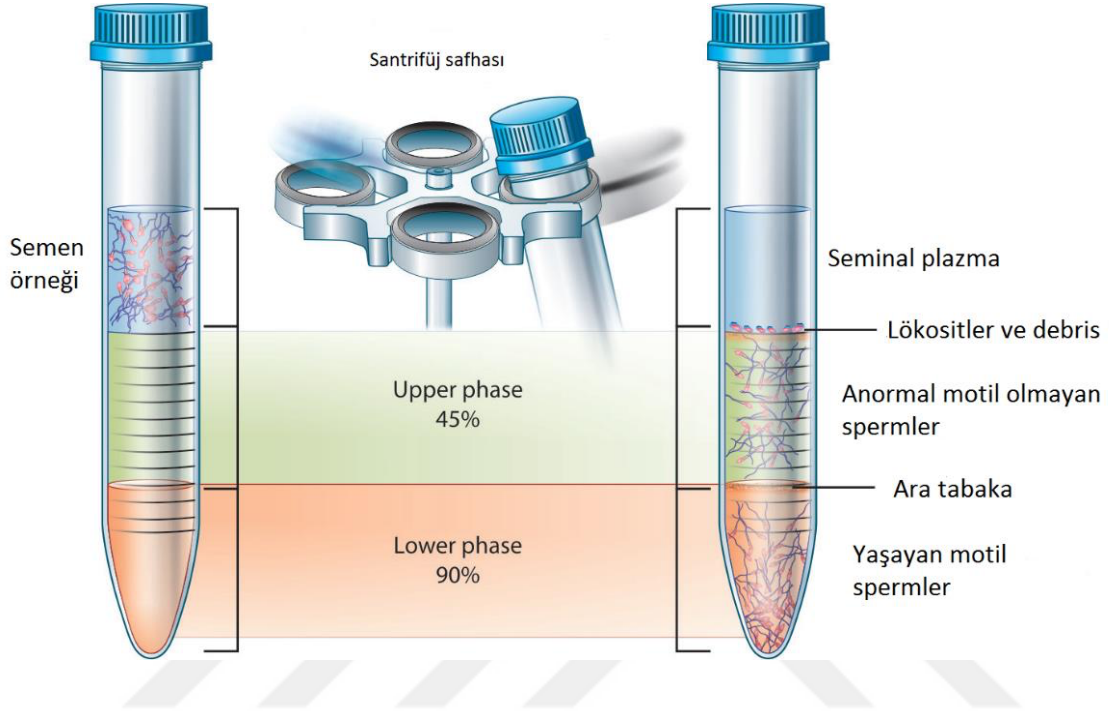
Şekil 7: Swim up yöntemi



İkili gradient: Yüzdürme tekniğıne göre standardize edilmesi daha kolay olan gradient yöntemi; sperm hücrelerinin diğier hücre tiplerinden ve hücre artıklarından ayırt edilebilmesini sağlar. IVF ve ICSI için sperm eldesi amacıyla bu teknik kullanılabilir (71). Bu yöntem dansite gradyanlarına göre, seminal plazmanın santrifüj edilmesi ile çalışır. Dansite gradyanı santrifüj edilmesi ile sperm hücreleri hücre artıklarından, lökositlerden, germ dışı hücrelerden ve dejeneratif germ hücrelerinden arınmış olurlar. Yüksek derecede hareketli

spermilerin elde edilmesini sağlayan bu yöntem için geliştirilmiş birçok hazır preparat bulunmaktadır (Şekil 8).

Şekil 8: Gradient yöntemi



2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertil çiftler değerlendirildiklerinde etyoloji olarak; erkek ve kadın kaynaklı veya her iki bireye bağlı sorunlar saptanır. Bu sorunları detaylı olarak değerlendirmek için sistematik olarak sınıflamak ve sırası ile kontrol etmek gerekir.

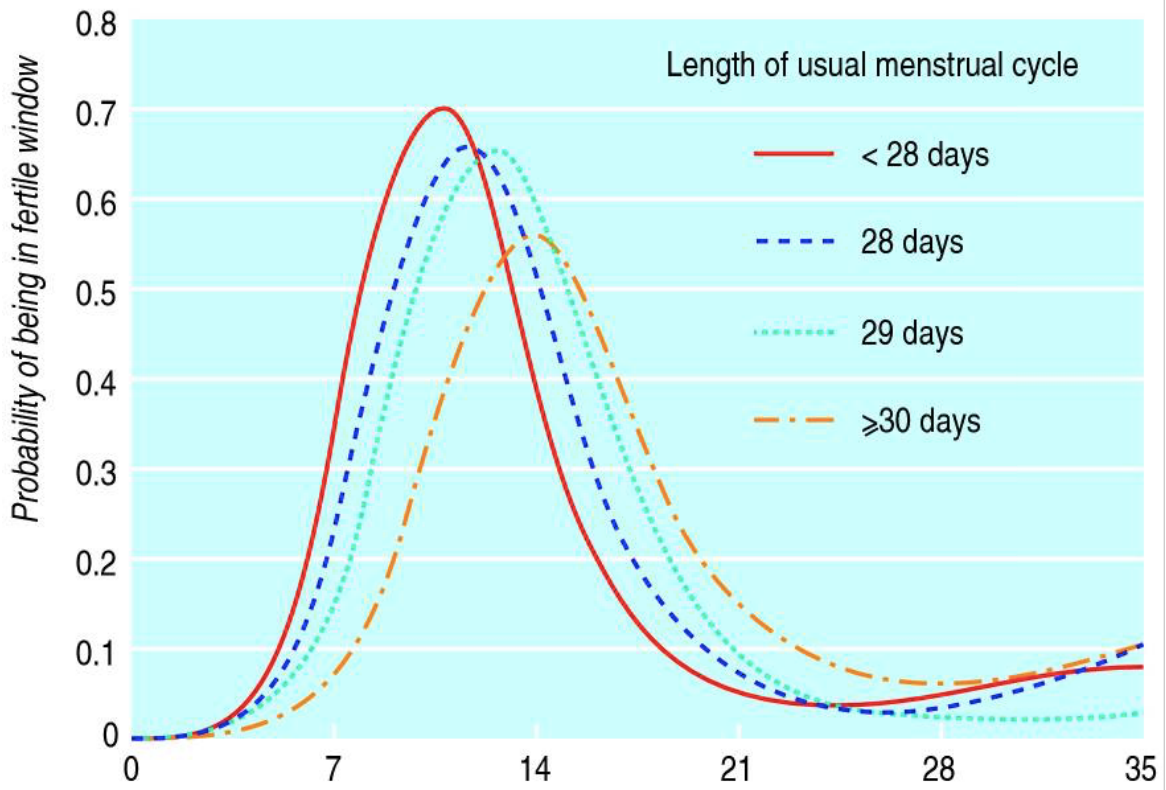
2.3.1 Kadına Ait Nedenler

2.3.1.1. Ovulatuvar Patolojiler

Ovulasyon normal sağlıklı bir kadında 28 günlük periyot içerisinde bir defa olan, düzenli olarak tekrarlayan, overden yumurta oluşumunu belirten tanımdır. Kadın infertilitesinin %40'a yakın bir kısmı ovulatuvar bozukluklardan kaynaklanır (72-73). Reprodüktif çağıdaki kadınlarda; normal menstrual siklus ortalaması 27 ve 29 gün arasında

değişmekle birlikte, menstrual siklusun normal süresi 21 ile 35 gün arasında değişir (74-75). Ovulasyonun hiç olmaması anovülasyon, düzensiz ya da seyrek olmasına oligo-ovülasyon denir. Toplumda menstrual düzensizlik oranı yaklaşık %18 civarındadır (76). Düzenli menstrasyon olması ovulasyonun güçlü bir göstergesidir, infertil hastalarda bu durumun tespiti önemlidir. Ovulatuvar siklusları tespit etmek için çeşitli yöntemler kullanılır. Ovülasyonu saptamanın önemi ise fertil pencere dönemini yakalamaktır. Fertil pencere: ovülasyonla biten 6 günlük süredir. Bu süre gebelik ihtimalinin en yüksek olduğu zamandır. Menstrual periyot zamanına göre bu günler değişim göstermektedir (Şekil 9) (76).

Şekil 9: Menstrual döneme göre; Fertil pencere zamanı



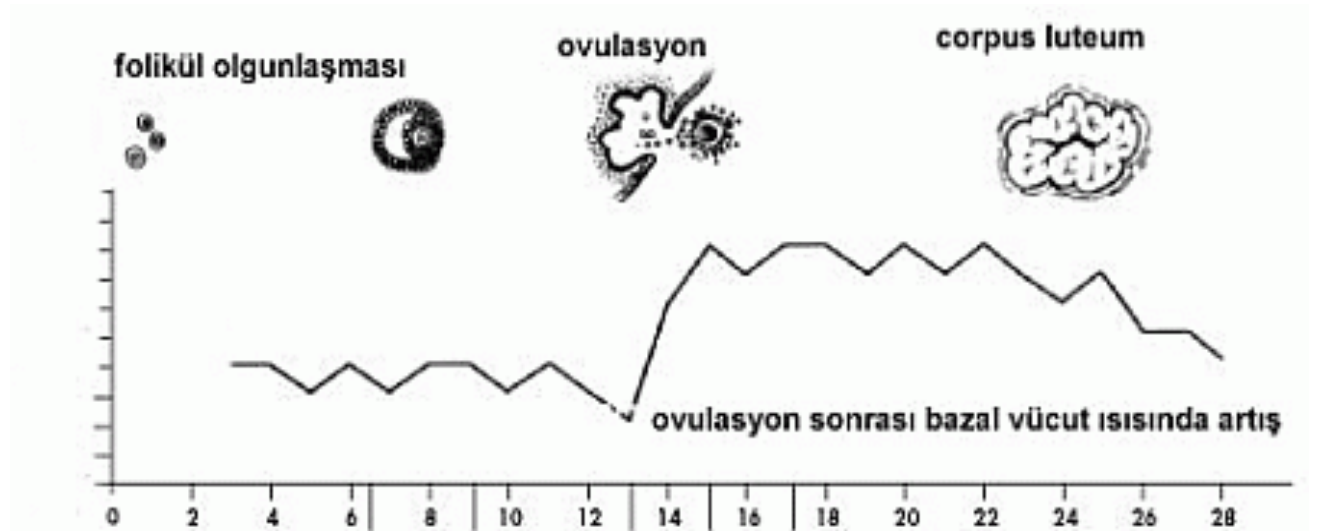
Menstrual öykü

21-35 günde bir düzenli menstrual siklus olması ve adet öncesinde; mola (göğüslerde şişkinlik, hassasiyet), dismenore, karında gerginlik, ruhsal durum değişiklikleri olması, servikal mukusun artışı gibi premenstrual ve menstrual semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir (77).

Bazal vücut ısısı

Bazal vücut ısısı ölçümü ucuz ve kolay uygulanır bir yöntemdir. Vücut ısısı; sabah her gün aynı saatte ve yataktan kalkmadan ölçülmelidir. Ovulasyon sonrası oluşan korpus luteumdan salgılanan progesteron, hipotalamusta uyarılara neden olarak vücut ısısında yaklaşık 0,3-0,4 °C artışa neden olmaktadır. Menstrual siklus içinde bifazik durum söz konusudur. Isı da değişim olmuyorsa anovulasyon düşünülür. Bu artış takip edilerek seri ölçümler ile ovulasyon zamanı tespit edilebilir (Şekil 10) (78).

Şekil 10: Ovulasyon döneminde bazal vücut ısısı değişimi



Serum Progesteron ölçümü

Ovulasyonun indirek bulgusu olan midluteal fazda progesteron ölçümü, ideal 28 günlük menstrual periyotta yaklaşık 21 ile 23 günlerde yapılır. Ölçümde serum progesteron seviyesi; 3 ng/ml (10 nmol/l) üzerinde olması ovulasyon olduğunu gösteren kuvvetli bir delildir (72). Siklus günü düzensiz olan kadınlarda haftalık tetkik bakmak gerekir.

Üriner LH atılımı

Menstrual dönemde LH pikinden 2 saat sonra LH idrar ile atılır. Ticari amaçlı üretilen pratik tek kullanımlık kitler ile ovulasyondan yaklaşık 48 saat önce yükselen LH seviyesini ölçmek; fertil pencereyi yakalamak için kullanılır. Testin güvenilirliği net olmaması ve yanlış pozitif sonuçları olması sebebiyle rutin kullanım testi değildir. LH yükselme süreci 12 saatten az sürmektedir bu sebeple testin günde 2 defa yapılması gerekir (79-80).

Endometrial biyopsi

Endometrial biyopsi invazif bir girişim olduğu için, kronik anovülasyonu olan hastalarda özel tedavi gerektiren endometrial hiperplazinin saptanmasında kullanılır. Kronik endometrit düşünülen az sayıda hasta için uygulanacak bir yöntemdir. Menstrual kanamadan 2-3 gün önce örnekleme yapmak uygundur. İnfertilite tedavisi planında ovulasyon tespiti için kullanılması uygun değildir. Bunun için daha basit yöntemler tercih edilmelidir. Endometrial biyopsi endometrium ile ilgili patoloji düşünülüyorsa tercih edilmelidir (81).

Seri transvajinal ultrasonografi (TV-USG)

Seri transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ölçümlerine menstrual periyotun 3. günü başlanır. Foliküllerin boyutu, sayısı ve görünümü değerlendirilir. Her iki over dokusunda görülen antral foliküllerin boyutu yaklaşık 21-23 mm olana kadar takip edilir. Seri TV-USG görüntülemesinde folikül boyutu küçülüp, douglasta bir miktar sıvı izlendiğinde ovulasyon olduğu kabul edilir. Foliküller spontan sikluslarda 17-19 mm, indüklenen sikluslarda 19-25 mm boyutuna ulaştığında preovulatuardır (82). Seri TV-USG yapılırken, LH kiti ile ölçüm yapmak; lütenize olmuş ancak rüptüre olmamış foliküllerin olduğu ovulatuvar siklusları tanımamızı sağlar.

Kullanılan bu yöntemlerin tamamı folikülleri sayısal olarak değerlendirir. Ovulasyonun olup olmadığı hakkında bilgi verir. Ancak ovule olan folikülün kalitesi hakkında bilgi vermez. Birçok yöntemle tanısını koymaya çalıştığımız anovulasyon durumunun nedenleri şu şekildedir (tablo 6).

