



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TURKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İstanbul Çekmece Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA KLOMİFEN
SİTRAT İLE OVULASYON İNDUKSİYONUNUN GEBELİK
SONUÇLARINA ETKİSİ**

Dr. Esra Karakuş İnce

Kadın Hastalıkları ve Doğum

UZMANLIK TEZİ

Tez Yöneticisi

Başasistan Op. Dr. Aysu Akca

Tez Danışmanı

Başasistan Op. Dr. Lale Türkgeldi

İSTANBUL, 2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime değerli katkılarını sunan Doç. Dr. Ali Gedikbaşı'na ve tezi hazırlamama destek olan değerli hocam Doç. Dr. Alev Aydın'a

Desteğini her zaman hissettiğim saygıdeğer hocalarım Doç Dr. Volkan Ülker, Prof. Dr. İsmail Özdemir'e, Doç. Dr. Gökhan Yıldırım' a , Doç Dr Necdet Öncü, Doç. Dr. Özgür Akbayır'a, Doç. Dr. İbrahim Polat'a, Doç. Dr. Kerem Doğa Seçkin'e, Doç. Dr. Mustafa Kalaycı'ya

Kendime her zaman örnek aldığım sevgili uzmanlarım

Op. Dr. Doğukan Yıldırım, Op. Dr Gonca Yıldırım, Op. Dr. Salim Sezer'e

4 yıl boyunca beraber yol aldığımız zor zamanları güzel anılara çevirdiğimiz büyük emek ve özveri ile çalışan başasistanlarım, uzman doktorlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatımda tanıştığım ve hastanenin bana kattığı en önemli en değerli varlığım eşim Osman İnce'ye

Eğitim hayatımın her aşamasında en büyük desteğim ve moral kaynağım olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime

Teşekkürü bir borç bilirim

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNFERTİLİTE	3
2.2. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ	3
2.2.1. Anamnez	3
2.2.2. Fizik muayene	4
2.2.3. Jinekolojik muayene.....	4
2.2.4. Ultrasonografi	5
2.2.5. Laboratuvar incelemeleri	5
2.2.6. Endometrial biyopsi	7
2.2.7. Histerosalpingografi (HSG)	7
2.2.8. Laparoskopi ve Histeroskopi	7
2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ.....	7
2.3.1. Overyan Faktör.....	8

2.3.2.	Servikal Faktör	10
2.3.3.	Uterin Faktör	11
2.3.4.	Tubal Faktör	12
2.3.5.	Erkek Faktörü.....	13
2.3.6.	Açıklanamayan Faktör	13
2.4.	İNFERTİLİTE TEDAVİSİ(Ovulasyon İndüksiyonu).....	15
2.4.1.	Klomifen Sitrat.....	16
2.4.2.	Gonadotropinler	19
2.5.	SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM	21
3.	MATERYAL VE METOT.....	24
4.	BULGULAR.....	26
5.	TARTIŞMA.....	37
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7.	KAYNAKLAR	42

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Grup-1 ve Grup-2 nin dermografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması.....	26
Tablo 2. Grup-1 ve Grup-2'nin gebelik oranlarının karşılaştırması	30
Tablo 3. Gebelik olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	32



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	TSH (μ I/ml) değerlerine göre yaş dağılımları	27
Şekil 2.	TSH (μ I/ml) düzeylerine göre klomifen sitrat dozlarının dağılımı	28
Şekil 3.	TSH (μ I/ml) değerlerine göre infertilite sebepleri.....	29
Şekil 4.	TSH (μ IU/ml) değerlerine göre toplam alınan klomifen dozu(mg)	29
Şekil 5.	Grup-1 ve Grup-2'nin gebelik sonuçlarının karşılaştırılması.....	30
Şekil 6.	Grup-1'deki gebelik sonuçları	31
Şekil 7.	Grup-2'deki gebelik sonuçları	31
Şekil 8.	Gebelik durumuna göre klomifen sitrat dozlarının dağılımı	33
Şekil 9.	Gebe kalan ve kalamayan gruplarda ortalama klomifen alınan siklus sayısı	34
Şekil 10.	Gebelik oluşan ve oluşmayan gruplardaki göre infertilite nedenleri.....	35
Şekil 11.	Gebelik oluşan ve oluşmayan gruplarda toplam kullanılan klomifen sitrat dozlarının karşılaştırılması	36

KISALTMALAR

GNRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
LH	: Luteinleştirici hormon
AMH	: Anti mülleriye hormon
E2	: Östradiol
DHEA-S	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
TSH	: Troid stimüle edici hormon
T4	: Tiroksin hormonu
T3	: Triiyodotironin hormonu
HCG	: Human koryonik gonadotropin
CC	: Klomifen sitrat
SERM	: Selektif östrojen reseptör modölatörü
PCOS	: Polikistik over sendromu
PID	: Pelvik inflamatuvar hastalık
ART	: Yardımcı üreme teknikleri
KOH	: Kontrollü ovaryen stimölasyon
Oİ	: Ovulasyon indüksiyonu
OHSS	: Ovaryen hiperstimölasyon sendromu
AF	: Antral folikül
IUI	: İntrauterin inseminasyon
IVF	: İn vitro fertilizasyon
ICSI	: İntrastoplzmik sperm enjeksiyonu
SCH	: Subklinik hipotiroidi
BMI	: Vücut kitle indeksi
BBT	: Bazal vucüt sıcaklığı
HSG	: Histerosalpingografi
PG	: Prostoglandin

ÖZET

Amaç: Tiroid stimüle edici hormon konsantrasyonlarının (TSH), yardımcı üreme teknikleri (ART) uygulanan hastalarda üreme sonuçlarını olumsuz etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Bu nedenle, bu çalışmada klomifen sitratla tedavisi verilen, TSH konsantrasyonları $<2.5 \mu\text{IU/ml}$ ve $2.5-5.0 \mu\text{IU/ml}$ olan hastalarda üreme sonuçlarını karşılaştırdık.

Metotlar: Bu retrospektif kohort çalışmasında Ocak 2011-Aralık 2016 arasında klomifen sitrat uygulanan ve TSH konsantrasyonlarını ölçen tüm kadınların tıbbi kayıtları değerlendirildi. Hastalar iki gruba ayrıldı: TSH $<2.5 \mu\text{IU/mL}$ (grup 1); TSH $\geq 2.5 - <5.0 \mu\text{IU/mL}$ (grup 2). Bu iki grup gebelik sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası kanda B-Hcg pozitifliği idi.

Bulgular: Çalışmamızda başvuru anında bakılan TSH değerleri $2.5 \mu\text{IU/ml}$ 'nin altında olan (grup 1) 226 hasta (%75,4), TSH $2.5 \mu\text{IU/ml}$ ve üzerinde olan (grup 2) 74 hasta (%24,6) olmak üzere toplam 300 hasta bulunmaktadır.

TSH $2.5 \mu\text{IU/ml}$ den az olan hastaların 123 tanesi (%54.4) , TSH $2.5 \mu\text{IU/mL}$ ve üzerinde olan gruptaki hastaların ise 41 tanesi (%55.4) gebe kalmıştır. İki grubun oranları benzerdir. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0,88$)

TSH $2.5 \mu\text{IU/mL}$ den küçük olan gruptaki gebe kalan hastalar arasında %49 devam eden tekiz gebelik ,%1,8'i kimyasal gebelik,%0,9'u ektopik gebelik,%0,9'u abort, %1,8'i ise ikiz gebelik olarak kaydedilmiştir.

TSH $2.5 \mu\text{IU/ml}$ ve üzerinde olan hastaların ise %45'i devam eden tekiz gebelik,%1,4'ü kimyasal gebelik , %1,4'ü ektopik gebelik, %5,4'ü abortus,%1,4'ü ise ikiz gebelik olarak kayıt edilmiştir. Özellikle abortus oranı subklinik hipotiroidisi olan kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($p=0,03$). Diğer gebelik sonuçları istatistiksel olarak benzerdi.

Sonuç: Klomifen sitrat uygulanan hastalarda TSH konsantrasyonunun artmış olması gebelik oranları değiştirmemektedir. Bu bulgular subklinik hipotiroidizm, ART'ler içinde klomifen sitrat uygulanan kadınlarda üreme sonuçlarına etkisi ile ilgili daha fazla hasta sayısı ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ABSTRACT

OBJECTIVE:

It is not known whether thyroid stimulating hormone concentrations (TSH) affect adverse reproductive outcomes in patients receiving assisted reproductive techniques (ART). For this reason, in this study we compared the reproductive outcomes of patients with TSH concentrations $<2.5 \mu\text{IU/mL}$ and TSH levels between 2.5 and $5.0 \mu\text{IU/mL}$ who received clomiphene citrate treatment for infertility.

METHODS:

In this retrospective cohort study, medical records of all women who received clomiphene citrate with measured TSH concentrations between January 2011 and December 2016 were evaluated. Patients were divided into two groups: those with TSH $<2.5 \mu\text{IU/mL}$ (group 1); those with TSH levels between 2.5 and $5.0 \mu\text{IU/mL}$ (group 2). These two groups were compared in terms of pregnancy outcomes. The primary endpoint was a positive serum B-hCG measurement.

RESULTS:

During the study period, 300 women were found to have received clomiphene citrate. A hundred and thirty three (54.4%) patients with TSH less than $2.5 \mu\text{IU/mL}$ and 41 (55.4%) patients with TSH $2.5 \mu\text{IU/mL}$ or higher were pregnant after the treatment. There was no statistically significant difference between the two groups ($p: 0.88$).

Among pregnant patients in the group with TSH levels less than $2.5 \mu\text{IU/mL}$, 49% had a continuing single pregnancy, 1.8% chemical pregnancy, 0.9% ectopic pregnancy, 0.9% miscarriage and 1.8% had twin pregnancies. 45% of patients with TSH $2.5 \mu\text{IU/mL}$ or more had a continuing single pregnancy, 1.4% chemical pregnancy, 1.4% ectopic pregnancy, 5.4% abortion, 1.4% had twin pregnancies. The miscarriage rate was found to be significantly higher in women with subclinical hypothyroidism ($p=0.03$).

CONCLUSION:

Increased TSH concentration in patients receiving clomiphene citrate does not change pregnancy rates. These findings include the need for further studies on the effect of subclinical hypothyroidism, reproductive outcome in women with clomiphene citrate among ARTs.

Key Words: TSH, ART, clomiphene citrate, hypothyroidism, infertility



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite tüm dünyada yıllardan beri evli çiftlerin en yaygın sorunu olarak bilinmektedir. Bu soruna çözüm bulmak için çok sayıda araştırma yapılmış ve önemli gelişmeler elde edilmiştir (1). Sorunların aşılmasına yönelik tedavi yöntemleri arasında ovulasyon indüksiyonu (OI), intrauterin inseminasyon (İÜİ) ile birlikte infertilite tedavisinin temelini oluşturur. OI kapsamında kontrollü overyan stimülasyon için genellikle klomifen sitrat (CC) kullanılır (2).

Klomifen sitrat anovulatuvar veya normal ovulasyonu gerçekleştiren ama yetersiz foliküler ve lüteal gelişmesi olan hastalarda infertilite tedavisinde ilk seçenek olarak yerini almıştır.

Tiroid hastalıkları dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen bir hastalık grubudur. Bu konuda yapılan çalışmalar Türkiye’de toplumun önemli bölümünde tiroid hastalığı bulunduğunu ortaya koymaktadır (3). Aşık hipotiroidi ile infertilitenin ilişkisi olduğu bilinmektedir. Ancak subklinik hipotiroidi ile infertilite ilişkisini belirlemek güçtür.

Tiroid fonksiyon bozukluğu olan kadınlar ovulatuvar bozuklukları, adet düzensizliği, kısırlık ve hatta artmış gebelik morbiditesi yaşayabilirler (4). Yükseltilmiş konsantrasyonları asemptomatik hastalarda hormon (TSH), aynı zamanda hamilelik komplikasyon olasılığını arttırabilir, (5,7,8.) neonatal mortalite (7) ve düşük yapma (9,10).

Yakın zamana kadar insan üreme toplumları, asemptomatik ovulatuvar kadınlarda TSH konsantrasyonunun ölçülmesini tavsiye etmemiştir, (11,12) ancak Amerikan Üreme Sağlığı Kurumu (ASRM) tarafından yayınlanan yeni kılavuz, infertil kadınların hamileliğe teşvik edilmesini onaylamaktadır (10) . American Thyroid Association (ATA), subfertil kadınlarda tiroid fonksiyon bozukluğunun prevalansının daha yüksek olduğunu kabul ederken ,(6) Endokrin Derneği asemptomatik infertil olanları da içeren tiroid hastalıklarının "yüksek riskli" hastalarında TSH ölçümünü önermektedir. (5) Ayrıca, endokrinologlar ve jinekologlar arasında hamileliği takip eden hastalar için kesilen TSH

konsantrasyonları hakkında herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır ($<2.5 \mu\text{IU/ml}$ veya $<4.0 / 4.5 \mu\text{IU/ml}$) .(10,13,14,15,16)

Subklinik hipotiroidi (SCH) ile ovulasyon indüksiyonları sonuçları arasındaki ilişkileri inceleyen önceki çalışmalar levotiroksin (LT4) tedavisinin bazı faydalarını göstermektedir. Ancak klomifen sitrat kullanımından önce serum TSH konsantrasyonu $2,5 \mu\text{IU/ml}$ 'yi aşmış ancak asemptomatik SCH kadınların sonuçları iyice incelenmemiştir.

Bu çalışmada, 2011 -2016 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü İnfertilite Poliklinięi'ne başvuran, klomifen sitrat kullanılarak ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda, subklinik hipotiroidisi olan ve olmayan (Her iki durumda da TSH $5 \mu\text{IU/ml}$ altında) hastalarda gebelik oranlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

İnfertilite çiftlerin en az bir yıl süreyle hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen, çocuk sahibi olamamalarıdır. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın, en az bir gebelik oluşmuş ise, sekonder infertilite olarak tanımlanır.

Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekundabilite, bir siklusta canlı doğum olma olasılığına ise fekundite denir. Genç sağlıklı çiftlerde, her ovulatuar siklus başına gebe kalabilme şansı, yani fekundabilite %20-25 iken, kadın yaşı arttıkça fekundabilite de düşer (6). Birinci yılın sonunda sağlıklı çiftlerin %85-90'ında gebelik gerçekleşir. Yani infertilite, reproduktif çağıdaki çiftlerin %10-15'inde görülür (7). Ancak 30'lu yaşların sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı %25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilite azalması daha hızlı olur (8).

2.2. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1. Anamnez

-Yaş: Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervi, overin gonadotropinlere verdiği cevap ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir ve aneuploidi oranı artar. Fekundabilite 31 yaşından sonra azalmaktadır. Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (9).

- Gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar
- Siklus uzunluğu ve özellikleri ve dismenore başlangıcı
- İnfertilitenin süresi, önceki değerlendirme ve tedavilerin sonucu
- Cinsel ilişki sıklığı ve cinsel işlev bozukluğu

- Geçirilen cerrahi işlemler, endikasyonları ve sonuçları, pelvik enflamatuvar hastalık atakları veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları içeren geçirilmiş veya şu an var olan tıbbi hastalıklar

- Önceki anormal pap yayma sonuçları ve takip eden tedavi

- Kullanılan ilaçlar ve allerjiler

- Meslek ve tütün, alkol veya diğer maddelerin kullanımı

- Doğumsal anomaliler, mental retardasyon, erken menapoz veya infertilite için aile öyküsü

- Sistemik hastalık varlığının ve özellikle galaktore, hirsutismus, tiroid hastalığı, kistik fibrozis hastalığı şikayetlerinin sorgulanması

2.2.2. Fizik muayene

☐ Ağırlık ve BMI (vücut kitle indeksi)

☐ Tiroid bezinde büyüme, nodül veya hassasiyet

☐ Meme salgıları ve özellikleri

☐ Androjen fazlalığı bulguları

☐ Pelvik veya abdominal hassasiyet, organ büyümeleri veya kitle

☐ Adnekslerde veya douglasta kitle, hassasiyet ve nodüleritea

2.2.3. Jinekolojik muayene

-Rutin jinekolojik muayene organik ve anatomik bazı bozuklukların saptanmasını sağlar.

