

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. ZEKAİ TAHİR BURAK
KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**OVULASYON İNDÜKSİYONU SIKLUSLARINDA PROGESTERONUNUN
TEDAVİ BAŞARISINI ÖNGÖRMEDE KULLANIMI**

DR.BERİL GÜRLEK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.SERTAÇ BATIOĞLU**

**ANKARA
2010**

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. ZEKAİ TAHİR BURAK
KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**OVULASYON İNDÜKSİYONU SIKLUSLARINDA PROGESTERONUNUN
TEDAVİ BAŞARISINI ÖNGÖRMEDE KULLANIMI**

DR.BERİL GÜRLEK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.SERTAÇ BATIOĞLU**

**ANKARA
2010**

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

TABLolar

ŞEKİLLER

ÖZET

ABSTRACT

1. GİRİŞ ve AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menstrüel siklus

2.1.1. Foliküler faz

2.1.1.1. Folikülogenez

2.1.1.1.1. Primordial folikül

2.1.1.1.2. Preantral folikül

2.1.1.1.3. Antral folikül

2.1.1.1.4. Seçilme ve dominans

2.1.2. Ovulasyon fazı

2.1.3. Luteal faz: Dominant folikülden Corpus Luteuma

2.1.3.1. Luteolizis

2.2. Steroid hormon sentezi ve metabolizması

2.2.1. Steroid hormonların yapısı ve adlandırma

2.2.2. Steroidogenez

2.2.3. Östrojen metabolizması

2.2.4. Androjen metabolizması

2.2.5. Progesteron metabolizması

2.3. İnfertilitenin tanımı

2.3.1. Etyoloji

2.3.2. İnfertil çiftin değerlendirilmesi

2.4. Kadın infertilitesi

2.4.1. Kadın infertilitesinin araştırılması

- 2.4.2. Kadına bağılı infertilite nedenleri
 - 2.4.2.1. Ovaryan faktör: Ovulasyon bozuklukları
 - 2.4.2.1.1. Ovulasyonun saptanmasında kullanılan yöntemler
 - 2.4.2.1.2. Over rezerv testleri
 - 2.4.2.2. Tubal faktör
 - 2.4.2.3. Uterin faktör
 - 2.4.2.4. Servikal faktör
 - 2.4.2.5. Açıklanamayan infertilite
- 2.5. Erkek infertilitesi
- 2.6. Ovulasyon indüksiyonu
 - 2.6.1. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu
 - 2.6.1.1. CC başarısız olduğı olgularda alternatif yöntemler
 - 2.6.2. Letrazol ile ovulasyon indüksiyonu
 - 2.6.3. Tamoksifen ile ovulasyon indüksiyonu
 - 2.6.4. Gonodotropinler ile ovulasyon indüksiyonu
 - 2.6.5. Laparoskopik ovaryan drilling
- 2.7. İntrauterin inseminasyon
- 3. GEREÇ VE YÖNTEM
- 4. BULGULAR
- 5. TARTIŞMA VE SONUÇ
- 6. KAYNAKLAR
- 7. TEŞEKKÜRLER

KISALTMALAR

17 OHP	17 alfa hidroksiprogesteron
AFS	Antral folikül sayısı
AS	Androstenedion
AMH	Anti müllerian hormon
BVI	Bazal vücut ısısı
CAM	Hücre adhezyon molekülü
CC	Klomifen sitrat
CL	Korpus luteum
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
DIPI	Direkt intraperitoneal inseminasyon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E₂	Östradiol
FSH	Folikül stimulan hormon
FSP	Fallopian sperm perfüzyonu
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
HCG	Human koryonik gonadotropin
HMG	Human menopozal gonadotropin
HSG	Histerosalpingografi
HyCoSy	Histerosalpingokontrastsonografi
IC	Intraservikal inseminasyon
ICSI	Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IFI	Intrafallopian inseminasyon
IUI	Intrauterin inseminasyon
IVF	In vitro fertilizasyon
LH	Luteinize edici hormon
LS	Laparoskopi
LOD	Laparoskopik ovaryan drilling
LUF	Rüptüre olmamış folikül

OHSS	Ovarian hiperstimölasyon sendromu
OI	Ovulasyon indüksiyonu
MMP	Matrix metalloproteinaz
PCOS	Polikistik over sendromu
P	Progesteron
PGF-α	Prostaglandin F alfa
PID	Pelvik inflamatuvar hastalık
PRL	Prolaktin
recHCG	Rekombinant human korionik gonadotropin
recFSH	Rekombinant FSH
recLH	Rekombinant LH
StAR	Steroidojenik akut regölatuvar protein
T	Testosteron
TMX	Tamoksifen
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
TSH	Tiroid stimölün hormon
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler endotelyal growth faktör
VKI	Vücut kitle indeksi
YÜT	Yardımcı üreme teknikleri

TABLolar

Tablo 2.1. İnfertil çiftlerin değerdendirilme endikasyonları

Tablo 2.2. Kadına bağılı infertilite nedenleri

Tablo 2.3. Siklusun 3. gün FSH ve östradiol değerdlerinin over rezervi ile ilişkisi

Tablo 2.4. Erkek infertilitesinin başlıca nedenleri

Tablo 2.5. Semen analizi: Referans değerdler

Tablo 3.1. Çalışmamıza dahil edilme kriterleri

Tablo 3.2. Çalışmamıza dahil edilmeme kriterleri

Tablo 4.1. Tedavi gruplarına göre olguların demografik ve bazal klinik özellikleri.

Tablo 4.2. Tedavi gruplarına göre olguların HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı.

Tablo 4.3. Tüm olgular arasında klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların demografik ve bazal klinik özellikleri.

Tablo 4.4. Tüm olgular arasında klinik gebeliğı olan ve olmayan gruplarda olguları HCG günü siklus parametreleri.

Tablo 4.5. RecFSH grubu içerisinde klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların demografik ve bazal klinik özellikleri.

Tablo 4.6. RecFSH grubunda klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların HCG günü siklus parametreleri.

Tablo 4.7. Klomifen sitrat grubunda klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların demografik ve bazal klinik özellikleri.

Tablo 4.8. Klomifen sitrat grubunda klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların HCG günü siklus parametreleri.

Tablo 4.9. Tüm olgularda bazal progesteron kesme noktası 1,6 olarak kabul edildiğinde olguların demografik, bazal klinik göstergeler, HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı.

Tablo 4.10. Rec FSH grubunda bazal progesteron kesme noktası 1,6 olarak kabul edildiğinde olguların demografik, bazal klinik göstergeler, HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı.

Tablo 4.11. Klomifen sitrat grubunda bazal progesteron kesme noktası 1,6 olarak kabul edildiğinde olguların demografik, bazal klinik göstergeler, HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı.

Tablo 4.12. Bazal progesteron için 1,6 kesme noktasına göre klinik gebeliği öngörmeye progesterona ait tanısal performansların değerlendirilmesi.

Tablo 4.13. Tüm olgularda klinik gebeliği öngörmeye progesterona ait eğri altında kalan alan, %95 güven aralığı ve en iyi kesim noktasına ait istatistikler.

Tablo 4.14. Progesteron için 0,642 kesme noktasına göre klinik gebeliği öngörmeye progesterona ait tanısal performansların değerlendirilmesi

Tablo 4.15. Progesteron için 0,642 (ng/ml) kesme noktasına göre tedaviye yanıtı öngörmeye progesterona ait tanısal performansların değerlendirilmesi.

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Normal menstrüal siklus süresince görülen GnRH pulse sıklığı, gonadotropin hormon seviyeleri, folikül evreleri, ovaryan hormon seviyeleri, endometrial değişim ve bazal vücut ısısındaki değişimleri.

Şekil 2.2. Steroid sentez yolu

Şekil 2.3. Progesteronun üç boyutlu ve iki boyutlu görünümü

Şekil 2.4. Çiftlerde infertilite nedenleri ve yüzdeleri



ÖZET

OVULASYON İNDÜKSİYONU SIKLUSLARINDA PROGESTERONUNUN TEDAVİ BAŞARISINI ÖNGÖRMEDE KULLANIMI

GİRİŞ: Bu prospektif çalışmanın amacı açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu yapılan sikluslarda, stimülasyona başlamadan önce ölçülen erken foliküler faz serum progesteron konsantrasyonlarının klinik gebeliği ön görmedeki yerini ve kullanılabilirliğini araştırılmasıdır.

METOD: Çalışma 01.03.2008 -14.04.2010 tarihleri arasında infertilite polikliniğininFde prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya, açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu planlanan ve ardışık 631 hastanın 914 siklusu dahil edildi. Çalışmaya 20-34 yaşları arasında, vücut kitle indeksi $18-29 \text{ kg/m}^2$ olan endokrinolojik hormon tetkikleri normal, ovulatuar, normal uterin kavite ve tubal geçirgenliği olan ve Kruger kriterlerine göre normal sperm analizi olan açıklanamayan infertil vakalar dahil edildi. Bazal hormonal ve ultrasonografik değerlendirmeyi takiben klomifen sitrat veya rec FSH protokolü ve tedavi dozları her hastanın yaşına, vücut kitle indeksine, antral folikül sayısına, bazal FSH ve E_2 değerlerine, öyküye ve önceki tedaviye verdiği yanıtı uygun olarak bireyselleştirilerek uygulandı. Uygun folikül gelişimi saptanan hastalara HCG ve intrauterin inseminasyon uygulandı. Hastalar erken foliküler faz serum progesteron konsantrasyonuna göre bazal progesteron $\leq 1,6 \text{ ng/ml}$ olanlar 'normal progesteron grubu', progesteron $> 1,6 \text{ ng/ml}$ olanlar 'yüksek progesteron grubu' olarak sınıflandırıldı ve gruplar arasında siklus parametreleri ve tedavi sonuçları karşılaştırıldı. Kendi olgu grubumuzda ROC eğrisi analizi yapılarak kendi grubumuzda progesteron cut off değeri $0,642 \text{ ng/ml}$ olarak hesaplandı ve bu değere göre klinik gebeliği öngörmede progesteronun tanısall performansı değerlendirildi.

SONUÇ: Hem rec FSH hem de klomifen sitratın kullanıldığı açıklanamayan infertil olguların ovulasyon indüksiyonu sikluslarında, erken foliküler faz serum progesteron konsantrasyonlarının, $1,6 \text{ ng/ml}$ cut off değeri olarak alındığında klinik gebeliği, abortusu yada siklus iptalininde prediktif değerinin olmadığı bulundu. Ancak çalışmamızda ROC analizi ile elde edilen cut off değeri ($0,642 \text{ ng/ml}$) altındaki olgularda klinik gebelik oranının daha yüksek olduğu gösterildi.

TARTIŞMA: Açıklanamayan infertilite nedeniyle uygulanan ovulasyon indüksiyonu sikluslarında siklus başarısını öngörmede tarama amaçlı progesteron kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Progesteron yüksekliği, ovulasyon indüksiyonu, klinik gebelik oranı

ABSTRACT

THE VALUE OF PROGESTERONE IN PREDICTING THE SUCCESS OF THERAPY IN OVULATION INDUCTION CYCLES

INTRODUCTION: This prospective study aimed to determine the value and role of early follicular phase serum progesterone concentration measured before the stimulation in cycles with ovulation induction due to unexplained infertility in prediction of clinical pregnancy.

METHOD: This prospective study was conducted between 03.01.2008 and 04.14.2010 at the infertility outpatient clinic. The study involved 914 cycles of 631 consecutive patients who were planned for ovulation induction due to unexplained infertility. The inclusion criteria were being at the age of 20-34 years, ovulatory, but with unexplained infertility, having a body mass index of 18-29 kg/m², normal endocrinological hormone profile, normal uterine cavity, and tubal permeability, and normal sperm analysis according to Krueger criteria. Basal hormonal and ultrasonographic evaluation was followed by application of clomiphene citrate or rec FSH protocol, and the treatment dose which were adjusted for each patient according to the patient's age, BMI, antral follicle count, basal FSH and E2 values, history, and response to previous treatment. The patients with proper follicle development were applied HCG or intrauterine insemination. Depending on their early follicular phase serum progesterone concentrations, the patients were classified as normal progesterone group (basal progesterone ≤ 1.6 ng/ml) and high progesterone group (progesterone > 1.6 ng/ml), and the groups were compared for cycle parameters and treatment outcomes. In our patient group, a ROC curve analysis was performed and the cut off value was determined to be 0.642 ng/ml. The diagnostic value and reliability of progesterone was evaluated based on this cut off value.

DISCUSSION: In unexplained infertility patients in whom both rec FSH and clomiphene citrate were used for ovulation induction cycles, when the cut off value of early follicular phase serum progesterone concentration was taken as 1.6 ng/ml, progesterone failed to predict clinical pregnancy, abortus, or cycle cancellation. However, in our study, the patients with lower levels of progesterone concentration (cut off value=0.642 ng/ml as determined in ROC analysis), the rate of clinical pregnancy was higher.

CONCLUSION: Progesterone can be used for screening purposes in predicting the success of the ovulation induction cycle used in cases with unexplained infertility.

Key words: High progesterone concentration, ovulation induction, clinical pregnancy rate

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin bir yıldır düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Kadın sağlığı konusunda hizmet veren sağlık merkezlerinde en sık karşılaşılan klinik problemlerden biri olup üreme yaş grubundaki çiftlerin %13-15'ini etkilemektedir.

Her 6 çiftten biri yaşadıkları bu problemin ruh sağlığı üzerindeki yansıması olan depresyon, üzüntü, suçluluk, utanç, yetersizlik duygularıyla baş etmeye çalışırken infertilite günümüzde bireysel bir problem olmaktan çıkmış yüksek maliyetiyle sağlık hizmetlerini ve sosyal çevreyi etkileyen toplumsal bir problem haline gelmiştir.

Bu durumun araştırmacılar üzerinde yarattığı farkındalık sayesinde her geçen gün infertilite etyolojisine ve tedavisine yönelik yeni çalışmalar sonuçlanmakta ve kanıta dayalı sağlık hizmetleri daha çok çifte ulaşmaktadır. İnfertil çiftin değerlendirilmesinde başlangıç noktası nedeni bulmak ve uygun tedavi modaliteleriyle çiftin sağlıklı bir gebelik elde etmesini sağlamaktır.

İnfertil çiftlerin bazal değerlendirilmesinde anamnez ve fizik muayenenin yanında hormonal değerlendirme, ultrasonografi, semen analizi, histerosalpingografi gibi spesifik testlerde kullanılmaktadır. Bu testler erkek faktörü ve ovulatuvar disfonksiyon, uterin, tubal- peritoneal faktör gibi kadına ait infertilite nedenlerinin aydınlatılmasında klinisyene ışık tutulmaktadır. Ancak tüm bu testlere rağmen halen infertil çiftlerin %26'sında infertilite etyolojisi aydınlatılamamıştır. Bu çiftlerde ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon tedavideki etkinlikleri, uygulamadaki kolaylıkları, az invaziv olmaları ve ucuz maliyetleri sayesinde günümüzde ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.

Progesteron, insan üreme sisteminde ovulasyon, menstürasyon, fertilizasyon ve embriogenezde vazgeçilmez rolü olan steroid yapıda bir hormondur. Foliküllerden, adrenal korteksten, beyinden ve plasentadan sentezlenmekte olan progesteronun en önemli kaynağı ovulasyonla beraber oluşan korpus luteumdur . Fonksiyonel luteolizisle beraber menstrüal siklusun sonunda korpus luteum, progesteron üretme yeteneğini kaybeder ve erken foliküler faz boyunca serum progesteron konsantrasyonu en alt noktaya ulaşır (1,5 nmol/l). Buna rağmen ineffectif luteolizisin sonucu olarak bazı sikluslarda progesteron konsantrasyonları azalmaz ve halen yüksek seyredebilir. Foliküler faz boyunca sikluslar arası hormonal çevre farklılığı endometrial reseptivitede farklılıkla sonuçlanabilmesi ve gebelik oranını etkilemesi mümkündür. Ancak ovulasyon indüksiyonu sikluslarında bazal dönemde yüksek P

konsantrasyonlarının tedaviye cevaba ve gebelik sonuçlarına etkisi ile ilgili ulaşılabilir data sınırlıdır.

Bu çalışmanın amacı açıklanamayan infertil olguların ovulasyon indüksiyonu sikluslarında erken foliküler faz progesteron konsantrasyonunun klinik gebeliği ve tedaviye yanıtı öngörmedeki yerini araştırmak ve erken foliküler fazda saptanan normal ve yüksek progesteron seviyesi olan kadınların klinik gebelik oranlarını karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MENSTRÜEL SIKLUS

Kadında reproduktif aksı oluşturan organlar arasındaki dinamik ilişkiler sonucu her ay tekrarlayan siklik bir menstrüel döngü meydana gelmektedir. Hipotalamik pulse jeneratörün çalışmasıyla ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) sekresyonuyla pubertada başlayan bu döngü menapozda sonlanır. İnsanda menstrüel siklus foliküler, ovulatuvar, luteal ve menstrüel fazlara ayrılır.

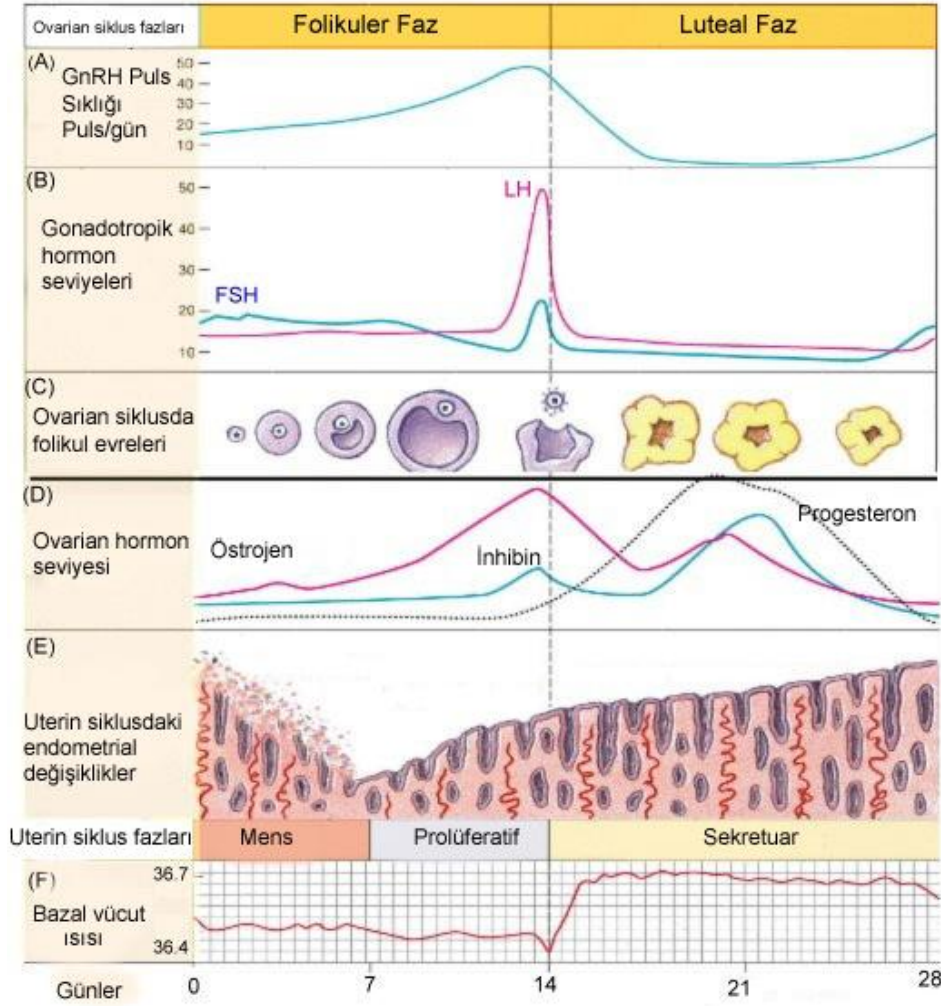
2.1.1. Foliküler Faz

Foliküler faz menstrüel kanamanın ilk günüyle başlar, uygun sayıda folikülün hazırlanması ile sonuçlanan bir dizi olayla ovulasyona kadar devam eder. Ortalama menstrüel siklus süresi 28 gündür (25–30 gün). Siklus uzunluğunun değişken olması foliküler faz uzunluğuna bağlıdır. Foliküler faz 10-16 gün sürmektedir (1).

Folikülogenez bir önceki siklusun son birkaç gününde başlar, matür folikülün ovulasyonuna kadar devam eder. Geç luteal ve menstrüel fazın son günlerinde korpus luteum (CL) regresyonu ile östradiol (E_2) ve progesteron (P) sentezinin azalması ve inhibin A ve B seviyelerinde dramatik düşüş folikül stimulan hormonun (FSH) yükselmesine sebep olur (2, 3). Bu olay foliküler fazın ilk 4-5 gününde gerçekleşir ve daha sonra büyümeye devam edecek olan 3 ila 7 folikülün seçilmesine (recruitment) yol açar ve bu foliküllerden sadece biri dominant folikül olarak seçilir. Seçilen, yüksek östrojen, P, androjen ve inhibin B sentezleme yeteneğine sahip dominant folikülün, siklusun 13.-15. günlerinde ovule olmasıyla foliküler faz sonlanır.

2.1.1.1. Folikülogenez

İnsanda overde foliküler gelişimin ve fizyolojik değişimlerin amacı matür, fertilize olabilme özelliğine sahip bir folikülün gelişmesidir. Foliküler gelişim süreklilik gösteren bir olaydır ve sayıları tükenene kadar çocukluk döneminden menapoza kadar her yaşta gelişimi devam eder. Normal koşullarda insan overlerinde her siklus başına tek ovulasyonla sonuçlanan tek bir dominant folikül gelişimi olmaktadır. Dominant folikül, foliküler faz boyunca östrojen üretiminden sorumludur. Ovulasyon sonrasında dominant folikül luteal faz boyunca P sentezinden sorumlu olan CL' ye dönüşmektedir. İnsan embriyosunun implantasyonunda östrojen ve P' nin uterus



Şekil 2.1. Normal menstrüal siklus süresince görülen GnRH pulse sıklığı, gonadotropin hormon seviyeleri, folikül evreleri, ovaryan hormon seviyeleri, endometrial ve bazal vücut ısısındaki değişimler (4).

üzerindeki etkisi de göz önüne alındığında kadın fertilitasını daha iyi anlayabilmek için, dominant folikülün yaşam döngüsünü ve nasıl kontrol edildiğini anlamak gerektiği açıktır.

Her siklus sonu ovule olan dominant folikül yaklaşık bir yıllık süreçte gelişimini tamamlayan primordial foliküllerden seçilir (5). Gelişmekte olan foliküller boyutlarına ve granülosa hücre sayısına göre 8 kategoride sınıflanmaktadır (6).

- Preantral faz (klas 1): Primordial (0,03-0,05 mm), primer (0,1 mm) ve sekonder folikül (0,2 mm) evresidir.
- Antral faz : Dört gruba ayrılır.
 - ✓ Küçük (0,4–6 mm, klas 2, 3, 4, 5)

- ✓ Orta (7–11 mm, klas 6)
- ✓ Büyük (12–17 mm, klas 7)
- ✓ Preovulatuvar Graaf folikül (18–23 mm, klas 8)

Folikülogenez uzun bir süreçte tamamlanır. Primordial folikülden preovulatuvar folikül arasındaki süreç yaklaşık olarak bir yıldır. Klas 3 antrum evresinden preovulatuvar evre arasında ise yaklaşık 60 gün yani 2 menstrüel siklus bulunmaktadır.

Primordial folikülde matürasyonun başlaması için hangi faktörlerin şart olduğu veya preantral evreden antral evreye geçişi neyin tetiklediği net olarak bilinmemektedir. Foliküllerin preantral döneme kadar olan gelişimi gonadotropinlerden bağımsızdır. Yapılan bir araştırmada foliküler gelişimin erken aşamalarında FSH reseptörlerinin inaktivasyonunun foliküler gelişimi engellemediği gösterilmiştir (7).

Ancak preantral foliküller östrojen, androjen, insülin, insülin like growth faktör-1 ve tümör nekroz faktör-beta ailesi gibi diğer nongonadotropik faktörlerden etkilenmektedir (7, 8). Bu aşamadan sonraki antral folikül evresinde foliküller gonadotropin bağımlıdır (6).

Folikülogenez over korteksinde meydana gelmektedir. Folikülogenez esnasında büyüyen folikül havuzundaki primordial foliküllerden bazıları seçilerek preantral ve antral evreler doğru ilerler. Bu olay recruitment olarak ifade edilir. Bu olaydan sonra folikülün gelişimi seçilme ve dominans aşamalarıyla devam eder.

Folikülogenezin primordial folikül seçimi, preantral folikül gelişimi, antral folikül gelişimi ve folikül atrezisi olmak üzere dört ana gelişim evresi bulunmaktadır.

2.1.1.1.1. Primordial Folikül Seçimi

Primordial foliküller overin temel üreme birimleri olarak görülmektedir, çünkü tüm dominant foliküllerin kaynağını oluşturmaktadır. Histolojik olarak primordial folikül, mayozun diktiat (dictyotene) evresinde arrest olmuş küçük bir primer oosit , tek katlı yassı ve kolumnar dizilim gösteren granülosa hücresi ve bazal lamina içermektedir. Primordial foliküller bağımsız bir kanlanmaya sahip değildirler, dolayısıyla endokrin sistemden daha sınırlı olarak etkilenmektedirler. Tüm primordial foliküller, insan fetüsünde gebeliğin 6. ve 9. ayları arasında gelişmektedir. Dolayısıyla kadın yaşamının reproduktif sürecinde yer alan tüm oositler doğumdan itibaren vardır.

Fetüsteki formasyonlarından sonra bazı primordial foliküller gelişim için uyarılırlar (recruitment) ve bu menapoz sonrasında primordial foliküller tükenene kadar sürer.

Granülosa hücrelerinin mitotik potansiyel kazanması ve şekillerinde yassıdan küboidal epitele dönüşüm folikül seçiminin histolojik göstergeleri olarak değerlendirilmektedir. Bunu gen aktivasyonu ve oositin gelişimi takip eder (9).

2.1.1.1.2. Preantral Folikül Gelişimi

Bu fazda primordial foliküller (çapı 30 mikrometre) önce primer sonra sekonder (çapı 120 mikrometre) foliküllere dönüşürler. Bu işlem tüm reproduktif yaşam boyunca devam eder.

Primer folikül, oosit etrafında tek kat dizilen bir veya daha fazla küboidal granülosa hücresi görülmesi ile tanımlanır. Bu granülosa hücreleri mukopolisakkarit salgılayarak oositi çevreleyen zona pellusida meydana gelir (10).

Primer folikül için patognomonik olan zona pellusida oluşumunun yanında primer folikülde izlenen başlıca gelişmeler FSH reseptörü ekspresyonu ve oositin büyümesi, farklılaşmasıdır. Primer folikül gelişimi süresince granülosa hücreleri FSH reseptörü eksprese ederler (1). Farklılaşmanın devam etmesiyle sekonder folikül oluşur. Primer folikülden tam gelişmiş bir sekonder folikül oluşumunda oosit tarafından üretilen otokrin ve parakrin etki gösteren büyüme faktörleri rol oynar (11).

Sekonder folikül gelişimi sırasında görülen başlıca değişiklikler ise granülosa hücre sayısındaki artış ve teka hücrelerinin ortaya çıkışıdır. Granülosa hücresinin ikinci tabakası ortaya çıkar ve küboid epitelden stratifiye veya psödostratifiye epitele değişim gösterir. Aynı zamanda iki primer teka tabakası oluşur. Bunlar interstisyel hücrelere değişen içteki internal teka tabakası ve düz kas hücrelerine değişen dıştaki eksternal teka tabakasıdır. Teka tabakasının gelişmesi ile folikülün kan akımı sağlanır. Böylece gonadotropinlerin ve besinlerin buraya ulaşmasına, artıklar ve sekrete edilen maddelerin uzaklaştırılmasına olanak sağlayan kan dolaşımı folikül çevresinde başlar. Prenatal fazın sonunda tam gelişmiş bir sekonder folikülde, zona pellusida ile çevrelenmiş tamamıyla gelişmiş bir oosit, geniş bir granülosa hücre tabakası, bazal lamina, teka interna, teka eksterna ve gitgide bir araya gelerek antral kaviteyi oluşturacak olan sıvı izlenir (12, 13).

Preantral aşamadaki foliküllerde E_2 üretimi saptanamaz ancak çok düşük miktarda P ve androstenedion (AS) üretirler (14). Matür sekonder foliküller preantral folikül havuzunu oluştururlar ve bunlardan gonadotropinlere bağlı seçilme meydana gelir.

2.1.1.1.3. Antral (Graaf) Folikül Gelişimi

Reproduktif yaşam boyunca sadece limitli sayıda folikül preovulatuvar graaf folikül evresine ulaşır ve ovule olur. Graaf folikülü, içerisinde folikül sıvısı olarak adlandırılan bir sıvı olan bir kavite veya antrum ile karakterizedir. Sıvı birikimi artıkça sıvı dolu aralıklar birbiriyle birleşip tek bir boşluk oluşturur. Foliküler sıvı plazma karakterlidir, oosit ve granülosa hücrelerinin sekresyonlarıyla oluşmaktadır. Antrum formasyonu oluşuktan sonra foliküler gelişim hızlanır ve 60 gün sonra preovulatuvar folikül oluşur.

