



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ

İNFERTİLİTE KLİNİğİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISI İLE KLOMİFEN
SİTRAT VE GONADOTROPİN KULLANILARAK, OVARYAN
STİMÜLASYON VE İNTRAUTERİN İNSEMINASYON
UYGULANAN HASTALARDA, HCG UYGULAMA GÜNÜ
ENDOMETRİYAL KALINLIğIN VE DOMİNANT FOLİKÜL
BOYUTUNUN GEBELİK SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDEKİ
ROLÜ

Dr. Gözde BAşPINAR DOğRU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ

İNFERTİLİTE KLİNİğİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISI İLE KLOMİFEN
SİTRAT VE GONADOTROPİN KULLANILARAK, OVARYAN
STİMÜLASYON VE İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON
UYGULANAN HASTALARDA, HCG UYGULAMA GÜNÜ
ENDOMETRİYAL KALINLIğIN VE DOMİNANT FOLİKÜL
BOYUTUNUN GEBELİK SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDEKİ
ROLÜ

Dr. Gözde BAşPINAR DOğRU

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Berna DİLBAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Her anlamda asistan hekimlerinin yanında olan T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Başhekimimiz Sayın Prof. Dr.Yaprak ÜSTÜN'e;

Asistan hekim olarak başladığım ve uzman hekim olarak sonuçlandırdığım bu yolda bilgisi ve tecrübesiyle her daim yanımda olan, tıp etiğini yaşatarak öğreten, her zor zamanımda elini sırtımda hissettiğim ve bir bilim kadını olan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Berna DİLBAZ'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen klinik şeflerime, hocalarıma, uzmanlarıma;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma hemşirelerimize, personellerimize;

Benim bugünlere gelmemi sağlayan; her zaman yanımda olan, çalışma azmimi aşıl原因 annem Hanım BAŞPINAR ve babam Halil Selami BAŞPINAR'a

Eğitim sürecimde annem kadar destek olan ikinci annem Meliha DOĞRU'ya

Her ihtiyacım olduğunda, arkamı döndüğümde orada olan kardeşim Emine BAŞPINAR'a

Sadece asistanlık eğitimim boyunca değil hayatta benimle birlikte tüm zorlukları paylaşan, tez sürecimde her zaman yanımda ve destek olan sevgili eşim Gökhan DOĞRU' ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez; bu süreçte beni güçlendiren canparelerim; kızım Eylül'e ve oğlum Ege 'ye armağanımdır.

Dr. Gözde BAŞPINAR DOĞRU

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TANIMLAR.....	4
2.2. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLME	4
2.2.1. Değerlendirme Zamanı	4
2.2.2. Anamnez	5
2.2.3. Fizik Muayene.....	6
2.2.4. Tanısal Testler.....	7
2.2.4.1. Ovulasyon Fonksiyon Testleri	7
2.2.4.2. Over Rezervi Testleri	8
2.2.4.3. Tubal Değerlendirme	11
2.2.4.4. Uterin Kavitenin Değerlendirilmesi	12
2.2.4.5. Semen Analizi	12
2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ	13
2.3.1. Kadın İnfertilitesi ve Nedenleri.....	13
2.3.2. Erkek infertilitesi ve nedenleri	17
2.4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE.....	19
2.4.1. Tedavi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI	26
3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	26
3.3. ARAŞTIRMAYA DÂHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	27
3.3.1. Dâhil etme kriterleri	27
3.3.2. Çalışma dışı tutma kriterleri.....	27

3.4. ARAŞTIRMA TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ.....	27
3.5. ARAŞTIRMA YÖNTEMİ.....	28
3.6. İSTATİSTİK VE VERİLERİN ANALİZİ.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	60
8. ÖZGEÇMİŞ	67
9. EKLER.....	69
EK 1. CC-OS+IUI HASTA TAKİP FORMU	69
EK 2. G-OS+IUI HASTA TAKİP FORMU	70
EK 3. SUAM TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU	71
EK 4. SUAM TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU	72

KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji)
AFC	: Antral Folikül Sayımı
AMH	: Anti Müllerian Hormon
BBT	: Bazal Vücut Sıcaklığı
CC	: Klomifen Sitrat
CC-OS	: Klomifen Sitrat ile Ovaryan Stimülasyon
CCCT	: Klomifen Sitrat Challenge Test
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Regulator Geni
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Östradiol
EFORT	: Eksojen Fsh Over Rezerv Testi
ER	: Östrojen Reseptörü
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
G-OS	: Gonadotropin ile Ovaryan Stimülasyon
GAST	: GnRH Agonist Stimülasyon Testi
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
HMG	: İnsan Menapozal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
H/S	: Histereskopi
IUI	: İnteruterin İnseminasyon
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
IVF-ET	: In Vitro Fertilizasyon ve Embriyo Transferi

LH	: Lüteinize Edici Hormon
L/S	: Laparoscopi
MIS	: Mülleryen Inhibiting Substans
OAT	: Oligo-asteno-teratozoospermi
OHSS	: Ovaryan Hiperstim�lasyon Sendromu
OKS	: Oral Kontraseptif
OS	: Ovaryan Stimülasyon
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
POI	: Premature Ovaryan Yetmezlik
PRL	: Prolaktin
SCI	: Şiddetli Omurilik Yaralanması
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
SİS	: Salin İnfüzyon Sonohisterografi
TGF-b	: Transforming Growth Faktör- b
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TPMC	: Total Progresif Motil Sperm Sayısı
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	İnfertilite değerlendirme zamanlaması.....	5
Tablo 2.	WHO 2021 Sperm Analiz Parametreleri.....	13
Tablo 3.	Kadın infertilitesi sebepleri	13
Tablo 4.	Tedavi protokolleri ve siklus başına gebelik oranlarının dağılımı	21
Tablo 5.	Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan 578 olgunun demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı	31
Tablo 6.	Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI ve CC-OS+IUI uygulanan olgu gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	32
Tablo 7.	Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında biyokimyasal gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması	34
Tablo 8.	Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunda biyokimyasal gebelik olanlar ile olmayanların karşılaştırılması	36
Tablo 9.	Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında klinik gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması	38
Tablo 10.	Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında klinik gebeliği predikte eden faktörlerin tespit edilmesi için yapılan lojistik regresyon modeli	40
Tablo 11.	Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunda klinik gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması	43
Tablo 12.	Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunda klinik gebeliği predikte eden faktörlerin tespit edilmesi için yapılan lojistik regresyon modeli	44

Tablo 13. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI uygulanan olgu grubunda klinik gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması	47
Tablo 14. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI ve CC-OS+IUI uygulanan olgu grupları arasında dominant folikül büyüklüğüne göre klinik gebelik sonuçlarının dağılımı.....	48
Tablo 15. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgular arasında dominant folikül büyüklüğüne göre klinik gebelik sonuçlarının dağılımı.....	49
Tablo 16. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI uygulanan olgular arasında dominant folikül büyüklüğüne göre klinik gebelik sonuçlarının dağılımı.....	49
Tablo 17. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI ve CC-OS+IUI uygulanan olgu gruplarının endometrium kalınlığına göre klinik gebelik sonuç dağılımları	50
Tablo 18. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunun endometrium kalınlığına göre klinik gebelik sonuç dağılımları	50
Tablo 19. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI uygulanan olgu grubunun endometrium kalınlığına göre klinik gebelik sonuç dağılımları	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında klinik gebelik açısından endometrial kalınlığın ROC eğri analizi..... 41
- Şekil 2.** Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında klinik gebelik açısından dominant folikül büyüklüğünün ROC eğri analizi..... 42
- Şekil 3.** Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI olgu grubunda klinik gebelik açısından endometrial kalınlığın ROC eğri analizi..... 45
- Şekil 4.** Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI olgu grubunda klinik gebelik açısından dominant folikül büyüklüğünün ROC eğri analizi 46

ÖZET

Amaç: Bu çalışma açıklanamayan infertilite tanısı ile klomifen sitrat ve gonodotropin kullanılarak, ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda, hCG uygulama günü endometriyal kalınlığın ve dominant follikül boyutunun gebelik sonuçlarını öngörmedeki rolünü araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne başvuran, açıklanamayan infertilite tanılı, dahil edilme hariç tutulma kriterlerine uyan, CC-OS+IUI ve 3 siklus başarısız CC-OS+IUI siklusunu takiben G-OS+IUI siklusuna alınan ardışık tüm olguların verileri retrospektif olarak tarandı. Demografik veriler; insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulama günü dominant folikül büyüklüğü, folikül âdeti, endometriyal kalınlık verilerinin; klinik gebelik biyokimyasal gebelik ve dış gebelik sonuçlarına etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastanemizde Ocak 2017 ve Aralık 2021 tarihleri arasında dâhil edilme kriterlerimize uyan 367 adet CC-OS+IUI ve 211 adet G-OS+IUI uygulanan ardışık olgu çalışmamız kapsamına alındı. Tüm olgular, CC-OS+IUI ve G-OS+IUI olguları demografik ve klinik özellikleri bakımından karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel analizde CC-OS+IUI olgularında dominant folikül büyüklüğü G-OS+IUI olgu grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunurken; endometriyal kalınlık ise G-OS+IUI grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı [sırasıyla; 18,9±1,6mm, 18,1±1,1mm; 8,6±2,3mm, 9,5±2,3mm ($p<0,001$)]. Olgular gebelik sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; CC-OS+IUI grubunda %23,9, G-OS+IUI grubunda %17,6 klinik gebelik görüldü. Tüm olgu grubunda klinik gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre dominant folikül büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu [sırasıyla; 18,3±1,53mm, 18,7±1,56 mm ($p=0,029$)]. Endometriyal kalınlık ise klinik gebelik görülen tüm olgu grubunda görülmeyenlere göre daha yüksek tespit edildi [sırasıyla; 9,3±2,51 mm, 8,8±2,29 mm ($p=0,038$)]. Tüm olgu grubunda dominant folikül büyüklüğünün ve endometriyal kalınlığının klinik gebeliği öngörebilirliğini incelemek amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda klinik gebeliği predikte eden dominant folikül büyüklüğünün optimal kesim (cut-off) değeri

18mm, endometriyal kalınlığın optimal kesim (cut-off) değeri ise 8,3 mm olarak bulundu (dominant folikül büyüklüğü için: AUC: 0,566, p = 0,029, endometriyal kalınlık için: AUC: 0,548, p = 0,049). Dominant folikül büyüklüğü ortalaması CC-OS+IUI olgu grubunda klinik gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre daha düşük bulundu[sırasıyla; 18,5±1,6mm, 19,0±1,6mm (p=0,009)]. Endometriyal kalınlık değeri ise klinik gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre daha yüksek bulundu[sırasıyla; 9,2±2,5mm, 8,4±2,2 (p=0,009)]. Dominant folikül büyüklüğü ve endometriyal kalınlık G-OS+IUI grubunda klinik gebelik oluşan ve oluşmayan grupta benzerdi [sırasıyla; 17,9±1,2 mm, 18,1±1,3mm (p=0,448); 9,7±2,5mm, 9,5±2,2mm (p=0,569)]. CC-OS+IUI olgu grubunda dominant folikül büyüklüğünün ve endometriyal kalınlığın klinik gebeliği öngörebilirliğini incelemek amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda klinik gebeliği predikte eden dominant folikül büyüklüğünün optimal kesim (cut-off) değeri 18mm, endometriyal kalınlığın optimal kesim (cut-off) değeri ise 8,3 mm olarak bulundu (dominant folikül büyüklüğü için: AUC: 0,583, p = 0,009; endometriyal kalınlık için: AUC: 0,515, p = 0,009). Ayrıca dominant folikül büyüklükleri 17-18 mm, 19-20 mm, 21mm ve üzeri şeklinde gruplara ayrıldı. Tüm olgu grubu, CC-OS+IUI ve G-OS+IUI grubunda klinik gebelik sonuçları tüm folikül gruplarında benzerdi [sırasıyla; p=0,111, p=0,200, p=0,279]. Endometriyal kalınlık ise bulunan cut-off değeri olan 8,3 mm'e göre $\leq 8,3$ mm ve $> 8,3$ mm olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm olgu grubu, CC-OS+IUI ve G-OS+IUI grubunda klinik gebelik sonuçları $\leq 8,3$ mm ve $> 8,3$ mm de benzer bulundu [sırasıyla; p=0,317, p=0,083, p=0,835].

Sonuç: Klinik gebelik sonuçları değerlendirildiğinde; açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgularda hCG günü dominant folikül büyüklüğü ve endometriyal kalınlığın tedavi başarısını öngörmeye değerli bir parametre olduğu, G-OS+IUI tedavisi için aynı çıkarımın geçerli olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan infertilite, IUI, Klomifen sitrat, Gonadotropin, Dominant folikül büyüklüğü, Endometriyal kalınlık

ABSTRACT

THE ROLE OF ENDOMETRIAL THICKNESS AND DOMINANT FOLLICLE SIZE IN PREDICTING PREGNANCY OUTCOMES ON THE DAY OF HCG ADMINISTRATION IN PATIENS WITH UNEXPLAINED INFERTILITY WHO UNDERWENT OVARIAN STIMULATION AND INTRAUTERINE INSEMUNATION USING CLOMIPHENE CITRATE AND GONADOTROPIN.

Objective: This study aimed to investigate the role of prediction of pregnancy conclusion of hCG administration day, endometrial thickness and size of dominant follicle with unexplained diagnosis of infertility in patients with ovarian stimulation and intrauterine insemination while using clomiphene citrate and gonadotropin.

Material and Method: For this retrospective study were included the cases with unexplained infertility, admitted to Etlik Zübeyde Hanım Research and Training Hospital Assisted Reproductive Technologies Center between January 2017 and December 2021 online meeting inclusion and exclusion criteria, who were applied all consecutive parameters CC-OS+IUI and 3 cycles failed CC-OS+IUI cycled to G-OS+IUI. Demographic datas were evaluated statistically that human chronic gonadotropin (hCG), the size of the dominant follicle, the numbers of follicles and parameters of endometrical thickness affect the conclusions of clinical pregnancy, biochemical pregnancy and ectopic pregnancy.

Results: 367 CC-OS+IUI and 211 G-OS+IUI consecutive patients studied who accepted inclusion and exclusion criteria in our hospital between January 2017 and December 2021. All of them(CC-OS+IUI and G-OS-IUI) were compared as their demographic and clinical features. Statistical analysis showed us the size of the dominant follicle was more with the cases included CC-OS+IUI then G-OS+IUI, but endometrial thickness was determined less than the group of G-OS+IUI statistically. [respectively; 18.9+-1.6mm, 18.1+-1.1mm; 8.6+-2.3mm, 9.5+-2.3mm (p<0.001)] When the cases were evaluated as their pregnancy results, clinical pregnancy rates were %23.9 in group of CC-OS+IUI and %17.6 in group of G-OS+IUI. The size of follicles were smaller statistically when the cases with clinical pregnancy compared with the others [respectively; 18.3+-1.53mm, 18.7+- 1.56mm (p=0.029)]. Endometrial thickness was evaluated higher in the cases with clinical pregnancy. The result of ROC

analysis which examined the predictions of clinical pregnancy in the cases with the size of dominant follicle and endometrial thickness were found. Cut-off ranges were 18mm for the size of the dominant follicle and 8.3mm for endometrial thickness (for the size of dominant follicle: AUC:0.583,p=0.009; for the endometrial thickness: AUC: 0.515, p=0.009). In addition the sizes of follicles were separated as the groups of 17-18mm 19-20mm and over 21mm. The results of clinical pregnancy were similar in all the follicle groups (CC-OS+IUI and G-OS+IUI). [respectively p=0.111, p=0.200, p=0.279] Endometrial thickness was separated into 2 groups as ≤ 8.3 mm and > 8.3 mm. The results of clinical pregnancy were found similar as ≤ 8.3 mm and > 8.3 mm in all the cases (CC-OS+IUI and G-OS+IUI) [respectively; p=0.317, p=0.083, p=0.835]

Conclusion: When the results of clinical pregnancy were evaluated. hCG administration day, the size of dominant follicle and endometrial thickness was a valuable parameter to predict the treatment for the cases CC-OS-IUI with the diagnosis of unexplained infertility but for the treatment of G-OS+IUI was not concluded with the same inference.

Key Words: Unexplained infertility, infertility, IUI, clomiphene citrate, the size of dominant follicle, endometrial thickness.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite; 35 yaş altında 1 yıl, 35 yaş üstünde 6 ay süreyle korunmasız ilişki veya inseminasyona rağmen gebelik oluşmaması durumudur (1). Açıklanamayan infertilite olası infertilite nedenleri dışlandıktan sonra konulan bir tanıdır. Açıklanamayan infertilitenin sıklığı infertil topluluklarda %10 ile %30'a kadar değişen bir aralıkta görülmektedir (2). Açıklanamayan infertilitenin olası sebepleri; yaşlanmaya bağlı oluşan oosit defektleri, servikal mukusun yapısı, yetersiz tubal motilite, implantasyon başarısızlığı, spermatozoanın fertilizasyon kapasitesi (zona pellicudaya tutunma ve penetrasyon yeteneği) olabilir. Açıklanamayan infertilitede hastalarda yüksek spontan gebelik oranları gözlenir. Tedavi edilmeyen grupta siklus fekunditesi ortalama %3,8 dir (1).

Açıklanamayan infertilite yönetiminde yaygın yaklaşım öncelikle prekonsepsiyonel değerlendirmedir (koitus zamanlaması, yaşam tarzı değişiklikleri). Sonrasında klomifen sitrat + intrauterin inseminasyon (CC-OS+IUI) tedavisi, son olarak da gonodotropin + intrauterin inseminasyon (G-OS+IUI) ve in vitro fertilizasyon (IVF) tedavileri uygulanmaktadır (3). Kliniğimizde rutin infertilite tetkikleri tamamlanmış ve normal sonuçlanmış buna rağmen gebelik oluşmamış olgular açıklanamayan infertil kabul edilir. Mevcut yasal düzenlemeler gözönünde bulundurulan bu olgulara 3 siklus CC-OS+IUI uygulanmaktadır. Tedavi başarısız olursa, 2 siklus G-OS+IUI tedavisine geçilmektedir. IUI tedavileri başarısız olursa hasta IVF programına alınabilir. İntrauterin inseminasyon (IUI) yıkanmış ve konsantre edilmiş spermin doğrudan uterin kaviteye verildiği bir prosedürdür. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlardan ilki ve en sık kullanılanı klomifen sitrattır. Klomifen sitrat bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Açıklanamayan infertilitede klomifen sitratın tek başına kullanımının, yapılan çalışmalarda gebelik oranlarını arttırmadığı gösterildiğinden kliniğimizde IUI ile kombine kullanılmaktadır (4). Klomifen sitrat tedavisi spontan veya progesteron ile uyarılmış menstruasyon sonrası 3 ile 5. gün arası başlanır. Tedavi genellikle 50mg/gün dozda başlanır ve 5 gün devam edilir. Eğer ovülasyon sağlanamaz ise sonraki sikluslarda 50'şer mg doz arttırılır (5).

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan diğer bir ajan da, gonadotropinlerdir. Kломifen sitratta olduğu gibi gonadotropinlerle yapılan kontrollü ovaryan stimülasyonda amaç tek bir dominant folikül elde etmektir. Foliküller yeterli olgunluğa geldiğinde, gonadotropinlerle indüklenmiş sikluslarda siklus ortası LH pikini sağlamak ve ovülasyonu tetiklemek için LH'a yapısal ve biyolojik benzerliğinden dolayı rekombinant hCG 250mcg subkutan olarak kullanılmaktadır. Uygulamadan yaklaşık 36-48 saat sonra ovulasyon gerçekleşeceğinden rutin uygulamamızda 36 saat sonrası inseminasyon yapılmaktadır. Overlerin duyarlılığı kadınlar arasında farklılık gösterdiği için FSH stimülasyonunda tek bir folikülün gelişimi için bireye özel tedavi ve protokollerin uygulanmasına ihtiyaç vardır. En etkili yöntem klinik yanıtı göre tedavinin günlük düzenlendiği fleksibl rejimdir (6). Tüm tedavilerde transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile folikül takibi oldukça önemlidir. Ovulasyonu tetiklemek için folikül boyutlarını inceleyen ilk çalışmalar 1980'ler ve 1990'larda yapılmıştır ve foliküler çaplar 16-18 mm olduğunda hCG uygulaması için rutin olarak kullanılmıştır. Tipik bir spontan siklusta, o siklusta rol alacak antral folliküller âdetin 5-7. günleri arası izlenebilir, dominant follikül 8-12. günler arasında belirir, follikül günde yaklaşık 1-3mm büyür, ortalama 20-24mm iken ovülasyon olur, daha küçük folliküller genelde 14 mm'i geçemezler. Folikül çapı arttıkça ovulasyon ihtimali artar. 14 mm çapı ve daha küçük folliküller nadiren ovule olur ama yaklaşık %40 kadarı 15-16 mm, %70'i 17-18 mm, %80'i 18-20 mm çapındadır ve aslında bütün büyük folliküller ovülasyon gösterir (6).

CC ve gonadotropinle stimüle edilen 615 siklusu içeren follikül büyüklüğünün gebelik oranları ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada; gonadotropin grubunda follikül büyüklüğü 15-17mm, 18-19mm ve >20 mm olan hastalarda sırasıyla gebelik oranları; %34,7, %34,7 ve %30,6 bulunurken, kломifen sitrat grubunda follikül büyüklüğü 15-17mm, 18-19mm ve >20 mm olan hastalarda sırasıyla gebelik oranları; %0, %33 ve %67 olarak bulunmuştur (7).

Kliniğimizde kломifen sitrat ile ovülasyon indüksiyonu sonrasında hastalar TVUSG ile follikül gelişimi açısından yakın takip edilir. Dominant folikül 17-20 mm olduğunda subkutan hCG (250mcg) enjeksiyonu yapılır. 36 saat sonra IUI işlemi uygulanır. Hastalar luteal faz desteği için 15 gün süreyle oral progesteron kullanır. Gonadotropinle ovaryan indüksiyonda ise seri ultrasonografi ile uterus ve overler

değerlendirilir. Gonadotropin başlangıç dozu yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), antral folikül sayısı (AFC), AMH ve bazal FSH düzeyine bakılarak klinik tecrübeye göre belirlenir. Çoğunlukla “step-up” tedavi rejimi uygulanır. Ovulasyon indüksiyonuna yanıtı göre tedavi bireyselleştirilir. Dominant folikül 17-22 mm olduğunda klomifen sitrat protokolündeki gibi subkutan hCG (250mcg) enjeksiyonu yapılır. 36 saat sonra IUI işlemi ve ardından luteal faz desteği için 15 gün süreyle oral progesteron kullanılır.

