

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL HASTALARDA CİNSEL
İLİŞKİNİN OVULASYON İNDÜKSİYONU İLE İNTRAUTERİN
İNSEMİNASYON YAPILAN HASTALARDA GEBELİK
ORANLARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA UZUN BATAK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MESUT ÖKTEM

ANKARA
OCAK 2017

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL HASTALARDA CİNSEL
İLİŞKİNİN OVULASYON İNDÜKSİYONU İLE İNTRAUTERİN
İNSEMİNASYON YAPILAN HASTALARDA GEBELİK
ORANLARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA UZUN BATAK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr.MESUT ÖKTEM

ANKARA
OCAK 2017

TEŐEKKÖRLER

Gazi Üniwersitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen tüm hocalarıma, tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr.Mesut ÖKTEM'e, tezimin hasta bulunması aşamasında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Nuray Bozkurt'a, bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Anıl ONAN'a hayatımda sevgisi ve desteğiyle yanımda olan sevgili ailem ve eşim Alper Batak'a, varlığıyla benim yaşam sevincim olan biricik oğlum Alp'e, değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Fatma UZUN BATAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Fertilizasyon	5
2.2. İnfertilite Tanımı ve İnsidans	7
2.2.1. İnfertilite Nedenleri	7
2.2.2- İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	20
2.2.3 Açıklanamayan İnfertilite ve Tedavi Yöntemleri.....	30
2.3. İntrauterin İnseminasyon.....	35
2.3.1. IUI İçin Ovaryan Siklüs Yönetimi	38
2.3.2-IUI'da Başarıyı Etkileyen Faktörler.....	42
3. MATERYAL VE METOD	47
4. BULGULAR	53
5.TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR.....	65
8.ÖZET.....	73
9. ABSTRACT	74
EKLER	75
Ek 1. Etik Kurul Onay Formu	75

KISALTMALAR

IUI	: İntrauterin inseminasyon
IVF:	: İnvitro fertilizasyon
Oİ	: Ovulasyon indüksiyonu
KOH	: Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon
CC	: Klomifen sitrat
ICI	: İntraservikal sperm enjeksiyonu
FSH	: Foliküler stimulan hormon
OHSS	: Ovaryan hiperstimulasyon sendromu
TMSS	: Total motil sperm sayısı
LH	: Lüteinizan hormon
E2	: Östradiol
PCOS	: Polikistik over sendromu
TVUS	: Transvajinal ultrasonografi
WHO	: Dünya sağlık örgütü
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
HMG	: human menopozal gonadotropin
KOK	: Kombine oral kontraseptif
YÜT	: Yardımla üreme teknikleri
PKT	: Post koital test
ASA	: Anti sperm antikor
HSG	: Histerosalpingografi
ESHRE	: Avrupa insan üremesi ve embriyolojisi derneği
ICSI	: İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu
FASTT	: The fast track and standart treatment
PRL	: Prolaktin
AMH	: Anti-müllerian hormon
GAST	: Gonadotropin agonist stimülasyon testi
AFC	: Antral folikül sayımı
ET	: Embrio transferi

β -HCG : β eta human chorionic gonadotropin
SERM : Selektif östrojen reseptör modölatörü
BMI : Body mass indeks



ŞEKİLLER

Şekil 1. Fertilizasyon	6
Şekil 2. İnfertil çiftin değerlendirilmesi	30

TABLolar

Tablo 1. İnfertilite nedenleri	8
Tablo 2. DSÖ anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu	12
Tablo 3. Rotterdam tanı kriterleri.....	13
Tablo 4. Erkek faktörüne bağlı infertilite sınıflaması	18
Tablo 5. DSÖ normal spermiyogram parametreleri 2010.....	27
Tablo 6. Açıklanamayan infertilite olası etyolojileri	31
Tablo 7. IUI endikasyonları	36
Tablo 8. İnseminasyon işleminin aşamaları	37
Tablo 9. Grupların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi	53
Tablo 10. Gruplar arası bazal hormon değerleri	54
Tablo 11. Ovulasyon induksiyonunda siklus özellikleri	55
Tablo 12. Grup 1 ve grup 2 Gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve abortus ilişkisi.....	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite tüm dünyada sıkça karşılaşılan klinik bir problem olup, yaklaşık olarak çiftlerin %13-15' ini etkilemektedir. Evlenme yaşının ileri olması ve medyanın da bu konuyu sıkça ele alması ile çok sayıda infertil çift tedavi için başvurmaktadır. Tedavide yardımcı üreme teknikleri olan intrauterin inseminasyon(IUI) ve invitro fertilizasyon(IVF) sıkça kullanılmaktadır. İÜİ çeşitli yöntemlerle hazırlanmış ve konsantre olmuş motil spermelerin direk olarak uterin kaviteye verilmesi işlemidir. [1] İÜİ başarı oranları literatüre baktığımızda %5 ile %15 arasında değişmekte olup, popülasyondaki heterojenite bu önemli farkın sebebi olarak düşünülmektedir. Her İÜİ siklusu başına ortalama gebe kalma oranı uluslararası literatürde %5-10 olarak bildirilmektedir.[2] IUI ve ovulasyon induksiyonu(Oİ) diğer yardımcı üreme tekniklerine göre daha az invazif, daha ucuz, uygulanması daha kolay ve basit olması nedeniyle ilk başvuru yöntemlerinden biridir.[3] Açıklanamayan infertilite, hafif-orta derece erkek faktör infertilitesi, ovulatuvar disfonksiyon, hafif endometriozis ve servikal faktöre bağlı infertilite olgularında kullanılan popüler bir yöntem olarak IUI dikkat çekmektedir. Açıklanamayan infertilite, temel infertilite değerlendirilmesinde yer alan tetkiklerde(ovulasyon testleri,tubal patolojileri değerlendiren testler,semen analizi) herhangi bir anormalliğin olmaması olarak tanımlanır.Bu hasta grubunda yapılan testlerde anormallik olmadığı için tedavi yöntemleri de empiriktir.Açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü olan infertil çiftlerde IUI tedavide ilk tercih edilen yöntemlerden biridir.[4,5,6] Tedavilerin temel amacı çok sayıda sperm ve yumurtayı karşılaştırmayı hedeflemektedir. IUI'da kontrollü

ovaryan stimulasyon(KOH) genel kabul gören bir yaklaşımdır. Hangi ilacın önce kullanılacağı ile ilgili kesin bir konsensus yoktur. Açıklanamayan infertilitede IUI'ın etkinliği net değildir. Değişik çalışmalarda gebelik oranlar farklıdır. Güncel bir çalışmada, açıklanamayan infertilitesi olan 580 kadın hastaya, randomize olarak sadece Klomifen sitrat(CC), sadece IUI veya bekleme tedavileri uygulanmış ve sonuçta tek başına CC veya tek başına IUI kullanımının yeterli etkinliği olmadığı raporlanmıştır.[7] Buna karşılık bir diğer randomize çalışmada; 67 çift izlenmiş ve CC ile IUI kombinasyonu olarak ayrılmış ve %3.3'e karşılık %9.5 siklus başına gebelik oranları izlenmiştir.[8]

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yapılan bir çalışmada, çiftler randomize edilerek 4 ayrı gruba ayrılmıştır. Bunlar; intraservikal sperm enjeksiyonu (ICI), IUI, FSH(Foliküler Stimulan Hormon)+ ICI ve FSH+ IUI gruplarıdır. ICI amacı doğal ilişkiye benzer bir kontrol grubu sağlamak, IUI amacı ürogenital yola büyük miktarda sperm yönlendirmek, FSH enjeksiyonlarının amacı ise birçok folikülün gelişimini sağlamak ve bir siklusta fertilizasyon için daha çok sayıda uygun oosit oluşturmaktır. Araştırmacılar ICI yapılan grupta siklus başına gebelik oranlarını %2 bulmuş ve bu sonuç yaklaşık olarak bekleme tedavisi ile benzerdir. IUI yapılan grupta %5 izlenmiştir. FSH+IUI protokolü izlenen hastalarda ise yaklaşık siklus başına gebelik oranı %9 olarak bulunmuştur. KOH, IUI sikluslarında gebelik oranlarını belirgin şekilde artırmaktadır. Gonotropin kullanılan sikluslerde CC' e göre gebelik oranları yüksek olmasına rağmen çoğul gebelik ve Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu(OHSS) gelişme

olasılığı daha fazladır. CC ise pratik ve oral kullanma avantajı ile iyi bir hasta uyumu sağlar.

Tedavi seçiminde yöntemin basit,kullanışlı ,maliyet etkin ve yan etkisi daha az olması önemlidir. IVF'in hala yüksek maliyetli olması ulaşılabilirliği kısıtlamakta IUI'ın ilk tedavi seçeneği olarak sıkça kullanılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle IUI'da gebelik oranlarını arttırıcı maliyet etkin tedavi yöntemleri arayışı hala sürmektedir.

IUI başarısını etkileyen birçok prognostik faktör bulunmakta ve bu faktörlerdenönemli olanlarından biri de total motil sperm sayısı(TMSS)dır. Yapılan randomize bir çalışmada klomifen ve gonadotropinle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda tek IUI ve 12.ile 34. saatlerde çift IUI yapılan grupla karşılaştırılmış. Sonuç biraz maliyeti arttırsa da çift IUI yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı gebelik olasılığında artış saptanmıştır.

Bir başka çalışma da 1998 yılında yapılan prospektif bir çalışmada ovulasyon indüksiyonu ile IUI yapılan bir gruba coit(cinsel ilişki) 12. İle 18. saatlerde önerilirken diğer gruba coit önerilmemiş ve gebelik oranları karşılaştırılmıştır. TMSS<40 milyon olan grupta coit gebelik oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışmada açıklanamayan infertilitesi olan, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu uygulanan bir grup hastaya IUI'dan sonra bir gruba da 72 saat sonra coit önerdik ve bu iki grupta gebelik oranlarını karşılaştırmayı amaçladık. Böylece KOH+IUI'a alternatif basit kolay tedaviye ek alternatif olan coiti hastalara bilimsel verilere dayanarak önerip önermemiz gerektiği aynı

zamanda da KOH+IUI'n etkinliğini ortaya koyarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Fertilizasyon

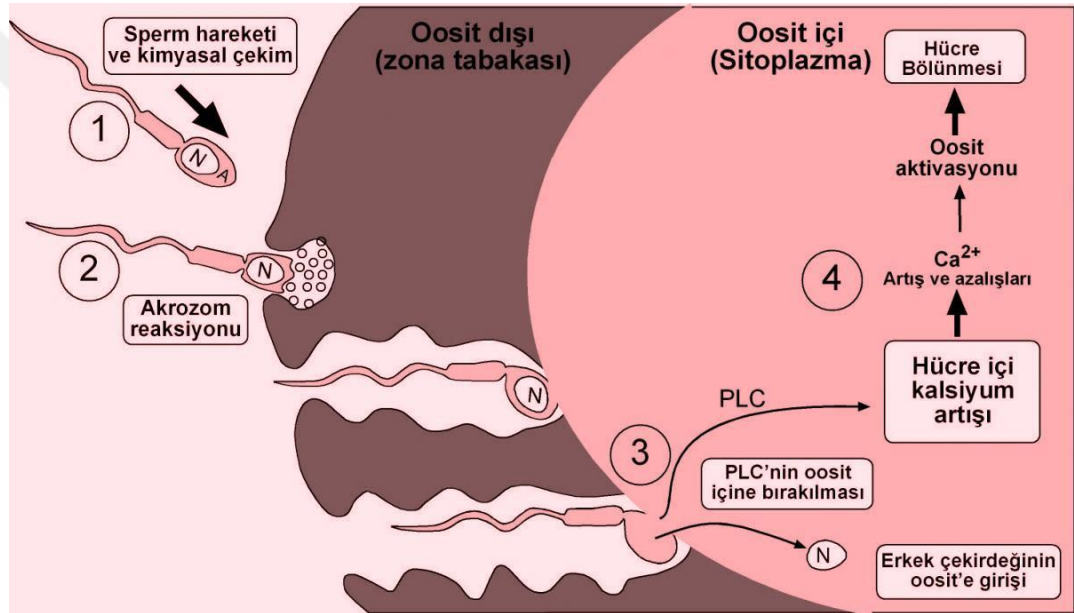
Oosit ve spermin bir araya gelmesi sonrası başlayan fertilizasyon türe spesifik bir dizi karmaşık süreci çeren hücre-hücre etkileşimidir ve sonuçta bebeğin ilk hücresi olan zigot oluşur.

Over korteksinde bulunan primordial foliküller yaklaşık 85 günlük foliküler gelişim süreci sonucunda pre-ovulatuar döneme gelirler. Primordial foliküllerin içerisinde primer oosit (intrauterin oogoniyalar I.mayozun profazının diploten evresinde duraklamış) bulunmaktadır. Primordial foliküller gonadotropinlerin etkisiyle sırasıyla preantral,antral ve pre-ovulatuar foliküllere dönüşür.Östrojen 200 pg/ml düzeyini geçip 50 saat bu seviyenin üzerinde kaldığında LH(Lüteinizan hormon) tetiği çekilir.LH pikiyle birlikte oositte I.mayoz tamamlanır ,sekonder oosit oluşur ve II.mayoz bölünme başlayıp oositler metafaz evresinde duraklar. LH pikinden yaklaşık 10-12 saat sonra ovulasyon gerçekleşmektedir.

Spermatogoniyalar 64-74 günde gonadotropinlerin etkisiyle mayoz bölünmeyle sırasıyla primer spermatosit, sekonder spermatosit, spermatid ve daha sonra olgun spermilere dönüşürler. Ejekülasyonla matür spermatoozalar vaz deferens, prostat, vezikula seminalis ve bulboüretal bezlerden gelen salgılarla dışarı atılır.

Ejekulasyondaki spermiler genellikle fertilizasyon kapasitesine sahip değildir bunun için akrozom ve kapasitasyon reaksiyonunun olması gerekir.

Ejekulasyonla birlikte fertilizasyon sahasına ulaşmış 300-500 sperminden bir tanesi kumulus ooforusa penetre olur ,zona pellucida ile etkileşime girer ve penetre olur,sperm ve oosit membranları füzyona uğrar ,sonuç olarak da sperm ve oositin genetik materyallerinin bir araya gelmesiyle II.mayoz bölünme tamamlanır ve diploid yapıda zigot(döllenmiş yumurta) oluşur, fertilizasyon gerçekleşir.[9]



Şekil 1. Fertilizasyon

İnsan oositinde döllenebilme yaşam süreci bilinmemektedir ancak 12-48 saat arasında bir süre tahmin edilmektedir. Benzer olarak sperm için dölleyebilir yaşam süreci bilinmemektedir. Çoğunlukla bildirilen 48-72 saat arasındadır. Gebeliğin gerçekleştiği ekstrem zaman dilimleri ovulasyon öncesinde 6 gün ile sonrasındaki 3 gün içinde tek cinsel ilişki ile bildirilmiştir.[10] Gebeliklerin çoğu ovulasyon öncesindeki 3 gün içerisindeki koituslarla olmaktadır.[11] Korunmasız geçen 12

aylık süre sonrasında çiftlerin yaklaşık%84 ü, 2 yılda %92 si gebelik elde edebilmektedir.[12]

2.2. İnfertilite Tanımı ve İnsidans

Üreme çağında olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli İlişkiye(haftada en az 2 kez) rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır.[13] Hiçbir gebeliği olmayanlara primer infertil, daha önce canlı doğumla sonuçlansın veya sonuçlanmasın en az bir gebeliği olan olanlara da sekonder infertil denir. 12 aydan sonra gebe kalabilen çiftlere de subfertil denir. Korunmasız bir menstruel siklusta gebeliğin olma ihtimaline fekundabilite denir. Kadınlarda bu oran %20'dir. Korunmasız bir menstruel siklusta canlı doğumun oluşma ihtimaline fekundite denir. İnfertilite tüm dünyada sıkça karşılaşılan klinik bir durum olup yaklaşık çiftlerin %13-15'ini etkilemektedir.[14] Gebelik oranı yaşla azalmaktadır. 30 lu yaşlarda infertilite oranı %25 kadarken bu oran 40 yaş ve üzerine artış göstermektedir.