Graaf folikül evresinde izlenen teka hücrelerinden teka eksterna, otonomik sinirler ile innerve olan düz kas hücrelerinden ve teka interna, teka interstisyel hücreleri olarak tanımlanan geniş epiteloid hücrelerden oluşmaktadır (15, 9). Teka interstisyel hücrelerde LH ve insülin reseptörleri bulunmaktadır. LH ve insülin stimülasyonu ile yüksek düzeylerde androjen özellikle AS sentezlenmektedir.

Teka interna, graaf folikülü gelişimi sırasında çevresini saran zayıf kapiller ağ ile zengin bir vaskülarizasyona sahiptir (16). Folikül gelişimiyle kan damarlarının sayısı ve boyutu artar ancak bazal laminaya ulaşmaz (17).

Mitotik bir faktör olan vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) angienez sürecini ve antrum formasyonunu başlattığına inanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda, VEGF'in inhibisyonunun folikül angienezisini, recruitment ve folikül büyümesini azalttığı ve bununla ilişkili olarak ovulasyonda inhibe ettiği gösterilmiştir (18, 19).

2.1.1.1.4. Seçilme ve Dominans

Dominant folikülün seçiminde FSH'nin varlığı şart olmasına rağmen süreç multifaktöryeldir (20). FSH'nin siklus ortasında yükselişi, folikül kohortundan klas 4 ve 5'inci evrede bulunan 4 ila 6 arasında sağlıklı antral folikülün siklik recruitmenti stimüle eder (21).

Midluteal faz sonrasında granülosa hücrelerinin mitoz oranında yaklaşık 2 kat artış görülmekte, bu da luteolizisin bir şekilde Graaf foliküllerinin granülosa hücrelerindeki mitozu artırdığını düşündürmektedir. Bir kohorttaki bir folikülde granülosa hücrelerinde mitoz oranı rölatif olarak artarken, aynı kohorttaki diğer foliküllerde granülosa hücrelerinde proliferasyon yavaşlamaktadır, bu da seleksiyonun meydana geldiğinin ilk göstergesidir. Seleksiyon yaklaşık olarak menstürasyon zamanına denk gelmektedir. Daha sonra graaf folikül gelişim sürecinin geriye kalan kısmında granülosa ve teka hücrelerinin mitoz hızı yüksek olarak kalır. Foliküler faz ilerledikçe dominant folikül büyümesi hızlanır (9).

Foliküler fazda serum östrojen seviyesi foliküler büyümeye ve granülosa hücre sayısındaki artışa bağlı olarak artar. Luteal faz sonunda plazma P düzeyinin bazal seviyeye düşmesinden birkaç gün önce artmaya başlayan FSH, granülosa hücrelerinde aromataz enzimini aktive ederek androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlar. Luteal fazın geç dönemlerinde FSH seviyesindeki artış granülosa hücre yüzeyindeki FSH reseptörlerinin artmasına neden olur ve E₂ sentezi artar. E₂ varlığında , FSH hücre yüzeyindeki LH reseptörlerinin oluşmasını sağlayarak az miktarda P ve 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) salgılanmasını sağlar. Bu olayda pozitif feed backle hipofizden LH salınımını artırır. LH reseptörleri, teka hücrelerinde granülosa hücrelerinden farklı olarak siklusun tüm safhalarında bulunur ve androjenlerin sentezini stimüle eder. FSH erken foliküler dönemin ilk iki haftası yüksek kalırken (22, 23) gelişmekte olan folikülden sentezlenen östrojen ve inhibinin hipofiz üzerine negatif feed back etkisiyle ovulasyona doğru aşamalı olarak azalır. Bu siklusun kritik dönemidir çünkü böylece gelişen foliküllerde atrezi süreci başlayacak ancak içlerinden sadece dominant folikül içerdiği daha yüksek sayıdaki FSH reseptörleri ve yüksek intrafoliküler östrojen düzeyleriyle veya lokal otokrin/parakrin peptitlerle ortaya çıkan FSH etki artışı nedeniyle atreziden kurtulacaktır. FSH'ın azalmasıyla aromataz aktivitesi azalır, diğer foliküllerin mikro çevresinde androjenler hakim hale gelir ve granülosa hücre proliferasyonu ve fonksiyonları kesintiye uğrar böylece geri dönüşümsüz atrezi süreci başlamış olur. Seçilmiş olan dominant folikül ise FSH seviyesi azalsa da gelişimini devam ettirir.

Dominant folikülün ovulatuar pike yanıt verebilmesi için granülosa hücrelerindeki LH reseptörlerinin artması gerekmektedir. FSH büyük antral foliküllerdeki LH reseptörlerinin gelişimini artırır (24).

2.1.2. Ovulasyon Fazı

LH düzeylerinin regülasyonunda, farklı östrojen kan konsantrasyonları değişik etkiler meydana getirmektedir. Düşük E₂ konsantrasyonları hipotalamo-hipofizer aks üzerinde negatif feed back etki yaparken yüksek konsantrasyonlarda pozitif feed back etki görülmektedir (13). Bu nedenle LH erken foliküler fazda düşük iken olgunluğa erişen preovulatuar folikülden sentezlenen yüksek östrojenin etkisiyle ovulasyona doğru aniden artmaya başlar (26). Yani LH'ın ani artışı E₂'nin pik yaptığı dönemle örtüşmektedir.

LH kendi reseptörleri üzerinden etki göstererek steroidogenezde dönüşüm olur ve granülosa hücrelerinden P üretimini ile başlayan luteinizasyonu hızlandırır (26). Bu foliküler P'den önce dolaşımda bulunan P kaynağı ağırlıkla adrenal bezdir (27, 28). P hipofiz üzerine pozitif etki ederek LH'nin ovulasyon için gerekli olan eşik değere ulaşmasını sağlar (29). Preovulatuvar P aynı zamanda granülosa hücre proliferasyonunu inhibe ederek hücre büyümesini sınırlar.

LH'nin ani yükselişi ovulasyonu tetiklediği gibi diğer non-dominant foliküllerde androjen sentezini uyarır ve lokal etkiyle atrezi sürecini hızlandırır. LH'daki ani artış genellikle 48–50 saat sürmektedir. Ovulasyon, LH'nin ani artışının başlangıcından 34–36 saat sonra (30), E₂ tepe düzeyine ulaşıldıktan 24–36 saat sonra ve LH pikinden 10–12 saat sonra olmaktadır (31, 32).

LH'nin ani artışı, oositteki mayozun yeniden başlamasını, granülosa hücrelerinin luteinizasyonunu, kümülüsün büyümesini ve folikül rüptürü için gerekli olan prostaglandinler ve diğer eikozanoidlerin sentezini sağlamaktadır. Ovulasyondan hemen önce folikül sıvısında prostaglandin E, prostaglandin F, hidroksieikosatetraenoik asit seviyeleri pik değere ulaşır (33). LH ve P'ye cevap olarak artan prostaglandinler, kollojenaz ve plazmin gibi proteolitik enzimler, gerçek mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte folikül duvarındaki kollojeni yıkarlar ve oosit-kümülüs kompleksinin atılımına neden olurlar (9).

2.1.3. Luteal Faz: Dominant Folikülden Korpus Luteuma

Normal siklusta LH'nin midsiklustaki ani artışından mense kadar geçen süre sabit bir şekilde 14 güne yakındır ve 11-17 arasında süren luteal fazlar normal olarak kabul edilebilir. 9 günden kısa olması anormal kabul edilir ve insidansı %5,2'dir (1).

Ovulasyondan önce granülosa hücreleri büyüklüğü artmaya başlar ve lutein denilen sarı bir pigmentin birikimiyle karakteristik vakuollü görünüm alırlar. Ovulasyondan sonraki ilk 3 gün boyunca granülosa hücreleri büyümeye devam ederek yapısal olarak steroidojenik hücrelere benzeyen büyük luteal hücrelere dönüşür (34). Luteinize olmuş granülosa hücreleri yeni oluşan teka lutein hücreleriyle birleşerek ovule olan folikülden arta kalan yapılardan CL' i oluşturur. Bu süreç luteinizasyon denir (35). Granülosa lutein hücreleri başlıca P salgılayıp, teka lutein hücrelerinden salgılanan androjenlerin dönüşümüyle az miktarda östrojen sentezlerler.

Oositin atılmasından sonra tekanın kan kapilleri hızlı bir şekilde granülosa tabakasını işgal ederler ve bu hücrelerinin değişime uğrayıp luteinize olarak CL' ye dönüşmesini provoke ederler. Kan damarları granülosayı komple geçerek foliküler kaviteye açılırlar. Kapillerin bu hızla büyümesi LH'In aktive ettiği anjiyojenik büyüme faktörlerinin etkisi altındadır (36).

CL geçici bir endokrin organdır ve primer olarak P salgılayarak daha önceden östrojen tarafından uyarılmış olan endometriumu fertilize olmuş ovumun implantasyonu için hazırlar. Endometriumun implantasyon için en uygun zaman aralığı ovulasyondan sonraki 8.- 9. günlerdir yani kandaki P ve E₂ düzeyleri pik yaptığı dönemdir (35). Luteal fazda CL' den salgılanan östrojen, P ve inhibin A'nın negatif geriye dönük etkilerine bağlı olarak FSH düzeyleri tüm siklusun en düşük seviyelerine iner. Böylece yeni folikül gelişimi düşük FSH seviyeleriyle inhibe edilir. CL' nin devamlılığı LH desteğine bağlıdır. Gebelik oluşursa CL' nin gerilemesi inhibe olur ve plasental human korionik gonadotropin (HCG) desteğiyle sağlıklı gebeliğin korunması ve oluşması için steroidogenezin ana kaynağı haline gelir. Ovulasyondan 9–11 gün sonra gebelik oluşmaz ise CL' nin fonksiyonu luteal fazın sonunda azalır ve korpus albicans denen skar dokusuna dönüşür (9).

2.1.3.1. Luteolizis

Primatların nonfertil siklularda CL, luteolizis adı verilen, glandın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünde kayba neden olan regresyon sürecine girer (37). Fonksiyonel regresyon P sentezinin azalmasıyla ilişkiliyken, yapısal regresyon P sentezinde azalmadan önce gerçekleşir ve farklı formlarda hücre ölümüyle ilişkilidir. Luteal regresyona neden olan moleküler olaylar ve HCG maruziyetinin bu süreçte nasıl engel olduğu hala net değildir. Primatlarda, LH pulsundaki değişikliklerin ve LH reseptör mRNA ve proteindeki gerilemenin bu olayı açıklamak için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Steroidojenik fonksiyon ve CL' nin regresyonunun LH reseptörlerinden etkilenen faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir (38).

Luteal fonksiyonel regresyonda en önemli olay düşük P üretimidir. Bu da steroidojenik akut regülatuar protein (StAR) gen ve proteininin ekspresyonunda gerilemeyle ilgilidir. StAR steroid biyosentezindeki en önemli substrat olan kolesterolün mitokondri membranında dışarıdan içeriye doğru hareketini sağlar. StAR ekspresyonundaki azalmayı diğer steroidojenik enzimlerin ekspresyonundaki düşüş takip eder. Bu da StAR'ın luteal P üretimindeki kritik önemini gösterir. Geç luteal

fazda uygulanan HCG, midluteal fazda CL' de bulunan StAR seviyelerini dolayısıyla serum P ve E₂ seviyelerini restore eder (39).

Prostaglandin F alfa (PF- α), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), MCP-1, interlökin 1 beta, endotelin, östrojen ve reaktif oksijen radikalleri gibi birçok molekül luteolizis sürecinde rol alır (40).

İnsanlarda PF- α 'ın luteolizisteki rolü kesin değildir çünkü PF- α ovaryan üretimi sınırlıdır. Ancak bir araştırmada kemirgenlerde PF- α ' nın, P sekresyon kapasitesinde kayba neden olan 20- α hidrosisteroid dehidrogenaz ekspresyonunu indüklediği (37) bir başka araştırmada ise PF- α ' nın, granülosa luteal hücre kültüründe StAR ekspresyonunu suprese ettiği gösterilmiştir (41).

Yapısal regresyonda rol alan önemli komponentlerden biri hücre apoptozisi ve proteolitik enzimlerden özellikle matrix metalloproteinaz (MMP-2 ve MMP-9) ekspresyonu olduğu düşünülmektedir (42). Ek olarak hücre-hücre etkileşiminin apoptozisi regüle ettiği düşünülmektedir. CL regresyonu hücreler arası adhezyon alanlarının kaybıyla ilişkilidir. Hücre adhezyon moleküllerinin (CAM), luteal hücrelerin sağ kalım ve ölümünü etkilediği kabul edilmektedir. Kalsiyum bağımlı CAM'ların ailesinden gelen kadherinlerden N-kadherin, erken ve midluteal fazda luteal hücrelerde güçlü boyanırken geç CL' de zayıf boyanırlar. Yani N-kadherin molekülünün varlığı ile hücrel apoptozis karakteristiklerin yokluğu arasında direkt bir ilişki vardır (43).

Mevcut bilgiler apoptozisin insan luteal regresyonunun önemli bir özelliği olduğunu göstermektedir. Ama halen luteal regresyonun mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamıştır. Doğrusu luteal regresyon boyunca pozitif apoptotik sinyal veren luteal hücreler artmaktadır (44). Ancak luteal hücre ölümünün altında yatan mekanizmanın sadece apoptozis olduğu kesin değildir çünkü luteal hücreler arasında pozitif apoptotik sinyal veren hücre sayısı düşüktür. (%5-%7) Yapılan çalışmalarda hücre ölümlerinin diğer formlarından nekroz ve otofajinin de luteal regresyonda rol aldığı gösterilmiştir (42, 45).

2.2. STEROİD HORMON SENTEZİ VE METABOLİZMASI

2.2.1. Yapı ve Adlandırma

Tüm steroid hormonlar temel olarak benzer yapıda olmakla beraber, biokimyasal etkilerinde farklılıklara yol açan minor kimyasal farklılıklar taşırlar. Temel yapılarında 17 karbonlu perhidrosiklopentanfenantren halkası adı verilen steroid çekirdek içerirler

ve karbonlar 10. ve 13. pozisyona veya 17. karbona yan grup olarak eklenir. Sahip oldukları karbon atomlarının sayısına göre 3 ana gruba ayrılırlar. 21 karbonlu seriler kortikoid ve progestinleri içerir ve temel yapı pregnan çekirdektir. 19 karbonlu seriler androjenlerin tümünü içerir ve temel yapı androstan çekirdektir. Östrojenlerde estran çekirdeğe dayanan 18 karbonlu steroidlerdir (46).

2.2.2. Steroidogenez

Steroid hormonlar gonad, adrenal korteks, plasenta ve periferik (ekstraglandüler) dokularda sentez edilirler. Kolesterol insan steroid sentezinin yapıtaşıdır. Plasenta haricindeki tüm steroid üreten dokular asetattan kolesterol sentez edebilirler. Steroidogenezin esası 27 karbonlu kolesterolden, 21 karbonlu progesteron, 19 karbonlu androjen ve nihai olarak 18 karbonlu östrojenlerin oluşmasıdır.

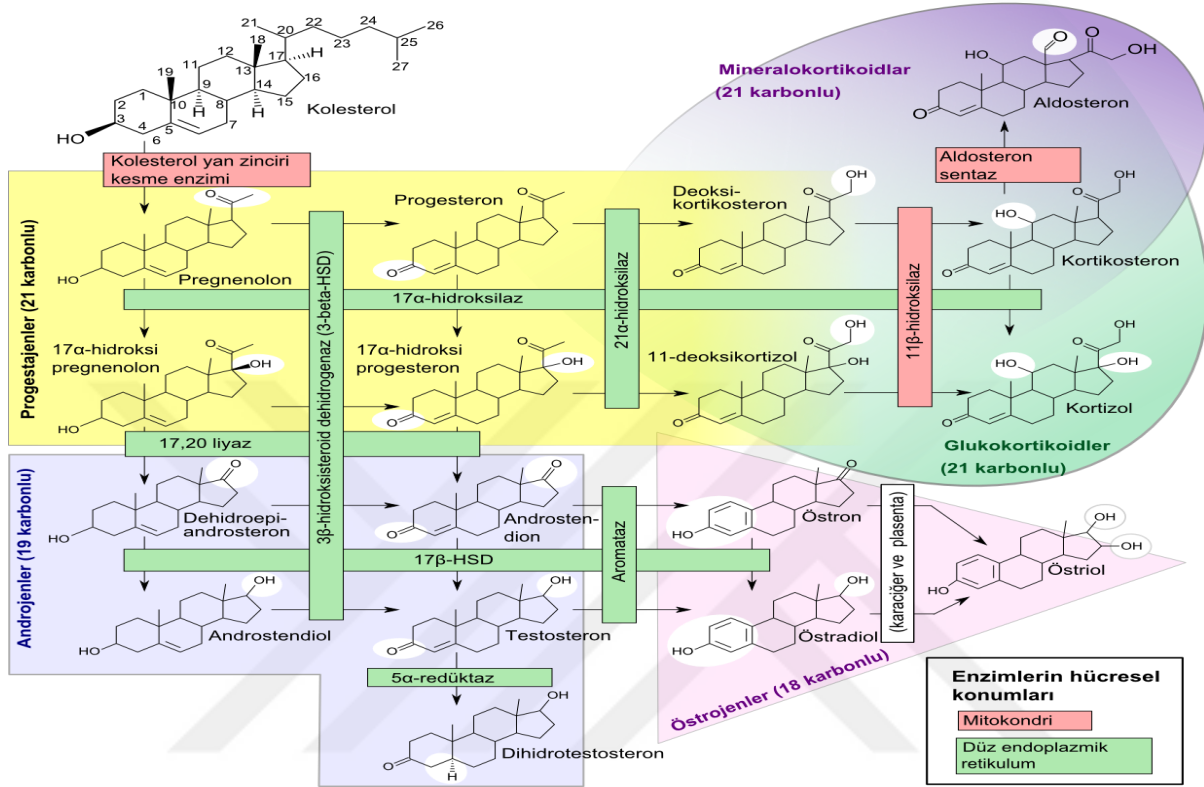
Steroid biyosentez yolu ilk kez Ryan ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (47,48) ve tüm steroid üreten endokrin organlarda hemen hemen aynı şemayı izler (Şekil 2.2). İnsan overi seks steroidinin tümünü, östrojen, P ve androjenleri üretebilmektedir. CL esas olarak P hormonu üretir. Adrenal korteks ise overde olmayan 21-hidroksilaz ve 11 beta hidroksilaz enzimlerini içerdiği için over dokusundan farklı olarak mineralokortikoid ve glukokortikoidleri de üretir.

Steroidogenez olayı, kolesterolün hücreye kolesterol taşıyıcı düşük yoğunluklu lipoprotein (LDH) için hücre membranındaki reseptöre bağlanmasıyla başlar ve hücre içinde mitokondri ve endoplazmik retikulumda dengeli ve koordineli bir çalışma ile devam eder. Burada belirleyici olan bu hücresel elemanların içerisindeki enzimlerdir.

Steroidojenik enzimler ya dehidrogenaz ya da oksidazların sitokrom p450 grubuna dahildir. Sitokrom P450 indirgendiğinde pigment(450) absorbans kaymasından dolayı 450 olarak adlandırılan bir oksidatif enzimler ailesi için jenerik bir isimdir. P450 enzimleri birçok substratı farklı kimyasal olaylarla metabolize edebilir.

Steroidogenez esnasında bir yan zincirin kırılması için desmolaz reaksiyonu, hidroksil gruplarının ketonlara veya ketonların hidroksil gruplarına dönüşmesi için dehidrogenaz reaksiyonu, hidroksil grubunun eklenmesi için hidroksilasyon reaksiyonu, çift bağ oluşturmak için hidrojenin ayrılması veya çift bağa indirgenmek için hidrojen eklenmesi gibi reaksiyonlar meydana gelebilir.

Kolesterolün pregnenalone dönüşümü iç mitokondri zarına bağlı, 15. kromozom üzerindeki bir gen tarafından düzenlenen, P 450 scc enzimi tarafından yürütülür ve mitokondri içinde gerçekleşir. Steroid sentezindeki hız sınırlandırıcı basamaktır.



Şekil 2.2. Steroid sentez yolu

Bir defa pregnenolon oluştuğundan sonra overdeki ileri steroid sentezi iki yoldan birinden ya Δ^4 -3 keton yolundan ya da Δ^5 -3 β hidroksisteroid yolundan ilerler. Hidroksisteroid yolunda pregnenolondan dehidroepiandrosteron (DHA) oluşur ve AS'a ilerler. Keton yolunda ise P ve pregnenolon ilk olarak 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin aracılığıyla P'ye dönüşür. Oluşan P hidroksillenerek androjenlerin ilk öncü maddesi olan 17 OHP dönüşür ve oradan AS'ye ilerler. Pregnenolon ve P'nin 17 hidroksile ürünlere dönüşümüne katılan reaksiyonlar 10. kromozom üzerindeki bir gen tarafından düzenlenen ve düz endoplazmik retikuluma bağlı tek bir enzim, P450c17 tarafından yürütülür. AS oluştuğundan sonra, östrojenlerin oluşmasına aromatisasyon denir ve FSH kontrolü altındadır. Bu olayda, endoplazmik retikulum içerisinde bulunan, 15q21 geninde lokalize tek bir gen tarafından düzenlenen P 450 aromataz enzimi rol alır (49) ve 19 -C 'lu androjenleri 18-C'lu

östrojenlere indirger. AS'den testosteron (T), DHA'dan AS ve östrondan E₂ oluşması ise endoplazmik retikuluma bağlı 17-β-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile gerçekleşir. Bu enzim ters yönde de etkinlik gösterebilir.

İki Hücre Sistemi

Preantral ve antral foliküllerde LH reseptörleri sadece teka interna hücrelerinde, FSH reseptörleri ise granülosa hücrelerinde bulunur. Ancak foliküler gelişimi devam ettikçe FSH, LH reseptörlerinin granülosa hücreleri üzerinde ortaya çıkmalarını indükler. Granülosa hücrelerinde 17 alfa hidroksilaz enzimi yoktur. Bu nedenle steroid sentezi pregnenolon aşamasına kadar işler. Bu aşamadan sonra pregnenolon teka interna hücrelerine geçirilir. Teka hücreleri LH uyarısına yanıt olarak steroidojenik aktivite gösterir ve pregnenolon androjenlere dönüşür. Androjenler tekrar granülosa hücrelerine geçerek FSH'nin indüksiyonuyla östrojenlere aromatize olurlar (46). Üretilen seks hormonlarının tekrar kana karışması için teka internaya geçmeleri gerekir çünkü granülosa hücrelerinin damarlanması çok azdır.

2.2.3. Östrojen Metabolizması

Androjenler östrojenlerin ortak öncülleri. 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi, AS'u normal overin temel salgı ürünü olmayan T'ye çevirir. T ise insan overinden salgılanan ana östrojen olan E₂'ye aromatize edilir. E₂ ek olarak önemli miktarda AS'nin östrona dönüşümü ile elde edilir. Östron önemli bir miktarda günlük olarak salgılanır. Ostriol ise, östronun ve E₂'nin periferdeki metabolitidir. Bir diğer üretim ise çevre dokularda olmaktadır, serbest androjenler deride ve yağ hücrelerinde serbest östrojenlere dönüşebilmektedir. Dışide adrenal bez dolaşımdaki androjenlerin özellikle de AS'nin ana kaynağı olmayı sürdürmektedir.

Gebe olmayan normal kadında E₂ 100–300 pg/gün hızında üretilir. AS üretimi ise 3 mg/gündür ve AS'nin östrona periferik dönüşümü (yaklaşık %1) günlük östron üretiminin yaklaşık %20–30' unu denk gelmektedir. Buna göre kadında dolaşımdaki östrojenlerin miktarı direkt olarak overden salgılanan E₂ ve östron ile C–19 öncüllerinin periferdeki dönüşümünün toplamıdır.

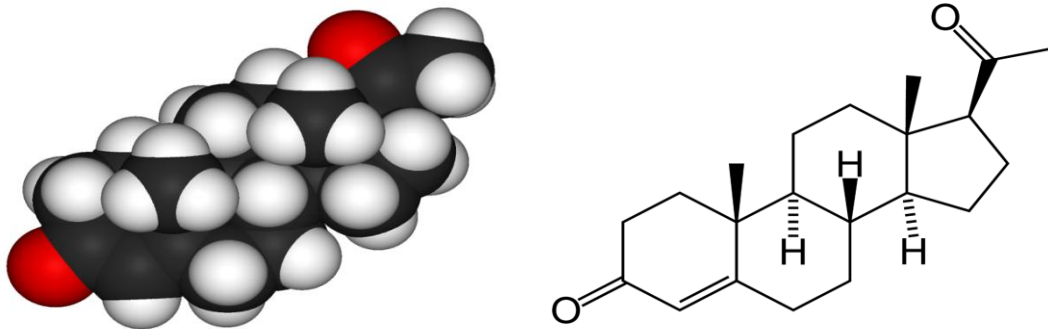
2.2.4. Androjen Metabolizması

Overin ana androjenleri esas olarak teka hücrelerinden köken alan stromal dokudan salgılanan DHA ve AS'dir. Adrenal korteks ise tüm steroid hormonları

üretebilme yeteneğine sahiptir. Normal koşullarda, seks steroidlerinin adrenal bezdeki üretimi androjen ve östrojenlerin gonadal üretiminden az önemlidir. DHA ve AS'nin günlük üretiminin yarısı adrenal korteks kaynaklıdır. AS'nin diğer yarısı overden salgılanırken DHA'nin diğer yarısı eşit olarak over ve periferik dokulardan salgılanır. Normal kadında T üretim hızı 0,2-0,3 mg/gündür ve yaklaşık %50'si AS'nin periferik dönüşümünden oluşurken, %25'i over ve %25'i adrenal tarafından salgılanır. Androjenler idrarda 17-ketosteroidler olarak atılır.

2.2.5. Progesteron Metabolizması

Progesteron insan üreme fizyolojisinde, ovulasyon, fertilizasyon, menstrüasyon süreçlerinde ve embriogeneze rol alan 21 karbonlu steroid yapıda bir hormondur. P birbirinden bağımsız 4 araştırma ekibi tarafından keşfedilmiştir (50, 51, 52, 53). Ancak ilk keşif Amerikalı bir jinekolog olan Dr. Willard Myron Allen tarafından, 1933 yılında Rochester Üniversitesinde, kendisinin anatomi Profesörü olan George Washington Corner ile birlikte yapılmıştır. Allen ilk önce P'nin erime noktasını, moleküler ağırlığını, kısmi moleküler yapısı konusunda çalışmış ve '**Progestational Steroidal keton**' dan derive olması nedeniyle 'Progesteron' adını vermiştir (54).



Şekil 2.3. Progesteronun üç boyutlu ve iki boyutlu görünümü

Steroidlerin P'ye periferik dönüşümü gebe olmayan kadınlarda görülmez. Bu nedenle P üretim hızı adrenal ve overden salınımın bir kombinasyonudur. Geç luteal ve menstrüal fazda korpus luteumda luteolizis süreci başlar ve P üretme yeteneğini kaybeder. Bu nedenle erken foliküler fazda serum P konsantrasyonu çok düşüktür. Siklusun bu aşamasındaki P'nin ana kaynağı adrenal bez olarak düşünülmüştür (55, 56) ancak klinik kanıtlar overlerinde katkıda bulunduğu yönündedir (57). Adrenal

gelen katkıyla preovulatuar dönemde üretimi 1 mg/ günden daha azdır ve serum P düzeyi 1 ng/ml'i geçmez. P'nin foliküler fazda endokrin bir rolü olmasına rağmen (58), LH pikine kadar granülosa hücrelerinde P reseptörü oluşmadığı için P'nin folikül seleksiyonundaki rolü çok önemli değildir (59).

Foliküler fazın sonuna doğru LH kendi reseptörlerine etki göstererek dominant foliküldeki granülosa hücrelerinin P üretimini tetikler ve serum P konsantrasyonu LH pikinden 12 saat önce yükselmeye başlar. Ovulasyondan sonra CL'nin üretimiyle progresif olarak yükselerek 7-8. günler arasında pik değerine ulaşır. Serum P'nin 3 ng/ml'in üzerinde olması ovulasyonun muhtemel kanıtıdır (60). Ovulasyonun belirlenmesinde en iyi zaman mid-luteal fazda P'nin pik yaptığı zamandır. Luteal fazın 13-16 gün sürdüğü normal uzunluktaki sikluslarda beklenen menstüasyondan bir hafta önce yani siklusun 21. gününde ölçüm yapmak ovulasyonun saptanmasında en uygun metottur.

Luteal fazda CL'den sentezlenen P'nin üretimi 20-30 mg/ gün'e yükselir. Orta ve geç luteal fazda P sekresyonu episodik ve LH'nin pulsatil salınımıyla koreledir. P konsantrasyonları dakikalar içinde 2,3 ng/ml kadar düşük 40 ng/ml kadar yüksek değerler arasında hızlı fluktuasyonlar gösterir (61). Buna rağmen mid-luteal fazda ölçülen tek bir serum P konsantrasyonu ovulasyonu ve CL fonksiyonunu değerlendirmede yeterli bir marker olarak kullanılmaktadır oysa tek bir ölçüm yeterli olmayacaktır. Doğal sikluslarda mid-luteal fazda 10 ng/ml'in altındaki P konsantrasyonu, P'nin 10 ng/ml üzerinde olduğu sikluslara göre daha düşük gebelik oranlarıyla ilişkilidir (62).