Bu çalışmamızda; açıklanamayan infertilite tanılı çiftlerde, klomifen sitrat ve gonadotropinle ovaryan stimülasyon yapılan ve sonrasında aşılama işlemi gerçekleştirilen hastalarda gebelik başarısını öngörecekt; optimal dominant follikül büyüklüğünün ve endometriyal kalınlığının bulunmasını amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR

İnfertilite 12 aylık düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. 35 yaş üstü kadınlarda bu süre 6 aydır.

İnfertil çiftlerin yaklaşık %85'inin tanımlanabilir bir nedeni vardır. İnfertilitenin en yaygın nedenleri ovulatuvar disfonksiyon, erkek faktörü ve tubal faktördür (8).

Primer infertilite tanımı, daha önce hiç klinik gebelik tanısı konmamış, infertilite kriterlerini karşılayan kadınlar için kullanılır. Sekonder infertilite tanımı ise şu an infertilite tanısı olan ancak daha önce klinik gebelik geçirmiş kadınları ifade eder(9).

Fekundabilite bir menstrüel siklus içerisinde gebelik elde edebilme ihtimalidir(9).

Fekundite ise, bir menstrüel siklusun canlı doğumla sonuçlanması ihtimalidir(9).

Açıklanamayan infertilite; bir dışlama tanısıdır. Ovulasyonun gösterilmesi, spermiyogram incelemesi, histerosalpingografi (HSG) ile tubal kavitenin ve tubal açıklığın değerlendirilmesi, endometriozis değerlendirilmesi ile yeterli infertilite değerlendirmesi yapıldıktan sonra bir sebep bulunamadığında açıklanamayan infertilite tanısı konulur (10).

2.2. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLME

2.2.1. Değerlendirme Zamanı

Değerlendirme, bir yıl veya daha uzun süre düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebe kalamayan tüm çiftlere önerilmelidir, fakat bir yıl değerlendirme için şart değildir. Erken değerlendirme endikasyonları mevcuttur (11). İnfertilite değerlendirme zamanlaması aşağıda (Tablo 1) gösterilmiştir.

Tablo 1. İnfertilite değerlendirme zamanlaması (11)

1. En az 12 ay korunmasız ilişki sonrası değerlendirme: 35 yaş altı risk faktörü olmayan kadınlar
2. En az 6 ay korunmasız ilişki sonrası değerlendirme: 35-40 yaş arası risk faktörü olmayan kadınlar
3. Başvuru anında değerlendirme: 40 yaş üstü kadınlar Oligomenore/amenoresi olan kadınlar Kemoterapi/radyasyon öyküsü veya ileri evre endometriozisi olan kadınlar Bilinen uterin veya tubal faktörü olan kadınlar Erkek partnerde bilinen veya şüphelenilen infertilite

2.2.2. Anamnez

İlk olarak çiftlerden infertilitenin olası tüm etyolojileri ile ilgili bilgi içeren kapsamlı bir tıbbi öykü alınmalıdır. Anamnezde genel olarak çiftlerin her ikisinde yaş, eğitim düzeyi, çalıştıkları iş, sosyal güvence, sosyodemografik özellikler, evlilik ve infertilite süresi, koitus sıklığı ve koitus ile ilgili alışkanlıkları sorgulanmalıdır (12).

Kadınlarda; infertilite süresi öncesinde infertilite açısından bir değerlendirmede veya tedavide bulunulup bulunulmadığı, menstürel öykü, varsa önceki gebelik öyküsü, kullanmış ise kontrasepsiyon metodu, operasyon öyküsü, varsa ciddi hastalık veya yaralanma öyküsü, ektopik gebelik öyküsü, anormal servikal ‘smear’ sonucu, pelvik inflamatuvar hastalık (PID), cinsel yolla bulaşan hastalıklar, endometriozis, leiomyoma, tiroid hastalığı, galaktore, hirsutizm, pelvik veya abdominal ağrı, dispareni, cinsel özgeçmiş, kullandığı ilaçlar ve gıda takviyeleri, potansiyel teratojenler, allerji öyküsü sorgulanmalıdır. Aile öyküsünde erken menopoz veya

üreme problemleri varlığı, meslek ve bilinen çevresel tehditler, nikotin ve alkol kullanımı, bağımlılık yapan ilaç kullanımı ve tüm stres faktörleri sorgulanmalıdır (13).

İnfertil çiftlerin yaklaşık %40' ında neden erkek faktörü olarak bildirilmiştir. Erkek infertilitesinin nedenleri sperm üretiminde anomali, sperm fonksiyon ve hareket patolojileri ile sperm taşınan kanallarda çıkış yolu obstrüksiyonu olarak sınıflandırılmaktadır (14). Erkeklerde; infertilite süresi ve geçmişi, çocukluk çağı ateşli hastalıkları, kronik hastalık, kriptorşidizm, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, cerrahi öyküsü sorgulanmalıdır. Sigara, alkol (>2 içecek/gün), uyuşturucu/uyarıcı maddeler, kafein (>250mg/gün) ve sperm üzerinde toksik etkili olan lubrikanlar fertilite üzerindeki olumsuz etkilidir. Bu sebeple yaşam tarzı ve alışkanlıklar sorgulanmalıdır (15).

2.2.3. Fizik Muayene

Vital bulgulara odaklanarak yapılmalı tiroid, meme ve pelvik muayeneyi içermelidir (13). Ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncı, nabız, tiroid bezinde büyüme veya nodül, galaktore varlığı değerlendirilmelidir (16). Hem obezite (VKİ>35 kg/m²); hem de aşırı zayıflık (VKİ<19 kg/m²) fertiliteyi olumsuz etkiler (15).

Kadın hastanın muayenesi sırasında, hirsutizm, saç dökülmesi, akne gibi belirtilere özellikle dikkat edilmelidir. Tiroid bezinin palpasyonu tiromegali veya tiroid fonksiyon bozukluğunu öngörebilir (17). Tanner evrelemesi ile seks karakterlerinin gelişimi değerlendirilmelidir. Primer amenoreik hastada sekonder seks karakterlerinin yetersiz gelişimi varsa hipogonadotropik hipogonadizm düşünülür. Kısa, kare şekilli göğüs yapısı ve amenore Turner Sendromunun işaretlerindendir (18). Hastalara; rektovajinal, bimanuel muayene ve spekulum ile vajinal muayene yapılmalıdır. Vajinal yapısal anomaliler ya da hematokolpos varlığı mülleryan anomali belirtisi olabilir. Uterus boyutlarının artması, düzensizliği veya fiks olması; uterus anomalisi, leiomyoma, endometriozis veya pelvik adezyon varlığının belirtileridir (19).

Douglasta ve adnekslerde kitle, sakrouterin ligamentte ve rektovajinal septumda ele gelen hassas nodüller endometriozisle ilişkilidir (20).

Erkek fizik muayene, vücut duruşunu, kıl dağılımını, meme gelişimini ve sekonder seks karakter gelişimini içeren genel muayeneyi, penis muayenesini, testis

palpasyonunu ve rektum muayenesini içermektedir (21). Genital muayenede üretral meatusu değerlendirilmelidir. Epispadias veya hipospadias açısından değerlendirme yapılmalıdır. Varikoseli tespit edebilmek amacıyla skrotum muayenesi yapılmalıdır. Bunlara ek olarak, epididimal inflamasyon belirtileri olan skrotumun palpasyonunda kalınlaşma veya ağrı bulunabilir (17).

2.2.4. Tanısal Testler

- Ovulasyon fonksiyon testleri
- Over Rezervi testleri
- Tubal Faktörler
- Uterin Faktörler
- Semen Analizi şeklindedir.

2.2.4.1. Ovulasyon Fonksiyon Testleri

Kadınlar için menstürel siklus öyküsü ovulasyon fonksiyonu için yeterli olabilir.

Ovulatuar disfonksiyon hastada oligomenore veya amenore bulunması ya da luteal faz progesteron seviyesinin tekrarlayan ölçümlerde 3 ng/ml değerinin altında gelmesi ya da her ikisinin birlikteliği olarak tanımlanır ve kadın infertilitesinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (22).

Ovülasyonun saptanması için bifazik vücut ısısı ölçümü, luteal faz serum progesteron ölçümü, İdrar LH kiti, endometrial biyopsi yapılabilir.

Bifazik vücut ısısı ölçümü: Anovulatuar kadınların hepsi monofazik vücut ısısına sahiptir. Ovulatuar kadınların çoğunda da vücut ısısında bifazik değişiklikler mevcuttur. Ovulatuar kadınlarda artan progesteronun etkisine bağlı olarak ovulasyon sonrası birkaç gün içinde başlayan yaklaşık 10 gün süren vücut ısısı artışı izlenir. Bu yöntem basit ve ucuz olmasına rağmen pratikte kullanımı önerilmez (23).

Luteal faz serum progesteron ölçümü: Mid-lüteal serum progesteronun 3ng/ml'den fazla olması ovulasyon için tanısaldır. Midlüteal ve geç-lüteal fazda progesteron sekresyonu LH'ın pulsatil sekresyonuna bağlı olarak pulsatildir. Bu nedenle klinikte tek değer mid-lüteal serum progesteronun yeterli olmayacağı

düşünülebilir. Ancak klinikte, pratik uygulamada, çoğu kez tek değer serum progesteron ölçümü ovulasyonun gösterilmesi için yeterlidir (24).

İdrar LH kiti: Fertilite potansiyelini arttırabilecek bir testtir. LH piki ve LH pikinden bir gün sonrası üremenin en yüksek olduğu dönemdir. Sabahki ilk idrar veya gün-ortası idrar ile yapılan testler, serum LH seviyesi ile en korele olan sonuçları verir. Ancak LH kitiyle yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar alınabilir. LH kiti sonrası çıkan sonucu, mid-luteal serum progesteron seviyesi ile konfirme etmek mantıklı olabilir (25).

Endometrial biyopsi: Geçmişte ovulasyonun kanıtlanmasında altın standart olarak kabul edilse de günümüzde doğruluk ve kesinlikten uzak olduğu için ovulasyon ve luteal fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılması önerilmemektedir (26). Endometrial patoloji şüphesi varsa biyopsi yapılabilir.

2.2.4.2. Over Rezervi Testleri

Over rezerv testleri infertilitenin tanısall değerlendirilmesinin rutin bir bileşenidir. Over rezervi; overdeki follikül havuzunun miktarını tanımlar. Overlerdeki üreme potansiyeli over rezervi olarak adlandırılır (27).

Over rezerv testleri, biyokimyasal testleri ve ultrasonografik ölçümleri içerir. Biyokimyasal testler; AMH, folikül stimüle edici hormon (FSH), inhibin B, östradiol gibi bazal ölçümleri ve klomifen sitrat challenge test (CCCT) gibi provokatif testleri içerir. Ultrasonografik ölçüm, antral folikül sayımını (AFC) içerir.

a) Serum bazal FSH ölçümü

Menstrüel döngünün 3. gününde folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyelerine bakılması, yardımcı üreme tedavisinde başarısını öngörmede kullanılır(28).

Bazal FSH konsantrasyonu oldukça basittir ve overyan rezervi değerlendirmede hala en sık kullanılan yöntemdir. Serum FSH konsantrasyonları siklus süresince oldukça değişken olduğundan, serum FSH konsantrasyonu en iyi erken foliküler fazda yani siklusun 2-4. Günü ölçülmelidir. Yüksek FSH değerleri

stimülasyona kötü yanıtı öngörmeye yüksek spesifiteye (%80-100) sahiptir, fakat bu olguları saptamada sensitivitesi genellikle düşüktür (%10-30) (29).

b) Serum bazal östradiol ölçümü

Bazal serum östradiol konsantrasyonu, tek başına, overyan bir rezerv testi olarak çok az değere sahiptir, fakat bazal FSH düzeyinin yorumlanmasında ek bilgi sağlayabilir. Bazal estradiol seviyeleri tipik olarak 60-80 pg/mL'den az olmalıdır; yüksek estradiol seviyeleri FSH seviyeleri üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olabilir ve yumurtalık rezervinin azaldığının göstergesidir (13). Bazal östradiol seviyelerinin < 20 pg/mL olması; normal over fonksiyonu, hipogonadotropik hipogonadizm ve overyan yetmezlik ile ilişkili olabilir (30).

c) Serum AMH ölçümü

Mülleryen inhibiting substans (MIS) olarak da bilinen anti Mülleryen Hormon (AMH), Transforming growth faktör- b (TGF-b) ailesinin bir üyesi olup homodimerik bir glikoproteindir. AMH, çapı 6 mm'ye kadar olan primer, preantral ve antral foliküllerden salgılanır. Sentezi folikülün granülosa hücrelerinde yapılır. Folikül büyüdükçe sekresyon azalır. 8 mm'den büyük foliküllerden salgılanması çok azdır. AMH oositin hem kalite hem kantitesini yansıtmaktadır (31). AMH'nın diğer hormonal parametreler içinde sikluslar arası en az değişkenlik gösteren belirteç olduğu bunun sebebi AMH salınımını gonadotropinlerden bağımsız iken, diğer hormonal parametrelerin konsantrasyonlarının ise birbiri ile ilişkili olmasına bağlıdır (30, 32).

d) Antral folikül sayımı

Yumurtalık rezervinin diğer belirleyicileri, tedavi öncesi yumurtalık hacmi ve her iki yumurtalıktaki küçük antral foliküllerin toplamı olan AFC gibi ultrason ölçümlerini içerir. TVUSG yapılarak tüm küçük antral foliküllerin çapını görüntülenir, çapları 2 ila 10 mm arasında olan foliküller sayılarak AFC belirlenir. Hem AFC hem de AMH seviyesi, yardımcı üreme teknikleri sırasında over yanıtının iyi öngörücüleridir (33).

e) Serum inhibin B ölçümü

Nonsteroidal hormon olan inhibin, gonadotropin sekresyonunu baskılama özelliği ile tanımlanır. İnhibin B başlıca küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından foliküler faz sırasında sentezlenir. Bu nedenle, overyan rezerv testi olarak kullanılması beklenebilir. Antral folikül(ler)den inhibin B salgılanması kısa ömürlü olabilir. Hem foliküler sıvıda hem de plazmada inhibin B konsantrasyonu ovulasyona yaklaşırken düşer (34).

f) Over hacmi ölçümü

Over rezervi ile ilgili sınırlı kullanıma sahip belirteçlerden biridir. Ovaryan volüm ölçümü; uzunluk x genişlik x derinlik x 0,52 olarak bulunur. 3D ultrasonografi 2D ultrasonografiye göre daha iyidir. Düşük over volümü (<3mm) overyan stimülasyona kötü yanıtı öngörebilir. Sigara içilmesi, overin fonksiyonel ve diğer kistleri over hacmini etkiler. Over kistleri sık görüldüğü ve over hacminin yanlış ölçülmesine neden olduğu için, ölçüm sırasında kist dışındaki en küçük over hacmi ölçülmelidir. OKS kullanan kadınlarda gonadotropinlerin baskılanmasına bağlı olarak over hacmi küçüleceği için over hacmi belirteç olarak kullanılmamalıdır (35).

g) Kломifen sitrat challenge test (CCCT)

CCCT için adet döngüsünün üçüncü gününde bir FSH seviyesi belirlenir, beş ila dokuzuncu döngü günlerinde ağızdan 100 mg klomifen alınarak ve ardından onuncu döngü gününde FSH seviyesi tekrarlanarak gerçekleştirilir. FSH<10 mIU/ml veya iki FSH ölçümünün toplamının 25 mIU/ml olması yeterli over rezervinin olduğunu gösterir. CCCT öncelikle potansiyel olarak sınırdaki fonksiyonu olan hastalarda normal yumurtalık rezervini zayıf rezervden ayırmaya yardımcı olmak için kullanılır (36).

CCCT 'ye düzgün yanıt veren yumurtalıklar durumunda, FSH'deki CC'ye bağlı artış, gelişmekte olan foliküllerden E2 ve inhibin B'nin salınmasıyla baskılanacaktır. FSH baskılanması yoksa bu, yumurtalık rezervinin azaldığını gösterir. Anormal bir

CCCT'nin IVF'deki kötü sonuçlar için mükemmel bir prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (37).

h) Eksojen FSH over rezerv testi (EFORT)

EFORT için intramusküler olarak 300 IU saflaştırılmış bir FSH preparatı verilir; adet döngüsünün üçüncü gününde iki kan örneği alınır. FSH uygulamasından hemen önce (başlangıç) ve 24 saat sonra FSH, inhibin ve östradiol konsantrasyonlarının ölçümü yapılır (38). Estradiolün en az 30 pg/ml artışı olmasının yeterli ovaryan yanıtı öngörmede bazal FSH değerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (39).

i) GnRH agonist stimülasyon testi (GAST)

Menstrüel siklusun 2- 3. gününde GnRH agonisti verilir. 100 µg gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistinin subkutan uygulanır. Ardından östradiol seviyesi ölçülür. Östradiol seviyelerindeki artış iyi over rezervinin bir göstergesi olarak değerlendirilir.

GAST, steroid hipotalamik geribildirime bağlı olmasa da, gonadotropinlerin hipofiz üretimine ve ayrıca overin uyarıya tepkisine bağlıdır (40).

2.2.4.3. Tubal Değerlendirme

Histerosalpingografi: Histerosalpingografi (HSG) için özel bir aletle uterus kavitesi içine radyoopak madde verildiğinde, bu madde önce uterus kavitesini doldurarak tubalara geçer, eğer tuba açık ise, tubanın abdominal ucundan pelvis boşluğuna dökülür. Verilen radyo-opak madde uterus kavitesi ve tuba içindeyken, bu olay radyolojik olarak görüntülenirse, görüntüsü alınan ve röntgen filmindeki bu resme, HSG denilmektedir.

HSG'de bir patoloji tespit edildiğinde laparoskopi ile tubalar mutlaka araştırılmalıdır. Laparoskopi ile tubanın dış yüzü, adale yapısı, fimbriaları ve tuba-over ilişkisi araştırılır. Ayrıca pelviste başka patolojilerin olup olmadığı da belirlenir(41).

Tubal faktör tanısında histerosalpingografi sonuçlarının laparoskopi sonuçları ile karşılaştırılması üzerine yapılan bir çalışmada HSG’de unilateral tubal oklüzyon saptanan olguların % 38.8’de, bilateral tubal faktör saptanan olguların % 58.8’da L/S’de tubal oklüzyon saptanmıştır. HSG’de unilateral tubal oklüzyon saptanan olgularda tubal faktör bulunmama oranı bilateral tubal oklüzyon saptanan olgulara kıyasla anlamlı olarak fazla bulunmuştur (42).

HSG infertil kadının değerlendirilmesinde ilk basamak tekniktir. Fakat laparoskopi daha invaziv bir teknik olmasına rağmen, tubal tıkanıklıkları değerlendirmede altın standarttır (42).

2.2.4.4. Uterin Kavitenin Değerlendirilmesi

HSG, USG, Sonohisterosalpingografi, L/S, H/S şeklinde sıralanabilir.

HSG’de sineşiler, müllerian anomaliler, septum, endometriyal polipler ve tip 0-2 myomlar kontrast maddenin dolum defektleri şeklinde görülürler.

Sonohisterosalpingografinin sensitivitesi intrauterin patolojiyi saptamada HSG’den daha yüksektir.

Histeroskopinin kavite içindeki patolojileri saptama oranı özellikle poliplerde yüksektir ve aynı zamanda tedavi edebilme şansı sunar (43).

2.2.4.5. Semen Analizi

Semen analizi, infertil bir çiftin erkek partnerinin değerlendirmesinin temel testidir. Semen numunesi iki ile yedi gün cinsel perhizden sonra toplanmalı ve alındıktan sonraki bir saat içinde laboratuvarında değerlendirilmelidir (44).

2021 Dünya Sağlık Örgütü spermiyogram kriterleri aşağıda (Tablo 2) gösterilmiştir.

Tablo 2. WHO 2021 Sperm Analiz Parametreleri (45)

Semen Hacmi (ml)	1.4
pH	≥ 7.2
Sperm Konstrasyonu (10^6 per ml)	16
Total Sperm Sayısı (10^6 per ejakulat)	39
Total Motilite (%)	42
Progresif motilite (%)	30
Canlılık (%)	54
Kruger morfolojisi (%)	4

2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Doğurganlık oranları birden fazla faktörden etkilenir: yaş, akut veya kronik durumlar, çevresel toksinler, mesleki maruziyetler, genel yaşam tarzı sorunları, bulaşıcı hastalıklar, genetik koşullar ve gebe kalmaya çalışan erkek veya kadını etkileyebilecek spesifik üreme bozuklukları. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) gelişmiş ülkelerde 8.500 infertil çift üzerinde yaptığı bir araştırmaya göre, sırasıyla nedenler: kadın faktörü, %37; erkek faktörü, 8 ve hem kadın hem de erkek faktörü, %35 şeklinde bulundu. Geri kalan çiftlerin (%20) açıklanamayan infertiliteye sahip olduğu kabul edildi (46).

2.3.1. Kadın İnfertilitesi ve Nedenleri

Kadın infertilitesi sebepleri aşağıda (Tablo 3) gösterilmiştir.

Tablo 3. Kadın infertilitesi sebepleri

➡ Ovulatuvar disfonksiyon
➡ Ovaryen yetmezlik
➡ Endometriozis ve pelvik adezyon
➡ Tubal faktör
➡ Uterin patolojiler

a) Ovulatuvar Disfonksiyon

Ovulatuvar bozukluk infertil çiftlerde %15, infertil kadınlarda %40 oranında etyolojide yer alır. Sıklıkla menstrüel düzensizlikle birlikte.

DSÖ anovulasyon sınıflandırması:

Grup 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (hipotalamik amenore):

Bu gruptaki kadınlar tipik olarak gecikmiş veya bozulmuş pubertal gelişim, birincil veya ikincil amenore ve kısırlık ile kendini gösterir. GnRH seviyesi düşük, FSH düşük veya normal seviyede, E2 seviyesi düşüktür. Anovulatuvar kadınların %5-10 kadarını oluşturur.

Grup 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon:

Bu kadınlar normal miktarlarda gonadotropin ve östrojen sentezleyip, salgılayabilir. Siklusun foliküler fazı sırasında FSH sekresyonu subnormaldir. Bu grup klasik PCOS'u içine alır. Oligomenoreiktirler. % 70-85 görülme sıklığı ile en fazla görülen gruptur.