2.2.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilitenin en sık nedenlerini; ovulatuvar bozukluklar,tuba-peritoneal faktörler ve erkek infertilitesi,daha az sıklıkta ise uterin anomaliler,diğer faktörler geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir.(Tablo-1)

Tablo 1. İnfertilite nedenleri

1. Kadına ait nedenler (%40-50)

Ovulatuvar Bozukluk (%30-40)

Tubal/Peritoneal Faktör (%20-40)

Servikal ve immunolojik Faktörler (%1-2)

Diğer

2. Erkeğe ait nedenler (%30-40)

3. Açıklanamayan (%10-15)

Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir.[15]

Kadına Ait Nedenler

Reproduktif Yaşlanmanın Fizyolojisi ve Yaşla İlgili Fertilite Azalmasının Mekanizması

Fetal yaşam boyunca germ hücreleri hızla mitozla çoğalarak 16-20 gebelik haftasında yaklaşık 6-7 milyon oogonia olmaktadır. Bu noktadan sonra germ hücre popülasyonunda gen ilişkili apoptozis ile hızlı bir azalma olur.[16] İlk mayotik bölünme sonrası oosit oluşuktan sonra germ hücre sayısı doğumda 1-2 milyona ve puberte başlangıcında 300 000-500 000'e düşmektedir. Doğumdan sonra germ hücrelerinde mitotik aktivite izlemez. Yaşamın geri kalan 35-40 yılında sadece 400-500 oosit elde kalacak olup gerisi atreziye uğrayacaktır. Üreme çağı boyunca foliküler kayıp oranı 37-38 yaşına kadar sabit olacak ve daha sonra menapoz öncesi 10-15 yıl bu oran hızlanacaktır. Yaşla birlikte FSH

düzeyleleri arttııkça foliküler faz kısalırken LH (lütėinizan hormon) düzeyleyi ve luteal faz değişmez. Sikluslar düzenli olmakla birlikte tüm siklus uzunluğu ve değişkenliği azalır.[17]

FSH düzeyleleri artıp foliküler faz kısaldııkça, östradiol düzeyleleri, FSH'nın foliküler gelişimi uyarmasıyla erken dönemde yükselir. FSH düzeyleleri artıp foliküler faz kısaldııkça, östradiol düzeyleleri, FSH'nın foliküler gelişimi uyarmasıyla erken dönemde yükselir.[18] Bununla birlikte çalışmalar göstermiştir ki erken dönemde hızlı E2 (östradiol) yükselmeleri artmış folikül gelişiminden değil fakat siklus başındaki ilerlemiş folikül gelişimi ve dominant folikülün erken seçilmesinden kaynaklanmaktadır.[19,20] Artan yaşla azalan overyan folikül sayısıyla birlikte uyarılan sikluslarda yapılan çalışmalar, yaşlı foliküllerin aynı zamanda gonadotropin stimülasyonuna daha az duyarlı hale geldiğini de göstermektedir. Yaş arttııkça foliküler gelişim için gerekli total doz ve tedavi süres artmaktadır. E2 artış hızı ve en yüksek konsantrasyon azaldıkça yanıt veren folikül sayısı da azalmaktadır. Bununla birlikte bu foliküllerden salgılanan ve maturiteyi sağlayan E2 miktarı genç kadınlarınkine benzerdir.[21]

Yaşla birlikte fertilitedeki azalma ve spontan gebelik kayıp oranlarının artmasını destekleyen kanıtlar, ilerleyici folliküler kayıp ve yaşlı oositlerdeki anormalliklere bağlanmaktadır. Özet olarak eldeki veriler yaşa bağlı fekundabilitedeki azalma ve yaşlanan oositlerde artmış anöploidiyile birlikte spontan gebelik kaybının artışının, mayotik iğne formasyon ve fonksiyonundaki düzenleyici mekanizmalardaki bozukluk sonucu olduğunu göstermektedir.[22]

Birçok çalışmada fertilitiyi etkileyen en önemli prognostik faktörlerden birinin yaş olduğu gösterilmiştir.

Ovulatuvar Bozukluklar

Ovulasyon bozuklukları infertil çiftlerde saptanan sorunların yaklaşık %30-40 ını oluşturur. Anovulasyon, amenore, oligomenore gibi adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu anovulasyon oluşabilir. Anovulasyon tanısı koyulur ise ayırıcı tanıda hipotalamohipofizer bozukluklar, PCOS (polikistik over sendromu), anoreksiya nevroza, prematüre over yetmezliği, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir. Anovulasyonun tipine göre tedavi protokolleri değişmektedir.

Ovulasyonun Göstergeleri;

a-Menstruel Öykü: 21-35 günde bir düzenli ve devamlı adet görmek sikluslerin genellikle indirekt olarak ovulatuvar olduğunu gösterir.

b-Bazal Vücut Isı: Ovulasyondan sonra oluşan korpus luteumdan salgılanan progesteronun termojenik etkisi temeline dayanır. LH yükselmesinden sonraki ilk 12 saat içinde vücut sıcaklığında 0.2-0.5°C bir yükselme olur. Diğer testlere göre avantajı düşük maliyetlidir.

c-Lh Monitörizasyonu: Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tesbiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir.[23]

d- Midluteal Progesteron Ölçümü: Serum progesteron düzeyi genelde foliküler fazda 1 ng/ml'nin altında, LH artışının olduğu gün 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.[24]

e- Endometrial Biyopsi: Geç luteal dönemde, siklusun 27-28. gününde yapılır. Biyopsi yapılacağı siklüs çiftlerin bariyer yöntemle korunması gerekir. Anovuluar kadınlarda endometrium hep proliferatif hatta hiperplazik tiptedir. Tek bir örnek tanı koymada yeterlidir. Günümüzde invaziv bir yöntem olan endometrial örnekleme önemi yitirmiştir.

f- Ultrasonografik Monitörizasyon: Seri US takibiyle dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra folikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon varlığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar günde 1-4mm büyüme gösterir. Ovulasyon genelde folikül çapı 21-23 mm olunca gerçekleşir.[25]

Ovulasyonu gösteren çeşitli testler olmasına rağmen ovulasyonun en kesin göstergesi **gebeliktir**.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba ayırmıştır.

Tablo 2. DSÖ anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu (26)

1. Grup 1: Hipotalamo- Hipofizer Yetmezlik
2. Grup 2: Hipotalamo- Hipofizer disfonksiyon
3. Grup 3: Ovaryen yetmezlik
4. Grup 4: Konjenital veya Akkiz Genital Yol Bozuklukları
5. Grup 5: Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.
6. Grup 6: Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.
7. Grup 7: Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan, normoprolaktinematik infertil kadınlar.

Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipotalamustan yeterli miktarda GnRH (gonadotropin realising hormon) sekresyonu olmaz veya yetersiz üretim sebebi olan pitüiter bir bozukluk vardır. Öyküde aşırı kilo kaybı, malnütrisyon sorgulanmalıdır. Kallmann sendromu, santral sinir sistemi tümörleri ve hipotalamik/pitüiter disfonksiyon durumlarında görülebilir. Fizyolojik gecikme; fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi en sık izlenen formudur. Kallmann sendromu ise GnRH salgılanmasının izole eksikliğine neden olan otozomal dominant bir durumdur. Hipoozmi veya anosmi ve renk körlüğü ile birlikte görülür.[27] Laboratuar bulgularında FSH, LH <5 mIU/ml, E2 < 40pg/ml, progesteron çekilme kanaması negatiftir. Vaginal ultrasonografide atrofik endometrium saptanır. Tedavide over stimülasyonu için FSH+LH aktivitesindeki HMG (human menopozal gonadotropin) uygulamaları yapılmalıdır.

Polikistik Over Sendromu

Üreme çağında görülen en sık görülen endokrin bozukluktur. Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık sebebi PCOS(Polikistik over sendromu)' tur. İnsidansı%5-10 olup kompleks kalıtsal özellik gösteren familial bir hastalıktır. Patofizyolojisinde PCOS gelişiminin en önemli nedeni kronik anovulasyondur. LH/FSH oranı yükselmiştir. Multisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olan PCOS tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma, meme kanseri,over kanseri,depresyon açısından uzun dönemde riskler taşırlar. PCOS tanısında hiperandrojeninemi yapan diğer nedenler ekarte edildikten sonra kronik anovulasyon(oligomenore-amenore),klinik ve /veya laboratuvar hiperandrojenemi bulgusu gerekmektedir.

2003 Rotterdam kriterlerine göre hiperandrojeneminin diğer nedenlerini takiben aşağıdaki kriterlerin 3 ünden 2 si olması gerekmektedir.

Tablo 3. Rotterdam tanı kriterleri

1. Oligo-anovulasyon
2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3.Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümör, cushing sendromu gibi)
4. Ultrasonda polikistik over görüntüsü(her iki overde 2-9 mm çapında >12 adet folikül görülmesi)

Üreme çağındaki kadınların %23 de iken PCOS'ta insidansı %10 dur. Makroskopik olarak overler normal boyutların 2-5 katı büyür ve hacmi artar. Sadece polikistik görüntüsü olan normal kadınlarda fekunditenin bozulması ve infertilite arasında ilişki yoktur.

Tanıda kullanılan minor kriterler:İnsülin rezistansı,perimenarşal dönemde başlayan hirsutizm ve obezite,artmış LH /FSH oranıdır. Günümüzde halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir.

Tedavisinin çoğu semptomatiktir.Obez hastalarda primer tedavi yaşam tarzı değişikliğidir. Hirsutizm ve akne yakınması ön planda gebelik düşünmüyorsa KOK(Kombine oral kontraseptif) verilebilir. Gebelik isteyen grupta Oİ yapılmalıdır. İnsülin rezistansı mevcutsa tedaviye metformin de eklenmelidir.

Hipergonadotropik Hipogonadizm

Hipergonadotropik hipogonadizm %31 oranında görülür ve FSH seviyelerinin (>20mIU/ml)yüksek olup buna over yanıtının olmaması ile karakterizedir. Her yaşta ortaya çıkabilir.

*ovaryan yetmezlik, anormal karyotipli(%26)

*ovaryan yetmezlik, normal karyotip(%17)

46, XX

46, XY

Genç kadınlarda en sık nedeni Turner sendromudur. Sekonder amenoreli prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda kromozomal anomali oranı % 2-5 arasında olduğu düşünülmektedir.

Eğer Y kromozomu varsa gonadların kaldırılması gerekir. Erişkinlerde en sık ovaryen yetmezlik nedeni otoimmün nedenlerdir. Otuz yaşın altında saptanırsa karyotip tayini gerekir.

Yaşlı kadınlarda artmış FSH seviyesi overlerin yaşlanmasını ve perimenapozu işaret etmektedir.[28]

Normogonadotropik Hipogonadizm

Genellikle anatomik anomalilerle ilgili bozukluklardır. Birçok müllerian anomalide normal overyan fonksiyonlar ve sekonder seks karakterleri vardır. Hormonal parametreler normal değerlerdedir.

a-Müllerian Agenezi: Vajinal akış yolu, uterin anomalilere iskelet ve renal anomalilerin eşlik ettiği malformasyonlardır.

b-Asherman Sendromu: Endometrial küretaj, myomektomi, metroplasti gibi operasyonlar ve nadiren de enfeksiyonlar sonrasında bazal endometriumun hasar görmesi sonucu gelişen tablodur.

c-Transvers Blokaj Yapan Durumlar: İmperfore hymen, transvers vajinal septum, serviks ve vajen yokluğuna bağlı ortaya çıkar.

Tuba –Peritoneal Faktör

Kadın infertilitesinin % 20-40'ından tubo-peritoneal patolojiler sorumludur.[29,30] Tubal infertilitenin %85 de distal tubal okluzyon izlenmektedir. Tubal pasajı değerlendirmede, HSG(Histerosalpingografi) kullanılan en sık yöntemlerden olup, siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. Tanıda altın standart yöntem ise laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. YÜT(Yardımla

üreme teknikleri)'deki başarı oranlarının artmasıyla, tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım giderek azalmaktadır.[31] Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olan patolojiler arasında; pelvik adhezyonlar, pelvik inflamatuvar hastalık, pelvik operasyonlar, ekstragenital kaynaklı enfeksiyonlar, genital tuberküloz, endometriozis, tubal polipler ve hidrosalpenks görülebilmektedir.

Servikal-immünolojik Faktör

Çiftlerin % 1-2'sinde infertilite nedeni olarak görülür. Servikal mukusun yapısı, sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini arttırırken, progesteron baskılar. Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar,sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun, elastikiyeti, uzama özelliği artmıştır. Bu özellik Spinnbarkeit testi ile değerlendirilir. Ayrıca mukusun kalitesini gösteren ve östrojen etkisini yansıtan Fern testi pozitifdir.Servikal faktörün, infertilite üzerine etkisini değerlendiren klasik yöntem post koital testtir (PKT). PKT, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkik olmakla birlikte, testin yapılışında ve değerlendirilmesinde, kabul edilmiş standardizasyon yoktur. Yapılan çalışmalarda prognostik değerinin de düşük olduğu gösterilmiştir.[32] Ayrıca günümüzde yaygın olarak kullanılan intrauterin inseminasyonla servikal faktör ortadan kaldırılmaktadır. Postkoital testin etkinliğini araştıran, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası PKT yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.[33] İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (%15-45'e karşın % 1-4).[34] İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikörlerin tanısında çok çeşitli testler

mevcuttur (sperm aglutinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglutinasyon testleri). Ancak, bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Günümüzde rutinde kullanılmamaktadır.

Diğer Nedenler

İnfertilite ile ilişkili diğer nedenler ise konjenital uterin anomaliler, edinsel uterin anomaliler, endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defektidir. Uterin kavitede infertiliteye sebep olan faktörler: endometrial polip, endometrial hiperplazi, submuköz myomlar, intrauterin şineşiler, konjenital uterin anomalilerdir. Luteal faz defekti infertil kadınların %4 görülür. İmplantasyon döneminde matür sekretuvar endometrium gelişiminde yetersizliğin olmasıyla ortaya çıkar. Yeterli GnRH pulsatilitesindeki bozukluk sonucu yeterli LH yükselmesi olmaz ve bunun sonucunda yetersiz progesteron üretimi sonucunda endometrial gelişimde sorun olmaktadır. Bazen de YÜT veya gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu sonucu artifisyel olarak ortaya çıkmaktadır.

Erkek İnfertilitesi

Bir yıl içerisinde korunma olmaksızın yapılan normal cinsel ilişkiye rağmen gebe kalmayan çiftlerin oranı yaklaşık % 15 kadardır. Erkeğin bu durumdaki oranı saf olarak yaklaşık % 20 iken, kadın eş ile beraber ve açıklanamayan grup da içine alındığında bu oran % 40-50'lere varmaktadır.[35]

DSÖ infertil çiftlerin standardize edilmiş araştırma ve tanısı ile ilgili el kitabında erkek faktörünün etiyolojik grupları şu şekilde verilmektedir.(Tablo 4)

Tablo 4. Erkek faktörüne bağlı infertilite sınıflaması

1) Seksüel /Ejakülatuar disfonksiyon
2) İmmünolojik nedenler
3) Neden belirlenememiş grup
4) İzole seminal plazma anormallikleri
5) İatrojenik nedenler
6) Sistemik nedenler
7) Konjenital anomaliler
8) Akkiz testiküler hasar
9) Varikozel
10) Aksesuar bezlerin enfeksiyonu
11) Endokrin nedenler
12) İdiopatik oligozoospermi
13) İdiopatik astenozoospermi
14) İdiopatik teratozoospermi
15) Obstruktif kriptozoospermi
16) Obstruktif azoospermi
17) İdiopatik azoospermi

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde semen analizi de önemli tetkiklerden biridir ve WHO tarafından 2010'da revize edilmiştir.[36]

Erkek infertilitesinin klinik geliş şekillerine göre de 5 ana grupta sınıflandırılmaktadır.[37]

TİP 1- Mekanik İnfertilite (% 0,3-7): Yetersiz koitus söz konusudur. Bu anatomik bozukluklar, erektil veya ejakülatuar bozukluklar nedeniyle olabilir.

