

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMAHASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
Klinik Şefi
Op. Dr. Mehmet ULUDOĞAN



**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ OLAN HASTALARDA KLOMİFEN SİTRAT,
KLOMİFEN SİTRAT + FSH VE FSH’NİN İNTRAUTERİN İNSEMİNASYONDA
KULLANIMININ GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr Reyhan Ayaz

İSTANBUL-2011

ÖNSÖZ

Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki ihtisasım boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, klinik şefimiz ve tez hocam Sayın Op. Dr. Mehmet ULUDOĞAN' a,

Ayrıca, klinik şeflerimiz Sayın Op. Dr. Sadiye EREN, Op. Dr. Vedat DAYICIOĞLU, Prof. Dr. Ateş KARATEKE, Doç. Dr. Aktuğ ERTEKİN ' e,

Tez danışmanım ve çalışmalarım sırasında yardımını esirgemeyen Sayın Op. Dr. Selçuk AYAS' a,

Tüm başasistan ve uzmanlarıma, ihtisas eğitimimde beraber çalışmış olduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve uyum içinde çalıştığımıza inandığım asistan arkadaşlarıma,

Hastanemizin tüm ebe, hemşire ve personeline

Aileme,

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Dr. Reyhan AYAZ

İstanbul 2011

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	4-6
GENEL BİLGİLER.....	7-26
MATERYAL METOD	27-30
BULGULAR	29-35
TARTIŞMA.....	36-41
SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR.....	42-47

GİRİŞ

İnfertilite bireylerin korunmasız ilişkiye rağmen bir yıl süresince gebe kalamaması olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite fertil dönemdeki toplumun %10-15'ini etkileyen bir problem olarak karşımıza çıkmakta ve son yıllarda infertil hastaların tedavisinde yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle daha çok infertil çiftin sağlıklı bebeğe sahip olabilmesi sağlanmıştır.

Ovulasyon indüksiyonu ile birlikte intrauterin inseminasyon fertilite sorunu olan hastalarda tedavi yöntemleri arasında tedavinin temelini oluşturur (1).Yaklaşık 200 yıldır intrauterin inseminasyon infertil çiftlerin tedavisinde kullanılmaktadır. 1950'lerden bu yana ovulasyon indüksiyonunda birçok ajan kullanımı ile infertil çiftlerin problemleri için sunulabilecek çözümleri artırılmıştır. Yeni protokoller ve daha iyi izlem teknikleri, daha etkin ve başarılı infertilite yaklaşımları ile sonuçlanmıştır.

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar infertil çiftlerde başarıyı hangi yönde etkilediği konusunda henüz kesin bilgi elde edilememiş ve tartışmalı konular arasında yer almaktadır. Bu ajanların birbirleriyle karşılaştırılıp yine tedavide kombine kullanılmasının tekli kullanımına karşı üstünlüğünün belirlenmesi tedavi açısından önemlidir.

Klomifen tedavide ilk kullanılan ajanlardan bir tanesidir. Klomifenin ilk kullanılmasının sebebi; maliyet açısından uygun ve oluşabilecek komplikasyonlar daha tolere edilebilir olduğundan hasta takibi daha kolay yapılabilmesindendir(2,3).

Son 2 dekattır kullanılan saf üriner Folikül Stimulan Hormon (FSH) ise tedavide kullanılan bir diğer farmakolojik ajan olup klomifene göre birtakım üstünlüklerinin yanısıra dezavantajları da mevcuttur. Tedavinin yüksek maliyeti, sık enjeksiyon yapılması,ultrason ve serum hormon düzeyi bakılması gerekliliği gonadotropinlere alternatif olacak tedavi protokolleri arayışını gündeme getirmiştir (4).

Aynı siklusta klomifen ile gonadotropinler birlikte kullanılarak maliyet düşürülmesini sağlayacak protokoller uygulanmıştır. Yapılan yüksek gebelik oranları verilmekle birlikte hasta sayılarındaki azlık, klomifen sitrat veya gonadotropinlerle karşılaştırma olmaması ve sonuçların siklus bazında bildirilmemesi çalışmalarla ilgili birtakım soru işaretleri oluşturmaktadır. Çalışmalarda değişik başarı oranları tespit edilmiştir.(5,6,7,8,9,10,11)

Bizim çalışmamız ovulasyon indüksiyonu için açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda klomifen sitrat, klomifen sitrat ve saf riner FSH'nın kombine kullanımı, tek başına saf riner FSH kullanımının gebelik sonuçlarına etkilerinin prospektif olarak karşılaştırılmasını içermektedir.