Grup 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon:

Başlıca nedenler prematür over yetmezliği ve overyan rezistansdır. Vakaların %10-30'u bu gruba girer.

Hiperprolaktinemi ile seyreden anovulasyon: Hiperprolaktinemi GnRH ve östrojen salınımını inhibe etmektedir. Bu kadınların çoğu oligomenoreik ya da amenoreiktirler.

Fazla miktarda prolaktin salınımı GnRH'ın pulsatil sekresyonunu bozarak pituitar FSH ve LH sentezini bozar. Sonuç olarak defektif luteal faz, düzensiz ovulasyon ve kronik anovulasyon hiperprolaktinematik kadınlardaki bulgulardır.

Hipertiroidizmlili kadınlarda ötiroid kadınlara oranla serum seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonları yüksektir. Bu da yüksek serum E2 konsantrasyonları ve düşük ya da normal serum serbest E2 konsantrasyonları, yüksek serum LH konsantrasyonları, azalmış LH piki ile sonuçlanır. Bu da oligomenore ve anovulatuvar sıkluslara neden olur (47).

Hipotiroid kadınlarda en sık görülen menstrüel düzensizlik oligomenoredir. Hipotiroidi, periferik östrojen metabolizmasının bozulması; yani androstendion ve östronun klirensini azaltmış olup testosterona ve östradiole aromatisasyonu arttırmıştır. Bu hastalarda fertilitenin azalması ile beraber erken abortus oranları da artmıştır.

PCOS redrodüktif yaş dönemindeki kadınlarda sık görülen, kronik anovulasyon, polikistik over morfolojisi ve androjen hormonların artışıyla karakterize, endokrin ve metabolik bir hastalıktır (48). Bu hastalardaki menstrüel düzensizliklerin

temel nedeni kronik anovulasyondur ve genellikle oligomenore, amenore veya disfonksiyonel uterus kanama şeklinde kendini gösterir. Östradiol ve androjen seviyeleri yüksektir. Progesteron seviyeleri düşüktür. Polikistik ovarian morfolojinin tanısı için TVUSG yapılmaktadır. PCOS'lu anovulatuvar kadınlarda ovulasyon indüksiyonunda; ilk olarak letrozol, ikinci olarak da gonadotropinler önerilir. Letrozolün, PCOS'ta klomifen sitrattan daha yüksek canlı doğumla ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

b) Ovaryen yetmezlik

40 yaşından önce yumurtalık fonksiyonunun erken tükenmesi, yüksek FSH veya düşük estradiol seviyeleri ile ilişkili olarak, erken yumurtalık yetmezliği olarak bilinen (POI) olarak tanımlanır (50). Bu tanımlama başlığı altındaki kadınlar, aralıklarla östrojen salgılayabilir, yumurtlama yapabilir. Hatta %5-10 kadın gebe kalıp normal bir gebelik süreci yaşayabilir. POI doğal ya da salpingooferektomi, bilateral, kemoterapi, radyoterapi sonucu iatrojenik olarak gerçekleşebilir (51).

c) Endometriozis ve pelvik adezyon

Endometriozis üreme çağındaki kadınlarda kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve hem ağrıya hem de infertiliteye neden olabilir (52). Üreme çağındaki kadınlar üzerinde yapılan geniş bir kohort çalışmasında, endometriozisi olan <35 yaşındaki kadınlarda kısırlılık riski, endometriozisi olmayan kadınlara göre iki kat artmıştır (52).

Endometriozisin fertilitiyi azaltabileceği olası mekanizmalar bozulmuş pelvik anatomi, inflamasyona bağlı peritoneal fonksiyonlarda değişiklik, hormonal ve hücre aracılı fonksiyonlarda değişiklik, endokrin ve ovulatuvar anormallikler, bozulmuş implantasyon, oosit ve embriyo kalitesinin etkilenmesi ve anormal utero-tubal transporttur. İleri evre endometriozisde (Evre 3 veya 4) bozuk pelvik anatomi ve adezyonlar görülmektedir. Bu değişiklikler oosit salınımını veya toplanmasını bozabilir, sperm hareketliliğini değiştirebilir, düzensiz myometriyal kasılmalara neden olabilir ve fertilizasyon ve embriyo transferini bozabilir (53).

d) Tubal faktör

Tubal hastalıklar kadın infertilitesinin yaklaşık %25-35 kadarını oluşturur. Tubal patensin değerlendirilmesinde standart ilk basamak test HSG'dir. Tubal faktör infertilitesinin en yaygın nedeni pelvik inflamatuvar hastalık (PID) ve akut salpenjittir (54). Pelvik enflamatuvar hastalık, klamidya veya gonore gibi patojenlerin neden olduğu bir hastalıktır (55). PID tanısı konan kadınlarda yapılan klasik çalışmalarda, pelvik enfeksiyonların sayısı ve şiddeti arttıkça infertilite riski artmıştır (54).

e) Uterin patolojiler

Uterusun anatomik ve fonksiyonel anomalileri infertilitenin sık olmayan nedenlerini oluşturmaktadır. Uterus ultrasonografi, 3-boyutlu ultrasonografi, manyetik rezonans inceleme gibi tanısal testlerle değerlendirilir. Bu tanısal işlemler uterusun boyutu, şekli ve uterusu leiomyom gibi yer kaplayan lezyonların gösterilmesinde oldukça iyidir. Uterin kavitenin şeklinin değerlendirilmesinde histerosalfingografi (HSG) faydalıdır, ancak kavite içi yer kaplayan lezyonlarda (submukozal myom veya polip, vb.) sonohisterografi, HSG'den üstündür (23).

Konjenital uterin malformasyonlar; Septat uterus en sık görülen infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı ile en fazla ilişkisi olan konjenital malformasyon olarak görülmektedir. Uterin septumun histeroskopik eksizyonu özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda ve infertilite tedavisi verilecek grupta önerilmektedir.

Endometrial polipler, uterus boşluğuna uzanan sapsız veya saplı bir şekle sahip stroma ve kan damarlarından oluşan anormal endometriyal büyümelerdir. İnfertil kadınlarda poliplerin genel prevalansı artmış gibi görünmektedir. Tüp bebek (IVF) uygulanan bin kadını içeren geniş bir prospektif araştırma, endometriyal poliplerin prevalansının %32 olduğunu bulmuştur. Tartışmalı olsa da, infertil kadınlarda yüksek prevalans, gebelik kaybına yönelik eğilimler, nedensel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (56).

Uterin miyomlar üreme çağındaki tüm kadınların %20 ile %40'ında tespit edilebilir. Uterus kavitesini bozan submukozal miyomların, klinik gebelik oranlarını ve doğum oranlarını azaltmasıyla doğurganlığı olumsuz yönde etkilediği konusunda açık bir fikir birliği vardır (56). İntramural miyomlar da doğurganlık üzerinde olumsuz bir

etkiye sahip olabilir, ancak intramural miyomlar için miyomektomi çalışmaları ve bunların doğurganlık sonuçları henüz kesin net değildir (57).

İntrauterin adezyonların embriyonun implantasyonunu engelleyerek infertiliteye neden olabileceği düşünülmektedir. İntrauterin adezyonlar sıklıkla küretaj, intrauterin cerrahi ve intrauterin enfeksiyon gibi endometriyumu travmatize eden nedenlerle oluşmaktadır (58). Asherman sendromu, intrauterin sineşinin olduğu herhangi bir durumu temsil eder hale gelmiştir (57). Schenker ve Margalioth'un 2981 Asherman sendromu vakasını tablolastıran kapsamlı bir incelemesinde; infertilite (%43), amenore %37, hipomenore %31, tekrarlayan gebelik kaybı %14 şeklinde görülmüştür (59).

Konjenital malformasyonlar, servikse ait patolojiler, serviksin normal mukus üretememesine ve doğurganlığın bozulmasına neden olabilir (60). Servikal mukus ejakülattan spermleri yakalayarak sperm için rezervuar görevi yapar. Bu şekilde spermin canlı kalma süresini uzatır (61). Ovulasyon zamanındaki ilişki sonrası servikal os'tan servikal mukus örneği alınır. Mukus üretimi uygun cinsel ilişki denemeleri ve hareketli sperm varlığı konusunda bilgi sağlar (62).

2.3.2. Erkek infertilitesi ve nedenleri

Erkek infertilitesi infertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde infertilitenin tek sebebidir ve gebe kalamayan diğer çiftlerin de yaklaşık %30-40 kadarında ek faktör olarak bulunur (14).

Erkek İnfertilitesi nedenleri (63):

- Cinsel faktörler
- Ürogenital enfeksiyonlar
- Konjenital anomaliler
- Kazanılmış faktörler
- Varikosel
- Endokrin bozukluklar
- İmmünolojik faktörler
- Diğer hastalıklar

- İdiyopatik semen bozuklukları (OAT sendromu) veya gösterilebilir bir neden yokluğu

a) Pretestiküler –Hipotalamik-Hipofizer Kaynaklı

Hipogonadizm, spermatogenezi etkileyebilecek bir durumdur. Bunun nedeni, ya birincil olan testiküler yetmezlik (hipergonadotropik) ya da yetersiz gonadotropin uyarıcı hormon ve/veya gonadotropin salgılanmasının bir sonucu olan sekonder hipogonadizm (hipogonadotropik) nedeniyle mevcut olan düşük testosteron seviyesidir (64). Kallmann sendromu infertilite pratiğinde en sık rastlanan X'e bağlı bozukluktur. Kallmann sendromlu hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm mevcuttur; anosmi, fasial asimetri, yarı damak, renk körlüğü, sağırılık, inmemiş testis ve renal anomaliler gibi klinik özellikler de birlikte bulunabilir (63). Prolaktin hormonu fazlalığı olarak tanımlanan hiperprolaktinemi ise erkek infertilitesine bağlı başlıca endokrinopatiler arasındadır. Hiperprolaktinemi semptomları bazı vakalarda asemptomatik olabilir veya hipoandrojenik duruma veya galaktoreye yol açabilirken, diğer vakalarda azalmış libido ve erektil disfonksiyon şeklinde kendisini gösterebilmektedir (65). Endokrinopatilerin erkeklerde infertiliteyle sadece ara sıra ilişkili olmasına rağmen (yaklaşık %1 ila %2), bu bozuklukların tedavisi hastalara fertilitenin korunması ve restorasyonu için özel bir yaklaşım sağlamaktadır (65).

b) Testiküler nedenler

Kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde semen parametreleri sıklıkla bozulmuştur: İnfertil hastaların %2-9'unda kriptorşidizm öyküsü vardır (63). İnfertilite nedeniyle başvuran unilateral kriptorşidizimli olguların %50-70 inde azospermi veya oligospermi saptanmakla birlikte bilateral kriptorşidizimli olguların hemen hemen hepsinde azospermi bulunmaktadır.

Varikozel, skrotum içindeki pampiniform ven pleksusunun anormal dilatasyonu olarak tanımlanır. İnfertil erkeklerde görülme sıklığı %35 ile %40 arasında değişmekle birlikte, normal erkek popülasyonunun %15'ine kadar çıkabilmektedir (66). Varikozel onarımı erkek infertilitesi için tartışmalı bir tedavidir; Yeni bir meta

analiz, klinik olarak anlamlı varikoselleri olan erkekler için cerrahi varikoselektomiye desteklemektedir (66).

İnfertilitesi olan çoğu erkek hastada oligo-asteno-teratozoospermi (OAT) sendromu bulunur. İnfertil erkeklerin %40-75'inde OAT dışında gösterilebilir bir neden bulunamamıştır (63).

c) Posttestiküler nedenler

Posttestiküler nedenler, boşalma bozukluğundan veya sperm iletiminin engellenmesinden kaynaklanır. Tıkanıklık epididim, vas deferens veya ejakülatör kanalda olabilir ve edinsel veya doğuştan olabilir (67). Epididimal obstrüksiyon, post testis yetmezliğinin en sık nedenidir. Edinsel formlar arasında epididimal enfeksiyona sekonder olanlar en sık görülenlerdir (67).

Konjenital sebepler arasında kistik fibrozis mevcuttur. Kistik fibrozis beyaz ırktaki en sık rastlanan ölümcül otozomal resesif hastalıktır. Hastaların %4'ünde kistik fibrozis transmembran konduktans regulator (CFTR) geni içeren gen mutasyonu taşıyıcılığı vardır. Konjenital vaz deferens agenezisi CFTR mutasyonu ile ilişkilidir (63). Ayrıca şiddetli omurilik yaralanması (SCI), sinir hasarı nedeniyle anejakülasyona neden olabilir. Bu erkekler elektroejakülasyon veya sperm alma teknikleri ile tedavi edilebilir (64).

Retrograd ejakülasyon ise semenin tamamının veya bir kısmının mesane boynu yolu ile retrograd olarak mesane içine girmesidir. Nörojenik, üretral, farmakolojik, mesane boynu yetersizliği gibi nedenler retrograd ejakülasyona sebep olurlar (63).

2.4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir sebep saptanamaması olarak tanımlanır (68, 69). Bununla birlikte, literatürde en yaygın olarak tanımlanan açıklanamayan infertilite tanımını karşılamak için gereken tanısallık testler yalnızca normal yumurtlama fonksiyonunun varlığına, normal bir semen analizine ve en az bir adet patent fallop tüpüne dayanmaktadır (69).

Açıklanamayan infertilite insidansı infertil popülasyonda %10 ve 30 kadar yüksek olabilmektedir.

Açıklanamayan infertilite genellikle bir dışlama tanısıdır. Bu tanıyı koymadan önce infertilitenin diğer tüm potansiyel etiyolojileri göz önünde bulundurulmalı, değerlendirilmeli ve dışlanmalıdır (70). Açıklanamayan infertiliteye yol açan potansiyel faktörler; tubal transportasyon problemi, hafif ovulator disfonksiyon, luteal faz yetersizliği ve implantasyon anomalileri (örnek: essential endometriyal cell surface receptor protein $\alpha\beta 3$ integrinin azalmış ekspresyonu veya düşük endometrial perfüzyon, v.b.), temel infertilite testleriyle açıklanamamasına rağmen infertiliteye neden olabilecek etkenlerdir (71). Ayrıca açıklanamayan infertilite vakalarının birçoğunun muhtemelen birden fazla faktörün sonucu olduğunu ve bunların hiçbirinin tek başına doğurganlığı önemli ölçüde azaltmadığını, ancak birleştirildiğinde doğurganlığı azaltabileceğini belirtmek de önemlidir (70). Açıklanamayan infertilite etiyopatogenezinde hala netleşmemiş noktalar mevcuttur (72).

Bu grup hastalarda temel yaklaşım, bazal infertilite tetkiklerini takiben, fertilitte ihtimalini arttıran tedavi protokolleri üzerine yoğunlaşmıştır. Tedavi planlamasında, daha az kaynak gerektiren ve yan etki profili daha dar olan seçenekler ile başlanmalı, cevap alınamaması durumunda daha agresif ve kapsamlı tedavilere yönelinmesi akılcı yaklaşım olacaktır (73). Diğer bir yaklaşım ise beklentisel yaklaşımdır. Bu yaklaşımda kadın partnerin yaşı, fertilitte oranını etkiler. Açıklanamayan infertilite tanısına sahip 37 yaşından büyük kadınların gebelik oranı, bu yaklaşım ile siklus başına yüzde 1'den daha azdır (74). Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlere sigara kullanımı ve infertilite arasındaki ilişki hakkında bilgi verilmeli ve sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir. Kadınlar, 20 ile 27 kg / m² arasında vücut kitle indeksi elde edilmesi, kafein alımı kısıtlanması ve alkol alımının kesilmesi için bilgilendirilmelidir (75).

Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin % 1-3'ü, bir siklusta aktif tedavi olmadan gebe kalmaktadır (76). Guzick ve arkadaşları açıklanamayan infertilite ile tedavi edilmeyen hastalarda %2 ile %4 arasında bir doğurganlık oranı bildirmiştir. Bu çiftlerde, tedavi edilmeyen 3 yıllık infertiliteden sonra sonra gebe kalma olasılığı ilk ilk bir yılda gebe kalma ihtimalinin yaklaşık % 40'ına, 5 yıl sonra ise yaklaşık %20'sine düşmektedir (70). Açıklanamayan infertilitede, over stimülasyonu (OS), intrauterin inseminasyon (IUI), OS+IUI ve IVF gibi tedaviler, belirli bir infertilite nedenini hedef almayan, bunun yerine gebelik şansını artıran müdahalelerdir (77). Tedavi protokolleri ve siklus başına gebelik oranlarının dağılımı aşağıda (Tablo 4) gösterilmiştir.

Tablo 4. Tedavi protokolleri ve siklus başına gebelik oranlarının dağılımı (78)

Tedavi Protokolü	Siklus Başına Gebelik Oranları(%)
Beklentisel yaklaşım	1,3-4,1
IUI	3,8
CC-OS	5,6
CC-OS+IUI	8,3
G-OS	7,7
G-OS+IUI	17,1
IVF-ET	20,7

CC: Klomifen sitrat, G: Gonadotropin, OS: Ovaryan stimülasyon, IUI: İntrauterin inseminasyon IVF-ET: İn vitro fertilizasyon-Embriyo transferi

2.4.1. Tedavi

a) İntrauterin İnseminasyon (IUI)

İntrauterin inseminasyon (IUI) çeşitli yöntemlerle hazırlanmış ve konsantre olmuş hareketli spermilerin direk olarak uterin kaviteye verilmesidir. IUI’da amaç, vaginal ve servikal faktörlerin etkisini azaltmak ve konsantre edilmiş motil ve morfolojik olarak normal spermeleri yoğun bir şekilde ve oositlere mümkün olduğu kadar yakın yerleştirmektir (79). İntrauterin inseminasyon, açıklanamayan veya hafif erkek faktörlü infertiliteye sahip çiftler için genellikle ilk basamak tedavi olarak kabul edilir, çünkü IVF'den daha az invaziv ve daha az maliyetlidir. IUI, doğal bir yumurtlama döngüsünde gerçekleştirilebilir veya gebelik şansını artırmak için çoklu foliküler gelişimi indüklemeyi amaçlayan OS ile birleştirilebilir (80).

IUI’ın bir aşaması da sperm hazırlanmasıdır. Sperm; yıkama sonrası spermatozoanın motilitesinden faydalanılıp, hücrelerin belli bir sıvıda toplanarak seçilmesi esasına dayanan swim-up veya ayırmanın hücre ve/veya diğer partiküllerin yoğunluk farklarına göre, santrifüj kuvvetine karşı gradiyent sıvılarının gösterdiği direnç ile ortaya çıkartan density-gradient yöntemi ile uygun kültür ortamlarında

hazırlanmaktadır (81). Semende total motil sperm sayısının 10 milyondan az olduğu olgularda gebelik oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir. İnseminasyon için ise motil sperm sayısının alt limiti çalışmalarda 3 milyon ile 10 milyon arasında değişmektedir. Kesin eşik değerler olmasa da total motil sperm sayısı 2 milyondan az olan vakalarda gebelik şansı neredeyse imkânsızdır (82).

Açıklanamayan infertiliteye sahip 8583 çiftte 14.519 IUI döngüsünü değerlendiren geniş bir retrospektif kohort çalışması, doğal döngü IUI ile karşılaştırıldığında, IUI ile OS kullanıldığında canlı doğum oranlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur (83). Bu nedenle açıklanamayan infertilite tedavisi için doğal sikluslarda IUI yapılması önerilmez (80).

b) Klomifen Sitrat (CC) Kullanımı

Klomifen sitrat (CC) selektif östrojen reseptör blokörü kategorisinde olan ve oral kullanılan farmakolojik bir ajandır. Başta anovulatuvar olmak üzere infertilite tedavilerinde endikasyonu vardır. Ovulatuvar infertilitede ise CC multifoliküler gelişimi stimüle ederek özellikle de olması muhtemel bir ovulasyon disfonksiyonunu düzelterek gebeliğin elde edilmesini sağlamaktadır (84). CC tek başına ovulatuvar problemi olan infertil hastalarda tedavide etkinliği gösterilmiştir. Açıklanamayan infertilitede ise IUI ile beraber kullanılmadığı takdirde aynı etkinliği gösterememektedir. 2010 da yapılan bir metaanalizde CC ile plasebo tedavileri, açıklanamayan subfertil hastalarda karşılaştırılmış ve gebelik oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (85). CC uygulaması menstrüel siklusun 3-5. günleri arasında başlanabilir. İlk siklusta tedaviye 50mg/gün başlanır, oral alınır ve tedavi süresi 5 gün olarak belirlenmiştir. Ovulasyon olmaması halinde takip eden sikluslarda ilacın dozu gerekirse 50mg/gün arttırılır. Klomifen indüksiyonun en önemli riski çoğul gebeliktir.

c) Klomifen Sitrat (CC) + İntrauterin İnseminasyon (IUI) Kullanımı

Açıklanamayan infertilite olgularında, CC ve IUI'un beraber kullanımı, tek başlarına kullanımlarından daha yüksek gebelik oranları sağlamaktadır (73). İki randomize çalışma, klomifen sitratın IUI ile etkinliğini, beklentisel yaklaşıma kıyaslamıştır. Üç tedavi döngüsü boyunca klomifen ve IUI ile tedavi edilen

açıklanamayan infertiliteye sahip 201 çiftte canlı doğum oranının beklentisel yaklaşıma göre (sırasıyla %31'e karşı %9, $P=0.0003$) önemli ölçüde arttığını belirlemiştir (86). Klomifen + IUI döngüleri için IUI'nın zamanlaması idrarda LH ölçümü ile yapılabilir. IUI zamanlaması için bir diğer yöntem olan ultrasonografi ile foliküler gelişim takibidir. LH artışı tipik olarak klomifen ilacının son gününden 5 ila 12 gün sonra meydana gelir. İdrar LH ölçümü veya folikül takibiyle dışarıdan uygulanan hCG ile IUI zamanlaması benzer bir gebelik oranı ile ilişkilidir, ancak hCG uygulaması daha yüksek maliyet ve artan OHSS riski ile ilişkilidir (87).

d) Gonadotropin Kullanımı

Gonadotropinlerin overlerde folikül gelişimi üzerine etkileri doza bağlıdır. Ovulasyon indüksiyonu amacıyla postmenopazal kadınların idrarı kökenli human menapozal gonadotropin (HMG) ve rekombinant olarak üretilen Folikül Stimulan Hormonlar (follitropin alfa ve follitropin beta) olmak üzere günümüzde iki formu kullanılmaktadır (88). Human Koryonik Gonodotropin (hCG) de bu başlıkta bulunmaktadır ve ovülasyon için gerekli olan endojen LH “surge” ünü taklit etmek için kullanılmaktadır. Yapısal olarak LH molekülü ile benzerlik gösterir. Gonadotropinlerde ovulasyonu sağlayacak doz kişiden kişiye değişmekte olup kişinin cevap vereceği dozu önceden belirlemenin bir yöntemi bulunmamaktadır (89). Tedavi rejimi olarak başlıca iki yaklaşım bulunmaktadır.