-Servikal kateterizasyon: Servikal osların açıklığının ve serviks-fundus mesafesinin belirlenmesini sağlar.

-Pap smear alınması,

-Direkt yayma ve taze preparatlar, servikal kültür, mikoplazma kültürü, servikal klamidya antijeni bakılması

2.2.4. Ultrasonografi

-Uterus boyutu, kontür ve pozisyonu; myometrimun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi; endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı; overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı

2.2.5. Laboratuvar incelemeleri

-Hormonal testler: AMH (Anti müllerian hormon), Folikül stimulan hormon (FSH), luteinize hormon(LH), östrodiol (E2), prolaktin, inhibin B, serbest testosteron, 17-OH-progesteron, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S), androstenedion, Tiroid uyarıcı hormon(TSH)

-Serolojik testler: Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), toxoplasma IgG (ve/veya IgM)

-Hematolojik testler: Kan grubu ve tam kan sayımı hakkında bilgi verir.

Over rezervinin değerlendirilmesi; en iyi zaman erken folliküler fazdır. (Siklusun 2-4. Günleri)

-FSH: 3. Gün FSH düzeyi arttıkça, en yüksek östradiol düzeyleri, toplanan oosit sayıları ve gebelik veya canlı doğum olasılığı giderek düşmektedir. (10,11) FSH'un 10 mIU/mL'un üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel ovülasyon indüksiyonu ve ART uygulamalarında overin verdiği cevap azalmaktadır.

-E2: Bazal serum östradiol düzeylerinin tek başına over rezervi testi olarak değeri düşüktür (12,13), ancak bazal FSH düzeylerinin yorumlanmasında ek bilgi sağlayabilir. Serum östradiolünde erken bir yükselme ilerlemiş folikül gelişimini ve dominant folikülün erken seçilmesini yansıtmaktadır ve FSH düzeylerini baskılayacak, dolayısıyla da azalmış over rezervini gösteren ve normalde açık olarak yüksek bir FSH düzeyini olasılıkla gizleyecektir. Bazal FSH normal ve östradiol düzeyi yüksekse (>60-80 pg/ml) , stimülasyona kötü yanıt alma olasılığı artmakta ve gebelik şansı azalmaktadır. FSH ve östradiolün her ikisi de yükselmişse, stimülasyona over yanıtı olasılıkla çok zayıf olacaktır. (14,15)

-İnhibin-B: Over rezervinin güvenilir bir ölçümü olarak kabul edilmemektedir.(16)

-Anti Müllerian Hormon (AMH): AMH primordial foliküller gelişmeye başladığında ve 2-6 mm çapa ulaşp gelişmeleri bittiğinde, preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilmektedir. (17) Küçük antral foliküller olasılıkla birincil kaynaktır çünkü daha fazla granüloza hücreleri ve daha gelişmiş mikrodolaşımları vardır. (18) Küçük antral foliküllerin sayısı kalan folikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkilidir ve AMH düzeyleri ilerleyici şekilde düşerek, menapoza yakın saptanamaz hale gelmektedir. (19)

-Klomifen sitrat challenge testi: Siklusun 5 -9. günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. ve 10. günlerinde FSH ölçülür. Bu ölçümlerde laboratuvar sınırlarını aşan bir değer bulunmuşsa test pozitif olarak değerlendirilir. Bu sınır genellikle 10-22 mIU/mL dir (20).

-GnRH analoğu stimülasyon testi (GAST): İkinci ya da 3. günü verilen GnRH analoğuna cevaben E2'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (9).

-Ultrasonografik ölçümler: Antral folikül sayısı ile kadın yaşı, indüksiyon için kullanılan toplam ilaç miktarı, hCG günü toplam E2 değeri, elde edilen toplam ve metafaz II oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Antral folikül (AF) sayısına göre yapılan derecelendirme tedavi şeması ve ilaç dozları belirlemede yardımcıdır (5,21).

Buna göre;

Grade I overler 4 ve altında antral folikül içerir, yanıtlar genellikle başarısızdır.

Grade II overlerde 4-6 AF bulunur. KOH (kontrollü ovaryen hiperstimülasyon) 'a cevap yetersizdir.

Grade III overlerde 7-10 AF olup, bu hastalar iyi cevap verirler.

Grade IV overler PCO (polikistik over) ya da PCO benzeri olup, bunlarda foliküler atrezi ya da OHSS (ovaryen hiperstimülasyon sendromu) riski yüksektir.

Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi folikül ve oosit sayısını tahmin etmede belirleyici olabilir (21)

2.2.6. Endometrial biyopsi

Eksojen progesteron veya sentetik bir progestin yokluğunda sekretuar endometriumun saptanması yakın zamanda olmuş ovulasyonu gösterir. Luteal faz yetmezliği düşünülen olgularda kullanılır. Çoğu kez siklusun 21.ci günü progesteron bakılarak tespit edilebilmektedir. Yakın zamana kadar, endometrial biyopsi luteal faz yetmezliğinin tanısı için infertilite değerlendirilmesinin temel ögesi iken, artık değildir. (22)

2.2.7. Histerosalpingografi (HSG)

Uterin kavitenin boyutunu ve şeklini doğru şekilde göstermekte, uterin gelişimsel anomalilerin (unikornuat, septat, bikornuat uterus ve uterus didelfis) çoğunun görüntülerini net olarak sağlamakta ve istisnaları olmak üzere, üremede önemli rol oynayabilecek submüköz myomları ve intrauterin yapışıklıkları da saptamaktadır.

2.2.8. Laparoskopi ve Histeroskopi

Laparoskopiye genel olarak tubal faktör infertilitesini değerlendirmede kullanılan kesin tanı testi olarak bakılmaktadır. Az sayıda istisnalar dışında, pelvisin sistematik ve ayrıntılı incelenmesi herhangi bir hastalığın yerleşimini ve yaygınlığını doğru olarak tanımlayacaktır. İnceleme uterusu, douglası, overlerin yüzeylerini, overyan fossaları ve fallop tüplerini içermelidir. Servise uygulanan bir kanül veya manipatör yoluyla seyreltik mavi boya verilmesi tüplerin açıklığının değerlendirilmesini sağlamaktadır. (kromotubasyon)

Histeroskopi doğurganlığı olumsuz yönde etkileyebilecek olan intrauterin patolojilerin hem tanısında hem de tedavisinde kullanılan altın standart yöntemdir. (23)

2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilitenin ana nedenleri ovulatuar işlev bozuklukları (%20-40); tubal ve peritoneal patolojiler (%30-40) ve erkek faktörüdür (%30-40); uterin patoloji

göreceli olarak nadirdir ve kalanların nedeni de büyük ölçüde açıklanamamaktadır (%10-15). İnfertilitenin nedenlerinin yaygınlığı bir dereceye kadar yaşla birlikte değişmektedir. Ovulasyonla ilgili işlev bozuklukları daha genç yaştaki çiftlerde daha sık görülmektedir, tubal peritoneal faktörler benzer yaygınlığa sahiptir ve erkek faktörü ile açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde biraz daha sık izlenmektedir. (28,29)

İnsanlarda üreme süreci karmaşıktır, ancak değerlendirmeye yönelik olarak, en önemli ve temel öğelerine ayrılabilir. Matür tıbbi öyküye, fizik muayeneye ve tercihlere dayandırılmalıdır. (30)

2.3.1. Ovaryan Faktör

Ovulasyonla İlgili İşlev Bozuklukları

Normal bir sperm, kadın genital sisteminde 3- 5 gün kalabilir ve bu süre içinde oositi fertilize edebilir. Oosit için bu süre 12- 24 saattir(31). Ovulasyon ile birlikte fertilite azalır ve ovulasyondan sonra fertil dönem sonlanır. Bu yüzden fertilitenin en yüksek olduğu dönemi tespit etmeye yönelik bir takım testler pratik uygulamada kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılan testler aşağıda sıralanmıştır:

- a) -Menstruel hikaye
- b) -Bazal vücut sıcaklığı ölçümü
- c) -Serum progesteron konsantrasyonu ölçümü
- d) -Üriner LH ölçümü
- e) -Endometrial biopsi

f) -Transvajinal ultrasonografi ile ovulasyonun gözlenmesi bir oositin ovulasyonu gerçekleşmelidir ve ideal olarak düzenli ve öngörülebilir şekilde olmalıdır. (ovaryen faktör)

İnfertilite değerlendirilmesi, her bir öğeyi mümkün olabildiğince ayırabilmek, sağlamlılığını kontrol etmek ve gebelik elde edilmesini engelleyebilecek herhangi bir anormalliği saptamak üzere tasarlanmıştır.

a) Menstruel hikaye

Normal olarak ovule olan kadınlar genellikle düzenli adet görürler. Adet miktarı ve süresi genellikle sabittir ve genellikle premenstruel ve menstruel semptomlar eşlik eder.

b) Bazal vücut sıcaklığı ölçümü

Bazal vücut sıcaklığı (BBT) foliküler fazda düşüktür, ovulasyondan sonra luteal fazda 0.4- 0.8 derece artar ve menstruasyondan hemen önce tekrar bazal seviyelerine düşer. Ovulatuar kadında bazal vücut sıcaklığında izlenen bu bifazik patern, sabah yapılan ölçümlerle kolaylıkla tespit edilebilir. Bazal vücut sıcaklığının en düşük seviyesi, ovulasyondan bir gün önce ya da ovulasyon günü izlenir. Termojenik kayma yani bazal vücut ısısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu $> 5\text{ng/ml}$ olduğunda gerçekleşir. Bu dönem LH yükselişinden 1- 5 gün sonra başlar ve ovulasyondan sonraki dördüncü güne kadar sürer. BBT en yüksek dereceye ulaştığında fertil period bitmiştir.

Dolayısıyla en fertil dönem bazal vücut sıcaklığının midsiklus peakinden 7 gün önceki dönemdir. Siklusları düzenli olan kadınlarda, bu bifazik paternin şeması çıkartılırsa; bunun için birkaç siklus takibi gerekebilir. O zaman en erken ve en geç BBT kaymasının başladığı intervali içeren zaman diliminde gınaşırı ilişki önerilerek en fertil periodun atlanması engellenmiş olur. BBT'nin diğer ovulasyon testlerine üstünlüğü maliyetinin düşük olmasıdır. Ancak bazı kadınlarda, düzenli ovulasyon olmasına rağmen bifazik patern gözlenmediği de unutmamalıdır.

c) Serum progesteron ölçümü

Foliküler fazda genelde $<1\text{ ng/ml}$ 'dir. Progesteron konsantrasyonları LH yükseliş günü hafifçe artarak 1-2 ng/ml olur. Bu artış ovulasyondan 7-8 gün sonrasına kadar devam eder ve menstruasyondan hemen önce azalmaya başlar. (32) Progesteronun pulsatil karakterinden dolayı siklusun 20-24 günleri arasında 3 serum progesteron ölçümünün en az birinin 10 ng/mL veya üstünde olması ovulasyonun gerçekleşmiş olduğunun kanıtıdır. (33).

d)Üriner LH sekresyonu

LH tırmanışı, 48- 50 saat süren kısa süreli bir olaydır. Saat 16 ve 22 arasında yapılması önerilir çünkü LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve ancak birkaç saat sonra idrarda tespit edilebilir. En fertil dönem LH tırmanışının (surge) olduğu gün ya da bir sonraki gündür. LH tırmanışından sonraki gün, planlanmış ilişki ve inseminasyon için en uygun gündür(34,35,36).

e)Endometrial biopsi

Biyopside sekretuar değişikliklerin gözlenmesi ovülasyonunun göstergesidir, ayrıca luteal faz progesteronun ve endometrial cevabın yeterliliği hakkında bilgi verir. İnvaziv bir girişim olduğundan luteal faz defekti ya da endometrial reseptivitede bozukluk düşünüldüğünde uygulanır (37)

f) Tv USG (transvajinal ultrasonografi)

Ovumun atılmasından önceki ve sonraki olayların değerlendirilmesine dayanır. Gelişiminin son dönemlerinde preovulatuvar folikül günde 2 mm büyür. Ovulasyondan sonra folikül küçülür, kenarları belirsizleşir, internal eko dansitesi ve cul-de-sac'daki sıvı dansitesi artar(38,39). Özellikle eksojen gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu yapılan vakalarda, Tv USG takip için vazgeçilmezdir.

2.3.2. Servikal Faktör

Sperm Mukus Etkileşimi

Normal servikste salgılanan mukus spermin geçişini kolaylaştıran özelliklere sahiptir. Konjenital malformasyon ve servikal travma normal mukus üretimini engeller. Servikal mukus yeterliliğini ve sperm-mukus etkileşimini değerlendirmek için postkoital test kullanılmaktadır. Mukusun incelenmesinde motil spermatozoa görüldüğünde postkoital test pozitif kabul edilmeli ve servikal faktör düşünülmemelidir. Fakat postkoital test oldukça tartışmalı bir yöntemdir. Kronik bir enfeksiyon, deforme olmuş ve periovulatuvar dönemde başarılı bir mukus üretemeyen bir serviks görüldüğünde postkoital test uygulanması düşünülmeli, pozitif olabilmesi için inceleme alanında bir spermatozoa olması yeterlidir (40). Başarılı bir mukus üretimi durumunda ise postkoital testin erkek infertilitesini ayırt etmek için

kullanılması son derece tartışmalıdır (41). Bu sebepler gözönüne alındığında servikal faktör tanısı için postkoital test artık önerilmemektedir. (42)

2.3.3. Uterin Faktör

Anatomik ve İşlevsel Anormallikler

Konjenital uterin malformasyonlar: Septat uterus, fertil ve infertil kadınlarda eşit oranda (%1) görülmektedir, ancak tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha fazladır (%3.5). En sık görülen ve infertilite ile en fazla ilişkisi olan konjenital malformasyondur. Septal kan akımının bozukluğu, implantasyona uygun bir alan olmaması embriyogelişimini olumsuz etkilerken, relatif servikal yetersizliğin de bu duruma eşlik etmesi infertilite ile ilişkisini açıklamaktadır.

Septat Uterusu ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların oluşturduğu seçilmiş toplulukta canlı doğum oranları histeroskopik septum rezeksiyonundan önce yaklaşık %10 ve cerrahiden sonra %75-80 dir. (43,44) Bu da histeroskopik metroplastinin termde doğum için prognozu neredeyse yeniden sağladığını göstermektedir.

Edinsel uterin malformasyonlar- Myoma uteri: İnfertiliteyi etkilediği kesinlikle bilinen, en kötü yerleşimli myom, kornual myomdur. Tüpün interstisyel segmentini bozar, uterin kontraktilite ve ovum-sperm transportu bozulur. Submüköz myomlar da implantasyonu bozarak infertiliteyi etkiler.(45,46,47) Subseröz ve intramural myomlar da ise, endometrial kavite bozulmuyorsa fertilite etkilenmez. Posterior duvarda yerleşimli myomlar, adezyon riskini arttırdığı için infertilite açısından risklidir.

Kronik endometrit: Endometrial reseptiviteyi bozduğunu iddia edenler vardır.

Asherman sendromu: Hipomenore, amenore veya dismenore ile kendini gösterir. Mukozal, fibromuskuler, ya da konnektif dokudan meydana gelen bantlar vardır. Histeroskopik adezyolizis sonrası, normal menstruasyon düzeni %70- 90 oranında, gebelik ise %25- 70 oranında sağlanır.

Endometrial polip: Prevelansı %3- 5 dir. Elde edilen kanıtlar topluca, polipektominin infertil kadınlarda üremeye ilgili performansı artırabileceğini

düşündürmektedir. Tedavi polipin boyutuna, ilişkili olduğu belirtilere ve saptanmasına yol açan koşullara bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. (48,49)

2.3.4. Tubal Faktör

Tubal Oklüzyon ve Adneksiyel Yapışıklıklar

Tubal faktör İnfertil çiftlerin %30-35'inde rastlanır. Pelvik enflamatuvar hastalık (PID), septik düşük, rüptüre apendiks, tubal cerrahi veya ektopik gebelik öyküsü tubal hasar olasılığını şiddetle düşündürmektedir.