Tablo 6: Anovulasyon nedenleri

Primer Hipotalamus-Hipofiz aks bozukluğu
Sheehan Sendromu
Kallmann sendromu
Boş Sella Sendromu
Tümör, hipofiz adenomu, travma, radyasyon
Stres, aşırı egzersiz, yeme bozukluğu
Otoimmün hastalıklar, Lenfositik hipofizit, Hiperprolaktinemi
İdiopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm
Menarş, perimenopozal dönem ve laktasyon dönemi

Hipofiz dışı diğer nedenler
Polikistik over sendromu
Kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları
Cushing Sendromu, Turner Sendromu
Androjen İnsensitivite Sendromu
Konjenital adrenal hiperplazi
Hipertiroidizm, hipotiroidizm
Oral kontraseptif kullanımı
Antidepresan, antipsikotik kullanımı
Kortikosteroid, progesteron kullanımı
Kemoterapötik tedavi

Anovülasyon için bu nedenler, DSÖ tarafından endokrinolojik sebeplerine göre sınıflara ayrılmıştır. Bu sınıflama içinde üç ana grup dışında hiperprolaktinemiği ayrı bir başlık olarak ele almışlardır. Sınıflamanın amacı hastalara tedavi aşamasında kolaylık sağlamaktır (Tablo 7).

Tablo 7: Anovülasyon Dünya Sağlık Örgütü klasifikasyonu

DSÖ Grup 1: Hipogonadotropik Hipogonadizm (Hipotalamik Amenore)

Hipotalamustan salgılanan GnRH seviyesinde azalma veya hipofiz bezinin GnRH'a yanıtında azalma olmasıyla karakterizedir. Anovulatuvar olguların %5-10'unu oluşturur. Aşırı egzersiz, yeme bozukluğu, stres gibi fonksiyonel hipotalamik bozukluklar, Kallmann sendromu veya hipofiz tümörü sebeplidir. Bu grupta tedavi için ekzojen GnRH kullanılır. Fizyolojik tarzda pulsatil olarak Gonadotropin salgısı uyarılması sağlanır.

DSÖ Grup 2: Normogonadotropik Normogonadik Anovülasyon

Serum Gonadotropin seviyeleri normal olan bu grupta vücut kitle indeksinin (VKİ) artmış olduğu dikkat çeker. Grubun çoğunluğunu polikistik over sendromlu (PCOS) hastalar oluşturur. Anovulatuvar olguların %70-85'ini oluşturan bu grupta ilk öneri diyet ve kilo verme şeklindedir. Östrojen üretimi vardır, FSH düzeyi normal-düşük sınırlardadır, amenore ya da oligomenore olabilir, menstrual bozuklukları vardır (83). Siklusları anovulatuvar, luteal faz yetmezliği izlenir, prolaktin düzeyleri normaldir (84). PCOS'nin etyopatogenezi net olarak bilinmediği için tedavi seçenekleri de genellikle semptomatik ve sonuca yöneliktir. Hiperandrojenizmi kontrol etmek ve menstrual disfonksiyonu düzeltmek fertilité sağlanması için yapılması gerektir.

DSÖ Grup 3: Hipergonadotropik Hipogonadizm-Ovaryan yetmezlik

Hipotalamustan salgılanan GnRH'a ovaryan yanıtın olmamasıdır. FSH yüksek E2 düşüktür. Progesteron çekilme testi negatiftir. Turner sendromu, genetik, otoimmün nedenler, ooforit gibi enfektif durumlar ve cerrahi sebeplere bağlı over dokusunun yeteri kadar çalışmaması nedenli görülebilir. Anovulatuvar olguların %10-30'u kadarını oluşturur. Bu grupta over rezervi ve yanıtı azalmıştır. Tedaviye cevapları iyi değildir.

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi santral nedenli anovulasyon sebebidir. Gonadotropin salınımı bozulmuş anovulatuvar sikluslar mevcuttur. %15-20 oranında oligomenoreik kadında hiperprolaktinemi saptanır.

Ovulatuvar bozukluklar içerisinde sık karşılaşılan PCOS birçok yönü ile incelenmiş tanı kriterleri yıllar içerisinde değişmiştir. Sadece infertilite ilişkili olmayıp bütün sistemleri etkileyen heterojen, ailesel yatkınlık gösteren bir hastalıktır (85). Kronik anovulasyon, obezite, hiperandrojenizm bulguları ve over dokusunda foliküllerin tespih tanesi dizilimi şeklinde subkapsüler bölgede çapı 10mm'den küçük en az 12 folikül görülmesi hastalığın bütünü tanımlar (86).

Bilateral polikistik overler ve obezite ile amenorenin ilişkisi ilk kez Stein ve Levental tarafından 1935 yılında tanımlanmıştır (87). PCOS tanı kriterleri ilk olarak 1990 yılında National Institute of Health (NIH) tarafından bir konsensusta kronik anovulasyon ve bilinen diğer hastalıkların dışlanması olarak tanımlanmıştır (88-89). 2003 yılında yayınlanan Rotterdam kriterleri; oligo-anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal bulguları ve polikistik over görünümü bulgularından en az iki tanesinin bulunması şeklinde tanı amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (90).

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Reprodüktif Tıp Derneği (ASRM) dernekleri kriterlerine göre PCOS dört alt grupta incelenir:

¶ Tip 1 Klasik tip: Anovulasyon, ultrasonografide PCOS görünümü, hiperandrojenizm bulguları

¶ Tip 2 Hiperandrojenik tip: Anovulasyon ve hiperandrojenizm bulguları olması

¶ Tip 3 Ovulatuar PCOS: Hiperandrojenizm bulguları, ultrasonografide PCOS görünümü

¶ Tip 4 Hiperandrojenik olmayan PCOS: Ultrasonografide PCOS görünümü, anovulasyon olmasıdır.

2.3.1.2. Tubal Patolojiler

Tuba uterina, iç kısmında; epitelinin siliaları, epitel hücrelerinin sekresyonları ve enzimatik aktiviteleri olan, dış kısmında; musküler tabakasının aktivitesi bulunan, overler ile uterus arasında transport görevi yapan bir organ olmak dışında; ovule olan oositin yakalanmasında, fertilizasyonda ve zigotun taşınmasında aktif rol oynayan bir organdır (91).

Tubal faktör infertilitenin yaklaşık %15 ile %25'ini oluşturur (92-93). Tuba uterina batın içerisinde, pelvik alanda hareketli bir organdır dolayısıyla geçirilmiş pelvik enfeksiyon, septik abortus, rahim içi araç kullanımı, pelvik tüberküloz, perfore apandisit, pelvik operasyonlar, ektopik gebelik gibi hastalıklar ve cerrahiler tubalara hasar verebilir. Pelvik alanda oluşan enfeksiyon her defasında hasar derecesinde katlanma yaparak tubal fonksiyonu bozar. Üç defa Pelvik İnflamatuar Hastalık (PID) geçirilmesi infertilite insidansını %40 arttırır (94-95). Tubal faktör nedeniyle infertil olan hastalara bakıldığında PID öyküsü olmayan hastalarda sessiz asendan enfeksiyonlar olduğu, bu hastalarda klamidyal antikorların pozitif olduğu saptanmıştır (96-97).

Tuba uterinada anatomik olarak transportun sağlandığı bölgeler proksimal kısım, distal kısım ve ampulla bölgesidir. Proksimal kısımdaki tıkanıklıklar spermin geçişine engel olurken distal bölge tıkanıklıkları da fimbrial uçların oositi yakalamasına engel olarak infertiliteye sebep olur. Ampulla bölgesinde tıkanıklar daha nadir görülür.

Distal obstrüksiyon, tuba uterinanın batın içindeki serbest ucunda görüldüğü için daha sık görülür. Hafif (fimbrial aglütinasyon), orta (fimbrial fimozis) veya ağır (tam tıkanıklık) olabilir. Şiddetli distal tubal obstrüksiyonlarda tubal sekresyonların lümende birikip tubal distansiyon oluşması durumuna hidrosalpenks denir ve cerrahi olarak tedavi edilmelidir (98). Hidrosalpenks sadece anatomik olarak bir engel değildir. Bunun yanında tubada biriken toksinlerin uterus içerisine ilerlemesi veya ortamda bulunması implantasyonu ve embriyo gelişimini bozmaktadır. IVF tedavisi uygulanan kadınlarda eğer hidrosalpenks varsa önce onun tedavisi yapılması gerektiği savunulmaktadır (99-100-101).

Tubal oklüzyonun yeri, derecesi değerlendirilerek 35 yaş altı hastada ileri derecede yapışık olmayan distal bölümde olan tıkanıklıklar için mikrocerrahi ile reanastomoz yapılabilir (102). Daha yaşlı hastalarda, ileri derecede yapışıklığı olan birden fazla pelvik cerrahi geçirmiş, distal ve proksimal tıkanıklığı birlikte olan hastalarda veya ilave başka infertilite etiyojisi bulunan hastalarda IVF düşünülmelidir (102-103).

Tubal sterilizasyon uygulanan hastaların %20'si sterilizasyonun açılması için başvurumaktadırlar. Tubal açıklığın tekrar sağlanması işlemi mikrocerrahi ile yapılmaktadır. Ancak tuba uterinalar az zarar görmüş (klips ya da halka gibi metotlar uygulananlar) ve boyu 4 cm'den daha kısa kalmamış şekilde olmalıdır (104). Cerrahi sonrası gebeliklerin çoğu ilk 18 ay içinde olur (105). Ancak %15 civarında ektopik gebelik ihtimali de vardır (104).

2.3.1.3. Servikal Patolojiler

Serviks ve uterus fertilitede en önemli kısmı oluşturan birleşik iki organdır. Servikste ki salgı bezleri tarafından üretilen salgılar vajinadaki spermilerin seminal proteinlerden ayrılmasına ve uterus içerisine ilerlemesine olanak sağlar. Bu esnada mikroorganizmaları filtre eder (106). Spermilerin dölleme yeteneğini kazandığı kapasitasyon işlemi de servikal mukus ile temas sonrası başlar (107).

Servikal mukus menstrual döngü içerisinde karakter değiştirir. Östrojen mukus üretimini artırırken, progesteron azaltır (108). Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar. Sulu ve alkali yapıda olur. Bu dönemde servikal mukusun elastikiyeti ve uzama özelliği artar. Bu durum Spinnbarkeit testi ile saptanabilir. Servikal mukus ile spermilerin birlikte değerlendirilmesi ise post-koital test (Sims-Huhner testi) ile yapılır. Koitustan 4-6 saat sonra

servikal mukus incelemesi yapılır; hareketli spermilerin görülmesi testin normal olduğunu gösterir. Canlı spermilerin izlenememesi ise testin negatif olduğunu gösterir. Ancak bu test standardize edilemediği için yaygın hale gelmemiştir.

Serviksin anatomik muayenesi spekulum ile yapılmalıdır. Eksternal os, transformasyon zonu, önceki cerrahi müdahale durumları (konizasyon vb.), konjenital malformasyon, servikal travma, kronik servisit değerlendirilmelidir.

2.3.1.4. Uterin Patolojiler

Uterin kavitedeki problemler %15 oranında infertiliteye sebep olurken, %50 oranında da diğer sebeplere eşlik ederek infertiliteye neden olurlar (109). Uterin kavite anormallikleri içinde başlıca; endometrial polipler, leiomyomlar, adenomyozis, intrauterin adezyonlar, kronik endometrit olmak üzere konjenital anatomik problemler de bulunabilir.

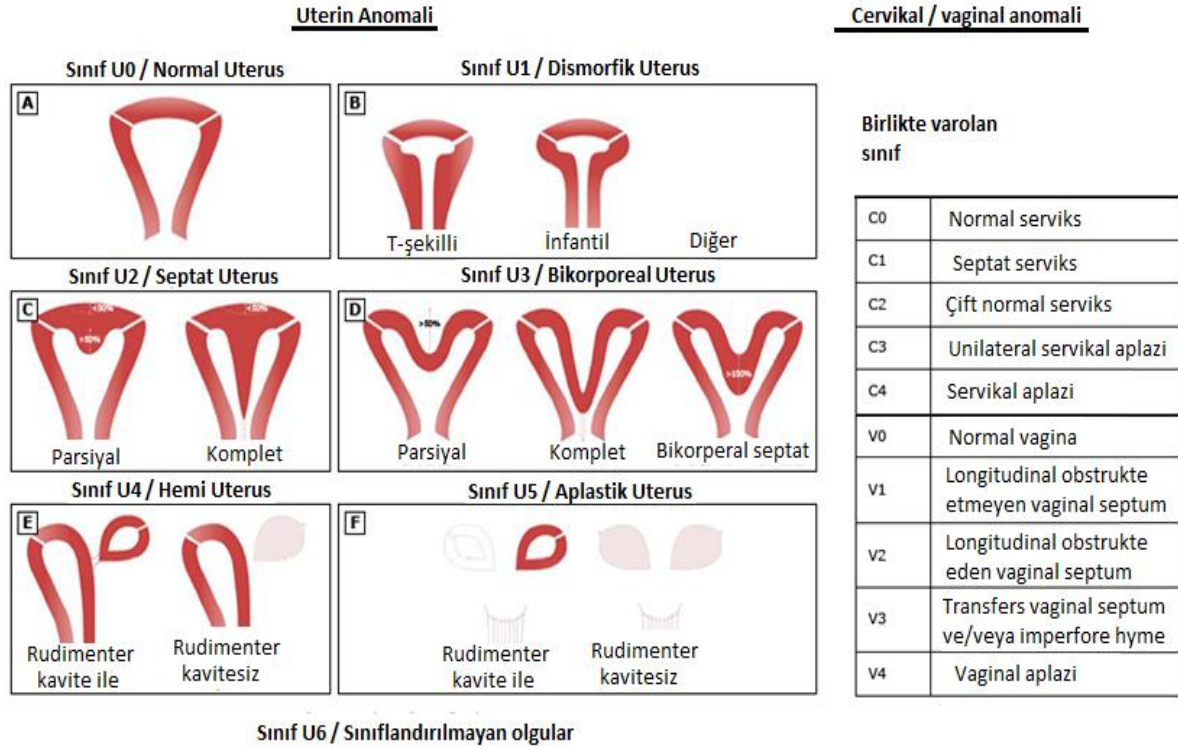
Leiomyomlar monoklonal benign karakterli, uterus düz kasından kaynaklanan tümörlerdir. İnfertil kadınlarda %5-10 oranında görülmektedir (110-111). Myomların infertiliteye sebep oluş mekanizması net değildir. Yer işgal etmeleri sebebiyle fiziksel olarak transportu bozabilir, kontraktiliteyi azaltabilirler. Myomun uterus içindeki konumu infertilite açısından önemlidir. Subseröz miyomların fertilitiyi etkilemediği düşünülürken, intramural myomlar ya da submuköz myomlar fertilitiyi azaltır (112).

İnfertilite tedavisi alan kadınlarda kavitede miyom görüldüğünde tedaviden önce cerrahi ile çıkarılması önerilmektedir. Myomektomi laparotomi, laparaskopi, histereskopi, robot ile ya da vajinal yol ile yapılabilir. Operasyon sonrası kalan uterus dokusu bütünlüğü, endometrium durumu fertilitiyi belirleyecektir. Myometriyumun tüm katlarını kapsayan operasyonlardan sonra oluşan gebeliklerde rüptür riski çok düşük de olsa vardır (113).