TİP 2- Azoospermia (% 0,9-16): Ejakulatta spermin olmaması halidir. İnfertil erkeklerde % 10-15 oranında gözlenir. Primer veya sekonder testiküler yetmezlik durumlarında (non-obstrüktif) veya genital trakt obstrüksiyonlarında ortaya çıkar (Obstrüktif tip).

TİP 3- İmmünolojik İnfertilite (% 3,4-25): Sperm fonksiyonu antikor bağlanması ile bozulmuştur. Sperm sayısının normal olduğu izole hareket bozuklukları, sperm aglütinasyonu ya da anormal postkoital test varlığında ASA (anti sperm antikor) değerlendirilmesi yapılmalıdır.

TİP 4- Anormal Semen Kalitesi: 3 ana parametre olan sayı, hareket ve morfolojide ya tek tek ya da 2'li 3'lü kombinasyonlar şeklinde bozukluk vardır.

TİP 5- Sperm Disfonksiyonu: 3 ana parametre olan sayı hareket ve morfolojide bir bozukluk yoktur fakat spermiler fertilizasyon olayını gerçekleştirilememektedir.

Sayılan bütün bu nedenlere yönelik eğer yerine koyulabilecek bir tedavi yöntemi varsa bu uygulanabilir. Fakat nedeni belirlenemeyen ve % 30 yüksek orandaki bir popülasyon için bu güne kadar ampirik tedavi yöntemlerine başvurulmuştur (gonadotropinler, antiöstrojenler, aromataz inhibitörleri, androjenler, testesteron rebound tedavisi, antibiyotikler, antienflamatuar ajanlar, çeşitli vitaminler, kallikreinler, kaptopril ve tiroksin hormonu). Yine son zamanlarda FSH tedavisinin IVF'te fertilizasyon oranlarını arttırdığına ait yayınlar vardır.[38] Mikroenjeksiyon teknikleri ile eskiden imkansız olarak tanımlanan olgularda bile fertilizasyon ve ardından gebelik elde edilebilmektedir

(örnek olarak; kriptospermi, Kartagener sendromu, % 0 motilite ve % 0 morfoloji grupları ile tüm obstrüktif azospermiler).

En sık erkek infertilite nedeni ise idyopatik anormal semen ve varikoseldir. İdyopatik azospermi ve şiddetli oligospermi olan hastaların %10-20 sinde y kromozomunda mikrolezyonlar saptanmıştır.

2.2.2- İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftlerin ne zaman değerlendirilmeye başlanması gerektiği de önemli bir konudur. Bir yıl ve daha fazla korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edemeyen bütün çiftler için değerlendirme yapılması önerilmelidir ama infertil olarak değerlendirmek için ön koşul değildir. Bizi öyküsünde belirli bir patolojiye yönlendiren çiftlerde; düzensiz adet gören, pelvik enfeksiyon, endometriozis öyküsü olan, eşinin sperm kalitesi kötü olan veya şüphelenilen çiftleri daha erken değerlendirmeye almak gerekebilir. Tadevide gecikmemek için 35 yaş üzerindeki kadınlarda 6 aylık başarısız girişimlerden sonra değerlendirme gerekir.[39]

Başvuran infertil hastaları değerlendirmeye çift olarak almak mümkünse her görüşmeye eşlerin ikisinin de olmasını sağlamak ve etkili bir iletişim için buna dikkat etmek gerekir.

Hastadan detaylı bir anemnez ve dikkatli bir fizik muayene değerlendirmenin temelini oluşturur.

Kadın Hastanın Değerlendirilmesi

Kadın infertilitesinin araştırılmasında öykü ve fizik muayene çok önemlidir.

Öyküde dikkat edilmesi gereken konular; gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar, siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti, yaş, infertilite süresi, ek hastalıklar, koitus sıklığı (haftada 4'ten fazla ise yıllık gebe kalma oranı % 83, haftada 1 veya daha az ise bu oran % 16), geçirilmiş operasyonlar (özellikle pelvik operasyonlar), sigara, alkol veya diğer madde kullanımları, pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirsutismus ve disparoni sorgulanmalıdır.[40] Özellikle ovulatuvar faktöre yönelik öykü çok şey anlatabilir. Düzenli adet öyküsü % 91-97 ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir. Hastanın fizik ve jinekolojik muayenesi yapılır. Herhangi bir patolojik bulgu varsa kaydedilir. Jinekolojik muayenenin USG tetkiki ile tamamlanması her zaman tercih edilen bir husustur. Fizik ve jinekolojik muayene; kilo ve vücut kitle indeksi, tiroide genişleme, nodül, hassasiyet, memede sekresyon ve özellikler, artmış androjen bulguları, pelvik veya abdominal hassasiyet, organ büyümesi veya kitle, vajinal veya servikal anormallik, sekresyonlar veya akıntı, adneksler veya cul-de-sac'da kitle hassasiyet veya nodularite araştırılarak yapılır.

İnfertil hastanın değerlendirilmesinde yapılacak tetkikler; hormon profili, ovulasyonun tetkiki, PCT, USG, HSG, laparoskopi, histeroskopi ve sonohisterografidir.

Laboratuvar

İnfertil hastanın değerlendirilmesinde laboratuvar önemli yere sahiptir. Menstrüel siklusun 3. günü bazal serum FSH ve E2 seviyelerinin tüm infertil hastalarda değerlendirilmesi gerekir. FSH ölçümünün, olguların ovulasyon indüksiyonuna vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili, gebelik elde etme oranlarıyla iyi bir uyum gösteren, over rezervini en iyi şekilde ortaya koyan test olduğu kabul edilmektedir.[41] FSH değerleri <15 mIU/ml olan olgularda gebelik oranlarının, 15- 24,9 mIU/ml olan olgulara göre 2 kat, 25 mIU/ml olan olgulara göre 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir.[41] Bazal E2 seviyelerinin <40 ng/ml olması beklenir. Yüksek E2 seviyelerinin(>80ng/ml) tespit edilmesinin, elde edilen oosit sayısında ve gebelik oranlarında azalma ile birlikte olduğunu göstermektedir.[42] E2 ve FSH dışında infertil hastalarda LH, 21.gün progesteron, PRL (prolaktin), tiroid fonksiyon testleri ve andojenler (testesteron, serbest testesteron, dihidroepiandosteron-sülfat) değerlendirilir.

Ultrasonografi

Bütün jinekolojik hastaların değerlendirilmesinde olduğu gibi infertil hastaların da ilk değerlendirilmesinde transvaginal USG önemli bir tanı aracıdır. Non-invaziv ve kolay uygulanabilir olması avantajlarıdır. Transvaginal USG uterin kavite ve endometriyumun değerlendirilmesinde, vakaların % 70'inde transabdominal ultrasona göre daha fazla bilgi verir.[43] USG ile müller sistemine ait konjenital anomaliler, intramural ve submüköz myomlar, endometrial polipler, endometriomalar veya dermoid kistler görülebilir.

Histerosalpingografi

İnfertilite araştırmasının temel taşı oluşturur. HSG, uterin kavitenin boyutu ve şekli, tubalar ve kontrast maddenin peritoneal dağılımı hakkında bilgi vermektedir.

Menstrüel kanamadan 2 -5 gün sonra yapılarak, erken gebelik riskini elimine etmek gerekir. % 1 enfeksiyon komplikasyonu mevcuttur.[44] Tubal hastalıktan şüpheleniliyorsa ve HSG' de distal tıkanıklık varsa yüksek klinik enfeksiyon riskinden dolayı 5 gün günde 2 kez doksisisiklin önerilmelidir.[44] Normal uterin kavite, simetrik, üçgen şeklinde, kornual bölgede en geniş ve konturları düz bir yapıdır. İnfertilite araştırmasında erken dönem çekilecek histerosonografi ile uterin anomaliler ve intrauterin lezyonlar, intramural oklüzyonlar ve/veya intramural lezyonlar (tubal açıklık korunmuş olsa dahi), distal tubal oklüzyon ve bu olgularda gebelik açısından prognostik önemi olan intratübül mukozal katlantılar değerlendirilebilir.

Ayrıca endometrial polipler, uterin septum varlığı ve diğer anomaliler gibi uterin patolojileri hakkında da fikir verir. Tanısal faydasının yanında tedavi edici etkisi de bulunmaktadır.

Over Rezev Testleri

İnfertil hastalardan rutin olarak istenen testler değildir. İleri yaş, geçirilmiş over cerrahisi(endometriozis vb), radyoterapi, kemoterapi, KOH tedavisine yetersiz yanıt gibi seçilmiş hasta grubunda istenmesi gereken testlerdir.

a-Biyokimyasal Testler

a1-Statik Testler

Bazal FSH(3. gün) , Estradiol ölçümü, Anti-müllerian hormon(AMH), İnhibin –b

a2-Dinamik Testler

Klomifen sitrat challenge test(CCT), Gonadotropin agonist stimülasyon testi(GAST), ekzojen FSH EFORT

b-Overlerin USG ile Değerlendirilmesi

Over volümü ölçümü, Antral folikül sayımı, Over kan akımı

En Sık Kullanılan Over Rezerv Testleri

-Bazal FSH:Menstruel siklusun 2-4. Günleri arası bakılan FSH>10 IU/L olması kötü over rezervini gösterir. Özellikle >25 IU/L olması durumunda IVF başarısı dramatik olarak düşer. Sikluslar arası farklılıklar gösterir . Tüm dünyanın kabul ettiği tek bir cut-off değeri yoktur.

-Estradiol:Menstruel siklusun 3. günü bakılan estradiolün < 20 pg/ml veya >80pg/ml olması kötü over rezervini gösterdiğini ileri süren araştırmalar olmakla birlikte artık günümüzde bir pediktif değeri olmadığı kabul edilmektedir.

-İnhibin –b: Menstruel siklusun 3. günü bakılan inhibin-b nin <45pg/ml olması veya FSH'a aşırı inhibi salgısı kötü over rezervi göstergesi olmakla birlikte bazı araştırmacılar kötü over rezervini değerlendirmede bir önemi olmadığını ortaya koymuşlardır.

-AMH: Preantralve küçük antral foliküllerden salgılanan siklusun herhangi bir anında bakılan bir glikoproteindir. 0.5-1.26 ng/ml değerlere düşmesi

3-5 yıl içinde perimenapozal değişim olacağının göstergesidir. Tedaviye başlama kararı verilemez.

-**CCT**: Menstrüel siklünün 3.günü FSH ve östradiol düzeyi ölçülür. Siklünün 5-9. günleri arası 5 gün 100mg/gün klomifen sitrat oral verilir. Siklünün 10.günü tekrar FSHve E2 düzeyi bakılır. Testi takiben 10. Gün FSH değerinin >14IU/L olması veya 3 ile 10. Gün FSH toplamının >26 IU/L olması düşük over rezervini gösterir. Bazal FSH' tan daha değerlidir.

-**Antral Folikül Sayımı(AFC)**: Menstruel siklusun 2-3. günlerinde her iki overde bakılan 2-6 mm antral foiküllerin sayısının 8-10 arasında olması over rezervinin iyi olduğunu gösterir. AFC'nin 14'ün üzerinde olması aşırı ovaryan yanıtı işaret eder.

Bu testlerden günümüzde en sık kullanılanları bazal **FSH, E2, AMH ve AFC**'dir.

Histeroskopi ve Laparoskopi

İnfertilitede,histeroskopi ve laparoskopi ikinci basamak testler arasında yer almaktadır. Laparoskopi, intraabdominal patoloji(endometriozis, peritubal adezyonlar,ovaryan kist) düşünülüyorsa hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Aynı seansta histeroskopi de yapılabilir. Histeroskopide intrauterin sineşi,endometrial polip,submukoz myom gibi lezyonlarda tanı ve tedavi amacıyla kullanılır. Günümüzde yapılan son çalışmalarda özellikle laparoskopi geçmişe göre önemini yitirmektedir.

Erkek Hastanın Değerlendirilmesi

Hastanın öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır. İnfertilite öyküsü, cinsel yaşam öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişim öyküsü, enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar, gonadal toksinlere maruziyet, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve aile öyküsü alınmalıdır.

Erkek infertilitesi değerlendirilirken tıbbi ve üreme öyküsü, bir ürolog ya da bu konuda uzman kişi tarafından yapılmış fizik muayene ve en azından iki semen analizi gereklidir. Genel fizik muayene değerlendirmenin önemli bir bileşenidir. Burada cinsel organlarla ilgili olarak penis muayenesi, üretral meatusun yeri, testislerin palpasyonu ve büyüklükleri, epididimlerin varlığı ve yapısı, varikosel varlığı, meme gelişimi gibi

sekonder seks karakterleri, rektal tuşe muayenesi yapılmalıdır.[40] Sonuca göre infertilitenin etyolojisine göre ek testler istenebilir. Bu testleri; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, postejakulatuar idrar analizi, ultrasonoğrafi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sayabiliriz.

Klasik Semen Analizi

Erkek hastanın değerlendirilmesinde öykü ve fizik muayeneden sonra ilk olarak en az 4 hafta arayla alınan 2 semen analizinin olması gereklidir. Klasik semen analizi için incelenecek ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrasında masturbasyon ile steril bir kaba alınmalı ve cinsel perhiz 7 günü geçmemelidir. Örnek en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuara getirilmiş olmalıdır. Ejakülatın makroskopik muayenesinde görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve ph'ı değerlendirilir. Sağlıklı bir değerlendirme için ilk

değerlendirmede iki örnek alınmalı ve iki örnek arasında geçen zaman 7 günden az, 3 haftadan çok olmamalıdır. Spermatogenez mikroskopik değerlendirme ile yapılır ve sonucunda spermiyogram DSÖ parametrelerine göre yorumlanır.

Tablo 5. DSÖ normal spermiyogram parametreleri 2010 [36]

Değişken	Normal parametreler
Semen volümü(ml)	1.5
Total sperm sayısı	39(milyon)
Sperm konsantrasyonu	15(milyon/ml)
Total motilite	40(%)
Progresiv motilite	32(%)
Viabilite	58(canlı sperm,%)
Sperm morfolojisi	4(normal formlar.%)
Ph	>7,2
Peroksidaz-pozitif lökosit	<1.0(milyon/ml)
MAR testi	<50(%)
İmmunobead testi	<50(%)
Seminal çinko	>2.4(µmol/ejakulat)
Seminal früktoz	>13(µmol/ejakulat)
Seminal nötral glukozidaz	>20(mU/ejakulat)

Aspermi(anejakulasyon): Ejekulatın olmamasıdır.

Azospermi: Ejekulatta sperm olmamasıdır. Testiküler azosperminin ana nedeni gonadal yetmezliktir. Posttestiküler azosperminin en sık nedeni ise geçirilmiş vazektomidir. İnfertil erkeklerin %15-20de azaspermi vardır.

Oligospermi: Sperm sayısının az olmasıdır. Sperm sayısı <5milyon/ml ise ciddi oligospermi olarak tanımlanır. WHO'ya göre alt limit 15 milyon/ml'dir.