İlk PID atağından sonra tubal adezyon riski %10-12, ikinci PID'den sonra tubal adezyon riski % 23-35, üçüncü ataktan sonra ise % 54-75 tir. (50,51) Laparoskopik adezyolizis sonrası, ilk bir yıl içerisinde, gebelik şansı %50, hafif dereceli distal oklüzyonlarda gebelik şansı %80, orta dereceli oklüzyonlarda %30, ciddi oklüzyonlarda ise %15 dir. Distal tubal oklüzyonların prognozunu belirleyen adezyon dışındaki faktörler, tubal kalınlık ve ampuller mukozal yapıdır.

Birçok gebelik cerrahiden sonraki iki yıl içinde gerçekleşir. Tanıda hsg(histerosalpingografi) orta derecede duyarlı, nispeten daha özgüdür; yani HSG tubal açıklık gösterdiğinde tubanın gerçekten açık olma ihtimali %60 tır; ancak kapalı olma ihtimali daha düşüktür.(%5) (52)

Tubal cerrahi geçirilmiş tubal sterilizasyon sonrasında gebelik isteyen kadınlarda, hafif distal tubal hastalığı olanlarda (özellikle genç hastalarda) ve proksimal tubal tıkanıklığı olan bazı kadınlarda hala akla uygun bir tedavi seçeneğidir. Hemen hemen diğer bütün durumlarda IVF en iyi seçenektir. Laparoskopik salpenjektomi ve proksimal tubal oklüzyon IVF başarı oranlarını 2 kat artırmaktadır; hidrosalpenksi olan ve IVF planlanan bütün kadınlara önerilmelidir.

Endometriozis ile İnfertilite arasında güçlü ilişki bulunmaktadır; infertil kadınların %20-40 ında bu hastalık görülmektedir. Tedavi edilmemiş minimal ve hafif endometriozisi ve açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda aylık fekundite benzer düzeylerde azalmış olmasına rağmen, hastalık şiddetinin artması ile fekundite daha da azalmaktadır (53,54). Genel olarak endometriozisi (tüm evrelerde) olan kadınlarda in vitro fertilizasyon (IVF) ile elde edilen başarı oranları tubal hastalığı olan kadınlardakinin yaklaşık yarısı kadardır (55). Tedavi edilmemiş kadınlar ile

karşılaştırıldığında, minimal veya hafif endometriozisi olan kadınların cerrahi tedavi sonrası gebe kalma olasılıkları anlamlı olarak daha yüksektir (56,57). Bu gözlemler ışığında endometriozisin doğurganlığı kabaca hastalığın şiddeti ile ilişkili ölçüde azalttığı sonucu desteklenmektedir.

2.3.5. Erkek Faktörü

Semen Kalitesinin Anormallikleri

Semen analizi ile erkek faktöründen şüphelenilerek ek klinik ve biokimyasal değerlendirmelere yönelinir. Konsantrasyon, motilite ve morfoloji özellikle önemlidir. Bu 10 parametrelerden bir tanesi bozursa, infertilite olasılığı 2- 3 kat, iki tanesi bozursa 5-7 kat, üçü de bozursa 16 kat artar.

Semen analizi kriterlerine göre erkek infertilite nedenleri şunlardır:

- a) Ejakülasyon yokluğu: ilaçlar, cerrahi, vasküler oklüzyon, diyabet, psikolojik bozukluklar
- b) Azoospermi: Seminifer tübüler skleroz (klinefelter sendromu), germinal aplazi (idiyopatik, ilaç, radyasyon, mozaik klinefelter sendromu, XYY sendromu), matürasyon arresti (idiyopatik, XYY sendromu, varikosel), duktal obstrüksiyon, endokrinopati
- c) Oligospermi: İdiyopatik, kriptoorşidizm, varikosel, ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, endokrinopati) İnfertil ancak normal: Jinekolojik anormallik, anormal koit alışkanlığı, akrozomal defektler, immunolojik, açıklanamayan.
- e) Sperm yapısal defekti, uzamış abstinens, idiyopatik, genital enfeksiyonlar, antisperm antikor (58).

2.3.6. Açıklanamayan Faktör

İnfertil çiftlerin %10-30'ında infertilite nedeni açıklanamaz.(59) Açıklanamayan İnfertilite tanısı en az normal semen kalitesi, ovulasyonla ilgili işlev, normal bir uterus kavite ve tüplerin çift taraflı normal olduğuna dair kanıt gerektirmektedir. Bu hastalarda siklus fekunditesi %2- 4 tür. (Ortalama siklus

fekondabilitesi normalde %20- 25). Tedavi siklus fekunditesini arttırmaya yöneliktir (60).

Standart tanı testlerinin görülen ancak nadir olan yanlış negatif sonuçları dışlandığında, açıklanamayan infertilitenin iki olası açıklaması vardır:

1) Gerçekte bir anormallik yoktur ve çiftin doğal doğurganlığı, muhtemelen eşin yaşına ya da üremeyle ilgili yaşlanmaya bağlı olarak, normal aralığın en alt seviyesindedir.

2) Özgül bir sebep vardır ancak var olan tanı testleri ile saptanamamaktadır.

Şüphesiz açıklanamayan infertilitenin büyük kısmı artan yaşla birlikte doğurganlıkta görülen doğal azalma ile ilişkilidir. Açıklanamayan İnfertilite 35 yaş üstü kadınlarda daha sık görülmektedir; Mantıksal olarak açıklanamayan infertilitenin en olası gizli nedenleri, geçerli bir tanı testi olmayan gametlerdeki veya implantasyondaki anormalliklerle ilgilidir. İnsan embriyolarının erken döneminde anöploidi sık görülmesine rağmen (61), embriyo ve trofektoderimde tekrarlayan ve rastgele olmayan bir genetik bozukluk erken gebelik kaybına neden oluyor olabilmektedir. Endometrial işlev ve reseptivitedeki genetik anormallikler embriyonun apozisyon, adezyon, tutunma veya invazyonunu bozabilmekte ve implantasyon bozukluğuna neden olabilmektedir (62,63)

Açıklanamayan infertilite tedavilerini değerlendiren çalışmalarda, tedavi edilmeyen hastaların siklus fekondabilitesi tipik olarak %2 ve %4 arasında değişmektedir (64), veya doğurganlığı normal olan çiftlerden (%20-25) yaklaşık %80-90 daha düşüktür. Tedavisiz gebelik olasılığı artan kadın yaşı ve infertilite süresiyle ilerleyici bir şekilde düşmektedir (65).

Tanım olarak, açıklanamayan infertilitenin nedeni bilinmemektedir. Bu nedenle de yapılan tedavilerin tamamı ampiriktir. Yöntemler değişmesine rağmen, temel strateji hepsinde aynıdır – doğru zamanda doğru yerde olağandan daha fazla sayıda spermi bir araya getirmektir. Bu nedenle en sık uygulanan tedaviler in utero inseminasyon (IUI), klomifen veya gonadotropinlerle ovaryen uyarım ve IUI ve IVF tir.

2.4. İNFERTİLİTE TEDAVİSİ(Ovulasyon İndüksiyonu)

Ovulasyon indüksiyonu (Oİ), anovulasyonun tedavisinde ilk basamaktır. Tedavinin başarısı; hasta seçimi, anovulasyonun türü, diğer infertilite faktörlerinin varlığı ile ilgilidir. Kadının yaşı ve daha önceki başarısız Oİ denemeleri de prognozu etkileyen faktörler arasındadır.

Tedavi öncesi araştırma ovulasyonun olup olmadığının anlaşılması ile başlamalıdır. Adet düzeni öyküsü, bazal vücut ısısı eğrileri veya luteal faza zamanlanmış progesteron ölçümleri ile ovulasyon anlaşılabilir. Siklusu 28 gün süren bir hastada 21. gün (menstruasyon gününden 1 hafta önce) serum progesteron değerinin <3 ng/ml olması anovulasyonun varlığını göstermektedir.

Hormon profili ve semen analizinden sonra daha girişimsel incelemelere gereksinim olup olmadığına hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları ile karar verilir. Öyküsü ve pelvik muayene bulguları negatif olan kadınlarda, CC gibi ilk basamak ovulasyon indüksiyon ajanlarının kullanılmasından önce tubal açıklığın gösterilmesi çok şart değildir. Ancak bu ajana yanıt vermeyen hastalarda eksojen gonadotropin tedavisine geçmeden önce en azından bir HSG veya laparoskopi incelemesi gereklidir. 2000 European Society of Human Reproduction and Embryology'nin (ESHRE) Capri Workshop'unda ovulasyonu doğrulamada en iyi testin progesteron ölçümü olduğu, uterus ve tüplerin yapısının primer araştırılmasının HSG ile yapılması gerektiği; ultrasonun önemli bilgi verebileceği; laparoskopinin ise ileri tanısal işlemler için saklanması gerektiği bildirilmiştir (66).

Oİ'de amaç 18-20 mm'lik folikül elde etmektir. Ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat, tamoksifen, aromataz inhibitörleri, gonadotrop hormonlar, HMG, FSH ve LH kullanılan ajanlardandır. En sık kullanılan ajan klomifen sitrattır.

Hastaya adet 3-5. günleri medikal tedavi başlanır. Tedavi esnasında takip ultrasonografi ile yapılır. Folikül büyüklüğü 18 mm'yi bulduğunda Human Chorionic Gonadotropin (HCG) yapılarak ovulasyon sağlanır. Hastanın eşinden alınan sperm hücreleri seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra uterus içine verilerek İÜİ yapılır.

2.4.1. Klomifen Sitrat

Etki mekanizması: CC, ‘Selektif Estrojen Reseptör Modulatorleri’ (SERM) içerisinde trifeniletillen grubunda yer alan bir ajandır. Farklı dokularda östrojenik veya antiöstrojenik etkileri mevcuttur. CC hipotalamus seviyesinde östrojen reseptörlerine bağlanması sonucunda yalancı hipoöstrojenemi uyarısı ile GnRH salınımını, buna bağlı olarak da gonadotropin salınımını artırmaktadır. Bu etkisinin yanı sıra klomifen sitratın hipofizin GnRH’ya karşı duyarlılığı artırdığı bilinmektedir.

Klomifen sitrat gastrointestinal yoldan iyi absorbe olmakta ve büyük oranda feçesle atılmaktadır. CC, tek doz oral alımından bir ay sonra bile plazmada önemli konsantrasyonlarda saptanmıştır. CC kullanacak hastalarda hipotalamik-pitüiteroveryan yolun fonksiyonel olması gerekmektedir. Hipotalamusta CC östrojen reseptörlerine uzun süre bağlanarak ve bloke ederek, normal overyan hipotalamik feedback yolun fonksiyonunu azaltır. Bu etki mekanizmasının bazı anovulatuvar hastalarda GnRH salınımını artırdığı gözlenmiştir. Artan GnRH hipofizden gonadotropin salınımını uyarır. Ayrıca klomifen sitrat direk olarak hipofiz ve over üzerinde etki göstererek ovulasyonu uyartabilir (66, 67).

Klomifen sitratın endometriyum ve serviks üzerindeki antiöstrojenik etkileri tartışmalıdır. Vajende kornifikasyon yavaşlar ve servikal mukus ve endometriyumdaki östrojen etkisini antagonize eder. Bunlar sperm transportu, implantasyon ve erken gelişmeyi etkileyen önemli faktörlerdir. Östrojenden farklı olarak CC östrojen reseptörlerini saatlerce değil haftalarca süren bir periyotta işgal eder. CC’nin major etkisi hipotalamusta hücre içi östrojen reseptörlerinin konsantrasyonunu etkileyerek, hipotalamik aktiviteyi düzenlemesi ile görülür (68). CC ile östrojen reseptörlerinin işgal edilmesi sonucu reseptör kapasitesi azalarak gerçek östrojen uyarıları azalmış olarak algılanır, böylece östrojenin hipotalamus üzerindeki negatif feedback etkisi ortadan kalkarak GnRH salgılanması aktive edilir.

CC, normal ovulasyonlu kadınlara verildiğinde hipotalamustan GnRH salgısının artışına ve hipofizden LH ve FSH salgılarının miktarında değişiklik yapmadan salgılanma sıklıklarının artışına neden olur. Anovulatuvar kadınlarda ise

GnRH salgısının maksimal sıklıkta gerçekleşmesine bağlı olarak zaten artmış olan LH ve FSH salgılanma sıklığına ek olarak salgılanma miktarında da artış olur.

CC doğrudan ovulasyonu uyarmaz. Normal menstrüel siklusun fizyolojik değişikliklerini gerçekleştirerek ovulasyon oluşumuna yardım eder. Overler üzerine doğrudan etki ile granülosa hücrelerini gondotropinlere karşı hassas kılar. Hücrelerdeki LH reseptörlerinin FSH tarafından uyarılması ve aromatisasyonunu artırır.

Endikasyonları:

Klomifen sitrat, kullanımı kolay ve yan etkileri az olduğu için ilk seçilen ilaçtır. İnseminasyon yapılacak hastalarda ovulasyon zamanını düzenlemek için kullanılır. Başlıca endikasyonu hipotalamo-hipofizer aksı normal çalışan, varolan endojen östrojen üretimine bağlı olarak progesteronlara normal çekilme kanaması ile cevap verebilen oligoanovulatuvar hastalardır. WHO Grup 2 hasta grubunda (bkz. syf. 19) klomifen sitratın etkilerini gösterebileceği yeterli düzeyde endojen östrojen vardır. Bu hastalara CC verildiği zaman hipotalamo-hipofizer seviyede östradiolun negatif feedback etkisi ortadan kalkmakta ve gonadotropin salgılanımı artmaktadır. Gonadotropinlerin artması ile folikül gelişimi uyarılmakta ve ovulasyonun sağlanmasında ilk tetik çekilmektedir. Progestasyonel bir ajanla yapılan Progesteron Challenge Test'e çekilme kanaması ile cevap vermeyen overyan yetersizlik olguları CC' a da cevapsız kalacaktır (69).

Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerde klomifen sitratın etkinliği, süperovulasyonun sağlanması olarak açıklanabilir. Ampirik klomifen sitrat tedavisi daha çok hem sperm hem de oosit sayısının artırılmaya çalışıldığı İÜİ yöntemi ile birleştirildiği zaman daha etkili olmaktadır (70 71).

Kontrendikasyonları:

Klomifen sitrat gebelik, aktif karaciğer hastalığı, tanı almamış genital kanama, memenin malign ve premalign lezyonları olan ve daha önceden klomifen sitrata bağlı şiddetli yan etkilerin gözlemlendiği, psikiyatrik ve sistemik hastalıklara sahip hastalarda kontrendikedir.

Uygulanımı:

İlaç 50 mg'lık tabletler halinde bulunmaktadır, genellikle 50 mg/gün dozu ile başlanır. Tedaviye tipik olarak spontan veya progesteronla uyarılan siklusun 3. veya 5. günü başlanır. Beş gün kullanılır. Ovulasyon olup olmadığı luteal fazda (adetin 21-23. günü) alınan progesteron düzeyi (3 ng/ml'den büyük) veya endometriyal biyopsi ile saptanabilir. Eğer ovulasyon olmadı ise bir sonraki siklusta doz 50 mg daha artırılır. FDA (American Food and Drug Administration) bu konuda max.100 mg/gün dozu önermekle birlikte, %11.8 hastada 150 mg/gün ve üzerinde doz ile ovulasyon sağlanabilmektedir (72). Beş gün CC kullanımından sonra, son dozun alımından beş ila on gün arasında herhangi bir zamanda ovulasyon gerçekleşebilir. Bu nedenle adetin 12. Gününden itibaren 10 gün süre ile gūnaşırı cinsel ilişki önerilir.

