



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İNTRAUTERİN İNSEMINASYON (IUI) UYGULANAN
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE OLGULARINDA
GELİŞEN FOLİKÜL SAYISININ TEDAVİ
BAŞARISINA ETKİSİ

Dr. Büşra Bucak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL -2024



T.C. SLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İNTRAUTERİN İNSEMINASYON (IUI) UYGULANAN
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE OLGULARINDA
GELİŞEN FOLİKÜL SAYISININ TEDAVİ
BAŞARISINA ETKİSİ

Dr. Büşra Bucak

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Habibe Ayyacı Taşan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL -2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle mesleki yolculuğumda ilham kaynağım olan, cerrahi yeteneğinin yanı sıra hastalarla kurduğu derin iletişimle de örnek teşkil eden sayın hocam, hastanemizin başhekimi Doç. Dr. Resul Karakuş'a

Benim için her daim bir rehber olan, derin bilgi birikimi ve hekimliğine hayran olduğum, tez yazma sürecimde sabrını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte çalışmanın çok kıymetli olduğu değerli tez danışmanım Doç. Dr. Habibe Ayvacı Taşan'a

Eğitim sorumlumuz, bitmeyen özverisi ile hiçbir zaman bizleri geri çevirmeyen sayın Prof. Dr. Pınar Kumru'ya, eğitim boyunca engin tecrübelerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Eroğlu, Prof. Dr. Oya Demirci, Prof. Dr. Sadık Şahin, Prof. Dr. Turhan Aran, Prof. Dr. Belgin Devranoğlu Prof. Dr. Enis Özkaya, Doç. Dr. Mucize Eriç Özdemir'e

Bizleri yetiştirmek için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, yeteneği, sabrı ve abiliği ile her daim yanımızda olan Doç. Dr. Çetin Kılıççı'ya,

Her zaman sabırla bizlere doğru yolu gösteren, öğrenmeye ve öğretmeye duydukları sevgiyle bilime duyduğumuz heyecanı besleyen değerli hocalarım Doç. Dr. Erbil Çakar ve Op. Dr. Nazan Tarhan'a, buraya sığdıramadığım, bilgi birikimlerini cömertçe benimle paylaşan, her zaman öğrettiklerine ve göstermiş oldukları sabıra minnettar kalacağım tüm uzman abi ve ablalarım,

Birlikte çok severek çalıştığım, zorlu asistanlık hayatını beraber sırtladığımız sevgili eşkıdemlerime, özellikle her zaman beni destekleyen dert ortağım sevgili Dr. Ebru Hanife Aksoy Arık'a ve yerleri bende çok ayrı değerli asistan arkadaşlarıma,

Beni benden çok bilen, yaşadığım her türlü zorlukta bıkmadan elimi tutan ve ayağa kaldıran, her daim destekçim canım anneciğime, yolumu aydınlatan, her zaman yanıbaşımdaya olduğunu hissettiğim, asistanlığım boyunca uykusuzluklarımda, başarılarımda, üzüntülerimde hep başımı çevirdiğimde gördüğüm canım babacığım, bu süreçte beni asla yalnız bırakmayan, moral kaynaklarım canım abiciğime, canım Sema'cığım ve benim neşe kaynağım biricik yeğenim Hamza Eymen'e

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Büşra Bucak

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İNFERTİLİTE NEDENLERİ.....	4
2.1.1. OvulatuAr Disfonksiyon ve Anovulasyon.....	6
2.1.2. Tubal İnfertilite.....	7
2.1.3. Endometriozis.....	8
2.1.4. Düşük Over Rezervi.....	8
2.1.5. Uterin ve Servikal Faktörler.....	9
2.1.6. Erkek Faktör.....	11
2.1.7. Açıklanamayan İnfertilite.....	12
2.2. OVULASYON İNDÜKSİYONU.....	12
2.2.1. Ovulasyon İndüksiyon Ajanları ve Protokolleri.....	13
2.2.1.1. Klomifen Sitrat (KS) tedavisi.....	13
2.2.1.2. Gonodtropinler ile ovulasyon indüksiyonu.....	14
2.3. İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON.....	16
2.3.1. İntrauterin inseminasyon tedavisinin endikasyonları.....	16
2.3.2. İntrauterin inseminasyon tekniği ve ilgili işlemler.....	17
2.3.2.1. Sperm hazırlama.....	17
2.3.2.2. İntrauterin inseminasyon tekniği ve yeri.....	18
2.3.2.3. İntrauterin inseminasyon zamanlaması ve sayısı.....	18
2.3.2.4. Ovulasyon İndüksiyonu ve İntrauterin inseminasyon komplikasyonları.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	23
4. BULGULAR.....	24

5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	37
7. KAYNAKLAR	39



KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AMH	: Antimüllerian Hormon
ASRM	: American Society of Reproductive Medicine
β-hCG	: Beta Human Koryonik Gonadotropin
BMI	: Vücut Kütle İndeksi
DOR	: Düşük Over Rezervi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Estradiol
FKA	: Fetal Kalp Atımı
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HMG	: Human menopozal gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
IUI	: İntrauterin İnsiminyasyon
IVF	: İn-vitro Fertilizasyon
LH	: Lüteinleştirici Hormon
NICE	: National Institute of Health and Clinical Excellence
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	: Oosit Pick Up
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SHG	: Sonohisterografi
TSH	: Tiroid Stimulasyon Hormonu
TPMSS	: Total İleri Motil Sperm Sayısı
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLolar

Tablo 1. İnfertilite nedenleri.....	5
Tablo 2. Ovulatuvar Disfonksiyonların Sınıflaması.....	6
Tablo 3. Normal spermiyogram parametreleri	11
Tablo 4. Tüm çalışma grubuna ait demografik özellikler	23
Tablo 5. Tüm çalışma grubuna ait siklusün 2-3. günü laboratuvar ve ultrasonografik değerlendirmeye ait veriler.....	24
Tablo 6. Tüm çalışma popülasyonunda eşlere ait sperm konsantrasyonu, yıkama öncesi sperm hareketlilik, yıkama sonrası sperm konsantrasyon, yıkama sonrası sperm hareketlilik verileri.....	24
Tablo 7. Tüm çalışma grubuna ait ilaç dozu ve tedavi süreci ve sonuçlarına ait klinik ve ultrasonografik değerlendirme verileri	25
Tablo 8. Demografik özelliklerin ve infertilite durumunun tek ya da çift folikül gelişen grup ve siklus iptal edilen grup için durumu	26
Tablo 9. Menstrüasyonun 2-3. günü değerlendirilen bazal hormon değerlerinin gruplar için durumu.....	27
Tablo 10. Toplam antral folikül ve toplam gonadotropin dozunun çalışma grupları için durumu	27
Tablo 11. Spermiogram değerlendirmelerinin tek ve çift folikül gelişen olgular için karşılaştırması	28
Tablo 12. Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu tedavi sürecinde doz düzenlemelerinin çalışma gruplarına göre değerlendirilmesi	29
Tablo 13. IUI sonrasında gebelik tespit edilme ve devam etme durumunun folikül sayısına göre değerlendirilmesi	30
Tablo 14. Regresyon tablosu	30

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda amaç Ocak 2020-Ocak 2023 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Polikliniğine başvuran ve ovulasyon indüksiyonu ile birlikte intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanan açıklanamayan infertilite olgularında, hCG uygulanan gün bakılan folikül sayısının (çap>14mm) klinik gebelik oranına olan etkisini araştırmaktır. Hormon profili, antral follikül sayısı, sperm analizi ve diğer klinik ve laboratuvar faktörlerin IUI sonuçlarına etkisi de incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Araştırma SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) kliniğinde yürütülmüştür. Araştırmaya, Ocak 2020-Ocak 2023 tarihleri arasında açıklanamayan infertilite teşhisi ile dosya oluşturulan ve IUI tedavisi uygulanmış hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların tamamı en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edemeyen açıklanamayan infertilite tanılı olgulardır ve ovulasyon indüksiyonu gonadotropin ile yapılmıştır. Açıklanamayan infertilite tanısı alıp IUI yapılmış 498 hastaya ait 726 siklus incelenmiştir. Menstrüasyonun 2. veya 3. günü normal hormonal değerlere sahip olan ve normal uterin kavite görüntüleri bulunan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alan kadınlar, endometriozis veya endometrioma tanısı olan kadınlar, uterusta intrakaviter lezyon veya geçirilmiş uterus ya da over cerrahisi öyküsü bulunan, romatolojik hastalık tanısı olanlar ve düşük over rezervli hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir; polikistik over sendromu tanı kriterlerini karşılayan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir. Eşlere ait sperm analizinde toplam ileri hareketli sperm sayısı (TPMSS) > 5 milyon olan olgular dahil edilmiştir.

Çalışma kapsamında, 726 siklus için hasta kayıtları incelenmiş, demografik veriler (yaş, boy, kilo, vücut kütle indeksi) ile evlilik süresi ve infertilite durumu bilgileri kaydedilmiştir. Menstrüasyonun 2. veya 3. günü değerlendirilmiş Hormonal değerler (FSH, LH, Estradiol, Prolaktin, TSH, AMH) ve transvajinal

ultrason ile değerlendirilmiş foliküler gelişim bilgileri kaydedilmiştir. İnteruterin inseminasyon işlemi sonrasında hastalara 2. hafta yapılan β -hCG testi sonucu ile gebelik durumları belirlenmiştir. Çalışma sonuçları, açıklanamayan infertilite tanısı olan hastalarda IUI uygulamalarının etkinliğini değerlendirmek amacıyla dikkatlice analiz edilmiştir.

Bulgular: Toplam 726 IUI siklusu incelenmiş olup, hastaların yaş ortalaması 29.6 ± 4.9 yıl, vücut kitle indeksi (BMI) 26.3 ± 5.03 kg/m² olarak bulunmuştur. IUI sonrası β -hCG pozitifliğinin %17.8 (n=129), fetal kalp atımının %14.3 (n=104) ve canlı doğum oranının %12.1 (n=88) olduğu tespit edilmiştir. Tek folikül gelişimi %63.9, çift folikül gelişimi %25.8 olarak bulunmuştur. Tek folikül gelişen grup ile çift folikül gelişen grup karşılaştırıldığında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız İnteruterin inseminasyon uygulanan hastalar arasında tek folikül ve çift folikül geliştiren gruplar arasında gebelik ve canlı doğum oranlarının benzer olduğunu göstermektedir. Menstrüasyonun 2. 3. günü bakılan toplam antral folikül sayısının dominant folikül gelişimine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda IUI'nın etkin bir tedavi yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, oğul gebelik riski nedeniyle dikkatli bir yaklaşım benimsenmesi ve bireyselleştirilmiş danışmanlık sunulması gerektiği vurgulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: İnfertilite, İnteruterin İnseminasyon, Ovulasyon İndüksiyonu, Preovulatar Folikül Sayısı, Spermiyogram

ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to investigate the effect of the number of follicles (diameter >14mm) observed on the day of hCG administration on the clinical pregnancy rate in unexplained infertility cases who underwent intrauterine insemination (IUI) together with ovulation induction at Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Training and Research Hospital Infertility Clinic between January 2020 and January 2023. The effects of hormone profile, antral follicle number, sperm analysis and other clinical and laboratory factors on IUI results were also investigated.

Materials and Methods: The study was conducted at the Assisted Reproductive Techniques (ART) clinic of the SBÜ Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Education and Research Hospital. Patients who were diagnosed with unexplained infertility and had IUI treatment between January 2020 and January 2023 were included in the study.

Unexplained infertile patients who underwent IUI after ovulation induction with gonadotropin were included in the study. Seven hundred twenty six cycles of 498 patients were examined. Patients who had normal hormonal values on the 2nd or 3rd day of menstruation and had normal uterine cavity images were included in the study. Women diagnosed with hypogonadotrophic hypogonadism, women diagnosed with endometriosis or endometrioma, those with intracavitary lesion in the uterus or a history of previous uterine or ovarian surgery, those diagnosed with rheumatological diseases and patients with low ovarian reserve were not included in the study; patients who met the diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome were also not included in the study. Cases with a total progressive motile sperm count (TPMSS) of > 5 million in sperm analysis were included.

Within the scope of the study, patient records were examined for 726 cycles, demographic data (age, height, weight, body mass index) and duration of marriage and infertility status information were recorded. Hormonal values (FSH, LH, Estradiol, Prolactin, TSH, AMH) assessed on the 2nd or 3rd day of menstruation and follicular development information assessed with transvaginal ultrasound were recorded.

Pregnancy status was determined with the β -hCG test results performed on the 2nd week after the intrauterine insemination procedure. Study results were carefully analyzed to evaluate the effectiveness of IUI procedures in patients diagnosed with unexplained infertility.

Results: A total of 726 IUI cycles were analyzed. The mean patient age was 29.6 ± 4.9 years, and the mean body mass index (BMI) was 26.3 ± 5.03 kg/m². It was determined that β -hCG positivity after IUI was 17.8% (n=129), cases in which fetal heart beat was detected were 14.3% (n=104), and the live birth rate was 12.1% (n=88). Single follicle development occurred in 63.9% of cycles, and double follicle development in 25.8%. No statistically significant difference in pregnancy rates was found between these two groups.

Conclusion: The study demonstrates similar pregnancy and live birth rates between groups with single and double follicle development following intrauterine insemination. Furthermore, an increase in antral follicle count was found to positively influence dominant follicle development. These findings suggest that IUI is an effective treatment option for women with unexplained infertility. However, the study emphasizes the need for a cautious approach and individualized counseling due to the risk of multiple pregnancies.

Key Words: Infertility, Intrauterine Insemination, Ovulation Induction, Preovulatory Follicle Count, Spermogram

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde çiftlerin yaklaşık %16'sı infertilite sorunları için tıbbi yardım almak amacıyla başvuruda bulunmaktadır. Bazı çiftler için baba adayının taze sperminin kullanıldığı intrauterin inseminasyon (IUI) yönteminden yararlanılacaktır. Bu yöntem, servikal faktör kaynaklı infertilite, hafif erkek faktörü kaynaklı infertilite, anovulasyon, en az bir sağlıklı fallop tüpü ile görülen endometriozis ve açıklanamayan infertilite durumlarında uygulanmaktadır (1).