Menstrüel siklusun post ovulatuar regülasyonunda P'nin önemli rolü vardır. P endometriumu embrionun implantasyonu için hazırlar ve gerekli olan endometrial gelişimi sağlayarak erken gebeliğin devamı için kritik bir rol üstlenir. Bu anahtar hormon myometrial aktiviteyi ve hassasiyeti gebelik boyunca azaltır. Çalışmalardan elde edilen kanıtların desteklediği üzere P, gebeliğin erken aşamalarında yeterli immunitenin oluşumu için kritik bir görev yapar (63, 64, 65, 66) ve gebelik boyunca sitokin üretimini kontrol ederek maternal immün sistemi hassas dengeler içinde yönetir (67).

Konjenital adrenal hiperplazide, P kan düzeyleri normalin 50 katı kadar yükselebilmektedir. Menapoz sonrası serum P'si adrenal kaynaklıdır ve serum konsantrasyonu 0,5 ng/ml'in altındadır.

P'nin yaklaşık %10-20'si pregnandiol olarak atılır. Pregndiol glukuronit idrarda ovulasyona kadar 1 mg/günden daha az konsantrasyonlarda bulunur. Ovulasyon sonrası ise 3-6 mg/gün düzeyine ulaşır. İdrarda pregnandiolun belirlenmesi ovulasyonun tespitinde kullanılan ürinal kitlerin temel ilkesidir. Pregnantriol, 17 α hidroksiprogesteronun ana idrar metabolitidir ve bir enzim eksikliğinin 17 OHP ve artmış pregnantriol atılımına yol açan adrenogenital sendromda klinik önem taşır. 17 OHP'nin plazma ve serumda belirlenmesi pregnantriolün idrarda ölçümüne göre bu enzim eksikliğinin tanısında daha duyarlı ve doğru bir endekstir. Normalde 17 OHP'nin kan düzeyi 100 ng/dl'den azdır ancak ovulasyondan sonra ve normal bir menstrüel siklusun luteal fazı sırasında 200 ng/dl'lik bir düzeye ulaşabilir. Adrenal hiperplazi sendromlarında değer normalin 10-400 katı olabilir.

2.3. İNFERTİLİTENİN TANIMI

Dünya çapında üreme yaş grubundaki çiftlerin %10-15'ini etkilediği tahmin edilen (68, 69) infertilitenin en özel tanımı 'American Society for Reproductive Medicine Practice Committee' tarafından yapılmıştır. Bu tanıma göre infertilite çiftlerin en az bir yıl süreyle, hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen (haftada ≥ 2), çocuk sahibi olamama durumudur (70).

İnfertilite, primer ve sekonder olarak iki şekilde değerlendirilir. Daha önce hiç gebelik oluşmamasına primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın, en az bir gebelik oluşmuşsa ve takip eden dönemde bir başka gebeliğin oluşmamışsa sekonder infertilite adı verilir. Bunun dışında menopoza, puberte, gebelik ve laktasyon gibi kadın yaşamının bazı dönemlerinde gebelik oluşması mümkün değildir veya imkansızdır, buna da fizyolojik infertilite adı verilir.

Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme ihtimaline fekundabilite, bir siklusta canlı doğuma kadar gidebilecek gebelik oluşma yüzdesine ise fekundite denir. İnfertilite problemi olmayan sağlıklı bir çiftin her ovulatuvar siklus başına hamile kalabilme ihtimali %20 - %25 civarındadır (71). Normal bir çiftin korunmasız ilişkisinde gebelik elde etme oranı ilk üç ayda %57,6, altı ayda %72, bir yıl sonunda %85 ve 2 yıl sonunda %93'tür (72).

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre dünyada 50-80 milyon kadın infertil olduğu düşünülmektedir fakat bu rakam azımsanıyor olabilir (73). Gelişmekte olan ülkelerde infertilite oranı %50'ye kadar yükseldiği tahmin edilmektedir (74). Bu ülkelerde

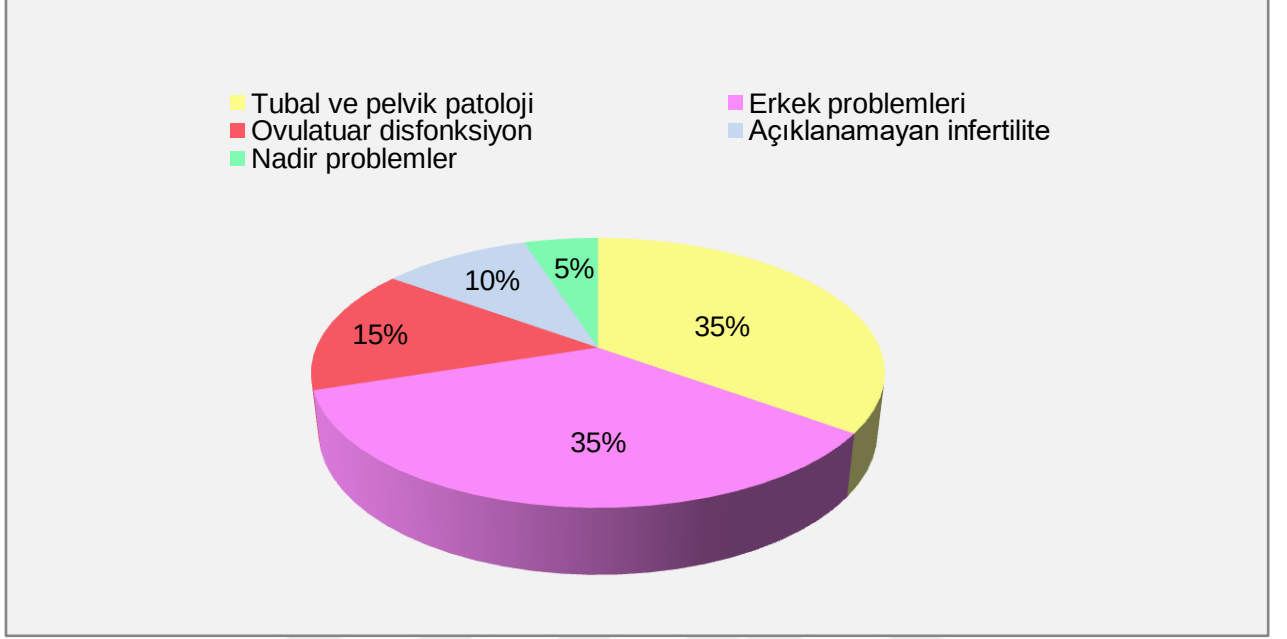
infertilite oranının yüksek olmasının sebeplerinden biri sağlık hizmetlerine ulaşmadaki zorluk nedeniyle cinsel yolla bulaşan hastalıkların yaygınlığıdır. Gelişmiş ülkelerde ise infertilite ve azalmış doğum oranları sosyolojik faktörlere bağlanabilir. Kadınlar arasında artmış kariyer ve eğitim düzeyi davranış modellerinde dramatik değişikliklere neden olmuştur. En başta evlilik yaşı artmış, sıklığı azalmıştır ve boşanma oranları yükselmiştir. Kariyer için geciktirilen zaman, anne yaşının artmasına, sağlıklı gebelik şansının azalmasına sebep olmuştur (75). Diğer faktörlerden doğum kontrol seçeneklerinin artması, yasal abortus hakkının verilmesi, aile planlaması merkezlerinin gelişmesi ve kolay ulaşılabilir olması doğum ve fertilitte oranlarını azaltmıştır.

2.3.1. Etyoloji

Bilinen ve bilinmeyen sayısız faktör reproduktif sistem üzerine etki ederek infertiliteye neden olmaktadır. Çiftlerin gebelik elde etme şansını tek başına etkileyebilen en önemli faktör anne yaşıdır. Bugün için üreme potansiyelinde yaşa bağlı olarak meydana gelen azalmanın over kaynaklı olduğunu gösteren yeterli veri mevcuttur. 20-24 yaşlar arasında kadın fertilitesi en yüksek seviyededir. 24 yaşından sonra azalmaya başlayan kadın fertilitesi, 37'li yaşlardan sonra daha hızlı bir azalma göstermektedir (76). Spontan gebelik olasılığı, kadın yaşının her yıl artışı ile %5 , infertil geçen her yıl ile %15-25 azalmaktadır (77). Spontan gebeliklerin büyük bölümü 3 yıl içerisinde olmaktadır. Bu süreden sonra tedavisiz başarı için prognoz kötüdür.

Çiftlerin ilişki sıklığı yaşla azalsa da fertilitedeki bu hızlı düşüşü izah etmek için yeterli değildir. Bu azalmayı açıklayan mekanizma intrauterin hayata kadar uzamaktadır. Bilindiği gibi fetal yaşamın 20. gestasyonel haftasında 6-7 milyon oogonia ile başlayan germ hücre havuzu, gen ile ilişkili apoptozis mekanizmasıyla pubertaya kadar olan zamanda rezervinin büyük kısmını kaybeder. Puberta başlangıcında kapasitesi 600 000- 700 000 olan germ hücre havuzundaki foliküler kayıp oranı, 37-38'li yaşlara kadar sabit hızda düşmeye devam ederken, 37'li yaşlardan menapoz dönemine kadar kayıp çok daha hızlı olur (78). Yaşa bağlı fertilitte azalması ve spontan gebelik kayıp oranlarının artması ilerleyici folikül kaybının yanında oosit kalitesindeki azalma ve yaşlı oositlerdeki artmış anöploidi anormalliklerine de bağlanmaktadır (79).

İnfertilitenin en sık nedenleri; ovulatuvar bozukluk (%15), tubo-peritoneal patoloji (%35), erkek faktörü (%35) ve açıklanamayan infertilitedir. Uterin patoloji, enfeksiyöz ve endokrin patolojiler diğer nadir görülen nedenlerdir.



Şekil 2.4. Çiftlerde infertilite nedenleri ve yüzdeleri (80).

Her bir nedenin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıkken, tubo-peritoneal faktörler genç ve yaşlılarda eşit sıklıkta, erkek faktörleri ve nedeni açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir.

İnfertilite etyolojisinin araştırılmasında infertiliteye neden olan muhtemel faktörleri bulmak kadar önemli diğer bir konu araştırma sırasında çiftlerin ihtiyaç duyabileceği danışma, eğitim ve psikolojik desteğin sağlanması ve etkili, kanıta dayalı tedavi seçeneklerini sunmaktır. Prognoz hakkında çiftlere doğru bilgi verilmeli, çiftin çevreden edindiği yanlış bilgiler ve önyargılar düzeltilmelidir. Standart tedavi formlarıyla başarı sağlanamayan çiftlere, yardımcı üreme teknikleri, donör gametler ve evlat edinme hakkında bilgi verilmelidir.

2.3.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertilite araştırılmasında en önemli endikasyon, kadının bir yıldan uzun süreli korunmasız cinsel ilişkiye girmiş olmasına rağmen gebe kalamamasıdır. Çiftlerin %85'i bu süre içinde herhangi bir tedavi almadan hamile kalabilmektedir o nedenle

araştırmaya başlamadan beklenilmesi gereken süre 12 ay olarak belirlenmiştir. Ancak bazı hastalarda infertilite süresinden bağımsız olarak araştırılmaya başlanması önerilir. 35 yaşın üzerindeki kadınlarda, oligomenore-amenore hikayesi olanlarda, bilinen veya şüpheli tubal yada uterin hastalık, endometriozis, azalmış over rezervi ve şüpheli erkek faktörü olanlarda erken tanı ve tedavi endikasyonu bulunmaktadır (71).

Tablo 2.1. İnfertil çiftlerin değerlendirilme endikasyonları (71).

Kadın	Erkek
Yaş < 35, > 12-18 ay infertil. öyküsü ≥35 yaş, > 6 ay infertil	Genital yolla ilgili hastalık Üro-genital cerrahi Cinsel yolla bulaşan hastalık Varikozel Kriptorşidizm Sistemik hastalık
Menstrüel siklusun uzunluğu: < 21 gün. > 35 gün Kemoterapi/Radyoterapi Menstrüel anormallikler: Amenoe, oligomenore Ektopik gebelik öyküsü sonucu: Pelvik enfeksiyon (PID) Endometriozis Pelvik cerrahi (rüptüre appendiks) Gelişimsel anomaliler Anormal fizik muayene bulguları Chlamydia antibody titre ≥ 1:256 Mid-luteal progesteron < 20 nmol/l FSH > 10 IU/l erken follicüler faz LH > 10 IU/l erken follicüler faz	İki anormal semen analizi Sperm sayısı < 20 million/ml Sperm motility < 25% (grade-a) Sperm motility < 50% (grade-b) Sperm morfoloji < 15% normal Anormal fizik muayene bulguları

2.4. KADIN İNFERTİLİTESİ

İnfertil kadının değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene ve temel infertilite faktörlerinin araştırıldığı ilk görüşme ile başlamaktadır.

İnfertilitenin çiftin ortak problemi olduğunun vurgulanması, uzun ve zahmetli olabilecek bu yola çıkmadan, nedenlerin eşlerce daha iyi anlaşılması ve kabullenilmesi için, başlangıç görüşmesinin eşlerin her ikisiyle beraber yapılması önerilmektedir. Değerlendirme esnasında çiftlerin soruları özenle ve sabırla cevaplanmalı, konuyla ilgili ansiyeteleri giderilmeli, yapılacak tetkikler sonucunda elde edilen bilgiler, planlanan tedavi, riskleri ve etkinliği hakkındaki bilgiler sade bir dille eşlerle paylaşılmalıdır.

2.4.1. Kadın İnfertilitesinin Araştırılması

Anamnez

Kadının obstetrik ve jinekolojik hikayesinin tamamını içeren detaylı bir anamnezle genital organlar ve nöroendokrinolojik sisteme ait önemli bilgiler elde edilir.

- Evlilik ve infertilite süresi,
- Aile hikayesi,
- Gebelikler, doğumlar ve ilişkili komplikasyonlar,
- Siklus süresi, düzeni, uzunluğu, amenore varlığı ve eşlik eden pelvik ağrı gibi semptomlar,
- Evlilik ve infertilite süresi, varsa daha önce kullanılan kontrasepsiyon yöntemi,
- Koital sıklık, postkoital duş ve seksüel disfonksiyon, disparoni,
- İnfertilite nedeniyle daha önce kullanılan tanı ve tedavi yöntemleri, sonuçları,
- Daha önce yapılan jinekolojik operasyonlar, endikasyonları, pelvik inflamatuvar hastalıklar veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, uygulanan tedaviler,
- Mevcut tıbbi hastalıklar, diğer organ sistemleriyle ilgili geçirilen operasyonlar,
- Önceki anormal pap smear ve takip eden tedavi,
- Sigara, alkol gibi alışkanlıklar ve diğer bağımlılıkları hakkında bilgi edinilmelidir.

Fizik muayene

İnfertil kadının değerlendirilmesinde pelvik muayenenin yanında tam bir fizik muayenede yapılmalıdır.

- Sekonder seks karakterlerinin varlığı,
- Androjen fazlalığına ait bulgular,
- Tiroid bezi muayenesi, hassasiyet ve nodülerite değerlendirilmeli ve hastalıklara ait bulgular,
- Meme muayenesi yapılmalı, sekresyonlar ve özellikleri, galaktore varlığı araştırılmalıdır.
- Vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır.
- Spekulum muayenesi yapılmalı, serviks ve vajen yapısı anomaliler ve enfeksiyonlar açısından araştırılmalı, daha önce yapılmadıysa pap smear test, servikal kültür, servikal sürüntüden direk yayma, mikoplazma ve klamida kültürleri alınmalıdır.
- Bimanuel muayenede uterin boyut, biçim ve mobilite araştırılmalıdır. Adnekte ve kul-de sakta organ büyümesi, nodülerite ve hassasiyetler varsa not edilmelidir.

Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri

Geleneksel olarak kadında infertilite etyolojisinin araştırılmasında kullanılan testler ;

- Ovulatuvar faktörün değerlendirilmesine yönelik (Bazal vücut ısısı, serum P konsantrasyonu, LH artışının saptanması, endometrial biyopsi, ultrasonografi)
- Uterin, tubal, peritoneal faktörlerin faktörün değerlendirilmesine yönelik (Ultrasonografi, sonohisterografi, histerosalpingografi, histeroskopi, laparoskopi)
- Servikal faktörün değerlendirilmesine yönelik (postkoital test) tetkikler yapılmaktadır.

2.4.2. Kadına Bağlı İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenleri genel başlıklar altında Tablo 2.2’de sunulmuştur.

Tablo 2.2. Kadın bağılı infertilite nedenleri

1.Ovulatuvar Faktör

- Santral defektler
 - Kronik hiperandrojenemik anovulasyon
 - Hiperprolaktinemi (ilaç,tümör,boş sella)
 - Hipotalamik yetmezlik
 - Pituitary yetmezlik
- Periferik defektler
 - Gonadal disgenez
 - Prematür ovarian yetmezlik
 - Ovarian tümör
 - Ovarian rezistans
- Metabolik hastalıklar
 - Tiroid hastalığı
 - Karaciğer hastalığı
 - Böbrek hastalığı
 - Şişmanlık
 - Androjen fazlalığı, adrenal veya neoplastik

2.Pelvik Faktör

- Enfeksiyon
 - Appendisit
 - Pelvik inflamatuvar hastalık
- Endometriozis

3.Servikal Faktör

- Konjenital
 - DES maruziyeti
 - Müllerian kanal anomalileri
- Akkiz
 - Cerreahi tedavi
 - Enfeksiyon

4.Uterin Nedenler

- Yapısal anomaliler
 - DES maruziyeti
 - Reprodüktif sistemin anormal füzyonu
- Myom
- Uterin adezyonlar

5. Açıklanamayan

2.4.2.1. Ovaryan Faktör: Ovulasyon Bozuklukları

İnfertilite incelenmesinde ovulasyonun değerlendirilmesi önemli bir basamaktır. Anovulasyon klinik olarak farklı belirtilerle karşımıza çıkmaktadır. Bu belirtiler amenore, hirsutizm, menstrüel irregülerite ve uzun dönemde metabolizma düzensizlikleridir. Kronik anovulasyonun en önemli bir diğer sonucu infertilitedir.

Kadına bağılı infertilitenin %30-40'ını ovulasyon bozuklukları oluşturmaktadır. Bu bozuklukların tanısı kolay olup, genellikle tedaviye iyi yanıt verirler.

Normal ovulatuar siklusa sahip kadınlarda bazen anovulatuar sikluslar oluşabilir. Bu sebeple anovulasyon tespit edilen vakalarda testler tekrar edilmeli veya başka bir testle konfirme edilmelidir.

Tanıda kullanılan yöntemler direkt ve indirekt testler olarak ikiye gruba ayrılır. Direkt testlerde laparoskopi veya ultrasonografi (USG) ile folikül rüptürü güvenilir şekilde izlenebilir ancak pahalı ve invaziv olmaları nedeniyle bu amaçla sık kullanılmazlar. İndirekt testlerle ise ovulasyona eşlik eden değişikliklerin saptanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla bazal vücut ısısı takibi, midluteal serum P ölçümü, üriner kitlerle luteinizan hormon ölçümü, endometrial biyopsi kullanılabilir. Uygulanacak en etkin yöntem eldeki veriler doğrultusunda belirlenmelidir.

Endokrinolojik değerlendirme

Anormal over fonksiyonu hiptalamo-hipofizer akstaki irregülarite nedeniyle ya da primer over disfonksiyonu nedeniyle olabilmektedir. Anamnez, fizik muayene, nörolojik semptomlar, metabolik rahatsızlıklar, hirsutizm, galaktore, tiroid disfonksiyonu, adrenal ve over kaynaklı androjen seviyeleri araştırılmalıdır. Siklusun 3. günü serum FSH, LH, E₂ seviyelerinin yanında tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin (PRL) ölçümleri yapılmalıdır. Eğer kadında hiperandrojenizm bulguları varsa androjen düzeylerinin tespiti için dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17-OHP ve T'nin dahil olduğu ek testlerde istenmelidir. Polikistik over sendromu varlığında insülin rezistansı ve glukoz intoleransı araştırılmalıdır. Bu testlerin neticesinde anovulasyonun en sık sebepleri ortaya konabilir.

2.4.2.1.1. Ovulasyonun Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

Ovulasyon olup olmadığının saptanmasında pratikte çeşitli yöntemler kullanılabilir.

1) Menstrüel öykü: Menstrüel öykü tek başına ovulasyonun olup olmadığını tanısını koymada yeterli olabilir. Üreme çağındaki kadınlarda normal menstrüel siklus uzunluğu 25 ile 35 gün arasında değişmekle birlikte, genellikle 27-31 gündür. Süre, düzen, miktar açısından sabit mens gören ve premenstrüel – menstrüel semptomları (mittelschmerz-ovulasyon ağrısı, baş ağrısı, göğüslerde dolgunluk, şişkinlik) olan kadınların normal ovulasyonu olduğu düşünülür. Anovulatuar kadınlarda ise düzensiz

uterin kanama, oligomenore veya amenore hikayesi mevcuttur ve ovulasyonun varlığını araştırmak için daha fazla değerlendirme gerekmemektedir.

2) Bazal vücut ısısı takibi: Ovulasyonun saptanmasında en basit ve ucuz yöntem, ovulasyondan sonra oluşan CL tarafından salgılanan P'nin hipotalamusta termoregülatör merkeze termojenik etkileriyle ortaya çıkan bazal vücut ısısı (BVI) değişikliklerinin saptanmasıdır (81). BVI dinlenme halindeki vücut ısısıdır ve çoğu kez 36,7 C'nin altındadır. Foliküler faz BVI'sı genellikle düşük düzeyde seyrederken luteal fazda vücut ısısında 0,2-0,3 C'lik hafif artış olur ve tekrar düşerek mens dönemindeki bazal seviyesine iner. Üç aylık süre içinde hastanın her sabah vücut ısısını kaydetmesiyle elde edilen çizelgenin incelenmesiyle ovulasyon durumu saptanabilir. BVI'daki bifazik termojenik değişiklik, P'nin düzeyinin 5 ng/dl'nin üzerine çıktığı, siklus ortası LH artışından 1-5 gün sonra ve ovulasyondan 4 gün sonraya kadar ki dönemde olmaktadır (82). Ovulasyonun saptanmasını sağlayan testlere göre düşük maliyetli olmasının yanında zamanla stres faktörü haline gelebilen bu yöntem günümüzde yerini daha gerçekçi ve hızlı sonuçlanan testlere bırakmakla beraber daha masraflı ve komplike testler istemeyen çiftlerde uygun olabilir.

3) Midluteal serum progesteron ölçümü: Ovulasyonun saptanmasını sağlayan bir diğer indirekt test olan serum P ölçümü, basit, gerçekçi, minimal invaziv, kullanılabilir ve pahalı olmayan bir yöntemdir (83). Ovulasyonla beraber CL'nin granuloza hücrelerinden P salgılanır. Düzeyler genellikle foliküler fazda 1 ng/ml'nin altında, LH artışından 12 saat önce hafif artış olmakta (1-2 ng/ml) ve ovulasyondan 7-8 gün sonra en yüksek düzeye ulaşmakta, daha sonra da mens öncesi günlerde düşüş olmaktadır. Genel olarak 3 ng/ml' nin üzerindeki düzeyler ovulasyonun oluştuğunun objektif kanıtıdır (83).

Ovulasyon zamanı için serum P ölçümü yapılacak ise en uygun zaman siklus uzunluğuna göre ayarlanmalıdır. Kadınlarda siklus uzunluğu farklı olmakla beraber ovulasyonun 14.gün olduğu normal 28 günlük siklularda, ovulasyondan 1 hafta sonra ve menstürasyondan bir hafta önceki 21.gün, ölçümün önerildiği midluteal döneme denk gelmektedir. Unutulmaması gereken diğer bir konu ovulatuar faktör araştırmasında tek bir P ölçümünün yeterli olmayabileceğini ve serum P düzeyinin tam olarak endometrium cevabını göstermeyeceğidir (84).

4) Luteinizan hormon ölçümü: LH yükselmesinin "ovulasyon belirleyici kitler" veya 'LH kitleri' olarak bilinen ürünlerle idrarda, siklus ortasında ortaya konması ovulasyonun saptanmasında kullanılan iyi bir yöntemdir (85). Ovulasyon, LH

yükselmeye başladıktan 34-36 saat veya LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. LH artışı, ovulasyonun olduğunu gösteren en güvenilir bulgudur ve tipik olarak 48-50 saat sürmektedir. Genellikle ovulasyon, idrar LH atılımından 14-26 saat sonra ve hemen daima 48 saat içinde olmaktadır (86). Sonuç olarak, fertilitenin en yüksek olduğu cinsel ilişki ve inseminasyon için en uygun zaman, testin ilk kez pozitif saptandığı gün ve takip eden 2 gündür (86).

Ovulasyon belirleyici kitlerin diğer yöntemlere en önemli avantajı, ovulasyonun ne zaman olduğunu saptamadaki doğruluğu, güvenilirliği ve kullanımının kolay olmasıdır. Metodun masraflı ve kullanımının sıkıcı olması dezavantajlarındandır.

5) Ultrasonografik monitörizasyon: Overlerin transvaginal USG ile değerlendirilerek, dominant folikülün ovulasyon sonrası karakteristik değişikliklerinin saptanması ovulasyonun olduğunu göstergesidir (87). Ovulasyon, gelişen folikülün yapısında kollaps, dairesel düzgün sınırlı görüntünün kaybı, içerisinde internal ekoların görülmesi ve kul-de-sakta sıvı görülmesi ile karakterizedir. CL, USG’de düzensiz şekilli, kalın duvarlı, internal ekoları olan stellat görünümündedir. Bazı durumlarda folikül boyutlarında küçülme olmaz, folikül rüptüre olmaz ve LH artışıdan sonra kist olarak persiste eder. Bu durum persiste rüptüre olmamış folikül (LUF) olarak tanımlanır. Granulosa hücreleri luteinize olduğu için P seviyeleri normal, luteal faz süresi kısa yada normaldir. Anovulasyonun bir formu olan LUF, düzenli menstrasyonu olan kadınların %10’unda görülebilir ve infertil kadınlarda yüksek oranda bildirilmektedir (88). Bu durum seri USG ile tespit edilir. USG ile ovulasyonun değerlendirilmesi ekipman gerektiren pahalı bir yöntemdir ve diğer metotlarla ovulasyonun varlığı güvenilir olarak saptanamayan veya LUF şüphesi durumlarında kullanılır.

6) Endometrial biyopsi: P’nin endometrium üzerindeki etkilerinin saptanmasıyla ovulasyonun teyidini sağlayan indirekt metotlardan biri de endometrial biyopsidir. Ovulasyonla oluşan CL’nin sentezlediği P’nin etkisiyle, endometrium proliferatif fazdan sekretuar faza girer. Midluteal dönemde yapılan endometrial biyopsinin histopatolojik incelenmesinde sekretuar endometriumun görülmesi ovulasyonun olduğunu gösterir. Ancak testin pahalı ve diğer yöntemlere göre invaziv olması, endikasyonlarının spesifik ve sınırlı kalmasına neden olmuştur. Günümüzde en sık luteal faz yetersizliğinin tanısının konulmasında kullanılmaktadır.

2.4.2.1.2. Over Rezerv Testleri

Bir kadın hayatı boyunca en yüksek sayıdaki oosite (6-7 milyon) intra uterin yaşamın 20.gestasyonel haftasında sahiptir. Ancak bu oositler yaşam boyu atreziye uğrayarak giderek azalır ve sadece %0,01'den azı ovule olma şansına sahip olur (89). Ovaryan stimülasyona overin verdiği cevap, temelde atreziden kurtulan primordial folikül havuzunun büyüklüğü ve kalitesi anlamındaki over rezervine bağlıdır. Over rezerv testleri bu cevabı öngörerek yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısının esas belirleyicisidir (90, 91).

Klinikte en sık 35 yaşın üzerinde, yaştan bağımsız nedeni açıklanamamış infertilite, erken menopoza aile hikayesi, daha önce geçirilmiş over cerrahisi, sigara kullanımı, eksojen gonadotropin stimülasyonuna kötü yanıtı olan yüksek riskli kadınlarda uygulanmaktadır.

Over rezervini belirlemek için endokrin, dinamik endokrin ve ultrasonografik testler kullanılmaktadır.

1) Bazal FSH ve E₂ : En sık kullanılan over rezerv testi, siklusun 2. ve 4. günleri FSH ve E₂ ölçümüdür. FSH'ın erken proliferatif dönemdeki seviyesiyle over cevabı arasında korelasyon bulunmaktadır. Siklusun 3.gün FSH değerinin 10 IU/l ve üzerinde olduğu olgularda overin indüksiyon veya kontrollü ovaryan hiperstimülasyona verdiği cevabın zayıf, inseminasyon ve YÜT uygulamalarında gebelik şansının düşüktür.