Uterusun anatomik gelişiminde, embriyonik dönemde çift olan müllerian kanallar birbirine doğru uzar ve orta hatta birleşir. Bu kısımdan genital sistemin üst kısmı yani uterus, serviks ve tuba uterinalar gelişir. Gelişimin bu dönemindeki hatalar sonucunda uterin veya servikal anomaliler oluşur. Müllerian kanalın komplet agenezisi (Rokitansky-Küstner-Hauser-Mayer Sendromu) veya parsiyel agenezisi sonucunda; dismorfik uterus, hemi-uterus,

bikorporeal uterus oluşabilir. Bu anomaliler ESHRE ve Jinekolojik Endoskopi Avrupa Birliği (ESGE) tarafından yenilenen sınıflama ile detaylıca anlatılmıştır (Şekil 11).

Şekil 11: Kadın genital sistemi anomalileri sınıflaması



2013 yılında yayınlanan kadın genital sistem anomalileri sınıflaması, infertil hasta grubunda tanı alan kişilerin tedavi protokolü belirlenmesinde yardımcı olmuştur (114). U2 septat uterus infertilitede en sık suçlanan anomalidir. Septat uterus, fertil ve infertil kadınlarda benzer olarak %1 oranında görülmekte, fakat tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda %3-5 oranında görülmektedir (115). Tüm konjenital uterin anomaliler içerisinde septat uterus en sık görülen ve reproduktif yetersizlik veya obstetrik komplikasyonlarla en sık ilişkili olan anomalidir.

Fertiliteyi etkileyen uterin anatomik problemlerin yanında endometrial anatomik bozukluklar ve reseptivite de değerlendirilmelidir. Endometriumda kanama bozuklukları ile

belirti veren ya da menstrual düzensizlik, gebelik kaybı şikayeti ile şüphelenilen endometrial poliplerin fertilitiyi direk nasıl etkiledikleri açıklanamamıştır. Ancak bunların reseptiviteyi olumsuz etkiledikleri düşünülmektedir (116). Polipektomi işlemi körlemesine küretaj şeklinde veya görerek histeroskopik olarak yapılabilir. IUI uygulanacak hastalarda polipektomi işlemi sonrası başarı oranı artmıştır (117).

Endometrium dokusuna müdahale sonrası endometrium bazalis tabakası bozulması ve kendini yenileyemez hale gelerek karşılıklı duvarlarının yapışması durumuna Asherman Sendromu adı verilir. Asherman Sendromunda; kanama düzensizlikleri, infertilite, spontan abort ve tekrarlayan gebelik kayıpları görülür (118). Myomektomi, kostik abort materyali kullanımı, sezaryen, genital tüberküloz, histereskopi operasyonu, diagnostik küretaj, intrauterin tampon uygulanması gibi çeşitli sebepler etiolojide akla getirilmelidir. Asherman nedenli infertil hastalarda endometrium dokusunun restorasyonu için; operatif histereskopi işlemi tercih edilen tedavi yöntemidir (119-120). Operasyon sonrası tekrar yapışıklık olmasını engellemek amacıyla kavite içerisine mekanik engel amaçlı balon yerleştirilebilir, 1-2 hafta süre ile östrojen kombine olarak uygulanabilir (120).

Endometrium dokusunun ovulasyon döneminde yeterli progesteron uyarımı ile sekretuar faza girmesi, implantasyon ve erken gebelik haftasında gebelik kaybının önlenmesi için gereklidir (121). Korpus luteumdan salgılanan progesteronun eksikliği durumuna luteal faz yetmezliği veya luteal faz defekti (LFD) denir. LFD fertil pencere zamanında endometrium dokusunun implantasyona hazırlanmasında eksikliğe neden olarak %4 oranında infertiliteden sorumludur (122-123). LFD olan hastalarda infertilite nedenleri ovulasyon sonrası progesteron üretimindeki yetersizlik nedeniyle LH yükselmesi sırasında yetersiz gonadotropin üretimine neden olabilecek düzensiz GnRH salınımı ve endometriumda sekretuar yanıtın yetersizliği şeklindedir (124).

Luteal faz süresi fertil ve infertil kadınlarda benzer oranlarda kısalmış saptanmış olup herhangi bir kadında siklustan siklusa luteal faz sürelerinde anlamlı değişiklikler vardır (125). Menstrual siklusa midluteal zamanı belirleyip progesteron ölçümü yaparak yorumlamak varyasyonlar olması sebebiyle güçtür.

Tedavi amacıyla eksikliği yerine koymak için progesteron tedavisi verilir. İntramusküler, vajinal veya oral yolla belirli dozlarda verilebilir:

¶ İntramuskuler progesteron: günlük doz 25-50 mg

¶ Oral progesteron tablet: günlük doz 200-600 mg

¶ Vajinal progesteron tablet: günlük doz 100-600 mg

¶ Vajinal progesteron jel (%8'lik): günlük doz 90 mg

İntramuskuler progesteron klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkilidir. Oral progesteron ise bu tedaviler içinde en etkisiz tedavi yöntemidir (126).

2.3.1.5. Pelvik-Peritoneal Patolojiler

Endometriozis: Jinekoloji pratiğinde önemli bir yer tutan endometriozis infertilite etiyojisinde de önemli konulardan birisidir. Endometriozis endometrial dokunun, gland ve stroma yani bir bütün olarak, uterus kavitesinin dışında yerleşmesine denir. En sık yerleşim yeri pelvik alan içerisinde; periton, overler ve rektovajinal septumdur (127).

Endometriozis fertil kadınlarda %3-10 oranlarında ve infertil kadınlarda da %25-40 oranlarında mevcuttur (128). Endometriozisli hastalarda aylık periyot içerisinde fekundabilite %2-10 civarındadır (129). Hasta şikayetleri fizik muayene ve ultrason görüntülemesi ile değerlendirildiğinde tanı konulacaktır. Özellikle rektovajinal bölgenin ultrasonografi ile değerlendirilmesi önemlidir. Ancak laparoskopik gözlem kesin tanı yöntemidir. Endometriozis odaklarının oluşumunda etkili olduğu düşünülen teorilerden birisi retrograd mensturasyondur. Kadınların %90'dan fazlasında retrograd mensturasyon görülmesine rağmen, endometriozis hastalığı genel popülasyonun %10'unda görülür. Endometriozis için bilinen risk faktörleri düşük VKİ, alkol ve sigara kullanımıdır (130-131).

Endometriozis evresine göre değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Tutulum yeri ve boyutuna göre ciddiyeti farklılık göstermektedir. Over dokusunu tutan endometriomaların ve ilerlemiş endometriozisin fertiliteye olumsuz etkisi mutlak; orta-hafif düzeyde hastalığın etkisi ise tartışmalıdır. Endometriotik lezyonların menstrual dönemde aktif hale geçmesi bulundukları alanı giderek daha adezif hale getirmelerine neden olmaktadır (132). Endometriozis bu yolla over dokusunda folikülleri haraplamakta, folikülogenezi bozmakta, tubal motilitiyi engellemekte ve hormonal dengeyi bozarak endometrial implantasyonda

bozukluğa sebep olmaktadır (134). Endometriozis tanılı kadınlarda; endometriumda azalan endometrial reseptiviteyle ve implantasyon başarısızlığıyla ilişkili immun hücre kümelenmesinde artış gösterilmiştir (135).

Fertilite problemi dışında bir şikayetle; dismenore, dispareni ve kronik ağrı gibi, gelen kadınlarda endometriozis düşünülmelidir. Bu hastalarda fertilite problemi olacağı akılda tutulmalıdır. Menstrual dönem öncesi başlayan ve devam eden pelvik bölgeye yayılım gösteren ağrı endometriozisi düşündürmektedir ve hasta anamnezi alınırken buna dikkat edilmelidir. Ağrı çoğunlukla hastalarda görülen bir semptomdur ancak ağrı olmadan da endometriozis görülebilir (136).

Endometriozis tedavisi konusunda hala net kriterler bulunmamaktadır. Hangi hastaya, ne boyutta, hangi şikayet olduğunda cerrahi yapılmalıdır sorusunun cevabı net değildir. Elde edilen her gebelik için minimal veya ılımlı endometriozisi olan sekiz hastaya laparoskopik tedavi yapılması gerektiği hesaplanmışsa da laparoskopi yapılan her hastada endometriozis olma ihtimali göz önüne alındığında bu sayı çok fazla gelecektir (137-138). Orta veya ileri seviye endometriozisi olan hastalarda cerrahi tedavinin etkisi belirli değildir. Büyük boyutlardaki endometriomalar oositin salınımını ve tubalar tarafından tutulmasını engelleyecek kadar pelvik anatomiye bozabilir. IVF tedavisi öncesinde eğer oosit toplamaya engel olacak şekilde yerleşmiş bir endometrioma odağı bulunuyorsa odağın çıkarılması uygun olabilir (139).

Tedavi seçenekleri infertil hastalar için değerlendirilirken cerrahi yapmanın yarar zarar hesabı yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda cerrahi sonrası over rezervinde azalmaya neden olduğu görülmüştür. IVF veya ICSI tedavisi öncesinde endometrioma rezeksiyonu yapılan olguların %13 kadarında ovaryan fonksiyonda azalma olabileceği saptanmıştır (140). Bunun yanında yapılan bu cerrahiler yeterli tedavi olsa dahi endometriomaların %40 oranında tekrarlama ihtimali bulunmaktadır ve bu durum canlı doğum ve gebelik oranlarını etkilemektedir (137-140-141). Cerrahi tedavi düşünülen hastalarda uygulanacak tedavi için IVF düşünülüyorsa IVF tedavisine öncelik vermek daha mantıklı olacaktır.

2.3.1.6. İmmünolojik ve Endokrin Patolojiler

Kadın genital sistemi içerisinde immünolojik olarak en aktif bölge servikstir. Servikal alandan salgılanan sıvılar diğer organları da etkilemektedir. Bu sebeple infertil çiftlerde immünolojik faktörü ortaya koyabilmek için inceleme yapılacak örnekler kadında servikal mukus veya serumda antisperm antikorlarının ölçümü; erkekte ise seminal sıvıda antikor ölçümüdür. Kadınlarda yapılan çalışmalarda infertil kadınlarda otoantikor oranının fertil kadınlara göre fazla olduğu (%15-45'e karşın %1-4) görülmüştür (142). İnfertil çiftlerde; spermioqram parametrelerinde bozukluk, geçirilmiş testis operasyonu, travma, negatif post koital test, tekrarlayan düşük öyküsü ve sperm penetrasyon testinde bozukluk durumlarından herhangi biri bulunması durumunda immünolojik faktörler düşünülmelidir.

2.4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Üreme çağındaki çiftlerin bir yıl süre ile korunmasız, düzenli ilişkide bulunmalarına karşın klinik olarak gebelik elde edememeleri olan infertilitede yapılan araştırmalarda belirli bir kısım için herhangi bir sebep bulunamadığından açıklanamayan infertilite tanımı ortaya çıkmıştır (12-13). Açıklanamayan infertilite tanımlaması farklı merkezlerde farklı ekiplerce değerlendirildiği için referanslara göre farklı yüzdelerde ortaya çıkmaktadır. Bu testler ve değerlendirmeler sperm analizi, over rezervi, tubal geçiş, endometrial reseptivite, servikal faktörler gibi parametrelerdir. Bu testler iyi değerlendirilmeli hastalar iyi irdelenmelidir. Açıklanamayan infertilite tanısı almış hastaların çoğu 35 yaş üzerindedir. Yaşla birlikte fertilitenin azalması ve yaşla birlikte hastalara daha az değerlendirme yapılması ile alakalı sonuç olduğu düşünülmektedir (143)

Açıklanamayan infertilitede tedavi hasta bazlıdır, seçilecek protokol o çifte özel belirlenir. Bu yüzden belirli tedavi seçimleri yoktur. Hastaların açıklanamayan infertilite tanısı almasının nedenlerinden biri de; normal reproduktif dağılımın alt sınırında yer alan hastalar olma ihtimalidir. Çiftlerin çoğunluğu zaman içinde tedavi almadan kendiliğinden de gebe kalabilir. Kümülatif gebelik oranları ilk 2 yıl içinde %60'a varabilir (144).

Açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalara tedavi olarak ovulasyon indüksiyonu, IUI veya IVF uygulanır. Bu hastalarda 2-3 folikül geliştirecek şekilde ovulasyon indüksiyonu yapılması ve bunun yanına IUI'nin eklenmesi gebelik ihtimalini beklentisel olan %1-2'den %8-15 aralığına çıkarmaktadır (145). Ancak CC ve IUI uygulanan hastalarla fertilite amacıyla bekleme tedavisi uygulanan hastalar arasında net fark görülmeyen çalışmalar da mevcuttur (146). Açıklanamayan infertilitede netlik kazanmayan etiyoloji sebebiyle birtakım görüşler ortaya çıkmış; tanımlanamamış pelvik patoloji, rüptüre olmamış lüteinize folikül sendromu, bilinmeyen erkek faktör veya oosit faktörleri, anormal tubal siliyal aktivite, bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi, enfeksiyon, azalmış endometrial perfüzyon gibi mekanizmalarla etiyoloji açıklanmaya çalışılmıştır.

Azalmış Endometrial Perfüzyon: İmplantasyonun gerçekleştiği endometrial alan doopler ultrasonografi ile incelendiğinde fertil ve infertil kadınlar arasında doopler akım farkı gösterilmiştir. Ancak görülen bu farkın implantasyona veya pozitif gebeliğe anlamlı katkı sağladığı kanıtlanmamıştır (147).

Enfeksiyon: Enfeksiyon kaynaklarının servikal yol ile endometriuma oradan da tubalara ulaşması nadir görülen bir durumdur. Servikal mukus bariyeri enfektif ajanların geçişine izin vermemektedir. C. Trachomatis, M. Hominis gibi türler ile yapılan çalışmalarda infertilite bağlantısı görülmemiştir (97-148). U. Urealyticum ve M. Genitalium ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (149). Bu çalışmalar sonucunda tedavi konusunda da net bir yaklaşım bulunmamaktadır. Ancak 4 hafta boyunca profilaktik doksisisiklin 200 mg/gün verilmesinin infertil çiftlerde başarıyı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (150). Verilen bu tedaviler ile yapılan antimikrobial profilaksinin ne kadar etken için ne kadar süre verileceği net değildir (151).

Rüptüre Olmamış Lüteinize Folikül Sendromu: Normal boyutuna ulaşmış ancak rüptüre olmamış bir folikülün içerisinde oosit barındırması nedeniyle lüteinize olmasıdır. Rüptüre olmadığı için fertiliteye katkısı yoktur. Fertil kadınlara göre, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda %25 oranında görüldüğü düşünülmektedir (152). Hastalarda menstrual siklus normal seyrinde devam ettiği için tanımlanması zordur.