Maliyet ve tedavinin uygulanabilirliği açısından değerlendirildiğinde IUI, in-vitro fertillizasyon (IVF) tedavisinden daha basit ve maliyet açısından daha uygun, etkili bir yöntemdir. İntrauterin inseminasyon, hem doğal döngülerde hem de overlerin ilaçla uyarıldığı döngülerde yapılabilir. Ovulasyon zamanını optimize etmek amacıyla sıklıkla human koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu yapılır (2). İntrauterin inseminasyon, ovulasyonun olduğu dönemde, hazırlanmış ve konsantre olmuş motil spermelerin uterin kaviteye direkt olarak verilmesi işlemidir. Bu yöntemin amacı, servikal bariyeri aşarak spermi oosite daha yakın bir konuma getirmektir (3).

Tedavinin tekniği aynı kalmasına rağmen, uyarı protokol türleri, gonadotropinler, sperm hazırlama teknikleri ve ultrason takibindeki çeşitli gelişmeler, IUI ile umut veren başarı oranlarına yol açmıştır (4). Bu durum IUI başarısını etkileyen faktörlerin araştırılmasının önem kazanmasına yol açmıştır. Literatürde IUI başarısını etkileyen çalışmalar bulunmaktadır. Kadın yaşı, infertilite süresi, infertilitenin türü, başlangıçtaki veya yıkama sonrası sperm sayıları, olgun folikül sayısı, hCG uygulama günündeki E2 seviyeleri ve kullanılan kateterin türü bu faktörler arasında bulunmaktadır (1).

American Society of Reproductive Medicine (ASRM), anovülasyon yaşayan kadınlarda (örneğin polikistik over sendromuna (PKOS) ya da hipotalamik amenoreye sahip olanlar)1 veya 2 olgun folikülün oluşturulmasını, açıklanamayan infertilitesi olan bireylerde ise “birden fazla olgun folikül” oluşturulmasını önermektedir (5).

Ovulasyon indüksiyonu tedavilerinde birden fazla folikül büyümesinin dezavantajı, çoğul gebelik riskidir. Çoğul gebeliklerin, yardımcı üreme tekniklerinin

(YÜT) bir komplikasyonu olarak görülüp görülmeyeceği konusunda farklı görüşler olsa da, bu tür gebeliklerin erken doğum, fetal büyüme kısıtlılığı ve preeklampsi için artmış risk oluşturduğu kabul görmüştür. İşte bu durum, IUI tedavisi gören kadınlar için, kabul edilebilir bir gebelik oranını koruyabilmek amacıyla folikül sayısını dengelemek açısından son derece önemli bir konu haline gelmektedir (6).

Fertilitenin yaşa bağlı azaldığı bilinmektedir ve bu durum progresif olarak foliküllerin kaybı ve oosit kalitesinin bozulmasına bağlıdır. Fertilitedeki azalma özellikle 35 yaş civarında belirginleşir ve 40 yaşından sonra ciddi bir şekilde azalır. Hasta yaşının da gebeliği etkileyen önemli bir faktör olduğu göz önünde bulundurularak, açıklanamayan infertilitede hastaya en uygun tedavi seçilmelidir (7).

Erkek faktörü nedeniyle infertilite sorunu yaşayan çiftler için, spesifik nedenlere dayalı tedavilerin başarısız olması durumunda birçok hekim IUI yöntemini önermektedir. Erkek partnerin değerlendirilmesinin ilk adımı sperm analizidir. Analiz sonuçlarının yorumlanması; toplama yöntemi, analizin yapılaş şekli ve normal kabul edilen değerler gibi birçok değişkene bağlıdır. Geleneksel olarak, sperm sayısı, hareketlilik ve normal morfolojideki sperm oranı, sperm kalitesini belirlemede temel ölçütlerdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlanan sperm analizi referans değerleri, genellikle sperm kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılsa da, IUI için başarıya ulaşmada önemli olan sperm parametreleri ve eşik değerleri konusunda hala tartışmalar sürmektedir (8).

Aşırı kilolu olmanın, diyabet veya hipertansiyon gibi ciddi sağlık sorunlarıyla bağlantılı olduğu bilinmektedir; ancak bu durum, kadın infertilitesi için de önemli bir risk faktörü oluşturur (9). Bu durumun başlıca nedenleri arasında hipotalamo-hipofizer aksta meydana gelen düzensizlikler, menstrüasyon döngüsündeki bozukluklar ve anovulasyon yer almaktadır (10). Bu kadınlarda YÜT uygulamak da zorlu hale gelebilir, çünkü yüksek beden kitle indeksinin (BMI) YÜT sonuçları üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir (9).

Literatürdeki birçok çalışmada, IUI öncesi yeterli bir endometrial kalınlığın gebeliğin önemli belirleyicilerinden biri olduğu gösterilmiş olsa da endometrial kalınlık için belirlenmiş bir eşik değer bulunmamaktadır (11).

Bu çalışmada amaç 2020-2023 yılları arası Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Polikliniğine başvuran ve

ovulasyonun hormonal stimulasyonu ile birlikte IUI yapılan açıklanamayan infertilite olgularında hCG uygulanan gün bakılan folikül (ap>14mm) sayısının klinik gebelik oranına olan etkisini araştırmaktır. Bunun yanında spermiyogram, hormon profili, antral follikül sayısı, endometrial kalınlık ölümü ve diğer faktörlerin IUI sonuçlarına etkisi de incelenecektir.



2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl süresince düzenli cinsel ilişki yaşayıp herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmamalarına rağmen çocuk sahibi olamamaları olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte 35 yaşını aşan kadınlar, korunmasız ve düzenli cinsel ilişki ile 6 ay boyunca gebelik elde edilememesi durumunda hızlı bir değerlendirme sürecine alınmalı ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır. 40 yaş ve üzerindeki kadınlar ise daha acil bir değerlendirme ve tedavi gereksinimi taşımaktadır (12). Öncesinde gebelik öyküsü olmayan kadınlar primer infertilite olarak adlandırılırken, en az bir gebelik geçmişi bulunan kadınlar, ister canlı doğumla sonuçlansın ister sonuçlanmasın, sekonder infertilite olarak tanımlanmaktadır.

Dünya genelinde reproduktif çağıdaki çiftlerin yaklaşık %8 ile %12'sinin infertilite sorunlarıyla karşılaştığı öngörülmektedir. Erkekler, infertilite durumlarının %20 ila %30'unun kesin sorumlusu olarak görülürken, toplam infertilite vakalarının %50'sinde de etken bir rol oynamaktadır. Reproduktif çağıdaki kadınlarda infertilite görülme sıklığı, batı ülkelerinde her yedi çiftten birinde, gelişmekte olan ülkelerde ise her dört çiftten birinde olduğu tahmin edilmektedir (13).

İleri yaşlardaki kadınlarda over rezervindeki azalma, cinsel ilişki sıklığı ve cinsel istekteki düşüşle birlikte gebelik oranlarının azaldığı gözlemlenmektedir. Yaşın ilerlemesiyle beraber daha sık karşılaşılan myoma uteri, pelvik enfeksiyon ve endometriozis gibi hastalıklar, kadınların fertilitelerini olumsuz etkileyen önemli faktörlerdir (14). Son yıllarda IUI infertilite tedavisinde en sık tercih edilen yöntemlerden biri haline gelmiş ve ovulasyon indüksiyonu protokollerinin eklenmesiyle birlikte gebelik oranlarında dikkate değer artışlar elde edilmiştir.

2.1. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Fertilizasyon ve bunun ardından spontan gebelik oluşabilmesi için birçok faktörün birlikte ve eksiksiz bir biçimde işlev görmesi önemlidir. İnfertilitenin en yaygın sebepleri arasında ovülasyonla ilgili sorunlar, tüp ve peritoneal patolojiler ile erkek faktörleri bulunmaktadır. Uterin patolojiler ise daha nadir görülse de, açıklanamayan infertilite vakaları %10 ile %15 oranında ortaya çıkmaktadır. Bu

nedenlerin sıklıkları yaşa göre değişmektedir. Ovülasyon bozukluğundaki artış, düzensiz ovülasyon ve luteal fazda yaşanan sorunlar da doğurganlık oranlarını olumsuz etkileyen önemli etkenlerdir. 20-29 yaş aralığındaki kadınlar için ovulatuvar nedenler daha sık görülmekte olup tubal patolojiler ve endometriozis 20-29 yaş ve 40-45 yaşlarında eşit sıklıktadır. Açıklanamayan infertilite veya erkek faktör nedenli infertilite ise yaşla beraber sıklığı artmaktadır. Uterin faktör, servikal faktör kaynaklı infertilite ise diğer faktörlere göre daha az görülmektedir. Her iki cinsiyet için infertiliteye neden olabilen hastalıklar da mevcuttur; bunlar hipogonodotropik hipogonodizm, hiperprolaktinemi, silier disfonksiyonlar, kistik fibrozis, enfeksiyon, sistemik hastalıklar, yaşam tarzı ile ilgili faktörler/hastalıklar olarak sınıflandırılabilir (13). İnfertilite nedenlerinin sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnfertilite nedenleri (15)

İnfertilite'nin majör sebepleri
• Ovulatuvar Disfonksiyon ve Anovülasyon
• Tubal İnfertilite
• Endometriozis
• Düşük Over Rezervi
• Uterin ve Servikal Faktörler
• Erkek Faktörü

2.1.1. Ovulatuvar Disfonksiyon ve Anovülasyon

Kadınların düzenli menstrüasyon döngülerinin yanı sıra premenstrüel belirtiler (örneğin, meme hassasiyeti, vücutta sıvı tutma) ovülasyonun varlığını doğrulamak için yeterli bir gösterge sayılmaktadır. DSÖ, ovülasyonla ilgili bozuklukların, infertilite teşhislerinin yaklaşık %25’ini oluşturduğunu bildirmektedir (16).

Anovülasyon, menstrüel döngülerin düzensiz olduğu ve döngü sürelerinin 21 günden kısa veya 35 günden uzun sürdüğü durumlar için düşünülmelidir (çoğu kadın için döngü süresi genellikle 25 günden fazladır). Bunun yanı sıra, hastanın anormal uterin kanamasının olması ya da amenore yaşaması anovülasyon göstergesi olabilir (15). İnfertil hastalarda ovülasyonun var olup olmadığı mutlaka ortaya konulmalıdır.

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)'ya göre ovulatuvar disfonksiyonların sınıflaması Tablo 2'deki gibidir.

Tablo 2. Ovulatuvar Disfonksiyonların Sınıflaması (17)

Tip1 (hipotalamik)	Genetik Otoimmün İatrojenik Neoplazm
Tip 2 (hipofizer)	Fonksiyonel Enfeksiyon/Enflamasyon Travma/Vasküler
Tip 3 (ovaryan)	Fiziksel nedenler İdiopatik Endokrin nedenler
Tip 4 (PKOS)	

Polikistik Over Sendromu (PKOS): PKOS oligo-anovulasyonun en sık rastlanan nedenidir. Ayrıca reproduktif çağdaki kadınlarda en yaygın görülen endokrin bozukluklardan biridir (18). PKOS yüksek androjen seviyeleri, ovulasyon düzensizlikleri ve polikistik overlerle belirginleşir. Hastalığın belirtileri kişiden kişiye değişir. Teşhis için gerekli olmasa da, insülin direnci ve yüksek insülin seviyeleri sık görüldüğünden bu hastalarda diyabet ve kalp hastalıkları riski yüksektir. Bu yüzden PKOS, hormonal dengeden metabolizmaya ve kardiyovasküler sisteme kadar birçok sistemi olumsuz etkileyebilmektedir (16). Obezitenin de ovulasyonu etkilediği bilinmektedir, bunun yanında endometriumun gelişmesini ve embriyonun implantasyonunu olumsuz yönde etkiler. Semptomlar da vücut ağırlığından etkilenmektedir. Bu nedenle obez kadınlar genellikle daha belirgin belirtiler yaşar ve daha fazla infertilite problemleri ile karşı karşıya kalırlar (19).

Hipogonadotropik hipogonadizm: Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'nın hipotalamustan salınımındaki değişiklikler, kortikotropin salgılatıcı hormonun salınımını artırabilir. Bu durum, endojen opiyatlar ve adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salgılanmasını teşvik eder. Sonuçta yükselen endorfin ve kortizol

seviyeleri, hipotalamusun GnRH salınımını baskılayarak anovulasyona ve daha ciddi vakalarda amenoreye neden olabilir. Tedavide ilk adım, normal kiloya ulaşmak ve bazı kadınlar için aşırı egzersizi azaltmaktır. Hipogonadotropik hipogonadotropizme sahip kadınlar, genellikle kilo veya egzersiz düzeylerini anormal bulmadıkları için değişiklik yapmaya direnirler. Yapılan değişiklikler ile düzelme gerçekleşmezse overleri tetikleyici tedavilere geçilmelidir. Düşük serum östrojen ve gonadotropin seviyeleri nedeniyle klomifen sitrat veya aromataz inhibitörlerine yanıt vermesi beklenmez. Bu durumda, GnRH infüzyonu veya Folikül Stimülan Hormon (FSH) ve Lüteinleştirici Hormon (LH) içeren menotropin enjeksiyonları daha etkili seçenekler olabilir (20).

Hipergonadotropik hipogonadizm: FSH seviyelerinin yüksekliği (>40 mIU/ml) ile karakterize edilen ve overlerdeki fonksiyonlarındaki yetersizliği gösteren bir durumdur. Her yaş grubunda görülebilirken, genç kadınlarda genellikle genetik nedenlerden kaynaklanmaktadır (21).