E₂ değerleri FSH'dan daha belirleyici değildir ancak birlikte değerlendirildikleri takdirde anlamlı sonuçlar elde edilir. FSH değerinin 10 mIU/ml ve E₂ değerinin 80 pg/ml'nin üzerinde olması over rezervinin azalmış olduğunu göstermektedir. Siklusun erken dönemlerinde yüksek E₂ düzeyi negatif feed back mekanizmalarıyla FSH'ın normalden düşük çıkmasına sebep olabilir. Önceki siklustan kalan persiste kistik bir yapı E₂'in yüksek çıkmasına sebep olabilir. FSH ve E₂ değerlerinde siklustan siklusa farklılıklar olabilir ancak FSH değerindeki tek bir yükselme bile azalmış over rezervi konusunda uyarıcı olmalıdır (92).

Tablo 2.3. Siklusun 3.günü FSH ve E₂ değerlerinin over rezervi ile ilişkisi (89).

3. Gün hormon seviyelerinin over rezervi ile ilişkisi

Folikül stimulan hormon (mIU/ml)	Östradiol seviyesi (pg/ml)	Over rezervi
>10	<70	azalmış
>10	>70	azalmış
2-10	>70	azalmış
2-10	<70	normal

2) İnhibin B: İnhibin B, overlerde küçük preovulatar foliküllerin granuloza hücrelerinden salgılanmakta ve FSH salınımını inhibe etmektedir. Değerleri luteofoliküler geçiş döneminde yükselmeye başlamakta ve foliküler dönemin ortalarında maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Bu nedenle inhibin B'nin siklusta gelişmekte olan folikül havuzu tarafından salgılandığı ve bu foliküllerin sayı ve kalitesini yansıttığı düşünülmektedir. İlerleyen yaş ve azalan over rezerviyle inhibin B seviyeleri azalmaktadır. İnhibin B düzeyi 45 pg/ml'nin altına olması azalmış over rezervi konusunda uyarıcıdır.

3) Anti müllerian hormon (AMH): AMH, inhibin ve aktivin gibi glikoproteinlerin dahil olduğu 'Transforming Growth Faktor-B' ailesindendir. Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısındadır, doku büyümesi ve farklılaşmasında etkilidirler. AMH, kadında overde preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salgılanır ve bu foliküllerin FSH'a duyarlılıklarını azaltır (93). Puberta sonrası, menstrüel siklus başladığında sirkülasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopoza tespit edilemez .

AMH over rezervinde yaşlanmaya bağlı değişiklikleri en erken belirleyicisidir. Ve over rezervini öngörmeye en hassas test olan antral folikül sayısı ile aralarında güçlü bir korelasyon bulunur (93). Diğer endokrin over rezerv testlerinden farklı olarak siklus arası değişiklik azdır ve menstrüel siklus süresince rölatif olarak sabit bir salınım söz konusudur (94).

4) Klomifen sitrat testi : Klomifen sitrat testi, siklusun endokrin dinamiklerini gösteren sensitif ve provakatif bir testtir. Bu test için siklus 3. günü FSH ve E₂

değerleri kaydedilir, ardından siklusun 5-9. günlerinde 100 mg/gün klomifen sitrat uygulanır ve sonra 10. gün FSH değerine bakılır.

Over rezervi azaldığında daha az E_2 ve inhibin B salgılanacaktır bu da FSH üzerindeki negatif feed back azalması anlamına gelir. Onuncu günde bakılan FSH değerinin bazal değere göre artmış olması azalmış over rezervini gösterir. Daha önemlisi 3. gün FSH düzeyi normal olan kadınlarda yüksek 10. gün düzeyleri bulunması halinde prognoz yüksek bazal değerleri olan kadınlar kadar kötü olacaktır.

5) Ekzojen FSH over rezerv testi: Siklusun 3. günü tek doz 300 IU FSH'ın IM uygulanmasının ardından 24 saat sonra E_2 ve FSH değerlerine bakılır. İyi cevap olarak değerlendirmek için $E_2 > 30$ pg/ml ve $FSH < 11$ mIU/ml olmalıdır.

Uygulanması zor ve pahalı bir test olmasının yanında diğer testlere üstünlüğü olmadığı için klinik uygulamada yeri yoktur.

6) GnRH analoğu stimülasyon testi: GnRH analoğu uygulanmasının ardından 4-6. günlerde FSH, LH ve bunlara bağlı olarak E_2 değerinde artış olur. Siklusun 2. günü 1 mg leuprolide asetat SC uygulanarak 3. gün E_2 düzeyine bakılır. Uygulama sonrası E_2 değerlerinin karşılaştırılması ile over rezervinin değerlendirilir ancak uygulanması zor ve pahalı bir test olmasının yanında diğer testlere üstünlüğü olmadığı için klinik uygulamada yeri yoktur.

7) Antral folikül sayısı (AFS): Erken foliküler fazda yapılan transvaginal USG incelemesiyle hesaplanan AFS'nin, overin istirahat halindeki folikül havuzunu temsil edeceği ve ovaryan stimülasyona verilecek cevabı öngörülebileceği gösterilmiştir (95). Yapılan çalışmalarda AFS artıkça over rezervinin de arttığı ve overlerin gonodotropinlerle yapılan indüksiyona iyi cevap verdiği (96) ve over cevabını öngörmede yaştan ve 3. gün serum FSH seviyesinden daha anlamlı olduğunu göstermiştir (97, 98). Buna rağmen AFS gebelik şansını, gebelik kaybını ve canlı doğum oranını öngörmede yetersizdir (99).

2.4.2.2. Tubal Faktör

Tubo-peritoneal faktörler (enfeksiyona bağlı tubal hasar, tubal obstrüksiyon ve pelvik adhezyonlar) en sık görülen infertilite nedenlerindendir ve infertil çiftlerin yaklaşık %35'inde görülmektedir. Geçirilmiş ektopik gebelik, rüptüre appendiks, enfeksiyon, pelvik cerrahi ve endometriozis tubal hastalıklardan sorumlu tutulsa da vakaların büyük kısmında herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır (100).

Tubal hasarın en önemli nedeni olan pelvik inflamatuvar hastalıklarda (PID) major etkenler Chlamidya trachomatis, Neisseria gonore veya her ikisidir. PID'li kadınlarda yapılan prevalansa yönelik çalışmalarda, PID vakalarının yarısından fazlasında Chlamidya trachomatis etken olarak bulunmuştur (101).

Histerosalpingografi (HSG): Tubal patoloji değerlendirmede en sık kullanılan geleneksel ve standart testtir. HSG, erken foliküler fazda menstrüel kanamanın kesilmesinin ardından, siklusun 7-10. günleri arasında floroskopik kontrol altında verilen radyoopak maddenin transservikal, transuterin ve transtubal geçişinin gözlenmesiyle yapılır. İşlem esnasında iyonize radyasyon ve iyonize kontrast madde kullanılır. Kontrast madde yağda eriyen yada suda eriyen tipte olabilir. İşlem hasta için ağrılı ve stres vericidir bu nedenle işlemden 30-60 dakika önce nonstereoid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılarak işlemden duyulan rahatsızlık azaltılabilir (100).

Komplikasyonlar nadir görülmesine rağmen, komplikasyon oluşan vakalarda tablo ağır seyredebilir. Enfeksiyon riski %1-4 oranında bildirilmekle beraber distal tubal oklüzyon varlığında %10'a kadar yükselir (102, 103). İşlem sonrası profilaktik antibiyotik (metronidazol, doksisiklin) kullanımı enfeksiyonları önleyebilir. Özellikle distal tubal oklüzyon, hidrosalpenks, cinsel yolla bulaşan hastalık veya pelvik enfeksiyon varlığında antibiyotik kullanımı dikkate alınmalıdır.

HSG uterin kavite ve tubal lümen hakkında verdiği tanısal faydalarının yanında terapötik faydaları da bulunmaktadır. Normal HSG'li kadınların yaklaşık %30'unun işlemi takiben 6 ay içinde gebe kaldığı gösterilmiştir (104, 105). Gebeliğe olan bu etki başlangıçta sadece yağda eriyen kontrast maddenin karakteristiği olarak düşünülürken yağda eriyen ve suda eriyen maddenin gebeliğe etkisini karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmada her iki ajan arasında HSG sonrası 6 ay içindeki gebelik oranlarında fark bulunmamıştır (105).

Tubal patolojiyi değerlendirmede altın standart yöntemini araştırmak amacıyla yapılan bir metaanalizde HSG sonuçları diagnostik laparoskopiyle karşılaştırılmıştır. İnfertil popülasyonda yapılan bu araştırmada HSG'nin tubal patoloji değerlendirmede tanısal sensitivitesi %65, spesifitesi %83 olarak gösterilmiştir (106). HSG'de tubal patolojiden şüphelenilen hastalara konfirmasyon amacıyla yapılan laparoskopi sonrası %62 hastada tubal geçişin izlendiği gösterilmiştir. Buna rağmen HSG'de tubal geçişin izlendiği hastalarda laparoskopi sonrası %6 hastada tubal tıkanıklık olduğu gösterilmiştir (106, 107).

Laparoskopi (L/S): Tubo-peritoneal hastalıkların ve genital sistem anomalilerinin tanısında altın standarttır (108). L/S pahalı ve invaziv bir test olmasına rağmen seçili endikasyonlarda yeri tartışılmazdır. HSG ile karşılaştırıldığında pelvik- peritubal adhezyonlar, endometriozis ve tubal patolojiyi değerlendirmede önemli bilgiler vermektedir. Aynı seansta tubal patoloji tedavisine de fırsat sunar. HSG'nin tubal açıklık konusunda yanlış pozitif sonuçlarını önlemek için uygulanan kromotubasyon işleminde, metilen mavisi yada indigo carmen solüsyonları kullanılarak ile tubal patoloji ve tubal obstrüksiyon daha net değerlendirilir ve bu yöntem infertilite değerlendirmesinde referans test olarak kullanılır. L/S genellikle semptomatik endometriozisli ve özellikle IVF'in uygun bir alternatif olmadığı, HSG'de tedaviye uygun tubal hastalık şüphesi olan olgularda endikedir (100).

Histeroskopi: Genellikle L/S ile eş zamanlı olarak yapılır. Uterin kavite lezyonlarının tanısında son derece faydalıdır.

Histerosalpingokontrastsonografi (HyCoSy): Tubal patolojiyi değerlendirmede diğer yöntemlere alternatif olarak kullanılan HyCoSy uterin kaviteden geçerek fallop tüplerine yönlendirilen kontrast maddenin kullanıldığı ultrasonografik bir tekniktir. Ucuz, basit, hızlı ve iyi tolere edilebilen bu yöntemde tubal yapı ultrasonografi ile görünür hale gelir. Yöntem çeşitli araştırma grupları tarafından hem L/S hem de HSG ile karşılaştırılmıştır. HSG ile yapılan karşılaştırmada tubal patoloji ve uterin kaviteyle ilgili benzer bilgiler verdiği gösterilmiştir (109, 110, 111).

Chlamidya antikor testleri: İnfertil kadınların değerlendirilmesinde chlamidya antikor testlerinin rolü henüz tanımlanmamıştır. Bu test erken ve ayrıntılı inceleme gerektiren kadınların seçilmesinde pretest olarak kullanılabilir (112) ve başka yöntemlerle tahmin edilemeyen tubal faktör olasılığını düşünülmesine yardımcı olacaktır. Her ne kadar tüm infertil kadınlarda chlamidya antikor testi sonucuna göre L/S uygulanması uygun değilse de (113) agresif ve maliyeti yüksek bir tedaviye başlamadan önce nedeni açıklanamamış infertil vakalarda tanı konulmamış tubal faktör hakkında bilgi verebilir. Ancak testin klinikte kullanılabilirliğine ilişkin daha fazla araştırma gerekmektedir.

2.4.2.3. Uterin Faktör

Fertiliteyi olumsuz etkileyen uterin anormallikler, konjenital malformasyonlar, leiomyomlar ve intrauterin adezyonlardır. Endometrial polipler de bildirilmiştir fakat

reprodüktif önemi net olarak belirtilmemiştir. İnfertilitenin değerlendirilmesinde tek fonksiyonel uterin anormallik kronik endometrittir.

HSG'de anormal kavite görüntüsü, tekrarlayan düşük öyküsü ve anormal kanaması olan kadınlarda uterin kavitenin daha ileri tetkiklerle araştırılması gerekmektedir. En sık saptanan uterin patoloji fibroidlerdir ve 35 yaşını doldurmuş kadınların yaklaşık %15-20'sinde görülmektedir. Vakaların çoğunda semptom vermezler ve fertilitiyi etkilemezler. Fertilité üzerine en büyük etkiyi submukozal yerleşimli myomlar yapar. Yıllar içinde fibrinoidlere yaklaşım dramatik olarak değişmiştir. Geçmişte 2 cm ve üstü asemptomatik fibroidler çıkarılmaktayken fibroidlerin fertilité ve gebelikle ilişkili komplikasyonlardaki rolünü ve yönetimini araştıran tartışmalarla yaklaşım değişmiştir (114, 115). Fibroidlerin cerrahi işlemlerle çıkarılmasını gerektiren spesifik durumlar; HSG'de kavitede distorsiyon olması, kavitenin içerisine doğru uzanması, boyutların ≥ 5 cm olması ve menoraji ile birlikte saptanmasıdır.

Uterin faktörün değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri HSG, transvaginal USG, sonohisterografi ve histeroskopidir. HSG kavitenin boyutunu ve biçiminin değerlendirilmesinde iyi bir muayene yöntemidir ancak bir miktar sınırlı kalabilir. Uterusun gelişimsel anomalilerinin (uterin septum ile bicornuat uterusu ayırmada tek başına güvenilir olmamakla beraber) ve kazanılmış anomalilerin çoğunda yeterli görüntü sağlar (116). Klinisyen HSG'de kavite anormalliklerinden şüphelendiğinde sonohisterografi, diagnostik histeroskopi ya da diğer tanısal metotlardan olan manyetik rezonans ile ileri araştırma yapmalıdır.

2.4.2.4. Servikal Faktör

Serviks ve servikal mukus üreme sürecinde önemli bir role sahiptir. Servikal mukus, sperm için rezervuar görevi yapar, vajina ve ejakulattan spermleri yakalayarak seminal proteinleri ayırır, anormal morfoloji ve motilitedeki spermleri filtre eder (117). İnfertil çiftlerin % 5'den azında infertiliteye neden olan servikal faktör bulunmaktadır. Servikal anatomiye bozarak mukus kalitesini etkisi olan cerrahi işlem uygulanan (LEEP veya ablatif cerrahi) kadınlarda bu risk daha fazladır.

Sims-Hühner testi olarak da bilinen postkoital test, infertilitede servikal mukusun reseptivitesini ve spermin yeterliliğini belirleyen geleneksel bir metottur. Fakat 24 aylık, randomize yapılan bir çalışmada, anormal ve normal postkoital test sonucu olan çiftler takip edilmiş ve gebelik oranlarında iki grup arasında fark bulunmadığı

gösterilmiştir (118). Yayınlanmış diğer bildirilerde de postkoital testin güvenilir olmadığı teyit edilmiştir. Bu nedenle postkoital test infertil çiftin rutin değerlendirilmesinde artık kullanılmamaktadır (119) ancak mukus üretimini bozan destrüktif prosedür uygulanmış seçili vakalarda test endike olabilir.

2.4.2.5. Açıklanamayan İnfertilite

Nedeni açıklanamayan infertilite tanısı, infertilite araştırmasındaki tüm faktörlerin değerlendirilip sonuçların normal çıkması sonrası konulmaktadır. İnsidansı, infertil popülasyonda tanı kriterlerine bağlı olarak %10-30 arasında değişmektedir (120).

Tanı normal semen analizi, ovulasyonun objektif kanıtları, normal uterin kavite ve patent tüplerin gösterilmesiyle konulur. Normal reproduktif etkinlik dağılımının alt sınırını veya standart değerlendirme metotlarıyla tanısı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon anormallikleri, fertilizasyon, implantasyon veya pre-embriyo gelişim bozukluklarını içermektedir. Hafif ve orta derecede endometriozis nedeni açıklanamayan infertilitede etken olabilmektedir.

Tedavi edilmemiş olanlarda siklus başına gebelik oranı %2-4 kadardır (121). Tedaviler ampiriktir ve belirli zamanda karşılaşılan sperm ve yumurta sayısını artırarak siklus fekundabilitesinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır (122). Önerilen tedavi yöntemleri ovaryan stimulasyon, intrauterin inseminasyon (IUI) ve süperovulasyonla birlikte YÜT'dür.

2.5. ERKEK İNFERTİLİTESİ

Erkek infertilitesine sebep olan nedenlerin ortaya konması ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) yardımıyla üreme tekniklerinde başarı ile uygulanması erkek infertilitesinde devrim yaratmıştır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada, infertil çiftlerinin % 30-40'ında sadece erkek faktörü infertilite nedeni olarak karşımıza çıktığı gösterilmiştir (123).

Klinik araştırmaya, bir yılı aşkın süredir korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi durumunda başlanır. Ancak erkekte bilateral kriptorşidizm öyküsü gibi erkek infertilitesi için risk faktörü varsa veya erkeğin fertilite potansiyeli konusunda şüphe varsa bir yılın dolması beklenmez (124).

Erkek infertilitesinin başlıca etyolojik faktörleri aşağıdaki tablo 2.4 'de ayrıntılı olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.4. Erkek infertilitesinin başlıca nedenleri (125).

Pretestiküler	Testiküler
Endokrin Hipogonadotroik hipogonadizm	Genetik Klienfelter sendromu Y kromozom delesyonları İmmotil silia sendromu
Koital nedenler Erektile disfonksiyon Psikoseksüel Endokrin, nöral, vasküler	Konjenital Kriptorşidizm
Ejeksiyonun olmaması Psikoseksüel, ilaçla ilgili, nöral Genitoüriner cerrahi sonrası	Enfektif (Orşit) Antispermatojenik ajanlar Isı, kemoterapi, İlaç, radyasyon
Posttestiküler	Vasküler Varikosel Torsiyon
Obstrüktif Epididimal Konjenital Enfektif	İmmünolojik İdiyopatik
Vazal Genetik: kistik fibrozis Edinsel: vazektomi	
Epididimal ortam bozuklukları Aksesuar bezlerin enfeksiyonu	
İmmünolojik İdiyopatik, postvazektomi	

Etyolojik faktörün aydınlatılması için infertil çiftin değerlendirilmesi sırasında erkek sistematik bir şekilde incelenmelidir. İlk değerlendirme anamnez, fizik muayene ve semenin laboratuvarında incelenmesini kapsar.

Anamnezde infertilite öyküsü, seksüel öykü, çocukluk ve gelişimde geçirilen hastalıklar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, kullanılan ilaçlar, cerrahi öykü, travmalar, alışkanlıklar, ısı gibi gonodol toksinlere maruz kalma, aile öyküsü özenle sorgulanmalıdır. Fizik muayene ve ürogenital muayene sonrası yapılacak ilk ve temel tetkik semen analizidir.

Semen analizi, yeterliliğin minimal standartları hakkında ipuçları verirken, kişinin fertil yada infertil olduğunun direkt ölçütü değildir. Buna rağmen etyolojiye yönelik önemli bilgiler verir. Fertilite potansiyeline tek bir sperm analizi ile karar verilmemelidir, çünkü spermatogenez 70 günlük bir süreç içinde olmaktadır. Bu süre epididimisteki sperm matürasyonu ve transportu için gereken 12-21 günlük süreyi de kapsamaktadır. Yakın geçmişte olan ateşli bir hastalık semen kalitesinde 3 aya kadar

süren bozukluğa neden olabilir. İnfertil çiftlerin araştırmasında 2-3 ay aralıklı en az iki sperm örneği mutlaka alınmalıdır. İlk yapılan semen analizi normal ise test tekrarlanmayabilir.

Klasik semen analizi sırasında incelenecek ejakulat 2 ila 5 günlük cinsel perhiz sonrasında olmalıdır. Elde edilen semen 2 saat içinde incelenmelidir. Ejakulatın, makroskopik muayenesinde görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve pH'sı değerlendirilir. Semen analizinin en önemli kısmını mikroskopik inceleme oluşturur. Mikroskopik incelemede bakılan sperm sayısı, hareketliliği ve özellikle morfolojisi erkeğin fertil yada subfertil olarak tanımlanması için en önemli standart kriterlerdir (126, 127). Bir çok merkez sperm analizini Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği tablo 2.5' deki kriterlere göre değerlendirmektedir (128, 124).

Semen analizinde özellikle morfoloji YüT'ün gelişmesiyle giderek önem kazanan bir konu haline gelmiştir. Sperm morfolojisi için geçerli DSÖ kriterleri Kruger'in (Tygerberg) strict kriterlerine yakındır (129, 130). DSÖ % 30'un altındaki morfolojik değerleri teratozoospermi olarak tanımlar (131). Kruger kriterlerinde ise borderline formlarında anormal olarak değerlendirilmesi sadece tamamen morfolojik olarak kusursuz olanların normal kabul edilmesinden dolayı bu sınır % 14'tür (128).

Spermin Kruger strict kriterlerine göre değerlendirilmesinin en önemli avantajı morfolojik olarak normal değerlendirilen sperm oranı ile in vitro fertilizasyon (IVF) başarısı arasında korelasyon bulunmasıdır.

Tablo 2.5. Semen analizi: Referans değerler (128, 124).

Volüm	: > 2 ml.
PH	: 7,2 – 8,0
Sperm konsantrasyonu	: > 20 milyon spermatozoa/ml.
Total sperm sayısı	: > 40 milyon spermatozoa
Hareketlilik	: % 50(a+b:ileri hareketli) % 25(a:ileri hızlı hareketli)
Likefaksiyon	: 15 dk
Viskozite	: < 2 cm
Morfoloji	: > %30 (DSÖ-1992) > %14 Normal (Kruger strict kriterleri, DSÖ, 1999)
Vitalite	: > %75 canlı
Beyaz Küre	: < 1 milyon /ml

Kruger'e göre sperm morfolojisi %4'den az, %4-14 arası ve %14'den fazla olarak sınıflandırıldığında, normal morfolojinin %4 'ten az olduğu durumlarda oosit başına fertilizasyon oranı %7,6 iken %4-14 arasında normal morfolojisi olan örneklerde fertilizasyon oranı %63,9'a ulaşmaktadır (129). Semen analizinde anormalliğin birden fazla yapılan testlerde devam etmesi halinde erkek infertilitesi akla gelmeli, ek klinik ve laboratuvar testleri gerekmektedir.

Hormonal inceleme erkek infertilitesini tam olarak anlayabilmek için önemlidir. Anormal semen analizli, özellikle sperm konsantrasyonu 1 milyon/ml'in altında ise, seksüel işlevde bozulma gibi androjen eksikliği veya spesifik bir endokrinopatiji düşündürecek diğer klinik bulguların varlığında erkeklerde FSH, LH, PRL ve T ölçümleri ile primer ve sekonder hipogonadizmin ayırıcı tanısı yapılır (123).

Genetik anomaliler sperm üretimini ve taşınmasını etkileyerek infertiliteye yol açabilir. İnfertil erkeklerin %2'sinde kromozomal anomali mevcuttur. Erkek infertilitesiyle ilişkili en sık görülen üç genetik faktör vas deferenslerin konjenital yokluğuyla bağlantılı kistik fibrozis gen mutasyonu, testiküler fonksiyonlarda bozulmaya yol açan Klinefelter sendromu gibi kromozomal anomaliler, izole spermatojenik bozulma ile bağlantılı Y kromozomu mikrodelsiyonlarıdır (132). Karyotiplerde kromozomal anomali sıklığı sperm sayısı ile ters orantılıdır. Kromozomal anomali, normospermide %1'den az, oligospermide %5, azospermik olan hastalarda ise oran %10-15' lere kadar çıkar (133, 134).

İleri tetkik amaçlı immünolojik testlerden antisperm antikorlarının değerlendirilmesi, sperm servikal mukus etkileşimi, bioassaylerde kreatin kinaz değerlendirmesi, akrozomal enzim aktivitesi tayini, fonksiyon testlerinden hipoosmotik şişme testi, sperm penetrasyon testi, hemizona testi yapılabilir.

2.6. OVULASYON İNDÜKSİYONU

İnfertil ve kronik anovulasyonlu hastaların tedavisinde başlıca amaç tek folikül seçimini takiben monoovulasyonun sağlanması yani fizyolojinin restorasyonudur. (ESHRE Capri Workshop Group, 2003). Ovulasyon indüksiyonu (OI) olarak tanımlanan bu tedavi yönteminin haricinde IUI ya da IVF öncesi ovaryan hiperstimülasyon için kullanılan alternatif protokollerde bulunmaktadır. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonda amaçlanan bir folikül yerine birden fazla folikül gelişmesidir dolayısıyla istenen fizyolojik olmayan bir durumdur.

Anovulasyon infertil çiftlerde diğer nedenlere göre daha sık gösterilen (yaklaşık %20'sinde) ve gebeliği engelleyen önemli faktörlerden biridir (135). Anovulasyon sınıflaması menstrüel düzensizliklere (oligo-amenore) ve laboratuvar bulgularına dayandırılır . Hiperprolaktinemisi olanlar dışında anovulatuvar infertil kadınlar DSÖ'nün kararına göre üç ana gruba ayrılırlar:

DSÖ Grup I: Hipogonadotropik hipogonadizm olan endojen östrojen aktivitesi olmayan primer veya sekonder amenore ile başvuran anovulatuvar kadınlardır. FSH düşük, östrojen düşük, amenoreik hastalardır. Hipotalamo-pitüiter yetmezlik bulunur, tedavi için FSH ve LH aktivitesi içeren bir gonadotropine ihtiyaç duyarlar.

DSÖ Grup II: Gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen östrojen aktivitesi bulunan anovulatuvar kadınlar. Bu gruptaki hastaların çoğu polikistik over sendromu (PCOS) hastasıdır. Hipotalamo-pitüiter disfonksiyon bulunur. Endojen östrojen üretimi vardır, FSH düzeyi normal-düşük sınırlardadır, amenore yada oligomenore izlenir, menstrüel bozuklukları vardır, siklusları anovulatuvar, luteal faz yetmezliği izlenir, prolaktin düzeyleri normaldir. Bu olguların tedavisinde klomifen sitrat, metformin, letrozol, laparoskopik ovaryan drilling ve gonadotropinler başarıyla kullanılabilir.

DSÖ Grup III: Ovaryen yetmezlik söz konusudur. FSH yüksek, E2 düşük, progesteron çekilme testi negatiftir. Bu gruptaki hastalar hipergonadotropik hipogonadal özellik taşırlar. Her çeşit ovaryen yetmezlik, disgenezi ve rezistans bu gruba girer. Bu olgulara oosit ya da embrio donasyon siklusları uygulanmalıdır.

Vücut kitle indeksinin (VKI) ovulasyon fonksiyonları üzerine ciddi etkileri olabilir. Grup II hastaların %50'ye yakını obezdir (VKI> 25 m/kg²). Ancak kilo kaybıyla bu etkiler geri dönüşümlüdür, bu nedenle tedavi öncesi hastalara mutlaka kilo verilmesi önerilmelidir (136).

Ol'ya başlanmadan önce infertiliteye neden olan faktörü saptamak için gereken değerlendirilme yapılmalıdır. Eğer anovulasyon tespit edilirse nedeni araştırılmalı, hormonal tetkikler yapılmalıdır. Ol kararı alındıktan sonra alternatif ajanlar içinden yapılacak seçimde ucuzdan pahalıya, kolaydan komplikeye doğru bir sıra takip edilmelidir ve tedavi rejimi hastanın özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. İndüklenen sikluslarda başarının sağlanıp, komplikasyonların önlenmesi için monitörizasyon yapılmalı ve kontrendikasyon yoksa tedavi ardışık sikluslarda verilmelidir. Bu yolla fertilizasyon ve canlı gebelik şansının arttığı gösterilmiştir (137).

2.6.1. Kломifen Sitrat ile Ovulasyon indüksiyonu

Anti östrojen grubundaki kломifen sitrat (CC) ovulasyon indüksiyonu amacıyla 1960 yılından beri normogonadotropik anovulasyonda ilk seçenek olarak kullanılmakta olan etkili, ucuz, güvenli ve kullanımı kolay nonsteroidal bir ilaçtır.

Farmakoloji

Tamoksifen ve dietilstilbestrol ile kimyasal benzerliği olan nonsteroidal trifenil etilen derivativesidir. Farmakolojik olarak cis ve trans formları mevcuttur. Enklomifen (asıl cis-kломifen olarak bilinir) ve zuklomifen (asıl olarak trans-kломifen olarak bilinir) olmak üzere iki izomerin karışımından oluşmaktadır . Ol'de kullanılan preparatlarda %38 zuklomifen, %62 enklomifen bulunmaktadır. Asıl ovulasyonu uyarıcı izomer enklomifen'dir oysa ilacın uzun etkili olmasını sağlayan izomer zuklomifen'dir. Enklomifenin yarı ömrü kısadır ve serum konsantrasyonu tedaviden sonra hızlıca yükselir ve düşer. Zuklomifen daha yavaş temizlenir, tek dozdan 1 ay sonra bile dolaşımda tespit edilebilir (138).