GENEL BİLGİLER

Çiftlerin korunmamalarına rağmen bir yıllık süre içerisinde canlı çocuk sahibi olamamalarına infertilite denilir. İnfertilite problemi olmayan bir çiftin ovulatuvar siklus başına hamile kalabilme şansı (fekundabilite) %25'dir. Sağlıklı çiftlerin kontrasepsiyon kullanmadan %57'si ilk 3 ayda, %72'si 6 ay içinde, %85'i 1 yılda, %93'ü 2 yılın sonunda spontan gebe kalır. İnfertilite çiftlerin % 10-15'ini ilgilendiren bir sorundur. Daha önce hiç gebelik olmamışsa primer infertilite, daha önce canlı doğumla sonuçlansın veya sonuçlanmasın en az bir gebelik olmuşsa sekonder infertilite olarak sınıflandırılabilir. Evlilik yaşının ilerlemesi, geç çocuk sahibi olma isteği, kontrasepsiyon kullanımının artışı, toplumda kadınların rolünün değişmesi, çevresel ve sosyo ekonomik faktörler fertilitenin azalmasını etkileyen nedenlerdir.(12)

Günümüzde medikal öneri, değerlendirme ve tedavi için infertil çiftler daha şanslı hale gelmiş, bu yönde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Tedavide amaç öncelikle infertilitenin sebebini bulmak ve bunu düzeltmek olmalıdır. ayrıca amaç sadece gebelik elde etmek değil gebeliğin elde edilmesine kadar geçen zamanı kısaltmaktır. Tedavi süresince infertil çiftlere emosyonel destek sağlanmalı, gerek çocuk sahibi olamamaktan, gerekse tedaviden kaynaklanan anksiyeteleri giderilmelidir. her aşamada çiftin bilgilendirilmesi sağlanmalıdır.

İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

Anamnez:

-Yaş: ileri yaştaki kadınlarda over rezervi, overin gonadotropinlere verdiği cevap ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir ve aneuploidi oranı artar. Fekundabilite 31 yaşından sonra azalmaktadır. Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (13).

-İnfertilitenin süresi: 3 yıldan daha fazla süren infertilite spontan gebelik oluşumunda major bir faktördür. Bu hastalarda üreme sisteminde organik bir problem ya da germ hücrelerinde fonksiyonel bir sorun olabilir.

-İnfertilitenin primer ya da sekonder olup olmadığı ve önceki gebeliklere yönelik anamnezin alınması: Daha önce termde gebeliği olanlarda genital organların intrauterin gelişim için yeterli olabileceğini gösterebilir. Düşük, postpartum ve postoperatif komplikasyonlar kadın fertilitasını engelleyebilir.

-Menstürel hikaye : Hipotalamus, hipofiz, overler ve endometrium aksının düzeni hakkında bilgi verir.

- Sistemik hastalık varlığının ve özellikle galaktore, hirsutismus gibi şikayetlerin sorgulanması

-Toksik madde kullanımını sorgulanması: Her iki bireyinde sigara içmesi fertilitayı olumsuz etkilemektedir (14).

-Geçirilmiş enfeksiyon veya operasyon araştırılması: Operasyon sonrası oluşabilecek adhezyonlardan enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpaze oluşturan Asherman sendromu gibi problemlere yol açan durumlar tedavi ve sonuçlarını etkileyebilir.

-Daha önce infertilite tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı, uygulandı ise kullanılan ilaçlar, bunlara alınan cevap ve sonuçlarının sorgulanması: Tedavi şeklinin belirlenmesinde yardımcıdır.

Fizik muayene:

-Tiroid muayenesi, galaktorenin ve hirsutismusun tespit edilmesi endokrin problemleri açığa çıkarılmasına yardımcı olabilir.

Jinekolojik muayene:

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

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

-Pap smear alınması,

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

Ultrasonografi:

-Uterus boyutu, kontür ve pozisyonu; myometrimun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi; endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı; overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus

dönemine göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı hakkında bilgi verir.