2.1.2. Tubal İnfertilite

Tubal kaynaklı infertilite, kadın nedenli infertilite vakalarının %25 ila %35'ini oluşturmaktadır ve bu vakaların büyük bir kısmı salpenjit kaynaklıdır (22). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, servikal displazi, pelvik inflamatuvar hastalıklar, batın içi operasyon öyküsü veya batın içi enflamasyon ve enfeksiyon (örneğin perfore apandisit, genital tüberküloz) durumlarında tubal kaynaklı infertiliteden şüphelenilmelidir. Tubal pasajı değerlendirmede, histerosalpingografi (HSG) kullanılan en sık yöntemlerdendir. Histerosalpingografi, radyopak boyanın (yağ bazlı veya su bazlı) serviksten uterin kavite içine enjekte edilerek fallop tüplerinden geçişinin floroskopi ile izlendiği bir işlemdir ve tubal infertilite için ilk basamak tanı aracıdır. Bu görüntüleme yönteminin duyarlılığı %65 ve özgüllüğü %83'tür. Laparoskopi ile birlikte yapılan kromopertubasyon, tubal patolojilerin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntem olarak kabul edilir. Bu prosedürde, indigo karmin boyası serviks yoluyla uterin kaviteye gönderilir ve laparoskopik görüntüleme aracılığıyla boyanın tüplerden geçişi doğrudan gözlemlenir (15). Tubal faktörlü infertilitesi olan hastalar için en uygun tedavi yöntemlerini belirlemek

gerekmektedir. Fallop tüplerindeki tıkanıklığın yerine bağlı olarak açıklığı sağlamak için çeşitli cerrahi seçenekler mevcuttur (23). Özellikle iki fallop tüpünün tıkalı olduğu durumlarda, tüplerin açıklığını yeniden sağlamak için cerrahi müdahale veya IVF düşünülebilir (24).

2.1.3. Endometriozis

Endometriozis, endometrial dokunun uterin kavite dışında varlığı olarak tanımlanan multifaktöriyel bir patoloji olarak kabul edilmektedir. Fertil kadınlar arasında prevalansının %0,5–5 ve infertilite problemi yaşayan kadınlar arasında ise %25–40 olduğunu bilinmektedir (25). Fallop tüplerini tıkayan veya açıklığını etkileyen yapışıklıklar, oosit ile fallop tüpleri arasındaki alanda oluşan over kistleri (örneğin endometriomalar) tubal geçirgenliği, oosit kalitesini ve oositlerin fallop tüplerinin fimbriyası ile alınmasını olumsuz yönde etkiler (15). 35 yaş altındaki genç kadınlarda (evre I/II endometriozisle ilişkili infertilite durumunda), izleme yönetimi veya IUI birinci basamak tedavi olarak değerlendirilebilir. Otuz beş yaş ve üzerindeki endometriozis tanılı kadınlarda ise IUI veya IVF önerilen yaklaşımlardır. Evre III veya IV endometriozise sahip kadınlarda ise cerrahi tedavi uygulanması seçilmiş olgularda faydalı olabilir (15,26). Hafif özellikli endometriozisin laparoskopik tedavisinin sağladığı fayda, yalnızca gebelik olasılığını artırmak amacıyla laparoskopiyi önermeye yeterli değildir. Laparoskopi başka nedenlerle yapıldığında, cerrah görünür endometriozis lezyonlarını güvenli bir şekilde ablasyon veya eksizyon yapmayı düşünebilir (26).

2.1.4. Düşük Over Rezervi

Ovaryan rezerv primordial folikül sayısını ve ovulasyon için uygun olan, pre-antral ve antral aşamalara dahil olabilen foliküllerin miktarını ifade eder. Ovaryan foliküllerin büyümesi, kadın fertilitésinin temelini oluşturur ve granüloza hücrelerinin proliferasyonu, normal folikül gelişimini sağlamak için gerekli ve temel bir süreçtir. Klinisyenler, yumurtalık rezervini değerlendirmek için, FSH, LH, estradiol (E2), inhibin B ve antimüllerian hormon (AMH) gibi biyokimyasal testlerin yanı sıra, antral folikül sayımı gibi ultrasonografik görüntüleme yöntemlerini de dikkate alırlar (27,28)

Ovaryan rezerv, karmaşık bir klinik bulgu olup; yaş, çevresel etmenler, primordial folikül havuzu, çeşitli hastalıklar, ilaç kullanımı ve bazı bilinmeyen faktörler gibi birçok unsurdan etkilenebilir. Benzer yaş aralığındaki normal kadınlarla kıyaslandığında, düşük over rezervine (DOR) sahip kadınlarda mevcut folikül veya oosit sayısı oldukça düşüktür (27,29)

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)'e göre düşük over rezervinin kriterleri yaş ile başlamaktadır. Bir kadının doğduğu andaki oositlerin maksimumunda olduğu ve bu sayının yaşın ilerlemesi ile birlikte azaldığı kabul edilmektedir (30).

Düşük yumurtalık rezervi için diğer risk faktörleri arasında over cerrahisi öyküsü, kemoterapi, overlerin hasar görebileceği radyoterapi, ailede erken menopoz öyküsü, frajil X (FMR1) premütasyonu yer alır (15).

Antimüllerian hormonun düşük ovaryan rezervini değerlendirmede yeri önemlidir. Transforming growth factor beta (TGF- β) ailesinin bir üyesi olan AMH, erkek cinsiyet farklılaşmasını destekleyerek müllerian kanalların gerilemesine katkıda bulunan bir hormondur. Günümüzde AMH, over fonksiyonunu değerlendirmede en yaygın serum belirteci olarak tanınmakta; over rezervi ve polikistik over sendromu gibi durumlarla ilişkilendirilerek seviyeleri analiz edilmektedir. Ovaryumda AMH, primordial folikülden antral folikül oluşumuna kadar foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilir. FSH etkisiyle yapılan folikül seçimi sonrasında AMH ekspresyonu kaybolur; ancak preovulatuvar foliküllerin kumulus hücrelerinde az miktarda izlenmeye devam edebilir. Ayrıca, atrezik foliküllerde ve korpus luteumda da AMH üretimi sona erer (31,32).

Antimüllerian hormon testlerinin duyarlılığındaki artış, serum AMH seviyelerinin düşük ovaryan rezerv için önemli bir belirteç olarak kullanılmasını pekiştirmiştir. Serum AMH seviyelerinin, overlerin kontrollü over hiperstimülasyonu yanıtını ve menopozun doğal veya iatrojenik yaşını tahmin etme açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu alanda bazı sınırlamalar da söz konusudur (31).

2.1.5. Uterin ve Servikal Faktörler

Uterin kavite anormallikleri infertilite yaşayan kadınlara özgü değildir, düşük ve erken doğum gibi olumsuz gebelik sonuçları ile de ilişkilidir (33,34). Uterin

kaviteyi etkileyen unsurlar arasında endometrial polipler, leiomyomlar, intrauterin yapışıklıklar ve uterin septum gibi doğumsal anormallikler bulunmaktadır. Sonohisterografi (SHG) polipler veya leiomyomları sırasıyla %91 ve %84 duyarlılıkta tespit etmektedir. Bu nedenle uterin kaviteyi değerlendirmede HSG ve transvajinal ultrasonografiye üstün kabul edilmektedir. (15).

Histeroskopi uterin kaviteyi değerlendirmede altın standart olarak kabul edilse de HSG'si veya ultrasonografisi normal olan infertil hastalara rutin tanı testi olarak histeroskopi önerilmemektedir (35). Operatif kurulumla yapılan histeroskopi, HSG ve SHG gibi daha az invaziv yöntemlere kıyasla uterusun değerlendirilmesinde daha maliyetli ve invaziv bir yöntemdir. Üç boyutlu ultrasonografi ve pelvik manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer görüntüleme yöntemleri ise, genellikle pelvik ultrason veya HSG gibi ilk testlerdeki bulguları daha derinlemesine incelemek için uterusun kapsamlı değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu radyolojik yöntemlerin sağladığı önemli bir avantaj, SHG veya histeroskopi ile tespit edilemeyen intramural fibroidler ve adneksiyal patolojilerin incelenebilmesidir (14).

Uterin kavitenin boyutunu ve şeklini HSG ile belirlerken, fertilité üzerinde etkisi olabilecek potansiyel gelişimsel anormallikleri (unikornuat, septalı veya bikornuat uterus) ve edinilmiş diğer anormallikleri (endometrial polipler, submukozal myomlar, sineşiler) de açığa çıkarabilir. Ancak, HSG'nin, asemptomatik infertilite yaşayan kadınlarda endometrial polipler ve submukozal myomlar için duyarlılığı %50 ve pozitif tahmin değeri %30 gibi düşük rakamlardadır. Ayrıca, HSG'nin septalı uterus ile bikornuat uterus arasında güvenilir bir ayırım yapamaz olması nedeniyle, pelvik manyetik rezonans görüntüleme veya üç boyutlu ultrason ile daha kapsamlı bir değerlendirme yapılması gerekebilir (36).

Endometrial poliplerin çıkarılmasının gebelik oranlarını artırabileceği düşünülmektedir ancak diğer yapısal uterin anormallikler üzerindeki cerrahinin etkinliğini ölçmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Submukozal fibroidlerin ise histeroskopik olarak çıkarılmasını destekleyen çok düşük kaliteli kanıtlar bulmuştur. Bu veriler ışığında, cerrahi genellikle uterin kaviteyi bozan defektleri bulunan infertilite yaşayan kadınlar veya başka semptomları olan kadınlar (örneğin anormal uterin kanama) için düşünülmektedir. (37).

Servikal faktöre bağlı infertilite, sperm akışının uterusu doğal olarak ilerlemesini engelleyen anatomik bozukluklar, cerrahi sonrası oluşan skar dokusu veya azalmış servikal mukus ile tanımlanmaktadır (15). Doğumsal servikal anormallikler son derece nadirdir (38). Servikal stenoz, cerrahi işlemlerin sonucu olarak ortaya çıkabilir. Örneğin, servikal neoplaziler için yapılan loop elektrocerrahi eksizyon veya servikal konizasyon işlemleri sonrası görülebilir (39).

2.1.6. Erkek Faktör

İnfertilite yaşayan çiftlerin %35'inde, düşük testosteron seviyeleri veya düşük sperm sayısı gibi erkek fizyolojisini etkileyen bozukluklar bulunmaktadır (40). Bir çiftin infertilitesine neden olan birçok faktör bulunabilir, kadın muayenesinin yanında mutlaka erkek bireyin de değerlendirilmesi yapılmalıdır. Semen analizi yapılarak semen hacmi ve sperm üretimi belirlenmelidir (14,41). Spermatogenez, mikroskopik inceleme ile değerlendirilir ve sonuçlar DSÖ kriterlerine göre yorumlanarak spermogram oluşturulur (Tablo 3) (42).

Tablo 3. Normal spermogram parametreleri (42)

Değişken	Normal Parametreler
Semen Volümü (ml)	1,5
Total sperm sayısı	39 (milyon)
Sperm konsantrasyonu	15 (milyon/mL)
Total motilite	%40
Progresiv Motilite	32 (%)
Vitalite	58 (canlı sperm, %)
Sperm morfolojisi	4 (normal formlar, %)
pH	>7,2
Peroksidaz-pozitif lökosit	<1,0 (milyon/mL)
MAR testi	<50 (%)
İmmunobead testi	<50 (%)
Seminal çinko	>2,4 (μ mol/ejakülat)
Seminal fruktoz	>13 (μ mol/ejakülat)
Seminal nötral glukozydaz	>20 (mU/ejakülat)

2.1.7. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite tanısı, standart doğurganlık araştırmaları tamamlandıktan sonra bir neden bulunamadığında konulur. Kadın infertilitesinin yaklaşık %40'ını ve çiftlerde görülen infertilitenin %8 ila %28'ini oluşturur (43). Açıklanamayan infertilitenin muhtemel nedenleri arasında, sperm ve over kalitesinin düşüklüğü, fertilizasyon sorunları veya HSG ya da laparoskopi ile tespit edilemeyen fallop tüpleri ve peritoneal boşluktaki gizli anormallikler yer alır (44). Açıklanamayan infertilite yaşayan çiftler için over stimülasyonu ile birlikte IUI birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (45). Açıklanamayan infertilite tanısı koyulan birçok çift spontan gebe kalabilir. Spontan gebelik şansı düşükse, hemen tedaviye başlamak mantıklıdır; ancak bu olasılık yüksekse, tedaviden kaçınılmalı ve çifte doğal yollarla gebelik denemesi için cesaret verilmelidir. Bu nedenle, çiftin danışmanlık sürecinde doğru kararları alabilmesi için spontan gebelik olasılığının güvenilir bir şekilde değerlendirilmelidir. Kadının yaşı çok önemli bir prognostik faktördür. 30 yaşından sonra spontan gebelik oranları düşmektedir (46,47).

Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda IUI veya IVF tedavi seçenekleri arasındadır. National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), açıklanamayan infertilite vakalarında IVF'yi tavsiye etse de, birçok infertilite ünitesi olan klinik IUI'ı ilk tercih olarak kullanmaktadır. NICE'in önerilerinin aksine, ESHRE 2023 yılı Ağustos ayında yayımlanan yeni kılavuzuyla IUI'ı ilk basamak tedavi olarak benimsemektedir (48).

2.2. OVULASYON İNDÜKSİYONU

Ovulasyon indüksiyonu, overlerinde işlev bozukluğu olan kadınlarda normal ovülasyonu uyarmak için ilaç kullanımını tanımlayan bir ifadedir. Bu ilaçlar, folikül gelişimini teşvik edebilir ve anovulasyona bağlı infertilite, erkek faktör infertilite veya açıklanamayan infertilite gibi hastalarda ovulasyon iyileştirebilir. Ayrıca, YÜT veya IVF öncesinde oosit toplama (OPU) amacıyla overlerin daha fazla uyarılması için de kullanılmaktadır (49). Ovuluar disfonksiyon durumu infertil çiftlerin yaklaşık %15'inde görülmektedir ve kadınlarda infertilitenin %40'ından sorumludur (50).

Hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlarda, oral tedaviler çoğunlukla etkisiz olabilir çünkü bu kadınlarda endojen hipofiz gonadotropin yanıtı ya çok zayıftır ya da hiç yoktur. Bu durumda, pulsatif GnRH tedavisi, vücudun doğal FSH ve LH üretimini tetikleyerek folikül olgunlaşmasını ve yumurtlamayı uyarmayı hedefler. Bu uygulama, doğal GnRH salınım ritmini taklit edecek şekilde ayarlanır. 6 aylık tedavi sonrasında sonuçlar %93 ila %100 oranında gebelik başarısını göstermektedir ve ciddi Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) vakaları görülmediği için tedavi genellikle iyi tolere edilir. Bununla birlikte, hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlar için, mevcut ovulasyon bozukluğu nedeniyle ekzojen bir yumurtlama tetikleyicisine ihtiyaç duyulabilir (51,52).