CC, güçlü antiöstrojenik ve zayıf östrojenik etkili, östrojenin non selektif, kompetatif antagonistidir. Östrojene olan yapısal benzerliği sebebiyle hipotalamusta arcuat nukleusta bulunan östrojen reseptörlerine uzun süre bağlanarak normal ovarian-hipotalamik feed back yolunu bozar ve hipotalamo hipofizer aks endojen östrojen düzeyine duyarsız kalır. Reseptör kapasitesi azaldığından ve gerçek östrojen sinyali yanıltıcı olarak düşük görüldüğünden psödo-hipoöstrojenik ortam oluşur, negatif feed back azalır ve GnRH salınımını sağlayan nöroendokrin mekanizma aktive olur. Artan GnRH ön hipofizden FSH ve LH salınımını uyarır. FSH folikülogenezi, LH steroidogenezi stimüle eder ve folikül gelişimi uyarılır, dolaşımdaki E₂ seviyesi artar (139). CC sikluslarında gonodotropin sikluslarında farklı olarak monofoliküler gelişim sağlanır ve multifoliküler gelişim foliküler faz boyunca artan E₂'nin üzerinde negatif feed back mekanizmasının devreye girmesiyle engellenir.

Yan etkiler

Sentetik hormonal ajan olan CC'nın yan etkileri sık olmakla beraber tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli olması çok nadirdir. Yan etkiler dozdan bağımsız oluşur ve bir çoğu oluşturulan psödo-hipoöstrojenik ortamdan kaynaklanır. En sık rastlanan yan etkiler; vazomotor semptomlar (%10), abdominal gerginlik (%6), göğüslerde hassasiyet (%2), bulantı-kusma (%2), görme bozukluğu (%2), baş ağrısı

(%1), saçlarda kuruma ve dökülme (%0.3)'dir. Genel ruh halinde dalgalanmalar olması sıktır. Uterus ve serviks üzerinde ise antiöstrojenik etki gösterir (140). Uzun süreli kullanımda antiöstrojenik etkilere bağlı olarak servikal mukus üretimini azaltır ve endometrial kalınlığı inceltir. Multifoliküler gelişim sıklıkla oluşabilir, çoğul gebelik %2-13 arasında rapor edilmiştir. CC tedavisi sonrası ciddi ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) bildirilmemiştir (141).

CC'nin 12 aylık uzun süreli kullanımda düşük gebelik şansıyla beraber over kanserinde risk artışı gösterilmiştir. Bu nedenle ilacın 12 aydan uzun süreli kullanımı tavsiye edilmemektedir (142).

Endikasyon

CC tedavisine en uygun hastalar hipofizer-over aksı intakt, endojen östrojen üretiminin kanıtları olan DSÖ grup II, oligomenoreik ve anovulasyonlu olan kadınlardır. Hiperprolaktinemi bu grubun dışındadır. Bu hastalar ayrıca endojen östrojen üretiminin kanıtları olan klinik gözlemleri mevcut, serum E₂ değeri menopozal dönemden yüksek olan (yaklaşık 20 pg/mL'den yüksek), endometrial kalınlığı 6 mm'den fazla, progesteron challenge testine normal menstrüel cevap veren (DSÖ Grup-II) bireylerdir. Endojen östrojen üretimi olmayan grup I ya da overyan yetmezliği olan hastalarda etkisizdir. CC tedavi endikasyonu genellikle ovulatuvar disfonksiyonlu kadınlar ile sınırlandırılmış olsa da luteal faz defekti ve açıklanamayan infertilitesi olan nispeten genç ve infertilite süresi kısa olan hastalarda da kullanılabilir.

Doz ve uygulama

İlaç oral yoldan uygulanır ve siklusun 3-5. günleri arasında herhangi bir günde başlanabilir. Oligomenore veya amenoresi olan hastalarda herhangi bir gün başlanabilir ancak genellikle tedaviye bir progesteron çekilme kanaması yaptırdıktan sonra başlanması tercih etmektedir. İlk siklusta tedaviye 50 mg/gün başlanır, 5 günlük süreç boyunca kullanılır. Ovulasyonun sağlanamaması halinde sonraki siklularda ilacın dozu 50 mg/gün arttırılır. Dozlar total olarak alınır. Teorik olarak günlük dozun 250 mg'a kadar arttırılabileceği kabul edilse de, pratikte 150 mg/gün ile ovulasyon elde edilemezse farklı bir ilaca geçilir. Son CC dozundan 7 gün sonra USG ile folikül boyutları takip edilmelidir. Folikül boyutu 18-20 mm'e ulaştığında ovulasyonu indüklemek amacıyla HCG uygulanabilir.

Üç ovulatuar siklus boyunca gebelik elde edilemezse diğer faktörler ekarte edilmelidir. Başka bir infertilite faktörü saptanamazsa CC tedavisi alan kadınların %15'inde gösterilen servikal mukus üzerindeki olumsuz etkileri düşünülerek IUI planlanabilir. Bir kez efektif doz tespit edildiğinde, ovulasyonda kayıp yoksa dozu arttırmaya gerek yoktur. Yeterli dozda 3-6 ay kullanılmasına ve ovulasyon oluşmasına rağmen gebelik sağlanamıyorsa tedavi değiştirilmelidir.

Tedavide en iyi sonucu almak için CC tedavisinin başlanacağı gün serum E₂ ve P seviyeleri ölçülmelidir. CC, E₂ seviyesi 45-60 pg/ml²'den az ise etkili olmayacaktır. Foliküler gelişim P seviyesi 0,8-0,9 pg/mL'in üzerindeyse ertelenecektir. Eğer ölçülen değerler bu seviyedeysen en iyi sonucu almak için tedavi 1-2 gün ertelenmelidir. Siklusun başlamasıyla östradiol seviyesi iki gün de ikiye katlanacak, progesteron seviyesi ise geçen her gün %50 azalacaktır.

Ovaryan kistlerin yönetimi

CC tedavisine başlamadan önce over kanserini, endometriomayı, basit veya persiste korpus luteum kistlerini ekarte etmek için USG ile hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir.

USG'de tespit edilen 4 cm'den büyük kistlerin cerrahi olarak çıkarılması önerilmektedir. USG'de malignite bulgusu göstermeyen 4 cm'den küçük kistlerin spontan yada oral kontraseptif ilaçlar kullanılarak gerilemesi beklenebilir. Kistin çapı 1 cm'in altında ve görünümü bening ise veya P ölçümü 0.6 pg/mL'in altındaysa kistin gerilemesini beklemeye gerek yoktur, tedavi başlanabilir.

Tedavi Sonuçları

Uygun olarak seçilen hastalarda, ovulasyonu sağlama oranı %80 ve kümülatif canlı gebelik oranı %40'dır (143). Her ovulatuar siklus başına gebelik oranı %10'dur. Çoğul gebelik oranı %2-13'dür ve çoğunu ikiz gebelik oluşturmakla beraber %1 ihtimalle üçüz gebelikte oluşabilir (141, 143).

Gebeliklerin çoğu ilk 6 aylık ovulatuar siklus sonrası oluşur ve 12 aylık tedavi sonrası başarı oranı düşüktür (144).

2.6.1.1. CC Başarısız Olduğu Olgularda Alternatif Yöntemler

- **Klomifen sitrat süresinin uzatılması**

Beş günlük tedavinin (150 mg) başarılı olmadığı CC dirençli %50 vakada tedavi süresinin 7-10 güne uzatılmasının ovulasyonu sağladığı gösterilmiştir (145).

- **Klomifene Kortikosteroid Eklenmesi**

Hirsutizm olan ve yüksek androjen düzeylerine sahip hastalar, CC tedavisine dirençlidir. DHEA-S seviyesi yüksek olsun yada olmasın tedaviye dekzametazon eklenmesinin gebelik oranlarını artırdığı gösterilmiştir (146). Dekzametazon, adrenotropik hormonun gece pikini suprese ederek adrenallerden sentezlenen androjenleri azaltır. Geleneksel olarak önerilen doz, bir ay boyunca yada ovulasyondan sonra 6 gün süresince gece yatmadan önce, düşük doz 0,5 mg dekzametazonun kullanılmasıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar 5-14. günler arasında 2 mg'lık yüksek doz kullanımının yan etkilerde artış yapmaksızın iyi sonuçlar sağladığını göstermiştir (146, 147).

- **Klomifene Bromokriptin Eklenmesi**

Ovulasyonu indüklemek için bromokriptin kullanımı açık olarak galaktore veya hiperprolaktinemi varlığında endike ise de; normal prolaktin seviyeleri olan ve galaktoreesi olmayan CC yanıtı olmayan hastalardaki kullanımı tartışmalıdır (148).

- **Klomifene Metformin Eklenmesi**

Metformin, Tip II DM tedavisinde kullanılan oral biguanid türevi antihiperglisemik ilaçtır. Metformin karaciğerde glukoneogenezi inhibe ederek periferik insülin reseptörlerinin duyarlılığını artırarak serum insülin düzeylerini düşürür (149).

PCOS'lu obez hastaların neredeyse tamamı, obez olmayan hastaların ise büyük kısmı insüline dirençlidir. İnsülin direnci ovaryan hiperandrojenemiye artırarak ovulasyonu engelleyebilir. CC ile ovulasyona dirençli hiperandrojenizmi ve insülin rezistansı olan PCOS'lu kadınlarda tedaviye metformin eklenmesinin ovulasyon oranlarını % 90 oranında artırdığı gösterilmiştir (150, 151). PCOS hastalarında CC ve metformin kombinasyonunu yalnızca CC'nin kullanıldığı sikluslarla karşılaştırılan prospektif kontrollü bir araştırmada sadece CC kullanılan sikluslarda gebelik oranı %8 iken metforminle beraber kullanıldığı sikluslarda gebelik oranı %24 ile yüksek oranda anlamlı bulunmuştur (152). CC tedavisine metformin eklenmesinin servikal mukus üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (150).

Önerilen tedavi şekli 4-6 ay boyunca yemeklerle beraber 1000-2000 mg/gün'de tek doz yada bölünmüş dozlarda alınmasıdır.

2.6.2. Letrazol ile Ovulasyon İndüksiyonu

Aromataz inhibitörü olan letrazol, granülosa hücrelerindeki AS'yi östrojene çeviren aromataz enzimini bloke ederek östrojen sentezini baskılayan non-steroid ovulasyon indüksiyonu ajanıdır. Azalan östrojen negatif feed-back yolu ile hipotalamusu uyarır ve hipofizden ekstra gonadotropin salgılanmasına neden olur. Anti-östrojenlere avantajı endometrium ve servikal mukus üzerinde olumsuz etkisinin olmamasıdır. Letrazol, spontan yada progesteronla indüklenmiş kanama sonrası siklusun 3. günü başlanır ve 5 gün boyunca 2,5 mg/günde kullanılır.

Prospektif, randomize bir araştırmada CC ve letrazol karşılaştırılmış, HCG günü letrazol grubunda saptanan düşük E₂ seviyelerine rağmen gebelik ve ovulasyon oranlarında farklılık gösterilmemiş, anovulatuvar infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonu amaçlı letrazolun CC'ye alternatif bir ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (153).

2005 yılında ASRM'nin toplantısında sunulan bir araştırmada letrazol grubunda kontrol grubuna göre kardiyak ve lokomotor sistem malformasyonlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (154). Ancak yapılan diğer araştırmalarda aromataz inhibitörlerinin konjenital anomali riskini arttırmadığı sonucuna varılmıştır (155).

2.6.3. Tamoksifen ile Ovulasyon İndüksiyonu

Non selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen (TMX) meme kanseri tedavisi için geliştirilmiş ama sonra CC'ye olan benzerliği nedeniyle ovulasyon indüksiyonunda da kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (156). CC ile kıyaslandığında daha az popüler yöntemlerden biri olan TMX' in en önemli avantajı endometrium ve servikal mukus üzerindeki olumsuz antiöstrojenik etkilerin daha az olmasıdır (157, 158).

TMX, spontan yada progesteronla indüklenmiş kanama sonrası siklusun 3.günü başlanır ve 5 gün boyunca 20 mg/günde kullanılır. Persistan anovulasyonu olan vakalarda maksimum 60 mg'a kadar doz artırımı yapılabilir.

Yapılan bir metaanalizde CC ve TMX' in anovulatuvar hastaların ovulasyon indüksiyonu sikluslarındaki etkinliğini araştırılmış, gebelik ve ovulasyon oranlarında

farklılık gösterilmemiş, anovulatuvar infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonu amaçlı TMX'in CC'ye alternatif bir ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (159).

2.6.4. Gonadotropinlerle Ovulasyon İndüksiyonu

1960 yılından beri kullanımda olan gonadotropinler ilk olarak postmenapozal kadın idrarından üretilmiştir. Yaklaşık 30 yıl boyunca tek gonadotropin olan Human menopozal gonadotropinlerin (hMG) bir ampülü 75 IU FSH ve LH içermekteydi. İlacın en olumsuz etkisi biyolojik aktivitesinin kutudan kutuya değişiklik göstermesi ve içerdikleri antijenik olabilecek üriner proteinler nedeniyle subkutan kullanıma uygun olmayıp, intramusküler yolla kullanılmalarıydı. 80'li yılların başında üriner LH uzaklaştırılarak üriner saf FSH'lar elde edilmiştir. Günümüzde yüksek oranda saflaştırılmış, HP- HMG (highly purified) üretilmektedir. Bu preparatlar 0,001 IU'dan az LH içerirler ve üriner protein içerikleri çok az olduğundan cilt altına uygulanabilirler. Tüm dünyada gonadotropin kullanımında artış ve üriner kaynaktan teminindeki güçlükler nedeniyle farklı üretim teknikleri araştırılmış ve 1990 yılında rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesiyle Çin hamsterlarının ovaryan hücrelerine insan FSH alfa ve beta subünitelerinin üretiminden sorumlu gen transferi yapılarak in vitro olarak tedavide kullanılabilecek saflıkta FSH üretimine başlanmıştır. Deneyimler arttıkça rec-FSH'ın saf FSH'dan daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (160).

Rec-FSH'ların en önemli avantajı diğer preparatlara göre biyolojik aktivitelerinin daha az değişkenlik göstermesi, daha tutarlı olmaları ve antijenik proteinler içermemesidir. Rekombinant preparatların cilt altına uygulanabilmesi kişinin kendi kendine enjeksiyon yapmasını sağlayarak kullanımını kolaylaştırmıştır. Rec FSH'dan başka rec-LH ve rec-HCG üretimi de başlamıştır. Rec-LH'in özellikle hipogonadotropik hipogonadizm olgularında rec-FSH ile birlikte gonadotropin replasmanı amacıyla kullanılmaktadır.

Endikasyon

Anovulatuvar hastalardan DSÖ sınıflamasına göre Grup I ve grup II olgularda, CC'ye dirençli anovulasyonda, açıklanamayan infertilitede, luteal faz yetmezliğinde, servikal faktör ve YÜT uygulanacak hastalarda kullanımı endikedir.

Doz ve uygulama

Gonadotropinler, hipotalamus ve hipofizi devre dışı bırakarak overler üzerine direkt etki ile ovulasyonu uyarırlar. Yıllar içinde bir çok farklı tedavi rejimleri geliştirilmiş olup, günümüzde en sık OHSS riskini en aza indirmeyi ve çoğul gebelik oranlarını azaltmayı hedefleyen “Basamak tedavi protokolleri” uygulanmaktadır.

Kronik düşük doz protokolü : Burada uygulanan FSH dozunun overden tek folikül gelişimine izin verecek düzeyde kalması, multifoliküler gelişimin engellenmesi amaçlanmaktadır. Kronik düşük doz FSH tedavisinde 37,5-75 IU ile ovulasyon indüksiyonuna başlanır. Ancak başlangıç dozu mutlak değildir, hastanın VKI'ine veya önceki tedaviye verdiği cevaba göre daha yüksek dozla başlanması gerekebilir. İlk USG değerlendirmesi 7-10. günler arası yapılır. 14 gün süresince 10 mm üzerinde folikül gelişimi veya E₂ düzeyinde artış saptanmadığı takdirde doz %50 artırılarak monitörizasyona devam edilir. Saptanırsa aynı dozdan HCG gününe kadar takip edilir. Siklus 35 güne kadar uzayabilir. Sonraki siklus bir önceki siklusa cevap alınan dozdan başlanır. Yapılan araştırmalarda %20-40 oranında gebelik elde edilmiş ve çoğul gebelik oranının %4-10 ve OHSS riskinin %1 olduğu gösterilmiştir (161, 162).

Step Down protokolü: Burada amaç doğal siklusu taklit etmek ve dominant folikülün seçimini takiben FSH uyarımını azaltarak geriden gelen foliküllerin atreziye uğramasını sağlamaktır. Tedaviye 100-150 IU rec-FSH ile başlanır, USG'de 10 mm folikül elde edilince doz 25-37,5 IU azaltılır. Önde giden folikül 14 mm ulaştığında FSH dozu yarı yarıya azaltılır ve HCG gününe kadar aynı dozdan devam edilir.

Kronik düşük doz protokolüyle kıyaslanınca step down protokolünde fizyolojik serum FSH düzeyi daha iyi taklit edilir ve foliküler gelişim daha hızlıdır buna rağmen yapılan araştırmalarda, kronik düşük doz protokolünün hedeflenen monofoliküler gelişim ve ovulasyon konusunda daha efektif olduğunu, stimülasyon süresi uzun olsa da ovaryan hiperstimülasyonun oranının daha düşük saptandığı gösterilmiştir (163, 164).

Monitörizasyon ve Komplikasyonlar:

Gonadotropin tedavisinin en önemli komplikasyonları çoğul gebelik ve OHSS'dir. Gonadotropin uygulamasıyla yapılan Ol'da çoğul gebelik oranı %5-20, OHSS oranı ise % 2-5 olarak rapor edilmiştir (165). Ovulasyonu sağlamak ve bu

komplikasyonlardan korunmak için hastalar seri monitörizasyonla takip edilmeli ve siklus iptal kriterleri uygulanmalıdır (166).

Takip serum E_2 ve USG ile yapılır. İdeal değerlendirme için gonadotropin enjeksiyonu gece uygulanmalı, serum E_2 seviyeleri ise sabah erken saatlerde yapılmalıdır. Normal ovulatuar siklusa benzer şekilde gonadotropinle uyarılmış siklularda da, LH artışından önce ki E_2 seviyesi matür folikül başına 200-400 pg/ml'dir. En iyi sonuçlar 500-1500 pg/ml arasındaki değerlerde elde edilmektedir. Siklus fekundabilitesi E_2 ile beraber artar ancak bu artış OHSS ve çoğul gebelik riskini de yükseltir. USG ile östrojen seviyelerine katkıda bulunan foliküllerin sayı ve boyutu belirlenir.

Tipik bir spontan siklusda o siklusda rol alacak antral foliküller siklusun 5-7 gün arası izlenebilir. Dominant folikül 8-12 gün arası belirir, günde yaklaşık 1-3 mm büyür, ortalama 20-24 mm iken ovulasyon olur. Daha küçük foliküller genelde 14 mm'yi geçemezler. Eksojen gonadotropin ile uyarılmış siklularda dominant folikül benzer bir büyüme paterni gösterir ama daha küçük çaplarda olgunluğa ulaşılır. Folikül çapı artıkça ovulasyon ihtimali artar. USG'de 18 mm boyutlarında folikül saptandığında ve E_2 seviyesi 600-1500 pg/ml olduğunda HCG yapılarak ovulasyon indüklenir. E_2 seviyesi 2000 pg/ml'in üzerinde olduğunda veya overlerde 14 mm'nin üzerinde 5'ten fazla veya 5 mm'nin üzerinde 10'dan fazla folikül saptandığı takdirde hiperstimülasyon ve çoğul gebelik olasılıkları nedeniyle siklus iptali düşünülmelidir (167).

Klomifen Sitrat ve Gonadotropinlerle Ardışık Tedaviler

CC'ye dirençli ve açıklanamayan infertilite hastaları ardışık CC ve gonadotropin tedavisinden fayda görebilir. Tipik siklusta standart CC tedavisini takiben (50-100 mg/gün) tedavinin son günü veya ertesi günü düşük doz gonadotropin tedavisi (75 IU FSH veya hMG) başlanır. Daha sonra sıradan bir gonadotropin ile indüksiyon tedavisi gibi takip edilir. Hepsisi olmasa bile çok araştırmada, ardışık protokol ile tek başına gonadotropin verilen protokollerle karşılaştırıldığında benzer siklus fekunditesi gösterilmiştir (168).

2.6.5. Laparoskopik ovaryan drilling (LOD)

Klasik wedge rezeksiyon 1935’de Stein ve Leventhal tarafından tarif edildiğinden beri ovulasyon indüksiyonunda cerrahi yöntemler tarif edilmeye ve kullanılmaya başlandı. Bu yöntemlerin en modern sürümleri günümüzde CC’ye dirençli, hiperandrojenik ve anovulatuvar hastalarda kullanılan overin koterizasyonu veya lazer vaporizasyondur. Bu yöntemler net olarak bilinmeyen mekanizmalarla androjenizm tablosunu azaltır ve ovulatuvar mekanizma restore edilir. Teknik her over yüzeyinin 10-20 alandan hasara uğratılmasından ibarettir.

CC’ye dirençli olgularda yapılan prospektif, randomize bir araştırmada CC+metformin ve LOD karşılaştırılmış, gebelik ve canlı doğum oranlarında fark saptanmamış ve LOD’un metformin kadar etkin olduğu gösterilmiştir (169). En önemli avantajı çoğul gebelik riskini artırmamasıdır. Yapılan bir çalışmada LOD ve gonadotropinler maliyet olarak karşılaştırılmış, çoğul gebeliğin doğum sonrası maliyeti de hesaplanınca, LOD’un daha az maliyetli bir yöntem olduğu gösterilmiştir (170). Komplikasyonlar ise klasik cerrahi yöntemlerde olduğu gibi adnekslerde yapışıklık riskinin artmasıdır. Prospektif yapılan bir araştırmada LOD sonrası hastalar sekond-look mini laparoskopi ile değerlendirilmiş ve adhezyon oranının yüksek olduğu (yaklaşık %60’ında) gösterilmiştir. Bu nedenle yöntem kullanılmadan önce dikkatli değerlendirme ve tartışma gerektirmektedir (171).

2.7. İNTRAUTERİN İNSEMINASYON

İnfertil çiftlerin tedavilerinde en sık uygulanan yöntemlerden biri olan IUI, ilk kez 1921 yılında Dickinson tarafından tarif edilmesinden sonra IUI ile ilgili ilk çalışma Cohen tarafından 1962 yılında yayınlandı (172). O zamandan beri sperm hazırlamada, ovulasyon zamanının monitörizasyonunda, ovulasyon stimülasyonu ve HCG ile ovulasyon indüksiyonunda olan yeniliklere paralel olarak gelişmeye devam etti ve ancak 1980’lerden sonra popüler bir yöntem haline geldi.

Günümüzde en sık mild male faktörde, açıklanamayan infertilitede ve ovulasyon bozukluklarında OI ile beraber kullanılmasının yanında servikal faktör, minimal ve mild endometriozis, ciddi hipospadias, retrograd ejakulasyon, impotans ve vaginismus gibi birçok farklı endikasyonda, fiziksel veya psikolojik kökenli erkek ve kadın infertilitesinde tedavi amacıyla uygulanmaktadır (173). Servikal atrezi, servisit, bilateral tubal obstrüksiyon ve ciddi male faktörde kullanımı ise kontrendikedir (174).

Yapılan alışmalarda IUI'nın minimum komplikasyonları olan cost efektif bir metot olduğu ve bu nedenle infertil ıştlerde sperm parametreleri göz önüne alınarak kullanılmasının etkili olduğu göstermiştir (175).

Etki mekanizmaları

IUI işleminde, sperm hücreleri seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra bir kanül aracılığıyla uterin kaviteye bırakılır. Burada amaç tubal ampuller bölgede oluşacak fertilizasyonun, sperm konsantrasyon ve kalitesinin artırılarak kolaylaştırılmasıdır. IUI'nın etkili olmasında önemli mekanizmalardan biri işlemden önce spermin yıkanmasıyla seminal sıvıdaki toksin ve bakterilerin elemine edilmesi ve daha yüksek sayıda ve konsantrasyonda motil spermin seçilmesidir (176). Bu sayede fertilizasyonda rol alabilecek sağlıklı sperm sayısı artar bu da fertilizasyon şansını artırır.

Bir diğer mekanizma IUI ile infertiliteye sebep olduğu düşünülen servikal faktörlerin bypass edilebilmesidir. Böylece servikal mukusta bulunun ve immünolojik infertiliteye sebep olan antisperm antibodylerin etkilerinden uzak durulabilir.

Servikte kanser nc lezyonların tedavisi gebe kalmayı engelleyebilecek servikal mukus değişikliklerine neden olabilir. Servikal mukus miktarının ve içeriğinin değişimi spermin kapasitasyonu için gerekli olan çevreyi değiştirir ancak IUI ile sperm yıkama prosedürleri esnasında in vitro olarak sperm kapasitasyonu tamamlanır ve servikal mukusa olan ihtiyaç ortadan kalkar.

Etkinliğini artıran diğer bir yol IUI'nın ovarian stimülasyon ile birlikte uygulanmasıdır. Bu sayede OI+IUI sikluslarında fertilizasyonda etkin oosit sayısı artırılır bu da gebelik oranının artışına neden olur (177).

Artifisyonel inseminasyon protokolleri

İşleme başlamadan önce tedavide kullanılabilecek farklı seçenekler ıştle paylaşılmalı ve en uygun yöntem kullanılmalıdır. İntrauterin inseminasyon, intraservikal inseminasyon (IC), intrafallopian inseminasyon (IFI), direkt intraperitoneal inseminasyon (DİPİ), fallopian sperm perfüzyonu (FSP) ve intrafoliküler inseminasyon gibi farklı protokoller bulunmaktadır. Kullanılan metot ne olursa olsun asıl amaç yüksek konsantrasyonda motil spermatozoayı oositin mümkün olan en yakınına bırakmaktır.

IUI, DİPİ ve FSP'yi karşılaştıran çalışmaların datalarının gösterdiği üzere bu metotlar arasında gebelik ve canlı doğum oranları açısından önemli bir farklılık gösterilmemiştir (178, 179). Ancak randomize kontrollü bir çalışmada IUI ve IC ovulasyon indüksiyonuyla uyarılmış sikluslarda karşılaştırılmış ve IUI'nin gebelik oranı ve canlı doğum oranlarının daha yüksek olması nedeniyle IUI'nin IC'ye tercih edilmesi önerilmiştir (180).

IUI başarısında etkili faktörler

Uluslararası literatür tarandığında IUI uygulanan siklusların başarı oranı %2,7 ile % 66 gibi geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir (181, 182, 183). Bunun nedeni gebelik oranını etkileyen işlemin başarısında, başta hasta popülaritesinin heterojenitesi olmak üzere maternal yaş, infertilite etyolojisi ve süresi, IUI ve OI'da kullanılan protokoldeki farklılıklar, inseminasyon zamanı ve sıklığı, siklus sayısı, insemine edilen total motil sperm sayısı gibi birçok değişkenin rol almasından dolayıdır.

Kadına ait diğer faktörler arasında yaş en önemli prediktör faktördür. Yapılan retrospektif bir analizde, ardışık IUI sikluslarının başarısının yaş gruplarına göre dağılımı yapıldığında, gebelik oranı 26 yaşında %18,9, 26-30 yaş arası %13,9, 31-35 yaş arası %12,4, 36-40 yaş arası 11,4, 41-45 yaş arası 4,7 ve 45 yaşından sonra %0,5 olarak bulunmuştur. 32 yaşından sonra dikkate değer bir düşüş olduğu gösterilmiştir (184).

IUI sonrası gebe kalma oranı infertilite süresiyle (özellikle açıklanamayan infertilitede) negatif korelasyon gösterir (185). Ayrıca infertilite nedeni, stimülasyonun başarısı, HCG günü elde edilen folikülün sayısı ve E₂ düzeyi de IUI sonuçlarını etkilemektedir. IUI sonrası gebeliği prediktivite eden faktörlerin belirlenmesi için yapılan bir çalışmada gebelik için en şanslı olan grup servikal yada anovulatuvar infertil kadınlar ve TMSS 5 milyonun üzerinde olan erkekler olarak bulunmuştur. İdeal stimülasyonunda HCG günü 16 mm'den büyük iki folikül elde edilmesini sağlayan ve E₂ konsantrasyonunu 500 pg/ml seviyesine yükseltebilen siklus olduğu gösterilmiştir (186).

IUI tek başına spontan sikluslarda veya OI sikluslarında kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda açıklanamayan infertil çiftlerde letrozol, CC ve gonodotropin sikluslarında IUI uygulanması, spontan sikluslarda tek başına IUI uygulamasıyla

karşılaştırmış ve sonuçta OI+IUI 'ın daha yüksek gebelik oranına sahip olduğu bulunmuştur (187,188).