Astenozoospermi: Sperm motilitesinin az olmasıdır. Sperm motilitesi total sperm popülasyonundaki hareketli olan spermelerin yüzdesidir.

WHO tarafından yayınlanan ve semen analizini standardize etmeye yönelik laboratuvar kılavuzu sperm hareketliliği a, b, c, d olmak üzere 4 kategoride değerlendirmektedir. Bunlar:

a-hızlı, progressif hareketlilik.

b-yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan hareket

c-yavaş ya da duraklayan hareket

d-yerinde hareketlilik

e-hareketsiz

Teratozoospermi: Anormal morfolojideki spermelerin artmasıdır.

Nekrozoospermi: Tüm spermelerin cansız ve hareketsiz olmasıdır.

Lökositospermi: Semende lökositlerin artmasıdır.

Morfoloji: Sperm fertilité kapasitesinin morfolojik inceleme ile etkin bir indeks olarak değerlendirilmesi 1951 yıllarına kadar uzanır. Kruger ve arkadaşları [45] tarafından ‘Strict’ kriterleri ile morfoloji değerlendirilmesinin tanımlanmasıyla bu parametre giderek artan bir önem kazanmıştır. Bu yöntem ilk kez 1986 yılında yayınlanmış ve 1990 yılında Menkveld ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir. Kısa süre içerisinde rutin incelemede yerini alan bu yöntemin, WHO kriterlerine göre morfoloji değerlendirilmesi yöntemine olan üstünlüğü de gösterilmiştir. Kruger’e göre morfoloji % 4 den az, % 4-14 ve % 14 den fazla olarak sınıflandırılmaktadır.

Normal morfoloji % 4'den az olduğunda IVF –ICSI/ET(Embrio Transferi) ile her oosit başına fertilizasyon oranı % 7,6 iken, % 14'den büyük olanlarda oran % 63,9'a yükselmektedir.

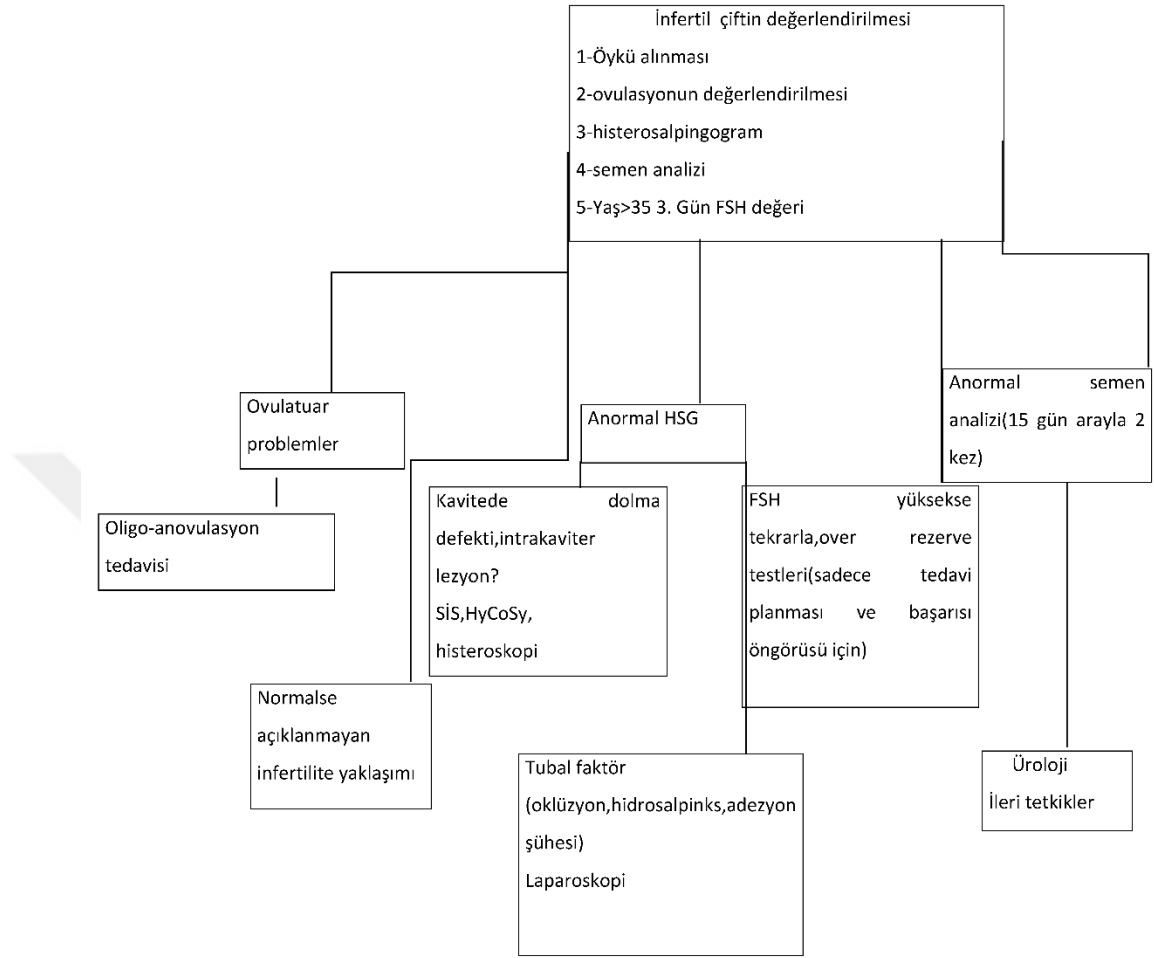
Hormonal Testler

Normal semen analizi olan kişilerde genelde hipotalamus-hipofiz-testis aksında bir bozukluk yoktur. Sperm konsantrasyonu 5-10 milyon/ml'nin altında ise, bozulmuş cinsel fonksiyon mevcutsa, özel endokrin bozukluğunu düşündüren bulgular mevcutsa (kılınma azlığı, jinekomasti, galaktore, koku alma bozukluğu) belirgin FSH yüksekliği ve 5 milyon/ml altında sperm sayısı varlığı testiküler yetmezliğin bir göstergesidir.

FSH, LH ve testosteron düzeylerinde düşüklük olması kazanılmış hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürür. Bu, prolaktinomaya veya nonfonksiyonel bir hipofiz tümörüne bağlı olabilir.

-Diğer Testler

Erkek hastada endikasyon dahilinde post-ejekulatuar idrar analizi, usg, özel semen ve sperm testleri, genetik vb. testlerde istenebilir.



Şekil 2. İnfertil çiftin değerlendirilmesi

2.2.3 Açıklanamayan İnfertilite ve Tedavi Yöntemleri

Açıklanamayan infertilite; normal reproduktif etkinlik dağılımının alt sınırını veya standart değerlendirme metodlarıyla tanısı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon anomalileri, fertilizasyon, implantasyon veya embriyo gelişim bozukluklarını içermektedir. İnsidansı %10 ile %30 arasında değişmektedir. Merkezler ve çalışmalar arasında değişkenlik olmakla beraber başvuran çiftlerin ortalama % 15'i açıklanamayan infertilite tanısı almakta ve açıklanamayan infertilite insidansı merkezler arasında infertilite referanslarındaki farklılıklar ve

çalışmalara dahil edilen grup farklılıkları nedeniyle % 3 ile % 37 arasında değişmektedir.[46,47] Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler değerlendirilirken bu gerçekler göz önüne alınmalıdır.

Tedavi ve yaklaşımında en kritik nokta gerçek açıklanamayan infertilite vakalarının tanısının konması aşamasıdır.

Açıklanamayan infertilite’de olası etyolojiler Tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6. Açıklanamayan infertilite olası etyolojileri(47)

- 1) Antagonist servikal sekresyonlar
- 2) Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite
- 3) Anormal tubal siliyal aktivite
- 4) Defektif ovum pick-up mekanizması
- 5) Luteinize unrüptüre follikül sendromu
- 6) Ek hormonal anormaliteleri, örnek. Luteal faz defekti
- 7) Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi
- 8) Minimal veya orta düzeyde endometriozis
- 9) İmmünolojik faktörler
- 10) Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi
- 11) Bozulmuş peritoneal sıvı antioksidan fonksiyonu

Bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl gebelik elde edememiş(>35 yaş ise 6 ay)çiftlere yapılan tüm fertilite değerlendirme testleri normal sınırlarda ise açıklanamayan infertilite tanısı konur.[48,49] Bu testler ;erkeklerde DSÖ’nün son kriterlerine göre en az iki semen analizi,ovulasyonun varlığını testlerle gösterilmesi, tubal açıklık ve uterusun değerlendirilmesinde HSG,

histeresonografidir.[50] Günümüzde artık laparoskopi açıklanamayan infertilite tanısında kullanılmamaktadır.

Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi derneği(ESHRE)açıklanamayan infertilite için 1992'de bir çalıştay yaparak infertilite testlerinin gebelik hızlarını göstermedeki başarısına bağlı 3 kategoride değerlendirildi. Gebelik oranlarına kesin etkisi olanlar 1. kategorideki testler ise semen analizi, HSG veya laparoskopi ile tubal açıklığın değerlendirilmesi ve ovulasyonun tayini için luteal faz ortası progesteron ölçümüdür. Rehberin güncellenmesiyle USG özellikle kontrast medya ile kullanıldığında etkin bir yöntem olduğunu bildirdi ve zahmetli ve invaziv bir yöntem olan laparoskopiyi endoskopik cerrahi eklenecekse kullanılmasını önerdi. Gebelik oranları ile düzgün bir kolerasyon göstermeyen 2. kategorideki testler :zona free hamster yumurta penetrasyon testi ,post koital test,anti sperm antikor testidir.Gebelikle hiç korelasyon göstermeyen testler ise 3.kategorik testler :endometrial örnekleme,varikozel değerlendirmesi,klamidya testidir.[51]

Açıklanamayan infertilite yönetimi standart tıbbi karar verme yönetimlerde kullanılan uygulamalara uymamaktadır. Standart tıbbi uygulamalar bilinen bir kusurun ve eksikliğin düzeltilmesini sağlayan özgün biyoloji ve fizyolojiye uygun bir mantık gerektirir.

Açıklanamayan infertilitede böyle bir kusurun varlığı bilinedğinden veya tespit edilemediğinden tedavi planları ampiriktir. Açıklanamayan infertilite yönetiminde tek tedavi protokolü yoktur. Tedavi değerlendirilmesi ayrıca zordur ,daha çok kısa süreli infertilitede

görülen spontan gebelik hızları çok yüksektir. Açıklanamayn infertilitede şansa bağlı olarak gebe kalamayan fertil çiftlerin yanı sıra, günümüzün geçerli yöntemleri ile sorunları tespit edilemeyenleri içerir. İlk gruptaki çiftlerin çoğunluğu zaman içerisinde tedavi almaksızın kendiliğinde gebe kalacaktır. Kümülativ gebelik oranları ilk 2 yıl içinde %60'a varabilir, fakat infertilite süresi 3 yıldan uzun ve özellikle >35yaş üstünde aylık fekundite %1-3'e düşmektedir.[52]

Kısa süreli infertilitesi olan genç kadınlarda bekleme tedavisi önerilebilir. 3 yıldan fazla infertilite süresi olanlarda kümülatif gebelik hızları 26 yaşından sonra her kadın yaş yılı için %2 düşüş göstermektedir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada genç ve infertilite süresi kısa olan çiftlerde gebelik oranları yüksek saptanmış, diğer yandan infertilite süresi 2 yıldan uzun ve >35 ise agresif tedavi önerilmiştir.[53]

Aktif yönetim folikülogenezi iyileştirmek, fertilizasyon sahasında gametlerin sayısını arttırmak veya implantasyon döneminde hormonal ortamı iyileştirmeyi içerir. Ovaryan stimülasyonda folikülogenez iyileştirilmeye çalışılmış ve IUI'da gametlerin yakınlaşmasını sağlamıştır. KOH+IUI sikluslarında uygulanmayanlara göre daha başarılı sonuçlar elde edildiği için denenmelidir. IVF ve ICSI(intrastoplazmik sperm enjeksiyonu) ise diğer yöntemlerin başarısızlığında kullanılmalıdır.

Açıklanamayan infertilitede en son güncel 2011 verilerinde siklus başına klinik gebelik oranları tedavisiz grupta %1.3-4.1,CC'de %5.3,IUI'da

%4.76,CC/IUI'da %9.5,KOH'da %4.1,KOH/IUI'da % 8.7-11.4 ,IVF'de ise%39.5 olarak bulunmuştur.

CC/IUI ile gebelik elde edilemeyen çiftlerde daha sonraki en iyi tedavi yöntemini belirlemek amacıyla yapılan FASTT (The fast track and standart treatment)çalışması 21-39 yaş arası 503 hastayı 2 gruba (1-konvansiyonel yöntemler:3 siklus CC/IUI,gebelik olmazsa KOH/IUI, gebelik olmazsa 6 siklus IVF 2-hızlı yol:3 siklus CC,gebelik olmazsa 6 siklus IVF grubu) randomize ederek maliyet –yarar,gebelik oranları ve gebeliğe ulaşma süresine göre değerlendirmiştir.Hızlı yol grubunda maliyet 2624\$ daha az ,gebeliğe ulaşma süresi 3 ay daha erken olmuş ve kümülatif klinik gebelik oranı %83 ,devam eden gebelik/canlı doğum oranı %77.7 olarak saptanmıştır. Her 2 grup arasında çoğul gebelikve OHSS oranları arasında fark saptanmamıştır.[54]

2016 'da Deidre D. Ve ark. yaptığı bir derlemede , bekle-gör tedavisinin CC, coit ve IUI 'ın karşılaştırılabilir etkinlikte olduğu fakat çoğul gebelik riski kullanımını kısıtlasada gonadotropinlerin daha etkin olduğunu göstermiştir. Yine bu çalışmada IVF'in pahalı ve yaygın kullanım alanı olmasına rağmen gonadotropinlerle yapılan IUI'dan daha etkin olmadığı yalnız daha hızlı gebelik elde edildiği belirtilmiştir. Fakat derlemede yer alan çalışmalardaki grupların heterojen olması sonuçları etkilemiş olabileceğinden tedavinin bireysel ve klinik deneyimlere göre karar verimesini önermiştir.

IVF en kısa zamanda, siklus başına en çok gebelik sağlayan tedavi seçeneğidir. Aynı zamanda en maliyetli ve çoğul gebelik riskini en çok arttıran tedavi seçeneğidir.[55] 2012 de yapılan Cochrane analizinde, açıklanamayan

infertilitesi olan çiftlerde IVF diğer tedavi yöntemleri ile etkinlik açısından karşılaştırılmış, canlı doğum oranları IVF de bekleme yaklaşımına göre belirgin yüksek bulunmuştur. (%45.8 vs %3.7) Ancak aktif tedavilerle olan karşılaştırmalarda, canlı doğum oranlarında çalışmaların yeterli sayıda hasta içermemesi ve heterojen oluşları nedeniyle belirgin farklılık gözlenmemiştir.[56]

Sonuç olarak günümüzde eldeki bilgiler ışığında açıklanamayan infertilite tedavi yaklaşımında genç (<35 yaş) ve kısa infertilite süresi (<2 yıl) olan grup haricinde bekle-gör tedavisinin uygulanması önerilmemektedir.

Açıklanamayan infertilite tedavisi olguları kişileştirilmelidir bunda kadın yaşı, infertilite süresi, geçirilmiş tedaviler, maliyet ve riskler önemli belirleyicileridir. Tek başına CC veya IUI'nin tedavide yeri yoktur. İster CC/IUI ,ister letrazol/IUI 3-4 siklus uygulama gebelik oranları yaklaşık %25'tir. CC/IUI sonrasında IVF seçeneği gebelik oranları, maliyet-yarar oranları ve gebeliğe daha kısa sürede ulaşılması yönünden daha etkili olduğu gösterilmiştir.