Ovaryan Stimülasyon: Açıklanamayan infertilide yaygın olarak uygulanan tedavi yöntemleri, oral ilaçlarla veya enjeksiyonla verilen gonadotropinlerle birlikte gerçekleştirilen ovaryan stimülasyonu ve IUI içermektedir. Ovaryan stimülasyon, birden fazla olgun over folikülünün gelişimini teşvik etmek amacıyla uygulanan farmakolojik tedavi anlamına gelir ve daha önceleri “kontrollü ovaryan hiperstimülasyon” olarak adlandırılmıştır (51,53).

2.2.1. Ovulasyon İndüksiyon Ajanları ve Protokolleri

2.2.1.1. Klomifen Sitrat (KS) tedavisi

Klomifen sitrat, anovulasyon (PKOS gibi) veya ovulasyon disfonksiyonu yaşayan vebazal endojen E2 seviyesi normal olan kadınlar için ilk tercih edilen tedavidir (54,55).

Ovülasyon indüksiyonu için iki oral ilaç yaygın olarak kullanılmaktadır. Klomifen sitrat, dolaşımdaki estradiolün negatif geri bildirimini bloke eder. Hipotalamik GnRH pulsatil salınım sıklığını artırarak hipofizden FSH ve LH üretimini tetikler. Ovaryen folikül büyümesini teşvik eden selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür. Letrozol, steroid olmayan bir aromataz inhibitörüdür. Serum estradiol düzeylerini düşürür ve hipofiz gonadotropinlerini uyarır (56).

Tedaviye genellikle menstrüasyon döngüsünün ya da progesteron çekilme kanamasının 3. ila 5. günleri arasında günde 50 mg ile başlanır ve bu doz 5 gün

boyunca kullanılır. Eğer istenen yanıt alınmazsa, dozaj aşamalı olarak günlük 100 mg'a, sonra 150 mg'a yükseltilebilir. Bazı durumlarda, tedavi süresi 10 güne kadar uzatılarak doz günlük 250 mg'a çıkabilir. Pratik uygulamada 150 mg üzerinde doz uygulaması çok yarar getirmemektedir, daha yüksek dozun gebelik oranının katkısı olmadığı düşünölmektedir (57). Menstrüasyonun 9. gününden itibaren, bir hafta sonrasında cinsel ilişkiye başlanması önerilir ve bu hastalar çoğunlukla obez, insülin direnci olan, hiperandrojenik kadınlar olduğundan folikül gelişimi ve ovülasyonu açısından ultrason değerlendirmesinin yanı sıra endokrin parametrelerle izlenmelidir.

Klomifen sitrat ve aromataz inhibitörlerinin her ikisinin de çoklu gebelik oranı %10'un altındadır ve çoğunlukla ikiz gebeliklerle sınırlıdır. Polikistik over sendromlu kadınlarda letrozol ile ovülasyon indüksiyonu ilk tercih olabilir, çünkü klomifen sitrata göre daha yüksek canlı doğum oranları sağladığı gösterilmiştir (55,56,58).

2.2.1.2. Gonotropinler ile ovülasyon indüksiyonu

Hipotalamik bir dekapeptid olan GnRH, üreme fonksiyonlarının temel düzenleyicisidir. GnRH, hipotalamustaki nöronlardan aralıklı olarak salınır ve hipofiz bezi üzerindeki spesifik GnRH reseptörlerine bağlanır. Bu etkileşim, LH ve FSH hormonlarının sentezine ve salgılanmasına yol açar. Kadınlarda, hipofizden gonadotropin salgılanması östradiol ve progesteron tarafından düzenlenir. Bu yumurtalık hormonlarının geri bildirim etkileri, döngü ortasında LH dalgalanmasına neden olur ve menstrüel döngünün luteal fazında gonadotropin salgısını baskılar. Gonadotropinler, yumurtalıkta steroid üretimini ve gamet oluşumunu teşvik eder (59).

Kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler, ya idrar türevleri (human menopausal gonadotropin- HMG) ya da rekombinant ürünler şeklindedir. İdrar türevleri, her ampulde 75 IU FSH ve 75 IU LH içermektedir. Rekombinant preparatlar ise yakın zamana kadar sadece FSH veya LH aktivitesi taşımaktaydı (60). Son dönemde rekombinant gonadotropin seçenekleri arasına FSH ve LH aktivitesinin bir arada olduğu ürünler de eklenmiştir.

Hipogonadotropik hipogonadizm olan hastalarda tedavi, FSH ve LH hormonlarının uygulanmasını ve folikülün çatlaması için HCG enjeksiyonunu içerir.

Aralıklı GnRH, gonadotropinler kadar etkili olup düşük çoklu gebelik oranı avantajına sahiptir. Uygun seçilmiş hastalarda, bu ilaç ile kümülatif gebelik oranı normal kadınların seviyesine yaklaşır. Pulsatil GnRH ve GnRH agonistleri gibi diğer tedaviler günümüzde PKOS için nadiren kullanılmaktadır (60).

Açıklanamayan infertilite olgularında çoğul gebelikleri ve OHSS'yi önlemek amacıyla, gonadotropin tedavisinin yalnızca düşük doz rejimiyle ve uygun izleme ile yapılması gerekmektedir (45).

Kronik düşük doz step-up protokol: Kronik düşük doz step-up protokolünün ana hedefi, bir tek folikülün olgunlaşmasını teşvik ederek gebelik olasılığını artırmak ve OHSS gibi komplikasyonların ortaya çıkmasını önlemektir. Düşük bir başlangıç dozu ile başlanması, FSH dozunun kademeli olarak artırılmasıyla en etkili düzeye ulaşılmasına olanak tanır. Ovulasyon indüksiyonu, progesteron ile tetiklenmiş veya spontan menstrüasyon döngüsünün 3. ile 5. günleri arasında günde 37,5-75 IU HMG veya FSH ile başlatılır. Eğer bir hafta sonunda yumurtalıklarda 10 mm'den büyük bir folikül gelişmezse, indüksiyon sürecine 7 gün daha devam edilerek 14. günde ultrasonla yeniden değerlendirme yapılır. 10 mm'lik foliküllerin yokluğu devam ederse, günlük doz 37,5 IU artırılır. İlk 14 gün boyunca dozda herhangi bir artış yapılmazken, 10 mm'den büyük folikül elde edilene kadar haftalık 37,5 IU'luk artış uygulanır. Günlük maksimum doz 225 IU olarak belirlenmiştir. Dominant folikülün çapı 10–13 mm'ye ulaştığında, ovülasyon, genellikle hCG enjeksiyonu ile tetiklenir. Eğer başlangıç dozu 75 IU/gün ile foliküler gelişim sağlanmışsa, bir sonraki döngüde doz, 37,5 IU/gün veya 50 IU/gün olarak ayarlanır (61–63). Düşük doz step-up protokolü, geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında benzer gebelik oranları sunmakta ve tedavi süresi 28-35 gün gibi daha uzun bir süreyi kapsamakla birlikte, monofoliküler gelişim ile OHSS riski açısından daha avantajlı bulunmuştur (61). Overin, stimülasyona yüksek düzeyde yanıt vermesi, daha iyi bir yumurtalık rezervine işaret edebilir ve bu nedenle daha fazla folikül geliştiren kadınların doğal olarak daha iyi bir prognoza sahip olması beklenir (64,65).

Düşük doz step-down protokol: Doğal döngülerin geç foliküler fazında FSH seviyelerindeki fizyolojik düşüş, en önde gelen folikülün baskın hale gelmesini sağlayarak diğer foliküllerin gerilemesiyle monofoliküler gelişimi destekler. Düşük doz step-down protokolü bu doğal süreci taklit etmeyi amaçlar. Menstrüasyon döngüsü ya da progesteron çekilme kanamasından kısa bir süre sonra, günlük 150 IU FSH dozu ile hızlı bir FSH etkisine erişilir. Bu doza, dominant bir folikül gelişene kadar (10 mm, ultrason yardımıyla) devam edilir, ardından doz 112,5 IU'ya düşürülür ve 3 gün sonra 75 IU'ya indirilir; bu doz hCG gününe kadar korunur (66). Ancak, FSH tedavisine standart yüksek bir dozla başlamak, düşük FSH eşiği olan kadınlar için aşırı olabilir ve overlerin aşırı uyarılması riskini doğurarak tedavinin durdurulması gerekebilir. Düşük FSH eşiği olan kadınlar için başlangıç dozunu dikkatli bir şekilde ayarlamak önemlidir (67). Bu sorunu aşmak amacıyla, düşük doz step-up ve step-down rejimlerinin ardışık olarak kullanılması önerilmektedir. Step-up rejimi uygulanan olgularda, folikül çapı 14 mm'ye ulaştığında FSH dozu düşürülür (68).

2.3. İNTRAUTERİN İNSEMINASYON

İntrauterin inseminasyon üzerine ilk makale 1962 yılında Cohen tarafından yayımlanmıştır. O tarihten bu yana, IUI, sperm hazırlığı, ovülasyon dönemde takip ve hCG ile ovülasyonun uyarılması gibi yeniliklerle önemli ölçüde gelişmiştir. İntrauterin inseminasyon, klomifen sitrat veya gonadotropinlerle yapılan over stimülasyonu ile de birleştirilmiştir. Yardımcı üreme tekniği olarak sınıflandırılmamasına rağmen, IUI doğurganlık tedavileri arasında yaygın olarak kullanılmaktadır (63,69).

2.3.1. Intrauterin inseminasyon tedavisinin endikasyonları

Overleri stimüle ederek ya da stimülasyon olmadan uygulanan IUI, çeşitli tanı konmuş durumlar için uygun bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir (3). Açıklanamayan infertilite, erkek faktör kaynaklı infertilite ve hafif düzeyde endometriozis yaşayan çiftler için IUI önerilir. In-vitro fertilizasyon tedavisi beklenirken veya ekonomik nedenlerle IVF tedavisine başlanamayan kadınlarda da overleri uyarıcı döngülerde IUI düşünülebilir. Bu koşulların çoğunda, IUI ya da

overlerin uyarılmasıyla birlikte uygulanan IUI, çoğunlukla bilinmeyen ya da tedavi edilemeyen nedenlerden kaynaklanan infertilite vakalarına yönelik ampirik bir tedavi olarak kabul edilmektedir (63,70).

2.3.2. Intrauterin inseminasyon tekniği ve ilgili işlemler

2.3.2.1.Sperm hazırlama

IUI işlemi öncesinde, seminal plazmanın temizlenmesi önemlidir çünkü seminal plazma prostaglandin nedeniyle uterin kontraksiyonları tetikleyebilir. İşlenmemiş semen kullanımı pelvik enfeksiyon riskini artırabilir (71). Seminal plazmanın çıkarılması, genellikle basit prosedürlerle sağlanır; en yaygın yöntemlerden biri de, sperm hücrelerini kültür ortamı veya yoğunluk gradyanları kullanarak santrifüj etmek ve ardından uygun bir kültür ortamında yeniden süspansiyona sokmaktır. Sperm hazırlama teknikleri üzerine yapılan sistematik bir inceleme, en iyi yöntemi belirlemek için yeterli sayıda randomize çalışmanın olmadığını göstermiştir (63,71). Normal semen örneklerinde, IUI öncesi en hareketli spermleri seçmenin avantaj sağlayıp sağlamadığı veya tüm sperm popülasyonu ile benzer sonuçlar elde edilip edilemeyeceği henüz netlik kazanmamıştır (63).

Semen örneği, en az 2 en fazla 7 günlük cinsel perhizden sonra alınmalıdır. Yüksek sperm konsantrasyonu ve düzgün hareketliliğe sahip birkaç semen örneği seçilir. Sperm hareketliliği, oda sıcaklığında veya 37 °C'de dört saat boyunca saat başı kontrol edilerek ölçülür. Kontrol testlerinde herhangi bir problem görülmezse, semen örneği seçim için uygun kabul edilir (72).

Çeşitli sperm hazırlama teknikleri bulunmakla birlikte, bunlar üç ana yöntem grubuna ayrılabilir. Birinci yöntem spermatozoaların yüzme kabiliyetine göre seçildiği swim-up tekniğidir. Bu yöntemde, sıvı hale getirilmiş semen üzerine kültür medyumunu eklenir. Hareketli spermler bu ortamda yukarı doğru yüzerler. Ardından, üstteki medyum tabakası dikkatlice toplanarak sonraki işlemler için kullanılır. Spermatozoa seçiminin ikinci yöntemi, yoğunluk gradyanlarının kullanılmasıdır. Semen örneği, yoğunluk sütununun üstüne yerleştirilir ve ardından santrifüj edilerek işleme tabi tutulur. Bu yöntem, spermatozoaları yoğunluklarına göre ayırarak, en yüksek yoğunluk alanında bulunan hareketli ve düzgün şekilli spermleri seçmeye

olanak tanır. Üçüncü yöntem, geleneksel yıkama ve santrifüj yöntemidir; başlangıçta tanısal amaçlarla kullanılan bu yöntemde, semen örneği bir medyumla inceltir ve santrifüj edilir. Santrifüj işlemi sonrası elde edilen yoğun kısım, az miktarda medyum eklenerek çözülür ve inseminasyon zamanına kadar inkübe edilir. Basit yıkama yönteminin yanı sıra, swim-up tekniği, en eski ve en yaygın kullanılan sperm hazırlama yöntemlerinden biridir ve dünya genelinde IVF veya IUI laboratuvarlarında yaygın olarak uygulanmaktadır. Yoğunluk gradyanı teknikleri, swim-up yöntemine kıyasla daha kolay standartlaştırılabilir ve daha tutarlı sonuçlar sunar. Sperm hazırlama tekniği genellikle semen örneğinin özelliklerine göre seçilir; swim-up tekniği, semen örnekleri büyük ölçüde normal olduğunda yaygın olarak kullanılırken, yoğunluk gradyanı teknikleri daha fazla hareketli sperm elde edilmesi nedeniyle erkek faktörlü infertilite durumlarında tercih edilmektedir (71–73).