Ovulasyonda prostaglandinlerin (PG) rolü olduğundan, ovulasyonun olacağı zamanlarda PG sentez inhibitörü ilaçlar kullanılmamalıdır. Eğer inseminasyon yapılacaksa ovulasyonun zamanının daha kesin bilinmesi gerekir. En yüksek dozda CC uygulanan ve ovulasyonun gerçekleşmediği veya luteal fazın kısa olduğu belirlendiğinde HCG kullanımı önerilebilir. Erken HCG uygulanması, LH reseptörlerini azaltarak normal ovulasyon mekanizmasını bozabilir. HCG yapılması için uygun zamanın belirlenmesinde kan E2 düzeyi (folikül başına 150-250 pg/ml) ölçümü ve USG ile folikül çapının 18-20 mm'ye ulaştığının saptanması gerekir. CC, yağ dokusunda depolandığı için kullanılan dozu vücut ağırlığı ile uyum gösterir. Obez ve daha yüksek androjen düzeylerine sahip olan hastalarda daha fazla CC'a ihtiyaç olabilir. Ancak ovulasyon için gerekli CC dozunu belirleyecek hiçbir klinik ve laboratuvar parametresi yoktur. Klomifen sitrata yanıt vermeyen hastalarda tedaviye gonadotropin eklenmelidir.

Klomifen sitrat ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda başarı oranları oldukça iyi olup % 80 oranında ovulasyon bildirilmiştir (73). Ovulasyon oranları ve gebelik oranları arasındaki bu farklılık büyük oranda ek olarak ovulasyon dışı faktörlerin olmasına bağlıdır. Gebeliklerin çoğu ilk 6 ayda elde edilmektedir. CC sonucu oluşan gebeliklerde abortus oranı ve konjenital malformasyon oranı artmaz (74, 78). Yenidoğanların izleminde büyüme ve gelişme açısından da normal yenidoğanlardan elde edilen sonuçlara yakın veriler elde edilmiştir (75).

Yan etkileri:

Klomifen sitrat kullanımına bağlı; vazomotor kızarıklıklar (%10), bulantı (%2.2), pelvik ağrı (%5), göğüslerde ağrı (%2), görme bozuklukları (%1.5), baş ağrısı (%1.3) ve saçlarda dökülme (% 0.3) görülebilir (76).

Klomifen sitrat kullanıldığında %35-60 oranında multifoliküler gelişim elde edilmesine karşın çoğul gebelik oranı %7-10 olup bunların büyük bölümü ikiz gebeliktir (77).

Overlerde kist gelişmesi % 5.7 ve overlerde büyüme %13.5 oranında görülür. Kistler kendiliğinden geriler, devam ederse tedavi bırakılır. Eğer büyüme 29 semptomatikse muayene, egzersiz ve cinsel ilişki yasaklanır. Overler normal boyutlarına inince tedaviye düşük doz ile tekrar başlanır.

Görme şikayetleri görmede bulanıklık, skotom şeklindedir. Nedeni bilinmemekle birlikte, ilacın kesilmesinden sonraki birkaç günde normale döner.

CC ile ovulasyon indüksiyonunda en yüksek doz uygulandığında bile %10-20 oranında başarısızlık olabilir. Başka bir infertilite nedeni olmadığı halde tedaviye 6 ay cevap alınmazsa diğer tedavi seçeneklerine geçilir. Ancak pahalı olmaları, yan etkilerin morbidite ve mortalite açısından önem taşıması, tedavinin yakın takibinin zor olmasının maliyeti artırmasından dolayı ilk basamak tedavi olarak CC uygun hastalarda denenmelidir.

2.4.2. Gonadotropinler

Aktif bileşenleri hem FSH hem de LH'dır. İdeal olarak kullanılan doz, tek dominant folikülün normal gelişimini sağlayacak, gerekli en düşük dozda olmalıdır. Düşük doz gonadotropinlerle (50 ila 75 IU/gün) başlanır ve birkaç gün sonra over yanıtı oluşmaz ise dozu artırılır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nın yaptığı sınıflandırmaya göre gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu endikasyonu olan iki hasta vardır. WHO Grup 1 Düşük gonadotropin düzeyleri, düşük veya saptanamayan östrojen üretimi ile karakterize hipogonadotropik hipogonadizm olgularından oluşur. WHO Grup 2 ise normal gonadotropin düzeyleriyle endojen östrojen üretimine sahip olan

normogonadotropik normogonadizm veya hipotalamo hipofizer disfonksiyon vakalarını içerir. Diğer endikasyonlar arasında açıklanamayan infertilite, luteal faz yetersizliği, erkek infertilitesinde intrauterin inseminasyona adjuvan olarak, minimal ve hafif endometrioste ampirik olarak, yardımla üreme tekniklerinde kontrollü ovaryen hiperstimulasyon amacı ile bulunmaktadır (78).

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda spontan LH piki % 20 olguda gerçekleştiğinden ovulasyon için LH piki oluşturmak amaçlı tedaviye HCG eklenmelidir. HCG nin yarı ömrü 24-36 saat iken LH ın ise 1 saattir. Bu nedenle indüksiyonda HCG tercih edilir(79).

Etki mekanizması:

Spontan sikluslarda olduğu gibi FSH primer olarak granulosa hücreleri, LH teka lütein hücreleri üzerinde etki göstererek follikülogenezi uyarırlar. Tedaviye oosit maturasyonunun sağlanması, ovulasyonun uyarılması, korpus luteum oluşumu ve fonksiyonların devam etmesi için hCG eklenir(80).

Hipogonadotropik hipogonadizmde tedavi oldukça etkin olup, altı siklus sonrasında %91.2 oranında gebelik elde edilmektedir. Diğer endikasyonlar nedeniyle gonadotropinler kullanıldığında 12 aylık ovulasyon indüksiyonu sonrasında %50 oranında gebelik elde edilmektedir. Ancak pratikte tedavi süreleri bu kadar uzun tutulmamakta ve 3-6 aylık sürede tedaviye yanıt vermeyen hastalarda alternatif tedavi yöntemlerine geçilmektedir.

Human menopozal gonadotropin: Human menopozal gonadotropin (HMG) eşit miktarda 75 IU FSH ve 75 IU LH içerir. İntramüsküler olarak uygulanır.

Yüksek saflıkta HMG: Eşit miktarda FSH ve LH içeriğine sahiptir. HMG'den farklı olarak subkutan olarak da uygulanabilir. Saflık derecesi %95-99 civarındadır.

Saflaştırılmış üriner FSH: Daha ileri saflaştırma yöntemleri ve kromatografik yöntemlerle postmenapozal kadın idrarı anti-hCG antikoru içeren ortamdan geçirilerek HMG'nin içinden LH benzeri aktivite gösteren proteinlerin ayrılması sonunda saflaştırılmış FSH elde edilmiştir. HMG'ye göre daha saf olup, % 90 oranında üriner protein içerir. Bir ampul üriner FSH(uFSH), 75IU FSH aktivitesi,

<%1 LH aktivitesi içerir. Üriner FSH de IM uygulanır.(81) Üriner FSH'nın IM uygulama sonrası yarı ömrü yaklaşık 35 saat olarak belirlenmiştir.

Yüksek saflıkta üriner FSH: Poliklonal antikorlarla LH'nın çıkarılması ile biyolojik saf üriner FSH elde edilir. Ancak preparat hala üriner proteinler içermektedir. FSH spesifik monoklonal antikorların kullanılması ile daha yüksek saflıkta üriner FSH üretimi gerçekleştirilmiştir (highly purified (HP) urinary FSH). Bu preparat 0.1 IU den az LH ve %5 den az identifiye edilmemiş üriner protein içermektedir. FSH aktivitesi 100-150 IU/mg dan, 10 000 IU/mg çıkmıştır. Yüksek oranda saflaştırılmış ve yabancı protein içeriği çok azaltılmış olmasından dolayı cilt altına da uygulanabilir. (82)

Rekombinant FSH: Rekombinant FSH daha fazla oranda daha az asidik izoformları içerir. Daha az asidik formların klirensi hızlıdır ve yarı ömürleri daha kısadır. Folitropin- α 1995 yılında Gonal F® olarak, folitropin β ise 1996 yılında Puregon® olarak kullanıma girmiştir. Sınırsız üretim imkanı, yüksek saflık, iyi tolere edilmesi, antikor formasyonunun olmaması, üriner proteinler içermemesine bağlı azalmış enfeksiyon ve lokal-sistemik allerjik reaksiyonlar rFSH'nın başlıca avantajlarıdır. Rekombinant FSH kullanımının bir diğer avantajı ise low-dose protokolde kullanılması halinde doz ayarının kolay ve siklus iptali oranlarının diğer preparatlara göre daha düşük olduğunun belirlenmiş olmasıdır(83). Rekombinant FSH subkütan olarak 26 uygulanabilir, yarı ömrü yaklaşık 1-1,5 gündür. Subkütan enjeksiyonu takiben uygulanan dozun 2/3'ü sistemik dolaşıma geçmektedir. Yüksek VKİ emilimi olumsuz yönde etkilemektedir(84).

Yan Etkiler: En önemli iki yan etkisi ovaryen hiperstimulasyon ve çoğul gebeliktir. Bu iki etkinin de oluşturabileceği sorunlar hasta ile konuşulmalıdır.

2.5. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM

Subklinik hipotiroidi, serum tiroid stimulan hormon düzeyinin normalden daha fazla yükseldiği, serum tiroksin (T4)ve serum triiyodotironin (T3) düzeylerinin normal düzeylerde olduğu, erişkinlerde sık gözlenen bir durumdur. Genellikle asemptomatiktir.

Serum TSH seviyesini yükselten nedenler şunlardır:

Primer tiroid yetersizliği

Nontiroidal hastalığın iyileşme fazı

Renal yetersizlik

Adrenal yetersizlik

Metoklopramid

Domperidon

Tiroid hormon rezistansı

TSH sekrete eden hipofiz tümörü

Ölçüm farklılığı

Tiroid hormon bozuklukları içinde en sık görüleni subklinik hipotiroididir. Hafif tiroidyetmezliği, kompanse hipotiroidi, azalmış tiroid rezervi, erken, latent, minimal semptomatikve preklinik hipotiroidizm olarak da adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda toplumun demografik yapısına, yaş ve cinsiyete bağlı olarak prevalansı %4-10 arasında değişmektedir (85).

Whickam tarama çalışmasında subklinik hipotiroidinin sıklığı kadınlarda %7,5, erkeklerde ise %2,8 olarak belirtilmiştir (86).

Sawim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subklinik hipotiroidi sıklığının yaşla birlikte dramatik olarak arttığı, 65 yaş üzeri kadınlarda ortalama %7,4'e yükseldiği, ancak daha ileri yaşlarda subklinik hipotiroidinin azaldığı belirtilmektedir.

Subklinik hipotiroidizm doğurganlık çağındaki kadınlarda da sık görülen hafif bir tiroid rahatsızlığı olup, infertilite riski ve gebelikte istenmeyen obstetrik sonuçların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Gözlemsel çalışmalar, subklinik hipotiroidinin gebelik sonuçları üzerine etkisini araştırmış ve birçok çalışmada, çok sayıda olumsuz sonuç ile ilişkilendirilmiştir (87).

Yeni bir çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada medyan TSH 4.2 µIU/ml olan tedavi edilen SCH'li gebelerde, tedavi edilmemiş kadınlarla karşılaştırıldığında hamilelik kaybı, plasenta dekolmanı, membranların erken rüptürü ve neonatal ölüm için azalmış frekanslarda olduğu bulundu (88). (Sağlam olmayan kanıtlar olmasına rağmen)

Gebelik sırasında serum östrojen seviyesinin değişimi, tiroid fonksiyonu üzerinde derin fizyolojik bir etkiye sahiptir. Normal fizyolojik yanıt olarak gebelik sırasında tiroit hormonu üretimi yaklaşık % 50 artar (89). Levotiroksin (L-T4) kullanan hipotiroidik kadınlarda gebelik sırasında normal tiroid işlevini korumak için ilaç dozunu artırmak gerekir.



3. MATERYAL VE METOT

Bu retrospektif kontrollü gözlemsel çalışmada Ocak 2011-Aralık 2016 yılları arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite bölümüne başvuran ve klomifen sitrat uygulanan 300 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Veriler tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Başvuru sırasında alınan TSH 2.5 μ IU/mL altı (grup 1) ve TSH 2.5 μ IU/mL dahil ve üstü (grup 2).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- ✓ 18-39 yaş arasında olmak
- ✓ Açıklanamayan veya ovulatuar infertiliteye sahip olmak
- ✓ Düzenli cinsel ilişkide bulunmak
- ✓ BMI'i 30 dan küçük olmak
- ✓ Ek hastalığı(kronik)bulunmamak
- ✓ Tiroid ilacı kullanmamak
- ✓ Primer infertilite

Dışlama kriterleri ise :

- ✓ 18 yaşından küçük ve 39 yaşından büyük olmak
- ✓ BMI'i 30 dan büyük olmak
- ✓ Tiroid ilacı kullanmak,
- ✓ Tubal faktör ya da male faktör nedeniyle infertil olmak
- ✓ Düzenli cinsel ilişkide bulunmamak
- ✓ Sekonder infertilite

Hastalara siklusun 3-5. Gününden itibaren farklı dozlarda (genellikle 50mg başlandı) klomifen sitrat başlandı ve 5 gün boyunca aynı saatlerde ardı ardına kullanması önerildi. Hastaların siklus süresine göre midsiklusta hastaneye çağırılarak

transvaginal USG ile antral folikül bakıldı. Yeterli folikül gelişimi olan hastalarda (antral folikül büyüklüğü 18mm den fazla) gūnaşırı koit önerilerek eve gönderildi. Birden fazla dominant folikül olması durumunda koit yasaklandı.

Hastalar midluteal fazda tekrar hastaneye çağırılarak serum progesteron değerine bakıldı.3 µg/mLüzerinde olan hastaların ovulasyon pozitif kabul edilerek gebelik oluşmayanlarda aynı klomifen sitrat dozunda devam edildi. Progesteron seviyesi 3 µg/L altında olanlarda ise ovulasyon negatif kabul edilerek klomifen sitrat dozu yükseltildi. 3 siklus ve üzeri klomifen sitrat alan ve siklus sayısına bakılmaksızın klomifen sitrat kullanarak B-Hcg pozitifliği elde etmiş bütün hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın primer sonlanım noktası B-Hcg pozitifliği idi.

İstatistiksel analiz:

Veri analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) 22,0 paket programı ile yapıldı. Kontinue datalar ortalama ± standart sapma (SS) olarak yazıldı ve t- test ve Mann Whitney-U testten uygun olan ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler sayısal değer ve yüzde olarak ifade edildi. Kikare testi ile karşılaştırıldı. p-değeri 0,05'in altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

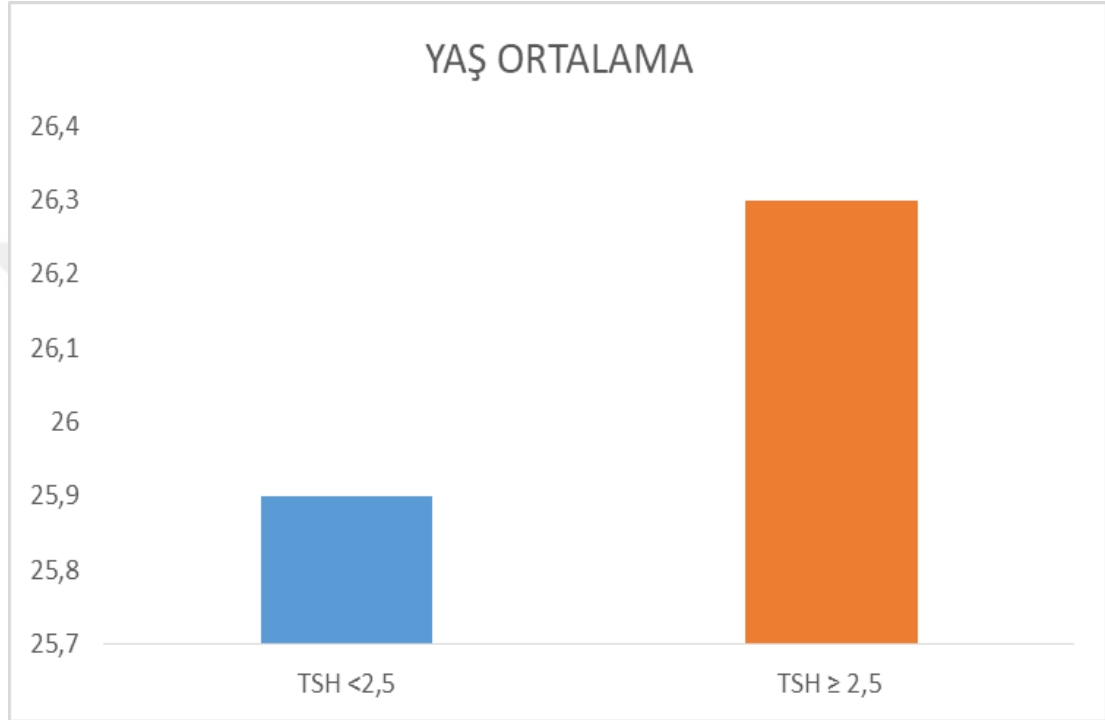
Çalışmamızda başvuru anında bakılan TSH değerleri 2.5 µIU/ml'nin altında olan(grup 1) 226 hasta(%75,4), TSH 2.5 µIU/ml ve üzerinde olan (grup 2) 74 hasta (%24,6) olmak üzere toplam 300 hasta bulunmaktadır.