2.3. İntrauterin İnseminasyon

İntrauterin inseminasyon, yıkanmış ve konsantre edilmiş motil spermelerin direk olarak bir katater aracılığı ovulasyon zamanında uterin kavite içerisine verilmesidir. İntrauterin inseminasyonun amacı ürogenital yola büyük miktarlarda sperm yönlendirmektir.

IUI, yaklaşık 200 yıl önce ilk defa Londra'da John Hunter isimli bir araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Hipospadiaslı bir hastanın sperm örneğini enjektör ile eşinin vajenine enjekte etmiş ve normal gebelik elde edilmiştir.[57]

Son yıllarda infertilite pratiğinde en yaygın kullanılan tedavi alternatiflerinden biridir. İntrauterin inseminasyon (IUI) diğer yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) göre daha ucuz, daha basit ve daha az invazif olması özellikleriyle infertilite tedavisinde sıklıkla başvurulan yöntemlerden birisidir. İÜİ kadının kendi eşinden alınan sperm örneği ile yapılırsa homolog, başkasından alınan sperm örneği ile yapılırsa heterolog (donör) inseminasyon olarak adlandırılır.

Tablo 7. IUI endikasyonları

Etkin

Male subfertilitesi
Servikal faktör
Ejerkuluar disfonksiyon
İdyopatik-açıklanamayan infertilite

Muhtemel Etkin

İmmunolojik infertilite
Endometriozis

İÜİ aktif enfeksiyon varlığında kontraendikedir. Bu enfeksiyonlar servikal, intrauterin ve pelvik enfeksiyonlardır. Bunun dışında tubal patoloji, gebeliğin kontraendike olduğu durumlar, genital kanalda nedeni açıklanamayan kanama durumunda da İÜİ yapılmamalıdır.[58] Tüm değişkenler düşünüldüğünde ,infertil eşlerin spermleri kullanılarak yapıldığında her siklustaki fekundite oranı %3-10 arasında değişmektedir. İÜİ sikluslarında fekundabiliteyi artıran mekanizmalar sadece inseminasyon işlemine bağlı değildir; sperm yıkama ve İÜİ siklusunda uygulanan süperovulasyon işlemlerinin de önemli katkıları vardır.

Semen hazırlama yöntemleri ile seminal plazma ve içindeki sitokinler, prostoglandinler, oksijen radikalleri, antijen ve enfeksiyon ajanları yanında kötü kaliteli spermatozoa, lökosit ve hücre artıkları ayrılır ve inseminasyon için hazır hale gelir. İnseminasyon yönteminde fekundabiliteyi artıran sadece inseminasyonun kendisi değildir, sperm yıkama ve sikluslarda uygulanan superovulasyon yönteminin de önemli katkıları vardır.

Tablo 8. İnseminasyon işleminin aşamaları

- Taze hazırlanmış sperm elde edildikten sonra insemine edilene kadar 37 derecede saklanmalıdır.
- Hasta dorsolitotomi pozisyonunda masaya yatar.
- Steril spekulum servis yeterli görülebilecek şekilde takılır.
- 0,5cc hazırlanmış sperm enjektörü 18cm polietilen inseminasyon kateterine takılır.
- Kateter servikal os ve endoservikal kanal boyunca yavaşça ilerletilir.
- Yaklaşık 6-7 cm uterusu ilerletilir fundusa değmemesine özen gösterilir.
- İnternal os geçilemez ise histerometre ,tenekulum ,abdominal usg kullanılması düşünülebilir.
- Sperm enjekte edilip kateter yavaşça geri çekilir.
- Tenekulum(kullanıldı ise),spekulum çıkarılır.

Hastanın CC veya gonadotropinlerle stimülasyonu (superovulasyon), siklusun ovulasyon dönemine kadar monitorizasyonu, ovulasyonun β -hCG ile ovulasyonun tetiklenmesi ve ovulasyon ile senkron olarak yıkanmış ve hazırlanmış sperm in inseminasyonu İÜİ sikluslarında en sık uygulanan klinik ve laboratuvar teknikleridir. İÜİ sikluslarında uygulanan süperovulasyon ile invivo

sperm ile karşılaşan ovumsayısı artırılmış olur. İnseminasyon için semenhazırlama yöntemleri ile seminal plazma ve içindeki sitokinler, prostoglandinler, oksijen radikalleri, antijen ve enfeksiyon ajanları yanında kötü kaliteli spermatozoa, lökosit ve hücre artıkları ayrılır . Seminal plazmanın ayrılması ve kavite içine erkeğe ait proteinlerin verilmesinin engellenmesi ile uterus krampları önlenirken, enfeksiyon riski de azalır. Aynı zamanda, sperm yıkama işlemi spermatozoanın oositi dölleyebilmesi için gerekli olan ve *invivo* olarak servikal kanal ve uterus kavitesi içinde kazanılan kapasitasyon yeteneğini sağlar. Sperm hazırlama tekniği ile yıkanarak ayıklanmış olan çok sayıda hareketli spermatozoanın intrauterin inseminasyonu ile servikal mukusun filtrasyon etkisi önlenerek kavite içine daha fazla sayıda progresif hareketli sperm verilir.

2.3.1. IUI İçin Ovaryan Siklüs Yönetimi

Ovaryan hazırlık ve ovulasyon zamanının tespiti intrauterin inseminasyon için şarttır. Doğal ovaryan siklus ya da ovulasyonu takiben inseminasyon yapılabilir. Ovulasyon indüksiyonu için CC, CC +gonadotropin, gonadotropinler, GnRH analogları+gonadotropinler kullanılabilir.

a-Doğal Ovaryan Siklus

Ovulasyonun habercisi menstruel siklus ortasında olan LH pikidir. Bu dönemi yakalayıp inseminasyon yapmayı amaçlayan bir yöntemdir. Adetin 9. Günü folikülometri yapılır ve buna göre aralıklı TVUS ile folikül takibi yapılır. Önemli olan LH surge 'ünü yakalamaktır. Genelde gece ile sabah saat 08:00 arasında olur.Sabah alınan idrarda LH yükselme saptandığında bir önceki gece

ovulasyon olduğu anlaşılr. İnseminasyon LH surge günü ve tercihen 24 saat sonra bir daha olmak üzere bir ya da iki kez yapılabilir.[59]

b- Ovulasyon İndüksiyonu

-Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat ilk olarak 1956 yılında sentezlenmiştir. Klinik denemeleri ilk olarak 1960 başlamıştır. İlk klinik denemelerinde kloifen sitrat ile tedavi edilmiş anovulatuvar kadınlarda %80 ovulasyon sağlanmış ve yarısında da gebelik elde edilmiştir.[60,61] Klomifen bir non-steroidal yapıda olan selektif östrojen reseptör modölatörü(SERM) gibi davranır ve hem östrojen agonisti hem de antagonisti etkisi vardır. Klomifen hipotalamustaki östrojen reseptörlerini bloke ederek östrojenin negatif(-) feedback etkisini önler, buna bağılı olarak GnRH salınımı ve bunu takiben gonadotropin artışına sebep olur. Gonadotropin artışı over üzerine stimulan etki yapar. Klomifenin yeterli östrojen, normal FSH ve normal PRL düzeyi olan hastalarda endikasyonu vardır. Adetin 3-7.günlerinde 50-100 mg klomifen sitrat oral olarak verilir. Bu doza yanıt olmaz ise doz 250 mg'a kadar çıkılabilir. Adetin dokuzuncu gününden sonra TVUS ile monitorizasyon yapılır folikül büyüklüğü 18-22 mm olduğu dönemde, ovulasyon için β -hCG (10.000 IU tek doz IM) veya recombinant β -hCG yapılabilir veya LH zirvesini takip edilerek İÜİ zamanlaması yapılabilir.[62] Klomifen tedavisine cevap veren anovulatuvar ve infertil kadınlar arasında toplam fekundabilite oranı yaklaşık %15 kadardır.[63] Yan etkileri ateş basması, duygu-durum değişikleri, meme hassasiyeti, pelvik rahatsızlık ve bulantıdır. Klomifen sitrat tedavisinde ovulasyon oranının yüksek olmasına karşın gebelik oranının düşük olması ilacın servikal mukus

ve endometrium üzerine olan anti-östrojenik etkisidir. Visüel semptomların varlığında ilaç kesilmelidir.

-Klomifen Sitrat ve Gonadotropin

Klomifen sitrat adet 3-7'nci günlerinde 50-100 mg oral olarak verilir. Adetin 5. veya 7'nci günlerinden itibaren gonadotropin eklenir. Tek doz gonadotropin 150 IU IM adet 5. ve/veya 7. günlerinde uygulanabileceği gibi, düşük doz (75 IU) günlük verilebilir. Adetin dokuzuncu günü TVUS ile folikülometri yapılır, folikül boyutu ve büyümesine göre 9. günden sonra uygun dozda gonadotropin verilebilir. Gonadotropin dozu hastanın daha önceki hikayesine, over yanıtına göre arttırılabilir veya azaltılabilir iken CC dozu sabit olarak 100 mg verilir. Folikül büyüklüğü 18-22 mm olduğu dönemde, ovulasyon için β -hCG (10.000 IU tek doz IM) yapılabilir veya recombinant β -hCG veya spontan LH surge' ü beklenerek İUİ zamanlanabilir.[64]

-Gonadotropinler

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropin çeşitleri;üriner, saf, rekombinat olmak üzere üç çeşittir. FSH ve LH foliküler gelişim ve dominant folikülün seçiminde rol oynar. Klomifene yanıt vermeyen olgularda kullanılır. Gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonu, serum E2 ve TvUSG ile yakınan monitorize edilmelidir. Yakın monitorize

edilmeyen olgularda ağır komplikasyonların gelişebileceği unutulmamalıdır. Stimulasyona başlamadan önce, menstruasyonun 2-4. gününde TVUS yapılarak bazal folikül sayısı

görülür. 15 mm'den büyük rezidü kist(ler)de işlem ertelenir. Başlama dozu, bayan yaşı, over rezervi, BMI(Body mass indeks) ve daha önce var ise gonadotropin doz yanıtına göre karar verilir. Günümüzde genellikle düşük doz gonadotropin kullanılır, seri TVUS, serum E₂ ile monitorizasyon yapılır.[65] En az iki folikül 16-18 mm veya iki tane >14mm ve serum E₂ düzeyi >300-500 pg/ml iken β-hCG 10.000 IU İM veya recombinant hCG uygulanır ve 36 saat sonra İÜ yapılır.[59]

-Aromataz İnhibitörleri

Aromataz,estrogen sentezinin son basamağında androjenleri östrojene çeviren sitkrom P450 bağımlı bir enzimdir. Azalan östrojen düzeyi hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif feedback etkinin ortadan kalkmasına, hipotalamustan GnRH salınımına bağlı olarak FSH, LH salınımının artmasına yol açmaktadır. İlk olarak meme kanserli olgularda kullanılan bu ilaçlar başta infertilite olmak üzere kullanımlarını genişlemiştir. İlk üretilen aromataz inhibitörü aminoglutethimid, adrenal yetmezlik yaptığı için kullanımı durdurulmuştur. Daha sonra 2. Jenerasyon (formestan,fadrozol ,rogletimide)ve 3. Jenerasyon(exemestane,anastrozol,letrezol) piyasaya sürülmüştür. Günümüzde daha çok 2. Ve 3. Jenerasyon aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu ilaçlar oral alınır ve karaciğerde metabolize olup safrayla atılır. Aromataz inhibitörlerinde tek folikül gelişimini tekiben monoovulasyon olur ve CC'ye oranla çoğul gebelikler daha az görülür. PCOS'lu hastalarda letrozol siklusun 3-7. Günleri arasında 2,5-5 mg/gün başlanır. Anastrozol genellikle 1mg/gün 5 gün boyunca kullanılır. PCOS'lularda CC' ye yanıt alınamayan veya ovulasyon

olmasına rağmen endometrial kalınlığın 5mm altında olan hastalarda alternatif olarak kullanılabilir. Aromataz inhibitörlerinin intraovaryan androjen düzeylerini artırarak gonadotropinlere duyarlılığı artırır ve böylece KOH' da gonadotropin dozunu azaltmakta ve maliyeti düşürmektedir.

2.3.2-IUI'da Başarıyı Etkileyen Faktörler

2.3.2.1-İşleme Ait Faktörler

- doğal ve stimule siklus
- ovaryan stimulasyon protokolü(CC ,gonadotropin)
- stimulasyon sonucu elde edilen folikül sayısı
- sperm hazırlama tekniği
- inseminasyon /ovulasyon zamanı
- iui uygulama kateteri
- inseminasyon sonrası dinlenme
- inseminasyon sonrası coitus

2.3.2.2-Kadın ve erkeğe ait faktörler

- İnfertilite süresi

Kadına ait Faktörler

- kadının yaşı
- tubal faktör varlığı
- endometriozis varlığı

Erkeğe ait Faktörler

- semen değişkenleri
- konsantrasyon
- *hazırlama öncesi ve sonrası tpmss
- *morfoloji

2.3.2.1-İşleme ait Faktörler

-Doğal ve stimule siklus

-Ovaryan stimulasyon protokolleri

-Stimulasyon sonrası elde edilen folikül sayısı

Ovaryan stimulasyon ile ııı da spermle karşılaşan ovum sayısının artışına bağılı olarak etkinliğinin arttığı varsayılırsa superovulasyonla elde edilen dominant folikül sayısı ile doğru orantılı olarak gebelik hızının artması beklenir. β -hCG günü dominant folikül sayısı artıkça gebelik oranı artar.[66] Stone ve ark'nın 3200 hastaya ait 9963 siklusta yaptıkları bir retrospektif çalışmanın sonuçlarına göre tedavi siklusunda gebelik oluşumunu belirleyen en önemli parametreler KOH ile elde edilen dominant folikül sayısı, kadın yaşı ve yıkama sonrası motil sperm sayısı olarak belirlenmiştir. Buna göre, tek dominant folikülde % 7.6 olan siklus başına gebelik hızının 2 folikülde % 10.1'e, 4 folikülde % 14'e ve 6 folikülde % 16.9'a çıktığı görülmektedir.3 ve üzeri dominant folikül varlığında gebelik hızı 2-3 kat artmaktadır.[62]

-Sperm Hazırlama Tekniğı

İnseminasyon için semen hazırlama (sperm yıkama) yöntemleri içinde en yaygın kullanılanları semenin kültür medium'unda basit olarak yıkanması yanında saf sperm popülasyonlarını ayırma da daha iyi olan yüzdürme (swim-up) ve dansite gradient santrifügasyon yöntemleridir. Randomize çalışmanın sonuçları değişik sperm hazırlama metodları sonrasında yapılan ııı lardaki gebelik oranlarını karşılaştırmaktır. Swim-up ve yoğunluğa bağılı santrifüj metodlarının konvansiyonel sperm yıkamaya oranla daha iyi olduğu gösterilmiştir.[67] Diğer bir çalışmada yoğunluğa bağılı santrifüj metodunun eminsasyon örneğinin yaklaşık

20 milyondan az sperm olması durumunda konvansiyonel yöntemlere göre daha başarılı olduğunu göstermiştir.[68] Ancak 250 den fazla çift içeren 5 çalışma değerlendirilmesini içeren meta- analizde üç sperm hazırlama tekniği birbiri ile karşılaştırılmış ve herhangi bir tekniği önerebilecek yeterli veri yoktur.[69] Diğer bir randomize çalışmada 191 açıklanamayan infertilitesi olan çiftle yapılan 290 silikusta gradient yönteminde siklus başına gebelik oranı %17,9 iken swim-up ta %7,1dir. Gradient yönteminde gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.[70] Sonuç olarak, hastalara sperm parametrelerine göre uygun saf sperm popülasyonu ayırabilen bir yöntemle hazırlanmış semen ile İÜİ uygulaması muhtemelen tedavi siklusundaki gebelik başarısını belirleyen önemli parametrelerden biridir.