Step-up rejimi: Tedaviye siklusun 2-3. Günü 75 IU FSH olarak başlanır. Her 3-5 günde 75 IU doz artışı yapılır. Tedaviye 37.5 IU FSH ile başlanmasına low doz step-up protokolü denir. Preovulatuvar matür folikülün USG’de (follikülün içten içe 17-19 mm olması) tespitinde hCG uygulanır.

Step-down rejimi: Fizyolojik siklusları taklit edecek şekilde hazırlanan bir protokoldür. Siklusun 2-3. Günü tedaviye yüksek doz 150-225 IU FSH ile başlanır. 10 mm lik dominant bir folikül gelişene kadar aynı doz uygulanır. Daha sonra 3 gün süreyle doz 112.5 IU’ye ve h-CG uygulanana kadar 75 IU’ye düşürülmektedir. Böylece duyarlılığı fazla olan folikül seçilmektedir.

Gonadotropinlerle yapılan ovülasyon indüksiyonu, serum estradiol ve TV-USG ile yakın takip edilmektedir. Çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyondan korunmak, ovulasyon zamanını belirleyebilmek için bu takipler önem arz etmektedir.

Hastaların randomize olarak yalnızca IUI, yalnızca gonadotropin enjeksiyonları ya da gonadotropin ve IUI kombinasyonu şeklinde gruplara ayrıldığı bir çalışmada siklus başına gebelik oranları sırası ile %2.2 ,%6.1 ve %26 olarak bulunmuştur (90).

e) Gonadotropin Kullanımı+IUI

Gonadotropinle over stimülasyonu sonrasında tedavi sırasında en büyük follikül 17-18 mm çapa ulaştığında hCG 5.000 İÜ veya 250 µg rekombinant hCG İM uygulanır ve 36 saat sonra IUI yapılır.

Birçok araştırmacı gonadotropin/IUI kullanımının 3 siklus ile sınırlandırılması gerektiğine inanmaktadır. Bunun nedeni elde edilen gebeliklerin çoğunun bu tedavi yöntemi ile ilk 3 siklusta gerçekleşmesidir (73).

Bir meta analizde, döngü başına gebelik oranının tek başına gonadotropin tedavisi ile % 8 ve IUI ile kombine gonadotropin tedavisi ile % 18 olduğunu göstermiştir (91).

f) Aromataz İnhibitörleri

Letrozol ve anastrozol dahil aromataz inhibitörleri, östradiol sentezini bloke eder, hipotalamus hipofizindeki östradiol geri beslemesini azaltır ve FSH üretimini artırır (87). Klomifen tedavisine benzer şekilde 5 gün boyunca letrozol (2,5-7,5 mg/gün) ve anastrazol (1 mg/gün) kullanılmaktadır. Letrozolün tek doz rejimi (siklusun 3. günü 20 mg) de tanımlanmıştır.

Sistemik bir incelemede açıklanamayan infertilitede tek başına letrozol ve tek başına klomifen sitrat kullanımını karşılaştırılmıştır. Randomize çalışmalarda letrozol kullanımı ile (%24.5), klomifen sitrat kullanımı ile (%20.8) gebelik oranı elde edilmiştir.(92).

Aromataz inhibitörleri tek başına klomifen sitrata kıyasla herhangi bir fayda sağlamaz ve açıklanamayan infertilite tanılı çiftlere önerilmemelidir (69). Yapılan çalışmalarda; letrozol PCOS'lu olguların ovulasyon indüksiyonunda canlı doğum oranları açısından klomifen sitrata üstün gelmiştir.

g) In Vitro Fertilizasyon ve Embriyo Transferi

In vitro fertilizasyon ve embriyo transferi (IVF-ET), şu anda bir Yardımcı Üreme Teknolojisi (YÜT) olarak infertilite için son tedavi seçeneklerinden biridir. IVF-ET uzun zamandır açıklanamayan infertilite için de etkili tedavi olarak kabul edilmektedir ve uluslararası kılavuzlar açıklanmayan infertilite tedavisinde IVF-ET önermektedir (69).

Ekzojen FSH'ye ovaryan yanıtın ultrasonografi ile izlenmesi IVF-ET tedavisinin ilk basamağıdır. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sonrası oositler ultrasonografi görüntülemesi ile toplanmaktadır. İn vitro fertilizasyon işlemi gerçekleştirilir. Embriyolar 3-5 gün inkübasyona alınır. Daha sonra uygun embriyolar uterin kavite içine transfer edilir. Kalan sağlıklı embriyolar dondurulabilir. Progesteron, implantasyon oranını arttırmak için luteal faz desteğı olarak gebelik doğrulanana kadar kullanılabilir (93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI

Çalışmamıza Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında TC Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Kliniğine başvuran açıklanamayan infertilite tanılı CC-OS+IUI ve 3 siklus başarısız CC-OS+IUI siklusunu takiben G-OS+IUI siklusuna alınan hastalar dâhil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların dosyaları ilgili üniversite 16.03.2022 tarih ve 04 /27 TUEK ve kurum izinleri doğrultusunda hastane ve klinik veri tabanından retrospektif olarak tarandı ve çalışma kapsamında değerlendirildi. Değişkenler hasta takip formuna kaydedildi. Bu çalışma için Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 31/03/2022 tarihli 2022/38 karar no' lu etik kurulu onayı alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesinin son ilkeleri doğrultusunda yürütüldü.

3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamızda Ocak 2017 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne açıklanamayan infertilite tanısı alan; hastaların dosya kayıtları veri tabanından alınarak retrospektif olarak incelendi. Hasta bilgileri çalışma formuna kaydedildi. Açıklanamayan infertilite tanılı, dahil edilme, hariç tutulma kriterlerine uyan CC-OS+IUI ve 3 siklus başarısız CC-OS+IUI siklusunu takiben KOH+IUI siklusuna alınan hastaların demografik verileri, VKİ değerleri, gebelik elde edilip edilmediği, TPMS (yıkama öncesi ve sonrası) ,dominant folikül büyüklükleri ve endometrial kalınlıkları retrospektif olarak tarandı. Çalışmamıza 578 hasta dâhil edildi. Dominant folikül büyüklüğü ve endometrial kalınlığın gebelik sonuçlarına etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.3. ARAŞTIRMAYA DÂHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

3.3.1. Dâhil etme kriterleri

- Açıklanamayan infertilite tanısı alması
- CC-OS+IUI protokolü uygulanması
- 3 Siklus başarısız CC-OS+IUI siklusunu takiben gonadotropinle ovaryan stimulasyon (r-FSH) protokolü uygulanması
- AMH>1,1ng/ml, FSH <10 mIU/ml
- 18-35 yaş arasında olan hastalar
- Sperm analizinde patoloji saptanmayan hastalar (WHO kriterlerine göre)
- HSG, H/S, L/S veya klinik değerlendirmede tubal faktör saptanmayan hastalar

3.3.2. Çalışma dışı tutma kriterleri

- İnfertilite etyolojisi tespit edilen hastalar,
- PCOS tanılı hastalar,
- Tedavi edilmemiş endokrin patolojisi olan hastalar,
- Endometriozisi olan hastalar
- Tubal patolojisi olan hastalar
- Siklusu iptal edilen hastalar (OHSS'ye gidiş, yetersiz ovaryan yanıt vb.)

3.4. ARAŞTIRMA TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Araştırma retrospektif bir kohort çalışma olarak tasarlandı. Yaş, VKİ, infertilite süresi, obstetrik geçmiş, evlilik süresi, bazal FSH, bazal LH, bazal östradiol, siklus sayısı, klomifen sitrat dozu, gonadotropin başlangıç dozu, toplam gonadotropin dozu, hCG gününde endometrium kalınlığı ve dominant folikül büyüklüğü, semen yıkama öncesi total progresif sperm sayısı(TPMC) ve semen yıkama sonrası TPMC tedavi süresi, IUI günü ve gebelik sonuçları değişkenler olarak kaydedildi.

Biyokimyasal gebelik (subklinik gebelik), β -hCG pozitifliği (14. gün β hCG >10 mIU/mL) olması ancak fetusun oluşmaması durumu; klinik gebelik, yedinci

gebelik haftasında ultrasonografi ile intrauterin fetal kardiyak aktivitenin değerlendirilmesi olarak tanımlandı. Ektopik gebelik; uterusun endometriyal boşluğunun dışında gelişen gelişmekte olan bir blastosistin implantasyonu olarak tanımlandı (94). Gebelik sonuçları; klinik gebelik, biyokimyasal gebelik ve ektopik gebelik olarak sınıflandırıldı.

3.5. ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

Açıklanamayan infertilite tanısı dışlama tanısı olduğu için olgulara ilk olarak standart infertilite testleri yapıldı. Erkek faktörünü dışlamak için tüm eşlerin semen analizi 2021 DSÖ kriterlerine göre değerlendirildi.

Bütün hastalara siklusun 2.-4. gününde FSH (Elecsys FSH, Roche Diagnostics GmbH, Almanya, referans aralığı: 1,5-13 IU/l), LH (Elecsys LH, Roche Diagnostics GmbH, Almanya, referans aralığı: 2-11 IU/l), östradiol (Elecsys Estradiol III, Roche Diagnostics GmbH, Almanya) düzeylerine ve siklustan bağımsız serum TSH (Elecsys TSH, Roche Diagnostics GmbH, Almanya, referans aralığı: 0,2-4 µIU/mL), prolaktin (Elecsys Prolactin II, Roche Diagnostics GmbH, Almanya, referans aralığı: 4-23 µg/l) seviyelerine bakıldı. Histerosalpingografi (HSG) ile tubal açıklık değerlendirildi. Ovulasyon 21. gün progesteron seviyesine göre kanıtlandı. Temel infertilite testleri normal olan hastalara açıklanamayan infertilite tanısı konuldu.

Hem CC-OS+IUI tedavisine alınan hastalar hem de üç siklus başarısız CC-OS+IUI tedavisi sonrası G-OS+IUI tedavisine alınan hastalar çalışma gruplarını oluşturdu. Tüm hastalardan ayrıntılı ovulasyon indüksiyonu onamı alındı. Detaylı olarak anamnezlerinin alınması, fizik muayene yapılması ile birlikte rutin olarak bazal hormon profilleri ve TVUSG (Shimadzu SDU-450, 5-9 Mhz Kyoto, Japonya) ile antral folikül sayıları ve endometrium kalınlığı belirlendi. Olguların birçoğunda AFC değerinin hasta takip formuna “multifoliküle” olarak kaydedilmesi ve sayısal değerinin belirtilmemesinden dolayı AFC’nin istatistiksel analizi yapılamadı.

Klomifen sitrat; 50 mg oral tabletlerden (Klomen 50mg, Koçak Farma, Türkiye), olgulara âdetin 3-5.günler arasında 50mg/gün dozda başlanıp ve 5 gün devam edildi. Eğer ovülasyon sağlanamaz ise sonraki sikluslarda 50’şer mg doz artırıldı. En fazla 150 mg/gün olarak verildi. Gonadotropin başlangıç dozu olguların VKİ, yaş ve over rezervine göre bireyselleştirildi. Gonadotropin preparatı olarak hMG

(Merional, IBSA, İsviçre) ya da follitropin alfa (Gonal-F, Merck, Türkiye) kullanıldı. Doz hesaplaması preparatların içerdiği FSH miktarına göre yapıldı. Çalışmanın tüm olguları tedavinin beşinci gününde TVUSG ile değerlendirildi. Ovaryan yanıtı göre; klomifen sitrat tedavisine devam edildi ya da kesildi, gonadotropin doz ayarlaması yapıldı. Sonrasında olgular dominant folikül takibi için iki günde bir TVUSG kontrolüne çağrıldı. Stimülasyona ovaryan yanıt; ovaryan yanıt yok, normal ovaryan yanıt ve aşırı ovaryan yanıt olmak üzere üçe ayrıldı.

- Ovaryan yanıt yok: Siklusun 21. gününde 16 mm ve üzerinde folikül olmaması (95).
- Normal ovaryan yanıt: 17-18 mm çapında ≤ 2 folikül (96).
- Aşırı ovaryan yanıt: 16 mm üzerinde üç veya daha fazla folikül olması (97).

Her iki tedavide de bir veya 2 adet ≥ 17 mm çapında folikül ultrasonografik olarak tespit edildikten sonra 250 mcg/0,5 ml subkutan rekombinant human koryonik gonadotropini (hCG) (Ovitrelle, Serono, Türkiye), yapıldı. Semen hazırlığı, spermatozoanın santrifuj yoluyla seminal plazmadan uzaklaştırılması ve yeniden süspansiyon haline getirilmesi ile yapıldı. hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra 0,2-0,5 ml sperm süspansiyonu inseminasyon kateteri yardımı ile uterusu enjekte edilerek IUI işlemi yapıldı. Ardından luteal faz desteği için 15 gün süreyle oral progesteron (Duphaston Abbott, Hollanda) desteği verildi. Tüm olgularda IUI sonrası 12-14. günlerde beta-hCG değerlendirildi. Olgulara ait tüm veriler ovulasyon indüksiyonu takip formuna kaydedildi.

3.6. İSTATİSTİK VE VERİLERİN ANALİZİ

Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılan (parametrik) sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayanlar (non-parametrik) ise ortanca (aralık) ya da interquartile range (IQR) şeklinde sunuldu. Sayısal veri küçükten büyüğe doğru sıralanarak, ilk %25'lik kısma karşılık gelen en yüksek değer ve %75'lik kısmın en küçük değeri alınarak IQR saptandı. Kategorik veriler frekans (yüzde) olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ya da Fisher's Exact testi kullanıldı.

Parametrik verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi; non-parametrik verilerin karşılaştırılmasında mann-whitney u testi kullanıldı. Klinik gebeliği predikte eden optimum kesim değeri, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin belirlenebilmesi için ROC analizi kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratan değişkenler ile gebelik sonuçlarını predikte eden bağımsız faktörlerin tespit edilebilmesi için lojistik regresyon modelleri oluşturuldu. Yapılan istatistiksel analizlerin tümü iki yönlü olup $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 25 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Hastanemizde Ocak 2017 ve Aralık 2021 tarihleri arasında dâhil edilme kriterlerimize uyan ardışık 367 adet CC-OS+IUI ve 211 adet G-OS+IUI uygulanan ardışık olgu çalışmamız kapsamına alındı. Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo-5’te verilmiştir.

Tablo 5. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan 578 olgunun demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Ortalama±ss	Ortanca (aralık)
Yaş, yıl	27±4,1	27 (18-35)
Evlilik süresi, yıl	4,0±2,6	3 (1-16)
İnfertilite süresi, yıl	3,0±2,4	2,5 (1,0-32,0)
VKI, kg/m ²	25,6±4,7	24,8 (15,0-46,0)
Gravida	0,34±0,68	0 (0-4)
Parite	0,12±0,35	0 (0-2)
Yaşayan	0,12±0,35	0 (0-2)
Abortus	0,18±0,46	0 (0-2)
D/C, n (%)	2 (0,3)	
Ektopik gebelik, n (%)	17 (2,9)	
Kruger (%)	11,9±5,7	11 (4-54)
İnfertilite tipi, n (%)		
Primer	437 (75,6)	
Sekonder	141 (24,4)	
Gonadotropin başlangıç dozu, IU	69,5±14,8	75 (37-150)
Toplam Gonadotropin dozu, IU	758±428,9	625 (200-2900)
Klomifen sitrat dozu, mg	66,7±27,4	50 (50-150)
Tedavi siklus sayısı	1,5±0,7	1 (1-4)
Bazal (3. gün)FSH, IU/L	6,7±1,6	6,6 (3,1-12,3)
Bazal (3. gün) LH, IU/L	6,3±3,7	5,3 (1,1-27,0)
Bazal (3. gün) E2, ng/L	46,2±19,0	43,0 (7,6-173,0)
TSH, µIU/mL	1,96±0,82	1,87 (0,34-4,20)
Dominant folikül görülen siklus günü	12,7±2,6	13 (7-26)
hCG Günü		
Folikül sayısı (10-16mm)	0,68±0,91	0 (0-4)
≥17 mm folikül sayısı	1,18±0,44	1 (1-4)
Dominant folikül büyüklüğü, mm	18,6±1,5	18 (17-26)
Endometrial kalınlık, mm	8,9±2,4	8,8 (3,0-16,0)
IUI günü	14,7±2,6	15 (9-28)
Eşinin yaşı, yıl	31±4,6	31 (19-49)
Sperm yıkama öncesi TPMC, milyon	119±97,7	90 (1-480)
Sperm yıkama sonrası TPMC, milyon	22,3±15,9	20,0 (0,1-75,0)

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E2: östradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon
VKİ: Vücut kitle indeksi, TPMC: Total progresif motil sperm sayısı, ss:standart sapma

Olguların %75,6’sı primer infertil, %24,4’ü sekonder infertildi (Tablo 5). Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların median yaşı 27 (18-35), VKİ 24,8 (15,0-

46,0)kg/m², üçüncü gün FSH seviyesi 6,6 (3,1-12,3) IU/L, Sperm yıkama öncesi TPMC 90 (1-480) milyon, Sperm yıkama sonrası TPMC 20,0 (0,1-75,0) milyon, hCG gününde endometrium kalınlığı ve dominant folikül büyüklüğü sırasıyla 8,8 (3,0-16,0) mm, 18 (17-26)mm olarak saptandı (Tablo 5).

Olgular G-OS+IUI ve CC-OS+IUI olarak iki gruba ayrıldı ve bu iki grubun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması Tablo-6’da verilmiştir.

Tablo 6. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI ve CC-OS+IUI uygulanan olgu gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	G-OS + CC-OS	G-OS	CC-OS	P*
Yaş, ortalama±ss / ortanca (aralık)	27±4,1 / 27 (18-35)	28±3,8 / 28 (19-35)	26±4,2 / 27 (18-35)	<0,001 ^{a*}
Evlilik süresi, yıl, ortanca (IQR)	3,0 (2,5-5,0)	3,0 (2,5-5,0)	3,0 (2,5-5,0)	0,756 ^b
İnfertilite süresi, yıl, ortanca (IQR)	2,5 (1,5-4,0)	2,0 (1,5-4,0)	2,5 (2,0-4,0)	0,967 ^b
BMI, kg/m ² , ortalama±ss	25,6±4,7	25,4±4,8	25,7±4,7	0,481 ^a
Gravida, ortalama±ss	0,34±0,68	0,33±0,70	0,34±0,67	0,917 ^a
Parite, ortalama±ss	0,12±0,35	0,10±0,30	0,13±0,38	0,264 ^a
Yaşayan, ortalama±ss	0,12±0,35	0,10±0,30	0,13±0,38	0,264 ^a
Abortus, ortalama±ss	0,18±0,46	0,19±0,48	0,17±0,44	0,521 ^a
D/C, n (%)	2 (0,3)	1 (0,5)	1 (0,3)	1,000 ^c
Ektopik gebelik, n (%)	17 (2,9)	7 (3,3)	10 (2,7)	0,685 ^c
Kruger, ortalama±ss	11,9±5,7	12,4±6,1	11,7±5,4	0,132 ^a
İnfertilite tipi, n (%)				
Primer	437 (75,6)	162 (76,8)	0,619 ^d	
Sekonder	141 (24,4)	49 (23,2)		
Gonadotropin başlangıç dozu, IU, ortalama±ss	69,5±14,8	69,5±14,8	-	-
Toplam Gonadotropin dozu, IU, ortalama±ss	758±428,9	758±428,9	-	-
Klomifen sitrat dozu, mg, ortalama±ss	66,7±27,4	-	66,7±27,4	-
Tedavi siklus sayısı, ortalama±ss	1,5±0,7	1,4±0,5	1,7±0,8	<0,001 ^{a*}
Bazal (3. gün) FSH, IU/L, ortalama±ss	6,7±1,6	6,9±1,7	6,6±1,5	0,053 ^a
Bazal (3. gün) LH, IU/L, ortalama±ss	6,3±3,7	5,7±3,7	6,7±3,7	0,005 ^{a*}
Bazal (3. gün) E2, ng/L, ortalama±ss	46,2±19,0	47,4±20,6	45,4±18,1	0,226 ^a
TSH, µIU/mL, ortalama±ss	1,96±0,82	1,91±0,78	1,99±0,84	0,271 ^a

Dominant folikül görülen siklus günü, ortalama±ss	12,7±2,6	12,3±2,9	13,0±2,5	0,004^{a*}
hCG Günü				
Folikül adet (10-16mm), ortalama±ss	0,68±0,91	0,88±1,04	0,57±0,81	<0,001^{a*}
≥17 mm folikül sayısı, ortalama±ss	1,18±0,44	1,14±0,42	1,20±0,45	0,160 ^a
Dominant folikül büyüklüğü, ortalama±ss	18,6±1,5	18,1±1,1	18,9±1,6	<0,001^{a*}
Endometrial kalınlık, mm, ortalama±ss	8,9±2,4	9,5±2,3	8,6±2,3	<0,001^{a*}
IUI günü, ortalama±ss	14,7±2,6	14,3±2,9	14,9±2,4	0,005^{a*}
Eşinin yaşı, yıl, ortalama±ss	31±4,6	32±4,5	31±4,6	0,003^{a*}
Sperm yıkama öncesi TPMC, milyon, ortalama±ss	119±97,7	114±93,4	122±99,9	0,339 ^a
Sperm yıkama sonrası TPMC, milyon, ortalama±ss	22,3±15,9	23,9±16,4	21,5±15,7	0,080 ^a
Biyokimyasal gebelik, n (%)	24 (5,3)	4 (2,3)	20 (7,1)	0,027^{d*}
Klinik gebelik, n (%)	118 (21,6)	36 (17,6)	82 (23,9)	0,085 ^d
Ektopik gebelik, n (%)	7 (1,6)	3 (1,8)	4 (1,5)	1,000 ^c

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E2: östradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, TPMC: Total progresif motil sperm sayısı

*İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), ss: standart sapma

^aBağımsız örneklem t testi

^bMann-whitney u testi

^cFishers's exact testi

^dPearson ki-kare testi

Yaş ortalaması G-OS ve CC-OS olgu gruplarında sırasıyla 28±3,8 ve 26±4,2 idi. CC-OS ve G-OS grupları karşılaştırıldığında G-OS grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 6). Tedavi siklus sayısı bakımından CC-OS ve G-OS grupları karşılaştırıldığında CC-OS grubunda tedavi siklus sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 6). Bazal (3. gün) LH (IU/L) değeri CC-OS ve G-OS grupları karşılaştırıldığında CC-OS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,005) (Tablo 6). Bazal (3. gün) FSH (IU/L) ve Bazal (3. gün) E2 (ng/L) değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Dominant folikül görülen siklus günü açısından her iki grup karşılaştırıldığında CC-OS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,004$) (Tablo 6). hCG günü parametrelerimizden 10-16 mm arası folikül âdeti G-OS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olmasına rağmen dominant folikül büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde CC-OS grubunda daha yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 6). hCG günü parametrelerimizden endometrial kalınlık ise G-OS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 6). IUI günü için yapılan karşılaştırmada CC-OS olgu grubunda IUI günü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,005$) (Tablo 6). Eş yaşları karşılaştırıldığında ise G-OS grubunun eş yaşı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,003$) (Tablo 6). Son olarak biyokimyasal gebelik gözlenen hasta oranı CC-OS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,027$) (Tablo 6).

CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında biyokimyasal gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması Tablo-7' de verilmiştir.

Tablo 7. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında biyokimyasal gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması

	Biyokimyasal Gebelik		p-değeri
	Var n:24	Yok n:429	
Yaş, ortalama $\pm$ ss / ortanca (aralık)	26 $\pm$ 4,8 / 26 (19-33)	27 $\pm$ 4,0 / 27 (18-35)	0,383 ^a
Evlilik süresi, yıl, ortanca (IQR)	2,5 (2,0-4,0)	3,5 (2,5-5,0)	0,054 ^b
İnfertilite süresi, yıl, ortanca (IQR)	2,2 (2,0-4,0)	2,5 (2,0-4,0)	0,506 ^b
BMI, kg/m ² , ortalama $\pm$ ss	24,2 $\pm$ 3,6	25,7 $\pm$ 4,8	0,145 ^a
Gravida, ortalama $\pm$ ss	0,50 $\pm$ 0,83	0,28 $\pm$ 0,63	0,105 ^a
Parite, ortalama $\pm$ ss	0,21 $\pm$ 0,58	0,08 $\pm$ 0,27	0,043^{a*}
Yaşayan, ortalama $\pm$ ss	0,21 $\pm$ 0,58	0,08 $\pm$ 0,27	0,043^{a*}
Abortus, ortalama $\pm$ ss	0,25 $\pm$ 0,44	0,16 $\pm$ 0,45	0,357 ^a
D/C, n (%)	0 (0)	2 (0,5)	1,000 ^c
Ektopik gebelik, n (%)	1 (4,2)	11 (2,6)	0,484 ^c
Kruger, ortalama $\pm$ ss	12,1 $\pm$ 4,4	11,9 $\pm$ 5,6	0,861 ^a
İnfertilite tipi, n (%)			
Primer	16 (66,7)	342 (79,7)	0,126 ^d
Sekonder	8 (33,3)	87 (20,3)	

Gonadotropin başlangıç dozu (n:172), IU, ortalama±ss	59±11,9	69±13,7	0,143 ^a
Toplam Gonadotropin dozu (n:172), IU, ortalama±ss	469±170,9	754±434,4	0,193 ^a
Klomifen sitrat dozu (n:281), mg, ortalama±ss	65±28,6	65±26,8	0,885 ^a
Tedavi siklus sayısı, ortalama±ss	1,5±0,6	1,5±0,7	0,941 ^a
Bazal (3. gün) FSH, IU/L, ortalama±ss	6,9±1,7	6,8±1,6	0,584 ^a
Bazal (3. gün) LH, IU/L, ortalama±ss	6,3±2,6	6,3±3,7	0,980 ^a
Bazal (3. gün) E2 ng/L, ortalama±ss	45,6±18,3	46,0±19,4	0,925 ^a
TSH, µIU/mL, ortalama±ss	2,09±0,89	1,96±0,83	0,458 ^a
Dominant folikül görülen siklus günü, ortalama±ss	13,1±2,1	12,6±2,6	0,403 ^a
hCG Günü			
Folikül adet(10-16 mm), Ortalama±ss	0,58±0,65	0,67±0,92	0,635 ^a
≥17 mm folikül sayısı, ortalama±ss	1,33±0,70	1,16±0,42	0,059 ^a
Dominant folikül büyüklüğü,mm, ortalama±ss	19,4±1,43	18,7±1,56	0,035^{a*}
Endometrial kalınlık, mm, ortalama±ss	8,2±2,9	8,8±2,29	0,222 ^a
IUI günü, ortalama±ss	15,1±2,1	14,6±2,62	0,403 ^a
Eşinin yaşı, yıl, ortalama±ss	31±5,3	31±4,3	0,683 ^a
Sperm yıkama öncesi TPMC, milyon, ortalama±ss	150±102,8	107±92,9	0,027^{a*}
Sperm yıkama sonrası TPMC, milyon, ortalama±ss	25±16,0	21±15,7	0,211 ^a

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E2: östradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, TPMC: Total progresif motil sperm sayısı

*İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), ssÇ standart sapma

^aBağımsız örneklem t testi

^bMann-whitney u testi

^cFishers's exact testi

^dPearson ki-kare testi

Tüm hasta gruplarında biyokimyasal gebelik oluşan ve oluşmayanlar arasında parite ve yaşayan değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Biyokimyasal gebelik görülenlerin parite ve yaşayan ortalaması daha yüksekti ($p=0,043$) (Tablo 7). Biyokimyasal gebelik oluşan grupta dominant folikül büyüklüğü ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha büyük bulundu ($p=0,035$) (Tablo 7). Sperm yıkama sonrası TPMC (milyon) biyokimyasal gebelik oluşan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve daha yüksekti ($p=0,027$) (Tablo 7). Biyokimyasal gebelik oluşan ve oluşmayan olgular arasında endometriyal kalınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Diğer klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında biyokimyasal gebelik olan ve olmayan grupta herhangi anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 7).

Her iki tedavi grubu kendi içinde gebe olmayanlar ve biyokimyasal, ektopik ve klinik olarak gebe olanlar olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildi.

Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunda biyokimyasal gebelik olanlar ile olmayanların karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunda biyokimyasal gebelik olanlar ile olmayanların karşılaştırılması

		Biyokimyasal Gebelik		
		Var n:20	Yok n:261	p-değeri
Yaş, ortalama $\pm$ ss / ortanca (aralık)		26 $\pm$ 5,0 / 27 (19-33)	26 $\pm$ 4,1 / 27 (18-35)	0,987 ^a
Evlilik süresi, yıl, ortanca (IQR)		2,5 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,149 ^b
İnfertilite süresi, yıl, ortanca (IQR)		2,2 (2,0-4,0)	2,5 (2,0-4,0)	0,498 ^b
BMI, kg/m ² , ortalama $\pm$ ss		24,8 $\pm$ 3,6	25,8 $\pm$ 4,8	0,378 ^a
Gravida, ortalama $\pm$ ss		0,60 $\pm$ 0,88	0,25 $\pm$ 0,56	0,010^{a*}
Parite, ortalama $\pm$ ss		0,25 $\pm$ 0,63	0,07 $\pm$ 0,25	0,009^{a*}
Yaşayan, ortalama $\pm$ ss		0,25 $\pm$ 0,63	0,07 $\pm$ 0,25	0,009^{a*}
Abortus, ortalama $\pm$ ss		0,30 $\pm$ 0,47	0,14 $\pm$ 0,42	0,108 ^a
D/C, n (%)		0 (0)	1 (0,4)	1,000 ^c
Ektopik gebelik, n (%)		1 (5,0)	6 (2,3)	0,407 ^c
Kruger, ortalama $\pm$ ss		12,6 $\pm$ 4,6	11,5 $\pm$ 5,2	0,362 ^a
İnfertilite tipi, n (%)				
	Primer	12 (60,0)	211 (80,8)	0,041^{d*}
	Sekonder	8 (40,0)	50 (19,2)	
Klomifen sitrat dozu, mg, ortalama $\pm$ ss		65 $\pm$ 28,6	66 $\pm$ 26,8	0,885 ^a
Tedavi siklus sayısı, ortalama $\pm$ ss		1,6 $\pm$ 0,6	1,7 $\pm$ 0,8	0,727 ^a

Bazal (3. gün) FSH, IU/L, ortalama±ss	6,7±1,6	6,6±1,5	0,846 ^a
Bazal (3. gün) LH, IU/L, ortalama±ss	6,5±2,8	6,7±3,7	0,814 ^a
Bazal (3. gün) E2 ng/L, ortalama±ss	46,3±19,7	44,7±18,2	0,721 ^a
TSH, µIU/mL, ortalama±ss	2,09±0,92	2,00±0,87	0,654 ^a
Dominant folikül görülen siklus günü, mm, ortalama±ss	13,5±1,8	12,8±2,5	0,250 ^a
hCG Günü			
Folikül adet (10-16), ortalama±ss	0,50±0,68	0,56±0,81	0,767 ^a
≥17 mm folikül sayısı, ortalama±ss	1,35±0,74	1,18±0,42	0,110 ^a
Dominant folikül büyüklüğü, mm, ortalama±ss	19,7±1,4	19,0±1,6	0,091 ^a
Endometrial kalınlık, mm, ortalama±ss	8,3±3,1	8,4±2,2	0,774 ^a
IUI günü, ortalama±ss	15,5±1,8	14,8±2,5	0,250 ^a
Eşinin yaşı, yıl, ortalama±ss	31±5,7	31±4,3	0,431 ^a
Sperm yıkama öncesi TPMC, milyon, ortalama±ss	146±103,7	106±93,9	0,071 ^a
Sperm yıkama sonrası TPMC, milyon, ortalama±ss	25±14,5	19±15,3	0,116 ^a

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E2: östradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, TPMC: Total progresif motil sperm sayısı

*İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05, ss: standart sapma)

^aBağımsız örneklem t testi

^bMann-whitney u testi

^cFishers's exact testi

^dPearson ki-kare testi

CC-OS+IUI grubunda biyokimyasal gebelik görülenler ile görülmeyenler arasında gravida, parite, yaşayan parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. biyokimyasal gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre gravida, parite ve yaşayan ortalaması daha yüksek bulundu (p=0,10, p=0,09, p=0,09) (Tablo 8). Biyokimyasal gebelik görülmeyen olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde primer infertil tanı yüzdesi daha yüksekti (p=0,041) (Tablo 8). Diğer demografik ve klinik özellikleri iki grubun benzerdi. Dominant folikül büyüklüğü ortalaması biyokimyasal gebelik görülenler ve görülmeyenlerde sırasıyla 19,7±1,4(mm) ve 19,0±1,6(mm) idi (Tablo 8). Endometrial kalınlık ortalaması ise biyokimyasal

gebelik görülenler ve görülmeyenlerde sırasıyla 8,3±3,1(mm) ve 8,4±2,2(mm) olarak bulundu (Tablo 8).

G-OS+IUI olgu grubunda sadece 4 adet biyokimyasal gebelik görülmesinden dolayı karşılaştırma yapılamadı.

CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında klinik gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında klinik gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması

	Klinik Gebelik		p-değeri
	Var n:118	Yok n:429	
Yaş, ortalama±ss / ortanca (aralık)	27±4,2 / 27 (19-35)	27±4,0 / 27 (18-35)	0,927 ^a
Evlilik süresi, yıl, ortanca (IQR)	3,5 (2,5-5,0)	3,5 (2,5-5,0)	0,190 ^b
İnfertilite süresi, yıl, ortanca (IQR)	2,0 (1,5-4,0)	2,5 (2,0-4,0)	0,389 ^b
BMI, kg/m ² , ortalama±ss	25,4±4,6	25,7±4,8	0,535 ^a
Gravida, ortalama±ss	0,50±0,77	0,28±0,63	0,005^{a*}
Parite, ortalama±ss	0,25±0,49	0,08±0,27	<0,001^{a*}
Yaşayan, ortalama±ss	0,25±0,49	0,08±0,27	<0,001^{a*}
Abortus, ortalama±ss	0,21±0,47	0,16±0,45	0,303 ^a
D/C, n (%)	0 (0)	2 (0,5)	1,000 ^c
Ektopik gebelik, n (%)	4 (3,4)	11 (2,6)	0,542 ^c
Kruger, ortalama±ss	12,1±6,3	11,9±5,6	0,751 ^a
İnfertilite tipi, n (%)			
Primer	74 (62,7)	342 (79,7)	<0,001^{d*}
Sekonder	44 (37,3)	87 (20,3)	
Gonadotropin başlangıç dozu (n:204), IU, ortalama±ss	70±19,6	69±13,7	0,835 ^a
Toplam Gonadotropin dozu (n:204), IU, ortalama±ss	793±412,2	754±434,4	0,620 ^a
Klomifen sitrat dozu (n:343), mg, ortalama±ss	70±29,2	65±26,8	0,224 ^a
Tedavi siklus sayısı ortalama±ss	1,5±0,7	1,5±0,7	0,891 ^a
Bazal (3. gün) FSH, IU/L, ortalama±ss	6,7±1,6	6,8±1,6	0,572 ^a
Bazal (3. gün) LH, IU/L, ortalama±ss	6,3±3,8	6,3±3,7	0,911 ^a
Bazal (3. gün) E2 ng/L, ortalama±ss	46,6±16,9	46,0±19,4	0,759 ^a
TSH, µIU/mL, ortalama±ss	1,93±0,77	1,96±0,83	0,690 ^a

Dominant folikül görülen siklus günü, mm, ortalama±ss	13,1±2,8	12,6±2,6	0,112 ^a
hCG Günü			
Folikül adet (10-16), ortalama±ss	0,69±0,93	0,67±0,92	0,824 ^a
≥17 mm folikül sayısı, ortalama±ss	1,19±0,48	1,16±0,42	0,445 ^a
Dominant folikül büyüklüğü, mm, ortalama±ss	18,3±1,53	18,7±1,56	0,029^{a*}
Endometrial kalınlık, mm, ortalama±ss	9,3±2,51	8,8±2,29	0,038^{a*}
IUI günü, ortalama±ss	15,1±2,80	14,6±2,62	0,105 ^a
Eşinin yaşı, yıl, ortalama±ss	31±5,1	31±4,3	0,507 ^a
Sperm yıkama öncesi TPMC, milyon, ortalama±ss	154±101,1	107±92,9	<0,001^{a*}
Sperm yıkama sonrası TPMC, milyon, ortalama±ss	28±15,6	21±15,7	<0,001^{a*}

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E2: östradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, TPMC: Total progresif motil sperm sayısı

*İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), ss: standart sapma

^aBağımsız örneklem t testi

^bMann-whitney u testi

^cFishers's exact testi

^dPearson ki-kare testi

Tüm olgu grubunda klinik gebelik görülenler ile görülmeyenler karşılaştırıldı. Klinik gebelik görülenlerde gravida ortalama değeri istatistiksel düzeyde anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,005) (Tablo 9). Klinik gebelik oluşan grupta oluşmayanlara göre parite ve yaşayan ortalama sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 9). Primer infertilite oranı klinik gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre daha düşüktü (p<0,001) (Tablo 9). Diğer demografik özellikler bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 9). Dominant folikül büyüklüğü ortalaması klinik gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (p=0,029) (Tablo 9). Endometriyal kalınlık ise klinik gebelik görülen olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,038) (Tablo 9). Sperm yıkama öncesi TPMC (milyon) ve Sperm yıkama sonrası TPMC (milyon) ortalamaları klinik gebelik görülenlerde daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 9).

Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında klinik gebeliği predikte eden faktörlerin tespit edilmesi için yapılan lojistik regresyon modeli Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında klinik gebeliği predikte eden faktörlerin tespit edilmesi için yapılan lojistik regresyon modeli

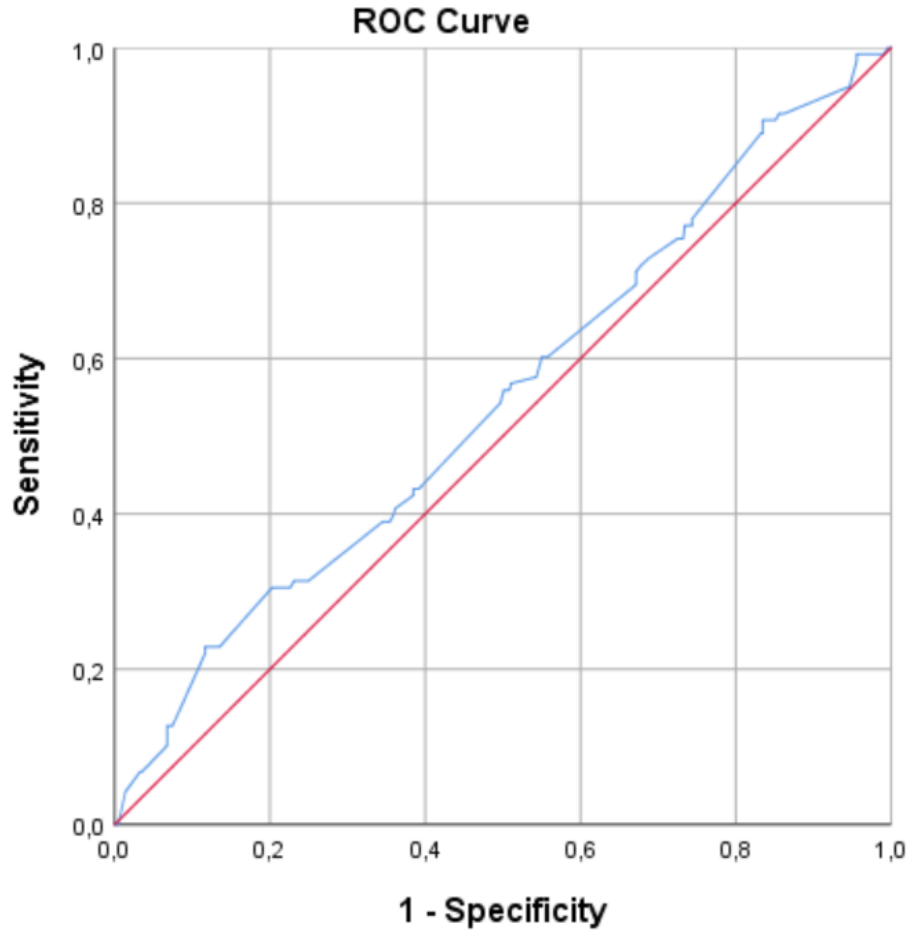
	Odds oranı (%95 Güven aralığı)	p-değeri^a
Gravida	0,813 (0,441-1,499)	0,508
Parite	3,510 (2,001-6,157)	<0,001*
İnfertilite tipi, sekonder	1,360 (0,721-2,568)	0,342
Dominant follikül büyüklüğü	0,867 (0,746-1,008)	0,063
Endometrial kalınlık	1,097 (1,001-1,203)	0,049*
Sperm yıkama öncesi TPMC	1,003 (1,001-1,006)	0,017*
Sperm yıkama sonrası TPMC	1,016 (0,999-1,033)	0,070

TPMC: Total progresif motil sperm sayısı

*İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

^aBinary lojistik regresyon modeli

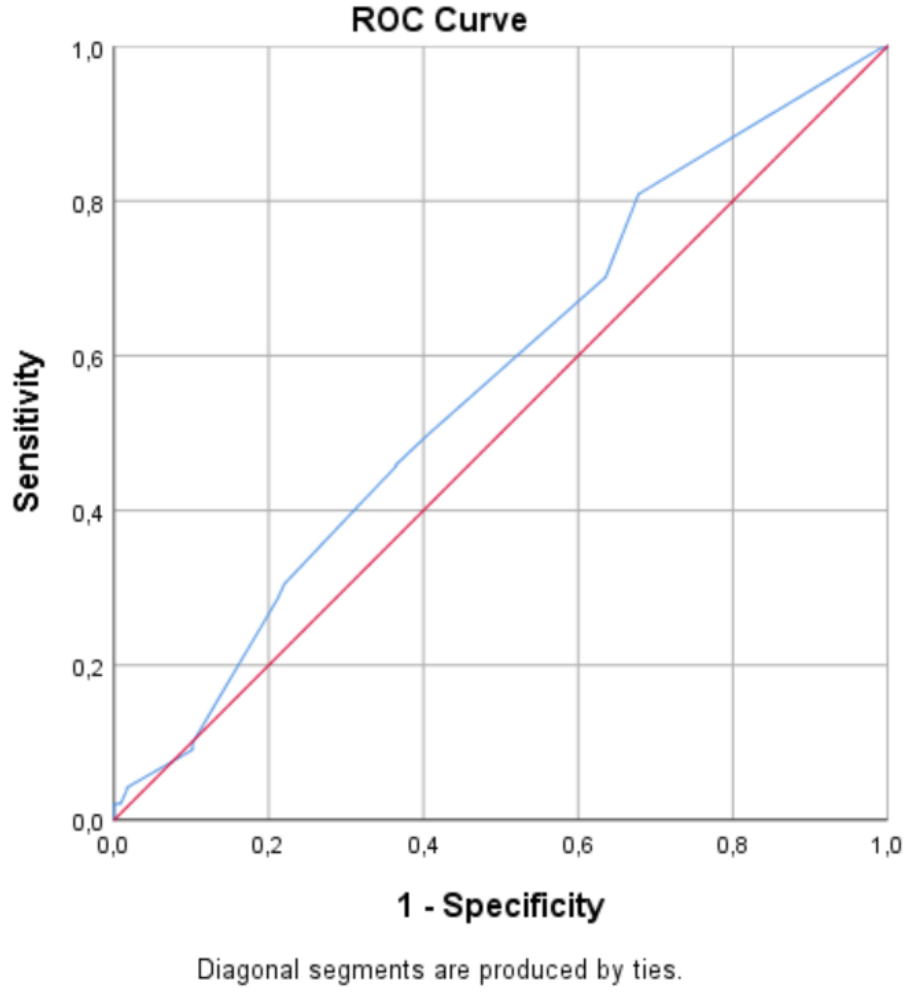
Tüm olgu grubunda klinik gebeliği predikte eden bağımsız faktörler parite; endometriyal kalınlık ve sperm yıkama öncesi TPMC olarak bulundu (Tablo 10). Paritesi olanlarda olmayanlara göre 3.510 kat klinik gebelik görülme ihtimali fazlaydı (Tablo 10). Endometriyal kalınlık arttıkça klinik gebeliğin 1,097 kat arttığı görüldü (Tablo 10). Aynı şekilde Sperm yıkama öncesi TPMC arttıkça klinik gebelik ihtimalinin 1,003 kat arttığı görüldü (Tablo 10).