Laboratuvar incelemeleri:

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

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

-Hematolojik testler: Kan grubu ve tam kan sayımı

Endometrial biyopsi: Luteal faz yetmezliği düşünülen olgularda kullanılır. Çoğu kez siklusun 21.ci günü progesteron bakılarakta tespit edilebilmektedir.

Histerosalpingografi:

-Konjenital anomaliler, intrakaviter yer kaplayan lezyonlar, sineşiler, tubal pasaj değerlendirmesinde kullanılır.

Laparoskopi ve histeroskopi :

- Histerosalpingografide veya ultrasonografide saptanan tubada, overde veya uterusda patolojik anatomik yapıların değerlendirilmesi, tubal geçirgenliğin kontrolü ve gerekirse patolojinin düzeltilmesi için yapılmaktadır.

İnfertilite tedavisinde tedavi şeklinin belirlenmesi ve başarı şansının önceden belirlenebilmesi için gamet hücrelerinin elde edildiği over ve testis kapasitelerinin tedavi öncesi belirlenmesi gereklidir.

Over rezervinin değerlendirilmesi:

Adet kanamasının 2. ya da 3. gününde alınan bazal değerler kullanılmaktadır.

-FSH: Over cevabı azaldıkça FSH nın kan düzeyi artar. FSH nın 10'un üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel ovülasyon indüksiyonu ve YÜT uygulamalarında overin verdiği cevap azalmaktadır.

-E2: Yüksek östrojen değerleri over rezervinin kısıtlı olduğu yönünde uyarıcıdır. Ayrıca, kontrollü over stimülasyonunda insan korionik gonadotropini (hCG) günü E2 değerinin 800 pg/ml'nin altında olması da zayıf cevap olarak adlandırılmaktadır.

-İnhibin-B: 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, iptal riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

-Klomifen sitrat challenge testi: Siklusun 5 -9. günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. ve 10. günlerinde FSH ölçülür. Bu ölçümlerde laboratuvar sınırlarını aşan bir FSH değeri bulunmuşsa test pozitif olarak değerlendirilir. Bu sınır genellikle 10- 12 mIU/mL dir (13,15).

-GnRH analogu stimülasyon testi (GAST): İkinci ya da 3. günü verilen GnRH analoguna cevaben E2'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (13).

-Ultrasonografik ölçümler: Antral folikül sayısı ile kadın yaşı, indüksiyon için kullanılan toplam ilaç miktarı, hCG günü toplam E2 değeri, elde edilen toplam ve metafaz II oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Antral folikül sayısına göre yapılan derecelendirme tedavi şeması ve ilaç dozları belirlemede yardımcıdır (13,16).

Buna göre:

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

Grade II overlerde 4-6 AF bulunur. KOH'a cevap yetersizdir.

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

Grade IV overler PCO ya da PCO benzeri olup, bunlarda foliküler atrezi ya da OHSS riski yüksektir.

Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi folikül ve oosit sayısını tahmin etmede belirleyici olabilir (16).

-Önceki tedavilere verilen cevap

Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi:

Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi:

Erkek hastaların değerlendirilmesi primer olarak infertilite kliniklerindeki ekibin bir bireyi olması gereken ürologlar tarafından yapılmalıdır. Toplumda infertilitenin 1/3 ünde altta yatan neden erkek faktörüken diğer 1/3'lük kısmında ise erkek ve kadın faktörü birliktedir. Erkek infertilitesi araştırılırken anamnezde infertilite öyküsü, seksüel öykü, çocukluk ve gelişim, medikal öykü, cerrahi öykü, geçirilmiş enfeksiyonlar ve travmalar, gonadotoksinler, aile öyküsü ve sistemlerin incelenmesi dikkatle yapılmalıdır. Öykü ve fizik muayeneye ek olarak semen analizi etiyoloji ve yeterlilik konusunda bilgi verir. Başlangıçtaki laboratuvar inceleme (kan grubu, Hbs Ag, Anti-HIV, Anti-HCV, total testosteron; gerekli görüldüğünde FSH, LH, prolaktin, periferik karyotip, Y kromozomu mikrodelesyonu, kistik fibrozis delesyonu) ve diğer invaziv girişimleri içerir. Semen örneği 2- 3 günlük abstinens süresi sonunda tercihen mastürbasyon yöntemi ile alınır. İlk sperm örneği normal sınırlarda ise test tekrarlanmaz; aksi takdirde 6- 12 hafta sonra ikinci bir örnek alınmalıdır (13). Spermiyogramlar Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) referans değerlerine ve Kruger kriterlerine göre değerlendirildi.