- İnseminasyon/Ovulasyon Zamanı

İnsanda spontan sikluslarda gebelik şansının ovulasyondan önceki birkaç günlük dönemde yapılan cinsel ilişkilerde daha fazla olduğu bilinmektedir.[71] Özellikle doğal sikluslarda inseminasyon zamanlamasının periovulatuvar fertil döneme denk getirilebilmesi için LH zirvesinin değişik yöntemlerle tespiti uygun olacaktır. Bir diğer yöntemde ovulasyonun β -hCG ile tetiklenmesi olabilir. Bu iki yöntem arasında etkinlik yönünden birbirine göre bir üstünlük gösterilememiştir.[72] Bununla birlikte, KOH sikluslarında pratik olarak ovulasyonun β -hCG ile tetiklenmesi genellikle tercih edilmektedir. Bu yöntem ayrıca inseminasyon zamanının ayarlanmasına da olanak sağlamaktadır.

-İnseminasyon Sayısı

Birden fazla inseminasyon yapılmasının gebelik başarısına olumlu etkisi olabileceği varsayımından yola çıkılarak pek çok çalışmada tek inseminasyon ile çift inseminasyon uygulaması karşılaştırılmıştır. [73,74,75,76,77] Bu çalışmaların hemen tamamında hCG'den 34 saat sonraki bir inseminasyon ile buna ek olarak yapılan β -hCG'den 12-18 saat sonraki bir erken İÜİ veya 42-60 saat sonraki bir geç İÜİ karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar içinde sadece 2 çalışmada çift inseminasyonun daha etkili olduğu yönünde veri elde edilmiştir.[73,74,75] 34.saatte yapılan tek inseminasyon ile 18 ve 34.saatte yapılan çiftin seminasyonun karşılaştırıldığı Silverberg ve ark tarafından yapılan çalışma ile 34. saatte yapılan bir inseminasyon ile 12. ve 34. saatte yapılan veya 34. ve 60. saate yapılan iki ayrı çift inseminasyon yönteminin karşılaştırıldığı ve Ragni ve ark tarafından yapılan diğer çalışmada ovulasyon öncesi yapılan çift inseminasyonun gebelik üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu iki çalışma değerlendirmeye alınarak yapılan eski bir Cochrane meta-analizinde çift inseminasyonun daha etkili olduğu yönündeki sonuç yeni revize edilen analizde Ragni ve ark ile Zeyneloğlu ve ark'nın çalışmalarının sonuçlarının değerlendirmesi sonucunda çift İÜİ'nun daha etkin olmadığı şeklinde tekrar yorumlandırılmıştır.[78]

-İnseminasyon sonrası İstirahat

İÜİ işlemi sonrası genel uygulama hastanın inseminasyon yapılan muayene masasında bir süre dinlendirilmesi şeklindedir. Ampirik olarak genellikle 15-30 arası uygulanan bu istirahatin gebelik elde etme şansına katkısı konusunda elde mevcut tek kontrollü çalışmanın sonuçları İÜİ işleminden hemen

sonraki dönemde yapılan istirahatın gebelik şansına olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir.[79]

-İnseminasyon sonrası Coit

Birçok hekim hastalara inseminasyon sonrası koitus önermekle birlikte bu ampirik uygulama ile ilgili olarak kanıta dayalı tıp açısından elde yeterli bir veri yoktur. Bu konu ile ilgili yapılmış tek prospektif randomize çalışmadan elde edilen sonucu da İÜİ ile beraber ilişki önerilmesinin tek başın İÜİ' a üstün olduğunu tam olarak göstermemektedir.[80] Bununla birlikte, özellikle insemine edilen hareketli sperm sayısı düşük olan hasta grubunda inseminasyon sonrası ilişkinin gebelik oranını belirgin olarak arttırdığı yorumu yapılmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Ocak 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında “Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezi’ ne”çocuk istemi ile başvuran çalışma kriterlerine uyan açıklanamayan infertilitesi olan 297 çift dahil edildi ve ilk IUI siklusleri incelendi. Açıklanamayan infertilite tanısı alan gonadotropinlerle KOH/IUI yapılan 18-40 yaş arası tüm bayanlar çalışma kapsamına alındı. Bir gruba inseminasyondan sonra cinsel ilişkiye girenler, diğer gruba 72. saatten sonra cinsel ilişkiye girenler dahil edildi ve gebelik oranları değerlendirildi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu’ na sunuldu ve etik onayı alınmasını takiben hasta dosyaları olarak incelendi.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmaya en az bir yıl düzenli ilişkiye (haftada 2-3 kez) rağmen gebe kalamayan çiftler dahil edildi. Dosyalarında değerlendirildiği dönemde ayrıntılı olarak anemnezi alınmış(yaş,menstruel düzeni, infertilite süresi, infertilite tipi, ilaç öyküsü, kronik hastalık ,önceden gördüğü infertilite tedavisi, menstrüel siklusu, BMİ, operasyon öyküsü), menstrüel siklüsün 2 ile 4 günleri arası hormon değerlerine (bazal FSH, LH, E2) bakılmış, eşlerinin semen parametreleri değerlendirilmiş, ovaryan rezervini değerlendirmek için usg ile antral folikül sayımı yapılmış, jinekolojik muayeneleri tam olarak değerlendirilmiş hastalar tarandı.

1. İnfertil çiftten kadının yaşı 18-40 yaş arasında
2. Hastalardan düzenli menstruel siklusları olan (24-35 günde bir 2-7 gün süren)
3. Primer ve sekonder infertilitesi olan
4. Eşinin spermogramı 2010 who kriterlerine göre en az iki spermogramı normal olanlar dahil edilmiş.Kruger morfolojisi dikkate alınmamıştır.
5. HSG/laparoskopi ile en az bir tüpü açık olan
6. HSG/usg de kavitesi doğal olan(pelvik adhezyon, intrakaviter lezyon, endometriozis olmayan) infertil çiftler açıklanamayan infertil olarak kabul edildi.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Kadın yaşı olarak <18 yaş ve >40yaş olan
2. Hipogonadotropik hipogonotropik çiftler,pcos,gebelik olması durumunda annenin hayati tehlikeye girecek kronik hastalığı olanlar
3. Over cerrahisi geçirenler, >20mm over kisti olan ,tek overi olan
4. Çift taraflı tubal oklüzyonu olanlar
5. Total motil sperm sayısı < 5 milyon
6. IUI siklus iptali olanlar
7. Over rezervi kötü olanlar(adetin 2 ile 4. Gün arası bakılan AFC<4) çalışmaya dahil edilmedi.

Ovulasyon İndüksiyonu

Çalışmaya gonadotropin (Gonal F, rec-FSH, Serono, Türkiye;Fostimon ,purified human FSH, Lodi/İtalya) kullanılarak over stimülasyonu ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların ilk IUI siklusleridir. Ovulasyon indüksiyonu rekombinant FSH (Gonal-f) ve saf FSH(fostimon) ve ovulasyonu başlatmak için rekombinant hCG (Ovitrelle, Merck-Serono, Modugno, İtalya) kullanıldı. Dosyaları taranan hastaların yaşı, erkek yaşı, bmi, infertilite süresi, infertilite nedeni, yıkama sonrası sperm sayısı, motil sperm yüzdesi, volümü, adet 2-4. günü bakılan antral folikül sayısı, stimülasyon sonrası dominant folikül sayısı, toplam gonadotropin dozu ,adet 2-4.günü bakılan FSH, LH, E2, PRL, TSH, st3, st4, hcg günü TVUSde bakılan endometrial kalınlık kaydedildi. Gonadotropinle ovulasyon indüksiyonu adet 2-4.günü başlanıp stimülasyonun 6. günü usg ile endometrial ve ovaryan yanıt değerlendirilip ilaç dozları ayarlanmıştır. Daha sonra 2-3 günde bir tekrar usg ile bakılarak değerlendirilmiştir. Gonadotropin uygulanmış sikluslarda tek bir folikül 16-18 mm ortalama çapa ulaştığında hastalara 250 µg(10.000 IU) rekombinant hCG (Ovitrelle, Merck-Serono, Modugno, İtalya) uygulanmıştır. β-hCG uygulandıktan 36-40 saat sonra standart İÜİ işlemi uygulanmıştır. Çalışmamızda β-hCG uygulanan gün bakılan dominant folikül >14mm folikül sayısını göstermektedir.

Semen Hazırlama Yöntemi

Dosyaları taranıp çalışmaya dahil edilmiş hastaların tüm semen örnekleri 2-7 günlük cinsel perhiz sonrası laboratuarda mastürbasyon steril kaplara inseminasyon günü ile toplandı.

İnseminasyon için alınan tüm semen örnekleri “Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Merkezi Androloji Laboratuvar’ında” hazırlandı. İnseminasyondan önceki 2 saat içinde hazırlanmıştır. Oda sıcaklığında(37 derece) 30 dakika tamamen likefaksiyon sağlandıktan sonra semen örnekleri konsantrasyon, motilite ve volüm en son Dünya Sağlık Örgütünün

Kılavuzuna uygun analiz edilmiştir. Semen hazırlama dansite gradient tekniği ile yapılmıştır. Bu çalışmada yıkama sonra total motil sperm sayıları alınmıştır ve semen analizlerinde Kruger morfolojisine bakılmamıştır.

Gradient Yöntemi ;

Gradient solüsyonu olarak bikarbonat ve hepes-tamponlanmış silane kaplı colloid silica solusyonu (Sperm Grad-125, Vitrolife) kullanıldı. Solusyon önce GIVF plus (Vitrolife, İsveç) kullanılarak % 40 ve % 90’lık iki farklı konsantrasyonda hazırlandı. Falkon konik tüpün dibine % 90’lık, onun üzerine dikkatlice, birbirine hiç karıştırmayacak şekilde % 40’lık gradiyent solüsyonu konuldu. 37°C derecede 10-15 dakika bekletilip, üzerine pipet yardımıyla yavaş yavaş semen ilave edildi. 1400 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Üst kısmı pipet yardımıyla dikkatlice alınıp ve atıldı. En altta kalan pellet falkon 4 ml’lik tüpe aktarıldı. Üzerine ortalama 3 ml sperm yıkama solüsyonu (G-İVF plus, Vitrolife, İsveç) eklenerek santrifujda tekrar 1400 devirde 10 dakika çevrildi. Üstte kalan

süpernatant alınıp, dipte kalan 0,3-0,5 ml sperm solusyonu IUI için kullanılmak üzere pipet yardımıyla alınarak falcon tüpe konuldu.

IUI İşlemi

Hazırlanan örnek IUIda kullanıldı. Rekominant hCG yapıldıktan 36-40 saat sonra disposable kanülle (Insemi-Cath_, Cook Medical Technologies, Bloomington, IN) gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların IUI öncesi serviksi spekulum takılarak vizüalize edilmiştir ve servikal mukus temizlenmiştir. Daha sonra İnseminasyon kateteri uterus fundus seviyesinin yaklaşık 0,5 cm altına denk gelecek şekilde yerleştirildikten sonra 0,5 ml hazırlanmış sperm yavaşça enjekte edilmiştir. Bu hastalardan 172 hastaya IUI'dan sonra ve grup 1, diğer 126 hastaya ise 72. saat sonra cinsel ilişki önerildi ve grup 2 olarak adlandırıldı.

Tüm hastalar IUI işlemi sonrasında muayene masanında 15 dk dinlendirildi. Bütün hastalara luteal faz desteği amacıyla IUI günü luteal faz desteği için vaginal progesterone gel (Crinone 8%, 90 mg vaginal gel, MerckSerono, Bedford, UK) başlanmış ve 12 gestasyonel haftaya kadar kullanmışlardır.

Gebeliğin Değerlendirilmesi

Gebelik için IUI sonrası 2 hafta(14 gün) sonra hastalara serum β -hCG bakılmış. β -hCG pozitifliği saptanan hastaların gebelikleri dosyadan taranmış veya hastane bilgi sisteminden bakılmış, dış merkezlerde takibe devam etmiş olan hastalar telefonla aranarak gebelik durumları hakkında bilgi alınmıştır. Gebelik

testi pozitif olanlara 6-7 gestasyonel haftada TVUS yapılmıştır. Abortus, <20.gestasyonel haftada olan tüm kayıplar olarak değerlendirildi. Gestasyonel kese görülmesi durumu klinik gebelik olarak kabul edilmiştir. Bu hastalardan bir kısmı da doğum yapmıştır onlarda çalışmada canlı doğum sayısı olarak ele alınmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Sayısal değişkenler içerisinde kadın yaşı, erkek yaşı, endometrial kalınlık, infertilite süresi normal dağılıma uyarken diğer değişkenler normal dağılıma uymamaktadır. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız gruplarda t-testi(independent samples t-test) ile değerlendirildi. Gruplar arasında medyan değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle incelendi.

Kategorik değişkenler Pearson'un ki-Kare, fisher ki kare ve Yates Düzeltmeli Ki-kare testi ile incelendi. Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada Ocak 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında “Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Merkezine” çocuk istemi ile başvuran, çalışma kriterlerine uyan açıklanamayan infertilite tanısı alan 279 hastanın ilk IUI siklusleri olan toplam 279 siklus dahil edildi. Bu hastalardan 171(% 57,6) hastaya IUI sonra cinsel ilişki önerildi ve grup 1 olarak, 121(%42,4) hastaya ise IUI sonra 72.saatten sonra cinsel ilişki önerilenleri grup 2 olarak tanımladık. Cinsel ilişkinin gruplar arasında gebelik, klinik gebelik, abortus ve canlı gebelik oranlarına etkisini araştırıldı.

Tablo 9. Grupların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=171)	Grup 2 (n=126)	p-değeri
Kadın yaşı	28,4±4,8	27,8±4,6	0,338*
Erkek yaşı	31,7±4,6	30,9±4,4	0,133*
Kadın BMI(kg/m²)	24,9(17,5-49,2)	24,8(17,4-41)	0,888**
Infertilite süresi(ay)	64,6±27,8	63,4±30,4	0,714*

* independent samples t-test

**Mann Whitney U testi

Hastalar cinsel ilişki sürelerine göre 2 gruba ayrıldı. Demografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde, grupları arasında erkek yaş ortalaması, kadın yaş ortalaması, median infertilite süresi, BMI ortalaması açısından grup1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.($p>0,05$)(tablo 10)

Tablo 10. Gruplar arası bazal hormon değerleri

	Grup 1 (n=171)	Grup 2 (n=126)	p-değeri
FSH(mIU/mL)	6,1(2,1-109)	5,8(2,8-14,6)	0,197*
LH(mIU/mL)	5,4(0,2-26)	5,4(1,4-43)	0,727*
TSH(mIU/mL)	2,4(0,2-28)	2,2(0,1-19)	0,403*
PRL (mIU/mL)	15(0,6-135)	16(5,5-64)	0,501*
E2 (pg/mL)	37(11-574)	38(13-96)	0,888*

*Mann Whitney U testi

Adetin 3. günü bakılan FSH, LH, E2, TSH, PRL değerleri grup1 ve grup2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($>0,05$)(Tablo 3)

Temel, ovulasyon indüksiyonu ile ilgili özellikler tablo.8 de gösterildi. Total motil sperm sayısı($10^6/ml$) açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.(Tablo.8)

Böylece gebeliğe etki eden önemli prognostik faktörlerden olan total motil sperm sayısının gebelik oranlarına etkisini minimum olmasını sağladık.