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 1. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında klinik gebelik açısından endometriyal kalınlığın ROC eğri analizi

Tüm olgu grubunda endometriyal kalınlığın herhangi bir kesim noktasında klinik gebeliği öngörebilirliğini incelemek amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda optimal kesim (cut-off) değeri 8.3mm olarak bulundu (Şekil 1). Bu değer için sensitivitesi (duyarlılık) %60, spesifitesi (özelliliği) %45 çıktı. (AUC: 0,548, $p = 0,049$)



Şekil 2. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI ve G-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında klinik gebelik açısından dominant folikül büyüklüğünün ROC eğri analizi

Tüm olgu grubunda dominant follikül büyüklüğünün herhangi bir kesim noktasında klinik gebeliği öngörebilirliğini incelemek amacıyla yapılan ROC analizi sonucunda klinik gebeliği predikte eden dominant folikül büyüklüğünün optimal kesim (cut-off) değeri 18 mm olarak bulundu (Şekil 2). Bu değer in sensitivitesi (duyarlılık) %50, spesifitesi (özgüllüğü) %60 çıktı. (AUC: 0,566, $p = 0,029$)

CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunda klinik gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunda klinik gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması

		Klinik Gebelik		p-değeri
		Var n:82	Yok n:261	
Yaş, ortalama±ss / ortanca (aralık)		27±4,3 / 27 (19-34)	26±4,1 / 27 (18-35)	0,253 ^a
Evlilik süresi, yıl, ortanca (IQR)		3,7 (2,5-5,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,221 ^b
İnfertilite süresi, yıl, ortanca (IQR)		2,0 (1,5-4,0)	2,5 (2,0-4,0)	0,696 ^b
BMI, kg/m ² , ortalama±ss		25,6±4,5	25,8±4,8	0,664 ^a
Gravida, ortalama±ss		0,59±0,84	0,25±0,56	<0,001 ^{a*}
Parite, ortalama±ss		0,32±0,54	0,07±0,25	<0,001 ^{a*}
Yaşayan, ortalama±ss		0,32±0,54	0,07±0,25	<0,001 ^{a*}
Abortus, ortalama±ss		0,23±0,50	0,14±0,42	0,108 ^a
D/C, n (%)		0 (0)	1 (0,4)	1,000 ^c
Ektopik gebelik, n (%)		3 (3,7)	6 (2,3)	0,451 ^c
Kruger, ortalama±ss		12,1±6,3	11,5±5,2	0,367 ^a
İnfertilite tipi, n (%)				
	Primer	48 (58,5)	211 (80,8)	<0,001 ^{d*}
	Sekonder	34 (41,5)	50 (19,2)	
Klomifen sitrat dozu (n:343), mg, ortalama±ss		70±29,2	66±26,8	0,224 ^a
Tedavi siklus sayısı ortalama±ss		1,7±0,7	1,7±0,8	0,965 ^a
Bazal (3. gün) FSH, IU/L, ortalama±ss		6,6±1,4	6,6±1,5	0,966 ^a
Bazal (3. gün) LH, IU/L, ortalama±ss		6,6±3,9	6,7±3,7	0,726 ^a
Bazal (3. gün) E2 ng/L, ortalama±ss		47,1±16,9	44,7±18,2	0,292 ^a
TSH, µIU/mL, ortalama±ss		1,93±0,77	2,00±0,87	0,487 ^a
Dominant folikül görülen siklus günü, ortalama±ss		13,3±2,5	12,8±2,5	0,155 ^a
hCG Günü				
	Folikül adet (10-16), ortalama±ss	0,62±0,81	0,56±0,81	0,520 ^a
	≥17 mm folikül sayısı, ortalama±ss	1,20±0,48	1,18±0,42	0,838 ^a
	Dominant folikül büyüklüğü, mm, ortalama±ss	18,5±1,6	19,0±1,6	0,009 ^{a*}
	Endometrial kalınlık, mm, ortalama±ss	9,2±2,5	8,4±2,2	0,009 ^{a*}
IUI günü, ortalama±ss		15,3±2,5	14,8±2,5	0,155 ^a
Eşinin yaşı, yıl, ortalama±ss		31±5,2	31±4,3	0,443 ^a
Sperm yıkama öncesi TPMC, milyon, ortalama±ss		163±100,7	106±93,9	<0,001 ^{a*}
Sperm yıkama sonrası TPMC, milyon, ortalama±ss		29±15,1	19±15,3	<0,001 ^{a*}

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E2: östradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, VKİ: Vücut kitle indeksi, TPMC: Total progresif motil sperm sayısı

*İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), ss: standart sapma

^aBağımsız örneklem t testi

^bMann-whitney u testi

^cFishers's exact testi

^dPearson ki-kare testi

CC-OS+IUI olgu grubunda klinik gebelik oluşan ve oluşmayanlar karşılaştırıldığında gravida, parite, yaşayan ortalamaları açısından istatistiksel düzeyde anlamlı fark bulunmuştur. Klinik gebelik oluşan grupta gravida ($p<0,001$), parite($p<0,001$),yaşayan ($p<0,001$) yüksek bulundu (Tablo 11). Primer infertilite oranı klinik gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu($p<0,001$) (Tablo 11). Dominant folikül büyüklüğü ortalaması klinik gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre daha düşük bulundu ($p=0,009$) (Tablo 11). Endometrial kalınlık değeri klinik gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre daha yüksek bulundu ($p=0,009$) (Tablo 11). Sperm yıkama öncesi TPMC (milyon) ,klinik gebelik oluşan ve oluşmayan grup karşılaştırıldığında klinik gebelik oluşan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 11). Aynı şekilde Sperm yıkama sonrası TPMC (milyon) klinik gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 11).

CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunda klinik gebeliği predikte eden faktörlerin tespit edilmesi için yapılan lojistik regresyon modeli Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunda klinik gebeliği predikte eden faktörlerin tespit edilmesi için yapılan lojistik regresyon modeli

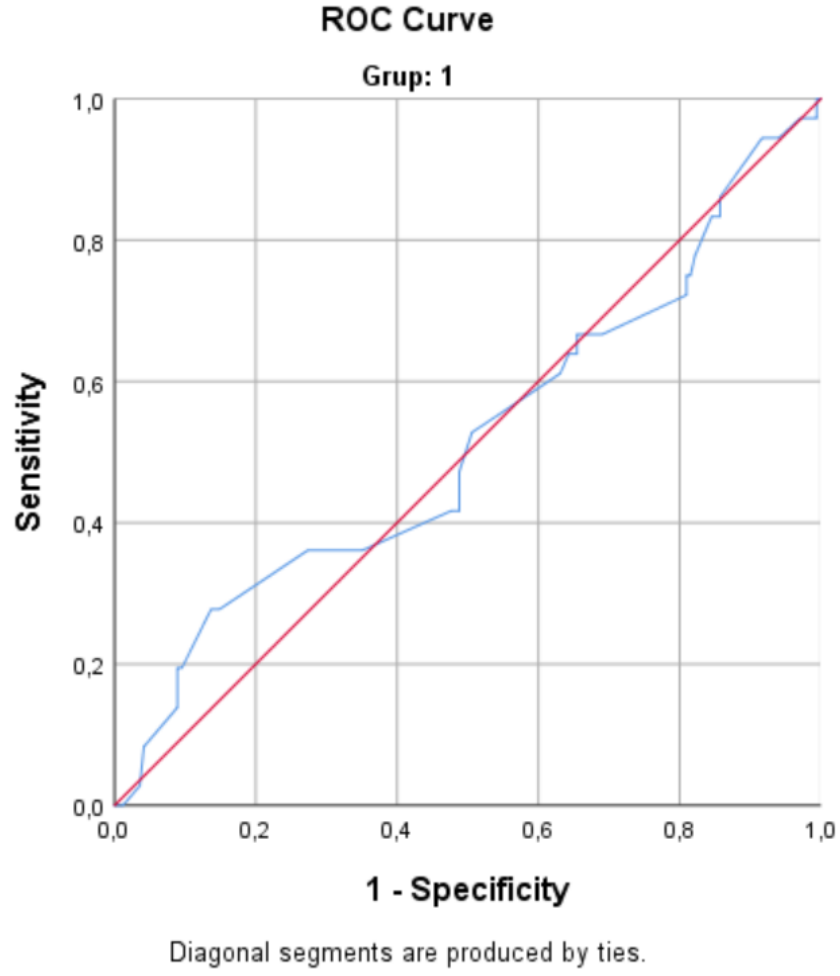
	Odds oranı (%95 Güven aralığı)	p-değeri ^a
Gravida	1,243 (0,736-2,001)	0,416
Parite	6,382 (3,064-13,295)	<0,001
İnfertilite tipi, sekonder	1,052 (0,267-4,143)	0,942
Dominant folikül büyüklüğü	0,744 (0,613-0,902)	0,003
Endometrial kalınlık	1,171 (1,040-1,320)	0,009
Sperm yıkama öncesi TPMC	1,004 (1,001-1,007)	0,017
Sperm yıkama sonrası TPMC	1,021 (1,001-1,043)	0,055

TPMC: Total progresif motil sperm sayısı

*İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

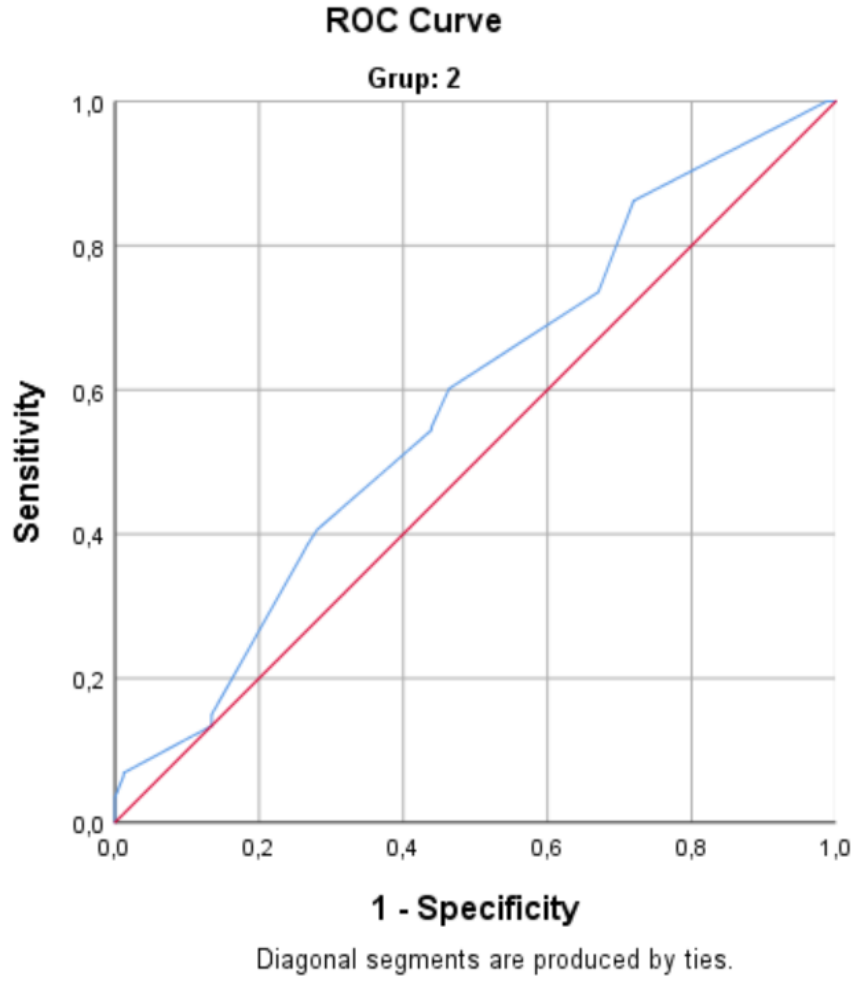
^aBinary lojistik regresyon modeli

CC-OS+IUI olgu grubunda paritesi olanlarda olmayanlara göre 6,382 kat klinik gebelik görülme ihtimali fazlaydı (Tablo 12). Endometrial kalınlık arttıkça klinik gebeliğin 1,171 kat artmakta olduğu, dominant folikül büyüklüğü arttıkça ise klinik gebelik oluşma ihtimalinin azalmakta olduğu görüldü (Tablo 12). Aynı şekilde Sperm yıkama öncesi TPMC arttıkça klinik gebelik ihtimalinin 1,004 kat arttığı görüldü (Tablo 12).



Şekil 3. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI olgu grubunda klinik gebelik açısından endometriyal kalınlığın ROC eğri analizi

Klinik gebeliği predikte eden endometriyal kalınlığın optimal kesim (cut-off) değeri 8.3mm olarak bulundu (Şekil 3). Bu değerın sensitivitesi (duyarlılık) %67, spesifitesi (özgüllüğü) %32 bulundu. (AUC: 0,515, $p = 0,009$)



Şekil 4. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI olgu grubunda klinik gebelik açısından dominant folikül büyüklüğünün ROC eğri analizi

CC-OS+IUI olgu grubunda klinik gebeliği predikte eden dominant folikül büyüklüğünün optimal kesim (cut-off) değeri 18 mm olarak bulundu (Şekil 4). Bu değer sensitivitesi (duyarlılık) %60, spesifitesi (özgüllüğü) %54 bulundu. (AUC: 0,583, $p = 0,009$)

G-OS+IUI uygulanan olgu grubunda klinik gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI uygulanan olgu grubunda klinik gebelik olanlarla olmayanların karşılaştırılması

		Klinik Gebelik		p-değeri
		Var n:36 N (Range)	Yok n:168 N (Range)	
Yaş, ortalama±ss / ortanca (aralık)		28±4,0 / 27 (21-35)	28±3,7 / 28 (19-35)	0,291 ^a
Evlilik süresi, yıl, ortanca (IQR)		3,0 (2,5-5,0)	3,5 (2,5-5,0)	0,587 ^b
İnfertilite süresi, yıl, ortanca (IQR)		2,0 (1,5-3,5)	2,5 (1,7-4,0)	0,294 ^b
BMI, kg/m ² , ortalama±ss		24,9±4,9	25,5±4,8	0,571 ^a
Gravida, ortalama±ss		0,31±0,52	0,33±0,73	0,829 ^a
Parite, ortalama±ss		0,11±0,32	0,10±0,30	0,860 ^a
Yaşayan, ortalama±ss		0,11±0,32	0,10±0,30	0,860 ^a
Abortus, ortalama±ss		0,17±0,38	0,20±0,49	0,733 ^a
D/C, n (%)		0 (0)	1 (0,6)	1,000 ^c
Ektopik gebelik, n (%)		1 (2,8)	5 (3,0)	1,000 ^c
Kruger, ortalama±ss		12,1±6,2	12,6±6,1	0,652 ^a
İnfertilite tipi, n (%)				
	Primer	26 (72,2)	131 (78,0)	0,457 ^d
	Sekonder	10 (27,8)	37 (22,0)	
Gonadotropin başlangıç dozu, IU, ortalama±ss		70±19,6	69±13,7	0,835 ^a
Toplam Gonadotropin dozu, IU, ortalama±ss		793±412,2	754±434,4	0,620 ^a
Tedavi siklus sayısı ortalama±ss		1,3±0,6	1,4±0,5	0,291 ^a
Bazal (3. gün) FSH, IU/L, ortalama±ss		6,7±1,9	6,9±1,6	0,521 ^a
Bazal (3. gün) LH, IU/L, ortalama±ss		5,7±3,6	5,7±3,8	0,948 ^a
Bazal (3. gün) E2 ng/L, ortalama±ss		45,4±16,9	47,9±21,2	0,500 ^a
TSH, µIU/mL, ortalama±ss		1,93±0,79	1,91±0,77	0,837 ^a
Dominant folikül görülen siklus günü, ortalama±ss		12,6±3,3	12,3±2,8	0,589 ^a
hCG Günü				
	Folikül adet (10-16), ortalama±ss	0,86±1,15	0,86±1,03	0,984 ^a
	≥17 mm folikül sayısı, ortalama±ss	1,19±0,47	1,13±0,41	0,372 ^a
	Dominant folikül büyüklüğü, ortalama±ss	17,9±1,2	18,1±1,3	0,448 ^a
	Endometrial kalınlık, mm, ortalama±ss	9,7±2,5	9,5±2,2	0,569 ^a
IUI günü, ortalama±ss		14,6±3,3	14,3±2,8	0,589 ^a
Eşinin yaşı, yıl, ortalama±ss		32±4,9	32±4,3	0,668 ^a
Sperm yıkama öncesi TPMC, milyon, ortalama±ss		134±100,2	109±91,7	0,135 ^a
Sperm yıkama sonrası TPMC, milyon, ortalama±ss		27±16,8	23±16,2	0,148 ^a

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinize edici hormon, E2: östradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon,

VKİ: Vücut kitle indeksi, TPMC: Total progresif motil sperm sayısı

*İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), ss: standart sapma

^aBağımsız örneklem t testi

^bMann-whitney u testi

^cFishers's exact testi

^dPearson ki-kare testi

G-OS+IUI olgu grubunda klinik gebelik oluşanlarla oluşmayanlar arasında demografik ve klinik özellikler bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunamadı (Tablo 13). Dominant folikül büyüklüğü ortalaması klinik gebelik görülenlerde $17,9 \pm 1,2$ mm iken klinik gebelik görülmeyenlerde $18,1 \pm 1,3$ mm idi (Tablo 13). Endometriyal kalınlık ise klinik gebelik görülenlerde $9,7 \pm 2,5$ mm iken görülmeyenlerde $9,5 \pm 2,2$ mm olarak bulundu (Tablo 13).

G-OS+IUI ve CC-OS+IUI uygulanan olgu gruplarında dominant folikül büyüklüğüne göre gebelik sonuçlarının dağılımı Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI ve CC-OS+IUI uygulanan olgu grupları arasında dominant folikül büyüklüğüne göre klinik gebelik sonuçlarının dağılımı

Dominant folikül büyüklüğü	Klinik Gebelik		p-değeri
	Evet n:118 n (%)	Hayır n:429 n (%)	
17-18mm	75 (63,6)	233 (54,3)	0,111 ^a
19-20 mm	31 (26,3)	157 (36,6)	
21 mm ve üzeri	12 (10,2)	39 (9,1)	

^aPearson ki-kare testi

*İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

Tüm olgular dominant folikül büyüklüğüne göre üç gruba ayrıldı. Gruplarımız 17-18 mm, 19-20 mm, 21 mm ve üzeri şeklindeydi. Bu üç grubun klinik gebelik görülenler ve görülmeyenler olmak üzere istatistiksel değerlendirilmesi yapıldı. 17-18 mm, 19-20 mm, 21mm ve üzeri dominant folikül büyüklüğü olan ve klinik gebelik görülen toplam 118 olgunun sırasıyla klinik gebelik sayıları 75, 31,12 olarak görüldü (Tablo 14). Dominant folikül büyüklüğü 17-18 mm, 19-20 mm,21 mm ve üzeri olanlarda klinik gebelik görülme yüzdeleri sırasıyla %63,6 , %26,3 ,% 10,2 idi (Tablo 14). Klinik gebeliğin en yüksek oranda görüldüğü dominant folikül büyüklüğü %63,6 oranla 17-18 mm idi (Tablo 14). Ancak bu üç dominant folikül büyüklüğü grupları karşılaştırıldığında klinik gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,111$) (Tablo 14).

CC-OS+IUI uygulanan olgular arasında dominant folikül büyüklüğüne göre klinik gebelik sonuçlarının dağılımı Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgular arasında dominant folikül büyüklüğüne göre klinik gebelik sonuçlarının dağılımı

Dominant folikül büyüklüğü	Klinik Gebelik		p-değeri
	Evet n:82 n (%)	Hayır n:261 n (%)	
17-18mm	46 (56,1)	119 (45,6)	0,200 ^a
19-20 mm	25 (30,5)	107 (41,0)	
21 mm ve üzeri	11 (13,4)	35 (13,4)	

^aPearson ki-kare testi

*İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

CC-OS+IUI olguları dominant folikül büyüklüğüne göre 3 grupta değerlendirildi. Gruplarımız 17-18 mm, 19-20 mm, 21 mm ve üzeri şeklindeydi. CC-OS+IUI yapılan olgu grubunda görülen klinik gebelik sayısı 82 idi (Tablo 15). 82 olgunun dominant folikül büyüklüğüne göre dağılımı ise 17-18 mm olanlar 46 adet, 19-20 mm olanlar 25 adet, 21mm ve üzeri olanlar 11 adetti (Tablo 15). Klinik gebeliğin en yüksek oranda görüldüğü dominant folikül büyüklüğü %56,1 oranla 17-18 mm olarak bulundu (Tablo 15). Sırasıyla 19-20 mm ,21mm ve üzeri olan grupların oranları %30,5 ve %13,4 idi (Tablo 15). Dominant folikül büyüklüğü grupları karşılaştırıldığında klinik gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,20) (Tablo 15).

G-OS+IUI uygulanan olgular arasında dominant folikül büyüklüğüne göre klinik gebelik sonuçlarının dağılımı Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI uygulanan olgular arasında dominant folikül büyüklüğüne göre klinik gebelik sonuçlarının dağılımı

Dominant folikül büyüklüğü	Klinik Gebelik		p-değeri
	Evet n:36 n (%)	Hayır n:168 n (%)	
17-18mm	29 (80,6)	114 (67,9)	0,279 ^a
19-20 mm	6 (16,7)	50 (29,8)	
21 mm ve üzeri	1 (2,8)	4 (2,4)	

^aPearson ki-kare testi

*İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

G-OS+IUI olguları dominant folikül büyüklüğüne göre 3 grupta değerlendirildi. G-OS+IUI yapılan olgularda 36 adet klinik gebelik elde edildi. Bunlardan 29 tanesinin dominant folikül büyüklüğü 17-18 mm, 6 tanesinin 19-20 mm

ve 1 tanesinin 21 mm ve üzeriydi (Tablo 16). Dominant folikül büyüklüğü 17-18 mm olan olguların klinik gebelik oranı %80,6 olarak bulundu ve diğerlerine göre daha yüksekti (Tablo 16). Dominant folikül büyüklüğü grupları karşılaştırıldığında klinik gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,279$) (Tablo 16).