IUI uygulanmasında tartışılan önemli bir diğer konu IUI zamanlaması ve bir siklusta kaç IUI uygulamasının yapılması gerektiğidir. Genital trackta sperm fertilizasyon yeteneğini 5 gün boyunca korurken, oosit ovulasyondan 12-24 saat sonra bu yeteneğini kaybeder (189). Bu nedenle ovulasyon zamanında spermin genital trackta olması için IUI zamanlamasının doğru olarak belirlenmesi çok önemlidir. DSÖ tarafından desteklenen multisentrik bir çalışmada LH pikinin başlangıcından sonra 24 ila 56 saat arasında (ortalama 36) ovulasyonun gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (190). Son yıllarda kullanılan üriner LH kitleriyle preovulatuvar LH surge belirlenebilir. Bir çalışmada ovulasyonun tespitinde kullanılan bu yöntemin pozitif prediktivitesi %84 olarak bulunmuştur (191). USG ile folikül rüptürünü takip etmekte ovulasyonun saptamasında güvenilir bir diğer metottur. USG ile folikül rüptürünü takip etmek ve IUI zamanını folikül rüptürüne kadar ertelemek gebelik oranlarında anlamlı artışa sebep olduğu gösterilmiştir (192). Çalışmaların büyük kısmında HCG uygulamasından 32-36 saat sonra ovulasyonun gerçekleştiği bu nedenle IUI bu süre aralığında yapılması önerilmektedir (192).

Tek IUI'a yerine double IUI yapılmasının gerekçesi perioovulatuvar pencere döneminde genital yolda bulunan sperm sayısını artırmaktır. Bir çok çalışma iki yöntem arasında gebelik oranı açısından fark göstermese de (193-195) çalışmaların önemli bir kısmı double IUI'ın özellikle male faktör ya da sperm sayısı düşük çiftlerde gebelik oranlarını dikkate değer düzeyde yükselttiğini göstermiştir (196). Eğer double IUI uygulanması planlanıyorsa HCG uygulanmasından 12 ve 34 saat sonra yapılması en iyi sonucu sağlayacaktır (197).

IUI'ın maksimum kaç siklus uygulanması gerektiğine dair farklı görüşler vardır. Bazı çalışmalar 6 tedavi siklusu boyunca devam edilmesini önerirken (193, 198) bazıları da 4 siklus uygulanmasını önermektedir (199, 200). NICE (National Institute for Clinical Excellence Fertility), 6 siklus IUI kullanımının mild male faktörde, açıklanamayan infertilitede ve minimal ve mild endometrioziste gebelik oranlarını artırdığını bildirmiştir (201).

Sperm sayısı ve morfolojisi

Özellikle erkek infertilitesi vakalarında IUI ile IVF veya ICSI arasında tercih yapmak klinisyen açısından oldukça önemlidir. Sperm parametrelerine bakarak

önceden gebelik sonuçlarını tahmin etmek oldukça zor olmakla birlikte, bu parametrelere bakarak IUI ile gebe kalamayacak veya gebelik oranı oldukça düşük grubu tespit etmek hem ekonomik hem de hasta psikolojisi açısından kritiktir.

IUI'da başarı oranları sperm parametrelerindeki defekt veya defektlerin sayısı ve ciddiyeti artııkça azalır. İnsemine edilen total motil sperm sayısının yanı sıra, insemine edilen spermilerin morfolojisi de gebelik oranlarını etkileyen önemli bir parametredir. Sperm morfolojisinin Kruger kriterlerine göre %4'ün üzerinde olmasının IUI sonuçlarını anlamlı şekilde düzelttiğini savunan araştırmacıların (202, 203) yanı sıra, yıkama öncesi ve sonrası sperm morfolojisinin tek başına gebeliği predikte etmede yeterli olmadığını savunan görüşlerde vardır (204).

Yapılan araştırmalarda özellikle male faktör nedeniyle tedavi edilen çiftlerde IUI başarısının, insemine edilen total motil spermatozoa sayısı 5 milyonun altındaysa ve sperm morfolojisi kruger kriterlerine göre %4'un altındaysa düşük olduğu gösterilmiştir (202, 205).

Sperm hazırlama teknikleri

Son yıllarda sperm hazırlamak için kullanılan metotlar motil ve morfolojik olarak normal spermilerin, seminal sıvıdaki, oksijen radikalleri üreterek spermin fertilizasyon kapasitesini olumsuz etkileyen immotil spermatozoa, bakteri, lökosit ve antijenik proteinler gibi zararlı komponentlerden ayırmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu teknikler sadece gebelik oranını artırmakla kalmayıp enfeksiyon ve uterin kramp gibi olabilecek komplikasyonları da düşürmektedir.

Günümüzde, IUI öncesi sperm hazırlama metotlarından hangisinin daha etkin olduğu konusunda ortak bir karara varılmamıştır. Bazı merkezler daha ucuz ve kolay olan swim up tekniğini kullanırken diğerkleri yüksek devirli santrifuj (Density Gradient Centrifugation) yöntemini kullanmaktadır. Yayınlanan çalışmalarda IUI sonuçları açısından iki yöntem arasında fark bulunamamış olmasına rağmen (206-208) bir çalışmada total motil sperm sayısı 20 milyonun üzerinde olan örneklerde iki defa Sperm Yıkaması ve Swim-up tekniğinin, kötü kalitede semen örneklerinde yüksek devirli santrifuj tekniğinin kullanılması önerilmiştir (198).

IUI'nın riskleri

IUI'nın riskleri genellikle minimaldir. İşlem rahatsızlık verici olsa da ağrı nadiren oluşur. Şiddetli ağrı genellikle serviksin tenekulumla tutulması yada stenoz nedeniyle

dilate edilmesi halinde ortaya çıkar. Bu hastalarda lidokainli jel veya servikal blok uygulanabilir. İnseminasyon için kullanılacak miktarın 0.5 cc'yi geçmesi halinde uterusu kontraksiyonlar oluşabilir. IUI sonrası anafilaksi çok nadir olmakla beraber oluşabilir (209, 210). Uterin kateterizasyon dolayı enfeksiyon için potansiyel risk vardır. Ancak bu risk %0,01-0,02 olarak bildirilmiştir (173).

oğul gebelik ve OHSS riski diğer yöntemlerde olduğu gibi mevcuttur ve IUI ile birlikte OI uygulanmasıyla ile ilişkilidir. Düşük doz ilaç rejimlerini kullanmak, OI takibinde dikkatli olmak, üç veya daha fazla matür folikül varlığında siklus iptalini düşünmek bu riskleri azaltacaktır (211).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eğitim ve Planlama Koordinasyon Kurulu tarafından onay alınmasını takiben 01.03.2008 -14.04.2010 tarihleri arasında Ankara Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğinde prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya, açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu planlanan ve çalışma kriterlerini sağlayan ardışık 631 hastanın 914 siklusu dahil edildi ve tüm hastalardan onay alındı.

Çalışmada, açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu yapılan siklularda, stimülasyona başlamadan önce ölçülen erken foliküler faz serum P konsantrasyonlarının klinik gebeliği ön görmedeki yeri araştırıldı ve P konsantrasyonu normal ve yüksek hastalarda klinik gebelik oranlarını karşılaştırıldı.

Hasta Seçim Kriterleri

Çalışmaya infertilite nedeni saptanamayan, endokrinolojik hormon tetkikleri normal, ovulatuar, normal uterin kavite ve tubal geçirgenliği olan ve Kruger kriterlerine göre normal sperm analizi olan açıklanamayan infertil vakalar alındı. Hasta seçim kriterleri tablo 3.1. ve 3.2.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- En az bir yıllık primer veya sekonder infertilitesi olan,
- Açıklanamayan infertilite nedeniyle tedavi endikasyonu bulunan,
- 20-34 yaş arası,
- VKI $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ ve $\leq 29 \text{ kg/m}^2$ olan,
- Düzenli menstürel siklusa sahip hastalar (25-32 gün), jinekolojik muayenesini normal, transvaginal USG'de adneksiyal ve uterin patoloji saptanmayan
- Normal bazal hormon parametreleri bulunan (FSH, LH, E_2 , 17 hidroksi-progesteron, PRL ve TSH)
- HSG ile bilateral tubal açıklık izlenen ve yeterli uterin kavitesi olan, uterin anomali saptanmayan
- Sperm analizinde morfoloji Kruger'e göre $> \%4$ ve total progresif motil sperm sayısı $> 5 \text{ milyon/ml}$ olan hastalar dahil edilmiştir.

Tablo 3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Klinik olarak anlamlı kronik sistemik hastalığı olan,
- Adneks veya uterusu yönelik cerrahi öyküsü olan,
- Polikistik over sendromu olan veya hiperandrojenizm bulgusu olan
- Endokrin Hastalıklar,
 - Cushing Sendromu,
 - Diyabet Mellitus,
 - Tiroid Disfonksiyonu,
 - Hiperprolaktinemi,
 - Androjen sentezleyen tümör,
 - 21- Hidroksilaz enzim defekti olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve eşlerinin özgeçmişi, soygeçmişi, infertilitenin süresi, etyolojiye yönelik aydınlatıcı bilgiler, infertilite tedavisi amacıyla yapılan önceki tetkik, tedavi ve operasyonların detayları çiftin anamnezlerinden ve tıbbi kayıtlarından elde edildi.

Bazal değerlendirmede menstrüel siklusun 2.-3. günleri tüm hastaların genel fizik ve jinekolojik muayeneleri yapıldı, kilo ve boyları ölçüldü, vücut kitle indeksi hesaplandı ve kaydedildi. Tiroid bezi muayenesi yapıldı ve hastalar galaktore yönünden değerlendirildi. Sigara içiciliği olan kadınlar günlük sigara miktarı sorgulanmadan 'sigara kullanıcısı' olarak kabul edildi.

Son bir yıl içerisinde yapılan HSG ile tubal geçisin izlendiği ve uterin kavitenin yeterli olduğu gösterilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Spermogram testi yapıldı ve androloji bölümüne konsülte edildi. Sperm örnekleri 3 – 5 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yöntemi ile elde edildi. Elde edilen materyal aynı androlog tarafından değerlendirildi. WHO kriterlerine(Numara ver) göre sonucu normal olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Biokimyasal ve Ultrasonografik Değerlendirme

Bazal hormonal değerlendirme amacıyla normal menstrüel siklusun veya progesteron çekilme kanamasının 2. veya 3. gününde P , E₂, FSH, LH, PRL, TSH, sT3, sT4, 17-OH P seviyeleri immünoenzimatik yöntemle (ELİZA) ölçüldü.

Bazal ultrasonografik değerlendirme amacıyla transvajinal USG ile uterus boyutları, myometriumun yapısı, endometrium kalınlığı, over volümü, AF sayısı değerlendirilerek kaydedildi. Tüm ultrasonografik incelemeler General Electric Pro Logiq 200 cihazı ile 5.0 MHz transvajinal prob ile yapıldı.

AF sayısına göre derecelendirme her iki overdeki antral foliküller ayrı ayrı sayılıp toplanması ile yapıldı. Buna göre her iki overde toplam AF sayısı 10'un altında olanlar ve 10'un üzerinde olanlar olarak sınıflandırıldı. Antral folikül sayısı 5'in altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Ovulasyon İndüksiyonu Tedavi Protokolleri

Çalışmaya dahil edilen 631 kadına, 680 siklus CC ve 237 siklus rec FSH ile ovulasyon indüksiyonu uygulandı. Uygulanacak protokol ve tedavi dozları her hastanın yaşına, vücut kitle indeksine, antral folikül sayısına, bazal FSH ve E₂ değerlerine, öyküye ve önceki tedaviye verdiği yanıtı uygun olarak bireyselleştirildi. CC sikluslarında bazal hormonal ve ultrasonografik değerlendirmeyi takiben siklusun 3. - 5. günleri arasında herhangi bir gün, 50-150 mg/gün CC (Clomen, Koçak) peroral başlandı. Tedavi süresi 5 gün olarak belirlendi. Hastalar siklusun 13. günü kontrole çağrılarak E₂ ve P seviyesi ölçüldü, transvaginal USG ile folikülometri ve endometrial kalınlık ölçümü yapıldı. Preovulatuvar folikül gelişim saptanana kadar takip edildi. 17-22 mm arasında çapta en az 1 adet foliküle sahip ve folikül basına E₂ seviyesi >200 pg/ml olan hastalara 10.000 IU HCG (Pregnyl, Organon veya Ovitrelle, Serono) intramusküler olarak uygulandı.

Rec FSH sikluslarında bazal hormonal ve ultrasonografik değerlendirmeyi takiben hastanın özelliklerine ve önceki tedavilere verilen cevaba göre bireyselleştirilen dozda rec FSH (Gonal F, Serono veya Puregon, Novartis) siklusun 3. gününde subkutan olarak başlandı. 50-100 IU dozunda 5 günlük uygulamanın sonunda hastalar ilk kontrole çağrılıp, folikülometri ve serum E₂ düzeyi ile tedavi cevabı değerlendirildi. Hastalar sık aralıklarla kontrole çağrılarak folikülometri ve E₂ ölçümleriyle tedaviye verilen cevap değerlendirildi, rec FSH'a doz ayarlanması yapılarak HCG gününe kadar devam edildi. 10 mm'e ulaşmış folikül tespit edilirse

veya E₂ 200 ng/ml geçerse aynı dozdan tedaviye devam edildi aksi halde doz %50 artırıldı. 16-22 mm arasında çapa sahip en az bir adet folikül gelişimi saptanan ve folikül basına E₂ seviyesi >200 pg/ml olan hastalara 10.000 IU HCG intramusküler olarak uygulandı.

Dominant folikül gelişim sağlanamadığı durumlarda takip sonlandırıldı. E₂ seviyesi 1500 ng/ml üzerindeyse veya ≥14 mm 5 folikül varlığında yanıt fazla olarak değerlendirildi, ovaryan hiperstimülasyon ve çoğul gebelik risklerinden kaçınmak için IUI yapmadan siklus iptal edildi.

Sperm Hazırlama ve İntrauterin İnseminasyon

Her iki tedavi protokolünde de tedaviye yanıt veren hastalara HCG ve IUI uygulandı. HCG günü serum E₂ ve P seviyesi ölçüldü, transvaginal USG'de tespit edilen dominant folikül sayısı, çap ve endometrial kalınlık not edildi.

HCG sonrası 32-36 saat sonra hastalar kontrole çağrıldı ve bütün hastalara hastanemiz androloji laboratuvarında swim-up yöntemiyle hazırlanan sperm numunesiyle tek seans IUI yapıldı. Spermiogramlar WHO standartlarına göre değerlendirildi. Semen analizlerinin normal veya hafif bozuk (minimal mild male faktör) olanları çalışmaya dahil edildi.

Semen örnekleri 3-4 günlük cinsel perhiz süresinden sonra, planlanan IUI işleminden birkaç saat önce mastürbasyon yoluyla steril kutuda toplandı. 30-60 dakikalık bir likefaksiyon süresinden sonra, semen Earl's balanced salt solüsyonu (sigma, İngiltere) ile 1/1 oranlarında karıştırılarak, 1500-2000 rpm'de 10 dakika santrifüje edildi. Santrifuj edilen materyalin üst kısmı atılarak, pelet üzerine sperm yıkama solüsyonundan ½ oranında karıştırılarak 1500-2000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant atılıp pellet üzerine 0,5-1 cc IVF Universal Medium (Medicult, Danimarka) ile karıştırıldıktan sonra, 60 dakika 37°C de %5 karbondioksit içeren nemli atmosferde inkübe edildi. Daha sonra Swim-up yöntemiyle elde edilen en aktif hareketli spermelerden inseminasyon işlemi için 0,5 ml aspire edildi. İnseminasyon işlemi serviksten sokulan bir yumuşak kanül olan embryon marka IUI kateteri (Rocket medical, İngiltere) ile yapıldı. 0,5 ml intrauterin kaviteye uygulandı

Klinik Sonuçlar

Hastalar erken foliküler faz serum P konsantrasyonuna göre iki gruba ayrıldı. Bazal P $\leq 1,6$ ng/ml olanlar ‘normal P grubu’ olarak, P $> 1,6$ ng/ml olanlar ‘yüksek P grubu’ olarak sınıflandırıldı ve gruplar arasında siklus parametreleri ve tedavi sonuçları karşılaştırıldı. Kendi olgu grubumuzda ROC eğrisi analizi yapılarak kendi grubumuzda P’nin cut off değeri 0,642 ng/ml olarak hesaplandı ve bu değere göre klinik gebeliği öngörmede progesterona ait tanısal performansı değerlendirildi.

IUI sonrası menstrüasyon görmeyen hastalarda 14. gün gebelik tespiti için serumda β HCG bakıldı ve > 10 microIU/ml ise pozitif kabul edildi. β HCG pozitifliği saptanan hastalar haftalık USG takibine alındı. Endometrial kavitede gebelik kesesi ve kardiyak aktivite saptanan vakalar klinik gebelik olarak kabul edildi. Klinik gebelik saptanan hastaların 20 . gebelik haftasından önceki gebelik kayıpları ‘abort’ olarak değerlendirildi.

Gebelik elde edilemedi ise hastaların yaşına ve tedaviye verdiği cevap göz önünde bulundurularak CC ile indüklenen ve ovulasyon saptanan hastalar maksimum 6 siklus, ovulasyon saptanamayanlarda ise maksimum 3 siklus CC tedavisine devam edildi. CC başıarisızlığı veya rezistansı durumunda rec FSH indüksiyon uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya açıklanamayan infertilite nedeniyle takip edilen 631 olgu üzerinde uygulanan 237 rec FSH ve 680 CC olmak üzere toplam 917 ovulasyon indüksiyonu siklusu dahil edildi. Çalışma tarihleri arasında 01.03.2008 - 14.04.2010 yürütülerek toplam 24 ayda tamamlandı.

Tablo 4.1. Tedavi gruplarına göre olguların demografik ve bazal klinik özellikleri.

Değişkenler	Rec FSH (n=237)	Klomifen Sitrat (n=680)	p
Yaş ^a (yıl)	27,4±3,7	25,8±3,7	<0,001
VKİ ^a (kg/m ²)	23,9±3,0	23,2±3,0	0,002
Sigara Öyküsü ^b (n)	34 (%14,3)	98 (%14,4)	0,980
İnfertilite Süresi ^c (yıl)	5 (1-19)	3 (1-17)	<0,001
İnfertilite Tipi ^b (n)			0,004
<i>Primer</i>	204 (%86,1)	525 (%77,2)	
<i>Sekonder</i>	33 (%13,9)	155 (%22,8)	
Bazal P ^c (ng/ml)	0,77 (0,08-4,68)	0,8 (0,01-6,0)	0,294
Bazal E ₂ ^c (pg/ml)	40 (12-100)	42,3 (0,7-108)	0,120
Bazal LH ^c (uIU/ml)	4,8 (1,0-13,9)	5,6 (0,86-13,9)	<0,001
Bazal FSH ^c (mIU/ml)	6,4 (2,4-10,5)	6,3 (0,03-10,1)	0,296
Bazal Endometrium ^c (mm)	4 (4-6)	4 (4-9)	0,608
AF Sayısı ^b (n)			0,159
≤10	138 (%58,2)	360 (%52,9)	
>10	99 (%41,8)	320 (%47,1)	

^a Veriler ortalama±standart sapma olarak ^b olgu sayısı ve (%) olarak ^c ortanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tedavi gruplarına göre olguların demografik ve bazal dönem klinik özellikleri tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere gruplar arasında sigara öyküsü, bazal P, E₂, FSH, endometrium kalınlığı, antral folikül sayısı arasında fark saptanmazken yaş, VKİ, infertilite süresi, infertilite tipi ve bazal LH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 4.2. Tedavi gruplarına göre olguların HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı.

Değişkenler	Rec FSH (n=237)	Klomifen Sitrat (n=680)	p
HCG günü endometrium ^c (mm)	9 (5-14)	8 (3-16)	<0,001
HCG günü ≥17mm follikül sayısı ^c (n)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,999
HCG günü E ₂ ^c (pg/ml)	616 (116-2300)	720 (128-2224)	0,087
HCG günü P ^c (ng/ml)	0,81 (0,08-5,66)	0,99 (0,43-4,0)	0,010
Siklus iptali ^B (n)	18 (%7,6)	121 (%17,8)	<0,001
Klinik gebelik ^B (n)	37 (%15,6)	116 (%17,1)	0,607
Abortus ^B (n)	6 (%2,5)	9 (%1,3)	0,234

β olgu sayısı ve (%) olarak c ortanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 4.2.'de tedavi gruplarına göre olguların HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere gruplar arasında HCG günü ≥17mm folikül sayısı, endometrial kalınlık, E₂, P, klinik gebelik ve abort oranları açısından fark saptanmazken HCG günü ortalama endometrial kalınlık ve siklus iptali açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

CC grubunda HCG günü ortalama endometrial kalınlık 8 mm, 17 mm ve üzeri folikül sayısı 2, E₂ değeri 720 pg/ml, olarak bulundu. CC grubunda 680 siklusun 121'inde (%17,8) siklus iptali edildi, 116'sında (%17,1) klinik gebelik elde edildi, 9 (%1,3) gebelik abortusla sonuçlandı. Siklus başına gebelik oranı CC grubunda %17,1 olarak bulundu.

Rec FSH grubunda ise HCG günü ortalama endometrial kalınlık 9 mm, 17 mm ve üzeri folikül sayısı 2, E₂ değeri 616 pg/ml olarak bulundu. Rec FSH grubunda 237 siklusun 18'inde (%7,6) siklus iptali edildi, 37'sinde (%15,6) klinik gebelik elde edildi, 6 gebelik (%2,5) abortusla sonuçlandı. Siklus başına gebelik oranı rec FSH grubunda %15,6 olarak bulundu.

Tablo 4.3. Tüm olgular arasında klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların demografik ve bazal klinik özellikleri.

Değişkenler	Klinik Gebelik (+)	Klinik Gebelik (-)	p
Yaş ^a (yıl)	26,0±3,7	26,3±3,8	0,426
VKI ^a (kg/m ²)	23,5±3,0	23,3±3,0	0,520
Sigara Öyküsü ^b (n)	11 (%7,2)	121 (%15,8)	0,005
İnfertilite Süresi ^c (yıl)	2 (1-16)	3 (1-19)	<0,001
İnfertilite Tipi ^b (n)			0,936
Primer	122 (%79,7)	607 (%79,5)	
Sekonder	31 (%20,3)	157 (%20,5)	
Bazal P ^c (ng/ml)	0,70 (0,03-2,45)	0,80 (0,01-6,00)	0,008
Bazal E ₂ ^c (pg/ml)	42,6 (12,0-108,0)	41,6 (0,7-100,0)	0,654
Bazal LH ^c (uIU/ml)	5,9 (0,9-13,8)	5,4 (1,0-13,9)	0,021
Bazal FSH ^c (mIU/ml)	6,3 (3,3-10,0)	6,4 (0,03-10,5)	0,946
Bazal Endometrium ^c (mm)	4 (4-5)	4 (4-9)	0,996
AF Sayısı ^b (n)			0,487
≤10	87 (%56,9)	411 (%53,8)	
>10	66 (%43,1)	353 (%46,2)	

^a Veriler ortalama±standart sapma olarak ^b olgu sayısı ve (%) olarak ^c ortanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 4.3.'de tüm olgular arasında klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların demografik ve bazal dönem klinik özellikleri verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere gruplar arasında yaş, VKİ, infertilite tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İnfertilite süresi klinik gebelik saptanmayan grupta ortalama 3 yıl iken klinik gebeliğin saptandığı grupta 2 yıldır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Sigara içme oranı klinik gebelik saptanan grupta %7,2 iken klinik gebelik saptanmayan grupta %15,8 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$).

Olguların bazal klinik özelliklerine bakıldığında iki grup arasında AF, bazal dönem endometrium kalınlığı, bazal dönem E₂ ve FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak bazal dönem LH değerleri ise klinik gebeliği olan grupta 5.9 uIU/ml iken gebelik saptanmayan grupta 5.4 uIU/ml olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$). Bazal P seviyesi klinik gebeliği olan grupta ortalama 0,70 (0,03-2,45) ng/ml iken klinik gebeliği olmayan grupta 0,80 (0,01-6,00) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$).

Tablo 4.4. Tüm olgular arasında klinik gebeliği olan ve olmayan gruplarda olguların HCG günü siklus parametreleri.

Değişkenler	Klinik Gebelik (+)	Klinik Gebelik (-)	P
HCG Günü Endometrium ^c (mm)	9 (5-15)	8 (3-16)	0,023
HCG Günü ≥17 mm Folikül Sayısı ^c (n)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,726
HCG Günü E ₂ ^c (pg/ml)	631 (116-1880)	663 (128-2300)	0,366
HCG Günü P ^c (ng/ml)	1,02 (0,4-2,4)	0,88 (0,08-5,7)	0,982

c ortalanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 4.4.' de tüm olgular içerisinde klinik gebeliği olan ve olmayan gruplarda olguların HCG günü siklus parametreleri verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere HCG günü 17 mm ve üzeri folikül sayısı, E₂ ve P seviyeleri açısından klinik gebeliği olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. HCG günü endometrium kalınlığı klinik gebeliğin olduğu grupta ortalama 9 mm iken klinik gebelik olmayan grupta ortalama 8 mm olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,023).

Tablo 4.5. Rec FSH grubu içerisinde klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların demografik ve bazal klinik özellikleri.

Değişkenler	Klinik Gebelik (+)	Klinik Gebelik (-)	p
Yaş ^a (yıl)	26,8±3,9	27,6±3,7	0,279
VKI ^a (kg/m ²)	24,5±3,1	23,8±3,0	0,185
Sigara Öyküsü ^b (n)	3 (%8,1)	31 (%15,5)	0,239
İnfertilite Süresi ^c (yıl)	3 (1-15)	5 (1-19)	0,055
İnfertilite Tipi ^b (n)			0,103
<i>Primer</i>	35 (%94,6)	169 (%84,5)	
<i>Sekonder</i>	2 (%5,4)	31 (%15,5)	
Bazal P ^c (ng/ml)	0,7 (0,08-1,6)	0,8 (0,2-4,7)	0,287
Bazal E ₂ ^c (pg/ml)	40 (12-100)	40,1 (13-94,8)	0,596
Bazal LH ^c (uIU/ml)	6,1 (1,9-13,4)	4,7 (1,0-13,9)	0,008
Bazal FSH ^c (mIU/ml)	6,3 (3,8-10,0)	6,5 (2,4-10,5)	0,359
Bazal Endometrium ^c (mm)	4 (4-4)	4 (4-6)	0,667
AF Sayısı ^b (n)			0,869
≤10	22 (%59,5)	116 (%58,0)	
>10	15 (%40,5)	84 (%42,0)	

a Veriler ortalama±standart sapma olarak b olgu sayısı ve (%) olarak c ortalanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 4.5.'de rec FSH grubu içerisinde klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların demografik ve bazal klinik özellikleri verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere gruplar arasında yaş, VKİ, sigara öyküsü, infertilite süresi ve tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Olguların bazal klinik özelliklerine bakıldığında iki grup arasında AF, bazal endometrium, E₂, FSH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak bazal dönem LH değerleri ise klinik gebeliği olan grupta 6.1 uIU/ml iken gebelik saptanmayan grupta 4.7 uIU/ml olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,008). Bazal P seviyesi klinik gebeliği olan grupta 0,7 (0,08-1,6) ng/ml iken klinik gebeliği olmayan grupta 0,8 (0,2-4,7) ng/ml olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak bulundu (p=0,287).

Tablo 4.6. Rec FSH grubunda klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların HCG günü siklus parametreleri.

Değişkenler	Klinik Gebelik (+)	Klinik Gebelik (-)	p
HCG Günü Endometrium ^c (mm)	10 (7-14)	9 (5-14)	0,040
HCG Günü ≥17 mm Folikül Sayısı ^c (n)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,676
HCG Günü E ₂ ^c (pg/ml)	559 (116-1880)	626 (149-2300)	0,567
HCG Günü P ^c (ng/ml)	1,0 (0,4-1,9)	0,8 (0,08-5,7)	0,691
Başlama dozu (IU)	75 (37,5-150)	75 (37,5-150)	0,862
Toplam ilaç dozu (IU)	787,5 (375-2250)	750 (200-2175)	0,343

c ortanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 4.6.' da rec FSH grubunda klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların HCG günü klinik göstergeleri verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere HCG günü 17 mm ve üzeri folikül sayısı, E₂, P seviyeleri ve rec FSH başlama dozu ve toplam ilaç dozu açısından klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HCG günü endometrium kalınlığı klinik gebeliğin olduğu grupta ortalama 10 mm iken klinik gebelik olmayan grupta ortalama 9 mm olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,040).

Tablo 4.7. Kломifen sitrat grubunda klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların demografik ve bazal klinik özellikleri.