Tablo 11. Ovulasyon induksiyonunda siklus özellikleri

	Grup 1 n=171	Grup 2 n=126	p- değeri
Total motil sperm sayısı(10⁶/mL)	113,4(5,4-1656)	101,2(5,6-1029)	0,252*
Dominant folikül sayısı(>16mm)			0,469**
1	135(%78,9)	95(%75,4)	
2	36(%21,1)	31(%24,6)	
Endometrial kalınlık(mm)(beta hcg günü)	9,03±1,6	9,2±2,03	0,23***
Antral folikül sayısı(2-10mm)	12(6-17)	12(8-16)	0,072*

*Mann Whitney U testi

**Pearson'un ki-Kare

*** independent samples t-test

Beta hcg günü tvusg ile bakılan endometrial kalınlık dominant folikül sayısı ve antral folikül sayısı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0.05)

Tablo 12. Grup 1 ve grup 2 Gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve abortus ilişkisi

	Grup 1 (n=171)	Grup 2 (n=126)	p-değeri
Gebelik	23(%13,5)	15(%11,9)	0,827*
Klinik gebelik	20(%11,7)	11(%8,7)	0,526*
Canlı doğum	16(%9,4)	8(%6,3)	0,469*
Abortus	4(%2,3)	3(%2,4)	0,999**

* Yates Düzeltmeli Ki-kare testi

**Fisher Ki kare testi

Gebelik oranları açısından iki grup arası (%13,5'e karşı %11,9) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($>0,05$)(Tablo 9).

Klinik gebelik(%11,7'e karşı %8,7), canlı doğum(%9,4'e karşı %6,3) oranları açısından grup 1 deki oranın grup 2 'ye göre yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat bu oran istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. ($>0,05$) (Tablo 9).

Yine abortus oranları(%2,3'e karşı%2,4) açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($>0,05$)(Tablo 9).

5.TARTIŞMA

Açıklanmayan infertil hastalarda bugünkü mevcut infertilite araştırması için yapılan tetkilerde anormallik saptanmadığı için ampirik tedaviler uygulanmakta ve tek bir tedavi protokolü yoktur. KOH+IUI,açıklanamayan infertil grubunda tedavide uzun yıllardır kullanılmaktadır. [81,82]

Çalışmamızda, 297 açıklanamayan infertil hasta dahil edildi. Gonadotropinle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalardan 171'i IUI'dan sonra cinsel ilişki önerilen grubu grup1 ve 126 hasta ise IUI'dan 72.saat sonrasında cinsel ilişki önerilen grubu Grup 2 da olarak adlandırıldı.Grup1 ve grup2 arasında sırasıyla gebelik(%13.5,%11.9), klinik gebelik(%11.7,%8.7), canlı doğum (%9.4,%6.3) oranları grup 1'de grup 2'ye göre daha yüksek olup bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildir.($p>0.05$) Abortus oranları ise(%2.3,%2.4) benzer olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.($p>0.05$) Bu da açıklanamayan infertil grupta cinsel ilişki önermenin gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum sayısına istatistiksel olarak fayda sağlamadığı gibi abortus oranlarını da artırmadığını ortaya koymuştur.

Literatürde yapılan çalışmalar KOH+IUI sikluslarında gebelik oranlarını etkileyen birçok prognostik faktör bulunmuştur.[83,84,85] İnfertil çiftlerin yaşları özellikle de kadın yaşı IUI siklus başarısını etkileyen önemli prognostik faktörlerden biridir. [86] Birçok çalışmada yaş arttıkça gebelik oranları düşmektedir. Literatürde farklı yaş sınırları belirtilmekle birlikte birçok çalışmada kadın yaşı >35-37 üzerinde fertilitenin azaldığını göstermiştir. [87] Çalışmalarda antral folikül sayısının >4-10 olması over rezervinin iyi olduğunu, siklus cevabını

iyi olacağını ve gebelik oranlarını artırdığını göstermiştir. [88,89] TMSS ve HCG günü endometrial kalınlık da birçok çalışmada farklı cut off değerler olmasına rağmen genel olarak TMSS >10milyon/ml, HCG günü endometrial kalınlık >7mm üzerinde olması da IUI sikluslerinde gebelik oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. [90,91]. BMI ve infertilite süresi de arttıkça fertilitiyi olumsuz etkilediği bilinmektedir.[92,93] Çalışmamızda demografik özelliklerden olan kadın yaşı, erkek yaşı, antral folikül sayısı infertilite süresi ve yıkama sonrası total motil sperm sayısı, BMI, HCG günü ölçülen endometrial kalınlık açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bu bulgular aynı zamanda gebeliğe etki eden faktörler açısından da iki grup arasındaki hastaların homojen dağıldığını göstermektedir. Böylece bu özelliklerin gebelik sonuçlarına etkisini minimuma indirmektedir. Grupları oluştururken diğer bir nokta cinsel ilişki önerme süreleri spermin ve oositin yaşam süresinin ortalama belirli sürelerle kısıtlı olması(sperm için yaklaşık 72 saat iken oosit için yaklaşık 24 saattir)dır ve buna dayanarak en uygun IUI zamanlaması ile çalışmalar yapılmıştır.[94] Bu bilgiler doğrultusunda Çalışmamızda grup 2’de cinsel ilişkinin etkisini yok kabul etmemiz, cinsel ilişkinin gebelik oranlarına etkisini iki grup arasındaki daha doğru saptamamızı sağlamıştır.

Açıklanamayan infertil grupta son yapılan KOH+IUI sonuçlarını değerlendiren geniş serili çalışmalarda aylık klinik gebelik oranları %8,7-%11,4 saptanmış olup çalışmaların çoğunda IUI sonrası cinsel ilişki durumu net olarak belirtilmemiştir. Cinsel ilişki durumu net olarak bilinmediğinden çoğunda IUI’dan sonra cinsel ilişki önerildiğini varsayarak bizim çalışmamızda da klinik gebelik

oranları grup1'de %11,7 bulunup literatürle uyumludur. Gruplar arası klinik gebelik karşılaştırmasında grup 1'in grup 2'ye istatistiksel olarak bir üstünlüğü saptanmamıştır bu da cinsel ilişki önermenin klinik gebeliklere istatistiksel olarak bir katkı sağlamadığı sonucuna vardık. Bu ilişkinin net ortaya konulması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

IUI sikluslarını gebelik başarılarını etkileyen önemli prognostik faktörlerden birisi de total motil sperm sayısıdır. Literatürde yapılan çalışmalarda IUI sikluslarında total motil sperm sayısı arttıkça gebelik oranlarının arttığını göstermekle, bazı çalışmalar belirli değerlerin üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir. Elvan ve arkadaşlarının hafif erkek faktörü ve açıklanamayan infertil grupta yaptığı bir çalışmada gonadotropinlerle yapılan IUI sikluslarında gebelik oranlarının TMSS ile orantılı olarak lineer artış gösterdiğini bulmuşlar ve cut off olarak da 10 milyon bulmuşlardır. Fakat bu eşik değer için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Yine birçok çalışma normospermik hastaların 2. Ejekülasyonunda ilk ejakulatın 1-4saat arasında %32[95], 24saatte%42.9-%53,1[96,97], 96 saatte %48 olduğunu göstermiştir.[98] Bu da 2.ejekulatın TMSS arttırdığını göstermiştir. Biz de çalışmamızda IUI birlikte cinsel ilişki ile uterin kavite içinde daha iyi bir motil sperm sayısı elde ederek gebelik oranlarını arttırabileceğimizi düşündük ancak grup 1'de grup 2'ye göre gebelik oranları daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bunun her iki grup arasında TMSS>5 milyon/ml ve arasında fark olmamasına rağmen gruplar içinde düşük TMSS'ye sahip hasta sayısının az olmasının sonuçları etkilediğini

düşündürmektedir. Literatürdeki çalışmaların farklı hasta grupları üzerinde yapılması da bu çalışmada sonuçların farklı çıkmasına neden olabilir.

IUI sayısının, gebelik başarısını arttıracığı varsayımı ile pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda özellikle KOH ile uyumsuz ovulasyonlarda amaç fertilizasyon şansını arttırmak amaçlanmıştır. Khalifa ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada ovulasyon indüksiyonu sonrası 24. ve 48. Saatte yapılan IUI'lar arasında gebelik oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Lindau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek faktörü olan grupta çift IUI yapmanın tek IUI yapmaya göre gebelik oranlarını arttırdığını ortaya koymuşlardır. Diğer yandan 2008 yılında kazım ve arkadaşlarının 100 infertil hasta üzerine yaptığı çalışmada bir gruba hCG injeksiyonu sonrası 36. saatte diğer gruba injeksiyondan 24. Ve 48. saatlerde inseminasyon işlemi yapılmış ve gebelik oranları iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış. Yine 2010 yılında yapılan Syed Monatojatur Rahman ve arkadaşlarının 160 açıklanamayan infertilitesi olan çiftlere tek ve çift iui yapmışlar ve bunun gebelik oranlarına etkisini araştırmışlar. Bir gruba beta hcg sonrası 34. saatte IUI diğer gruba 12. ve 34. saatlerde IUI yapmışlar ve gebelik sonuçları arasında anlamlı fark çıkmamıştır. 2014 cochrane metaanalizinde subfertil hastalarda doğal ve uyarılmış sıklulerde IUI zamanlamasının karşılaştırmış çalışmaların kanıt düzeyinin düşük ve farklı yöntemler kullanılmasından dolayı kesin bir sonuca ulaşılammıştır.[99] Literatürde bulunan bütün bu çalışmalar doğrultusunda yapılan birçok çalışmada çift IUI çalışmalarında tek IUI'a göre anlamlı fark saptanmamıştır. Çift IUI'larda maliyetin yükselmeside ayrı bir handikaptır. Fakat yapılan az sayıda çalışmada

çift yapılan IUI'nin gebelik oranlarını arttırdığı sonucuna varılmıştır. Bu farklı sonuçlarının IUI uygulanan infertil popülasyonun özelliğine bağlı olduğu görülmüş olmakla birlikte bu çalışma da açıklanamayan infertil hastalarda cinsel ilişkinin KOH ile uyumsuz ovulasyonda gebelik, klinik gebelik, canlı doğum sayısını istatistiksel olarak arttırmadığı ortaya koymuştur.

Literatür taramasında çalışmamızla benzer tek bir çalışmaya bulduk. Fugen Huang ve arkadaşlarının 1998 de 201 anovuluar, açıklanamayan, hafif endometriozisli hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada 101 hastaya sadece IUI ve 100 gruba IUI'dan sonra 12 ve 18 saat aralığında cinsel ilişki önerilmiş ve gebelik sonuçları karşılaştırılmış. İki grup kadın yaşı, infertilite süresi ve infertilite nedenleri açısından benzer hastalardan seçilmiştir. Hastalara ovulasyon induksiyonu sadece hMG, saf FSH, hMG+CC verilmiş ve iki grup arasında bu protokolleri alan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamış. Her iki gruba hCG den 36-40 saat sonra IUI yapılmış. Cinsel ilişki önerilen grupta klinik gebelik oranları daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Aynı çalışmada gebelik oranları TMSS<40 milyon olan grupta cinsel ilişkinin gebelik oranlarına istatistiksel olarak anlamlı katkısı olduğu sağlarken TMSS>40 milyon üzerinde ise cinsel ilişkinin gebelik oranlarına etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamız da ise IUI'dan sonra önerilen cinsel ilişkinin gebelik oranlarına istatistiksel olarak anlamlı bir katkısı olmadığı saptanmıştır. Bu sonucun yüksek TMSS'ye sahip olan hasta sayısının az TMSS'ye sahip olanlara göre belirgin fazla olması bu sonuca neden olmuş olabileceğini düşündük. Diğer yandan çalışmalarda farklı infertil hasta grupları ve farklı ilaçlarla yapılan ovulasyon induksiyon

protokollerinin kullanılmasının da sonuçları etkileyebileceği de diğer bir olasılıktır.

Sonuç olarak; çalışmamızda açıklanamayan infertil hastalarda gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonu ve IUI sonrası ilk 24 saatte önerilen cinsel ilişkinin 72 saat sonra önerilen cinsel ilişki grubuyla karşılaştırıldığında gebelik, klinik gebelik, canlı doğum sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

6. SONUÇLAR

1-Hastaları demografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde, grupları arasında erkek yaş ortalaması, kadın yaş ortalaması, median infertilite süresi, BMI ortalaması açısından grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.($p>0,05$)

2- Total motil sperm sayısı($10^6/ml$) açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.($p>0,05$)

3- Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan her hasta gonadotropin kullanılmış, adet 3. günü bakılan bazal hormon değerleri(FSH, LH, E2, PRL, TSH), beta hcg günü tvusg ile bakılan endometrial kalınlık, dominant folikül sayısı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$)

4-İnfertilite için prognostik öneme sahip hem de gebelik oranlarına etkisi olan demografik ve siklus özelliklerinden kadın yaşı, infertilite süresi, total motil sperm sayısı, endometrial kalınlık açısından grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olması aynı zamanda gruplar arası homojenliği bu faktörlerin gebelik oranlarına etkisini minimuma indirerek gerçek anlamda cinsel ilişkinin gebeliğe etkisinin saptanmasını sağlamıştır.

5- Gebelik oranları açısından iki grup arası (%13,5'e karşı %11,9) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($>0,05$)

6- Klinik gebelik(%11,7'e karşı %8,7), canlı doğum (%9,4'e karşı %6,3) oranları arasında grup 1'de grup 2'ye göre yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat bu oran istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. ($>0,05$)

7- Yine abortus oranları(%2,3'e karşı%2,4) açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($>0,05$)



7. KAYNAKLAR

- 1-) Bendsorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P, Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:360.
- 2- Çelik Ö, Erdem A, İntrauterin İnseminasyon. Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamaları 2011;231-42
- 3- Demirel E, Şevket O, Ateş S, Demirel F, Koç S at all, Effects of spermiogram parameters in patients who attempt intrauterine insemination. *JCEI* 2013;4:472-6.
- 4-Grosgnani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B.Recommendation of the ESHRE workshop on ‘‘Unexplained Infertility’’ *Hum Reprod* 1993; 8:977-980.
- 5-ESHRE Capri Workshop Group Guidelines , The prevalence, diagnosis,treatment and management of infertility. *Hum. Reprod* 1996; 11:1775-1807
- 6-Crosgnani PG, Rubin BL, Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum. Reprod* 2000;15:723-32
- 7-Wordsworth S, Buchanan J, Mollison J, Harrild K, Robertson L, Tay C et al. Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they cost-effective? *Hum Reprod* 2011;26:369–75.
- 8-Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, Controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:10838.
- 9-Bedford JM,Puzzles of mammalian fertilizasyon and beyond .*Int J Dev Biol* 2008;52:415-26
- 10-France jt,Graham FM,Grosling L,Hair P,Knox BS, Characteristics of natural conception cycles occurring in a prospective study of sex preselection:fertility awareness symptoms,hormon levels,sperm survival and pregnancy outcome. *J Fertil* 1992; 37:244
- 11- Allen J. Wilcox., Clarice R. Weinberg, Donna D. Baird, Timing of Sexual Intercourse in Relation to Ovulation — Effects on the Probability of Conception, Survival of the Pregnancy and Sex of the Baby 1995; 3333:1517
- 12- Te Velde ER, Eijkemans R , Habbema HD, Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000;355:1928–9.

13-The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;90:60.

14- Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, Early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy. *Fertil Steril* 2003;79:577-84.