Bilinmeyen Erkek ve Oosit Faktörleri: İnfertilite takipli çiftlerde yapılan semen analizi normal olduğunda bilinmeyen faktörlerden şüphelenilmektedir. Prematür zona

sertleşmesi, mitokondriyal disfonksiyon gibi durumlar ve oositlerde görülen aberan içcik formasyonu açıklanması ve araştırılması gereken durumlardır (153).

Açıklanamayan infertilite tedavisinde oral tedavilerin kullanımı devam etmektedir. Klomifen ve letrozol tedavilerinin, IUI uygulanan hastalarda tedaviye eklendiğinde pozitif yönde etkileşim yaptıklarını belirten çalışmalar mevcuttur. Tedavi sikluslarında başarı oranı %18'dir (154). Açıklanamayan infertilitesi olanlarda Oİ ve IUI uygulaması sonrası ortalama dört siklusda gebelik oranı %70 oranında görülmüş. Bu durum minimal endometriozis tanımlı hastalara laparoskopi yapıldığında elde edilen oranla benzer bulunmuştur (155). Yapılan çalışmalarda kar-zarar hesabı yapılarak tedaviye karar vermek amaçlanmıştır. Bekleme tedavisi uygulanan hastalar ve IVF'e yönlendirilen hastalarda benzer sonuçlar bulunmuştur (156).

2.5. OVULASYON İNDÜKSİYONU

Gebelik isteği ile tedavi almak isteyen hastalar içerisinde tedaviye yanıtı en iyi olan grup ovulatuvar disfonksiyonu olan hastalardır. Ovulatuvar disfonksiyon, infertil popülasyonda yaklaşık %21 oranında görülmektedir (22). Ovülasyon indüksiyonu kolay uygulanabilir ve diğer tedavilere kıyasla ucuz bir yöntemdir. Uygulayıcı bağımlılığı ve kontrol ihtiyacı yüksek değildir. Tedavi sırasında ve sonrasında yüksek dereceli ciddi yan etki beklenmemektedir. Bu sebeplerle ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir. Ovülasyon indüksiyonu tedavisi yapılırken anlamlı ve başarılı sonuç alabilmek için hasta seçimi önemlidir. Hastanın anovülasyon türü, diğer infertilite faktörlerinin varlığı, yaşı ve tedaviye uyumu elde edilecek başarıyı belirleyecek kriterlerdir.

Fertil kadınlarda görülen düzenli menstrasyon ve folikül gelişimi ovülasyon indüksiyonu ile ulaşılmaya çalışılan ilk amaçtır. Normal popülasyona yakın oranda folikül gelişimi öngörülerek; yaklaşık 18 mm çaplı bir folikül elde edip o folikülden de tek gebelik elde etmek amaçlanmalıdır.

Ovülasyon indüksiyonu amacıyla kullanılan medikal ajanlar östrojen antagonistleridir. Klomifen sitrat, tamoksifen, siklofenil bu amaçla kullanılabilen selektif östrojen reseptör

modölatörleridir. Bunların arasında ovulasyon indüksiyonu amacıyla en sık kullanılan ajan klomifen sitrattır.

Anovulasyonun en sık görüldüğü grup polikistik over sendromlu hastalardır. PCOS tanılı hastalarda infertilite süresi ve yaş değerlendirmesi yapıldıktan sonra kademeli olarak tedavi verilir. İlk önce yaşam değişikliği önerileri, günlük spor yapılması ve kilo kontrolü önerilir. Amaç fazla yağ dokudan kaynaklanan östrojen fazlalığından kurtulmaktır. Sonrasında medikal tedavi olarak CC başlanır. Ovulasyon olup olmadığı çeşitli yöntemlerle takip edilir. Devamında eğer istenilen sonuç alınamazsa letrozol veya gonadotropinler verilir. Medikal tedaviler ile başarı elde edilemez ise hastaya İVF önerilir.

Klomifen Sitrata: Enklomifen ve zuklomifen olmak üzere iki izomerin karışımından oluşan bir trifeniletillen türevidir. CC ilk kez 1958 yılında endometrial kanser tedavisinde kullanılmıştır. Bu kullanım sırasında anovulasyonu düzelttiği gözlemlenmesi üzerine anovulasyon için kullanımı da başlamıştır. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan preparatlarda %38 zuklomifen, %62 enklomifen bulunmaktadır. Ovulasyon indüksiyonunu uyarıcı izomer enklomifendir. Bunun yanında ilacın uzun etkili olmasını sağlayan ve reseptöre bağlı kalma zamanını uzatan izomer zuklomifendir.

Klomifen sitrat selektif östrojen reseptör modölatörü (SERM) gibi davranarak hem östrojen agonisti hem antogonisti etkileri göstermektedir (157). Östrojenik etkisi sadece östrojen seviyesi düşük olduğu zaman belli olmaktadır. Bu etki granüloza hücrelerinde LH reseptörlerinin FSH uyarımını arttırımıdır (158). CC zayıf bir sentetik östrojen olmasına karşın ovulasyon indüksiyonu için kullanılan dozlarda antiöstrojenik etki gösterir. CC hipotalamusta antiöstrojenik etki ile ovulasyon indüksiyonu yapmakla birlikte, östrojen reseptörlerine uzun süre bağlanarak ve bloke ederek, normal ovaryan hipotalamik feedback yolun fonksiyonunu azaltır. Artan GnRH salınımı hipofizden gonadotropin salınımını uyarır. Östrojenden farklı olarak CC'ın reseptöre bağlanma süresi uzundur, haftalarca bağlı kalır (159). Reseptör kapasitesi bu uzun tutulum sonunda azalır ve gerçek östrojen uyarıları azalmış olarak algılanır. GnRH salınımı ve frekansı artırılmış olur.

CC doğrudan ovulasyonu uyarmaz. Normal menstrual siklusun fizyolojik değişimine yardımcı olarak ovulasyon oluşumuna katkıda bulunur. Ovulasyonu normal olan kadınlarda, CC tedavisi GnRH puls sıklığını artırır. PCOS'lu anovulasyonu olan kadınlarda GnRH puls

frekansı anormal derecede yüksektir. Diğer ovulatuar hastalardaki etkisinin tersine CC tedavisi, bu hastalarda GnRH'nın puls amplitüdünü artırır, ancak frekansını artırmaz. CC tedavisi boyunca LH ve FSH seviyeleri yüksek kalır. Tedavi tamamlandıktan 5 gün sonra tipik olarak tekrar düşer.

Klomifen sitrat tedavisi oral olarak, spontan veya progesteron ile uyarılmış bir menstrasyon sonrası 3. veya 5. gün arası başlanır. Doz ile ilgili net bilgi olmamakla birlikte, ilk siklusta tedaviye 50mg/gün başlanır, tedavi 5 gün devam eder. American Food and Drug Administration (FDA) kurumu maksimum doz olarak 100mg/günü önermektedir. Araştırmalarda 250mg/gün'e kadar kullanılabilirliği olduğu anlatılmaktadır ancak makul olan 150 mg/gün'e çıkılmasına rağmen yeterli folikül gelişimi sağlanamıyor ise yeni bir tedaviye geçmektir (160). Ovulasyon sağlandıktan sonra, aynı doz ile toplam tedavi 3 siklusa tamamlanır. Bu aşamalarda doz arttırımı yapmak hastaya ek fayda sağlamaz (161-162).

Ovulasyonu takip ederken kullanılan parametrelerden LH piki çok önemlidir. CC kullanımı sonrasında 5-12 gün içerisinde LH piki olması ve ovulasyonun gerçekleşmesi beklenir. Hastalara CC tedavisi sonrası spontan ilişki gınaşırı olarak önerilir. Her gün ilişki önerilen durumlarda bulunmakla birlikte 36-48 saat kadar sürede yeterli hareketli sperm üretildiği varsayılarak gınaşırı ilişki önerilmektedir.

Klomifen sitrat kullanımını sınırlayan birtakım durumlar da bulunmaktadır. Altı siklus sonra gebelik oranlarının düşük olduğu bunun yanında, on iki ve daha fazla siklusta CC bileşenlerinden zuklomifenin over dokusunda birikmesi sonucunda neoplazi gelişebileceğine ilişkin gözlemler bulunması nedeniyle Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji (ACOG) klomifen sitrat tedavisinin sınırlı olması gerektiğini vurgulamaktadır (162-163). Hipotalamus seviyesinde östrojen reseptörleri blokajı olması nedeniyle sıcak basması semptomları olabilir. Bunların yanında karın ağrısı, distansiyon, bulantı, kusma, memelerde hassasiyet nadir görülen durumlardır ve ilaç bırakılınca bu semptomlar geriler.

Klomifen sitratın başarısını etkileyen, gebelik oluşunu azaltan bir durum ise; endometrial doku ve servikal mukus üzerindeki antiöstrojenik etkisidir. Endometrial kalınlık 8 mm altında gelişen sikluslarda başarı şansı düşüktür (164). Servikal mukus yeterli miktarda ve özellikle olmadığında sperm kapasitasyonu yeterli olmayacaktır.

Gonadotropinler: Menstruasyonda ana faktör olan FSH ve LH yıllar içerisinde farklı yollardan elde edilerek ovulasyonu sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler dört farklı şekilde bulunmaktadır. Bunlar:

¶ İnsan menopozal gonadotropini (Menotropinler)

¶ Üriner saf FSH (Ürofolitropin)

¶ Yüksek saflıkta üriner FSH

¶ Rekombinant FSH ‘tır.

İlk olarak 1961 yılında kullanılmaya başlanan gonadotropinler, postmenopozal kadınların (insan menopozal gonadotropini) idrarından ekstre edilmiştir. Sonrasında prekürsör olan bu kaynak saflaştırılarak üriner saf FSH elde edilmiştir. Yıllar içerisinde gelişen teknoloji ile birlikte çalışmaların yapılması yüksek saflıkta üriner FSH ve sonrasında 1996 yılından beri kullanılan rekombinant FSH üretilmesine olanak sağlamıştır (165-166). Rekombinant FSH, insan FSH alfa ve beta subünit geninin, hamster over hücrelerine transferi ile üretilmektedir. İlk kullanılan gonadotropin %95 saflıkta iken rekombinant FSH %99’un üzerinde saflıktadır ve intramusküler kullanım yerine subkutan kullanılmaktadır (167). Kullanılan preparatlar arasında fark olup olmadığı kesin değildir. Ovulasyon indüksiyonunu ne kadar sağladıkları ve başarı oranları farklıdır (168).

Gonadotropinler CC’dan farklı olarak hipotalamo-hipofizer aksı kullanmadan direkt olarak overler üzerine etki eder. CC’da olduğu gibi kilo ile orantılı başlama dozu bulunmamaktadır. Tedavi rejimi hasta bazlıdır. Ovulasyon durumu ve folikül gelişimine göre tedavi dozu ve süresi ayarlanır. Ortalama 150IU/gün dozunda subkutan başlanan rekombinant FSH, folikül gelişimi izlenerek ortalama 7-14 gün kullanılır. Folikül gelişimi yaklaşık 18 mm olduğunda indüksiyon başarılı kabul edilir. Ancak gonadotropinler CC’a göre daha fazla uyarım yaptığı için riskleri ve yan etkileri daha fazladır. %36’ya kadar çoğul gebelik ve %14’e kadar ovaryan hiperstimülasyon sendromu OHSS gelişebilir (169). Bu gibi yüksek riskleri bulunması nedeniyle gonadotropin tedavisi düşük dozda 75IU/gün olarak başlanır ve folikül gelişimine göre 37.5 IU/gün dozu ve katlarında artırıma gidilebilir (165). Maksimum doz seviyesi de hastaya göre değişmektedir. Doku Emilimi eliminasyon hızı ve reseptör yanıtına göre değişmektedir. Yaklaşık olarak 225 IU/gün maksimum doz olarak önerilmiştir. PCOS tanılı hasta grubunda daha dikkatli ve kontrollü olmak gerekir.

Letrozol: Aromatizasyon işlemi ile hormonlar birbirlerine çevrilerek daha etkili ya da daha etkisiz hale getirilirler. Bu basamaklarda istenilen hormonun daha çok üretimi için enzimler bloke edilir. Aromataz inhibitörü letrozol testosterondan estron ve estradiol oluşumunu engelleyerek hipofiz üzerindeki östrojen baskısını azaltır. Hipofizden FSH üretimi artmış olur. Letrozol bu etkiyi birkaç basamak ile oluşturduğu için ve endometrium üzerine negatif etkisi olmadığı için, CC'a göre daha başarılı ovulasyon indüksiyonu sağlar (170). Başlangıç dozu 3,5 mg oral olarak verilir. Menstrual siklusun 3-7 günleri arasında uygulanır. Folikül takibi yapılarak ovulasyon olması beklenir. Eğer istenilen düzeyde folikül gelişimi olmazsa maksimum 7,5 mg doza kadar çıkılabilir (171).

Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu: Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda karşılaşılan en ciddi yan etki OHSS'dir. Genellikle ovulasyonu tetiklemek için yapılan human koryonik gonadotropin (hCG) sonrasında abdominal gerginlik, huzursuzluk, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri ile hasta başvurur. Over dokusunda büyüme damar geçirgenliğinde artış ve peritoneal alana sıvı kaçıışı sonrasında hipotansiyon ve letarji gibi ciddi bulgular da görülebilir. Sonrasında hemokonsantrasyon, abdominal asit, plevral ve perikardial efüzyon eklenebilir. Tablo kötüleşir ancak hastalık kendini sınırlar ve destek tedavisi verilmesiyle hastanın sıvı açığının kapatılması yeterli olur. Ancak gebelik oluşursa üretilen hCG ile gebelik başlangıcında hastalık tekrar alevlenir.

OHSS'den kaçınmak için yapılan ovulasyon indüksiyonun sonucuna bakılır. Eğer 2-3 adetten fazla çapı 15 mm'nin üzerinde folikül gelişmişse, over boyutu 50 mm'nin üzerinde ise, ölçülen E2 seviyesi 1500 pg/ml üzerinde ise hastaya hCG yapılmamalıdır.

2.6. İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON

Gebelik isteği ile başvuran çiftlerin minimum işlem ile gebe kalmalarını sağlamak çiftler ve sağlık sistemi için ilk amaçtır. Bu amaçla intrauterin inseminasyon (IUI) uygulaması daha hareketli, bir takım işleminden geçmiş sperm örneğinin fazla sayıda intrauterin kaviteye verilmesi işlemidir. IUI işlemi; orta ve ileri derecede erkek infertilite faktörü olan, ciddi vajinismus problemi olan, evre 1-2 endometriozis olan, servikal faktör sebepli infertilitesi

olan, çiftlerden birinde cinsel yolla bulaşan hastalık bulunması durumunda ve/veya açıklanamayan infertilitenin bulunması durumunda uygulanabilir.