G-OS+IUI ve CC-OS+IUI uygulanan olgu gruplarının endometrium kalınlığına göre gebelik sonuç dağılımları Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI ve CC-OS+IUI uygulanan olgu gruplarının endometrium kalınlığına göre klinik gebelik sonuç dağılımları

Endometriyal kalınlık	Klinik Gebelik		p-değeri
	Evet n:118 n (%)	Hayır n:429 n (%)	
≤8,3 mm	47 (39,8)	193 (45,0)	0,317 ^a
>8,3 mm	71 (60,2)	236 (55,0)	

^aPearson ki-kare testi

*İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$)

Tüm olgular endometriyal kalınlığa göre ≤8,3 mm ve >8,3 mm olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Endometriyal kalınlığı ≤8,3 mm olan ve klinik gebelik görülen hasta sayısı 47, endometriyal kalınlığı >8,3 mm olan ve klinik gebelik görülen hasta sayısı 71 idi (Tablo 17). Endometriyal kalınlığı ≤8,3 mm ve >8,3 mm olan olgu grupları karşılaştırıldığında klinik gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi ($p=0,317$) (Tablo 17).

CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunun endometrium kalınlığına göre gebelik sonuç dağılımları Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgu grubunun endometrium kalınlığına göre klinik gebelik sonuç dağılımları

Endometrial kalınlık	Klinik Gebelik		p-değeri
	Evet n:82 n (%)	Hayır n:261 n (%)	
≤8,3 mm	35 (42,7)	140 (53,6)	0,083 ^a
>8,3	47 (57,3)	121 (46,4)	

^aPearson ki-kare testi

*İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$)

CC-OS +IUI olgu grubu endometrial kalınlığa göre $\leq 8,3$ mm ve $> 8,3$ mm olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Endometrial kalınlığı $\leq 8,3$ mm olan ve klinik gebelik görülen hasta sayısı 35, $> 8,3$ mm olan ve klinik gebelik görülen hasta sayısı 47 idi (Tablo 18). Endometrial kalınlığı $\leq 8,3$ mm ve $> 8,3$ mm olan olgu grupları karşılaştırıldığında klinik gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi ($p=0,317$) (Tablo 17).

G-OS+IUI uygulanan olgu grubunun endometrium kalınlığına göre klinik gebelik sonuç dağılımları Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Açıklanamayan infertilite tanısı ile G-OS+IUI uygulanan olgu grubunun endometrium kalınlığına göre klinik gebelik sonuç dağılımları

Endometrial kalınlık	Klinik Gebelik		p-değeri
	Evet n:36 n (%)	Hayır n:168 n (%)	
$\leq 8,3$ mm	12 (33,3)	53 (31,5)	0,835 ^a
$> 8,3$ mm	24 (66,7)	115 (68,5)	

^aPearson ki-kare testi

*İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$)

G-OS+IUI olgu grubu endometrial kalınlığa göre $\leq 8,3$ mm ve $> 8,3$ mm olmak üzere iki grupta değerlendirildi. İki grup birbirleriyle karşılaştırıldığında klinik gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 19). Endometrial kalınlığı $\leq 8,3$ mm olan ve klinik gebelik görülen hasta sayısı 12, $> 8,3$ mm olan ve klinik gebelik görülen hasta sayısı 24 idi ($p=0,835$) (Tablo 19). Endometrial kalınlığı $\leq 8,3$ mm olan klinik gebelik görülen olguların oranı %33,3, $> 8,3$ mm olan klinik gebelik görülen olguların oranı %66,7 idi.

Endometrial kalınlığı 4 mm altında ve 15 mm üstünde ikişer olgu mevcuttu ve 4 mm altında ve 15 mm üstünde klinik gebelik görülmedi. Ektopik gebelik sayımız tüm olgu grubunda 7, CC-OS+IUI olgu grubunda 4, G-OS+IUI olgu grubunda 3 olarak görüldü, sırasıyla olgu gruplarındaki oranları %1,6, %1,5, %1,8 olarak bulundu. Biyokimyasal gebelik sayımız tüm olgu grubunda 24, CC-OS+IUI olgu grubunda 20, G-OS+IUI olgu grubunda 4 adet olarak görüldü, sırasıyla olgu gruplarındaki oranları %5,3, %7,1, %2,3 olarak bulundu. Ektopik ve biyokimyasal gebelik sayılarımızın istatistiksel olarak değerlendirmek için yeterli olmamasından dolayı dominant folikül büyüklüğü ve endometrial kalınlık açısından herhangi bir değerlendirme yapılamadı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda açıklanamayan infertilite tanısı almış CC-OS+IUI ve G-OS+IUI yapılan hastalarda dominant folikül büyüklüğü ve endometriyal kalınlığın gebelik sonuçları ile ilişkisini araştırmak için hCG günü dominant folikül büyüklüğü ve endometriyal kalınlık değerleri CC-OS+IUI olgu grubu, G-OS+IUI olgu grubu ve her iki olgu grubunun toplamı için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Cantineau ve ark.'nın subfertil tanılı hastalarda yaptıkları ve toplam 43 çalışmayı içeren bir Cochrane meta-analizi (2007) sonucunda gonadotropinlerle indüksiyonun, klomifen sitrata göre gebelik açısından daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (OR 1.8; 95% CI, 1.2-2.7) (98). Almeida ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada klomifen sitrat, gonadotropinler ve kombine klomifen sitrat/gonadotropin ile elde edilen gebelik oranları sırasıyla %13.0, %26.1 ve %28.6 olup, klinik gebelik oranlarında klomifen sitrat ve gonadotropin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (99). Bu çalışmanın aksine Diamond açıklanamayan infertilite tanılı hastalar ile yaptığı çalışmasında, CC-OS + IUI'nın klinik gebelik oranları ile ilişkili olduğunu ve G-OS'nin oral ajanlardan daha etkili bir ajan olmadığını göstermiştir (100). Biz de çalışmamızda CC-OS +IUI ve G-OS+IUI tedavileri arasında klinik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde etmedik. G-OS+IUI olgu grubundaki klinik gebelik oranımız %17,6 iken CC-OS+IUI olgu grubumuzun % 23,9'du.

Shalom ve arkadaşlarının 2014 yılında CC ve gonadotropinle stimüle edilen 615 siklusu içeren ve follikül büyüklüğünün gebelik oranları ile ilişkisini inceledikleri bir çalışmada; gonadotropin grubunda follikül büyüklüğü 15-17mm, 18-19mm ve >20 mm olan hastalarda sırasıyla gebelik oranları; %34,7, %34,7 ve %30,6 bulunmuştur (7). Klomifen sitrat grubunda follikül büyüklüğü 15-17mm, 18-19mm ve >20 mm olan hastalarda sırasıyla gebelik oranları; % 0, % 33 ve % 67 olarak bulunmuştur. CC ile stimüle edilen sikluslarda hCG uygulaması için ideal dominant folikül çapının 20 mm olması gerektiği sonucuna varılmıştır (7). Biz ise çalışmamızda ROC analizi sonucu CC-OS+IUI olgu grubumuzda hCG'nin dominant folikül boyutunun 18 mm'e ulaştığında yapılmasının gebelik açısından uygun olduğu sonucuna vardık. Ancak bu değerlerin sensitivitesi (duyarlılık) %60, spesifitesi (özgüllüğü) %54 olarak bulundu.

Palatnik ve arkadaşlarının klomifen sitrat ve letrozol ile 988 siklusu inceledikleri çalışmalarında dominant follikül büyüklüğünün gebelik sonuçları üzerine etkilerini araştırmışlardır (101). Bu çalışmada; follikül büyüklüğü < 20mm, 21-22mm, 23-24mm, 25-26mm, 27-28mm ve > 29 mm olan hastalarda sırasıyla gebelik oranları %11, %17, %26, %19, %20 ve %14 olarak bulunmuş ve bu ölçüm grupları arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Ayrıca letrozol ve klomifen sitrat arasında klinik gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (101).

Kolbe ve arkadaşlarının açıklanamayan infertilite tanısı olan ve 1676 siklusu içeren follikül büyüklüğünün gebelik başarısına etkisini inceledikleri çalışmada: en yüksek gebelik oranlarına; folliküllerin 21.1-22mm ve >22.1mm olduğu sikluslarda ulaşılmıştır. Gebelik oranları 21.22 mm'lik dominant follikül çapı saptandığında %16.4, >21 mm olduğunda ise %15.7 olarak bildirilmiştir (102).

Mohammad ve ark.'nın açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda gonadotropinle ovaryan stimülasyon yapılan 516 siklusu analiz ettiği çalışmada klinik gebelik oranları dominant folikül büyüklüğü 19-20 mm olanlarda diğer follikül boyutlarına göre daha yüksek çıkmıştır (103).

Silverberg ve arkadaşlarının gonadotropinle ovaryan stimülasyon ile yaptıkları çalışmada ise hCG günü dominant folikül büyüklüğü 16 mm olan hastalarla >16 mm olan hastalar karşılaştırılmış ve gebelik sonucu açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (104).

Farhi ve ark.'ı klomifen sitrat ile tedavi edilen polikistik over sendromlu hastalarda hCG gününde dominant folikül boyutu ile gebelik oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında en yüksek gebelik oranlarının 18-22 mm arasında olduğunu göstermişlerdir (105). Bizim çalışmamızda ise tüm olgu grubu, CC-OS+IUI grubu ve G-OS+IUI grubunda klinik gebelik oranları dominant folikül büyüklüğü 17-18 mm olanlarda daha fazla görüldü. Tüm olgu grubunda folikül çapı 17-18 mm olanlarda klinik gebelik oranı %63,6, CC-OS+IUI olgu grubunda %56,1, G-OS+IUI olgu grubunda ise %80,6 olarak bulundu. Bu 3 grupta dominant folikül boyutları ile klinik gebelik görülenlerle görülmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edemedik.

Litaratürde endometriyal kalınlık ile yapılan çalışmalar çok daha çeşitli infertilite gruplarında ve farklı tedavi protokolleriyle yapılmıştır.

Endometriyal kalınlık ise implantasyon açısından klinik gebelik için önem taşımaktadır.

Bressler ve ark. açıklanamayan infertilite tanılı üreme çağındaki hastaları klomifen ile tedavi ederek endometriyal kalınlıklarına göre optimal ($\geq 8\text{mm}$) ve suboptimal ($< 6\text{mm}$) olmak üzere 2 gruba ayırmışlardır. Klomifen tedavisinden sonra suboptimal endometrial kalınlığa sahip kadınlar, anormal ER ekspresyon paternleri, mimari değişiklikler ve artmış inflamasyon ortamında azalmış proliferasyon ve anjiyogenezi düşündüren değişmiş gen ve protein ekspresyonu sergilemiştir. Suboptimal endometriyal kalınlığı olanların tedavi sonuçlarının da daha başarısız olduğu çıkarımına varmışlardır (106). Bu alışma; çalışmamızda bulduğumuz CC-OS+IUI grubunda endometriyal kalınlık için olan optimal kesim noktamız 8,3 mm'yi destekler niteliktedir.

Quaas ve arkadaşlarının açıklanamayan infertilitede gonadotropin, klomifen veya letrozol ile ovaryan stimülasyon sonrası endometriyal kalınlık ile tedavi sonuçlarının ilişkisini incelemişlerdir. Canlı doğum sikluslarında hCG uygulamasının yapıldığı gündeki genel ortalama endometriyal kalınlık, olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (107). Aynı zamanda çalışmaları canlı doğum oranlarının gonadotropin tedavisi ile endometriyal kalınlığın 13 mm veya üzerinde olduğu sikluslar arasında en yüksek olduğunu göstermektedir. (107).

Weiss ve ark. tarafından yapılan 3846 olgunun dahil edildiği, IUI uygulanan hastaların preovulatar endometriyal kalınlıklarının değerlendirildiği sistematik derlemede, gebelik oluşan ve gebelik oluşmayan kadınlar arasında endometriyal kalınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır (108).

Kovacs ve arkadaşlarının IVF tedavisinde endometriyum üzerine yapmış oldukları çalışmada; endometriyum kalınlığının 7 mm'nin altında olduğu olgularda gebelik oranının anlamlı oranda düşük olduğu, endometrium kalınlığının 5 mm ve altında olduğu olgularda ise gebelik elde edilemediği gözlenmiştir (109).

Türkyılmaz ve ark gonadotropinlerle ovulasyon indksiyonu sonrası intrauterin inseminasyon yapılan açıklanamayan infertil çiftlerde, hCG günü

endometrial kalınlık ve paterninin tedavi başarısına etkisini araştırmışlardır (110). Endometriyal kalınlık; gebelik elde edilen grupta 9.8 ± 1.1 mm, gebelik elde edilemeyen grupta ise 9.6 ± 3.5 mm ölçölmüştür ve endometrial kalınlığın her iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği görölmüştür (110).

Kasius ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise IVF sikluslarında endometrial kalınlık 7 mm ve altında olan olgularda klinik gebelik olasılığının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir [%23.3'e karşılık 48.1%, OR 0.42 (95% CI 0.27-0.67)] (111). G-OS + IUI sikluslarında monofoliköler gelişim hedeflenmektedir. IVF sikluslarında ise multipl folliköler gelişim sağlayan gonadotropin dozları kullanılmaktadır. Bu nedenle IVF sikluslarında fizyolojik sınırlar dışında hormon düzeylerine ulaşılması ve bu hormonların endometriyum üzerindeki olumsuz etkileri gebelik sonuçlarını etkileyecektir. Sonuç olarak IVF sikluslarında gonadotropinle oluşturulan multifoliköler hiperstimölasyon protokollerinde, G-OS+ IUI sikluslarından daha farklı bulgular bildirilmektedir.

Liu ve arkadaşlarının G-OS+IUI olgularında endometriyal kalınlık ile gebelik sonuçlarını inceledikleri çalışma endometriyal kalınlığı 5 mm ve 20 mm arasında olan olguları içermektedir. Endometriyal kalınlığı 5.1 mm altında olan ve 15 mm üzerinde olan olgularda klinik gebelik görölmemiştir (112). Bizim çalışmamızda da endometriyal kalınlığı 4 mm altında ve 15 mm üstünde olan olgularda klinik gebelik saptanmamıştır.

Asante ve ark. yaptıkları bir çalışmada C-OS+IUI uyguladıkları 262 olguyu incelemiş ve olguları endometrial kalınlıklarına göre < 6mm, 6-9mm, > 9mm olarak 3 gruba ayırmışlardır. Bu gruplarda gebelik oranları sırasıyla %14,8 , %16,3 , %19 olarak saptanmıştır ve endometrial kalınlık ile gebelik oranları arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (113).

Dinelli ve ark. yaptıkları çalışmada ise klomifen sitrat ve gonadotropinlerle ovulasyon indöksiyonu yapılan 2019 siklusu incelemişlerdir (114). Endometrial kalınlığın gebelik elde etmede etkisi olduğunu ve en yüksek gebelik oranlarının endometrial kalınlığın 10-11 mm olduğunda elde edildiğini göstermişlerdir (114).

Ganguly ve arkadaşlarının CC-OS +IUI yapılan açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda gebeliği predikte eden faktörleri araştırdıkları prospektif çalışmalarında

endometriyal kalınlığı gebe kalanlarda daha fazla bulmuş olsalar bile, gebe kalmayanlarla istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edememişlerdir (115).

Anovulatuvar infertilite durumunda, Legro ve ark. letrozol grubuna (2.4 mm) kıyasla klomifen sitrat grubunda (3.4 mm) endometriyal kalınlıkta daha az bir artış elde etmişlerdir ve letrozol ile ovulasyon indüksiyonu yapılan kadınlarda klomifene göre daha fazla canlı doğum oranı görülmüştür (116).

Bordewijk ve arkadaşlarının normogonadotropik anovülasyonu olan hasta grubunda, endometriyum kalınlığının, CC başarısızlığı olan hastalarda CC tedavisine devam ya da gonadotropinle tedaviye geçiş için prediksyon açısından önemini araştırmışlardır. CC uygulanan grupta altı başarısız ovulasyon siklusu varlığında ve altıncı siklusta endometriyal kalınlığı ≤ 7 mm olan kadınlarda, canlı doğum elde etmek için gonadotropin ile ovülasyon stimülasyonuna geçilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Endometriyal kalınlığı > 7 mm olanlarda ise, canlı doğum oranları gonadotropinle tedavi edilenlere benzer olduğundan ekstra maliyet olmadan CC ile tedaviye devam etmelerini önermişlerdir (117).

Bizim çalışmamızda ise klinik gebelik oluşan 118 hastanın endometriyal kalınlığı yapılan ROC analizine göre $\leq 8,3$ mm ve $> 8,3$ mm şeklinde ayrıldı. Ancak bu değerlerin sensitivitesi (duyarlılık) %50, spesifitesi (özelliliği) %60 olarak bulundu. Bu iki grupta sırasıyla klinik gebelik oranları % 39,8 ve % 60,2 olarak bulundu. Çalışmamızın CC-OS+IUI olgu grubunda klinik gebelik görülen 82 olgunun endometriyal kalınlığı $\leq 8,3$ mm olanlarda oran % 42,7 iken $> 8,3$ mm olanlarda % 57,3 bulundu. G-OS+IUI grubumuzda klinik gebelik görülen 36 olgunun endometriyal kalınlığı $\leq 8,3$ mm olanlarda oran %33,3 iken $> 8,3$ mm olanlarda %66,7 olarak bulundu. CC-OS+IUI olgu grubumuzda ve tüm olgu grubumuzda endometriyal kalınlık değeri klinik gebelik görülenlerde görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Aynı değerlendirme GOS+IUI için geçerli değildi.

Total Progresif Motil Sperm Sayımı IUI'nin başarısını belirleyen önemli bir parametredir. Total motil sperm sayısı < 10 milyon olduğunda gebelik oranını anlamlı derecede düşürmektedir (118).

Anabel ve arkadaşlarının IUI sonuçlarını predikte eden faktörleri gösterdikleri bir gözden geçirme çalışmasında çoğu veri, toplam hareketli sperm sayısı > 5 milyon

ve yıkama sonrası hareketli sperm sayısı > 1 milyon olan erkekler için IUI başarısını destekler nitelikte bulunmuştur (119).

Rhemrev ve ark.'ı 'yıkama sonrası toplam progresif hareketli sperm hücresi sayısı, tüp bebek tedavisi sırasında toplam fertilizasyon başarısızlığının güvenilir bir göstergesidir' başlıklı yaptıkları çalışmada sperm yıkama sonrası < 1.1x10⁶ TPMC'nin kabul edilemez derecede yüksek bir total fertilizasyon başarısızlığı riski ile sonuçlandığını tespit etmişlerdir (120). Çalışmamızda sperm yıkama öncesi ve sonrası TPMC, tüm olgu grubunda ve CC-OS+IUI grubunda klinik gebelik görülen ve görülmeyen grubun karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. [tüm olgu grubunda sırasıyla; 154±101,1 milyon, 107±92,9 milyon, 28±15,6 milyon, 21±15,7 milyon (p<0,001)],[CC-OS+IUI grubunda sırasıyla; 163±100,7 milyon, 106±93,9 milyon, 29±15,1 milyon, 19±15,3 milyon (p<0,001)].

6. SONUÇ

Açıklanamayan infertilite vakalarının çoğu, muhtemelen, her biri kendi başına fertilitiyi önemli ölçüde azaltmayan ancak bir araya geldiklerinde fertilitiyi olumsuz etkileyebilecek birden fazla faktörün varlığından kaynaklanmakta olduğu düşünülmektedir.

Açıklanamayan infertilite olgularında CC-OS+IUI tedavisi sonuçları açısından dominant folikül büyüklüğünün optimal kesim (cut-off) değeri 18 mm olarak bulundu. Bu değerın sensitivitesi (duyarlılık) %60, spesifitesi (özgüllüğü) %54 idi (AUC: 0,583, $p = 0,009$).

Tüm olgu grubunda da dominant folikül büyüklüğünün optimal kesim (cut-off) değeri 18 mm olarak bulundu. Bu değerın sensitivitesi (duyarlılık) %50, spesifitesi (özgüllüğü) %60 idi (AUC: 0,566, $p = 0,029$).

G-OS+IUI tedavi sonuçları açısından ise dominant folikül büyüklüğünün herhangi bir kesim noktasında klinik gebeliği öngörebilir olmadığı gösterildi. Ayrıca dominant folikül boyutları tüm olgu grubu, CC-OS+IUI ve G-OS+IUI grubunda 17-18mm, 19-20 mm, 21 mm ve üzeri şeklinde gruplara ayrıldığında; gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (sırasıyla; $p=0,111$, $p=0,200$, $p=0,279$).

Aynı olgu gruplarında bakılan endometriyal kalınlık için CC-OS+IUI tedavisi sonuçları açısından optimal kesim (cut-off) değeri 8,3mm olarak bulundu Bu değerın sensitivitesi (duyarlılık) %67, spesifitesi (özgüllüğü) %32 idi (AUC: 0,515, $p = 0,009$).

Tüm olgu grubunda da endometriyal kalınlık için optimal kesim (cut-off) değeri 8,3mm olarak saptandı. Bu değerın sensitivitesi (duyarlılık) %60, spesifitesi (özgüllüğü) %45 bulundu (AUC: 0,548, $p = 0,049$).

Yine G-OS+IUI grubunda endometriyal kalınlık için herhangi bir kesim noktasında klinik gebeliği öngörebilir olmadığı gösterildi.

Klinik gebelik sonuçları değerlendirildiğinde; açıklanamayan infertilite tanısı ile CC-OS+IUI uygulanan olgularda hCG günü dominant folikül büyüklüğü ve endometriyal kalınlığın tedavi başarısını etkileyebilecek bir parametre olduğu, G-OS+IUI tedavisi için aynı değerlendirmenin geçerli olmadığı sonucuna varıldı. Ancak

bu tedavilerde dominant folikül büyüklüğü doğal seyrine bırakılmayıp tarafımızca belirlenmesinden dolayı herhangi bir üst sınır büyüklüğü konusu tartışmalıdır.