Semen değerlendirmesinde WHO' nün önerdiği referans değerler şunlardır (13,17):

- hacim: 2 ml veya daha fazla
- pH: 7,2 ya da daha fazlası
- sperm konsantrasyonu: 20 milyon spermatozoa/ml ya da daha fazla
- total sperm sayısı: 40 milyon spermatozoa/ejakülat veya daha fazlası
- hareketlilik: ejakülasyondan sonra 60 dakika içinde %50 veya daha fazlası hareketli (grade a+b) veya %25 veya daha fazlası ilerleyici hareketliliğe sahip(grade a) ise normal
- morfoloji: %30'tan fazlası normal morfolojide
- vitalite: %75 veya daha fazlası canlı
- lökosit sayısı: 1x10⁶'dan daha az
- immunubead testi: motil spermatozoaların %50'den azı immuntaneciklere bağlı
- MAR testi: motil spermatozoaların %50'den azında partiküller yapışık.

Kruger kriterlerine göre spermilerin morfolojik incelenmesinde >%14 ün üstü normal kabul edilir. Normal morfoloji %4'ün altında ise İVF ile her oosit başına fertilizasyon oranı %7.6 iken, %14 den büyük olanlarda oran %63.9'a yükselmektedir.(18)

Bu referans değerlerinden farkları tanımlamak için kullanılan terminoloji herhangi bir nedensel ilişkiyi belirlemez:

- normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat

- oligozoospermi: Referans deęerlerden dūřuk sperm konsantrasyonu
- asthenozoospermi: Hareketlilik için referans deęerden daha dūřuk deęer
- teratozoospermi: Morfoloji için referans deęerden daha dūřuk deęer
- oligoasthenoteratozoospermi: Her ũ değişkende olan bozukluğa işaret eder
- azoospermi: Ejakũlatta hiç spermatozoa olmaması
- aspermi: Hiç ejakũlat elde edilememesi(17,18)

İNFERTİLİTE SEBEPLERİ

İnsan ũreme sũreci karmaşık olup sağlıklı bir gebeliğin gelişmesi için:

- Sperm ovulasyon dŕneminde servikte depolanmalı, fallop tũplerine ilerlemeli, oositi dŕlleme kapasitesine sahip olmalıdır.
- Dũzenli ve siklik matur oosit ovulasyonu gerçekleşmelidir.
- Serviks spermi yakalamalı, filtre etmeli, olgunlaştırmalı, uterus ve tũplere serbest bırakmalıdır.
- Fallop tũpleri ovumu yakalamalı; sperm ve embriyonun taşınımını sağlamalıdır.
- Uterusun embriyo implantasyonu için reseptivitesi olmalı, normal bũyũme ve gelişme için kapasitesinin yeterli olması gerekmektedir.

Değerlendirme aşamasında tũm bu faktŕrler gŕzŕnũne alınarak gebeliğe engel olan faktŕr ayırteilmeye çalışılmalıdır.

İnfertilitenin belli başlı sebepleri:

- ovulatuar bozukluk %15
- tubal ve peritoneal patoloji %30-40
- erkek faktŕrũ %30-40
- uterin patoloji oldukça az oranda izlenmektedir.

Ovulatuar faktŕr

Gebeliğe engel olacak şekilde anovulasyon veya oligoanovulasyon olabilir. Oosit için dŕllenme sũresi 12- 24 saat iken spermin kadın genital sistemde fertilite etkisini 3-5 gũn koruyabilmektedir. Ovulasyonun varlığı ve zamanı değişik yŕntemlerle belirlenebilir fakat hiçbir test ovulasyonu kesin olarak gerçekleştiğini sŕyleyemez.

Bu amaçla yapılan testler

- menstruel hikaye
- bazal vücut sıcaklığı ölçümü
- serum progesteron konsantrasyonu ölçümü
- endometrial biyopsi
- transvajinal ultrasonografi ile ovulasyon takibi

Menstruel öykü- Ovulatuar kadınlarda adetler düzenli, miktar ve süre açısından sabit ve tipik olarak premenstruel ve menstruel semptomlar mevcuttur.