Ovulasyon indüksiyonu sonrasında ve yeterli miktarda folikül gelişimi izlendikten sonra IUI yapılarak fertilizasyon sahasına fazla sayıda sperm verilmiş olmaktadır. IUI işlemi ile gebelik elde etme şansının arttığı, infertil çiftlerin IVF tedavi basamağına geçmeden daha kolay ve nispeten daha ucuz bir yöntem ile gebelik elde ettikleri bilinmektedir (172-173-174).

IUI işlemi öncesinde infertil çiftin hazırlıkları tamamlanmalıdır. Kadın için pelvik, vajinal ve vulva seviyesinde enfeksiyon olmadığı teyit edilmelidir. Kadın için ayrıca servikal açıklığın normal olduğu, en az bir tuba uterinanın açık olduğu teyit edilmelidir. Erkeğin ise sperm hazırlama tekniklerinde anlatılan kurallara uygun durumda olması gerekmektedir.

IUI işlemi hastane ortamında ovulasyon zamanlaması yapılarak belirli bir zamanda yapılacaktır. Çiftlerin programlarını buna göre belirlemelerine olanak sağlanmalı tatil zamanları ayarlanmalıdır. Uygulama gününde sperm örneği mümkünse aynı yerde hazırlanmalı ısısı korunarak vücut üzerinde ya da termos ile muhafaza edilmelidir.

IUI İşlemi: Hastaya işlem öncesi bilgi verilmelidir. Erkek ve kadın için aydınlatılmış onam hazırlanmalı, imza alınmalı; sperm örneği üzerindeki isim işlem öncesi teyit edilmelidir. IUI işlemi esnasında oluşabilecek olası genital enfeksiyonlar için profilaksi önerisi bulunmamaktadır.

Hasta IUI işlemi için jinekolojik masaya dorsal litotomi pozisyonunda alındıktan sonra rahat olması ve aşırı derecede idrara sıkışık olmaması gerekmektedir. Bu aşamada tekrar işlem anlatılmalı ne kadar sürede yapılacak, ne kadar dinlenme olacak belirtilmelidir. İşlem için kullanılacak sperm örneği, kanül, servikal temizlik için serum fizyolojik sıvı, spanç, over pensi, tenekulum ve görüntüleme yapılacaksa ultrason cihazı hazır hale getirilmelidir (175). IUI da kullanılan kanüller yumuşak şekil verilebilir ve sert düz kanüller olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki kanülün de IUI da başarısı arasında fark izlenmemiştir (176).

Uygulamada ilk olarak serviksi görmek için vajinal yolla spekulum yerleştirilir, gerekli ise spanç ya da serum fizyolojik ile temizlik yapılır. Sperm dolu enjektör steril kanüle takılır. Uterus pozisyonuna, giriş açısını belirlemek için önceden USG ile bakılır, aynı anda

mesane doluluğu da değerdendirilir. İşlem esnasında USG kullanımı yararı net değildir. Serviksin pozisyonun düz aksa getirmek için tenekulum ve over pensi kullanmak zorunlu haller dışında yapılmamalıdır. Servikte oluşan irritasyon, hastada ağrı olması başarıyı olumsuz etkiler. Uterus mesafesine uygun olarak kanül boyu ve giriş miktarı ayarlanmalıdır. Fundusa ulaşılmamalı, kanül dokundurulmamalıdır. Endometriumda oluşacak irritasyon implantasyonu olumsuz etkileyebilmektedir (177). Kanül yerleştirilmeden önce serum fizyolojik ile yıkanabilir, hava boşluğu kalması engellenebilir. Ancak bu uygulamanın pozitif etkisi olup olmadığı net değildir. Kanülün uygun mesafede olduğu anlaşıldıktan sonra kavite içersine sperm enjekte edilir. Kanül normal hızda çekilerek çıkartılır. Spekulum ile servikal os tutulabilir ancak faydası net değildir. Hastanın işlem sonrası istirahat etmesi, mümkünse jinekolojik masadan kalkmadan ayaklarını uzatabilir pozisyona gelerek hafif trendelenburg pozisyonunda kalması önerilir. IUI uygulaması sonrasında dinlenme süresi ile ilgili yapılan çalışmalarda net sonuç belirlenememiştir (178-179).

IUI uygulaması sonrasında vajinal akıntı olabilir. Bu akıntı servikal mukus ve yapılan temizlik kaynaklı olabilir. Hastaların endişelenmemesi için bu bilgi verilmelidir. IUI nedeniyle servikal alandan veya uterin kaviteden ya da bunların dışında vajinal alandan kanama lekelenme olabilir. Dinlenme sonrasında hasta günlük hayatına dönebilir. Aynı gün içersinde cinsel ilişkide bulunabilir. Kasık ağrısı şikayeti olan hastaya analjezik reçete edilebilir.

Ovulasyon indüksiyonu sırasında ve sonrasında OHSS gelişmiş olan hastalara IUI yapılabilir. Takibi yapılmalıdır. Şikayeti olan hastalar değerdendirilmeli, over boyut artışı ve peritoneal sıvısı bulunanlara cinsel ilişki için beklmeleri önerilmelidir. Ovulasyon sonrası luteal faz desteğı oral veya vajinal yolla verilebilir. Doz ve verilme şekli ile ilgili yapılan çalışmalarda kesinlik bulunmamaktadır (180).

Sonucu değerdendirmek için, IUI uygulamasından 12-14 gün sonra serumda veya idrarda gebelik testi bakılabilir.

3. MATERİYAL VE METOT

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

Çalışmamızın materyalini 2010 – 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum İnfertilite Polikliniğine gebelik istemi ile başvuran, sonrasında intrauterin inseminasyon uygulanan hastalar oluşturmaktadır.

Planlaması ve ön hazırlıkları yapılan çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 27.03.2019 tarihinde alınan 2019/514/150/20 karar numaralı onay sonrasında başlanmıştır. Çalışmada Helsinki bildirisinde belirtilen kurallara ve etik ilkelere uygun davranılarak inceleme yapılmış ve bilgi güvenliğine dikkat edilmiştir.

Çalışma için kliniğimiz bünyesinde bulunan dosyalar taranarak hastalara ait; yaş, evlenme yaşı, infertilite süresi, infertilite türü, boy, kilo, sigara kullanımı, histerosalpingografi sonuçları, önceki gebelik öyküsü, bazal FSH, bazal LH, bazal estradiol, prolaktin, TSH, AMH düzeyleri, antral folikül sayısı, folikül boyutu ve erkek partnere ait; semen hacmi, toplam spermatozoon sayısı, ileri hareketli sperm oranı, yerinde hareketli sperm oranı, normal spermatozoon oranı, kruger değeri bilgileri değerlendirilmiştir.

Bu temel bilgiler yanında IUI uygulaması sırasında yapılan işlem basamakları; IUI günü – saati - dakikası, mesane doluluğu, uterus tipi, servikal mukus temizliğinin nasıl yapıldığı, katater yıkama, tenekulum ihtiyacı, over pensi ihtiyacı, histerometri kullanımı, servikal buji kullanımı, hasta ıkındırılarak katater girişi olup olmadığı, zor transfer olup olmadığı, katater ile kaçınıcı denemede girildiği, spermin fundusa verilme mesafesi, USG eşliğinde transfer olup olmadığı, kataterde kan olup olmadığı, IUI sonrası servikal kanama olup olmadığı, uterusta kanama olup olmadığı, işlem sonrası istirahat olup olmadığı, koitus

önerisi ve luteal faz desteğinin ne şekilde verildiği parametreleri ve bu parametreleri etkileyen değişkenler tek tek taranmış ve değerlendirilmeye alınmıştır.

Hasta dosyaları incelenirken 35 yaş altında bir yıl süreyle, 35 yaş ve üstünde 6 ay süreyle korunmasız ilişkiye rağmen gebelik sağlayamamış kişiler, HSG’de en az bir tüpünün fonksiyonel ve açık olan hastalar, organik bir patolojisi olmayan hastalar, tedavi verilen sonrasında takibi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen çiftlerin infertilite tanıları hafif endometriozisi, tek taraflı tubal hastalığı, ovulatuvar disfonksiyonu, hafif düzeyde erkek faktörü ve açıklanamayan infertiliteyi kapsamaktadır. Bu kriterlere uyan hasta grupları arasında farklılık gösteren değişkenlerin tedavi üzerine etkisi olup olmadığı ve klinik olarak sağlanan faydanın araştırılması araştırmanın amacını oluşturmaktadır.

Polikliniğe başvuran çiftlere başlangıç tetkikleri olarak hormon analizi, semen analizi ve ayrıntılı jinekolojik muayene yapılmıştır. Şiddetli erkek faktörü olanlar, hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alanlar, ileri evre endometriozis olguları ve bilateral tubal okluzyonu olanlar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. DSÖ kriterlerine göre anormal semen analiz sonucu olan erkek hastalar, toplam sperm sayısı 10 milyonun altında olan örneklerle sahip olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Değerlendirilen hastalar içerisinde dahili problemleri olan hastalar; tiroid hormon bozuklukları, hiperprolaktinemi ve diğer endokrin bozuklukları olanlar, anovulatuvar siklusu olanlar, uterin kavitede adezyonu olanlar, endometrial polip tespit edilenler, müllerian kanal anomalileri tanısı olanlar ve uterin anomalisi olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma süresi içerisinde dahili hastalıkları olup tedavi olan hastalar tedavi sonrası çalışmaya dahil edilmişlerdir. YÜT ile çoğul gebelik oluşturmama kuralı gereği ortalama 18 mm üzerinde 3’den fazla folikülü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar; CC 50-150 mg/gün, letrozol 2.5-5 mg/gün ve gonadotropin 37.5-125 mg/gün dozlarında tedavi almıştır. Ovulasyonu bu tedaviler ile sağlayamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ovulasyonun tespiti için hastalar kontrollere çağırılarak USG ile takip yapılmıştır. Ovaryan stimülasyon sağlanan hastalarda ovulasyon triggeri olarak; 250 mcg rekombinant hCG kullanılmıştır.

İstatistiksel Analizler: Verilerin analizinde SPSS versiyon 22.0 programı kullanılmıştır. Gereken durumlarda değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Gereken tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırma yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) değerler 2'li gruplar arasında değerlendirilirken Mann-Whitney U Testi, 2'den fazla gruplarda değerlendirilirken Kruskal Wallis testi kullanılarak grafik oluşturulmuştur.

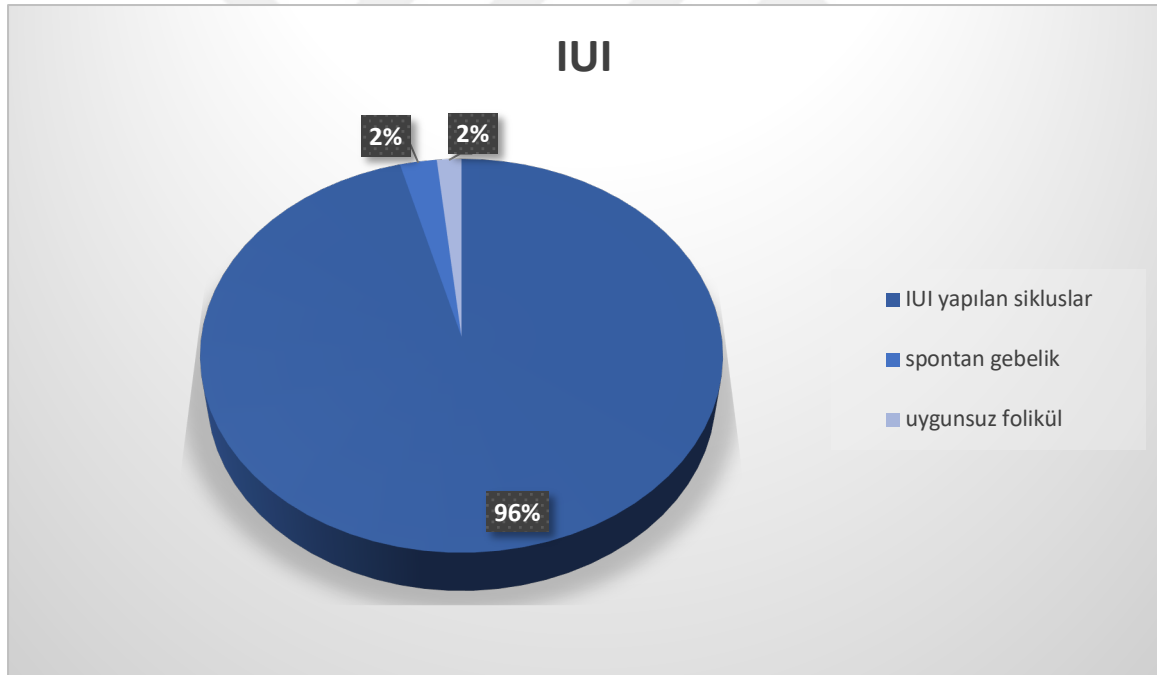


4. BULGULAR

Çalışmamızın materyalini oluşturan; 2010 – 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum İnfertilite Polikliniğine gebelik istemi ile başvuran, sonrasında intrauterin inseminasyon uygulanan hastalar incelenmiş olup toplamda 161 hasta ve bu hastalara bir ile dört kez IUI yapılarak toplamda 240 siklus tedavi yapılmıştır.

240 siklus takip edilen hastalarımızdan siklus takibi sırasında spontan gebe kalan 6 (%2) hastaya ve folikül gelişimi; 18 mm üzerinde 4 adet ve daha fazla gelişim olan 4 (%2) hastaya IUI işlemi uygulanmamıştır (tablo 8).

Tablo 8: IUI yapılan ve yapılmayan sikluslar



Tüm veriler nonparametrik test; Kolmogorov-Smirnov ile bakıldığında FSH $p=0,419$ ($p>0,05$) ve AMH $p=0,136$ ($p>0,05$) değerleri normal dağılmakta iken diğer tüm değerler normal dağılım eğrisine uymamaktadır. Normal dağılım eğrisine uyan değerler için ortalama

ve standart sapma belirlenmiş olup uymayan değerler için ortanca değer belirlenmiştir. (Tablo 9)

Tablo 9: Sosyo-demografik veriler

	Ortanca	Min-Maks
Yaş (yıl)	29	20,43
Evlilik yaşı (yıl)	24	13,38
İnfertilite süresi (ay)	24	7,168
VKİ (kg/m2)	23.8	17.3,39.5
Folikül boyutu (mm)	19	15,25
TSH: (mikroIU/ml)	1.7	0.1,5.4
LH: (mIU/ml)	5.6	0.7,22.5
E2: (pg/ml)	51	16.7,492
PRL: (ng/ml)	13	2.5,97

	Ortalama	± SD
FSH: (mIU/ml)	7.02	1.64
AMH: (ng/ml)	2.35	2.26

Toplam IUI uygulanan 230 siklus içinde 12 gün sonra bakılan beta hcg sonucu; 23 siklus sonucunda pozitif sonuçlanmıştır. Toplam siklus sayısı değerlendirildiğinde %10 başarı elde edilmiştir.