Hastaların dermografik ve klinik özelliklerine bakacak olursak; grup 1 in yaş ortalaması $25,9 \pm 4,2$, grup 2 nin yaş ortalaması $26,3 \pm 3,8$ olarak bulunup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.(p=0,48) (şekil-1)

Tablo 1. Grup-1 ve Grup-2 nin dermografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

Klinik parametreler	Grup-1 TSH < 2,5 µIU/ml N= 226	Grup-2 TSH ≥ 2,5 µIU/ml N= 74	P
Yaş (ort ± SD)	25,9 ± 4,2	26,3 ± 3,8	0,48
Yaş (%) < ≥ 30	178 (78,8%) 48 (21,2%)	60 (81,1%) 14 (18,9%)	0,79
Doz (ort ± SD)	61,6 ± 27,2	66,2 ± 28,7	0,09
Doz (%) 25 mg 50 mg 100 mg 150 mg	1 (0,4%) 185 (82,2%) 27 (12%) 13 (5,8%)	0 54 (73 %) 16 (21,6%) 4 (5,4%)	1 0,13 0,06 1
Siklus sayısı (ort ± SD)	2,9 ± 1,3	2,78 ± 1,2	0,37
Siklus sayısı (%) < 3 ≥ 3	74 (32,7%) 152 (67,3%)	32 (43,2%) 42 (56,8%)	0,1
İnfertilite nedeni (%) Anovulasyon Açıklanamayan	92 (40,7%) 134 (59,3%)	37 (50%) 37 (50%)	0,16
Toplam doz (ort ± SD)	186 ± 141,4	195 ± 144	0,86

Grup 1 kendi içinde 30 yaş altı ve üzeri olarak bölündü. 178 hasta (%78,8) 30 yaş altı, 48 hasta (%21,2) 30 yaş ve üzeriydi. Grup 2 de ise 60 hasta (%81,1) 30 yaş altı, 14 hasta (%18,9) 30 yaş ve üzeriydi. 300 hastadan 238inin (%79,3) 30 yaş altında olduğu tespit edildi. Grup 1 ve 2 nin 30 yaş altı ve üstü hasta sayılarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ($p=0,79$) .Her 2 grubunda yaş özellikleri birbirine benzer bulundu.



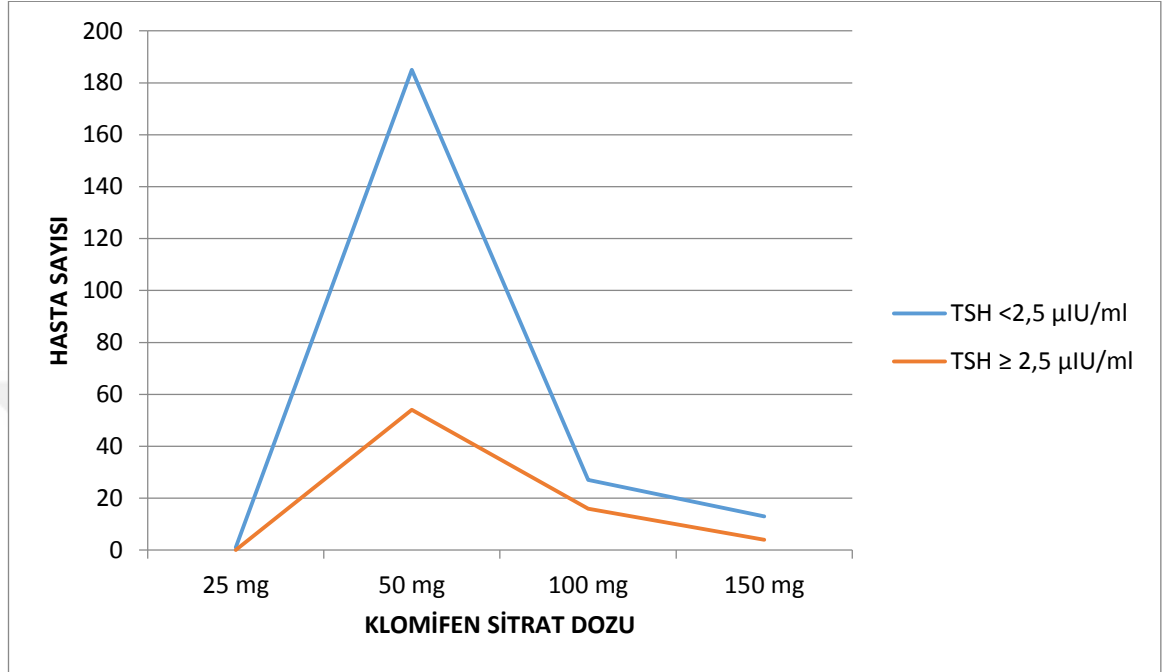
Şekil 1. TSH ($\mu\text{I/ml}$) değerlerine göre yaş dağılımları

Grup 1'deki hastaları aldıkları ortalama klomifen sitrat dozu $61,6 \pm 27,2$ mg idi. Grup 2 deki hastaların aldıkları toplam klomifen sitrat dozu $66,2 \pm 28,7$ mg'dır. Subklinik hipotiroidi olan kadınlar daha yüksek ilaç dozu kullanmaya yatkındır ancak iki grup arasında ortalama ilaç dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ($p=0,09$)

Grup 1'deki hastaların 1 tanesi (%0,4) 25 mg, 185 tanesi (%82,2) 50 mg, 27 tanesi (%12) 100 mg, 13 tanesi (%5,8) de 150 mg klomifen sitrat kullanmıştır. Grup 2 deki hastaların 54 tanesi (%73) 50mg, 16 tanesi (%21,6) 100 mg, 4 tanesi (%5,4) ise 150 mg klomifen sitrat kullanmıştır (şekil-2).

Grup 2 de 100 mg ilaç kullanma oranı %21,6, grup 1 de %12 bulunmuştur. Bu da subklinik hipotiroidisi olan kadınlarda yüksek doz ilaç kullanma (özellikle 100

mg) oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p=0,06$). Grup 1 ve 2 arasında diğer ilaç dozlarında benzer hasta oranları bulunmuştur.

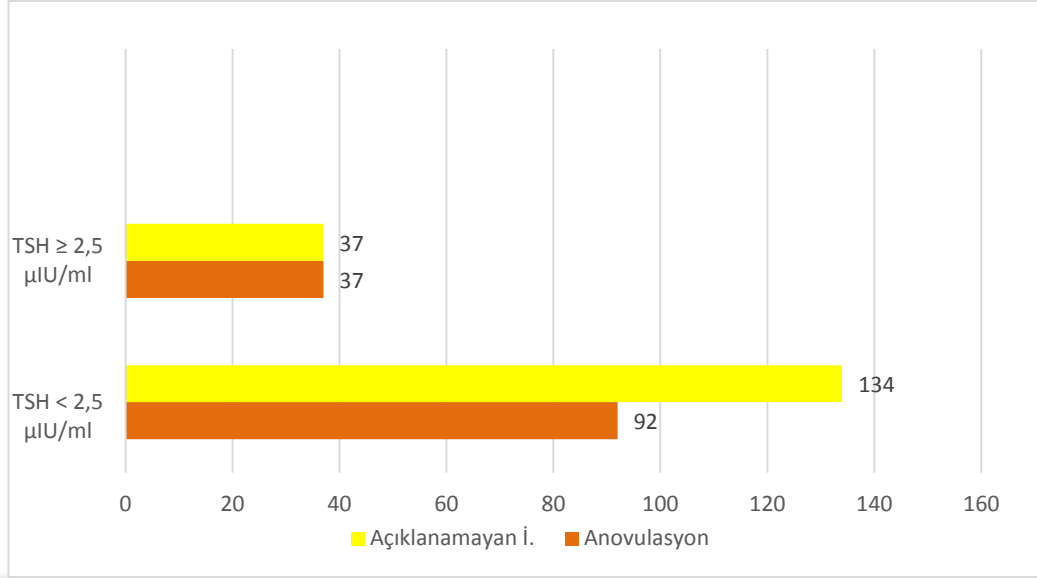


Şekil 2. TSH düzeylerine göre klomifen sitrat dozlarının dağılımı

Grup 1'deki hastaların ortalama klomifen sitrat kullandığı siklus sayısı $2,9 \pm 1,3$, grup 2'deki hastaların ise $2,78 \pm 1,2$ idi. İki grup açısından siklus sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı. ($p=0,37$)

Grup 1'deki hastaların 74 tanesi (%32,7) 3 siklusun altında klomifen sitrat almışken, 152 tanesi (%67,3) 3 siklus ve üzeri ilaç kullanmıştır. Grup 2'deki hastaların 32 tanesi (%43,2) 3 siklus altında ilaç kullanmışken, 42 tanesi (%56,8) 3 siklus ve üzeri kullanmıştır. Her iki grubunda 3 siklus altı ve üstü klomifen sitrat kullanan hastalarının yüzdesi benzerdir. ($p=0,1$)

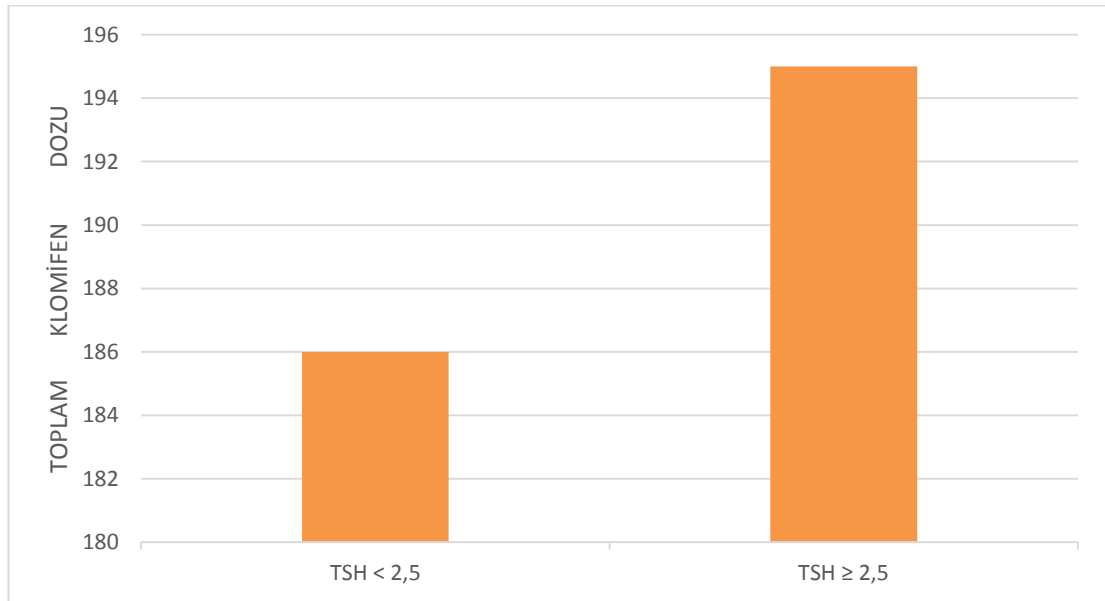
Grup 1'deki hastaların 92 tanesinin (%40,7) infertilite nedeni anovulasyon iken, 152 tanesinin (%59,3) açıklanamayan infertilitedir. Grup 2'deki hastaların ise 37 tanesinin (%50) infertilite nedeni anovulasyon iken, 37 tanesinin de (%50) infertilite nedeni açıklanamayan infertilitedir. (Şekil-3) Her iki grup için de infertilite sebepleri açısından hastalar benzer dağılım göstermektedir. ($p=0,16$)



Şekil 3. TSH değerlerine göre infertilite sebepleri

Hastaların tedavi boyunca aldıkları toplam klomifen sitrat dozu karşılaştırıldığında ise grup 1 de ki hastaların tedavi boyunca toplam $186 \pm 141,4$ mg, grup 2 deki hastaların ise 195 ± 144 mg klomifen sitrat aldıkları bulunmuştur.(şekil-4)

Subklinik hipotiroidisi olan kadınların aldıkları dozun daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0,86$)

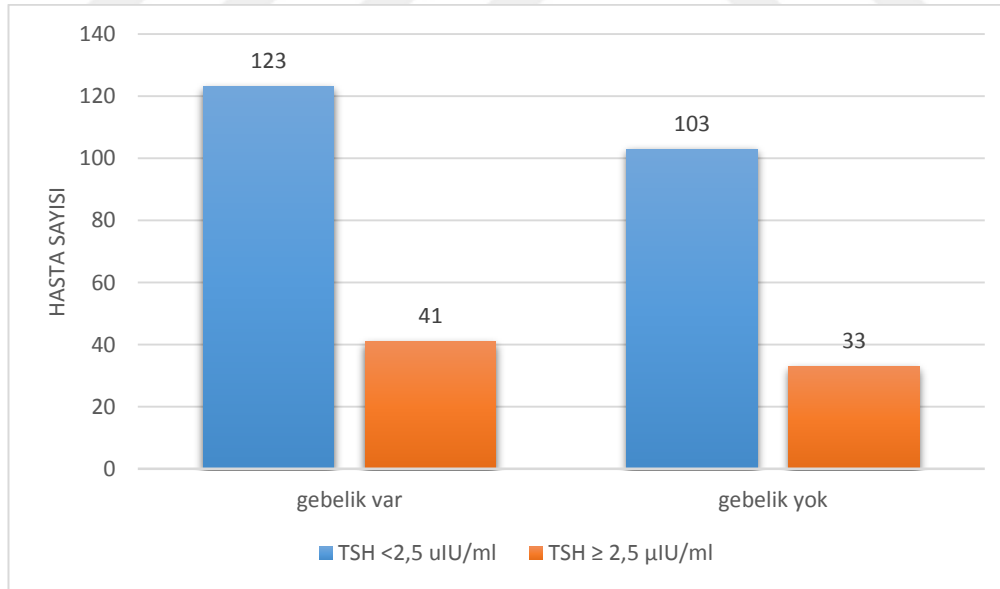


Şekil 4. TSH (µIU/ml) değerlerine göre toplam alınan klomifen dozu(mg)