Toplam sperm sayısının 10 milyonun altında olduğu durumlarda, hamilelik oranlarının düştüğü bildirilmiştir (74). Intrauterin inseminasyon işlemi için hareketli sperm sayısında önerilen alt sınırlar 3 milyon, 5 milyon ve 10 milyon olarak farklılık göstermektedir (74–76).

2.3.2.2. Intrauterin inseminasyon tekniği ve yeri

Sperm süspansiyonu, serviks, uterus, peritoneum veya fallop tüplerine uygulanabilir. Uterus içine uygulama en yaygın tercih edilen yöntemdir ve genellikle görüntüleme desteği olmaksızın, 0.2-0.5 ml sperm süspansiyonunun bir kateterle uterin kaviteye enjekte edilmesi yoluyla gerçekleştirilir (59). Fallop tüpü sperm perfüzyonunda, insemine edilen sıvı hacmi 4 ml olarak belirlenmiştir. Bu büyük hacim, yalnızca uterin kaviteyi ve fallop tüplerini doldurmakla kalmaz, aynı zamanda bir kısmı peritoneal boşluğa da sızabilir (77). 2013 yılında 1745 kadını içeren bir Cochrane dermesinde tubal faktörler dışında infertilitesi olan hastalarda IUI ve fallop tüpü sperm perfüzyonunda etkinlik veya güvenlik açısından herhangi bir fark gösterdiğine dair iyi bir kanıt bulunamamıştır (78).

2.3.2.3. Intrauterin inseminasyon zamanlaması ve sayısı

Ovülasyonun farklı zaman dilimlerinde IUI yapılabilir ve tek seferde veya birkaç kez gerçekleştirilebilir. Yayımlanan çalışmaların çoğunda, aşılama hCG

uygulanmasını takiben 32–36 saat içinde yapılmaktadır (63). İnce bir kateter kullanılarak serviks aracılığıyla spermaların doğrudan uterus içine enjekte edildiği bir prosedürdür. Çiftli IUI'de ise bu işlem, aynı siklus içinde belirli aralıklarla iki kez uygulanarak, ovülasyon döneminde IUI'nin zamanlamasının daha etkili olmasını sağlamayı hedefler. Fertilité yaşayan kadınlarda çiftli IUI'nin tekli IUI'ye oranla daha yüksek bir canlı doğum oranı ve daha düşük düşük oranı sağlayıp sağlamadığı konusunda belirsizlikler devam etmektedir (79).

2.3.2.4. Ovulasyon İndüksiyonu ve İntrauterin inseminasyon komplikasyonları

İnfertilite tedavisinin etkinliği, bu tedaviyle elde edilen gebelik oranları ile kolayca değerlendirilebilir. Fakat çoklu gebelikler, anne sağlığına yönelik morbidite ile ilişkili olmaları, yüksek gebelik kaybı oranları, geç düşük ve yüksek perinatal mortalite ile morbidite oranları nedeniyle bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir (80). Preovulatuvar folikül sayısı arttıkça, gebelik oranları ile birlikte çoğul gebeliklerin sayısında da artış görülmektedir. Bu nedenle eğer 3'ten fazla preovulatuvar folikül gelişirse, tedavi döngüsünü iptal etme yönünde daha kararlı bir yaklaşım benimsemek, yüksek dereceli çoklu gebeliklerin sıklığını azaltabilir. Ayrıca fazla folikül gelişimi durumunda, tedavi IVF'ye dönüştürülebilir; bu sayede uterus içine ulaşan embriyo sayısı kısıtlanarak çoklu gebelik riski azaltılabilir (81,82). İntrauterin inseminasyonun en sık görülen komplikasyonları arasında çoklu gebelik ve OHSS yer almaktadır. Ayrıca, pelvik inflamatuvar hastalığın IUI un nadir bir komplikasyonu olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. İnseminasyon sırasında kateterin servikal kanaldan geçirilmesi ve yıkanmış spermaların enjekte edilmesi, servikte var olan mikroorganizmaların uterusu ve fallop tüplerine geçişine yol açabilir, ancak bu durumun ne sıklıkla meydana geldiğine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır (83). Ayrıca IUI'ın uterusu büyük bir potansiyel antijen yükü sunması nedeniyle anti sperm antikorlarının gelişimine yol açabileceğine ve immünizasyonu arttırdığına dair bilgiler de bulunmaktadır (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız retrospektif kohort tipinde bir araştırmadır. SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hastane tabanlı, tek merkezli çalışma olarak planlanmıştır. T.C Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 10.05.2023 tarihinde ve no:80 ile onay almıştır. Araştırma için veri toplama süreci Şubat 2023-Şubat 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Araştırmamıza Ocak 2020-Ocak 2023 yılları arasında S.B.Ü. T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Bölümüne başvuran açıklanamayan infertilite (en az bir yıllık düzenli cinsel ilişkiye rağmen infertilite problemi yaşayan çiftler) tanısı ile IUI uygulanmış hastalar dahil edildi. Kliniğimizde açıklanamayan infertilite tanısı ile IUI planlanan olgularda ovulasyon indüksiyonu gonadotropin ile yapılmaktadır. Dört yüz doksan sekiz olguya ait 726 siklus için matbu ve elektronik hasta dosyaları incelendi. Her bir siklüs için o döneme ait yaş, boy, kilo, vücut kütle indeksi gibi demografik değerler kaydedildi. Evlilik süresi, infertilite süresi, infertilite durumu (Daha önce hiç gebelik yaşamamış hastalar primer infertil, geçmişte gebelik öyküsü olanlar ise sekonder infertil olarak sınıflandırıldı), önceden gördüğü infertilite tedavisi öyküsü, kronik hastalık öyküsü, ilaç öyküsü geçirilmiş cerrahi öyküsü dosya kayıtlarından elde edildi. Özgeçmiş, obstetrik ve jinekolojik öyküde eksik varsa hastalara telefon ile ulaşıldı. Kliniğimizde tedavi planlanan kadınlarda son 6 ay içerisinde bakılmış olan menstrüel siklüsün 2. veya 3. günü hormon düzeyleri temel alınır. Her bir siklüs için uygun hormon değerleri kayda alındı (FSH, LH, Estradiol, Prolaktin, TSH, AMH). Intrauterin inseminasyon planı öncesinde yapılmış ve dosyada kaydı bulunan jinekolojik muayene notu ve ultrason raporu değerlendirildi. Bu verilerden toplam antral folikül sayısı bilgisi elde edildi. Taranan dosyalardan, HSG ile tubal açıklıkları değerlendirilmiş ve bilateral tubal oklüzyonu görülmemiş, uterin kavitesi normal izlenmiş (pelvik adhezyon, intrakaviter lezyon olmayan) olan hastalar seçildi. Araştırmaya dahil edilen çiftlerden erkek hastalara ait son 6 ay içerisinde yapılmış olan spermiogram değerlendirildi. Semen parametrelerine göre total ileri hareketli sperm sayısı (TPMSS)> 5 milyon olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alan kadınlar, endometriozis/endometrioma tanılı kadınlar, uterusu intrakaviter lezyon, geçirilmiş uterus veya over cerrahi öyküsü, romatolojik hastalık tanısı olanlar ve düşük over rezervli hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Polikistik over sendromu tanı kriterlerini karşılayan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Over rezervi menstrüasyonun 2. veya 3. günü bakılan antral folikül sayısı, FSH, LH, serum E2 düzeyi düzeyleri ile değerlendirildi.

Dosyaları taranmış açıklanamayan infertilite tanılı gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu uygulanmış olan hastalarda foliküler ve endometrial yanıt, stimülasyonun 2. veya 3. gününde transvajinal 2D (iki boyutlu) ultrasonografi ile foliküler gelişime bakılarak ve 2 veya 3 gün aralıklarla tekrar bakılarak değerlendirilmiştir. Açıklanamayan infertilite tanısı olan hastalara düşük doz step up stimülasyon protokolü uygulanmıştır. Bu protokole uygun olarak 75 IU/gün dozda başlanmıştır. Arttırmalar over yanıtına göre 37,5 ünite olarak yapılmıştır. Gonadotropin uygulanmış sikluslarda tek bir dominant folikül elde edildiğinde hastalara 250 µg rekombinant hCG uygulanmıştır. hCG uygulandıktan 36 saat sonra standart IUI işlemi uygulanmıştır. Estradiol seviyeleri 2000 pg/ml'den yüksekse 16 mm üzerinde 3'ten fazla, 14 mm üzerinde 4'ten fazla follikül saptandığı durumlarda hCG ve IUI uygulaması artan çoğul gebelik ve OHSS risklerinin oluşmasını engellemek için iptal edilmiştir. Çalışmamızda hCG uygulanan gün bakılan toplam folikül sayısı, çapı 14 mm üzeri olan foliküllerin sayısını belirtmektedir.

Hastaların tüm semen örnekleri 3 günlük cinsel perhiz sonrası laboratuvarında mastürbasyon ile toplanıp, inseminasyondan önceki 2 saat içinde hazırlanmıştır. Oda sıcaklığında 30 dakika tamamen likefaksiyon sağlandıktan sonra semen örnekleri Dünya Sağlık Örgütü'nün Kılavuzuna uygun analiz edilmiştir. Semen parametrelerinden incelenerek yıkama öncesi ve sonrası total motil sperm sayısı, total sperm motilitesi çalışmamıza dahil edilmiştir.

Kliniğimizde IUI öncesi serviksi vizüalize etmek için spekulum kullanılmakta ve IUI öncesi servikal mukus temizlenmektedir. İnseminasyon kateteri uterus fundus seviyesinin yaklaşık 0,5 cm altına denk gelecek şekilde yerleştirildikten sonra 0,5 ml hazırlanmış sperm yavaşça enjekte edilmektedir. İnseminasyon sonrasında, hastalar 15 dakika boyunca supin pozisyonda

dinlendirilmektedir. İşlem sonrası luteal destek amacıyla vajinal yolla 200 mcg mikronize progesteron tedavisi uygulanmaktadır. İntrauterin inseminasyondan iki hafta sonra hastalardan serum β -hCG testi istenmektedir. β -hCG sonuçları pozitif çıkan hastaların gebelik kayıtları dosyadan incelenmiş, dış merkezlerde takipte olan hastalar telefonla aranarak gebelik durumları hakkında bilgi edinilmiştir. Gestasyonel sac ve fetal kalp atımının gözlemlendiği durumlar klinik gebelik olarak kabul edilmiştir. Gebeliklerini 24. Haftayı geçen ve canlı doğumla sonuçlanan vakalar, canlı doğum kategorisinde değerlendirilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS.21 programı kullanılmıştır.

Elde edilen sonuçlar, ortalama, standart sapma ve sayı formatında sunulmuş, niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenmiştir. Gruplar arasındaki niceliksel verilerin karşılaştırmalarında Student t testi ve Mann-Whitney U testi uygulanmış, çoklu grup karşılaştırmaları için ANOVA (varyans analizi) yöntemi tercih edilmiştir.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında uygun Ki-Kare testleri kullanılmıştır. Gebelik üzerindeki farklı faktörlerin etkisini incelemek amacıyla Lojistik Regresyon analizi gerçekleştirilmiş ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0.05$ olarak belirlenmiştir. Bu yöntemler, çalışmanın bulgularının güvenilir ve geçerli bir şekilde değerlendirilmesini sağlamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Polikliniğine Ocak 2020-Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran 1204 hastaya ait kayıtlar retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların 706'sı açıklanamayan infertilite tanısı almıştır. 706 hastanın 208'i bilinmeyen nedenlerden dolayı IUI yaptırmamıştır. Açıklanamayan infertilite tanısı alıp IUI yapılmış 498 hastaya ait 726 siklus çalışmaya dahil edilmiştir.

IUI yapılan hastaların demografik özelliklerin ve infertilite durumunun medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Tüm hastalara ait yaş 29.6 ± 4.9 (ort±sd) yıl, BMİ değerler 26.3 ± 5.03 (ort±sd) kg/m^2 , evlilik süresi 3.9 ± 2.7 (ort±sd) yıl olarak bulundu. 726 hastanın %75.5'i (n=548) primer infertil, %24.5'i (n=178) sekonder infertil olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Tüm çalışma grubuna ait demografik özellikler

	ort	±sd	min	maks
Yaş (yıl)	29.6	4.9	21	47
BMİ (kg/m^2)	26.3	5.03	16.4	44.9
Evlilik süresi (yıl)	3.9	2.7	1	19
	n	%		
Primer infertil	548	75.5		
Sekonder infertil	178	24.5		

İntrauterin inseminasyon uygulanan hastaların menstrüasyonun 2-3. günü laboratuvar ve ultrasonografik değerlendirmeye ait medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. FSH değeri 6.4 ± 2.9 (ort±sd) IU/L, LH değeri 6.7 ± 6.9 (ort±sd) IU/L, estradiol değeri 43 ± 17.3 (ort±sd) IU/L, prolaktin değeri 20.3 ± 10.7 (ort±sd) $\mu\text{g/L}$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm çalışma grubuna ait siklusün 2-3. günü laboratuvar ve ultrasonografik değerlendirmeye ait veriler

	ort	±sd	min	maks
Siklusün 2. günü hormon değerleri				
FSH (IU/L)	6.4	2.9	1.3	63
LH (IU/L)	6.7	6.9	1.2	69
Estradiol (IU/L)	43	17.3	4.0	155
Prolaktin (µg/L)	20.3	10.7	2.9	76
TSH (mIU/L)	2.2	2.3	.200	42
	medyan		min	maks
Siklusün 2. günü toplam antral folikül sayısı	13		4	24

Tüm hastaların eşlerine ait yıkama öncesi sperm konsantrasyonu 42763134 ± 30930720 (ort±sd) mil/mL, yıkama öncesi sperm hareketliliği ise 62 ± 15 (ort±sd) olarak bulundu. Yıkama sonrası sperm konsantrasyonu ve hareketliliğine bakıldığında, sperm konsantrasyonu 8852275 ± 10401879 (ort±sd) mil/mL, sperm hareketliliği ise 77 ± 15 (ort±sd) bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Tüm çalışma popülasyonunda eşlere ait sperm konsantrasyonu, yıkama öncesi sperm hareketlilik, yıkama sonrası sperm konsantrasyon, yıkama sonrası sperm hareketlilik verileri

	Ort	±sd	Min	Maks
Yıkama öncesi sperm [] mil/mL	42763134	30930720	4000000	200000000
Yıkama öncesi sperm hareketlilik (%)	62	15	4	92
Yıkama sonrası sperm [] mil/mL	8852275	10401879	6000	120000000
Yıkama sonrası sperm hareketlilik (%)	77	15	10	99

Hastalara verilen toplam gonadotropin dozu 732.8 ± 348.4 IU (ort±sd) olarak bulundu. Olguların %63.9'unda (n=464) tek folikül, %25,8'inde (n=187) çift folikül geliştiği görüldü, %10.3'ünde (n=75) ise siklus iptali vardı. Siklus iptal nedenleri incelendiğinde %12.7'sinde (n=9) hastanın gelmediği, %22.7'sinde (n=17) folikülün gelişmediği, %65.3'ünde (n=49) ise fazla folikül geliştiği bulundu. İntrauterin inseminasyon yapıldıktan 2 hafta sonra hastalara bakılan β-hCG değerleri incelendi.