Bu verilere göre yapılan değerlendirmede; 161 hastanın en genci 20 yaşında iken en yaşlı olanı 43 yaşındadır. En erken evlilik yaşı 13, en geç evlilik yaşı ise 38 bulunmuştur. Minimum infertilite kriteri 12 ay korunmasız ilişki sonrası olan bireylerde 168 ay infertil bulunan çiftler bulunmakla birlikte, ileri yaş olup 7 aydır infertil olan çiftlerde mevcuttur.

VKİ değerlendirildiğinde ise; en düşük değer 17.3kg/m² , en yüksek değer ise 39.5 kg/m² bulunmuştur. VKİ 2 grup halinde alınıp 25 kg/m² ve üzeri kilolu, 25 kg/m²'nin altı normal kilolu olarak değerlendirilmiştir. Gebelik sonuçları değerlendirildiğinde normal kilolu hastalarda 151 siklus yapılmış olup %90.1'i negatif, %9.9'u pozitif sonuçlanmıştır. Kilolu hastalarda yapılan 79 siklusun %89.9'u negatif, %10.1'i pozitif sonuçlanmış olup, bu iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0.05).

IUI uygulanan 230 siklus içerisinde 1 siklusta hormon profili bakılmamıştır. Menstrual periyodun 3. günü hormon profili bakılan 229 siklus arasında; TSH en düşük 0.1, en yüksek 5.4 bulunmuştur. TSH değerleri yüksek olan hastalar siklus öncesinde tedavi için endokrinoloji polikliniğe yönlendirilmiştir.

Ovulasyon indüksiyonu sonucunda gelişen foliküllerin en küçüğü 15 mm, en büyüğü 25 mm çapa ulaşmıştır.

AMH değeri bakılan hasta sayısı 11 (%4,8) olup test yapılacak sayıya ulaşamamıştır.

IUI uygulanan 230 siklusta, siklus öncesinde ve sırasında sigara içen hastaların verileri incelendiğinde 170 siklusta (%73,9) hastalar sigara kullanmamışken 60 siklusta (%26,1) hastalar sigara kullanmıştır. (Tablo10).

Tablo 10: Sigara kullanımı

sigara		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	yok	170	73,9	73,9	73,9
	var	60	26,1	26,1	100,0
	Total	230	100,0	100,0	

Sigara kullanımının gebelik sonucuna etkisi araştırıldığında; 23 pozitif sonuç elde edilen siklusun 19 'unda (%82,6) hastalar sigara kullanmamıştır. 4 siklusta (%17,4) ise hastalar sigara kullanmıştır. Sigara kullanan ve kullanmayan hastaların sikluslarında gebelik oluşumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Sigara kullanan ve kullanmayanların gebelik sonucu

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,002 ^a	1	,317		
Continuity Correction ^b	,564	1	,453		
Likelihood Ratio	1,082	1	,298		
Fisher's Exact Test				,454	,231
Linear-by-Linear Association	,998	1	,318		
N of Valid Cases	230				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,00.

b. Computed only for a 2x2 table

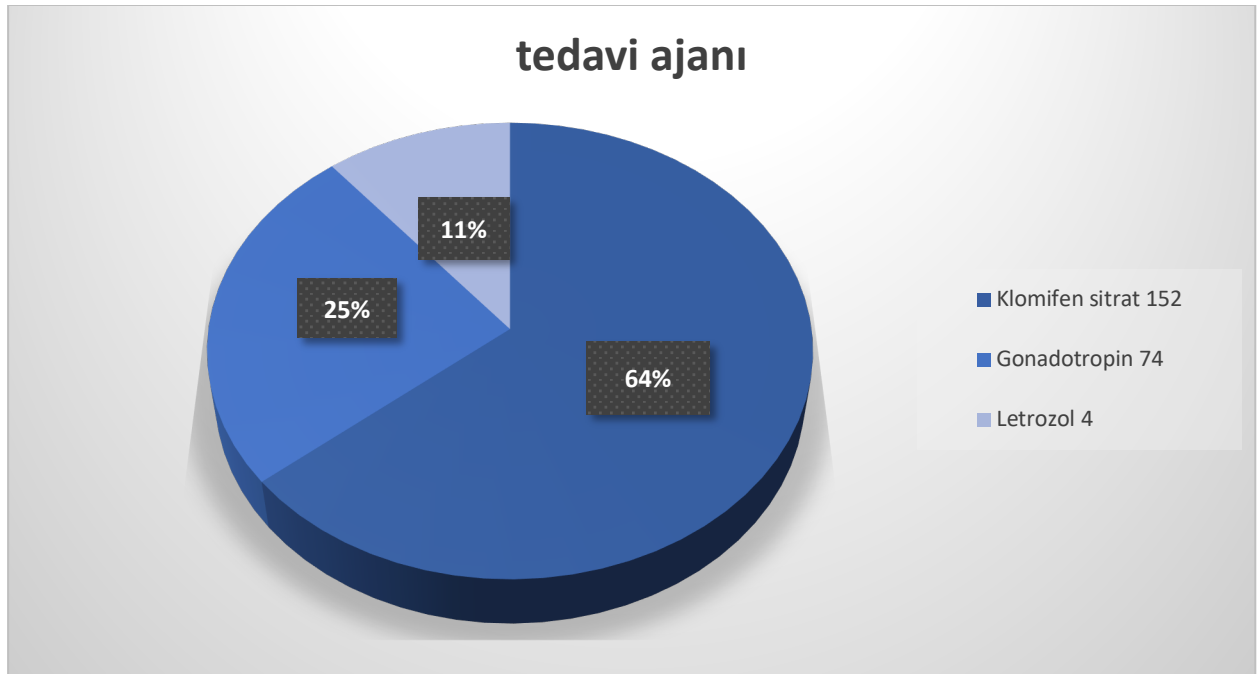
sigara * betahcg Crosstabulation

			betahcg		Total
			negatif	pozitif	
sigara yok	Count		151	19	170
	% within sigara		88,8%	11,2%	100,0%
	% within betahcg		72,9%	82,6%	73,9%
	% of Total		65,7%	8,3%	73,9%
var	Count		56	4	60
	% within sigara		93,3%	6,7%	100,0%
	% within betahcg		27,1%	17,4%	26,1%
	% of Total		24,3%	1,7%	26,1%
Total	Count		207	23	230
	% within sigara		90,0%	10,0%	100,0%
	% within betahcg		100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total		90,0%	10,0%	100,0%

IUI uygulanan 230 siklusta 23 pozitif sonuç elde edilmiştir. Bu pozitif siklusa bakıldığında gelişen folikül sayısı 1 olan 10 (%43.5), 2 olan 13 (%56.5) siklus tespit edilmiştir. Pozitif sonuç elde edilen sikluslar arasında folikül sayısı 1 ve 2 olanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

IUI öncesinde uygulanan Oİ tedavisinde kullanılan ajanlara bakıldığında; CC 152(%66,1) siklus, gonadotropin 74(%32,2) siklus, letrozol 4(%1,7) siklus kullanılmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Oİ’da kullanılan tedavi ajanları



CC kullanılan sikluslarda saptanan pozitif gebelik sonuçları 17(%11,2) olup gonadotropin kullanılan sikluslarda gebelik sonuçları 5(%6,8) saptanmıştır. Letrozol kullanılan sikluslarda ise gebelik oranı 1(%25) şeklinde sonuçlanmıştır.

Uygulanan üç farklı tedavi rejimi ile ilgili olarak, IUI uygulanan sikluslarda infertilite süresi başlanacak tedavi türü üzerine etkisi olup olmadığı bakılmış olup $P>0,05$ bulunmuştur. İstatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur. Ayrıca infertilite süresi ile gebelik elde etme başarısı arasında yapılan değerlendirmede de istatistiki bir fark bulunamamıştır.

IUI işlemi zamanlaması 0-24-36 saat olarak planlanmıştır. 0. saatte yapılan 23(%10) siklus, 24. saatte yapılan 99(%43) siklus, 36. saatte yapılan 108(%47) siklus bulunmaktadır (Tablo 13). Yapılan bu zamanlama ile gebelik sonuçları karşılaştırıldığında istatistiki bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 13: IUI zamanlaması ve gebelik sonuçları ilişkisi

IUI saati * betahcg Crosstabulation					
			betahcg		Total
			negatif	pozitif	
IUI saati ,00	Count		20	3	23
	% within IUI saati		87,0%	13,0%	100,0%
	% within betahcg		9,7%	13,0%	10,0%
	% of Total		8,7%	1,3%	10,0%
24,00	Count		93	6	99
	% within IUI saati		93,9%	6,1%	100,0%
	% within betahcg		44,9%	26,1%	43,0%
	% of Total		40,4%	2,6%	43,0%
36,00	Count		94	14	108
	% within IUI saati		87,0%	13,0%	100,0%
	% within betahcg		45,4%	60,9%	47,0%
	% of Total		40,9%	6,1%	47,0%
Total	Count		207	23	230
	% within IUI saati		90,0%	10,0%	100,0%
	% within betahcg		100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total		90,0%	10,0%	100,0%

İnfertilite tetkiklerinde erkek partner için yapılan incelemede sperm değerlendirilmesi yapılmakta olup, IUI sikluslarındaki parametreler şu şekildedir. Toplamda 212 siklusa spermiogram örnekleme yapılmış ve kruger değeri bakılmıştır. Kruger değeri normal dağılım eğrisine uymamaktadır. Ortanca değeri %5 (%3-%17)'tir. 212 siklus sonunda yapılan değerlendirmede gebelik elde edilen grup ile negatif sonuç alınan grup arasında kruger değeri açısından anlamlı bir fark yoktur. ($p>0.05$)

TMPSS gebelik sonucuna etkisi değerlendirildiğinde; pozitif ile negatif gebelik sonucu arasında istatistiki bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

IUI uygulanan siklusların öncesinde yapılan USG muayenelerinde; 201 siklusta antevert uterus tespit edilmiş, bu siklusların 181 (%90) 'inde gebelik elde edilememiş, 20(%10) 'sinde gebelik elde edilmiştir. 29 siklusta ise retrovert uterus tespit edilmiş 26 (%89,7)'sında gebelik elde edilememiş, 3 (%10,3)'ünde gebelik elde edilmiştir. Bu değerlendirmede bakılan antevert ve retrovert uterus tipine göre alınan pozitif gebelik sonuçları arasında istatistiki bir ilişki izlenmemiştir ($p>0.05$).

IUI işlemi için hazırlanan sperm örnekleri yıkama sonrası enjektörde hazır olarak getirilmektedir. Transport sırasında 2 farklı yol kullanılmıştır. Sperm transportu 84 siklusta termosla sağlanmış olup, termosla transport sonucunda yapılan IUI'ın 9 (%10,7)'unda gebelik oluşmuş, 75 (%89,3)'inde gebelik oluşmamıştır. Hasta vücudu üzerinde sperm transportu sonucunda 146 siklus uygulanmıştır. Bu sikluslar sonucunda 14 (%9,6) siklusta gebelik elde edilmiş, 132 (%90,4) siklusta gebelik elde edilmemiştir. Yapılan istatistiki çalışma sonucunda; sperm transport şekliyle pozitif gebelik eldesi açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmaya dahil edilen 221 siklusta sperm yıkama tekniği olarak "swim up" tekniği kullanılmış olup, işlem sonrasında IUI uygulanan siklusların; 23 (%10,4) 'ünde pozitif gebelik sonucu elde edilirken, 198 (%89,6)'inde gebelik elde edilememiştir. Diğer 9 siklusta ise sperm yıkama tekniği olarak "ikili gradient tekniği" kullanılmış olup bu siklusların hiçbirinde gebelik elde edilememiştir. İki yönleme bakıldığında gebelik eldesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

IUI işlemi yapıldığı esnada yapılan değerlendirmeler ise şu şekildedir;

216 (%93,9) siklusta katater girişinde zorlanma olmamıştır. Katater girişinde zorlanma olmayan siklusların; 22 (%10,2)'sinde gebelik sonucu pozitif ,194 (%89,8)'ünde gebelik sonucu negatif gelmiştir. 14 (%6,1) hastanın katater girişinde zorlanma olmuştur ve bunların 1 (%7,1)'inde gebelik elde edilmiş, 13 (%92,9)'ünde gebelik elde edilememiştir. Katater giriş

zorluğu ile pozitif gebelik eldesi sonucuna bakıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



5. TARTIŞMA

Ovulasyon indüksiyonu ve sonrasında intrauterin inseminasyon uygulaması infertil çiftler arasında önemli bir başarıya sahiptir. Genel popülasyon düşünüldüğünde infertilite nedenli başvurunun son yıllarda arttığı görülmektedir. IUI işlemi; uygulama kolaylığı, hastaya ve hastaneye maliyet uygunluğu ve çiftlerin infertilite tedavisini bir nevi ne olduğunu öğrenme basamağı olduğu için değerli ve önemlidir. Oİ ve IUI birlikte uygulandığında başarı oranı %10-18'lere çıkmaktadır (173).

Literatürde IUI başarısı üzerine etkili çeşitli faktörler ve uygulama detayları incelenmiştir. Bunlar arasında Oİ için kullanılan tedavi rejimi, semen toplanmasından sperm hazırlanması ve inseminasyon işlemine kadar geçen süre, sperm hazırlama ve yıkama tekniği, semenin örneğinin verildiği yer, spermin taze ya da donmuş olup olmaması, infertilitenin süresi ve nedeni, inseminasyon sayısı, kadın yaşı, antral folikül sayısı, ovulasyon paterni, endometrium kalınlığı, infertilite tipi, sperm sayı-hareket ve kruger morfolojisi gibi parametreler incelenmiştir. Bu çalışma ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniğinde uygulanan IUI sonrası elde edilen gebelik oranları üzerine etkili faktörler literatür bilgileri ışığında incelenmiştir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 161 hastaya 230 siklus uygulanmıştır. Bu sikluslarda hastaların yaş, infertilite süresi ve önceki tedavi geçmişleri dikkate alınarak CC, gonadotropin ve letrozol tedavilerinden biri seçilmiştir.

IUI işlemi yapılırken işlem basamakları titizlikle irdelenmiş olup sperm değerlendirilmesi, servikal mukus temizliği ve istirahat süresi gibi detaylar değerlendirilmeye alınmıştır.

Toplam IUI uygulanan 230 siklus içinde 12 gün sonra bakılan beta-hcg sonucu; 23 siklus sonucunda pozitif olarak sonuçlanmıştır. Toplam siklus sayısı değerlendirildiğinde %10 başarı elde edilmiştir. Ghosh C ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan çalışmasında ve Merviel P ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan derlemesinde IUI işleminin başarı

oranı benzer şekilde tespit edilmiştir (172-174). Bu oran aynı şekilde; Wainer R and Merlet F.'nin 17 farklı IUI çalışmasını birlikte değerlendirdikleri derlemede bildirilen %12,3'lük gebelik oranları ile uyumludur (183).