Tablo 2. Grup-1 ve Grup-2'nin gebelik oranlarının karşılaştırması

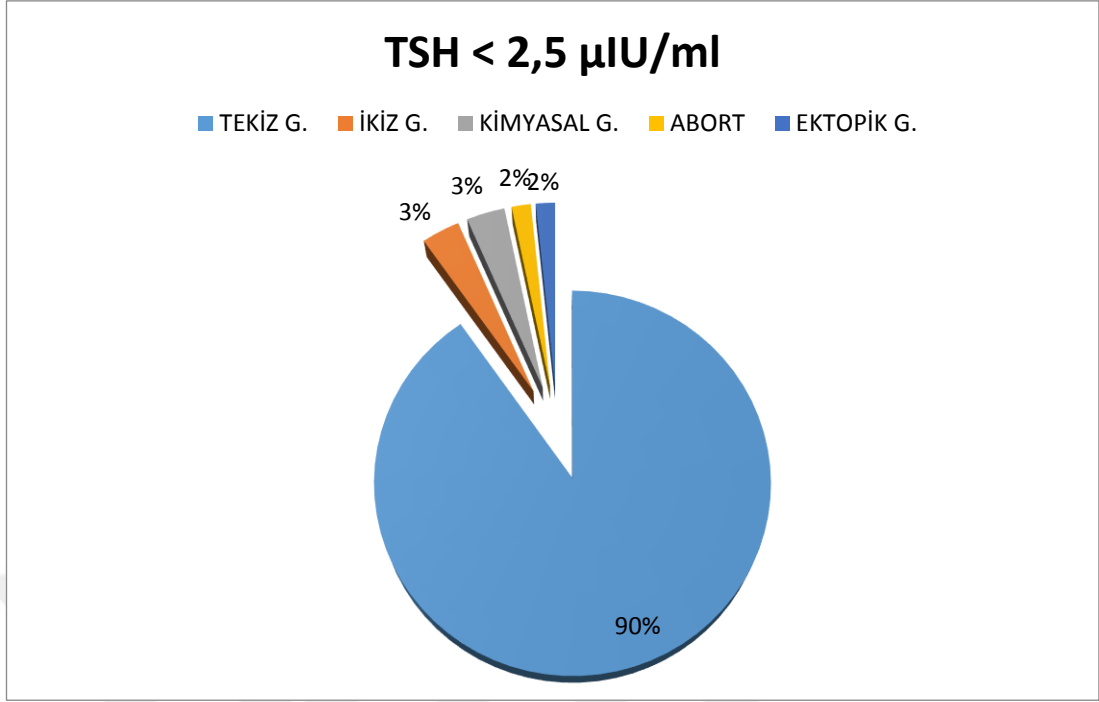
Sonuçlar	TSH < 2,5 (μ IU/ml) N=226	TSH $\geq$ 2,5 (μ IU/ml) N=74	P
Gebelik oranı (%)	123 (54,4%)	41 (55,4%)	0,88
Gebelik şekli (%)			
Devam eden tekiz	111 (49,1%)	34 (45,9%)	0,63
Kimyasal gebelik	4 (1,8 %)	1 (1,4%)	1
Dış gebelik	2 (0,9 %)	1 (1,4%)	1
Abortus-missed	2 (0,9%)	4 (5,4%)	0,03
İkiz gebelik	4 (1,8%)	1 (1,4 %)	1

Hastalara uygulanan tedaviler sonrasında Grup-1'deki hastaların 123 tanesi (%54.4), Grup-2'deki hastaların ise 41 tanesi(%55.4) gebe kalmıştır.(Şekil-5) İki grubun gebe kalma oranları benzerdir. Arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.(p=0,88) (tablo 2)



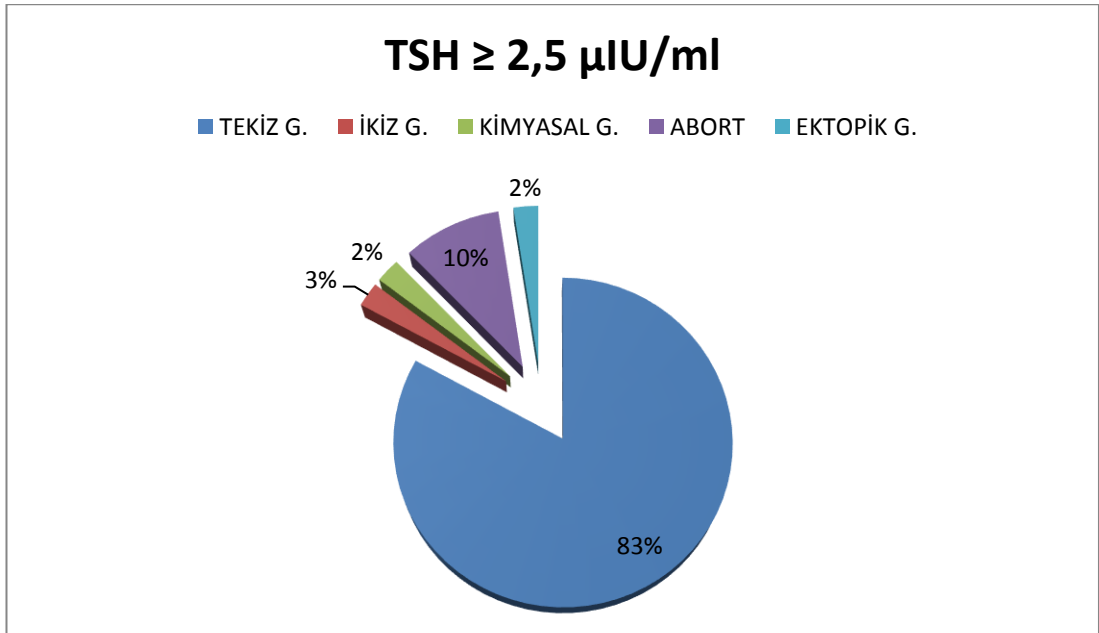
Şekil 5. Grup-1 ve Grup-2'nin gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

Grup-1'deki (TSH 2.5 μ IU/ml den küçük) gebe kalan hastalar arasında %49'u devam eden tekiz gebelik, %1,8'i kimyasal gebelik, %0,9'u ektopik gebelik, %0,9'u abort, %1,8 i ise ikiz gebelik olarak kayıt edilmiştir.(şekil-6)



Şekil 6. Grup-1'deki gebelik sonuçları

Grup 2'deki hastaların ise %45'i devam eden tekiz gebelik, %1,4'ü kimyasal gebelik, %1,4'ü ektopik gebelik, %5,4'ü abortus, %1,4'ü ise ikiz gebelik olarak kayıt edilmiştir. (Şekil-7) Özellikle abortus oranı subklinik hipotiroidisi olan kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($p=0,03$) Diğer gebelik sonuçları istatistiksel olarak benzerdir.



Şekil 7. Grup-2'deki gebelik sonuçları

Ayrıca çalışmamızın ikincil sonucu olarak da klomifen sitrat kullanan infertil hastalarda gebe kalıp kalmama durumunun nelere bağlı olabileceğini araştırdık.

Tablo 3. Gebelik olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

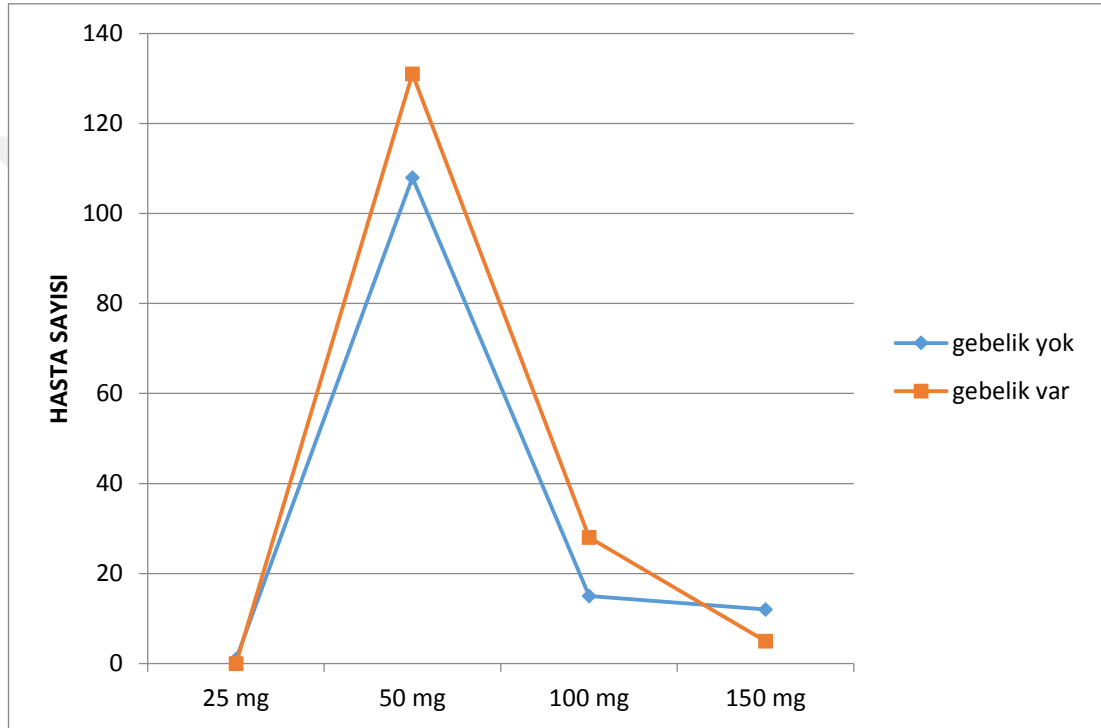
Klinik parametreler	Gebelik yok N=136	Gebelik var N=164	P
Yaş (ort ± SD)	26,2 ± 4	25,8 ± 4	0,4
Yaş (%)			0,98
< 30	108 (79,4%)	130 (79,3%)	
≥ 30	28 (20,6%)	34 (20,7%)	
Doz (ort ± SD)	64,1 ± 31,1	61,5 ± 24,5	0,94
Doz (%)			
25 mg	1 (0,7%)	0	0,4
50 mg	108 (80%)	131 (79,9%)	0,92
100 mg	15 (11,1%)	28 (17,1%)	0,13
150 mg	12 (8,9%)	5 (3%)	0,05
Siklus sayısı (ort ± SD)	3,6 ± 0,8	2,2 ± 1,3	<0,001
Siklus sayısı (%)			<0,001
< 3	1 (0,7%)	105 (64%)	
≥ 3	135 (99,3%)	59 (36%)	
İnfertilite nedeni (%)			0,1
Anovulasyon	53 (39%)	88 (53,7%)	
Açıklanamayan	83 (61%)	76 (46,3 %)	
TSH (ort ± SD)(μIU/ml)	1,84 ± 0,9	1,93 ± 1,0	0,43
TSH (%) (μIU/ml)			0,88
< 2,5	103 (75,7%)	123 (75 %)	
≥ 2,5	33 (24,3%)	41 (25%)	
Toplam alınan klomen dozu(mg) (ort ± SD)	230,6 ± 133	153,9 ± 139	<0,001
Toplam alınan klomen dozu(mg)			<0,001
≤ 150 mg	68 (50%)	116 (70,7%)	
> 150 mg	68 (50%)	48 (29,3%)	

Klomifen sitrat ilaç tedavisi sonrası gebe kalan kadınlarla (ort. yaş: 26,2) gebe kalmayan kadınların(25,8) yaş ortalaması birbirine benzer bulundu.(p=0,4)

Gebe kalan ve kalmayan kadınların 30 yaş altı ve üstü hasta sayılarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.(p=0,98) Her 2 grubunda yaş özellikleri birbirine benzer bulundu.

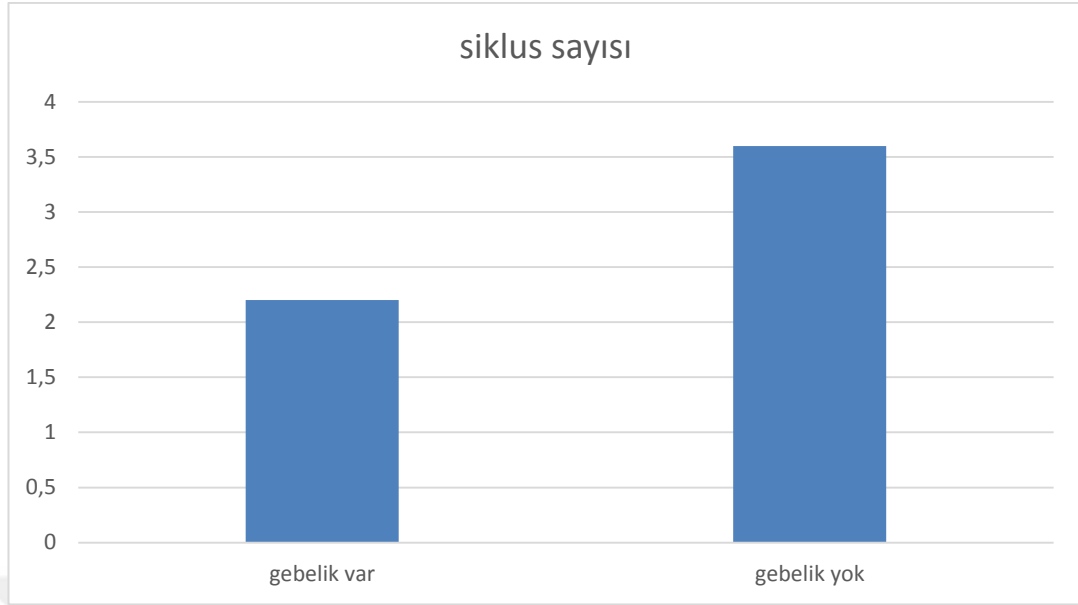
Gebelik oluşan kadınların ortalama $61,5 \pm 24,5$ mg dozda klomifen sitrat aldıkları; oluşmayan kadınların ise ortalama $64,1 \pm 31,1$ mg ilaç kullandıkları görülmüştür.(tablo-3)

Gebelik oluşan ve oluşmayan kadınların genelde 50 mg klomifen sitrat kullandıkları (gebe kalanlarda %80, kalmayanlarda %79,9) bulunmuştur. Doz artırımında özellikle 150 mg kullananlarda gebelik oluşmama ihtimali yüksek çıkmıştır.($p=0,05$) (şekil-8)



şekil 8. Gebelik durumuna göre klomifen sitrat dozlarının dağılımı

Gebelik oluşan hastaların ortalama $2.2 \pm 1,3$ siklus tedavi aldıkları, gebe kalmayanların ise ortalama $3.6 \pm 0,8$ siklus tedavi gördükleri sonucuna ulaşılmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.($p < 0,001$) Klomifen sitrat kullanan hastalar eğer gebe kalacaksa bu ortalama 2. Siklus civarında olmaktadır. Siklus sayısı uzadıkça gebe kalma oranı düşmektedir.