Yedi yüz yirmi altı hastanın %17.8'inin (n=129) β -hCG değerinin pozitif olduğu bulundu. Tüm olguların %14.3'ünde (n=104) FKA pozitif saptandı. Hastaların gebelik kayıtları dosyadan incelenerek ve dış merkezlerde takipte olan hastalar telefonla aranarak %12.1 (n=88) olgunun eve canlı bebek götürdüğü tespit edildi. Eve canlı bebek götüren hastaların %31.8'inde (n=41) gebelik komplikasyonu gelişmiş olduğu bulundu. Kliniğimizde IUI yapılıp başarısız sonuçlanan hastalardan %20.4'ünün (n=148) kliniğimizde IVF tedavisi aldığı ve hastaların %44.6'sında (n=66) gebelik elde edildiği tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Tüm alışma grubuna ait ilaç dozu ve tedavi süreci ve sonuçlarına ait klinik ve ultrasonografik değerlendirme verileri

	ort	\pm sd	min	maks
Toplam Gonadotropin Dozu	732.8	348.4	150.0	3375.0
	n	%		
Ovulasyon indüksiyonu sonucu (n=726)				
Tek folikül gelişim	464	63.9		
Çift folikül gelişimi	187	25.8		
Siklüs iptali	75	10.3		
Siklüs iptal nedeni (n=75)				
Hastanın gelmemesi	9	12.7		
Folikül gelişmemesi	17	22.7		
Fazla folikül gelişimi	49	65.3		
IUI sikls sonucu (n=726)*				
Bhcg pozitif olgu (n=726)*	129	17.8		
FKA+ olgu (n=726)*	104	14.3		
Canlı bebek (n=726)*	88	12.1		
Gebelik komplikasyonu (n=129)	41	31.8		
Başarısız IUI sonrası kliniğimizde IVF tedavisi alan olgular (n=726)	148	20.4		
IVF ile Gebelik elde edilme durumu (n=148)				
Gebelik oluştu	66	44.6		
Gebelik oluşmadı	82	55.4		

*Her durum için yüzde çalışmaya dahil edilen toplam olgu üzerinden hesaplanmıştır.

İntrauterin inseminasyon yapılan hastaların demografik özelliklerin ve infertilite durumunun tek veya çift folikül gelişen grup ve siklusu iptal edilen grup için standart sapma, medyan, p değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Yaş, evlilik süresi, infertilite durumu açısından üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi. Body Mass Index (BMI) oranlarına bakıldığında tek folikül gelişen grup için ortalama 26.9 ± 4.9 (ortalama \pm ss) çift folikül gelişen grup için ortalama 24.9 ± 4.2 (ort \pm sd), siklusu iptal olan grup için ortalama 25.9 ± 5.0 (ort \pm sd) olarak bulundu. Tek folikül ve çift folikül gelişen gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Demografik özelliklerin ve infertilite durumunun tek ya da çift folikül gelişen grup ve siklusu iptal edilen grup için durumu

	Tek folikül		Çift folikül		Siklusu iptali		p
	ort	\pm sd	ort	\pm sd	ort	\pm sd	
Yaş (yıl),	29.5	4.8	30.1	5.1	29.1	4.4	0.3
BMI (kg/m ²)	26.9*	4.9	24.9*	4.2	25.9	5.0	0.001
Evlilik Süresi (yıl)	3.9	2.7	4.1	2.8	3.8	2.3	0.5
	n (464)	%	n (187)	%	n (75)	%	p
Primer infertil	358	77.2	131	70.1	59	78.7	0.1
Sekonder infertil	106	22.8	56	29.9	16	21.3	

*İkili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark olan gruplar.

Üç grup arasında menstrüasyonun 2-3.gününde değerlendirilen bazal hormon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Menstrüasyonun 2-3. günü değerlendirilen bazal hormon değerlerinin gruplar için durumu

	Tek folikül		Çift folikül		Siklus iptali		p
	ort	±sd	ort	±sd	ort	±sd	
FSH (IU/L)	6.3	1.7	6.5	2.6	6.7	6.7	0.5
LH (IU/L)	6.4	7.1	6.6	4.9	8.1	9.3	0.2
Estradiol (IU/L)	42.5	16.1	44.1	18.3	42.6	21.9	0.6
Prolaktin (µg/L)	20.5	10.8	19.7	10.3	20.7	10.9	0.6
TSH (mIU/L)	2.2	2.1	2.3	3.0	2.2	1.1	0.9

Adetin 2 ya da 3. Günü değerlendirilen toplam antral folikül sayısı çift folikül gelişen grupta istatistiksel olarak yüksek saptandı (p=0.007). Siklus iptali olan grup ile çift veya tek folikül gelişen grupların toplam gonadotropin dozu karşılaştırıldığında, siklus iptal olan grupta daha yüksek gonadotropin dozu kullandığı saptandı (p=0.001) (Tablo 10).

Tablo 10. Toplam antral folikül ve toplam gonadotropin dozunun çalışma grupları için durumu

	Tek folikül		Çift folikül		Siklus iptali		p
	medyan	min-maks	medyan	min-maks	medyan	min-maks	
Toplam AF sayısı	12*	4-22	14*	5-22	13	6-24	0.007
	ort	±sd	ort	±sd	ort	±sd	
Toplam Gn dozu (IU)	715.4*	306.8	717.1**	385.1	732.8***	348.4	0.001

AF: antral folikül, Gn: gonadotropin. *, ** İkili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark olan gruplar.

Ovulasyon indüksiyonu sonrası tek folikül ya da çift folikül gelişip ardından IUI yapılan gruplara ait yıkama öncesi sperm hareketlilik ve sperm konsantrasyonu, yıkama sonrası sperm hareketlilik ve sperm konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Tek folikül veya çift folikül gelişen grupların eşlerine ait sperm parametreleri arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Spermiogram değerlendirmelerinin tek ve çift folikül gelişen olgular için karşılaştırması

	Tek folikül		Çift folikül		p
	ort	±sd	ort	±sd	
Yıkama öncesi sperm konsantrasyon mil/mL	42009052	31006602	44634225	30744355	0.3
Yıkama öncesi sperm hareketlilik (%)	62.4	14,9	62.3	15,7	0.9
Yıkama sonrası sperm konsantrasyonmil mil/mL	8472851	10418017	9793732	10329288	0.1
Yıkama sonrası sperm hareketlilik (%)	76.6	15.4	76.9	15.6	0.8

Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastaların doz düzenlemelerinin çalışma gruplarına göre değerlendirildi. Üç grup arasında doz atlama

oranları benzer saptandı (tek folikül için n=12 %2.8, çift folikül için n=3 %1.6, siklus iptal olan grup için n=4 %5.3 p=0.2). Üç grup arasında doz azaltma oranları gruplar arasında anlamlı farklı saptandı, en düşük oran siklus iptali grupta saptandı (tek folikül için n=34 %7.3, çift folikül için n=24 %12.8, siklus iptali için n=14 %18.7 p=0.003). Üç grup arasında doz arttırma oranları gruplar arasında anlamlı farklı saptandı, en yüksek oran siklus iptali grupta saptandı (tek folikül için n=70 %15.1, çift folikül için n=33 %17.6, siklus iptali olan grup için n=23 %30.7 p=0.004) (Tablo 12).

Tablo 12. Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu tedavi sürecinde doz düzenlemelerinin çalışma gruplarına göre değerlendirilmesi

	Tek folikül		Çift folikül		Siklüs iptali		p
	n	%	n	%	n	%	
Doz atlama							
Yok	450	97.2	184	98.4	71	450	0.2
Var	12	2.8	3	1.6	4	5.3	
Doz azaltma							
Yok	429*	92.7	163*	87.2	61*	81.3	0.003
Var	34	7.3	24	12.8	14	18.7	
Doz arttırma							
Yok	393*	84.9	154*	82.4	52*	69.3	0.004
Var	70	15.1	33	17.6	23	30.7	
Toplam	469	100.0	187	100.0	75	100.0	

*İkili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark olan gruplar

Tek folikül ve çift folikül gelişen grup arasında gebelik oranları benzer saptandı (tek folikül için β -hCG pozitifliği n=89 %19.2, çift folikül için β -hCG pozitifliği n=41 %22 p=0.4). Serumda bakılan β -hCG pozitif hastaların fka (fetal kalp atımı) değerlendirildiğinde iki grup arasında fetal kalp atımı oranları benzer saptandı (tek folikül için fka pozitifliği n=70 %77.8, çift folikül için fka pozitifliği n=33 %80 p=0.7). Abortus oranları açısından değerlendirildiğinde iki grup için istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tek folikül için n=27 %30.3, çift folikül için n=9 %22.0 p=0.3). Gebelikleri 24. haftayı geçen ve canlı doğumla sonuçlanan vakalar, canlı doğum kategorisinde değerlendirildi. İki grup arasında canlı doğum oranları benzer saptandı (tek folikül için n=58 %65.9, çift folikül için n=90 %75 p=0.3) (Tablo 13).

Tablo 13. IUI sonrasında gebelik tespit edilme ve devam etme durumunun folikül sayısına göre değerlendirilmesi

	Tek folikül		Çift folikül		p
	n	%	n	%	
IUI sonrası β -hCG					
Negatif	376	81.0	146	78.1	0.39
Pozitif	88	19.0	41	21.9	
Toplam	464	100.0	187	100.0	
FKA tespit edilme durumu					
FKA izlenmedi	17	19.3	8	19.5	0.98
FKA var	71	80.7	33	80.5	
Toplam	90	100.0	41	100.0	
Abort					
Yok	61	69.3	32	78.0	0.30
Var	27	30.7	9	22.0	
Canlı doğum					
Yok	29	33.3	10	25.0	0.34
Var	58	66.7	30	75.0	
Toplam	469	100.0	187	100.0	

FKA: Fetal kalp atımı

Tablo 14'te gösterildiği gibi siklus iptali olan olgular dışlandığında, gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu sonucunda β -hCG pozitif olan ve olmayan olgu grupları için çalışma değişkenleri karşılaştırıldı. Temel demografik özellikler ve $p < 0.2$ sonucu veren değişkenler regresyon modeline dahil edildi. Çok değişkenli regresyon analizinde gebelikle tek başına anlamlı ilişkili değişken saptanmadı.

Tablo 14. Regresyon tablosu

Değişkenler	p	OR Exp(B)	95% C.I.
Yaş	0.196	1.031	0.984-1.081
BMI	0.871	0.996	0.949-1.046
Toplam antral folikül	0.421	1.027	0.963-1.095
Toplam gonadotropin dozu	0.627	1.000	1.000-1.001
Yıkama sonrası toplam sperm sayısı	0.170	1.000	1.000-1.000

5. TARTIŞMA

İnfertil çiftlerin tedavisinde, minimal invaziv, maliyeti uygun, sık kullanılan ve etkili bir yöntem olarak IUI bir yardımcı üreme tekniği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ovulasyon indüksiyonunu takip eden IUI uygulamalarında sonuca etki edebilecek klinik ve laboratuvar kriterler tartışılmaktadır (1,6,85,86). Açıklanamayan infertil hasta grubunda da ovulasyon indüksiyonu ve IUI bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda açıklanamayan infertil hasta grubunda ovulasyon indüksiyonu ile elde edilen matür folikül sayısının IUI sonuçlarını etkilemediği sonucu elde edilmiştir. Gebelik sonuçları üzerine etki edebilecek diğer parametreler de beraberinde değerlendirildiğinde, çalışmaya dahil ettiğimiz parametrelerin gebeliğe direk etki etmediği sonucuna varılmıştır.

Merviel ve ark.'nın, IUI sonuçlarını predikte edebilecek faktörleri inceledikleri çalışmalarında 353 çifte ait 1038 IUI siklusu incelenmiştir (1). Bizim çalışmamızda da araştırmaya dahil edilen olgulara ait birden çok siklüs değerlendirmeye alınmıştır (1,6,82,85–89).

Yaptığımız incelemede hastaların yaş ortalaması 29.6 ± 4.9 , BMİ değerleri ortalaması 26.3 ± 5.03 , evlilik süresi ortalaması 3.9 ± 2.7 olarak bulundu. 726 hastanın %75.5'i primer infertil, %24.5'i sekonder infertil olarak bulundu. Ayrıca hastaların menstrüasyonun 2-3. günü laboratuvar ve ultrasonografik değerleri, yıkama öncesi ve sonrası sperm sayıları, motiliteleri gruplar arasında istatistiksel açıdan benzer bulundu. Siklus iptali olan grup ile çift veya tek folikül gelişen grupların toplam gonadotropin dozu karşılaştırıldığında, siklus iptal olan grupta daha yüksek gonadotropin dozu kullandığı saptandı. Üç grup arasında doz atlama oranları benzerdi, doz azaltma en düşük oran siklus iptali olan gruptu. Üç grup arasında doz arttırma oranları ise en yüksek siklus iptali grubundaydı. Tek folikül ve çift folikül gelişen grup arasında gebelik oranları ve canlı doğum oranları benzer saptandı.