Açıklanamayan infertilite tanısı alan olgularda klinik gebelik elde etme açısından endometriyal kalınlık ve hCG günü dominant follikül büyüklüğünün CC-OS+IUI ve G-OS+IUI sikluslarındaki tedavi başarı üzerindeki rolünü belirlemek için geniş popülasyonları içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(6):591-602.
2. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 2005; Lippincott Williams & Wilkins.
3. Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, Nachtigall RD, Sadetsky N, Cedars MI, et al. Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: data from a prospective fertility cohort in the United States. *Fertil Steril*. 2011;95(1):79-84.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 100(2):341-8.
5. Leanza V, Coco L, Grasso F, Leanza G, Zarbo G, Palumbo M. Ovulation induction with clomiphene citrate for infertile couple. *Minerva ginecologica*. 2014;66(3):309-12.
6. Taylor HS, Pal L, Sell E. *Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility*: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
7. Shalom-Paz E, Marzal A, Wiser A, Hyman J, Tulandi T. Does optimal follicular size in IUI cycles vary between clomiphene citrate and gonadotrophins treatments? *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2014;30(2):107-10.
8. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *Jama*. 2021;326(1):65-76.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99(1):63.
10. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1983;39(1):5-21.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014;101(3):633-634.
12. Aksoy A, Yilmaz DV. Assessment of male infertility. *International Journal of Emerging Trends in Health Sciences*. 2019;3(1):9-21.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(6):e44-e50.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e18-25.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017;107(1):52-58.
16. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstetrics and gynecology*. 2019;133(6):e377-e84.
17. Makar RS, Toth TL. The evaluation of infertility. *American journal of clinical pathology*. 2002;117 Suppl:S95-103.
18. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(4):455-9.
19. Strissel P, Oppelt P, Cupisti S, Stiegler E, Beckmann M, Strick R. Assessment of pituitary and steroid hormones and members of the TGF- β superfamily for ovarian function in patients with congenital uterus and vaginal aplasia (MRKH Syndrome). *Hormone and metabolic research*. 2009;41(05):408-13.

20. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g1752.
21. Sezgin H, Hocaoglu Ç. Infertilitenin Psikiyatrik Yönü/Psychiatric Aspects of Infertility. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar*. 2014;6(2):165.
22. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. *American family physician*. 2015;91(5):308-14.
23. Topçu HO, Evliyaoğlu Ö, Şahin Y. Temel infertilite araştırmaları nasıl olmalıdır. *Derleme TJRMS*. 2017;1:104-11.
24. Filicori M, Butler JP, Crowley WF, Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *The Journal of clinical investigation*. 1984;73(6):1638-47.
25. McCarthy JJ, Jr., Rockette HE. Prediction of ovulation with basal body temperature. *The Journal of reproductive medicine*. 1986;31:742-7.
26. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1264-72.
27. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9-e17.
28. Kojima R, Nakagawa K, Nakashima A, Horikawa T, Ohgi S, Saito H. Elevated basal FSH levels, if it is under 15 IU/L, will not reflect poor ART outcomes. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2008;25(2-3):73-7.
29. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human reproduction update*. 2006;12(6):685-718.
30. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc. 2000-.
31. Demir M. Over rezerv tayininde en iyi belirteç: anti-müllerien hormon (AMH). *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2013;11(2):79-85.
32. Yeniçeri H, Ürünsak İF, Sucu M, Çetin C, Özsürmeli M, Khatib G. Anti-müllerien hormonunun in vitro fertilizasyon hastalarında over rezervini belirlemedeki rolü. *Cukurova Medical Journal*. 2017;42(1):19-26.
33. Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. *Reproductive biomedicine online*. 2015;31(4):486-96.
34. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger F, Mather J, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(4):1401-5.
35. Ferté-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. L'évaluation de la réserve ovarienne [Evaluation of the ovarian reserve]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Dec;39(8 Suppl 2):S27-33.
36. Parry JP, Koch CA. Ovarian Reserve Testing. 2019 Nov 2. In: Feingold KR, Anawalt B, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-.
37. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. 2006;86(4):807-18.
38. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Endocrinology: exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. 1994;9(9):1607-11.
39. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2012;13(3):196-203.

40. Maheshwari A, Gibreel A, Bhattacharya S, Johnson NP. Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy. *Reproductive biomedicine online*. 2009;18(5):717-34.
41. Yıldırım M. Histerosalpingografi ve İnfertilite. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 1991;1(1):2-13.
42. Duraker R, Demir b, Dilbaz B, Akkurt Ö, Koçak M, Taşcı Y, et al. Tubal faktör tanısında histerosalpingografi sonuçlarının laparoskopi sonuçları ile karşılaştırılması. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*. 2011;8(1):40-3.
43. Şendağ F, Akman L, Bilgin O, Öztekin K. Postmenopozal Uterin Kanama Veya Endometrial Kalınlaşması Olan Kadınlarda Histeroskopik Değerlendirme. *Ege Journal of Medicine*. 2007;4:144-7.
44. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Salemi M, Calogero AE. High levels of lipid peroxidation in semen of diabetic patients. *Andrologia*. 2012;44 Suppl 1:565-70.
45. Kliesch S. ["Practical spermogram"-semen analysis according to WHO recommendations]. *Der Urologe Ausg A*. 2021;60(5):647-56.
46. Cunningham J. Infertility: A primer for primary care providers. *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2017;30(9):19-25.
47. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *The New England journal of medicine*. 2009;360(6):606-14.
48. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2010;25(2):544-51.
49. Gadalla MA, Norman RJ, Tay CT, Hiam DS, Melder A, Pundir J, et al. Medical and Surgical Treatment of Reproductive Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Systematic Reviews. *International journal of fertility & sterility*. 2020;13(4):257-70.
50. Mikhael S, Punjala-Patel A, Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. *Biomedicines*. 2019;7(1).
51. Groff, AA, Covington, SN, Halverson, LR, et 01. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005; 83: 1734
52. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6):659-67.
53. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2010;53(2):429-38.
54. Dun EC, Nezhat CH. Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012;39(4):551-66.
55. Honoré GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril*. 1999;71(5):785-95.
56. Hur C, Rehmer J, Flyckt R, Falcone T. Uterine Factor Infertility: A Clinical Review. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2019;62(2):257-70.
57. Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(4):696-709.
58. Demiroğlu A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive biomedicine online*. 2004;8(5):590-4.
59. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril*. 1982;37(5):593-610.

60. Chrétien FC. Involvement of the glycoproteic meshwork of cervical mucus in the mechanism of sperm orientation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(5):449-61.
61. Eggert-Kruse W, Reimann-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B. Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertil Steril*. 1995;63(3):612-24.
62. Luciano AA, Peluso J, Koch EI, Maier D, Kuslis S, Davison E. Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstetrics and gynecology*. 1990;75(3 Pt 1):412-6.
63. Dohle G, Weidner W, Jungwirth A, Colpi G, Papp G, Pomerol J, et al. *EAU Infertilite Kilavuzu*. İstanbul; 1992.
64. Leaver RB. Male infertility: an overview of causes and treatment options. *British journal of nursing* (Mark Allen Publishing). 2016;25(18):S35-s40.
65. Sengupta P, Dutta S, Karkada IR, Chinni SV. *Endocrinopathies and Male Infertility*. 2021;12(1).
66. Sharma A, Minhas S, Dhillo WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(2):e442-e59.
67. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*. 2018;62:2-10.
68. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril*. 1982;37(2):175-82.
69. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reproductive biomedicine online*. 2019;39(4):633-40.
70. Stewart JD, Pasternak MC, Pereira N, Rosenwaks Z. Contemporary Management of Unexplained Infertility. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2019;62(2):282-92.
71. Mutlu MF, Baştu E, Öktem M. Açıklanamayan infertiliteye güncel bakış. *Gazi Medical Journal*. 2013;24(1).
72. Adıgüzel FI, Adıgüzel C, Seyfettinoğlu S, Ürünsak İF. Açıklanamayan infertilite etiyolojisinde olası risk faktörü olarak herediter trombofilinin yeri. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2015;11(4):162-6.
73. Özgür K, ALKILIÇ A, Tuncay Y, Berker B. Açıklanamayan infertilitede yönetim. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23(3):506-18.
74. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1985;291(6510):1693-7.
75. Barbieri RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(5):1168-73.
76. van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, van Geloven N, Eijkemans MJC, Bensdorp AJ, et al. Natural conception rates in couples with unexplained or mild male subfertility scheduled for fertility treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2018;33(5):919-23.
77. Abdallah KS, Hunt S, Abdullah SA, Mol BWJ, Youssef MA. How and Why to Define Unexplained Infertility? *Seminars in reproductive medicine*. 2020;38(1):55-60.
78. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998;70(2):207-13.
79. Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Mansour R, et al. The ICMART glossary on ART terminology. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2006;21(8):1968-70.

80. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113(2):305-22.
81. Özkavukçu S, Aras D. IUI ve IVF İçin Sperm Hazırlama Yöntemleri. 2017.
82. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril*. 1999;71(4):684-9.
83. Huang S, Wang R, Li R, Wang H, Qiao J, Mol BWJ. Ovarian stimulation in infertile women treated with the use of intrauterine insemination: a cohort study from China. *Fertil Steril*. 2018;109(5):872-8.
84. Fisch B, Margara RA, Winston RM, Hillier SG. Cellular basis of luteal steroidogenesis in the human ovary. *The Journal of endocrinology*. 1989;122(1):303-11.
85. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010;2010(1):Cd000057.
86. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10119):441-50.
87. Barbieri R. Female infertility. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*. London: Elsevier; 2019.
88. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2000;15(8):1856-64.
89. Chong AP, Rafael RW, Forte CC. Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 1986;46(4):599-603.
90. Serhal PF, Katz M, Little V, Woronowski H. Unexplained infertility--the value of Pergonal superovulation combined with intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 1988;49(4):602-6.
91. Quaas A, Dokras A. Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2008;1(2):69-76.
92. Liu A, Zheng C, Lang J, Chen W. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014;40(5):1205-16.
93. Thurston L, Abbara A, Dhillon WS. Investigation and management of subfertility. 2019;72(9):579-87.
94. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012;55(2):376-86.
95. Coskun B, Dilbaz B, Karadag B, Coskun B, Tohma YA, Dur R, et al. The role of anti-Mullerian hormone in predicting the response to clomiphene citrate in unexplained infertility. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2018;57(5):713-7.
96. Nandi A, Bhide P, Hooper R, Gudi A, Shah A, Khan K, et al. Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1329-35.e2.
97. Bensdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PM, Koks CA, Oosterhuis GJ, Hoek A, et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:g7771.
98. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(2):Cd005356.

99. Almeida JP, Pinelo S, Serra H, Barbosa A, Felgueira E, Pires I, et al. [Controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: an actual therapy?]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2011;33(11):341-7.
100. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *The New England journal of medicine*. 2015;373(13):1230-40.
101. Palatnik A, Strawn E, Szabo A, Robb P. What is the optimal follicular size before triggering ovulation in intrauterine insemination cycles with clomiphene citrate or letrozole? An analysis of 988 cycles. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1089-94.e1-3.
102. Hancock KL, Pereira N, Christos PJ, Petrini AC, Hughes J, Chung PH, et al. Optimal lead follicle size for human chorionic gonadotropin trigger in clomiphene citrate and intrauterine insemination cycles: an analysis of 1,676 treatment cycles. *Fertil Steril*. 2021;115(4):984-90.
103. Maher MA, Abdelaziz A, Shehata YA. Effect of follicular diameter at the time of ovulation triggering on pregnancy outcomes during intrauterine insemination. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2017;139(2):174-9.
104. Silverberg KM, Olive DL, Burns WN, Johnson JV, Groff TR, Schenken RS. Follicular size at the time of human chorionic gonadotropin administration predicts ovulation outcome in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Fertil Steril*. 1991;56(2):296-300.
105. Farhi J, Orvieto R, Gavish O, Homburg R. The association between follicular size on human chorionic gonadotropin day and pregnancy rate in clomiphene citrate treated polycystic ovary syndrome patients. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2010;26(7):546-8.
106. Hawkins Bressler L, Fritz MA, Wu SP. Poor Endometrial Proliferation After Clomiphene is Associated With Altered Estrogen Action. 2021;106(9):2547-65.
107. Quaas AM, Gavrizi SZ, Peck JD, Diamond MP, Legro RS, Robinson RD, et al. Endometrial thickness after ovarian stimulation with gonadotropin, clomiphene, or letrozole for unexplained infertility, and association with treatment outcomes. *Fertil Steril*. 2021;115(1):213-20.
108. Weiss NS, van Vliet MN, Limpens J, Hompes PGA, Lambalk CB, Mochtar MH, et al. Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2017;32(5):1009-18.
109. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2003;18(11):2337-41.
110. Erol Türkyılmaz Ş, Türkyılmaz G, Api M. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon yapılan açıklanmayan infertil çiftlerde hcg günü endometrial kalınlık ve paterninin tedavi başarısına etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2018.
111. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20(4):530-41.
112. Liu Y, Ye XY, Chan C. The association between endometrial thickness and pregnancy outcome in gonadotropin-stimulated intrauterine insemination cycles. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2019;17(1):14.
113. Asante A, Coddington CC, Schenck L, Stewart EA. Thin endometrial stripe does not affect likelihood of achieving pregnancy in clomiphene citrate/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1610-4.e1.
114. Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(4):994-1000.

115. Ganguly I, Singh A. Pregnancy Predictors after Intrauterine Insemination in Cases of Unexplained Infertility: A Prospective Study. 2016;2016:5817823.
116. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. 2014;371(2):119-29.
117. Bordewijk EM, Weiss NS, Nahuis MJ, Kwee J, Lambeek AF, van Unnik GA, et al. Gonadotrophins or clomiphene citrate in women with normogonadotropic anovulation and CC failure: does the endometrium matter? *Human reproduction (Oxford, England)*. 2020;35(6):1319-24.
118. Ok EK, Doğan OE, 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. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2013;14(3):142-5.
119. Starosta A, Gordon CE, Hornstein MD. Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. *Fertility research and practice*. 2020;6(1):23.
120. Rhemrev JP, Lens JW, McDonnell J, Schoemaker J, Vermeiden JP. The postwash total progressively motile sperm cell count is a reliable predictor of total fertilization failure during in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2001;76(5):884-91.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Gözde BAŞPINAR DOĞRU

Doğum Yeri:

Doğum Tarihi:

Uyruğu: T.C

Medeni Durumu: Evli

Adres:

Telefon/ E-posta:

Yabancı Dili: İngilizce

II- Eğitimi

2022-(Devam ediyor) Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sağlık Yönetimi Tezsiz Yüksek Lisans Programı

2013-2015 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2009-2013 Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

2008-Deniz Harp Okulu

2004-2008 Kütahya Fen Lisesi

1996-2004 Kütahya Azot İlköğretim Okulu

III - Mesleki Deneyimi

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisi - 2015

Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi - 2017

IV- Bilimsel İlgi Alanları

Genital Estetik Cerrahisi, İnfertilite

V- Sertifikalar:

Gebelikte Maternal Hastalıklar (2018-EZH)

Fetal Ekokardiyografi Sempozyumu (2019-EZH)

Geleneksel Ankara Jinekolojik Laparoskopi Kursu(2019-EZH)

Laparoskopi/Histereskopi Eğitim toplantısı (2022-EZH)

Neonatal Resüsitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası (2021-EZH)

Kadın Sağlığı ve Özel Enfeksiyonlarda Tedavi ve Sonrası (Genital Estetik)
(2022-EZH)

VI- Bilimsel Etkinlikleri

Laparoskopik Cerrahi Kursu (6 Mayıs 2018, EZH)

7.Geleneksel Ankara Jinekolojik Laparokopi Kursu(2019)

Fetal Kalp Kursu(2020-FTS Akademi Online)

Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı hizmet içi eğitimi(2021-EZH)



9. EKLER

EK 1. CC-OS+IUI HASTA TAKİP FORMU

‘CC-OS+IUI Tedavisinde hCG Uygulaması İçin İdeal Dominant Follikül Boyutu ve Endometriyal Kalınlığın belirlenmesi’ çalışması hasta takip formu:

Hasta barkodu

Tel No:

Hastanın:

Yaş	
BMI	
Gebelik Öyküsü	G P A D/C EXU
Ek Hastalık	
Kullandığı İlaç	
Operasyon	
Sigara	
HSG	
Spermiyogram	
Eşinin yaşı	
İnfertilite tipi	Primer / Sekonder
İnfertilite nedeni	
SAT	
Adet Düzeni	
Uygulanan Tedavi	
Siklus Sayısı	
Bazal Hormon Profili	FSH: LH: TSH: PRL: E2:
Klomifen Sitrat Dozu	
Follikül Gelişimi oldu mu?	
h-CG uygulanacağı gün	Siklusun kaçınıcı günü: E2: Follikül adet:
Fetal kardiyak aktivite gösteren GS sayısı	
Ektopik gebelik ile sonuçlanan iui sayısı	
Kimyasal gebelik ile sonuçlanan iui sayısı	

EK 2. G-OS+IUI HASTA TAKİP FORMU

‘G-OS+IUI Tedavisinde hCG Uygulaması İçin İdeal Dominant Follikül Boyutu ve Endometrial Kalınlığın belirlenmesi’ çalışması hasta takip formu:

Hasta barkodu

Tel No:

Hastanın:

Yaş	
BMI	
Gebelik Öyküsü	G P A D/C EXU
Ek Hastalık	
Kullandığı İlaç	
Operasyon	
Sigara	
HSG	
Spermiyogram	
Eşinin yaşı	
İnfertilite tipi	Primer / Sekonder
İnfertilite nedeni	
SAT	
Adet Düzeni	
Uygulanan Tedavi	
Siklus Sayısı	
Bazal Hormon Profili	FSH: LH: TSH: PRL: E2:
Gonadotropin Başlangıç dozu	
Toplam gonadotropin dozu	
Follikül Gelişimi	Var Yok
Endometrial Kalınlık	
Dominant folikül gelişim günü	
hCG uygulanma günü	Siklusun kaçınıcı günü: E2: Follikül adet:
Biyokimyasal gebelik	
Ektopik gebelik	
Çoğul gebelik	
Fetal kardiyak aktivite gösteren klinik gebelik	

EK 3. SUAM TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu

KARAR TARİHİ : 16.03.2022

KARAR NO : 04

KARAR

27. Asistan Dr. Gözde BAŞPINAR DOĞRU'nun Prof. Dr. Berna DİLBAZ danışmanlığında yapacağı "Açıklanamayan infertilite tanısı ile klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılarak, ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda, hCG uygulama günü endometrial kalınlığın ve dominant follikül boyutunun gebelik sonuçlarını öngörmedeki rolü " konulu tez çalışmasının etik kurul onayı sonrası kabulüne,

Karar verilmiştir.

EK 4. SUAM TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Karar Tarihi: 31.03.2022

Karar No: 2022/38

31.03.2022 tarihinde Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU başkanlığında Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun sağladığı link (birlikte.titck.gov.tr) vasıtasıyla isteyenlerin online katılımı ile toplantı yeter sayısı sağlanarak toplandı.

Toplantıda Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Berna DİLBAZ ve Tez Öğrencisi Asistan Dr. Gözde BAŞPINAR DOĞRU tarafından başvurusu yapılan “**Açıklanamayan infertilite tanısı ile klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılarak, ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda, hCG uygulama günü endometrial kalınlığın ve dominant follikül boyutunun gebelik sonuçlarını öngörmedeki rolü**” klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, **retrospektif olarak planlandığı belirlenen tez çalışmasının** başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve söz konusunu klinik araştırma başvuru dosyasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açıklanamayan infertilite tanısı ile klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılarak, ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda, hCG uygulama günü endometrial kalınlığın ve dominant follikül boyutunun gebelik sonuçlarını öngörmadaki rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastanesi E.A.H Klinik Uygulamalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	YENİ ETLİK CADDESİ NO:55 KEÇİÖREN/ANKARA 06010
	TELEFON	0.312.5674000/4725
	FAKS	0312.3220184
	E-POSTA	etikkurul.ezh@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Berna DİLBAZ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Tez Öğrencisi Gözde BAŞPINAR DOĞRU		
	DESTEKLEYİCİ	Yoktur		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Yoktur		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açıklanamayan infertilite tanısı ile klomifen sitrat ve gonodotropin kullanılarak, ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda, hCG uygulama günü endometrijal kalınlığın ve dominant follikül boyutunun gebelik sonuçlarını öngörmedeki rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		01	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	Bulunmamaktadır.		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐ Bulunmamaktadır.
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ YOK
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
DİĞER:	☒	1. Çözme Üstü, 2. Klinik Araştırmalar Başvuru Formu 3. Görev Dağılımı 4. Hasta Takip Formu 5. Etik Kurul Başvurusuna Dönükçe 6. Klinik/ Kurum Anonim Olması 7. Dünya Tıp Birliği Etik Etik Bilgilendirme Araştırmacılar Tarafından Okunulmuş Dür Tashihname, 8. İyi Klinik Uygulamalar Kurumunun Araştırmacılar Tarafından Okunulmuş Dür Tashihname, 9. Araştırma Bilgilendirme Formu, 10. Araştırma Başka Etik Kurula Başvurusunun Bulunmadığına Dür Beyan, 11. Özgünlük Formları

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/38	Tarih: 31.03.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, retrospektif olarak planlandığı belirlenen tez çalışmasının başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve söz konusunu klinik araştırma başvuru dosyasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açıklanamayan infertilite tanısı ile klomifen sitrat ve gonadotropin kullanılarak, ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda, hCG uygulama günü endometrial kalınlığın ve dominant follikül boyutunun gebelik sonuçlarını öngörmedeki rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlgili		Katılım *	İmza
Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU (Başkan)	Embriyoloji/ Kadın Hast. ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. İstemi Han ÇELİK (Başkan Yardımcısı)	Neonatoloji	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Salim ERKAYA	Kadın Hast. ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Ali Turhan ÇAĞLAR	Kadın Hast. ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Şevki ÇELEN (Bildirimler Sorumlu Üye)	Kadın Hast. ve Doğum	SBÜ Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Özlem EVLİYOĞLU BOZKURT	Kadın Hast. ve Doğum	Özel Muayenchane	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	
Prof. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ	Farmakoloji/ Kadın Hast. ve Doğum	Özel Güven Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	
Prof. Dr. Özlem UZUNLAR	Kadın Hast. ve Doğum	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Asiye Çiğdem ŞİMŞEK	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ayşen Sumru KAVURT	Neonatoloji	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Öğr. Gör. Dr. Pelin TÜRKKAN	Fizyoloji	Gazi Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	
Avukat/ Dr. Emine Neval YILMAZ	Avukat/ Genel Cerrahi Uzmanı	Ankara Barosu/ Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Oğuz YALIM	Sivil Üye	Yüksek Ziraat Mühendisi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	

*:Toplantıda Bulunma