Bazal vücut ısısı(BBT)- Bu test progesteronun termojenik etkisinin esasına dayanmaktadır. Ovulasyondan bir gün önce veya ovulasyon günü BBT en düşük seviyesine gelmekte, progesteron düzeyi $>5\text{ng/dl}$ nin üstüne çıktığı, siklus ortası LH artışından 1-5 gün sonra ve ovulasyondan 4 gün sonraki döneme kadar BBT de artış izlenmektedir. Fertilitenin en yüksek olduğu dönem siklus ortası BBT artışından önceki 7 günlük dönemdir. İlişki zamanlaması, ısı artışının olduğu en erken dönemden en geç döneme kadar günaşırı ilişki şeklinde olmalıdır. BBT takibi noninvazif, kolay ve masrafsız olması diğer yöntemlere göre avantajlarıdır.

Serum progesteron ölçümü- Progesteron konsantrasyonları LH yükseliş günü hafifçe artarak 1-2 ng/ml olur. 3ng/ml üzerindeki değerler ovulasyon olduğunun göstergesidir. Progesteron ölçümü için en ideal zamanın belirlenmesi siklus uzunluğuna göre ayarlanmalıdır. Serum progesteron ölçümü için en uygun zaman, progesteronun en yüksek değerlerine ulaştığı, menstruasyondan bir hafta öncesidir. Progesteronun miktarı ve süresi korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini, dolayısıyla luteal fonksiyonun kalitesini gösterir. Ovulasyondan sonraki 5- 9. günler arasında alınan üç ölçümün toplamının 30 ng /ml olması ya da tek bir ölçümün 10 ng/ ml olması luteal faz eksikliğinin olmadığını göstergesidir (19).

Üriner LH sekresyonu– LH tırmanışı, 48- 50 saat süren kısa süreli bir olaydır. Testin sabah saatlerinde yapılması önerilir.Çünkü LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve ancak birkaç saat sonra idrarda tespit edilebilir. Genellikle ovulasyon idrar LH artımından 14-26 saat sonra ve her zaman 48 saat içinde olmaktadır. En fertil dönem LH tırmanışının (surge) olduğu gün ya da bir sonraki gündür. LH tırmanışından sonraki gün, planlanmış ilişki ve inseminasyon için en uygun gündür(20,21,22).

Endometrial biopsi- Korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini ve end-organ yanıtını değerlendiren bir testtir. Progesteronun, endometrium üzerinde yaptığı değişiklikler gözlenerek ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği izlenir. Anovulatuar kadınlarda endometrium hep proliferatif hatta hiperplazik tiptedir. Endometrial biopsi diğer tanı yöntemlerinden daha fazla bilgi sağlamaz, ancak endometrial hiperplaziyi ya da kronik endometriti ya da luteal faz

eksikliğini tanımak açısından faydalıdır. İnfertil kadınlarda, luteal faz eksikliğinin görülme prevalansı %5- 10 civarında olup, bu oran tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda daha yüksektir. GnRH pulse frekansını ve kısa hipofizer cevabı bozan ekstresek veya intresek birçok faktör, luteal faz defektine neden olabilir (Örn: endokrinopatiler, östrojen klirensinin azalması, SHBG seviyeleri, vs.). Histolojik tarih ve örnekleme tarihleri arasındaki fark <2 gün ise, corpus luteum fonksiyonları normaldir. Histolojik tarih ve örnekleme tarihleri arasında >2 gün fark varsa luteal faz yetmezliğinden bahsedilebilir. Örnekleme, premenstruel dönemde yapılmalıdır(23,24). Luteal faz yetmezliği en az iki örnekleme ile teyid edilmelidir, çünkü normal ovule olan kadınlarda da sporadik olarak luteal faz defekti gerçekleşebilir.

Tv USG (transvajinal ultrasonografi) – Ovumun atılmasından önceki ve sonraki olayların değerlendirilmesine dayanır. Gelişiminin son dönemlerinde preovulatuvar folikül günde 2 mm (1-3mm/gün) büyür. Ovulasyondan sonra folikül küçülür, kenarları belirsizleşir, internal eko dansitesi ve cul-de-sac'daki sıvı dansitesi artar(25,26). Özellikle eksojen gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu yapılan vakalarda, Tv USG takip için vazgeçilmezdir.