Değişkenler	Klinik Gebelik (+)	Klinik Gebelik (-)	p
Yaş ^α (yıl)	25,8±3,6	25,9±3,8	0,837
VKİ ^α (kg/m ²)	23,2±2,9	23,2±3,0	0,964
Sigara Öyküsü ^β (n)	8 (%6,9)	90 (%16,0)	0,011
İnfertilite Süresi ^c (yıl)	2 (1-16)	3 (1-17)	<0,001
İnfertilite Tipi ^β (n)			0,534
Primer	87 (%75,0)	438 (%77,7)	
Sekonder	29 (%25,0)	126 (%22,3)	
Bazal P ^c (ng/ml)	0,7 (0,03-2,4)	0,8 (0,01-6,0)	0,013
Bazal E ₂ ^c (pg/ml)	42,7 (13,4-108)	42,2 (0,7-100)	0,382
Bazal LH ^c (uIU/ml)	5,8 (0,9-13,8)	5,6 (1,3-13,9)	0,270
Bazal FSH ^c (mIU/ml)	6,3 (3,3-10)	6,3 (0,03-10,1)	0,647
Bazal Endometrium ^c (mm)	4 (4-5)	4 (4-9)	0,864
AF Sayısı ^β (n)			0,464
≤10	65 (%56,0)	295 (%52,3)	
>10	51 (%44,0)	269 (%47,7)	

α Veriler ortalama±standart sapma olarak β olgu sayısı ve (%) olarak c ortanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 4.7.'de CC grubunda klinik gebeliği olan ve olmayan gruplarda olguların demografik ve bazal klinik özellikleri verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere gruplar arasında yaş, VKİ ve infertilite tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İnfertilite süresi klinik gebelik olmayan grupta ortalama 3 yıl iken klinik gebeliğin olduğu grupta ortalama 2 yıldır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Sigara içme oranı klinik gebeliği olan grupta %6,9 iken klinik gebeliği olmayan grupta %16 olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,011). Olguların bazal klinik özelliklerine bakıldığında iki grup arasında AF, bazal endometrium, E₂, FSH, LH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bazal P seviyesi klinik gebeliği olan grupta 0,7 (0,03-2,4) ng/ml iken klinik gebeliği olmayan grupta 0,8 (0,01-6,0) ng/ml olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,013).

Tablo 4.8. Kломifen sitrat grubunda klinik gebelik saptanan ve saptanmayan gruplarda olguların HCG günü siklus parametreleri.

Değişkenler	Klinik Gebelik (+)	Klinik Gebelik (-)	p
HCG Günü Endometrium ^c (mm)	8 (5-15)	8 (3-16)	0,069
HCG Günü ≥ 17 mm Folikül Sayısı ^c (n)	1 (1-3)	2 (1-3)	0,499
HCG Günü E ₂ ^c (pg/ml)	785,5 (284-1582)	714 (128-2224)	0,490
HCG Günü P ^c (ng/ml)	0,97 (0,43-2,4)	0,99 (0,5-4,0)	0,464

c ortalanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 4.8.' de CC grubunda klinik gebeliği olan ve olmayan gruplarda olguların HCG günü klinik göstergeler yönünden dağılımı verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere HCG günü endometrial kalınlık, 17 mm ve üzeri folikül sayısı, E₂ ve P seviyeleri açısından klinik gebeliği olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.9. Tüm olgularda bazal progesteron kesme noktası 1,6 olarak kabul edildiğinde olguların demografik, bazal klinik göstergeler, HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı.

Değişkenler	Progesteron $\leq 1,6$ (n=843)	Progesteron $>1,6$ (n=74)	p
Yaş ^a (yıl)	26,4 $\pm$ 3,8	24,8 $\pm$ 3,5	<0,001
VKI ^a (kg/m ²)	23,4 $\pm$ 3,0	22,8 $\pm$ 3,3	0,088
Sigara Öyküsü ^b (n)	127 (%15,1)	5 (%6,8)	0,051
Bazal E ₂ ^c (pg/ml)	41,9 (11-108)	40,1 (0,7-98)	0,230
Bazal LH ^c (uIU/ml)	5,5 (0,9-13,9)	5,6 (1,8-13,9)	0,637
Bazal FSH ^c (mIU/ml)	6,4 (0,03-10,5)	5,5 (3,1-9,5)	<0,001
Bazal Endometrium ^c (mm)	4 (4-9)	4 (4-7)	0,467
HCG Günü Endometrium ^c (mm)	8 (3-16)	8 (5-11)	0,513
HCG Günü ≥ 17 mm Folikül Sayısı ^c (n)	2 (1-3)	1 (1-3)	0,012
HCG Günü E ₂ ^c (pg/ml)	671,5 (116-2300)	502 (159-1553)	0,048
HCG Günü P ^c (ng/ml)	0,8 (0,08-5,7)	1,2 (0,7-2,7)	<0,001
Klinik Gebelik ^b (n)	144 (%17,1)	9 (%12,2)	0,279
İnfertilite Süresi ^c (yıl)	3 (1-19)	2,5 (1-15)	0,024
Abort Oranı ^b (n)	15 (%1,8)	0 (%0,0)	0,625
Siklus İptali ^b (n)	123 (%14,6)	16 (%21,6)	0,106

^a Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ^b olgu sayısı ve (%) olarak ^c ortalanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 4.9.'da tüm olgular içerisinde bazal progesteron kesme noktası 1,6 olarak kabul edildiğinde olguların demografik, bazal klinik göstergeler, HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere toplam 917 siklusun 843'ünde (%91,3) P değeri $\leq 1,6$ ng/ml iken 74'ünde (%8,06) P değeri $> 1,6$ ng/ml idi. Klinik gebelik oranı P $> 1,6$ ng/ml grupta %17 iken P $\leq 1,6$ ng/ml grupta %12,2 olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,279). Siklus iptali ve abort oranı açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo 4.10. Rec FSH grubunda bazal progesteron kesme noktası 1,6 olarak kabul edildiğinde olguların demografik, bazal klinik göstergeler, HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı.

Değişkenler	Progesteron $\leq 1,6$ (n=220)	Progesteron $> 1,6$ (n=17)	p
Yaş ^a (yıl)	27,6 $\pm$ 3,7	25,6 $\pm$ 3,0	0,032
VKI ^a (kg/m ²)	24,0 $\pm$ 3,0	22,8 $\pm$ 2,7	0,130
Sigara Öyküsü ^b (n)	31 (%14,1)	3 (%17,6)	0,718
İnfertilite Süresi ^c (yıl)	5 (1-19)	3 (1-15)	0,055
Bazal E ₂ ^c (pg/ml)	40,4 (12-100)	29,2 (15,0-71,2)	0,006
Bazal LH ^c (uIU/ml)	4,7 (1,0-13,9)	6,0 (1,8-11,7)	0,987
Bazal FSH ^c (mIU/ml)	6,5 (2,4-10,5)	5,7 (3,9-8,0)	0,050
Bazal Endometrium ^c (mm)	4 (4-6)	4 (4-4)	0,781
HCG Günü Endometrium ^c (mm)	9 (5-14)	10 (5-11)	0,332
HCG Günü ≥ 17 mm Folikül Sayısı ^c (n)	2 (1-3)	1 (1-3)	0,081
HCG Günü E ₂ ^c (pg/ml)	626 (116-2300)	449 (159-1553)	0,259
HCG Günü P ^c (ng/ml)	0,78 (0,08-5,7)	1,1 (0,9-2,2)	0,016
Rec FSH Başlangıç Dozu ^c (IU)	75 (37,5-150)	75 (37,5-150)	0,831
Toplam İlaç Dozu ^c (IU)	750 (225-2250)	625 (200-1837,5)	0,391
Siklus İptali ^b (n)	16 (%7,3)	2 (%11,8)	0,625
Antral Folikül Sayısı ^b (n)			0,332
≤ 10	130 (%59,1)	8 (%47,1)	
> 10	90 (%40,9)	9 (%52,9)	
Abort oranı ^b (n)	6 (%2,7)	-	1,000
Klinik Gebelik ^b (n)	35 (%15,9)	2 (%11,8)	1,000

^a Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ^b olgu sayısı ve (%) olarak ^c ortanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 4.10.'da rec FSH grubu içerisinde bazal progesteron kesme noktası 1,6 olarak kabul edildiğinde olguların demografik, bazal klinik göstergeler, HCG günü

siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere toplam 237 siklusun 220'sinde (%92,8) P değeri $\leq 1,6$ ng/ml iken 17'inde (%7,17) P değeri $> 1,6$ ng/ml idi.

Buna göre klinik gebelik oranı P $>1,6$ ng/ml grupta (%15,9) iken P $\leq 1,6$ ng/ml grupta (%11,8)olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=1,000). Siklus iptali ve abort oranı açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.11. Klomifen sitrat grubunda bazal progesteron kesme noktası 1,6 olarak kabul edildiğinde olguların demografik, bazal klinik göstergeler, HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı.

Değişkenler	Progesteron $\leq 1,6$ (n=623)	Progesteron $>1,6$ (n=57)	p
Yaş ^a (yıl)	26,0 $\pm$ 3,7	24,6 $\pm$ 3,6	0,008
VKI ^a (kg/m ²)	23,2 $\pm$ 2,9	22,8 $\pm$ 3,5	0,373
Sigara Öyküsü ^b (n)	96 (%15,4)	2 (%3,5)	0,014
İnfertilite Süresi ^c (yıl)	3 (1-17)	2 (1-10)	0,171
Klinik Gebelik ^b (n)	107 (%17,2)	14 (%24,6)	0,163
Bazal E ₂ ^c (pg/ml)	42,3 (11-108)	43,7 (0,7-98)	0,905
Bazal LH ^c (uIU/ml)	5,6 (0,9-13,8)	5,6 (2,0-13,9)	0,677
Bazal FSH ^c (mIU/ml)	6,4 (0,03-10,1)	5,2 (3,1-9,5)	$<0,001$
Bazal Endometrium ^c (mm)	4 (4-9)	4 (4-4)	0,498
HCG Günü Endometrium ^c (mm)	8 (3-16)	8 (5-11)	0,330
HCG Günü ≥ 17 mmFolikül Sayısı ^c (n)	2 (1-3)	1 (1-3)	0,063
HCG Günü E ₂ ^c (pg/ml)	739 (128-2224)	569 (268-1000)	0,059
HCG Günü P ^c (ng/ml)	0,9 (0,4-4)	1,2 (0,7-2,7)	0,043
CC Başlangıç Dozu ^c (mg)	100 (50-150)	100 (50-150)	0,298
Siklus İptali ^c (n)	107 (%17,2)	14 (%24,6)	0,163
AF Sayısı ^c (n)			0,819
≤ 10	329 (%52,8)	31 (%54,4)	
>10	294 (%47,2)	26 (%45,6)	
Abort oranı ^c (n)	9 (%1,4)	-	1,000

^a Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ^b olgu sayısı ve (%) olarak ^c ortanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterildi.

Tablo 4.11.'da CC grubu içerisinde bazal progesteron kesme noktası 1,6 olarak kabul edildiğinde olguların demografik, bazal klinik göstergeler, HCG günü siklus parametreleri ve klinik göstergeler yönünden dağılımı verilmiştir. Tabloda gösterildiği

üzere toplam 680 siklusun 623'ünde (%91,6) P değeri $\leq 1,6$ ng/ml iken 57'inde (%8,38) P değeri $> 1,6$ ng/ml idi. Buna göre klinik gebelik oranı P $> 1,6$ ng/ml grupta (%17,2) iken P $\leq 1,6$ ng/ml grupta (%24,6) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,163). Siklus iptali ve abort oranı açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.12. Bazal progesteron için 1,6 ng/ml kesme noktasına göre klinik gebeliği öngörmeye progesterona ait tanısal performansların değerlendirilmesi.

Göstergeler	Tanımlar	Tüm Olgular	recFSH	Klomifen sitrat
Olgu Sayısı	N	917	237	680
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	144/153 (%94,1)	35/37 (%94,6)	109/116 (%94,0)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	65/764 (%8,5)	15/200 (%7,5)	50/564 (%8,9)
PTD	GP/(GP+YP)	144/843 (%17,1)	35/220 (%15,9)	109/623 (%17,5)
NTD	GN/(YN+GN)	65/74 (%87,8)	15/17 (%88,2)	50/57 (%87,7)
Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)		1,488 (0,724-3,056)	1,419 (0,311-6,481)	1,515 (0,669-3,431)
p değeri		0,279	0,652	0,319

N: Olgu Sayısı, GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Tahmini Değer, NTD: Negatif Tahmini Değer.

Tablo 4.12.'de bazal progesteron için 1,6 ng/ml kesme noktasına göre klinik gebeliği öngörmeye progesterona ait tanısal performanslar verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere tüm olgularda 153 gebe olgunun 144'ünün bazal dönem P değeri $\leq 1,6$ ng/ml olarak saptandı. 764 gebe kalamayan olgunun 65'inin P değeri $> 1,6$ ng/ml olarak bulundu. Buna göre P'un duyarlılığı tüm olgularda %94,1, seçiciliği %8,5 olarak hesaplanmıştır. Rec FSH grubunda 37 gebe olgunun 35'inin bazal dönem P değeri $\leq 1,6$ ng/ml olarak saptandı. 200 gebe kalamayan olgunun 15'inin P değeri $> 1,6$ ng/ml olarak bulundu. Buna göre P'un duyarlılığı rec FSH grubunda %94,6, seçiciliği %7,5 olarak hesaplanmıştır. CC grubunda 116 gebe olgunun 109'unun bazal dönem P değeri $\leq 1,6$ ng/ml olarak saptandı. 564 gebe kalamayan olgunun 50'sinin P değeri $> 1,6$ ng/ml olarak bulundu. Buna göre P'un duyarlılığı CC grubunda %94, seçiciliği %8,9 olarak hesaplanmıştır.

P değeri $\leq 1,6$ ng/ml olan tüm olgularda 843 olgunun 144'ünde, rec FSH grubunda 220 olgunun 35'inde, CC grubunda 623 olgunun 109'unda klinik gebelik saptanmıştır. P değeri $> 1,6$ ng/ml olan tüm olgularda 74 olgunun 65'inde, rec FSH grubunda 17 olgunun 15'inde, CC grubunda 57 olgunun 50'sinde klinik gebelik

saptanmamıştır. Buna göre tüm olgularda PTD %17,1, rec FSH grubunda %15,9, CC grubunda %17,5, NTD ise tüm olgularda %87,8, rec FSH grubunda %88,2, CC grubunda % 87,7 olarak hesaplanmıştır.

Tabloda gösterildiği üzere cut of değer 1,6 ng/ml alındığında P'u yüksek olanlara göre P'u düşük olanlarda gebe kalma şansı tüm olgularda 1,48 kat (%95 güven aralığında: 0,724-3,056) , rec FSH grubunda 1,419 kat (%95 güven aralığında: 0,311-6,481), CC grubunda 1,515 (%95 güven aralığında: 0,669-3,431) fazla olarak bulunmuştur.

Tablo 4.13. Tüm olgularda klinik gebeliği öngörmeye progesterona ait eğri altında kalan alan, %95 güven aralığı ve en iyi kesim noktasına ait istatistikler.

Değişkenler	Progesteron
Eğri Altında Kalan Alan	0,568
%95 Güven Aralığı	0,518-0,618
p değeri	0,008
En İyi Kesim Noktası	0,642

Tablo 4.13.'de gösterildiği üzere klinik gebeliği öngörmeye P'nin istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciliğinin olduğu gözlemlendi. (P=0,008) ROC eğrisinin altında kalan alan 0,568 (%95 güven aralığı: 0,518-0,618) olarak saptanmıştır. Klinik olarak gebe kalanları gebe kalamayanlardan ayırt etmede P'ye ait en iyi kesim noktası 0,642 ng/ml olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.14. Progesteron için 0,642 ng/ml kesme noktasına göre klinik gebeliği öngörmeye progesterona ait tanısal performansların değerlendirilmesi.

Göstergeler	Tanımlar	Tüm Olgular	recFSH	Klomifen sitrat
Olgu Sayısı	N	917	237	680
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	69/153 (%45,1)	17/37 (%45,9)	52/116 (%44,8)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	536/764 (%70,2)	134/200 (%67,0)	402/564 (%71,3)
PTD	GP/(GP+YP)	69/297 (%23,2)	17/83 (%20,5)	52/214 (%24,3)
NTD	GN/(YN+GN)	536/620 (%86,5)	134/154 (%87,0)	402/466 (%86,3)
Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)		1,931 (1,355-2,752)	1,726 (0,848-3,512)	2,016 (1,340-3,035)
p değeri		<0,001	0,129	<0,001

N: Olgu Sayısı, GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Tahmini Değer, NTD: Negatif Tahmini Değer.

Tablo 4.14.'de bazal progesteron için 0,642 ng/ml kesme noktasına göre klinik gebeliği öngörmede progesterona ait tanısal performanslar verilmiştir. Tabloda gösterildiği üzere tüm olgularda 153 gebe olgunun 69'unun bazal dönem P değeri $\leq$ 0,642 ng/ml olarak saptandı. 764 gebe kalamayan olgunun 536'sının P değeri $>$ 0,642 ng/ml olarak bulundu. Buna göre P'nin duyarlılığı tüm olgularda %45,1, seçiciliği %70,2 olarak hesaplanmıştır. Rec FSH grubunda 37 gebe olgunun 17'sinin bazal dönem P değeri $\leq$ 0,642 ng/ml olarak saptandı. 200 gebe kalamayan olgunun 134'ünün P değeri $>$ 0,642 ng/ml olarak bulundu. Buna göre P'nin duyarlılığı rec FSH grubunda %45,9, seçiciliği %67 olarak hesaplanmıştır. CC grubunda 116 gebe olgunun 52'sinin bazal dönem P değeri $\leq$ 0,642 ng/ml olarak saptandı. 564 gebe kalamayan olgunun 402'sinin P değeri $>$ 0,642 ng/ml olarak bulundu. Buna göre P'nin duyarlılığı CC grubunda %44,8, seçiciliği %71,3 olarak hesaplanmıştır.

P değeri $\leq$ 0,642 ng/ml olan tüm olgularda 297 olgunun 69'unda, rec FSH grubunda 83 olgunun 17'sinde, CC grubunda 214 olgunun 52'sinde klinik gebelik saptanmıştır. P değeri $>$ 0,642 ng/ml olan tüm olgularda 620 olgunun 536'sında, rec FSH grubunda 154 olgunun 134'ünde, CC grubunda 466 olgunun 402'sinde klinik gebelik saptanmamıştır. Buna göre tüm olgularda PTD %23,3, rec FSH grubunda %20,5, CC grubunda %24,3, NTD ise tüm olgularda %86,5, rec FSH grubunda %87, CC grubunda % 86,3 olarak hesaplanmıştır.

Tabloda gösterildiği üzere cut of değer 0,642 ng/ml alındığında P'si yüksek olanlara göre P'si düşük olanlarda gebe kalma şansı tüm olgularda 1,931 kat (%95 güven aralığı: 1,355-2,752) , rec FSH grubunda 1,726 kat (%95 güven aralığı: 0,848-3,512), CC grubunda 2,016 (%95 güven aralığı: 1,340-3,035) fazla olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Fonksiyonel luteolizis menstürel siklusun sonunda gerçekleşir ve korpus luteumun yapısal regresyonunu takiben P üretme yeteneğini kaybetmesi ile karakterizedir (212). Normalde menstürel siklusun erken foliküler fazı boyunca serum P konsantrasyonu en alt noktaya ulaşır (genellikle $< 0,47 \text{ ng/ml} = 1.5 \text{ nmol/L}$) ve LH pikinden 12-24 saat önce azar azar yükselme eğilimi gösterir. P tek başına ovulasyonu indükleyemez fakat Graafian foliküllerindeki LH seviyesini ovülasyon öncesinde ve ovülasyon esnasında dolaylı olarak etkilediği düşünülmektedir (213).

P sentezi 'sitokrom P450 side chain cleavage' enzimleriyle gerçekleşir. Bu enzimler korpus luteumda, büyüyen folikülün teka internasında, teka externada ve adrenal glandın korteksinde bol miktarda mevcuttur. Tüm bu dokular teorik olarak serum foliküler faz P'nin potansiyel kaynağıdır (214-216).

İnefektif luteolizisin sonucu olarak bazı sikluslarda erken foliküler faz serum P konsantrasyonları azalmaz ve halen yüksek seyredebilir. Keck ve arkadaşları (1999) P için $1,5 \text{ ng/ml}$ değerini cut off olarak alındığında siklusun 4-5. günlerinde infertil hastaların %11,4'ünde yüksek serum P konsantrasyonunun varlığını göstermişlerdir (217). Endometriumun prematür olarak P'ye düşük dozlarda bile maruziyeti endometrial desidualizasyonu artırarak endometriumda implantasyon öncesi gerekli olan optimal hormonal çevrenin değişmesine neden olabileceği ve erken foliküler fazda yüksek P konsantrasyonlarının bu yolla fertilitiyi farklı derecelerde etkileyebileceği ileri sürülmüştür (217).

Literatüre baktığımızda infertil hastalarda erken foliküler fazda yüksek serum P konsantrasyonunun insidansını, klinik gebelik oranlarına yada tedavi yanıtı olan etkilerini araştıran az sayıda data mevcuttur. Bu çalışmaların bir çoğu IVF hasta grubunu içine almaktadır.

Kolibianakis ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışmada IVF hastalarının GnRH antagonisti kullanılan sikluslarında P için $1,6 \text{ ng/ml}$ değeri cut off olarak alındığında siklusların %4,9 unda 2. gün yüksek serum P konsantrasyonu olduğunu göstermişlerdir (212). Siklusların 2. günü normal P ($P \leq 1.6 \text{ ng/ml}$) konsantrasyonu olan grup ile yüksek P ($P > 1.6 \text{ ng/ml}$) konsantrasyonu olan grubun karşılaştırıldığı çalışmada siklus başına klinik gebelik, siklus başına toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embrio sayısını yüksek P grubunda anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen HCG uygulama günü folikül sayısı veya elde edilen kumulus- oosit kompleks sayısında iki grup açısından anlamlı farklılık gösterilmemiştir (212).

Sims ve arkadaşları (1994) yaptıkları çalışmada IVF sikluslarında GnRH agonist down regülasyon short protokolü ve yüksek doz FSH stimülasyon protokolü uygulanan tedaviye zayıf cevap verme riski olan 127 hastada, P için 1 ng/ml değeri cut off olarak alındığında siklusların %85'inde 2-6. gün yüksek serum P konsantrasyonu olduğunu göstermişlerdir (218). Yüksek P değerlerinin olduğu grupta siklusların yüksek gonodotropin ihtiyacı, düşük E₂ pik konsantrasyonu ve toplanan matür oosit sayısının azalmasıyla ilişkili olduğu ancak yüksek ve düşük P'li gruplar arasında gebelik oranları açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (218).

Siklusun erken döneminde yüksek P konsantrasyonlarına bağlı olarak değişen hormonal çevrenin gebelik oranları üzerindeki potansiyel etkileri, oosit-embrio kalitesi ve/veya endometrium kalınlığının bu çevreden etkilenmesine bağlanabilir. Kolibianakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada foliküler faz boyunca farklı hormonal çevreye maruz kalan iki grup karşılaştırılmış, siklusun 2. günü yüksek P konsantrasyonu olan grupta oosit-embrio kalitesinin azalmasından çok endometrial reseptivitede de farklılıklar gösterilmiştir. Ancak HCG uygulama günü gelişen folikül sayısında veya toplanan kümülüs-oosit kompleksinin sayısında farklılık saptanmamıştır (212).

Uzun dönem düşük doz P maruziyetinin oosit matürasyonu ve/veya fertilizasyon üzerindeki zararlı etkilerinin yanında bu maruziyet endometriumda proliferasyon, sekresyon, suprese olmuş veya irregüler sekresyon, desidualizasyon ve hatta atrofi gibi çeşitli morfolojik değişikliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir (219). Ancak uzun dönem yüksek doz P tedavisi genellikle daha uniform atrofik değişikliklere neden olur (220).

Tang ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan çalışmada IVF sikluslarında GNRH-agonist kısa protokol stimülasyonu uygulanan sikluslarda P için 1 ng/ml değeri cut off olarak alındığında siklusun %32'sinde 4. gün yüksek serum P konsantrasyonları ölçülmüştür. Bu çalışmada stimülasyonun 4. günü yüksek serum P konsantrasyonlarında fertilizasyon oranının ve embrio kalitesinin gruplar arasında anlamlı farklılıklar olmaksızın derece derece düştüğü gösterilmiştir. GNRH kısa protokolü sonrası gebelik sonuçlarının stimülasyonun 4.günü yüksek serum P konsantrasyonlarından olumsuz etkilendiğinin güçlü kanıtları saptanmıştır ve stimülasyonun 4. günü serum progesteron konsantrasyonu GNRH kısa protokolü uygulanan IVF hastalarının prognozunu öngören yeni bir parametre olabileceği düşünülmüştür (221). Bu hormonal değişiklerin gebelik oranı üzerindeki potansiyel

etkileri embriyo ve oosit kalitesi ve/veya endometrium kalınlığı gibi belirteçlerin tahmininde de kullanılabileceği gösterilmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda yüksek erken folikül faz serum P konsantrasyonunun insidansını ve tedavi sonuçlarına etkileriyle ilgili çalışma mevcut değildir. Bu konuya ışık tutacağını düşünerek yaptığımız bu çalışmada 631 kadın 917 siklus boyunca ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon uygulanarak takip edildi. 680 siklus klomifen sitrat ve 237 siklus gonodotropinlerle ile ovulasyon indüksiyonu uygulandı. Çalışma sonucunda tedavi sonrası klinik gebelik saptanan hastalarda erken foliküler faz serum P konsantrasyonları kullanılan ovulasyon indüksiyonu ajanından bağımsız olarak daha düşük bulunmuştur (0,7 vs 0,8 ng/ml $p=0,008$). ROC eğrisi analizi yapılarak kendi grubumuzda P'nin cut off değeri 0,642 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

Rec FSH grubunda klinik gebelik izlenen ve izlenmeyen hastalar karşılaştırıldığında erken foliküler faz serum P konsantrasyonu açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (0,7 vs 0,8 ng/ml $p=0,287$). CC grubunda ise erken foliküler faz serum P konsantrasyonu klinik gebelik izlenen grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (0,7 vs 0,8 ng/ml $p=0,013$). ROC eğrisi analizi yapılarak kendi grubumuzda P'nin cut off değeri 0,642 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Hem rec FSH hem CC gruplarında HCG uygulama günü folikül sayısı, siklus iptal oranı, abort oranı ve klinik gebelik oranları normal ($P \leq 1,6$ ng/ml) ve yüksek P ($P > 1,6$ ng/ml) olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak rec FSH grubunda gebelik oranı $P < 1,6$ ng/ml olan grupta 1,4 kat artmış $P < 0,642$ ng/ml olan grupta 1,7 kat artmıştır. CC grubunda gebelik oranı $P < 1,6$ ng/ml olan grupta 1,5 kat artmış $P < 0,642$ ng/ml olan grupta 2 kat artmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada hem rec FSH hem de CC'nin kullanıldığı açıklanamayan infertil olguların ovulasyon indüksiyonu sikluslarında erken foliküler faz serum P konsantrasyonlarının, literatürde ağırlıklı olarak kullanılan 1,6 ng/ml cut off değer olarak alındığında klinik gebeliği, abortusu yada siklus iptalini prediktif değerinin olmadığı bulunmuştur. Ancak çalışmamızda ROC analizi ile elde edilen cut off değer (0,642 ng/ml) altındaki olgularda klinik gebelik oranının daha yüksek olduğu, siklus başarısını öngörmeye diğer parametrelere ek olarak tarama amaçlı P'nin kullanılabileceği bulunmuştur. Ancak siklus başarısını öngörmeye en başarılı cut off değeri belirlemek için daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Lenton EA, Landgren BM, Sexton L, Harper R. Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age. *Br J Obstet Gynaecol* 84 Jul;91(7):681-4.
2. Groom MP, Illengworth PJ, et al. Measure of dimeric inhibin throughout the human menstrual cycle, *J Clin Endocrinol Metab* 1996;1:1401.
3. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Hum Reprod Update* 2006 Sep-Oct;12(5):557-71.
4. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al. Disorders of The Ovary and Female Reproductive Tract. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11th ed. New York: Mc Graw-Hill,1987:1818-1837.
5. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996 Apr;17(2):121-55.
6. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human:a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986 Feb;1(2):81-7.
7. Touraine P, Beau I, Gougeon A, Meduri G, Desroches A, Pichard C, et al. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol* 1999 Nov;13(11):1844-54.
8. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000 Apr;21(2):200-14.
9. Çolgar U. *Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite*. 1. baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 9, 79, 167, 225.
10. Chiquoine AD. The development of the zona pellucida of the mammalian ovum. *Am J Anat*. 1960 Mar;106:149-69.
11. Gougeon A. Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation. *Ann Endocrinol* 2010 May;71(3):132-43.
12. Zeleznik JA. The physiology of follicle selection. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:31.
13. Rizk B. *Ultrasonography in reproductive medicine and infertility*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
14. Roy SK, Treacy BJ. Isolation and long-term culture of human preantral follicles. 1993 *Fertil Steril* 59:783–90.
15. Erickson GF. The graafian follicle: A functional definition. Adashi EY(ed). *Ovulation: Evolving Scientific and Clinical Concepts*. Springer-Verlaag, New York, 2000:31.
16. Erickson GF. Normal regulation of ovarian androgen production, *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1993;11:30.