Çalışmamızda yaptığımız değerlendirmede; 161 hastanın yaşları minimum 20 iken maksimum 43'tür. Minimum infertilite kriteri 12 ay korunmasız ilişki sonrası olan bireylerde 168 ay infertil bulunan çiftler bulunmakla birlikte, ileri yaş olup 7 aydır infertil olan çiftlerde mevcuttur. İnfertilite süresi ve yaş ile ilgili Mohan ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı araştırmada, infertilite süresi uzadıkça IUI tedavisinin başarısında belirgin bir düşüş izlemiştir (177). Yaptığımız çalışmada da sonuç bu yönde olmakla birlikte anlamlı ilişki elde edilmemiştir. İnfertilite süresi uzadıkça yaş ilerlemekte ve over rezervi azalmaktadır. Bu sebeple infertilite süresi uzadıkça IUI tedavisinin başarısında azalma olacağı düşünülmüştür.

VKİ 2 grup halinde alınıp; 25 kg/m² ve üzeri kilolu, 25 kg/m²'nin altı normal kilolu olarak değerlendirilmiştir. Bu iki grup arasında pozitif gebelik eldesi açısından istatistiki fark izlenmemiştir. Kilolu hastaların değerlendirildiği DSÖ grup 2 anovulasyon olguları infertilite sonuçları ile benzer sonuçlar bulunmuştur (84).

Ovulasyon indüksiyonu sonucunda 15 mm'den 25 mm çapa kadar bir, iki ya da üç folikül gelişimi olmuştur. Gelişen folikül sayısına göre gebelik sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiki ilişki izlenmemiştir. Foucault ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada olgun folikül sayısı arttıkça gebelik oranında da artış eğilimi olduğu, tek folikül ile gebelik oranı %10,3 iken, üç veya daha fazla folikül varlığında %15,5 olduğu bulunmuştur (184).

Oİ tedavisinde kullanılan ajanlara bakıldığında; CC 152(%66,1) siklusta, gonadotropin 74(%32,2) siklusta, letrozol 4(%1,7) siklusta kullanılmıştır. Sikluslar arasında değerlendirme yapıldığında kullanılan tedaviler ile pozitif gebelik elde etme açısından anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. CC kullanım oranının fazla çıkmasının nedeni tedavide ilk basamak olması ve kolay ulaşılabilir olması olarak düşünülmüştür. Ancak Noel S. ve arkadaşlarının 2008-2015 yılları arasında yaptığı randomize kontrollü çalışmada gonadotropinle uyarılan sikluslarda klomifen sitratla uyarılan siklusa göre pozitif gebelik elde etme oranları yüksek

bulunmuştur (185). Yaptığımız çalışmada ise CC tedavisi sonrası hastalara ilk planda gonadotropin başlanmamış olup ileri tedavi için yönlendirilmişlerdir ve buna bağlı olarak gonadotropin kullanım oranı düşük bulunmuştur.

IUI işlemi zamanlaması birçok farklı çalışmaya konu olmuştur. Hasta ve hekim için zamanlama yapmak problem oluşturmaktadır. IUI işlemi 0.-24.-36. saatlerde yapılacak şeklinde planlanmıştır. 0. saatte yapılan 23(%10) siklus, 24. saatte yapılan 99(%43) siklus, 36. saatte yapılan 108(%47) siklus bulunmaktadır. Yapılan bu zamanlama ile gebelik sonuçları karşılaştırıldığında istatistiki bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). Tonguç E. ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı çalışmada hCG tetiklemesinden 24 ve 36 saat sonra IUI uygulaması ve 12 ve 36 saat IUI uygulaması şeklinde çift grup oluşturulmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (186).

İnfertilite tetkiklerinde erkek partner için yapılan incelemede sperm değerlendirilmesi yapılmakta olup, Kruger değeri ve TPMSS bakılmıştır. Gebelik sonucuna etkileri değerlendirildiğinde; pozitif gebelik sonucu ile arasında istatistiki bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Kohn ve arkadaşlarının 2018 yılında IUI'da sperm morfolojisinin gebelik başarısı üzerine etkisini araştıran çalışmalar ile yaptıkları derlemede; sperm morfolojisi %4 den az ve çok olarak 2 gruba ayrılmış; gruplar arasında yapılan değerlendirmede gebelik oranı arasında fark bulunmadığı sonucuna varılmıştır (187). DSÖ'nün morfolojiye normal denebilmesi ve IUI tedavisi uygulanabilmesi için Kruger değerinin en az %4 olması gerektiğini vurgulayan yayınları da mevcuttur (63-65).

Çalışmaya dahil edilen 221 siklusta sperm yıkama tekniği olarak "swim up" tekniği, 9 siklusta ise sperm yıkama tekniği olarak "ikili gradient tekniği" kullanılmış olup, iki yönteme bakıldığında gebelik eldesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Carolien M. ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir araştırmada da swim up ve ikili gradient tekniği ile sperm hazırlama sonrası IUI sonuçları karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (70).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

2010 – 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum İnfertilite Polikliniğine gebelik istemi ile başvuran ve sonrasında intrauterin inseminasyon uygulanan hastaların, tedavi sikluslarını retrospektif olarak inceleyip gebelik elde edilen olgularla, gebelik elde edilemeyen olgular arasındaki klinik ve laboratuvar parametreleri açısından farklılıkları, erkek partnerden alınan sperm örneği incelemesinin ve IUI uygulama esnasında yapılan işlemlerin başarıya etkisini tespit etmeyi amaçladığımız çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar şu şekildedir:

Hastaların karakteristik özelliklerinden hasta yaşına, infertilite süresine, menstruasyonun 3. günü bakılan FSH değerine ve Kruger Strict değerine her siklus için ayrı ayrı bakıldığında klinik gebelik elde edilemeyen ve klinik gebelik elde edilen sikluslar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür.

Toplam IUI uygulanan 230 siklus içinde 12 gün sonra bakılan beta-hcg sonucu 23 siklus sonucunda pozitif sonuçlanmıştır. Değerlendirmede başarı oranı %10 bulunmuş olup yapılan çalışmalarla benzer sonuç olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda Oİ tedavisi sonrasında IUI yapılması ve seçilen tedavi rejimleri sonrasında pozitif gebelik sonucu elde edilmesi araştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu konuda farklı sonuç alınan çalışmalar olmasının yanında birçok çalışmada da anlamlı fark izlenmemiştir. Buradaki değerlendirmelerde IUI tedavisi alan hastaların kısa süreli takip edildikten sonra pozitif gebelik elde edilmediğinde IVF tedavisine yönlendirilmesinin sonuçları etkilediği düşünülmektedir.

Yaptığımız bu retrospektif araştırmada; klomifen sitrat, gonadotropin veya letrozol ile yapılan ovulasyon indüksiyonunu takiben belirli zamanda yapılan hCG ile tetikleme sonrası intrauterin inseminasyonun hemen sonra yapılması, 24 saat sonra veya 36 saat sonra yapılmasının klinik gebelik sonuçları üzerinde herhangi bir fark oluşturmadığını gözlemlenmiştir. Bu durumun hasta ve hekim açısından rahatlık sağlayacağı ve tedaviye uyumu arttıracığı düşünülmektedir.

IUI uygulaması öncesinde sperm hazırlanması, hasta ve eşi için önemli bir stres kaynağıdır. Örnek alımı sırasında bu stresi azaltacak ortam sağlanmalıdır. Erkek partner için yapılan incelemede spermiogram parametrelerinden Kruger değeri ve TPMSS bakılmıştır. Gebelik sonucuna etkileri değerlendirildiğinde; pozitif gebelik sonucu ile değerler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kliniğimizde IUI işlemi öncesinde hastaların USG muayenesinde uterus konumu ve şekli muayene edilmiş ve mesane doluluklarına bakılmıştır. Bu muayene bulgularının pozitif gebelik sonucuyla ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İşlem sırasında kullanılan katater, giriş sırasında zorlanma olup olmaması ve kanama durumu değerlendirilmiş; bu parametrelerle de gebelik eldesi arasında anlamlı istatistiki değer bulunmamıştır.

Klinik olarak uyguladığımız yardımcı üreme tekniklerine yenilerini ekleyerek ve geliştirerek devam etmek ve bu konuda daha fazla sayıda hasta ile yeni çalışmalar yapmak gerekliliği bilincindeyiz. IUI’da başarıyı artıracak yöntemlerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. World Health organization. Manual for the standardised investigation and diagnosis of infertile couple. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000.
2. Tournaye H. Evidence-based management of male subfertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:253-259.
3. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod* 2008;23:538-542.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90: S60.
5. Fujimoto VY, Jain T, Alvero R, et al. Proceedings from the conference on reproductive problem in women of color. *Fertil Steril* 2010;94:7-10.
6. Speroff L, Fritz M.A. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7 th Edition, 2007: 470-491, 1177-1205.
7. Speroff L, Glass N. H. Kase R.G. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*. 7nd edition. 2007: 87, 210-215, 1013-1026,
8. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*, 2014. 101(3): p. 633-4.
9. Homburg R. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a counter proposal. *Hum Reprod* 2005; 20:316–319.
10. World Health Organization. Manual for the standardised investigation and diagnosis of infertile couple. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000.
11. Assisted Reproductive Technology and Intrauterine Inseminations in Europe, 2005: Results Generated From European Registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) A Nyboe Andersen I, V Goossens, S Bhattacharya, A P Ferraretti, M S Kupka, J de Mouzon, K G Nygren, European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)
12. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*, 90 (5 Suppl), S60 Nov 2008
13. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 2005;20:1144–1147
14. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2013. 99(1): p. 63.
15. American Society for Reproductive Medicine, Optimal evaluation of the infertile female. A practice committee report, Birmingham, AL, 2000.
16. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women, *Fertil Steril* 1957; 8: 89.
17. Guttmacher AF, Factors affecting normal expectancy of conception, *JAMA* 1956; 161: 855.
18. Buckett W , Bentick B, The epidemiology of infertility in a rural population. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 1997. 76(3): p. 233-237.
19. Speroff, F.M., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

20. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2015. 103(6): p. e44-50.
21. Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, Andersen AG, Embryo quality and developmental potential is compromised by age, *Açta Obstet GynecolScand*80:169,2001.
22. Hull M, Glazener C, Kelly N, Conway D, Foster P, Hinton R, Coulson C, Lambert P, Watt E , Desai K, Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 291(6510): p. 1693-1697.
23. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee A , Kurinczuk J, The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Human reproduction*, 2009. 24(12): p. 3096-3107.
24. Balassch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterin insemination for unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2004; 9 (6): 664-72.
25. Brugo-Olmeda S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online* 2001; 2 (1): 41-53.
26. Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
27. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicledynamics in thehumanovary. *Hum Reprod* 1995; 10:770.
28. Scheffer GJ, Broekmans Fj, Looman CW et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility in the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18: 700-706
29. The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 2000;15(3):723-732.
30. Licciardo F, Grifo JA, Rosenwaks Z, et al: Relation between antibodies to chlamydia trachomatous and spontaneous abortion following in vitro fertilization *J. Assist. Reprod. Genet.* 1992; 9: 207.
31. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod.* 2004;19(8):1689-92.
32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril.* 2004;82 Suppl 1:S169-72.
33. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995;64:1136-40.
34. Alataş C, Aksoy E, Akarsu C, et al. Evaluation of intrauterine abnormalities ininfertile patients by sonohysterography. *Hum Reprod* 1997; 12: 487.
35. Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, et al. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG* 2004; 111:1313.
36. Forsey J, Caul E, Paul I , Hull M, Chlamydia trachomatis, tubal disease and the incidence of symptomatic and asymptomatic infection following hysterosalpingography. *Human reproduction*, 1990. 5(4): p. 444-447.
37. Johnson N, Vandekerckhove P, Watson A, Lilford R, Harada T , Hughes E, Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007. 11.

38. Grosskinsky CM, Clark RL, Wilson PA , Novotny DB, Pelvic granulomata mimicking endometriosis following the administration of oil-based contrast media for hysterosalpingography. *Obstetrics & Gynecology*, 1994. 83(5): p. 890-892.
39. Moore D, Segars Jr J, Winfield A, Page D, Eisenberg A , Holburn G, Effects of contrast agents on the fallopian tube in a rabbit model. *Radiology*, 1990. 176(3): p. 721-724.
40. De Feuce C, Porfiri LM, Savelli S, Alfano G, Pace S, Manganaro L, Vesteri AR, Drudi FM. Infertility in women: combined sonohysterography and hysterosalpingography in the evaluation of the uterine cavity. *Ultraschall Med*. 2009;30(1):52-7.
41. Yucebilgin MS, Aktan E, Bozkurt K, et al. Comparison of hydrosalpingography and diagnostic hysteroscopy in evaluation of infertile patients. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2004; 31: 56.
42. Hucke J, De Bruyne F, Balan P. Hysteroscopy in infertility--diagnosis and treatment including fallopscopy. *Contrib Gynecol Obstet*. 2000;20:13-20.
43. Practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Aging and infertility in women. *Fertil Steril* 2006;86: S248-S252.
44. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685-718
45. Hendiks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, et al. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005;20: 163-169
46. van der Steeg JW, Streures P, Eijkemans MJ, et al. Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertil, ovulator women. *J clin Endocrinol Metab* 2007;92: 2163-2168
47. Esposito, M.A., C. Coutifaris, and K.T. Barnhart, A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod*, 2002. 17(1): p. 118-23.
48. Lass A, Gerrard A, Abusheikha N, et al. IVF performance of women who have fluctuating early follicular FSH levels. *J.Assist Reprod Genet* 2000;17: 566.
49. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline whith age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005;83: 979-987
50. Meldrum DR. Evaluation and preperation of the infertile couple for invitro fertilization. In: Gardner DK. *Invitro fertilization, a practical approch*, 2007.
51. Kwee J, Schats R, McDonnell J, et al. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2008 Sep;90(3):737-43. Epub 2007 Oct 17.
52. Sallam HN, Ezzeldin F, Agameya A-F, Abdel-Rahman AF , El-Garem Y, The definition of 'poor response': Bologna criteria. *Human reproduction*, 2011: p. der398.
53. Ranieri DM, Quinn F, Makhoulouf A et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 70: 227-233.
54. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2004;21:37-45.

55. Bükülmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:231-237.
56. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage nomogram. *Human Reproduction* 2003; 18(4): 781-787.
57. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod* 2008;23:538-542
58. Wilkes S, Chinn DJ, Murdoch A, et al. Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. *Fam Pract* 2009;26:269-274
59. Medicine PCotASfR, Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 2012. 98(2): p. 294-301.
60. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *New England Journal of Medicine*, 2001. 345(19): p. 1388-1393.
61. Cooper TG, Yeung CH. Computer-aided evaluation of assessment of 'grade a' spermatozoa by experienced technicians. *Fertil Steril* 2006;85:220 – 224.
62. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16(3):231-45. doi: 10.1093/humupd/dmp048. Epub 2009 Nov 24.
63. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49:112-116.
64. Kihale PE, Misumi J, Hirotsuru K, Kumasako Y, Kisanga RE, Utsunomiya T, Comparison of sibling oocyte outcomes after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization in severe teratozoospermic patients in the first cycle. *International journal of andrology*, 2003. 26(1): p. 57-62.
65. World Health Organization, WHO 2010 laboratory manual for the examination and processing of human semen. Available online.
66. Kruger T, Acosta A, Simmons K, Swanson R, Matta J, Oehninger S, Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 1988. 49(1): p. 112-117.
67. Bhasin S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1995-2004
68. Ikawa M, Inoue N, Benham AM, et al. Fertilization: a sperm's journey to and interaction with the oocyte. *J Clin Invest* 2010; 120: 982-991
69. Gdoura R, Kchau W, Znazen A, et al. Screening for bacterial pathogens in semen samples from infertile men with and without leukocytospermia *Andrologia* 2008; 40: 209-218.
70. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004507.
71. Xue X, Wang WS, Shi JZ, Zhang ZL, Zhao WQ, Shi WH, et al. Efficacy of swim-up versus density gradient centrifugation in improving sperm deformity rate and DNA fragmentation index in semen samples from teratozoospermic patients. *J Assist Reprod Genet* 2014;31: 1161–6.

72. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006;86: S263-S268
73. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2015. 103(6): p. e44-50.
74. Cole LA, Ladner DG, Byrn FW. The normal variabilities of the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2009; 91:522-527
75. Munro, M.G., H.O. Critchley, and I.S. Fraser, The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding: Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Ian S. Fraser, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011. 113(1): p. 1-2.
76. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ* 2000; 321:1259–1262
77. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91: 456-488
78. Pallone SR, Bergus GR. Fertility Awareness-Based Methods: Another Option for Family planning. *J Am Board Fam Med* 2009;22: 146-155
79. World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 383-90.
80. McGovern, P.G., et al., Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. *Fertil Steril*, 2004. 82(5): p. 1273-7.
81. Murray, M.J., et al., A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*, 2004. 81(5): p. 1333-43.
82. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertile steril* 2006; 86:S187-S194.
83. Hamilton-Fairley, D. and A. Taylor, Anovulation. *BMJ*, 2003. 327(7414): p. 546-9.
84. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update*, 2012. 18(5): p. 586-99.
85. Ehrmann, D.A., Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2005. 352(12): p. 1223-1236.
86. Balen, A.H., et al., Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human reproduction update*, 2003. 9(6): p. 505-514.
87. Stein, I.F. and M.L. Leventhal, Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1935. 29(2): p. 181-191.
88. Zawadzki, J., Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. *Polycystic ovary syndrome*, 1992: p. 39-50.
89. Nestler, J.E., Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2008. 358(1): p. 47-54.
90. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004. 81(1): p. 19-25.
91. Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BW, Coomarasamy A. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG*. 2004;111(12):1313-21.
92. Das S, Nardo LG, Seif MW. Proximal tubal disease: the place for tubal cannulation. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 383-388

93. Miller, J.H., et al., The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1999. 181(4): p. 952-957.
94. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, et al. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 185-192
95. Westrom, L.V., Sexually transmitted diseases and infertility. *Sex Transm Dis*, 1994. 21(2 Suppl): p. S32-7.
96. Ghosh, M., et al., Association of Genital Chlamydia trachomatis Infection with Female Infertility, Study in a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Open Microbiol J*, 2015. 9: p. 110-6.
97. Guven MA, Dilek U, Pata O, et al. Prevalance of Chlamydia trochomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections in the unexplained infertile women. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 219–223
98. Zeyneloglu, H.B., A. Arici, and D.L. Olive, Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization embryo transfer. *Fertil Steril*, 1998. 70 (3): p. 492-9.
99. Zhong, Y., et al., Effect of surgical intervention on the expression of leukemia inhibitory factor and L-selectin ligand in the endometrium of hydrosalpinx patients during the implantation window. *Exp Ther Med*, 2012. 4(6): p. 1027-1031.
100. Daftary, G.S., et al., Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril*, 2007. 87(2): p. 367-72.
101. Schippert, C., et al., Reconstructive, organ-preserving microsurgery in tubal infertility: still an alternative to in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2010. 93(4): p. 1359-61.
102. Cordula Schippert, Ursula Hille, Christina Bassler, Philipp Soergel, Bettina Hollwitz, Guillermo José Garcia-Rocha. Organ-Preserving and Reconstructive Microsurgery of the Fallopian Tubes in Tubal Infertility: Still an Alternative to In Vitro Fertilization (IVF) *Fertil Steril* 2010; 93: 1359-1361
103. Johnson, N., et al., Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *The Cochrane Library*, 2010.
104. Gomel V. Reversal of tubal sterilization versus IVF in the era of assisted reproductive technology: a clinical dilemma. *Reproductive Bio Medicine Online* 15, 4, 2007, 403-407
105. Gordts S, Campo R, Puttemans P et al. Clinical factors determining pregnancy outcome after microsurgical tubal reanastomosis. *Fertil Steril* 2009;92: 1198-1202.
106. Eggert Kruse, W. et al., Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertility and sterility*, 1995. 63(3): p. 612-624.
107. Rowe P, Comhaire F, Hargreave T. Female partner. In: *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Cambridge: Cambridge Press Syndicate of the University of Cambridge; 2000: 40-67.
108. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod* 2009; 24:3096.
109. Brown SE, Coddington CC, Schnorr J, et al. Evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74: 1029-1034.

110. Donnez, J. and P. Jadoul, What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Human reproduction*, 2002. 17(6): p. 1424-1430.
111. Luciano AA. Myomectomy. *Clin obstet Gynecol* 2009; 52: 362-371
112. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum reprod* 2010; 25: 418-429
113. Berek, J.S. and E. Novak, *Berek & Novak's gynecology*. 15th ed. 2017, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health p:1160-1161
114. Grimbizis, G.F., et al., The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Human Reproduction*, 2013. 28(8): p. 2032- 2044.
115. Homer, H.A., T.-C. Li, and I.D. Cooke, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertility and sterility*, 2000. 73(1): p. 1-14.
116. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, et al. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009; 90: 180-182
117. Leing M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 992-1002
118. Speroff, L. and M.A. Fritz, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. x, 1334 p.
119. Katz, Z., et al., Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in Asherman's syndrome. *Int J Fertil Menopausal Stud*, 1996. 41(5): p. 462-5.
120. Berek, J.S. and E. Novak, *Berek & Novak's gynecology*. 15th ed. 2017, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health p:1161
121. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril* 2008;90: S150-S153
122. Sonntag, B. and M. Ludwig, An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. 77(4): p. 500-7.
123. Jones HW Jr. Luteal-phase defect: the role of Georgeanna Seegar Jones. *Fertil Steril* 2008;90: e5-e7
124. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril* 2008; 89: 749-758
125. Bukulmez O, Arici A. Luteal phase defect: myth or reality. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 727-744
126. Tavaniotou A, Smits J, Bourgain C, Devroey P, Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments, *Hum Reprod Update* 2000;6: 139.
127. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *New England Journal Med* 2010; 362: 2389 – 2398
128. Ozkan, S., W. Murk, and A. Arici, Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. 1127: p. 92-100.
129. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, et al. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:441-447
130. Cramer, D.W. and S.A. Missmer, The epidemiology of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002. 955(1): p. 11-22.

131. Missmer, S.A., et al., Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *American journal of epidemiology*, 2004. 160(8): p. 784-796.
132. Mastroianni, L., Jr., The fallopian tube and reproductive health. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 1999. 12(3): p. 121-6.
133. Yamashita, Y., et al., Influence of severe endometriosis on gene expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in granulosa cells from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization- embryo transfer. *Fertil Steril*, 2002. 78(4): p. 865-71.
134. The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 40-5
135. Cirkel, U., et al., Inflammatory reaction in endometriotic tissue: an immunohistochemical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1993. 48(1): p. 43- 50.
136. Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis a progressive disease, whereas deeply infiltration endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65
137. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24:254-269
138. Marcoux S, Mahoux R, Berube S. Laparoscopic Surgery in Infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian collobrative groupe on endometriosis. *N Engl J Med* 1997, 24: 217-222.
139. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *New England Journal Med* 2010; 362: 2389-2398
140. Esinler I, Bozdog G, Aybar F, et al. Outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas *Fertil Steril* 2006; 85: 1730-1735
141. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi A, et al. IVF–ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Human Reproduction* 2008;23: 1526–1530
142. Forti, G. and C. Krausz, Evaluation and treatment of the infertile couple. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998. 83(12): p. 4177-4188.
143. Maheshwari, A., M. Hamilton, and S. Bhattacharya, Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Human Reproduction*, 2008. 23(3): p. 538-542.
144. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*, 2004;82: S160
145. Zeyneloglu, H.B., et al., Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 1998. 69(3): p. 486-91.
146. Wordsworth, S., et al., Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they cost-effective? *Hum Reprod*, 2011. 26(2): p. 369-75.
147. Edi-Osagie EC, Seif MW, Aplin JD, et al. Characterizing the endometrium in unexplained and tubal factor infertility: a multiparametric investigation. *Fertil Steril* 2004; 82: 1379-1389
148. Gupta A, Gupta S, et al. Correlation of mycoplasma with unexplained infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 981-985

149. Grzesko J, Elias M, Maczynska B, et al. Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in fertile and infertile women. *Fertil Steril* 2009; 91: 2376-2380
150. Toth A, Lesser ML, Brooks C, et al. Subsequent pregnancies among 161 couples treated for T-mycoplasma genital-tract infection. *N Engl J Med* 1983;308:505-507
151. Moore DE, Soules MR, Klein NA, et al. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2000;74:1118-1124
152. Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M, et al. Luteinized unruptured follicle syndrome: incidence and recurrence rate in infertile women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2006;21:2110-2113
153. Shveiky D, Simon A, Gino H, et al. Sibling oocyte submission to IVF and ICSI in unexplained infertility patients: a potential assay for gamete quality. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 371-374
154. Badawy A, Elnashar A, Totongy M. Clomiphene citrate or aromatase inhibitors for superovulation in women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 92:1355-1358.
155. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, et al. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2006; 86: 566-571.
156. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine B-S, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB, A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertility and sterility*, 2010; 94(3): 888-899.
157. Clark, J.H. and B.M. Markaverich, The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacology and therapeutics*, 1981. 15(3): p. 467-519.
158. Kessel B, Hsueh AJ. Klorifen sitrat, kültürlenmiş sıçan granuloza hücrelerinde folikül uyarıcı hormon kaynaklı luteinize edici hormon reseptörü içeriğini artırır. *Fertil Steril* 1987; 47: 334.
159. Kettel LM, Rosef SH, Berga SL, Mortola JF. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993;59:532.
160. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, vd. Polikistik over sendromunda infertilite tedavisinde Letrozol ve klorifene. *N Engl J Med* 2014; 371: 119.
161. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Uygulama Komitesi. Kısır kadınlarda klorifen sitrat kullanımı: bir komite görüşü. *Fertil Steril* 2013; 100: 341.
162. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 34, February 2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99:347.
163. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331:771.
164. Haritha S. Rajagopalan G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 81: 287-92.
165. Casper, R.F. ,Arerecombinantgonadotrophinssafer,purerandmoreeffectivethan urinary gonadotrophins? *Reproductive biomedicine online*, 2005. 11(5): p. 539- 540.

166. Lunenfeld, B., Historical perspectives in gonadotrophin therapy. Human reproduction update, 2004. 10(6): p. 453-467.
167. Weiss NS, Nahuis M, Bayram N, vd. Polikistik over sendromlu kadınlarda yumurtlama indüksiyonu için gonadotrofinler. Cochrane Database Syst Rev 2015; : CD010290.
168. Veltman-Verhulst, S.M., et al., Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 9(September 12).
169. Aboulghar, M., et al., Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. Fertility and Sterility, 2001. 75(1): p. 88-91.
170. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Systematic Rev. 018; 5: CD 010287.
171. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. Obstet Gynecol 2018; 131: e194.
172. Ghosh C, Buck G, Priore R, vd. Ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin tohumlama geçiren infertil kadınlar arasında foliküler yanıt ve gebelik. Fertil Steril 2003; 80: 328.
173. Miller, D.C., et al., Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. Urology, 2002. 60(3): p. 497-501.
174. Merviel, P., et al., Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. Fertility and sterility, 2010. 93(1): p. 79-88.
175. Lavie O, Margalioth EJ, Geva-Eldar T, Ben-Chetrit A. Ultrasonographic endometrial changes after intrauterine insemination: a comparison of two catheters. Fertil Steril 1997; 68:731.
176. Van der Poel N, Farquhar C, Abou-Setta AM, et al. Soft versus firm catheters for intrauterine insemination. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD 006225.
177. Kamath, M.S., et al., Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. Journal of human reproductive sciences, 2010. 3(3): p. 129.
178. Van Rijswijk J, Caanen MR, Mijatovic V, et al. Immobilization or mobilization after IUI: an RCT. Hum Reprod 2017; 32:2218.
179. Saleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. Fertil Steril 2000; 74:509.
180. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2013; 100:1373.
181. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalussy E, Rubin B. Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28-9, 1992. Hum Reprod. 1993;8(6):977-80.
182. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):4068-74.

183. Wainer R, Merlet F. Indications des inseminations intra-uternes intraconjugales en cas d'oligo-astenoterato-spermie. In Les Traitements Actuels de la Sterilite Masculine. John Libbey Eurotext, montroque, France 1998;14:56-9.
184. Viardot-Foucault, V., et al., Younger women with ovulation disorders and unexplained infertility predict a higher success rate in superovulation (so) intrauterine insemination (IUI). Ann Acad Med Singapore, 2014. 43(4): p. 225- 231.
185. Weiss, N.S., et al., Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial. The Lancet, 2017.
186. Esra Tonguc M.D., Turgut Var M.D., Gogsen Onalan M.D., Sibel Altinbas M.D., Aytekin Tokmak M.D. , Nafiye Karakaş M.D. et al. Comparison of the effectiveness of single versus double intrauterine insemination with three different timing regimens. 2010-09-01, 94, 4, p: 1267-1270, American Society for Reproductive Medicine.
187. Kohn, T.P., J.R. Kohn, and R. Ramasamy, Effect of Sperm Morphology on Pregnancy Success via Intrauterine Insemination: A Systematic Review and Meta- Analysis. The Journal of urology, 2018. 199(3): p. 812-822.