Servikal faktör

Servikal mukus vajina ve ejakulattan spermleri yakalayıp, seminal proteinleri ayırır, normal morfolojideki spermleri filtre eder(27). Östrojen düzeyi arttıkça mukusun miktarı ve akışkanlığı artarak sperm geçişi sağlanır. Sims-Hühner testi olarak bilinen postkoital test infertilitede servikal faktörü belirlemek için kullanılır. Beklenen ovulasyondan hemen önce, ilişkiden 12 saat sonra yapılır. Birçok alanda motil sperm izlenmesi testin normal olduğunu gösterir(28).

Uterin faktör

İnfertilitenin değerlendirilmesinde tek fonksiyonel bozukluk kronik endometrittir. Endometriyumun reseptivitesini etkilemektedir.

Uterin anormallikler konjenital malformasyonlar, leiomyomlar, intrauterin adezyonlar, endometrial poliplerdir. Bunları değerlendirmenin dört yolu mevcut olup bunlar:

- * Histerosalpingografi(HSG)
- * Sonohisterografi,
- * TvUSG

* Histereskopidir.

Konjenital uterin malformasyonlar- Gelişimsel uterin anomaliler gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkili fakat gebe kalabilme potansiyelini etkilememektedir. Septat uterus infertil ve fertil hastalarda eşit sıklıkta (%1) fakat tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha sıktır(%3-5) (29). Tüm konjenital uterin anormallikler arasında septat uterus en sık olup reproduktif probleme yol açan anomalidir. Yetersiz septat kan akımı, düşük implantasyon etkinliği ve servikal yetersizlik üreme fizyolojisini etkileyen mekanizmalar olarak düşünülmektedir(30).

Leiomyomlar- Tüplerin intertsiyel kısmını tutan kornual tıkanma, ovum ve sperm transportu ve embriyo implantasyonuna engel olan bozulmuş uterin kontraktilite ve fokal endometrial ülserasyona neden olan bölgesel azalma sonucu fertilitate olumsuz etkilenmektedir. Gebelik ve implantasyon submukoz myomlarda düşükken, intramural ve subseroz olanlar fertilitateyi etkilememektedir (32).

Asherman sendromu-En sık görülen semptomlar menstruel bozukluklar ve infertilitedir. Genellikle endometriyuma olan travma sonrasında endometriyumun damarlanma ve fonksiyon kaybı sonucu gelişir (33).Oluşan adezyonların ayrıştırılması için en ideal yöntem histereskopik adezyolizistir. Postoperatif dönemde adezyonun tekrar oluşumunu engellemek için rahim içi araç veya balon kateter yerleştirilip eksojen östrojen kullanılarak endometrial epitelizeasyon hızlandırılabilir (34,35). Tedavi sonrasında %70-90 sikluslar normale dönerken infertil vakaların %25-70'i fertil hale gelmektedir(33).

Endometrial polip-infertil hastalarda %3-5 oranında izlenmekte olup tedavinin etkinliği henüz net değildir (36).

Tubal faktör

İnfertil çiftlerin %30-35'inde neden tubal ve peritoneal patolojilerdir (37). Altta yatan sebep genellikle pelvik enflamatuar hastalık olup tek PİD atağından sonra %10-12, iki atak sonrasında %23-35, ve üç epizot ardından %54-75'lere yükselmektedir. Enfeksiyon haricinde endometriozis, geçirilmiş cerrahi travma, inflammatuar barsak hastalıkları diğer etkenler arasındadır. Tanıda HSG ve laparaskopi kullanılır. Laparaskopiyle distal tubal oklüzyonu olan hastalarda adezyolizis ile %50 gebelik sağlanırken, hafif distal tıkanıklıkta %80, orta derecede %30, ağır distal tıkanıklığı olanda ise başarı %15 oranında gebelik elde edilerek sağlanır (38).HSG'de tıkanıklık izleniyorsa %60 oranında tüplerin açık olma ihtimali vardır.

Açıklanamayan infertilite

Açıklanamayan infertilite normal semen analizi, ovulasyonun objektif kanıtları, normal uterin kavite ve bilateral tubal açıklık olduğunda konulan bir tanı olup infertil popülasyonun %10-30' unu oluşturmaktadır. Bu hastalarda siklus fekunditesi yaklaşık %2-4 arası değişmekte olup tedavide hedef aylık gebe kalabilme oranlarını normal fertil çiftlerin oranlarına yani %20-25'lere yükseltmektir (39).