Kadın yaşının ilerlemesiyle gebelik oranlarının azaldığı bilinmektedir. Bronte ve arkadaşları 9963 siklusu retrospektif olarak incelemiş ve gebelik oranlarında yaşa bağlı azalma olduğunu bildirilmiştir: Gebelik sonuçları 32 yaşına kadar yüksek seyretmiş, bu yaştan itibaren 39 yaşında yaklaşık %12'ye düşmüştür (89). Bizim

çalışmamızda kadın yaşı 29.6 ± 4.9 (ort \pm sd)' dir. Kliniğimizde öncelikle IUI tedavisi planlanan hastalar DOR dışlanmış hastalardır. Hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması bu durumu desteklemektedir (89).

Hastaların BMI değerlerinin ortalaması 26.3 ± 5.03 (ort \pm sd) olarak saptandı. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TUİK) 2022 yılında yayınladığı araştırmaya göre 15 yaş üstü kadınların %23.6'sının obez olduğu, %30.9'unun ise obez öncesi kategoride olduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabet oranları ise kadınlarda %13.8 olarak saptanmış olup yıllara göre obezite ve tip 2 diyabet oranlarında artış saptanmıştır (90). Artmış BMI temel sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır ve çalışma grubumuzda da ülkemizdeki durumla paralel olarak hastalarımızın BMI ortalamaları yüksek saptanmıştır. Obez hastalarda oligo-anovulasyonun arttığını ve bununla birlikte infertilite sıklığının arttırdığı bilinmektedir (91). Klinik ve laboratuvar kriterlere göre oligo-anovulasyon olmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Pekcan ve arkadaşları gonodatropinler ile IUI yapılan 352 hastanın verilerini retrospektif olarak incelemiş olup 35 yaş altı hastaların ortalama infertilite süresini 4.4 ± 2.6 yıl (ort \pm sd) olarak bulmuştur (92). Çalışmamızda, evlilik süreleri ve ortalama infertilite süresi bu konudaki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Kliniğimizde sağlık uygulamaları talimatlarına göre ve tıbbi literatüre göre en az 1 yıl evlilik ve 1 yıl infertilite olmadan tedavi planı yapılmamaktadır (93).

Merviel ve ark.'nın, IUI sonuçlarını predikte edebilecek faktörleri inceledikleri çalışmalarında bildirmiş oldukları menstrüasyonun 3.gününe ait hormon değerleri çalışma grubumuzla benzerdir (1). İntrauterin inseminasyon planlanan açıklanamayan infertil hasta grubunda düşük over rezervini destekleyen hormon değerlerini bulmayı beklemiyorduk. Kliniğimizde tedavi planlanırken hasta seçiminde menstrüasyon 2. 3. gün hormon profilide kriterler arasındadır. Çalışmamız açıklanamayan infertilite grubu ile yapılmış olup hipogonadotropik hipogonadizm, düşük ovaryan rezerv, hiperprolaktinemi, troid bozukluklar gibi durumlar çalışma grubumuzun dışındaydı. Siklusun 2. veya 3. günlerinde bakılan toplam antral folikül sayısı ortalama 13 olarak saptandı ve hastaların hiçbirinde Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) görülmedi.

Stone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 9963 IUI yapılan siklus retrospektif incelenmiş olup 4 ila 6 milyon hareketli spermle yapılan IUI sırasında

gebelik ihtimalinin %11 olduğu görülmüş ve 2 milyonun altında hareketli sperm ile yapılan IUI'da gebelik ihtimalinin %5 azaldığı görülmüştür (89). Aynı çalışmada sperm hareketliliğine de bakılmış olup sperm motilitesinin %40 ve üzerinde olduğu durumlarda gebelik oranının arttığı bulunmuştur. Çalışmamız da spermiyogram parametrelerine bakıldı ve TPMSS > 5 milyon olan hastalar dahil edildi. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerden erkek olana ait ortalama sperm konsantrasyonları normal sınırlarda ve sperm motiliteleri %60'ın üzerindedir. Bu değerler erkek faktörün IUI öncesinde dışlandığını desteklemektedir.

Hastalarımızın %17.8'inde (n=129) β -hCG pozitifliği, %14.3'ünde (n=104) fka pozitifliği varken, %12.1'inde(n=88) ise canlı doğum gerçekleştirildi. Huttunen ve arkadaşları klomifen sitrat veya human menopozal gonadotropini (HMG) kullanılarak ovülasyon indüksiyonu yapılan 811 IUI siklusunu dahil edildiği retrospektif incelemede gebelik oranını %12.6 (n=102) olarak tespit etmiş ve %70.6'sının canlı doğumla sonuçlandığını bildirmiştir (94). 1994 yılında Peterson ve arkadaşlarının yayınladıkları bir meta-analizde açıklanamayan infertilite nedeni IUI yapılan hastaların gebelik oranları %18 olup bizim çalışmamızla benzer bulunmuştur (95).

Eve canlı bebek götüren hastaların %31.8'inde (n=41) gebelik komplikasyonu gelişmiş olduğu bulundu. Van Rumste ve arkadaşları IUI yapılan tüm infertil çiftlerin dahil edildiği 11.599 siklusu retrospektif olarak incelemiş olup IUI ile gebelik komplikasyonları arasındaki bağlantının çoğul gebelik riski ile ilişki olduğunu göstermiştir (6).

Chang ve arkadaşları kontrollü ovaryan stimülasyon ile IUI yapılan 107 siklusu incelediği çalışmada, gebelik sonucunu tahmin etmede antral folikül sayısı değişikliklerinin rolünü araştırmıştır. Toplam antral folikül sayısı arttıkça dominant folikül sayısının da arttığını bildirmişlerdir (96). Bizim çalışmamızda benzer olarak toplam antral folikül sayısı çift folikül gelişen grupta istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır.

Pekcan ve arkadaşları gonodotropinler ile IUI yapılan açıklanamayan infertilitesi veya PKOS tanısı olan 352 hastanın verilerini retrospektif olarak incelemiştir (92). Hastalar canlı doğum durumuna göre ikiye ayrılmıştır: Grup 1 canlı doğumla sonuçlanan, grup 2 ise canlı doğum ile sonuçlanmayan IUI siklusunu ifade

etmektedir. Her iki grup için toplam gonadotropin dozları benzer bulunmuştur (grup 1 675.0 ± 308 IU, grup 2 715.0 ± 318.2 IU) (92). Yaptığımız çalışmada hastaları tek ve çift folikül geliştirenlere göre ikiye ayırdık. Her iki grupta da toplam gonadotropin dozu benzer saptandı ve her iki grup için de gebelik oranları benzerdi.

Souter ve arkadaşları çalışmalarına en az bir açık fallop tüpü olan kadınları ve ejakülatta 1.000.000 üzerinde toplam hareketli erkekleri dahil etmiş olup 477 kadına ait 1.189 siklusu retrospektif olarak incelemiştir ve hastaları BMI değerlerine göre üç kategoriye ayırmıştır (normal kilolu $19.0 \leq \text{BMI} < 25.0$ kg/m², fazla kilolu $25.0 \leq \text{BMI} < 30.0$ kg/m² ve obez $30.0 \leq \text{BMI} < 40.0$ kg/m²). Artan BMI ile daha az orta boy (12-15 mm) folikül oluşumu yönünde bir eğilim gözlemlenmiştir (97). Benzer olarak çalışmamızda tek folikül gelişen grupta çift folikül gelişen gruba göre BMI değeri daha fazla bulundu.

Dias ve arkadaşları 341 IUI siklusunu retrospektif olarak incelediği çalışmada çoklu folikül gelişimi %32.8 olarak saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada 1 veya ≥ 2 matür folikül gelişimi ile gebelik başarısı arasında bir fark bulunmamıştır (86). Bir başka çalışmada Sicchieri ve arkadaşları 237 IUI siklusunu retrospektif olarak incelemiş ve elde edilen matür folikül sayısının klinik gebelik oranları ile ilişkisi gösterilmemiştir (87). Çalışmamızda IUI sikluslarında tek folikül gelişimi %63.9, çift folikül gelişimi %25, çeşitli nedenlerden dolayı siklus iptali %10.3 olarak görüldü. Tek folikül ve çift folikül gelişen grup arasında gebelik oranları benzer saptandı.

Evans ve arkadaşları erkek faktörü kaynaklı infertilitesi olanlar hariç bütün infertilite tanılarını dahil etmiş olup 24.649 kadını içeren 50.473 IUI siklusunu retrospektif olarak incelemiştir. Bu kapsamlı retrospektif araştırma, 40 yaş altındaki kadınlarda ikiden fazla olgun folikül saptandığında IUI'ye geçişin dikkatli bir şekilde ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, tekil hamilelik şansında belirgin bir artış olmaksızın, çoklu gebelik riskini önemli ölçüde artırmaktadır (98). IVF'te çoğul gebelikler transfer edilen embriyo sayısı ile ayarlanabiliyorken IUI'da çoğul gebeliklerin meydana gelmesini kontrol etmek sınırlıdır. Birden fazla matür folikül gelişimi durumunda zorlu bir karar süreci oluşabilir. Bununla beraber çoğul gebelik riski artmıştır ve çoğul gebeliklerin maternal ve neonatal komplikasyonları beraberinde ortaya çıkabilir. Hastalara yaş ve matür folikül sayısına göre danışmanlık yapılmalıdır.

Çok değişkenli regresyon analizinde gebelik elde edilen ve edilmeyen gruplar karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen parametreler içerisinde gebelikle tek başına anlamlı ilişkili değişken saptanmadı. Açıklanamayan infertilite tanılı hastaların gebelik oranlarını etkileyebilecek başka parametrelerin eklendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Günümüzde infertilite yaygın bir halk sağlığı problemidir. YÜT'nin artan popülaritesi, daha çok infertil çiftin tedavilere erişimini sağlamıştır. İntauterin inseminasyon, altında yatan nedene bağlı olarak infertilitede ilk tedavi yaklaşımı olarak benimsenmiştir. İn vitro fertilizasyon ile kıyaslandığında daha az invaziv ve maliyet açısından daha düşüktür (89). Özellikle açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda IUI önemli bir tedavi seçeneğidir ve ülkemizde açıklanamayan infertilitesi olan hastalar için ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (93). Birden fazla folikül büyümesinin IUI tedavisinde dezavantajı, çoğul gebelik riskidir. Çoğul gebeliklerin gebeliklerin erken doğum, fetal büyüme kısıtlılığı ve preeklampsi için artmış risk oluşturduğu kabul görmüştür. Bu durum IUI tedavisi gören kadınlar için, kabul edilebilir bir gebelik oranını koruyabilmek amacıyla folikül sayısını dengelemek açısından son derece önemli bir konu haline gelmektedir (6). IUI tedavisinde prognozu etkileyen birçok çalışma yapılmıştır (1,74,99,100). Fakat folikül sayısının başarıya etkisini gösteren çalışmalar literatürde sınırlıdır. Biz yaptığımız çalışmada açıklanamayan infertilitesi olan olgularda folikül sayısının IUI başarısına olan etkisini araştırmayı hedefledik. Aynı zamanda ovulasyon indüksiyonu ve çeşitli klinik parametrelerin etkilerini inceleyerek, açıklanamayan infertilite hastaları arasında uygulanan IUI'nun sonuçlarını değerlendirdik.

Yaptığımız çalışmada, tek folikül ve çift folikül gelişen grup arasında gebelik oranları benzer saptandı ($p=0.4$). Serumda bakılan β -hCG pozitif hastaların fka (fetal kalp atımı) değerlendirildiğinde iki grup arasında fetal kalp atımı oranları benzer saptandı ($p=0.7$). İki grup arasında canlı doğum oranları benzer saptandı ($p=0.3$).

İntrauterin inseminasyon, işlemi sırasında kullanılan gonadotropin dozları benzerlik gösterdi. Çalışmamızda, hormon profili ile düşük over rezervini destekleyen bir ilişki bulamazken, antral folikül sayısının artışının dominant folikül gelişimi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu görüldü.

Çalışmamız da kadın yaşının 29.6 ± 4.9 olması, bu durumun genç bir hasta grubunu temsil ettiğini gösterdi. Ayrıca hastalarımızın BMI değerleri 26.3 ± 5.03 (ort \pm sd) olarak bulundu ve BMI yüksekliği Türkiye'deki obezite oranlarını yansıtmakta olduğu görüldü (90).