15-Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:952

16-Vaskivuo TE, Annttonen M, Herva R, Billing h, Dorland M, te Velde ER, at all. Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life:apoptosis; apoptosis-related proteins, and transcription factor GATA-4. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3421

17-Vollman RF, The menstrual cycle, Major Problems in Obstetrics and Gynecolog. Philadelphia 1977;7:542-544

18-Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremmer WJ, at all Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic folliclestimulating hormon erise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ;81:1038

19-Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR, Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicule development? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5746

20-Van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, at all. Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Hum Reprod* 2003;18:495

21-Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, Haney AF, Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation, *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1525

22-Volarcik K, Sheean L , Goldfarb J, Woods L, Abdul-karim FW, Hunt P, The meiotic competence of in-vitro matured human oocytes is influenced by donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively aged ovary, *Hum Reprod* 1998;13:154

23- World Health Organization, Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle stimulating hormon and progesteron. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:383-90

24- Jonathan S, Berek's and Novak's Gynecology 2004;14 :27

- 25- O'Herlic C,De Crespigny LC,Lopata A,Johnston I,Hoult I, Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements.Fertil Steril 1980;34:24-6
- 26- Berek J.S. İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.A ,Novak Jinekoloji 1998;12: 918-925
- 27- Adashi E. Y, Hillard P.A. ,Olive DL, Berek JS Novac Gynecology, 1998;12:920-925.
- 28- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF, Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986;67:604-6.
- 29- Mol BW, Swart P, Bossuyt PM, van der Veen F, Is hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome? Fertil Steril 1997;67:666-9.
- 30- Musich JR, Behrman SJ, Surgical management of tubal obstruction at the utero-tubal junction. Fertil Steril 1983;40:423-41
- 31- Mol BWJ, Swart P, Bossuyt PMN, van der Veen F, Is hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome? Fertil Steril 1997;67:663-6.
- 32- Jette NT, Glass RH, Prognostic value of the postcoital test. Fertil Steril 1972;23:29-32.
- 33- Guidice LC, Kao LC, Endometriosis. Lancet 2004;364:1789-99.
- 34- Forti G, Krausz C, Evaluation and treatment of the infertile couple. J Clin Endocrinol Metab 1998;129:4177-88.
- 35- Thonneu P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac C, et al, Incidence and main causes of infertility in a resident population(1,850,000) of three french regions Hum Reprod 1991;6:81
- 36- Gökçe A,Semen analizi ve yorumlanması:2010 Dünya sağlık örgütü kriterlerine göre standart semen analizi.Turk urol sem 2011;2:1-7
- 37- Anthony V Hirsh, The investigation and therapeutic options for infertile men presenting in assisted reproduction: the Bourn Hall guide the clinical and laboratory practice 1999;1: 27-52.
- 38- Acosta A, Khalifa E, Oehninger S, Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction. Norfolk's total experil 1992;7:1067-72.
- 39- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008;90:60

- 40- Van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991;302:13611-5.
- 41- Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z, Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651-4.
- 42- Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ, Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995;64:1136-40.
- 43- Rogerson L, Bates J, Weston M, Duffy S, A comparison of outpatient hysteroscopic with saline infusion hysterosonography. *BJOG* 2002;109: 800-4.
- 44- Stumpf PG, March CM, Febril morbidity following hysterosalpingography: identification of risk factors and recommendations for prophylaxis. *Fertil Steril* 1980; 33:487
- 45- Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van Zyl JA, et al, Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil and Sterility* 1986;46: 1118-1123.
- 46- Templeton AA, Penney GC, The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982;37:175-82.
- 47- American Fertility Society, Investigations of the infertile couple. Birmingham, American Society for Reproductive Medicine 1992 ;97: 825–834
- 48-NICE:National Collaborating Center for Women's and Children's Health.Fertility:Assesment and Treatment for People with Fertility Problems.Clinical Guideline.London:RCOG Press 2004;19:2019–2026.
- 49-Crosignani PC,Collins J,Cooke ID,Diczfalusy E, Unexplained infertility (commendations of ESHRE workshop).*Hum Reprod* 1993;8:977-980
- 50-Smith S,Pfiefer SM,Collins J,Diagnosis and management of female infertility.*JAMA* 2003;290:17
- 51- Crosignani PC,Walters DE,Soliani A,The ESHRE multicenter trial on the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1991;6:953-8
- 52-ASRM educational Bulletin,Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006;86:S111-4
- 53-Eijkemans MJ,Linsten AM,Haunalt CC,Pregnancy chances on an IVF /ICSI waiting list :a national prospective cohort study.*Human Reprod* 2008;23:1627-1632

- 54-Reindollar RH,Regan MM,Neumann PJ, A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility:the fast track and standart treatment(FASTT) trial.Fertil Steril 2010;94:888-889
- 55- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Multiple gestation associated with infertility therapy. Fertil Steril 2012;97:825-34.
- 56 Kansal-Kalra S, Milad MP, Grobman WA, IVF versus gonadotropins followed by IVF as treatment for primary infertility: a cost-based decision analysis. Fertil Steril 2005;84:600-4.
- 57-Kovacs G, Artificial insemination as related to the female. Fertility and sterility 1950;1: 271-80.
- 58- Dickey R, Brinsden P, Pyrzak R, A handbook of intrauterine insemination Cambridge Univ Pr 1997;1:20-31
- 59- Yao M,Schust,DJ. Infertility, In: Berek J,(ed) Novak's Gynecology. 13th ed. Philadelphia,USA:Lippincott Willams & Wilkins pres 2002; 27:973-1067
- 60- Greenblatt RB, Barfi eld WE, Jugck EC, Ray AW, Induction of ovulation with MRL/41 1961; 178:255
- 61- Dickey RP, Holtkamp DE, Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. Hum Reprod Update 1996;2:483
- 62- Nuojuua-Huttunen S, İnrautauterin inseminasyon. Jaypee Brothers Medical Publishers 1999;1:163-209
- 63- Speroff L, Fritz MA, Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility 2016;9:1301
- 64- Erdem A,Erdem M,Atmaca S,Korucuoğlu Ü,Karabacak O,Factors of live birth rate in intrauterine inseminationwith recombinant gonadotrophin stimulation.Reproductive Healthcare 2008;17:199-206
- 65- Guzick David S, Michael W, David Adamson G, Marcelle I, Cedars M, Richard J Falk, Edwin P ,et al , Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertility and sterility 1998; 70: 207-13.
- 66- Montanaro GM, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard CJ. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in intrauterine insemination programme.Andrologia, 2001; 33:135-141
- 67- Carrell DT, Kuneck PH, Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Campbell BF, A randomized, prospective analysis of fi ve sperm preparation techniques before intrauterine insemination of husband sperm. Fertil Steril 1998;69:122

- 68- 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; 79(Suppl 3):1625
- 69- Boomsma C.M, Heineman M.J., Cohlen B.J., Farquhar C, Semen preparation techniques for intrauterine insemination, *Cochrane Syst Rev* 2007.1: CD004507
- 70- Karamahmutoglu H. , Erdem A., Erdem M., Mutlu M. , Bozkurt N.,at all., The gradient technique improves success rates in intrauterine insemination cycles of unexplained subfertile couples when compared to swim up technique 2014 ; volume 31 Issue 9: 1139-1145
- 71- Dunson DB, Colombo B, Baird DD, Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17:1399- 1403
- 72- Deaton JL, Clark RR, Pittaway DE, Herbst P, Bauguess P., Clomiphene citrate ovulation induction in combination with a timed intrauterine insemination: the value of urinary luteinizing hormone versus human chorionic gonadotropin timing. *Fertil Steril* 1997; 65: 43-47
- 73- Silverberg KM, Johnson JV, Olive DL, Burns WN, Schenken RS., A prospective, randomized trial comparing two different intrauterine insemination regimens in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1992; 57:357– 61
- 74- Ransom MX, Blotner MB, Boher M, Corsan G, Kemmann E.,Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles? *Fertil Steril* 1994; 61:303–307.
75. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, at all., Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999; 72:619-622
- 76- Zeyneloglu HB, Bagis T, Lembet A, Ergin T, Kuscu E., Double intrauterine inseminations (IUI) in clomiphene citrate (CC) cycles do not provide any advantage over single IUI: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2002;78:55
- 77- Alborzi S, Shahdokht M, Parsanezhad ME, Jannati S. Comparison of the effectiveness of single ntrauterine insemination (IUI) versus double IUI per cycle in infertile patients. *Fertil Steril* 2003; 80:595-599
- 78- Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod* 2003; 18:941-946
- 79- Saleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T., A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2000; 74:509-511

- 80- Huang FJ, Chang SY, Chang JC, Kung FT, Wu JF, Tsai MY., Timed intercourse after intrauterine insemination for treatment of infertility. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1998; 80 : 257-261
- 81- Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, et al., Intrauterine insemination or in vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and costeffectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13e8
- 82- Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al., Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177-183.
- 83- Duran H, Mahmood M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002;8:373-384.
- 84- Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG., Homologous intrauterine insemination: an evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:74-81.
- 85- Demir B, Dilbaz B, Cinar O, Karadag B, Tasci Y, Kocak M, et al. Factors affecting pregnancy outcome of intrauterine insemination cycles in couples with favourable female characteristics. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:420-423.
- 86-Scheffeer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, et al., Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999 ;72:845-51
- 87-Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF, Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-6
- 88-Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH, Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998;69:505-10
- 89-Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F, The antral follicle count : practical recommendation for better standardization. *Fertil Steril* 2010;94:1044-51
- 90-S. Esmailzadeh and M. Faramarzi, "Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination," *Fertility and Sterility*, 2007; 2: 432-437
- 91- Ok EK, Doğan ÖE, Okyay RE, Gülekli B, The effect of post-wash total progressive motile sperm count and semen volume on pregnancy outcomes in intrauterine insemination cycles: a retrospective study. *Fertil Steril* 2015;9:300-8

- 92-Ghaffari F, Sadatmahalleh SJ , Akhoond MR, Eftekhari Yazdi P, Zolfaghari Z, Evaluating The Effective Factors in Pregnancy after Intrauterine Insemination: A Retrospective Study 2015;9:300-8
- 93- Karl R. Hansen, Amy Linnea , Aaron K. Styer, Robert A. Wild, Samantha Butts, Lawrence Engmann, Michael P. Diamond, et al, Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation–intrauterine insemination. 2016;6:1576-83
- 94- Blockeel C, Knez J, Polyzos NP, De Vos M, Camus M, Tournaye H. Should an intrauterine insemination with donor semen be performed 1 or 2 days after the spontaneous LH rise? A prospective RCT. Hum Reprod 2014;29:697-703.
- 95- Tur-Kaspa I, Dudkiewicz A, Confino E, Gleicher N, Pooled sequential ejaculates: a way to increase the total number of motile sperm from oligozoospermic men. Fertil Steril 1990;54:906–9.
- 96- Tur-Kaspa I, Yonish M, Maor Y, Mashiach S, Levran D, Dor J, How often should infertile men have intercourse to achieve conception?. statistical model for IUI success. Fertil Steril 1994;62:370–5.
- 97- Matilsky M, Battino S, Ben-Ami M, Geslevich Y, Eyali V, Shalev E. The effect of ejaculatory frequency on semen characteristics of normozoospermic and oligozoospermic men from an infertile population. Hum Reprod 1993;8:71–3.
- 98- Levin RM, Latimore J, Wein A, Van Arsdalen KN, Correlation of sperm count with frequency of ejaculation. Fertil Steril 1986;45:732–4.
- 99- Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T, Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. Cochrane Database Syst Rev 2014;12:CD006942

8.ÖZET

Bu çalışmada açıklanmayan infertil hasta grubunda kontrollü ovaryan hiperstimulasyon(KOH) +intrauterin inseminasyon(IUI) sikluslerinde cinsel ilişkinin yapılan intrauterin siklus başarılarına etkisi değerlendirilmiştir.

Bu amaçla çalışma kriterlerine uyan 297 açıklanamayan infertil hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara Gonadotropinle KOH/IUI yapılmış, bu hastalardan 171'i IUI'dan hemen sonra cinsel ilişki önerilen hasta grubu grup 1 olarak; 126 hasta ise IUI'dan 72 saat sonrasında cinsel ilişki önerilen hasta grubu da grup 2 olarak adlandırıldı. Grup 1 ve grup 2 arasında sırasıyla gebelik (%13.5,%11.9), klinik gebelik (%11.7,%8.7), canlı doğum (%9.4,%6.3) oranları karşılaştırıldığında grup 1'de grup 2'ye göre daha yüksek olup bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Abortus oranları ise(%2.3,%2.4) benzer olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.($p>0.05$)

Bu çalışmanın sonucuna göre açıklanamayan infertil hastalarda cinsel ilişki KOH+IUI sikluslerinde gebelik oranlarına anlamlı bir katkı sağlamamıştır. Cinsel ilişkinin etkisini daha iyi değerlendirmek için fazla sayıda hasta ve farklı infertil hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. ABSTRACT

The purpose of this study is to evaluate the effect of sexual intercourse on controlled ovarian hyperstimulation (COH)+intrauterine insemination (IUI) cycle success in patients with unexplained infertility.

297 patients with unexplained infertility satisfying inclusion criteria were included in the study. All patients underwent COH/IUI using gonadotropin. Group 1 consisted of 171 patients who were recommended sexual intercourse immediately after IUI whereas 126 patients comprising group 2 were recommended coitus 72 hours after the procedure. Rates of pregnancy (13.5% vs 11.9%), clinical pregnancy (11.7% vs 8.7%), live birth (9.4% vs 6.3%) were compared. These rates were higher in group 1; however, this difference was not statistically significant ($p>0.05$). Rates of abortus were similar in two groups (2.3% and 2.4% respectively) and was not significantly different ($p>0.05$).

The results of our study show that sexual intercourse does not have a meaningful impact on rates of pregnancy after COH+IUI cycles in patients with unexplained infertility. Studies with larger number of patients and different infertile groups are required to evaluate the effect of sexual intercourse more conclusively.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açıklanamayan infertil hastalarda cinsel ilişkinin ovulasyon indüksiyonu ile intrauterin inseminasyon (IUI) yapılan hastalarda gebelik oranlarına etkisi							
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Mesut ÖKTEM							
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D / G.Ü.T.F							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları –Uzmanlık Tezi							
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	
	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.11.2015	2	Türkçe	<input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BİLGİLER	Belge Adı	Açıklama							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>							
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	DİĞER	<input type="checkbox"/>							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 67	Toplantı tarihi: 09.11.2015							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu								
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Sezai ŞAŞMAZ								
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki	Katılım *		İmza	
Prof.Dr.Sezai ŞAŞMAZ BAŞKAN	Deri ve Zührevi Hast. AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Zeki YILDIRIM BAŞKAN YARD.	Goğus Hast. AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Tolga Reşat AYDOS RAPORTÖR	Tıbbi Farmakoloji A.D	B.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Irfan KARAGÖZ ÜYE	Biyomedikal Kalibrasyon ve Araşt. Merkezi Müdürü	G.Ü.M.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Öznur Leman BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Prof.Dr. Rukiye Filiz KARADAG ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr. Mine Esin OCAKTAN ÜYE	Halk Sağlığı AD.	A.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Y.B.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Tuğba HİRFANOĞLU ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Özlem BOĞOÇLU ÜYE	Sivil Temsilci	G.Ü.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlgili
** :Toplantıda Bulunma

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Fatma UZUN BATAK
Baba Adı	Mehmet AIL
Doğum Yeri/Tarihi	Manavgat 01.01.1985
Diploma Tarihi / Diploma No	25.07.2011 - 01003513
Mezun Olduğu Fakülte	Akademi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Açıklanamayan infertil hastalarda *cinsel
iletkinin ağızdan indüksiyonu ile intrauterin inseminasyon (IUI)
yapılan hastalarda gebelik oranlarına etkisi

JÜRİ KARARI: Yukarıdaki isim seçen tez çalışması jürinin oy
birliği ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Mehmet Ökten

Prof. Dr. Mesut OKTEM
T.C. Gazi Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Diploma No: 11010
Dip. Tescil No: 84241

(Signature)

BASKAN

Prof. Dr. Mehmet Ökten
T.C. Gazi Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Diploma No: 11010
Dip. Tescil No: 84241

Prof. Dr. Coşkun BOZDAG
Diploma No: 12231
Diploma Tescil No: 86343
T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