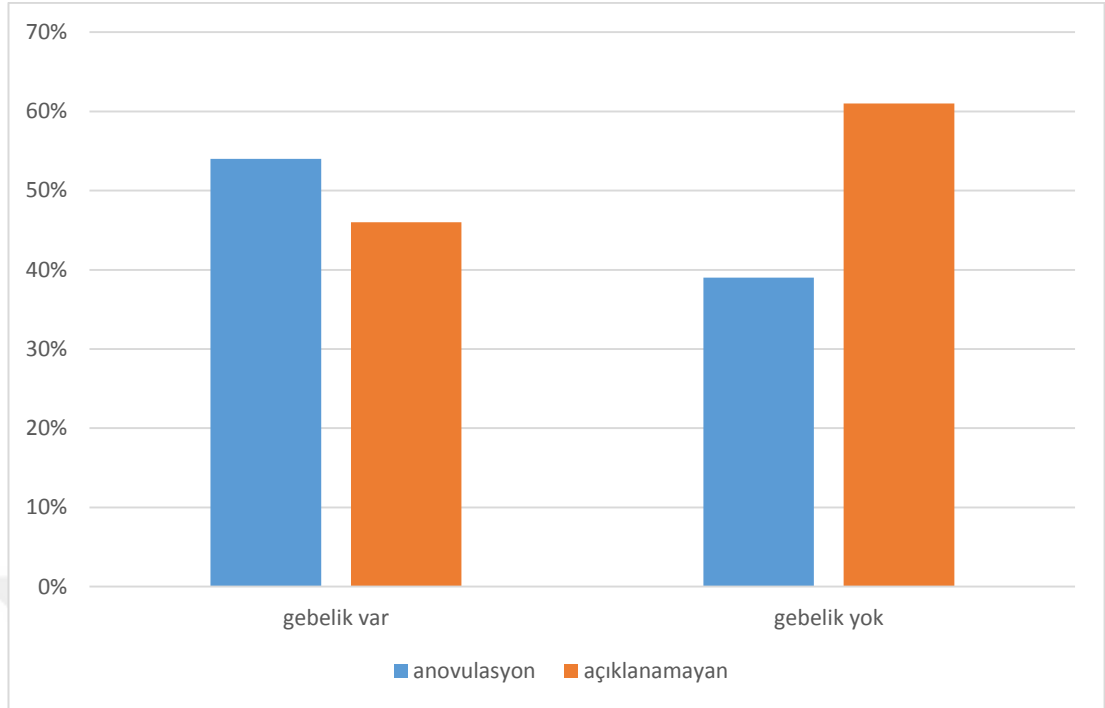


Şekil 9. Gebe kalan ve kalamayan gruplarda ortalama klomifen alınan siklus sayısı

Gebelik oluşmayan gruptaki hastaların (136 hasta) 1 tanesi 3 siklus altında, diğer 135 tanesi 3 siklus ve üzeri tedavi görmüşlerdir. Gebelik oluşan grupta (164 hasta) ise; 105 tanesi (%64'ü) 3 siklus altında, 59 tanesi ise (%36) 3 siklus ve üzerinde tedavi görmüştür. Yani Siklus sayısı uzadıkça gebe kalma oranı azalmakta, gebe kalmama oranı ise artmaktadır. Başka bir deyişle klomifen sitrat etkililiğini genellikle 2. siklus civarında göstermekte, ilerleyen sikluslar ve doz artırımı gebe kalma oranını etkilememektedir. (Şekil-9)

Gebelik oluşan gruba oluşmayan grubu infertilite nedenleri açısından karşılaştırdığımızda klomifen sitrat kullanan anovulasyon nedeniyle takipli hastaların yüzdesel olarak daha çok gebe kalabildiğini bulduk. (Şekil-10)

Gebelik oluşmayan hastaların %39'unun, gebelik oluşan hastaların ise %53.7'sinin infertilite sebebi ovulatuvar disfonksiyondu. Ancak 2 sebep arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. ($p=0,1$)



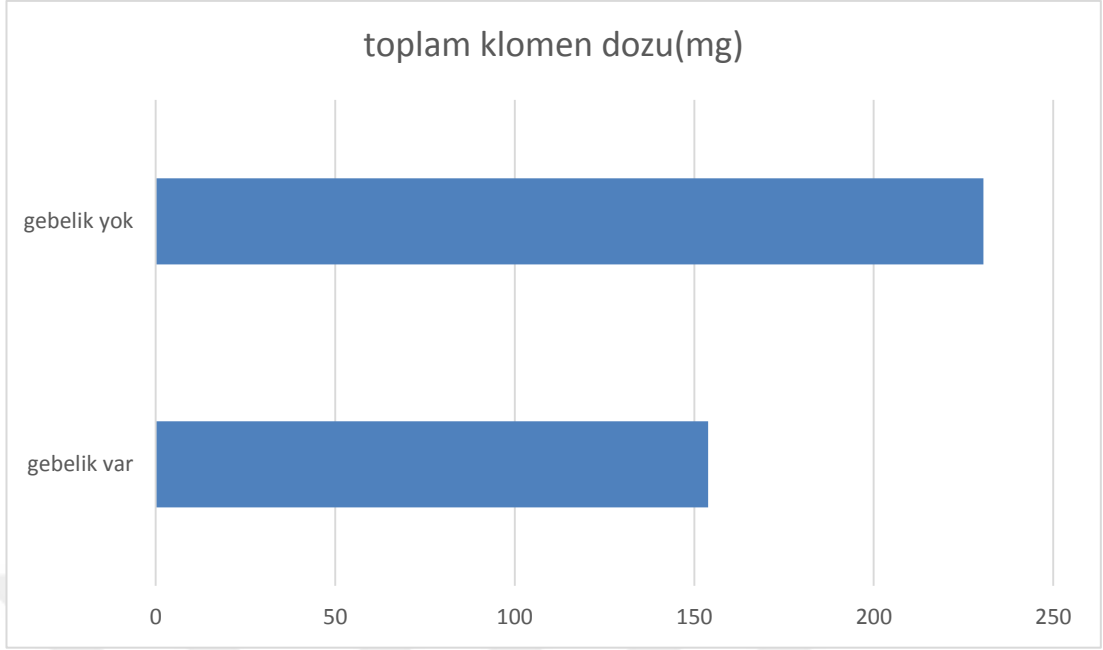
Şekil 10. Gebelik oluşan ve oluşmayan gruplardaki göre infertilite nedenleri

Gebe kalabilen grupta başvuru anındaki ortalama TSH değeri: $1,93 \pm 1$ μ IU/ml, kalamayan gruptaki ortalama değeri ise $1,84 \pm 0,9$ μ IU/ml'dir. Her iki grubun değerleri birbirine benzerdir. ($p=0,43$)

TSH değerlerini 2.5 in altı ve üstü olarak grupladığımızda ise TSH 2.5 μ IU/ml üzeri ve altı olan grupla gebelik oluşup oluşmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hastaların tedavi boyunca aldıkları toplam klomifen sitrat dozu gebe kalan grupta ortalama $153,9 \pm 139$, kalmayan grupta ise $230,6 \pm 133$ mg'dir. (şekil-11)

Gebe kalamayan hastaların daha çok ilaç kullandığı görülmüştür. ($p < 0,001$). Gebe kalan grupta ise bunun özellikle 150 mg 'ın altında (%70.7) olduğu bulunmuştur.



Şekil 11. Gebelik oluşan ve oluşmayan gruplarda toplam kullanılan klomifen sitrat dozlarının karşılaştırılması

Gebelik oluşmadıkça klomifen sitrat tedavisine devam edilmesi gebelik olmayan gruptaki toplam klomen dozunun fazlalığının sebebidir.

5. TARTIŞMA

Subklinik hipotiroidi, serum tiroid stimulan hormon düzeyinin normalden daha fazla yükseldiği, serum tiroksin (T4)ve serum triiyodotironin (T3) düzeylerinin normal düzeylerde olduğu, erişkinlerde sık gözlenen bir durumdur. Genellikle asemptomatiktir. Tiroid hormon bozuklukları içinde en sık görülendir.

Subklinik hipotiroidizm infertilite riski ve gebelikte istenmeyen obstetrik sonuçların ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Hipotiroidisi olan infertil kadınlara verilen levotroksin sonrasında gebe kalma oranının yükseldiği gösterilmiştir.

Ciddi seviyede hipotiroidizm nedeniyle tiroksin azalması TRH salınımını artırmakta bu da prolaktin salınımının artmasına sebep olmaktadır. Artan prolaktin pulsatil GNRH salınımını bozarak anovulasyona neden olmaktadır. Yükseltilmiş prolaktin düzeylerinin diğer nedenlerini değerlendirmeden önce hipotiroidizmi tedavi etmek gereklidir.

Obstetrik ve neonatal olarak ise tedavi edilmeyen hipotiroidili gebelerde hamilelik kaybı(spontan abort sıklığı), plasenta dekolmanı, membranların erken rüptürü, gestasyonel hipertansiyon, düşük doğum ağırlığı ve APGAR skoru, neonatal ölüm arttığı gözlenmiştir.(88) TSH değeri ile abort riski doğru orantılıdır. Bu durum luteal faz defekti ile açılanmaktadır.

Aşkar hipotiroidinin infertilite üzerindeki olumsuz sonuçları bilinmektedir. Ancak subklinik hipotiroidi ile ilgili yapılan çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmada subklinik hipotiroidinin gebe kalmada etkisi olup olmadığı klomifen sitrat kullanan infertil hastalar üzerinden araştırılmıştır.

Michalakakis ve diğ. 2011 yılında 1231 infertil kadında yaptıkları çalışmada kadınların % 23'ünde TSH> 2.5 μ IU/mL ve <4 μ IU/mL olduğunu bildirmiştir (90).Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde infertil kadınların subklinik hipotiroidi oranı %24,6 bulunmuştur.

Hafifçe yükselmiş bazal TSH (2.5-4.5 μ IU/mL)'ın klinik gebelik oranını etkilemediği gözlemi, Konstantinos ve diğerleri ve Reh ve ark. (90,91) 2005-2008

yılları arasında IVF yapılan 1055 hastada yapılmış bir çalışmada ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde bu retrospektif çalışmada normal TSH düzeyine (0.4-2.5 μ IU/mL) kıyasla hafif yükselmiş bazal TSH'lı kadınlarda klinik gebelik, doğum veya abort oranında herhangi bir fark bulamamışlardır.

Baker ve arkadaşları 2006 yılında 195 IVF yapılmış hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada TSH düzeyi ile spontan düşük oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamış; Bununla birlikte, IVF ile gebe kalanlarda TSH 2.5 μ IU/mL'den az ile karşılaştırıldığında TSH 2.5 μ IU/mL'den fazla olan sikluslerde gebelik haftası ve doğum ağırlığını daha düşük olarak bulmuşlardır.(92).

Dahası, yardımcı üreme tedavileri uygulanan infertil kadınlar için tedavinin başlatılması gereken TSH eşiği hakkında da tartışma vardır. Endokrin Derneği rehberi, önceden teşhis konmuş klinik hipotiroidi olan kadınlarda TSH referans aralığının üst sınırının 2,5 μ IU/mL olması gerektiğini öneriyor (93). Bununla birlikte, bu daha sıkı TSH düzeyinin bakılması bhcg pozitifliğinde (klinik gebelik, doğum ya da düşük yapma) başarı oranlarına neden olamaz. Bu, gereksiz tedaviyle subklinik hipotiroid olarak tanımlanan kadın sayısının da artmasına neden olacaktır (91).

Randomize kontrollü üç çalışmanın yeni bir meta-analizinde, yardımcı üreme tedavisi gören subklinik hipotiroidili kadınlarda levotiroksin tedavisinin klinik gebelik üzerinde herhangi bir etki yaratmadan, daha yüksek doğum hızı ile sonuçlandığını ortaya koydu. Bununla birlikte, yazarlar, subklinik hipotiroidi tanısı için 4.0 veya 4.5 μ IU/ml TSH seviyesini kullanmış ve bu nedenle çalışılan vakalarda levotiroksin tedavisinin faydalarını bildirmişlerdir (94)

Aghahoseini ve arkadaşlarının 2014 yılında İran'da retrospektif olarak 816 hastada yaptıkları bir çalışmada ise IVF uygulanan hastalarda TSH 2.5 μ IU/ml üzeri ve altı olarak ayrılan iki grupta gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.(p=0,3).(95) Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TSH 2.5 μ IU/ml üzeri ve altı grupta gebelik oranı açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Karmon ve arkadaşlarının 2015 yılında retrospektif olarak 1477 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise normal (0.4-2.4 μ IU/ml) ve yüksek normal (2.5-4.9 μ IU /mL) aralıktaki prekonsepsyonel tiroid uyarıcı hormon (TSH) değerlerine

sahip ötiroid kadınlar arasındaki IUI sonuçlarında klinik gebelik oranları ve canlı doğumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı(96).

Brezilya'da Marcela ve arkadaşlarının 2016 yılında retrospektif 787 hastayı içeren çalışmasında TSH 2.5 μ IU/ml altı ve üzeri olan 2 grup intrastoplazmik sperm enjeksiyonu sonrası kıyaslanmış ve, canlı doğum veya düşük yapma oranlarında farklılık izlenmemiştir. (90)

2017 yılında YunYing ve arkadaşlarının 270 hasta üzerinde yaptıkları prospektif kohort çalışmada ise Subklinik hipotiroidi (SCH) ile in vitro fertilizasyon (IVF) sonucu arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuç olarak bazal TSH düzeyi 2.5-4.2 μ IU/ml olan kadınlara kıyasla 0.2-2.5 μ IU/ml arasındaki bir bazal TSH seviyesine sahip LT4 replasmanı alan kadınlarda benzer klinik gebelik oranı (% 47.4'e karşı% 38.7, $P = 0.436$), düşük (% 7.4'e karşı% 16.7, $P = 0.379$) ve canlı doğum (% 43.9'a karşı% 32.3, $P = 0.288$) görülmüştür. (98)

Bizim çalışmamızda ise TSH 2.5 μ IU/ml den küçük olan grupla büyük grup arasında intrauterin gebelik, ektopik gebelik, ikiz gebelik sonuçlarında farklılık çıkmamış ancak abort subklinik hipotiroidisi olan grupta fazla çıkmıştır.($p=0,03$)

Benzer şekilde La Marca ve arkadaşlarının 1998 de yaptıkları bir çalışmada yüksek TSH seviyesinin abort sonuçlarını artırdığını izlemişlerdir.(103) Bu da büyük ihtimalle TSH düzeyinin yumurtalık rezervini etkilemesinden kaynaklanan bir durumdur. Bu konuda yapılmış birçok benzer çalışma vardır.(104,105) Yükseltilmiş konsantrasyonları asemptomatik hastalarda hormon (TSH), aynı zamanda hamilelik komplikasyon olasılığını arttırabilir, (5) (106) (107) neonatal mortalite (106) ve düşük yapma.(108)

Negro ve ark. Tarafından yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışma (99) 4123 tiroid antikoru negatif kadın değerlendirmesinde gebeliğin 11. haftasında 2.5 ve 5.0 μ IU /mL arasında TSH düzeyleri olanlarda yüksek gebelik kaybı oranı bildirildi. Bu farklılığın bir kaç nedeni açıklanabilir. Yazarlar infertil bir popülasyon üzerinde çalışmamış, bunun yerine kendi trimesterinde olan spontan gebelikleri olan kadınları çalıştırmışlardır. Bu nedenle, bu kadınlar zaten gebe kaldıklarında TSH düzeyleri test edildi ve bu çalışmada tüm TSH düzeyleri prekonsepsiyonel olarak ölçüldü. Bu fark, etkinin yönündeki farkı kısmen

açıklayabilir; TSH erken gebelik sırasında düşerse, İlk üç aylık döneminde TSH düzeyleri $\geq 2,5$ $\mu\text{IU} / \text{mL}$ 'nin üzerinde olan kadınların hamilelik öncesinde daha yüksek düzeylere sahip olabileceği düşünülmektedir. Buna ek olarak, yumurtalık uyarımı TSH düzeylerini etkiler gibi gözükmemektedir (99,100).

American Clinical Endocrinologists (Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği) ve American Thyroid Association (Amerikan Tiroid Birliği), hamilelikte hipotiroidinin yönetimi ile ilgili 2012 rehberlerini önermişlerdir (101). Belge, hamileliğin ilk üç ayında bulunan hipotiroidik kadınlarda TSH düzeylerini $< 2,5$ $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 'de tutma ihtiyacını güçlendiriyor. Kılavuzlar aynı zamanda, birinci trimesterinde veya gebelik planlayan ötiroid kadınlar için, TSH değerleri $2.5 \mu\text{IU}/\text{mL}$ ile laboratuvarın referans aralığı için normal sınırın üstü olması durumunda tedavinin düşünülmesini önerir. Bu ifadeler fizyolojik olarak hCG'nin TSH reseptörü ile çapraz reaksiyona girdiği ve TSH düzeylerinde düşüşe neden olduğu anlayışını yansıtmaktadır (102).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma retrospektif olarak planlandı ancak geç hamilelik sonuçlarına ilişkin veriler örneğin canlı doğum olup olmadığı kaynaklarımızda mevcut değildi. Hastaların T3 ve T4 hormonları mevcut değildi. Bununla birlikte, hastaların doğru kayıtları ve VKİ'nin bulunması ve yaşları infertilite sebeplerinin ayrıştırılması ve anamnezdeki detayların ayrıntılı alınması incelemeyi optimal hale getirmiştir.

Sonuç olarak, klomifen sitrat uygulanan bu hastalarda subklinik hipotroidinin varlığının gebelik oluşmasıyla ilgisi yoktur. Ancak artmış abort sayısı ile ilişkilidir. Artmış TSH konsantrasyonlarının kadınlarda üreme sonuçları üzerindeki belirsizlikleri devam ettirmekte ve bu önemli konuyu değerlendiren iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara olan ihtiyacı güçlendirmektedir.