REPRODÜKTİF FİZYOLOJİ

Ovulatuvar siklus beyin, adenohipofiz ve overleri ilgilendiren kompleks ve hassas ayarlanan nöroendokrin sistem tarafından yönetilir ve karmaşık feedback sistemleri ile regüle edilir. GnRH nöronları nöroeffektör hücreler gibi davranarak GnRH'ı pulsatil bir paternde portal-pituiter sistemin perivasküler aralığına salarlar. GnRH burdan pituiter gonadotropin üretimini regüle eden anterior pituiter gonadotrop hücrelerine ulaşır. Bunun yansısı ovaryen hadiselerin kompleks regülasyonunda otokrin ve parakrin mekanizmalarında rol oynadığı açığa çıkmıştır. Bu regülatuar mekanizmalarda rol oynayan elemanlar opioid sistemi, serotonerjik yollar, GnRH, FSH, LH, aktivin, inhibin, prolaktin, seks steroidleri ve birçok büyümeyi uyan, diferansiyatör ve inhibitör peptidlerdir.

Fetal hayatta ortalama 7 milyon oosit olup doğumda 1 milyona pubertada 400000'e düşmekte ve sadece 475 tanesi reproduktif hayatta ovule olmaktadır. Ovulasyondan 3 ay önce 300 adet folikül büyüme ve gelişme sürecine katılır. Foliküllerin bu ilk hazırlık ve aktivasyon evresi ve granüloza hücrelerinin erken replikasyonu, gonadotropinlerden bağımsız gerçekleşebilir.(40). Primordial foliküller gonadotropinlere yanıt verme kapasitesine sahip olan antral foliküle gelişiminin 10 hafta kadar bir zaman gerekmektedir. Gonadotropine bağımlı hale gelen foliküller toplam siklusa girenlerin yalnızca %10'u kadardır. Geriye kalan 30 folikülün fizyolojik koşullar ve optimal FSH LH stimülasyonu şartlarında birkaç tanesi daha ileri büyüme ve gelişme için seçilirler. Genellikle bir tanesi dominant folikül haline gelir. Baskın östrojenik intrafoliküler ortam büyüme ve gelişmeye izin verirken, intrafoliküler androjenik baskınlık foliküler dejenerasyona ve atreziye yol açar.

Foliküller gonadotropin sensitif safhaya girdiklerinde uygun gonadotropin varlığı ve stimülasyonunun sağlanması açısından spesifik sıklıkta ve amplitütde GnRH'in pulsatil salınımının gerektiği bilinmektedir. FSH reseptörü granüloza hücrelerinde olup FSH reseptörünü artmasını indükler. Teka hücrelerinde LH reseptörü bulunmakta teka hücrelerinin gelişimini ve androjen üretimini stimüle etmektedir. Bir grup folikülün dejenerasyondan kurtulması FSH düzeyinin daha önceden belirlenmiş olan eşik seviyesine ulaşmasına bağlıdır. Geç lüteal ve erken foliküler fazdaki fizyolojik FSH yükselmesi, gonadotropin bağımlı hale gelmiş ve granüloza hücrelerinde yeteri kadar intakt FSH reseptörü bulunan ortalama 30 folikülden bir veya daha fazlasının kurtarılması için yeterlidir. Daha yüksek FSH düzeyleri, daha çok sayıda folikülü dejenerasyondan kurtaracak, büyüme ve gelişmelerini sağlayacaktır. Dominant folikülün köken alacağı foliküler grubun kurtarılmasında perimenstruel FSH düzeyi yüksekliği hayati öneme sahiptir.

Gonadotropinlerin seçiciliği altında belirli foliküllerde FSH etkisinin artırılması, güçlendirilmesi veya azalmasına neden olan lokal regülatuar mekanizmalar yatar. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1(İGF-1) bu ajanlardan biridir. Granüloza hücrelerinde aromatisasyon işleminde androjenler azaltılmaktadır. FSH tarafından gerçekleştirilen bu olaya İGF-1 de katkıda bulunmakta, lokal aktivin(küçük foliküllerde androjen sentezinde inhibisyon yapar) üretiminin stimüle edilmesi ile indirekt, daha sonra granuloza hücrelerinde aromatisasyonun stimülasyonu ile LH'nın indüklediği lokal androjenlerin östrojenlere metabolize edilmesi ile direkt olarak gerçekleşir.