17. Barboni B, Turriani M, Galeati G. Vascular endothelial growth factor production in growing pig antral follicles. *Biol Reprod* 2000;63:858–64.
18. Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A. Different signal transduction properties of KDR and Flt-1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1994;269:26988–95.
19. Filicori M, Cognigni EG. Roles and novel regimens of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1437–41.
20. Baird DT. Factors regulating the growth of the preovulatory follicle in the sheep and human. *J. Reprod Fertil* 1983;69:343–52.
21. Gougeon A, Lefevre B. Evolution of the diameters of the largest healthy and atretic follicles during the human menstrual cycle. *J. Reprod Fertil* 1983;69:497–502.
22. Mais V, Cetel NS, Muse KN, Quigley ME, Reid RL, Yen SS. Hormonal dynamics during luteal-follicular transition. *J. Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1109–14.
23. Messinis IE, Koutsoyiannis D, Milingos S, Tsahalina E, Seferiadis K, Lolis D, Templeton AA. Changes in pituitary response to GnRH during the luteal-follicular transition of the human menstrual cycle. *Clin Endocrinol* 1993;38:159–63.
24. Speroff L, Fritz MA. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. 7.baskı. Güneş Tıp Kitapevi, 2007:194-196.
25. Fritz MA, McLachlan RI, Cohen NL, Dahl KD, Bremner WJ, Soules MR. Onset and characteristics of the midcycle surge in bioactive and immunoactive luteinizing hormone secretion in normal women: influence of physiological variations in periovulatory ovarian steroid hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Aug;75(2):489-93.
26. McNatty KP, Smith DM, Makris A, Osathanondh R, Ryan KJ. The microenvironment of the human antral follicle: interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells, and the status of the oocyte in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1979 Dec;49(6):851-60.
27. Judd S, Terry A, Petrucco M, White G. The source of pulsatile secretion of progesterone during the human follicular phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Feb;74(2):299-305.
28. De Geyter C, De Geyter M, Huber PR, Nieschlag E, Holzgreve W. Progesterone serum levels during the follicular phase of the menstrual cycle originate from the crosstalk between the ovaries and the adrenal cortex. *Hum Reprod* 2002 Apr;17(4):933-9.
29. Couzinet B, Brailly S, Bouchard P, Schaison G. Progesterone stimulates luteinizing hormone secretion by acting directly on the pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Feb;74(2):374-8.
30. Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC. Hormonal Dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:792–796.
31. World Health Organization Task Force Investigators. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and PGe. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:383–390.

32. Pauerstein CJ, Eddy CA, Croxatto HD, Hess R, Siler-Khodr TM, Croxatto HB. Temporal relationships of estrogen, PGe, and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:876–886.
33. Lumsden MA, Kelly RW, Templeton AA, Van Look PF, Swanston IA, Baird DT. Changes in the concentrations of prostaglandins in preovulatory human follicles after administration of hCG. *J Reprod Fertil* 1986; 77:119–24.
34. Rizk B, Garcia-velasco J, Sallam H, Makrigiannakis A. Infertility and Assisted Reproduction. 1.baskı. Cambridge Medicine, 2008:4.
35. Speroff L, Fritz MA. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 7.baskı. Güneş Tıp Kitapevi, 2007:216-221.
36. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, George M, Nelson LM. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles. *Hum Reprod* 1998 May;13(5):1144-7.
37. Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function and regression. *Endocr Rew* 2007 Feb;28(1):117-49.
38. Duncan WC, McNeilly AS, Fraser HM, Illingworth PJ. Luteinizing hormone receptor in the human corpus luteum: lack of down-regulation during maternal recognition of pregnancy. *Hum Reprod* 1996 Oct;11(10):2291-7.
39. Devoto L, Fuentes A, Kohen P, Céspedes P, Palomino A, Pommer R, Muñoz A, Strauss JF 3rd. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertil Steril* 2009 Sep;92(3):1067-79.
40. Devoto L, Vega M, Kohen P, Castro O, Carvallo P, Palomino A. Molecular regulation of PG secretion by the human corpus luteum throughout the menstrual cycle. *J Reprod Immunol* 2002 May-Jun;55(1-2):11-20.
41. Sasson R, Winder N, Kees S, Amsterdam A. Induction of apoptosis in cells by TNF alpha and its attenuation by glucocorticoids involve modulation of Bcl-2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 May 31;294(1):51-9.
42. Fraser HM, Lunn SF, Harrison DJ, Kerr JB. Luteal regression in the primate: different forms of cell death during natural and gonadotropin-releasing hormone antagonist or prostaglandin analogue-induced luteolysis. *Biol Reprod* 1999 Dec;61(6):1468-79.
43. Rodger FE, Fraser HM, Krajewski S, Illingworth PJ. Production of the proto-oncogene BAX does not vary with changing in luteal function in women. *Mol Hum Reprod* 1998 Jan;4(1):27-32.
44. Vega M, Urrutia L, Iñiguez G, Gabler F, Devoto L, Johnson MC. Nitric oxide induces apoptosis in the human corpus luteum in vitro. *Mol Hum Reprod* 2000 Aug;6(8):681-7.
45. Del Canto F, Sierralta W, Kohen P, Muñoz A, Strauss JF 3rd, Devoto L. Features of natural and gonadotropin-releasing hormone antagonist-induced corpus luteum regression and effects of in vivo human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Nov;92(11):4436-43.

46. Strauss JF, Barbieri RL. Üreme Endokrinolojisi. Güneş Tıp Kitapevleri 5. baskı 2006: 125-154.
47. Ryan KJ, Biological aromatization of steroids. J Biol Chem. 1959;234(2):268–72.
48. Ryan KJ, Smith OW. Biogenesis of steroid hormones in the human ovary. Recent Prog Horm Res 1965;21:367–409.
49. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Amarneh B, Ito Y, Fisher CR, Michael MD. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. Endocr Rev. 1994 Jun;15(3):342-55.
50. Allen WM. The isolation of crystalline progesterone. Science. 1935 Aug 2;82:89-93.
51. Butenandt A, Westphal U. Zur Isolierung und Charakterisierung des Corpusluteum-Hormons. Berichte Deutsche chemische Gesellschaft 1934; 67:1440–1442.
52. Hartmann M, Wettstein A. Ein krystallisiertes Hormon aus Corpus luteum. Helvetica Chimica Acta 1934;17:878–882.
53. Slotka KH, Ruschig H, Fels E. Reindarstellung der Hormone aus dem Corpus luteum. Berichte Deutsche chemische Gesellschaft 1934; 67:1270–1273.
54. Allen WM. Progesterone: how did the name originate? South. Med. J 1970;63 (10): 1151–5.
55. Judd S, Terry A, Petrucco M, White G. The source of pulsatile secretion of progesterone during the human follicular phase. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Feb;74(2):299-305.
56. De Geyter C, De Geyter M, Huber PR, Nieschlag E, Holzgreve W. Progesterone serum levels during the follicular phase of the menstrual cycle originate from the crosstalk between the ovaries and the adrenal cortex. Hum Reprod. 2002 Apr;17(4):933-9.
57. Alexandris E, Milingos S, Kollios G, Seferiadis K, Lolis D, Messinis IE. Changes in gonadotrophin response to gonadotrophin releasing hormone in normal women following bilateral ovariectomy. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Dec;47(6):721-617.
58. Dafopoulos K, Kotsovassilis CG, Milingos S, Kallitsaris A, Galazios G, Zintzaras E, Sotiros P, Messinis IE. Changes in pituitary sensitivity to GnRH in estrogen-treated post-menopausal women: evidence that gonadotrophin surge attenuating factor plays a physiological role. Hum Reprod. 2004 Sep;19(9):1985-92.
59. Iwai T, Nanbu Y, Iwai M, Taii S, Fujii S, Mori T. Immunohistochemical localization of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human ovary throughout the menstrual cycle. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1990;417(5):369-75.
60. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. Br Med J. 1984 Jan 7;288(6410):7-9.
61. Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. J Clin Invest. 1984 Jun;73(6):1638-47.

62. Hull MG, Savage PE, Bromham DR, Ismail AA, Morris AF. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril*. 1982 Mar;37(3):355-60.
63. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favours the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established T cell clones. *J Immunol* 1995;155:128-33.
64. Choi BC, Polgar K, Xiao L, Hill JA. Progesterone inhibits invitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000;15:46-59.
65. Kalinaka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2005;53:166-71.
66. Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. *BJOG*. 2005 Nov;112(11):1585.
67. Szekeres-Bartho J, Par G, Dombay G, Smart YC, Volgyi Z. The antiabortive effect of progesterone-induced blocking factor in mice is manifested by modulating NK activity. *Cell Immunol*. 1997 May 1;177(2):194-9.
68. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril*. 1982;37(2):175-82.
69. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the U.S. Incidence and trends. *Fertil and Steril* 1991 ;56:192-193.
70. Habbema JDF, Collins, J, Leridon H et al. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Hum Reprod* 2004; 19: 1497-501.
71. Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence based protocol. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010 Mar 6; 8:21.
72. Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002 Jul 13; 360(9327):151-9.
73. World Health Organization. Infertility: a tabulation of available data on prevalence of primary and secondary infertility. Geneva: WHO, Programme on Maternal and Child Health and Family Planning, Division of Family Health, 1991.
74. Cates W, Farley TM, Rowe PJ. Worldwide patterns of infertility: is Africa different? *Lancet* 1985; 2:596-8.
75. Kreider R, Fields J. Number, timing, and duration of marriages and divorces, 1996, U.S. Dep. of Commerce Economics and Statistics Administration, U.S. Bureau, Washington, D.C 2002.
76. Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. The Boston IVF Handbook of Infertility. Harvard Medical School. Informa Healthcare. Second edition, 2007:15-24.

77. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 64:22, 1995.
78. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7:1342–6.
79. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *J Am Med Assoc* 1983; 249:2034–8.
80. Speroff L, Fritz MA. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. Güneş Tıp Kitapevleri 7. baskı 2007: 1028.
81. Bauman JE. Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. *Fertil Steril*. 1981; 36(6):729-33.
82. Quagliarello J, Arny M. Inaccuracy of basal body temperature charts in predicting urinary luteinizing hormone surges. *Fertil Steril*. 1986; 45:334-37.
83. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:7-9.
84. Balasch J, Fábregues F, Creus M, Vanrell JA. The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. *Hum Reprod*. 1992;7(7):973-7.
85. Guermandi E, Vegetti W, Bianchi MM, Uglietti A, Ragni G, Crosignani P. Reliability of ovulation tests in infertile women. *Obstet Gynecol*. 2001 Jan;97(1):92-6.
86. Miller PB, Soules MR. The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol*. 1996 Jan;87(1):13-7.
87. Shahin AY. Endometrial sonographic characters predicting pregnancy following recurrent clomiphene induction in unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(6):795-802.
88. Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril* 1987;47:773–7.
89. Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. *The Boston IVF Handbook of Infertility*. Harvard Medical School. Informa Healthcare. Second edition, 2007:28-31.
90. Shanbhag S, Aucott L, Bhattacharya S, Hamilton MA, McTavish AR. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
91. van der Gaast MH, Eijkemans MJ, van der Net JB, de Boer EJ, Burger CW, van Leeuwen FE, Fauser BC, Macklon NS. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online* 2006; 13:476–480.
92. Kwee J, Elting MW, Schats R, et al. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2003 Jul;18(7):1422-7.
93. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation

- of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2002 Mar;143(3):1076-84.
94. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian inhibiting substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007;88:539–46.
 95. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, et al.: Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2002 ;77:328.
 96. Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, et al.: Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2000;74:512.
 97. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LF et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291–301.
 98. Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, Soules MR. Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil Steril* 2003;80:577–83.
 99. Hsu A, Arny M, Knee AB, Bell C, Cook E, Novak AL, Grow DR. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertil Steril*. 2010 Apr 17.
 100. Rizk B, Garcia-velasco J, Sallam H, Makrigiannakis A. Infertility and Assisted Reproduction. *Cambridge Medicine* 1.baskı. 2008: 63-64.
 101. Paavonen J, Lehtinen M. Chlamydial pelvic inflammatory disease. *Hum Reprod Update* 1996;2:519–29.
 102. Forsey JP, Caul EO, Paul ID, Hull MG. Chlamydia trachomatis, tubal disease and the incidence of symptomatic and asymptomatic infection following hysterosalpingography. *Hum Reprod* 1990;5:444–7.
 103. Pittaway DE, Winfield AC, Maxson W, Daniell J, Herbert C, Wentz AC. Prevention of acute pelvic inflammatory disease after hysterosalpingography: efficacy of doxycycline prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:623–6.
 104. Noorhasan D, Heard MJ. Gadolinium radiologic contrast is a useful alternative for hysterosalpingography in patients with iodine allergy. *Fertil Steril* 2005;84:1744.
 105. Alper MM, Garner PR, Spence JE, Quarrington AM. Pregnancy rates after hysterosalpingography with oil- and water-soluble contrast media. *Obstet Gynecol* 1986;68:6–9.
 106. Swart P, Mol BW, Van Der Veen F, Van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64:486–91.
 107. Evers JL, Land JA, Mol BW. Evidence-based medicine for diagnostic questions. *Semin Reprod Med*. 2003;21:9–15.

- 108.** Tanahatoe SJ, Hompes PG, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Hum Reprod.* 2003;18(1):8-11.
- 109.** Campbell S, Bourne TH, Tan SL, Collins WP. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) and its future role within the investigation of infertility in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4:245–53.
- 110.** Exacoustos C, Zupi E, Carusotti C, Lanzi G, Marconi D and Arduini D. Hysterosalpingo -contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye pertubation to evaluate tubal patency. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:367–72.
- 111.** Strandell A, Bourne T, Bergh C, Granberg S, Thorburn J, Hamberger L. A simplified ultrasound based infertility investigation protocol and its implications for patient management. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:87–92.
- 112.** Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Caul EO, Ford WC, Jenkins JM. Tubal damage in infertile women: prediction using chlamydia serology. *Hum Reprod.* 2003;18:1841-7.
- 113.** Johnson NP, Taylor K, Nadgir AA, Chinn DJ, Taylor PJ. Can diagnostic laparoscopy be avoided in routine investigation for infertility? *BJOG.* 2000;107(2):174-8.
- 114.** Hurst BS, Matthews ML, Marshburn PB. Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertil Steril* 2005;83:1–23.
- 115.** The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Educational Bulletin. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2004;82:111–16.
- 116.** Badawy S. Hysterosalpingography. *Ultrasonography in reproductive medicine and infertility.* Cambridge; United Kingdom. Cambridge University Press 2008.
- 117.** Suarez SS, Pacey AA. Sperm transport in the female reproductive tract. *Hum Reprod Update* 2006;12:23–37.
- 118.** Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *BMJ* 1998;317:502–5.
- 119.** American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. A practice committee report, Birmingham,AL. 2000.
- 120.** Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B. Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28-9, 1992. *Hum Reprod* 1993;8:977-80.
- 121.** Randall JM, Templeton A, The effects of clomiphene sitrate up on ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1991;6:656.
- 122.** Bongso A. Handbook on Blastocyst Culture 1999:13-21.
- 123.** Comhaire FH, de Kretser DM, Farley TM, Rowe PJ, Toward More Objektivitiy in Diagnosis and Management of Male interfility. *Int J Androlo* 1987;7:1–53.

- 124.** Report on optimal evaluation of the infertile male infertility. American Urological Association, Inc. American Society for Reproductive Medicine, 2001 de Kretser DM.
- 125.** Male infertility. *Lancet*. 1997 Mar 15;349(9054):787-90.
- 126.** Check JH. The infertile male-diagnosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33(3):133-9.
- 127.** Taszarek-Hauke G, Hauke J, Pawelczyk L, Duleba AJ. Prediction of spontaneous conception based on semen parameters. *Int J Androl*. 2008 Sep;31(5):499-507.
- 128.** World Health Organisation: *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction*, 4th ed. 1999, Cambridge: Cambridge University Press.
- 129.** Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1988 Jan;49(1):112-7.
- 130.** Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod*. 1990 Jul;5(5):586-92.
- 131.** World Health Organisation: *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction*, ed 2. Cambridge, The Press Syndicate of University of Cambridge, 1992.
- 132.** Jeremias J, Witkin SS. Molecular approaches to the diagnosis of male infertility. *Mol Hum Reprod*. 1996 Mar;2(3):195-202.
- 133.** Sigman M, Mark HFL. *Cytogenetics of male infertility*. Jn. *Medical Cytogenetics*. N.Y Dekker 1999.
- 134.** De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod*. 1991 Feb;6(2):245-50.
- 135.** Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J* 1985 Dec 14;291(6510):1693-7.
- 136.** Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod*. 1998 Jun;13(6):1502-5.
- 137.** Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod*. 1986 Feb;1(2):81-7.
- 138.** Ernst S, Hite G, Cantrell JS, Richardson A Jr, Benson HD. Stereochemistry of geometric isomers of clomiphene: a correction of the literature and a reexamination of structure-activity relationships. *J Pharm Sci*. 1976 Jan;65(1):148-50.
- 139.** Fluker MR, Wang IY, Timothy CR. An extended 10-day course of CC in women with CC-resistant ovulatory disorders. *Fertility Sterility* 1996;66:761-4.
- 140.** Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2003;80(5):1302-8.

- 141.** Homburg R. Clomiphene citrate-end of an era? A mini review. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2043-51.
- 142.** Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med.* 1994 Sep 22;331(12):771-6.
- 143.** Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;83(7):2361-5.
- 144.** Koustra E, White DM, Franks S. Modern use of CC in induction of ovulation. *Human Reproduction Update* 1997 Jul-Aug;3(4):359-65.
- 145.** Fluker MR, Wang IY, Rowe TC. An extended 10-day course of clomiphene citrate (CC) in women with CC-resistant ovulatory disorders. *Fertil Steril* 1996 Nov;66(5):761-4.
- 146.** Parsanezhad M E, Alborzi S, Motazedian S, et al. Use of Dexamethasone and Clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal DHEAS levels. *Fertility and Sterility* 2002;78:1001-4.
- 147.** Elnashar A, Abdelageed E, Fayed M, Sharaf M. Clomiphene citrate and dexamethasone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2006 Jul;21(7):1805-8.
- 148.** Parsanezhad ME, Alborzi S, Jahromi BN. Bromokriptine in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome and normal prolaktin level. *J Fertil* 2002;47(6):272-277.
- 149.** Phipps RW. Polycystic ovary syndrome and Ovulation Induction. *Obstetrics and Gynecology Clinics* 2001;28:1.
- 150.** Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores and pregnancy rates in clomiphene citrate resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002 Jan;77(1):101-6.
- 151.** Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001 Feb;75(2):310-5.
- 152.** Dasari P, Pranahita G. The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS. *J Hum Reprod Sci.* 2009 Jan;2(1):18-22.
- 153.** Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2006 Nov;86(5):1447-51.
- 154.** Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005;84:95.

155. Badawy A, Shokeir T, Allam AF, Abdelhady H. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(2):187-91
156. Patil M. Tamoxifen citrate for ovulation induction. *Manual of Ovulation Induction* GN Allahbadia, Jaypee Brothers, New Delhi, 2005:25
157. Wang CW, Horng SG, Chen CK, Wang HS, Huang HY, Lee CL, Soong YK. Ovulation induction with tamoxifen and alternate-day gonadotrophin in patients with thin endometrium. *Reprod Biomed Online* 2008 Jul;17(1):20-6
158. Roumen FJ, Doesburg WH, Rolland R. Treatment of infertile women with a deficient postcoital test with two antiestrogens: clomiphene and tamoxifen. *Fertil Steril* 1984 Feb;41(2):237-43
159. Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis. *Hum Reprod*. 2005 Jun;20(6):1511-5
160. Coelingh Bennink HJ, Fauser BC, Out HJ. Recombinant follicle-stimulating hormone is more efficient than urinary FSH in women with clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective, multicenter, assessor-blind, randomized, clinical trial. *Fertil Steril* 1998 Jan;69(1):19-25.
161. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Sagle M, Franks S. Low-dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1991 Sep;6(8):1095-9.
162. Dale O, Tanbo T, Lunde O, Abyholm T. Ovulation induction with low-dose follicle-stimulating hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993 Jan;72(1):43-6.
163. Christin-Maitre S, Hugues JN; Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003 Aug;18(8):1626-31.
164. van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Nov;82(11):3597-602.
165. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997 Feb;18(1):71-106.
166. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update* 2003 May-Jun;9(3):275-89.
167. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet*. 2005 May 21-27;365(9473):1807-16.
168. Lu PY, Chen AL, Atkinson EJ, Lee SH, Erickson LD, Ory SJ. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1996;65:583-87.

169. Palomba S, Falbo A, Battista L, Russo T, Venturella R, Tolino A, Orio F, Zullo F. Laparoscopic ovarian diathermy vs clomiphene citrate plus metformin as second-line strategy for infertile anovulatory patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jan 21.
170. van Wely M, Bayram N, van der Veen F, Bossuyt PM. An economic comparison of a laparoscopic electrocautery strategy and ovulation induction with recombinant FSH in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1741-5.
171. Mercorio F, Mercorio A, Di Spiezio Sardo A, Barba GV, Pellicano M, Nappi C. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. *Fertil Steril* 2008 May;89(5):1229-33.
172. Cohen MR. Intrauterine insemination. *Int J Fertil* 1962;7:235–240.
173. Abdelkader AM, Yeh J. The potential use of intrauterine insemination as a basic option for infertility: a review for technology-limited medical settings. *Obstet Gynecol Int*. 2009;584837.
174. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 2009 May-Jun;15(3):265-77.
175. Akram A, Imtiaz SA, Jahan S. Effect of sperm parameters on intrauterine insemination pregnancy rate. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008 Jun;18(6):342-6.
176. Zimmerman ER, Robertson KR, Kim H, Drobnis EZ, Nakajima ST. Semen preparation with the sperm select system versus a washing technique. *Fertil Steril*. 1994;61(2):269–75.
177. Kaplan PF, Katz SL, Thompson AK, Freund RD. Cycle fecundity in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. Influence of the number of mature follicles at hCG administration. *J Reprod Med*. 2002;47(7):535–9.
178. Noci I, Dabizzi S, Evangelisti P, Cozzi C, Cameron Smith M, Criscuoli L, Fuzzi B, Branconi F. Evaluation of clinical efficacy of three different insemination techniques in couple infertility. A randomized study. *Minerva Ginecol*. 2007 Feb;59(1):11-8.
179. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Intra-uterine insemination versus fallopian tube sperm perfusion for non-tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2).
180. Besselink DE, Farquhar C, Kremer JA, Marjoribanks J, O'Brien P. Cervical insemination versus intra-uterine insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2).
181. Paulmyer-Lacroix O, Molle L, Noizet A, Guérin A, Mollar M, Gamberre M, et al. Intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of five years experience. *Contracept Fertil Sex* 1998;26:300–6.
182. The European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2006;21:1680–97.

- 183.** Allen NC, Herbert CM 3rd, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril* 1985;44:569–80.
- 184.** 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.* 1999;180(6 Pt. 1):1522–34.
- 185.** Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, Hompes PG, Bossuyt PM, Verhoeve HR, van Kasteren YM, van Dop PA, Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2004;82(1):45–51.
- 186.** 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.* 2010 Jan;93(1):79-88.
- 187.** Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol.* 1993;82(5):780–6.
- 188.** Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *FertilSteril.* 1991;55(2):252–7.
- 189.** J. P. Royston, "Basal body temperature, ovulation and the risk of conception, with special reference to the lifetimes of sperm and egg," *Biometrics*, vol. 38, no. 2, pp. 397–406, 1982.
- 190.** World Health Organization, "Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle, stimulating hormone and progesterone," *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 138, no. 4, pp. 383–390, 1980.
- 191.** Vermesh M, Kletzky OA, Davajan V, Israel R. Monitoring techniques to predict and detect ovulation. *Fertil Steril.* 1987;47(2):259–64.
- 192.** Kucuk T. Intrauterine insemination: is the timing correct? *J Assist Reprod Genet.* 2008 Aug;25(8):427-30.
- 193.** Alborzi S, Motazedian S, Parsanezhad ME, Jannati S. Comparison of the effectiveness of single intrauterine insemination (IUI) versus double IUI per cycle in infertile patients. *Fertil Steril.* 2003;80(3):595–599.
- 194.** Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1). Review.
- 195.** Ng EH, Makkar G, Yeung WS, Ho PC. A randomized comparison of three insemination methods in an artificial insemination program using husbands' semen. *J Reprod Med.* 2003;48(7):542–6.
- 196.** Liu W, Gong F, Luo K, Lu G. Comparing the pregnancy rates of one versus two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2006;23(2):75–9.

197. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, Crosignani PG. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril*. 1999;72(4):619–22.
198. Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2003 Jun;79 Suppl 3:1625-32.
199. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21;340(3):177-83.
200. Steures P, van der Steeg JW, Verhoeve HR, van Dop PA, Hompes PG, Bossuyt PM, van der Veen F, Habbema JD, Eijkemans MJ, Mol BW. Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod*. 2004 Oct;19(10):2263-6.
201. NICE Guidelines, "Intrauterine insemination," in National Institute for Clinical Excellence *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*, pp. 75–80, RCOG Press, London, UK, 2004.
202. Guven S, Gunalp GS, Tekin Y. Factors influencing pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *J Reprod Med*. 2008 Apr;53(4):257-65.
203. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intra uterine insemination(IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001;7:495-500.
204. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, Lombroso R, Gombault M, Selva J. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination *Hum Reprod*. 2004;19(9):2060- 2065.
205. Badawy A, Elnashar A, Eltotongy M. Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):777-81.
206. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3). Review.
207. Carrell DT, Kuneck PH, Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Campbell BF. A randomized, prospective analysis of five sperm preparation techniques before intrauterine insemination of husband sperm. *Fertil Steril*. 1998;69(1):122–6.
208. Dodson WC, Moessner J, Miller J, Legro RS, Gnatuk CL. A randomized comparison of the methods of sperm preparation for intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 1998;70(3):574–5.
209. Orta M, Ordoqui E, Aranzábal A, Fernández C, Bartolomé B, Sanz ML. Anaphylactic reaction after artificial insemination *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(4):446-51.
210. Pagán JA, Postigo I, Rodríguez-Pacheco JR, Peña M, Guisantes JA, Martínez J. Bovine serum albumin contained in culture medium used in artificial insemination is an important anaphylaxis risk factor. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5):2013.e17-9.

- 211.** Rizk B. Epidemiology of ovarian hyperstimulation syndrome: iatrogenic and spontaneous. In Rizk B (Ed.), Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Chapter 2. Cambridge, New York: Cambridge University Press, 2006;10–42.
- 212.** Kolibianakis EM, Zikopoulos K, Smits J, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P . Elevated progesterone at initiation of stimulation is associated with a lower ongoing pregnancy rate after IVF using GnRH antagonists. Hum Reprod. 2004 Jul;19(7):1525-9.
- 213.** Brännström M, Janson PO. Progesterone is a mediator in the ovulatory process of the in vitro-perfused rat ovary. Biol Reprod. 1989 Jun;40(6):1170-8.
- 214.** Talia EG, Ehud JM, Baruch B, Nurit A, Adith ZH, Yoram ZD. The origin of serum progesterone during the follicular phase of the menotropin-stimulated cycles. Hum Reprod 1998;13:9-14.
- 215.** Christian DG, Maria DG, Peter RH, Eberhard N, Wolfgang H. Progesterone serum level during the follicular phase of the menstrual cycle originates from the crosstalk between the ovaries and the adrenal cortex. Hum Reprod 2002;4:933-9.
- 216.** Eldar GT, Margalioth EJ, Brooks B, Algur N, Gal M, Zylber Haran E, et al. Elevated serum progesterone levels during pituitary suppression may signify adrenal hyperandrogenism. Fertil Steril. 1997;67:959-61.
- 217.** Keck C, Neulen J, Breig-Lauel S, Breckwoldt M. Elevated serum progesterone concentrations during the early follicular phase of the menstrual cycle: clinical significance and therapeutic implications. Gynecol Endocrinol. 1999 Jun;13(3):161-5.
- 218.** Sims JA, Seltman HJ, Muasher SJ. Early follicular rise of serum progesterone concentration in response to a flare-up effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist impairs follicular recruitment for in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1994 Feb;9(2):235-40.
- 219.** Kim-Bjorklund T, Landgren BM, Johannisson E. Morphometric studies of the endometrium, the fallopian tube and the corpus luteum during contraception with the 300 g norethisterone (NET) minipill. Contraception 1991;43:459-74.
- 220.** Silverberg KM, Burns WN, Olive DL. Serumprogesterone levels predict success of in vitro fertilization/embryo transfer in patients stimulated with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropin. Clin Endocrinol Metabol 1991 ;73:797-803.
- 221.** Tang Y, Gong F, Lin G, Lu G. Early follicular progesterone concentrations and in vitro fertilization pregnancy outcomes. Fertil Steril. 2007 Apr;87(4):991-4.

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince, bilgi ve deneyimlerinden geniş ölçüde yararlandığım klinik şefim ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Sertaç Batıoğlu'na, eğitimimde değerli katkıları bulunan başhekimimiz sayın Op. Dr. Leyla Mollamahmutoğlu'na, tezin her aşamasında hoşgörülü ve sabırlı davranış göstererek desteklerini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Nafiye Yılmaz, Op. Dr. Şebnem Özyer, Op. Dr. Rana Karayalçın ve Op. Dr. Serdar Ünlü'ye, tüm şef muavinleri, başasistan ve uzmanlarıma, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarım Dr. İbrahim Kale, Dr. Derya Uyan, Dr. Kıvanç Şahin, Dr. Ayşenur Evrenos ve Dr. Bashar Sammour'a, hemşire ve sekreterlerimize, desteğini her zaman hissettiğim canım aileme, kardeşlerime..

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve tezimin yazılması ve düzenlenmesinde büyük pay sahibi olan sevgili eşim Serdar Gürlek'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Beril Gürlek