Gelecekteki çalışmalar, gebe kalmayı (doğal olarak veya başka şekilde) planlayan veya normalde hamile olan TSH seviyesi yüksek olan asemptomatik kadınların potansiyel yararlarını ayırmalı ve açıklığa kavuşturmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000056.
2. Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: Is it effective therapy in women above the age of 35 years? Fertil Steril 1996;65:759-63.
3. Kalaycı Ş. Prof Dr: Histoloji, Uludağ Üniversitesi Basımevi 1986; 300
4. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. Doğurganlık ve gebelikte tiroid otoimmünitesinin rolü . Nat Klinik Uygulama Endokrinol Metab 2008; 4 (7) 394-405
5. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, ve ark. Hamilelik ve doğum sonrası tiroid fonksiyon bozukluğunun yönetimi: Endokrin Dernek klinik pratik rehberi . J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (8) 2543-2565
6. Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. Fertil Steril 1979;32:80-86.
7. Mosher WD, Pratt W. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertil Steril 1991;56 : 192.
8. Soules,M.R. Prevention of infertility. Fertil Steril 1988;49:582-4.
9. Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
10. Bukman A, Heineman MJ, Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility, Hum Reprod Update 7:581, 2001.
11. Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ, High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on

- follicular development and IVF outcome, *J Assist Reprod Genet* 18:499, 2001.
12. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, CohenBacrie P, Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol, *Fertil Steril* 82:1323, 2004.
 13. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ, Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome, *Hum Reprod* 20:3178, 2005.
 14. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA, Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 69:1010, 1998.
 15. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z, Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 64:991, 1995.
 16. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P, Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology?, *Br J Obstet Gynaecol* 112:1384, 2005.
 17. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP, Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment, *Mol Hum Reprod* 10:77, 2004
 18. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP, Anti-Mullerian hormone expression

pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment, *Mol Hum Reprod* 10:77, 2004

19. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF Jr, Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3478, 2008.
20. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ, The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review, *Fertil Steril* 86:807, 2006.
21. 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 normogram. *Human Reproduction* 2003; 18(4): 781-787.
22. Usadi RS, Groll JM, Lessey BA, Lininger RA, Zaino RJ, Fritz MA, Young SL, Endometrial development and function in experimentally induced luteal phase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 93:4058, 2008
23. Karayalcin R, Ozcan S, Moraloglu O, Ozyer S, Mollamahmutoglu L, Batioglu S, Results of 2500 office-based diagnostic hysteroscopies before IVF, *Reprod Biomed Online* 20:689, 2010.
24. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83(12): 4177-4188.
25. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen; fifth edition, 2010
26. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D: Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996, 11:732-736.

27. Lelannou DL: Intrauterine insemination, indications and results. *Contracept Fertil Sex* 1994, 22:361-369.
28. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR, The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age, *Am J Obstet Gynecol* 181:952, 1999.
29. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S, Effect of female age on the diagnostic categories of infertility, *Hum Reprod* 23:538, 2008
30. Bossuyt PM, Lijmer JG, Mol BW, Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient, *Lancet* 356:1844, 2000.
31. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD, Postovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure, *Human Reproduction* 13: 394, 1998.
32. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR, Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use, *Fertil Steril* 62:54, 1994.
33. The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 2000; 15(3): 723-732.
34. Miller PB, Soules MR, The usefulness of urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women, *Obstet Gynecol* 87:13, 1996.
35. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J, Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results, *Gynecol Endocrinol* 8:1, 1994.
36. Meyer WR, Smith PM, Clark MR, Cusmano LL, Fritz MA, Therapeutic cup insemination with cryopreserved donor sperm: prognostic value of cervical mucus score at insemination and the number of motile sperm in mucus at 24 hours, *Fertil Steril* 66:435, 1996.

37. Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania:Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 633-668.
38. De Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP, ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation, Am J Obstet Gynecol 139:636,1981.
39. Ecocard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Girotto S, Barbato M, Sensitivity and spesifity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 91:59,2000
40. Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, van Kooy RJ, Kremer J, Habbema JD. The validity of the postcoital test for estimating the probability of conceiving. Am J Obstet Gynecol 1994;171:65-70.
41. Oei SG. The postcoital test: a controversial investigation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;77:123-4.
42. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Optimal evaluation of the infertile female, Fertil Steril 86(5Suppl):S264, 2006.
43. Homer HA, Li TC, Cooke ID, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome, Fertil Steril 73:1, 2000.
44. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P, Clinical implications of uteirne malformations and hysteroscopic treatment results, Hum Reprod Update 7:161, 2001.
45. Ezzati M, Norian JM, Segars JH, Management of uterine fi broids in the patient pursuing assisted reproductive technologies, Womens Health (Lond Engl) 5:413, 2009.
46. Benecke C, Kruger TF, Siebert TI, Van der Merwe JP, Steyn DW, Effect of fi broids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review, Gynecol Obstet Invest 59:225, 2005.

47. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG, Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence, *Hum Reprod Update* 13:465, 2007.
48. Afifi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya TA, Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151:117, 2010
49. Lieng M, Istre O, Qvigstad E, Treatment of endometrial polyps: a systematic review, *Acta Obstet Gynecol Scand* 89:992, 2010
50. Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE, Pelvic inflammatory disease and fertility, *Sex Trans Dis* 19:185, 1992.
51. Westrom L, Effect of pelvic inflammatory disease on fertility, *Venereology* 8:219, 1995.
52. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol BW, Tubal flushing for subfertility, *Cochrane Database Syst Rev*:CD003718, 2007.
53. Hassan MA, Killick SR, Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age, *Fertil Steril* 79(Suppl 3):1520, 2003.
54. Dunson DB, Colombo B, Baird DD, Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle, *Hum Reprod* 17:1399, 2002.
55. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z, Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome, *Fertil Steril* 51:651, 1989.
56. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ, Basal follicles stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age, *Fertil Steril* 55:784, 1991.

57. Pearlstone AC, Fournet N, Gambone JC, Pang SC, Buyalos RP, Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal follicle-stimulating hormone level and chronological age, *Fertil Steril* 58:674, 1992.
58. Bohring C, Krause ;Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis *W Hum Reprod*. 2003;18(5):915.
59. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B, Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28–9, 1992, *Hum Reprod* 8:977, 1993
60. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Stenkampf MP, Efficacy of treatment of unexplained infertility, *Fertil Steril* 70:207,1998, 60.
61. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, SikkemaRaddatz B, Korevaar JC, Verhoeve HR, Vogel NE, Arts EG, de Vries JW, Bossuyt PM, Buys CH, Heineman MJ, Repping S, van der Veen F, In vitro fertilization with preimplantation genetic screening, *New Engl J Med* 357:9, 2007.
62. Mardon H, Grewal S, Mills K, Experimental models for investigating implantation of the human embryo, *Seminars Reprod Med* 25:410, 2007.
63. Tapia A, Gangi LM, Zegers-Hochschild F, Balmaceda J, Pommer R, Trejo L, Pacheco IM, Salvatierra AM, Henriquez S, Quezada M, Vargas M, Rios M, Munroe DJ, Croxatto HB, Velasquez L, Differences in the endometrial transcript profile during the receptive period between women who were refractory to implantation and those who achieved pregnancy, *Hum Reprod* 23:340, 2008.
64. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP, Efficacy of treatment for unexplained infertility, *Fertil Steril* 70:207, 1998

65. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR, The prognosis for live birth among untreated infertile couples, *Fertil Steril* 64:22, 1995.
66. Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:255-76.
67. Kessel B, Hsueh AJW. Clomiphene citrate augments follicle-stimulating hormone-induced luteinizing hormone receptor content in cultured rat granulosa cells. *Fertil Steril* 1987;47:334-40.
68. Kettel LM, Rosef SH, Berga SL, Mortola JF. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian syndrome *Fertil Steril* 1993;59:532-8.
69. American Society for Reproductive Medicine, Use of clomiphene citrate in women, *Fertil Steril* 86:S187, 2006.
70. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP, Efficacy of treatment for unexplained infertility, *Fertil Steril* 70:207, 1998.
71. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR, A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis, *Fertil Steril* 54:1083, 1990.
72. American College of Obstetricians and Gynecologists, 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* 99:347, 2002.
73. Homburg R, Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review, *Hum Reprod* 20:2043, 2005.
74. Whiteman D, Murphy M, Hey K, O'Donnell M, Goldacre M, Reproductive factors, subfertility, and risk of neural tube defects: a case-control study

based on the Oxford Record Linkage Study Register, *Am J Epidemiol* 152:823, 2000.

75. Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984;1:233-8.
76. Dickey RP, Taylor SN, Curolle DN, Rye PH, Pyrzak R, Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies, *Hum Reprod* 11:2623, 1996.
77. Correy JF, Marsden DE, Schokman FC, The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 22:18, 1982.
78. Blacker CM. Ovulation stimulation and induction. In: Moghissi KS. Ed, *Endocrinology and metabolism clinics of north America: Reproductive Endocrinology*. WB Saunders, 1992.
79. Hanning RV. Induction of ovulation with pergonal. In Sciarra JJ, Speroff L, Simpson JL. ed, *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Hrapar-Row, 1987: s5.
80. Dor J, Itzkowic DH, Mashiach S, Lunenfeld B, Serr DM. Cumulative conception rates following gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136. 102-5.
81. Boime I, Ben-Menahem D, and Olijve W. Studies of recombinant gonadotropins: intersection of basic science and therapeutics. in: Fauser P.CJM, Rutherford AJ, Strauss IÜ JF, Van Steirteghem A. *Molecular Biology in Reproductive Medicine*. Parthenon Publishing, London, 1999; 147-64
82. Loumaye E, Campbell R, Salat-Boroux J. Human follicle-stimulating hormone produced by recombinant DNA technology: a review for clinicians. *Hum Reprod*. 1995; 1: 188-99.

83. Wikland M, Hugues JN, Howles C. Improving the consistency of ovarian stimulation: follitropin alfa filled-by-mass, Reprod Biomed Online. 2006;12(6):663-8. 117
84. Recombinant Human FSH Product Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. Hum Reprod Update 1998;4:862-81.
85. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 160:526-534. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E 1999 Prevalance of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. Endocrinol. Invest 22:693-697.
86. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol 1977;7: 481 –493.
87. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, De Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Coddington CC, Stan MN, Brito JP, Montori VM. Hamilelerde subklinik hipotiroidizm bulunan tiroid hormonu tedavisi: ABD ulusal deęerlendirmesi. BMJ. 2017; 356: i6865. PMID: 28122781. Makaleyi
88. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp Jr JM, Saade G, Tita AT, Rouse DJ, Sibai B, Iams JD, Mercer BM, Tolosa J, Caritis SN, VanDorsten JP. Gebelikte subklinik hipotiroidizm veya hipotiroidizm tedavisi. N Engl J Med. 2017; 376 (9): 815-25. PMID: 28249134. Makaleyi
89. De Groot L, Abalovich G, Alexander EK, et al. Hamilelik ve doğum sonrası tiroid fonksiyon bozukluğunun yönetimi: Endokrin Dernek klinik pratik rehberi. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (8): 2543-65. PMID: 22869843. Makaleyi
90. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M. ve diğerleri. Tiroid uyarıcı hormonun subklinik yükselmeleri ve yardımcı

üreme teknolojisi sonuçları. Gübre Steril. 2011 30 Haziran; 95 (8): 2634-7. [PMC ücretsiz makale] [PubMed]

91. Reh A, Grifo J, Danoff A. Normal bir tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyesi nedir? İn vitro fertilizasyon sonrası TSH eşiklerinin gebelik sonuçlarına etkisi. Fertil Steril. 2010 Aralık; 94 (7): 2920-2. [PubMed]
92. Baker VL, Rone HM, Pasta DJ, Nelson HP, Gvakharia M, Adamson GD. In vitro fertilizasyon uygulanan kadınlarda tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyinin gebelik sonuçları ile ilişkisi. Am J Obstet Gynecol. 2006 Haziran; 194 (6): 1668-74. [PubMed]
93. 6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH. Et al. Hamilelik ve doğum sonrası tiroid fonksiyon bozukluğunun yönetimi: Endokrin Dernek klinik pratik rehberi. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Ağu; 97 (8): 2543-65. [PubMed]
94. Velkenier B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Yardımlı üreme teknolojileri uygulanan subklinik hipotiroidili kadınlarda levotiroksin tedavisi ve gebelik sonuçları: RKÇ'lerin sistematik gözden geçirilmesi ve meta-analizi. Hum Reprod Güncellemesi. 2013 Mayıs-Haziran; 19 (3): 251-8. [PubMed]
95. Effects of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) level on clinical pregnancy rate via In Vitro Fertilization (IVF) procedure. Aghahosseini M, Asgharifard H, Aleyasin A, Tehrani Banihashemi A. Med J Islam Repub Iran. 2014 Jun 15;28:46. eCollection 2014.
96. Karmon AE, Batsis M, Chavarro JE, Souter I. Ötiroid infertil kadınlarda pre-konseptif tiroid uyarıcı hormon seviyeleri ve intrauterin tohumlama sonuçları. Fertil Steril 2015; 103 (1) 258-63.e1
97. Rev Bras Ginecol Obstet 2016; 38 (11): 552-558 DOI: 10.1055 / s-0036-1593986

98. Reprod Biol Endocrinol. 2017 May 25;15(1):39. doi: 10.1186/s12958-017-0257-2.
99. Negro, R., Schwartz, A., Gismondi, R., Tinelli, A., Mangieri, T. ve Stagnaro-Green, A. TSH düzeyleri 2.5 ile 5.0 arasında olan tiroid antikor negatif kadınlarda artmış gebelik kaybı oranı Gebeliğin ilk üç ayı. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: E44-E48
100. Stuckey BG, Yeap, D., ve Turner, SR , in vitro döllenme için süper ovülasyon sırasında Tiroksin değiştirme: yönetiminde potansiyel boşluk ?. Fertil Steril. 2010; 93: 2414.e1-2414.e3
101. Garber, JR, Cobin, RH, Gharib, H., Hennessey, JV, Klein, I., Mechanick, JI ve diğ. Hipotiroidizm için klinik uygulama kılavuzları: American Association of Clinical Endocrinologists ve American Thyroid Association tarafından ortaklaşa düzenlenmiştir. Endokratik Pratik. 2012; 18: 988-1028
102. Gilbert, RM, Hadlow, NC, Walsh, JP, Fletcher, SJ, Brown, SJ, Stuckey, BG ve diğ. Hamilelik döneminde tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi: Batı Avustralya kadınlarından elde edilen ilk trimestır (hafta 9-13) referans aralıkları. Med J Aust . 2008; 189: 250-253
103. Obstet Gynecol. 1998 Aug;92(2):206-11. Human chorionic gonadotropin, thyroid function, and immunological indices in threatened abortion. la Marca A1, Morgante G, De Leo V.
104. Reprod Biol Endocrinol. 2016 10 Mayıs; 14 (1): 26. Doi: 10.1186 / s12958-016-0162-0. Fonksiyonel yumurtalık rezervini, tiroid fonksiyonunu veya tiroid otoimmünitesini etkileyen nedir ?
105. Reprod Biol Endocrinol. 2015 15 Mayıs; 13: 43. Doi: 10.1186 / s12958-015-0041-0. Düşük fonksiyonel over rezervi olan kadınlarda tiroid fonksiyonlarının ve tiroid otoimmünitesinin embriyo kalitesi üzerine etkisi: Vaka kontrol çalışması.

106. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA ve diğerleri. Gebelik öncesi ve erken hamilelik döneminde (alt) klinik tiroid işlev bozukluğu ve tiroid otoimmünitesinin önemi: sistematik bir gözden geçirme. Hum Reprod Update 2011; 17 (5) 605-619
107. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, ve diğerleri; Hamilelik ve Doğum Sonrası Tiroid Hastalıkları Üzerine Amerikan Tiroid Birliği Görev Gücü. Hamilelik ve doğum sırasındaki tiroid hastalığının teşhisi ve yönetimi için Amerikan Tiroid Birliği Rehberleri. Tiroid 2011; 21 (10) 1081-1125
108. Velkenier B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Yardımlı üreme teknolojileri uygulanan subklinik hipotiroidili kadınlarda levotiroksin tedavisi ve gebelik sonuçları: RKÇ'lerin sistematik gözden geçirilmesi ve meta-analizi. Hum Reprod Update 2013; 19 (3) 251-258