Çoklu folikül gelişimi söz konusu olduğunda, dikkatli ve bilinçli bir yaklaşım sergilenmelidir. Çoğul gebeliklerin riskinin artışı, beraberinde maternal ve neonatal komplikasyonlar getirebileceğinden, çiftlere yaş ve matür folikül sayısına bağlı olarak bireyselleştirilmiş danışmanlık sunulması önemlidir. Sonuç olarak, IU'nun açıklanamayan infertilite tedavisinde etkili bir yöntem olduğu sonucuna varılırken, klinik pratiğin iyileştirilmesi için karar süreçlerinin dikkatlice yönetilmesi gerektiği çalışmamızda vurgulanmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Jan;93(1):79–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820804051X>
2. Kim Y, Park C, Ku SY. Indications of Intrauterine Insemination for Male and Non–Male Factor Infertility. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2014 Jun 11;32(04):306–12. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1375183>
3. Cantineau A, Cohlen B. Intrauterine insemination for male subfertility. In: *Clinical Andrology* [Internet]. CRC Press; 2010. p. 73–8. Available from: <http://www.crcnetbase.com/doi/10.3109/9781841847474-10>
4. Allahbadia GN. Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *J Obstet Gynecol India* [Internet]. 2017 Dec 25;67(6):385–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13224-017-1060-x>
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple pregnancy associated with infertility therapy. *Fertil Steril* [Internet]. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S106-10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502820603411X>
6. van Rumste MME, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JLH, Mol BWJ. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2008 Sep 29;14(6):563–70. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dmn034>
7. Zhao M, Huan Q, Huang L, Yang L, Dong M. Pregnancy outcomes of intrauterine insemination in young patients with diminished ovarian reserve: a multicenter cohort study. *Eur J Med Res* [Internet]. 2023 Oct 5;28(1):402. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01377-z>
8. DUVAN Cİ, BERKER B, BAYRAK Ö, AYDOS K, ÖZTÜRK NT, ŞATIROĞLU H. Comparison of semen parameters between pregnant and nonpregnant couples with male factor infertility during intrauterine insemination*. *Turkish J Med Sci* [Internet]. 2009 Jan 1;39(4):531–6. Available from: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol39/iss4/6>
9. Kim H, Subramanian V, Baird F, Beebejaun Y, Sarris I, Kamath MS, et al. Effect of female body mass index on intrauterine insemination outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Fertil* [Internet]. 2023 Nov 16;26(6):1511–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/14647273.2023.2287617>
10. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ* [Internet]. 2017 Feb 8;356(m):j1. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j1>
11. Masrour M, Yoonesi L, Aerabsheibani H. The effect of endometrial thickness and endometrial

- blood flow on pregnancy outcome in intrauterine insemination cycles. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2019;8(9):2845. Available from: https://journals.lww.com/10.4103/jfmpe.jfmpe_212_19
12. Breitkopf DM, Hill M. Infertility Workup for the Women's Health Specialist. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Jun;133(6):1294–5. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201906000-00044>
 13. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* [Internet]. 2018 Dec;62(March):2–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912018302200>
 14. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2021 Nov;116(5):1255–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028221019841>
 15. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility. *JAMA* [Internet]. 2021 Jul 6;326(1):65. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781637>
 16. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Dec 18;6(1):1. Available from: <http://www.dovepress.com/epidemiology-diagnosis-and-management-of-polycystic-ovary-syndrome-peer-reviewed-article-CLEP>
 17. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, et al. The FIGO ovulatory disorders classification system. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2022 Oct 19;159(1):1–20. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.14331>
 18. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* [Internet]. 2007 Aug;370(9588):685–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607613452>
 19. Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M, Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed* [Internet]. 2022 Aug 31;93(4):e2022278. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36043953>
 20. Luciano AA, Lanzone A, Goverde AJ. Management of female infertility from hor
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.09.007>
 21. Friedman CI, Barrows H, Kim MH. Hypergonadotropic hypogonadism. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1983 Feb;145(3):360–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(83\)90725-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(83)90725-1)
 22. Honoré GM, Holden AEC, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril*. 1999;71(5):785–95.
 23. Practice T, Medicine R. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2015 Jun;103(6):e37–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.032>
 24. Melo P, Georgiou EX, Johnson N, van Voorst SF, Strandell A, Mol BWJ, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database*

- Syst Rev [Internet]. 2020 Oct 22;2020(10). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002125.pub4>
25. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008 Apr 17;1127(1):92–100. Available from: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1434.007>
 26. Practice T, Medicine R. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2012 Sep;98(3):591–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>
 27. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user’s guide. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Aug;217(2):129–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>
 28. Zhu Q, Li Y, Ma J, Ma H, Liang X. Potential factors result in diminished ovarian reserve: a comprehensive review. *J Ovarian Res* [Internet]. 2023 Oct 25;16(1):208. Available from: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-023-01296-x>
 29. Richardson MC, Guo M, Fauser BCJM, Macklon NS. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 May 1;20(3):353–69. Available from: <http://academic.oup.com/humupd/article/20/3/353/728625/Environmental-and-developmental-origins-of-ovarian>
 30. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* [Internet]. 2011 Jul 1;26(7):1616–24. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/der092>
 31. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Nov 1;105(11):3361–73. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/11/3361/5890022>
 32. Jeppesen J V., Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 2013 Aug 1;19(8):519–27. Available from: <https://academic.oup.com/molehr/article-lookup/doi/10.1093/molehr/gat024>
 33. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies : a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.006>
 34. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies : a systematic review. 2011;(July):371–82.
 35. Bittencourt CA, Marques W, Fernando L, Roberto A, Baracat EC, Ginecologia D De, et al. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyoma in women at reproductive age with abnormal uterine bleeding: a systematic review and metaanalysis. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862503/>

36. Concin H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, Bourne TH. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. 1998;337–42.
37. Bosteels J, S VW, Weyers S, Fj B, Tm DH, My B, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities (Review). 2018;(12).
38. Fujimoto VY, Miller JH, Klein NA, Soules MR. Congenital cervical atresia : Report of seven cases and review of the literature. 1997;
39. Martyn F, Mcauliffe FM, Wingfield M. The role of the cervix in fertility : is it time for a reappraisal ? 2014;29(10):2092–8.
40. Odisho AY, Nangia AK, Katz PP, Ph D. Temporal and geospatial trends in male factor infertility with assisted reproductive technology in the United States from 1999 – 2010. Fertil Steril [Internet]. 2010;102(2):469–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.05.006>
41. Kruger TF. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril [Internet]. 1988;49(1):112–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59660-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59660-5)
42. Cooper TG, Noonan E, Eckardstein S Von, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen. 2009;00(0):1–15.
43. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. BMJ [Internet]. 1985 Dec 14;291(6510):1693–7. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.291.6510.1693>
44. Marshburn PB. Counseling and Diagnostic Evaluation for the Infertile Couple. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. 2015 Mar;42(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.001>
45. Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, et al. Evidence-based guideline: unexplained infertility. Hum Reprod [Internet]. 2023 Oct 3;38(10):1881–90. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/38/10/1881/7246182>
46. Hunault CC. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. Hum Reprod [Internet]. 2004 Jun 24;19(9):2019–26. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/deh365>
47. Gelbaya TA, Potdar N, Jeve YB, Nardo LG. Definition and Epidemiology of Unexplained Infertility. Obstet Gynecol Surv [Internet]. 2014 Feb;69(2):109–15.
Available from: <https://journals.lww.com/00006254-201402000-00017>
48. Man JKY, Parker AE, Broughton S, Ikhlaq H, Das M. Should IUI replace IVF as first-line treatment for unexplained infertility? A literature review. BMC Womens Health [Internet]. 2023 Oct 27;23(1):557. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-023-02717-1>
49. Von Hofe J, Bates GW. Ovulation Induction. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. 2015

- Mar;42(1):27–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.09.007>
50. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* [Internet]. 1991 Aug;56(2):192–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54469-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54469-0)
 51. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S, et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril* [Internet]. 2020 Feb;113(2):305–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028219324847>
 52. Christou F, Pitteloud N, Gomez F. The induction of ovulation by pulsatile administration of GnRH: an appropriate method in hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2017 Aug 3;33(8):598–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1296948>
 53. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* [Internet]. 2017 Sep;108(3):393–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
 54. Kousta E. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1997 Jul 1;3(4):359–65 Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/3.4.359>
 55. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of Letrozole and Clomiphene Citrate in Women with Polycystic Ovaries Undergoing Ovarian Stimulation. *J Int Med Res* [Internet]. 2006 Jan 1;34(1):73–6. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/147323000603400109>
 56. Wallach EE, Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action—a hypothesis revisited. *Fertil Steril* [Internet]. 1984 Sep;42(3):331–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216480696>
 57. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? a mini-review. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 Aug 1;20(8):2043–51. Available from: <http://academic.oup.com/humrep/article/20/8/2043/618568/Clomiphene-citrateend-of-an-era-a-minireview>
 58. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jul 10;371(2):119–29. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMOA1313517>
 59. Ortmann O, Weiss J, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2002 Jan;5(August):1–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(11\)60210-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(11)60210-1)
 60. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 Oct 1;20(10):2688–97. Available from: <http://academic.oup.com/humrep/article/20/10/2688/603349/Ovulation-induction-a-mini-review>
 61. Homburg R. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rational, results, reflections refinements. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1999 Sep

- 1;5(5):493–9. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/5.5.493>
62. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Howles CM. The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO Group II anovulation: a prospective randomized multicentre study. *Hum Reprod* [Internet]. 2006 Sep 1;21(11):2817–22. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/del265>
 63. Aboulghar M, Baird DT, Collins J, Evers JLH, Fauser BCJM, Lambalk CB, et al. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2009 Jan 16;15(3):265–77. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dmp003>
 64. Aboulghar M, Baird DT, Collins J, Evers JLH, Fauser BCJM, Lambalk CB, et al. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):265–77.
 65. Mizunuma H, Takagi T, Yamada K, Andoh K, Ibuki Y, Igarashi M. Ovulation induction by step-down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 1991;55(6):1195–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54375-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54375-1)
 66. Hillier S. The Parkes lecture: controlled ovarian stimulation in women. *Reproduction* [Internet]. 2000 Nov 1;120(2):201–10. Available from: <https://rep.bioscientifica.com/doi/10.1530/jrf.0.1200201>
 67. Imani B, Eijkemans MJC, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BCJM. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril* [Internet]. 2002 Jan;77(1):83–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028201029284>
 68. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, Uzan M. Endocrinology: Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* [Internet]. 1996 Dec 1;11(12):2581–4. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019173>
 69. Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Mansour R, et al. The International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) glossary on ART terminology. *Fertil Steril* [Internet]. 2006 Jul;86(1):16–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028206010752>
 70. Lin LT, Tsui KH, Wang PH. The earlier the better: When should intrauterine insemination be done? *J Chinese Med Assoc* [Internet]. 2017 Jun;80(6):331–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2016.07.002>
 71. Boomsma CM, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Oct 15;2019(11). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004507.pub4>
 72. Microptic. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.

- Microptic - Autom Diagnostic Syst [Internet]. 2015; Available from: <http://www.micropticsl.com/products/sperm-class-analyzer-casa-system/analysis-modules/sca-motility-and-concentration/#prettyPhoto>
73. Henkel RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2003 Nov 14;1(1):108. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-1-108>
 74. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AET, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2001 Apr;75(4):661–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028200017830>
 75. Strandell A, Bergh C, Söderlund B, Lundin K, Nilsson L. Fallopian tube sperm perfusion: the impact of sperm count and morphology on pregnancy rates. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2003 Nov 16;82(11):1023–9. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0412.2003.00324.x>
 76. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2001 Jan;80(1):74–81. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1034%2Fj.1600-0412.2001.800115.x>
 77. Kahn JA, von Düring V, Sunde A, Sordal T, Molne K. Fallopian tube sperm perfusion: first clinical experience. *Hum Reprod* [Internet]. 1992 Jun 1;7(suppl 1):19–24. Available from: https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/7.suppl_1.19
 78. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ, Marjoribanks J, Farquhar C. Intrauterine insemination versus fallopian tube sperm perfusion for non-tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Oct 30;(10). Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001502.pub4>
 79. Rakic L, Kostova E, Cohlen BJ, Cantineau AE. Double versus single intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Jul 14;2021(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003854.pub2>
 80. Wallach EE, Schenker JG, Yarkoni S, Granat M. Multiple Pregnancies Following Induction of Ovulation. *Fertil Steril* [Internet]. 1981 Feb;35(2):105–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216453082>
 81. Hale L. Prevention of Multiple Pregnancy During Ovulation Induction. *Twin Res* [Internet]. 2003 Dec 1;6(6):540–2. Available from: http://journals.cambridge.org/abstract_S1369052300004220
 82. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3,608 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* [Internet]. 2001 Jan;75(1):69–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028200016319>
 83. Matorras R, Rubio K, Iglesias M, Vara I, Expósito A. Risk of pelvic inflammatory disease after

- intrauterine insemination: a systematic review. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.11.002>
84. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* [Internet]. 1991;55(3):457–67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54168-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54168-5)
 85. Huang H, Hansen KR, Factor-Litvak P, Carson SA, Guzick DS, Santoro N, et al. Predictors of pregnancy and live birth after insemination in couples with unexplained or male-factor infertility. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;97(4):959-967.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.090>
 86. Dias CMF, Vitorino GBT, Furlan SMP, Reis RM Dos, Silva ACJ de SRE, Mendes MC, et al. Intrauterine insemination: prognostic factors. *JBRA Assist Reprod* [Internet]. 2024 Jun 1;28(2):254–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38546118>
 87. Sicchieri F, Silva AB, Silva ACJ de SR e, Navarro PA de AS, Ferriani RA, Reis RM dos. Prognostic factors in intrauterine insemination cycles. *JBRA Assist Reprod* [Internet]. 2018;22(1):2–7. Available from: https://www.jbra.com.br/trab/pub/download_trabalho.php?fileSource=/var/www/vhosts/jbra.com.br/media/trab/arq_1110&fileName=2 - 1259 - Prognostic factors in intrauterine.pdf&id_trabalho=415
 88. Huang C, Shi Q, Xing J, Yan Y, Shen X, Shan H, et al. The relationship between duration of infertility and clinical outcomes of intrauterine insemination for younger women: a retrospective clinical study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2024 Mar 14;24(1):199. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-024-06398-y>
 89. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: Analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1999 Jun;180(6):1522–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937899700487>
 90. TÜİK. İSTATİSTİKLERLE TÜRKİYE Türkiye in Statistics 2022 TÜRKİYE İSTATİSTİK KURUMU Turkish Statistical Institute. 2022.
 91. Green BB, Weiss NS, Daling JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril* [Internet]. 1988 Nov;50(5):721–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216603059>
 92. Kuru Pekcan M, Tokmak A, Ulubasoglu H, Kement M, Özakşit G. The importance of infertility duration and follicle size according to pregnancy success in women undergoing ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2023;43(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2173058>
 93. T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu. SosyalGüvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. Resmi Gazete [Internet]. 2013;1–370. Available from: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/03/20130324-3.pdf>
 94. Nuojuua-Huttunen S. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* [Internet]. 1999 Mar 1;14(3):698–703. Available from:

<https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/14.3.698>

95. Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Poulson AM, Carrell DT, Urry RL. Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 1994;62(3):535–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56942-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56942-8)
96. Chang MY, Chiang CH, Chiu TH, Hsieh TTA, Soong YK. The antral follicle count predicts the outcome of pregnancy in a controlled ovarian hyperstimulation/intrauterine insemination program. *J Assist Reprod Genet.* 1998;15(1):12–7.
97. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: The effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;95(3):1042–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.062>
98. Evans MB, Stentz NC, Richter KS, Schexnayder B, Connell M, Healy MW, et al. Mature Follicle Count and Multiple Gestation Risk Based on Patient Age in Intrauterine Insemination Cycles With Ovarian Stimulation. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 May;135(5):1005–14. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000003795>
99. Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: Conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(4):994–1000.
100. Kılıçdağ EB, Bağış T, Bülent H, Ebru T, Aslan E, Erkanlı S, et al. İntrauterin inseminasyon (IUI) sikluslarında gebelik sonuçlarını etkileyebilecek prognostik faktörler. 2005;(0322):223–8.