Seçme işlemi erken foliküler fazda genelde siklusun ilk 7 gününde gerçekleşir. Siklusun bu döneminde serum düzeylerini eşik değerin üstüne çıkaran dozda FSH verilmesi direkt veya indirekt olarak östrojenik ortamı artırır ve atreziyi önler. Yüksek LH veya LH içerikli preparatların verilmesi intrafoliküler androjeniteyi artırıp ve atreziye yol açabilir.

Seçildikten sonra dominant folikül artmış FSH sensitivitesine bağlı olarak diğer foliküllerden daha hızlı büyür. Östrojen ve inhibin sentezleyerek gonadotropin sekresyonunu düzenler. Bu regülasyonla kendi matürasyonunu sağlarken aynı gelişim grubundaki diğer foliküllerin daha fazla gelişimini inhibe eder.(41)

Preantral foliküldeki oositin mayotik prosesinin devami mayotik inhibe edici sistem tarafından bloke edilir. Bu dönemde oosit kromozomları mayozun profaz evresinde durdurulmuştur. Bu inhibe edici sistem cumulus oophorus ve periferel granüloza hücrelerinden orjin almaktadır ve sinyaller interselüler gap junctionlar tarafından iletilmektedir. Gap junctionların kapanması ovum üzerindeki inhibe edici etkiyi kaldırır. Mayotik inhibe edici sistemin preovulatar artan LH tarafından direkt ya da indirekt

nötralizasyonu şartıyla ilk mayotik bölünme tamamlanır ve ilk polar cisim atılır. bu dönemde ovum oldukça hassastır ve eğer ki 48-72 saat içinde bir spermatzoon tarafından fertilize olmazsa 2. mayoz bölünme gerçekleşmez. Bu şekilde ovulasyonda uygun zamanda matür bir yumurtanın atılımı gerçekleşmiş olur. Fertilizasyon ve embriyo gelişiminin oluşabilmesi için oositin bu şekilde zaman açısından uygun matürasyonu temel unsurdur. Yüksek bazal LH seviyelerinin neden olduğu mayozun prematür reaktivasyonu karyotipik anomalilere ve embriyo ve fetusun ölümüne neden olabilir. Yüksek LH seviyeleri ovulasyon sırasında fizyolojik olarak yaşlı oosit üretimine neden olmakta ve azalmış fertilizasyon yeteneğine sahip olan fertilize olsa bile düşük implantasyon, implantasyon olsa bile yaşam oranları azalmış erken abort ile sonuçlanabilir.

Anovulatuvar hastalıkların sınıflandırılması

Anaovulasyon sebeplerine yönelik genel değerlendirme yaptıktan sonra Dünya Sağlık Örgütü'nün belirli tanı kriterlerine göre sınıflandırılır (42). Buna göre:

Grup 1 : hipotalamopituiter yetersizlik. Stres, kilo kaybı, egzersiz, Kallman sendromu, izole gonadotropin defektini içeren hipotalamik amenoreyi kapsar. FSH ve E2 değerleri düşük, prolaktini normaldir.

Grup 2 : hipotalamopituiter hastalık. Hiperandrojenizm olsun veya olmasın amenore veya oligomenoresi olan klasik olarak polikistik overleri ve prolaktin konsantrasyonlarına sahiptirler.

Grup 3 : Ovarian yetmezlik. Amenore ve yüksek FSH konsantrasyonu olan kadınları içerir.

Grup 4: Konjenital veya akkiz genital yol bozuklukları Endometriumun mevcut olduğu ancak estrogen verilmesi ile çekilme kanaması sağlanamayan amenoreik kadınlar bu gruba girerler.

Grup 5: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar Bu grupta hipofiz lezyonu olan ve hiperprolaktinemisi mevcut amenoreik veya anovulatuvar kadınlar yer almaktadır

Grup 6: Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar

Grup 7: Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar

MEDİKAL OVULASYON İNDÜKSİYONU

Estrojen antagonistleri veya antiöstrojenler dietilstilbesterol ile yapısal yakınlık gösteren nonsteroidal bileşiklerdir. Bunların arasında ovulasyon indüksiyonu amacı ile kullanılan ajan klomifen sitrat, tamoksifen ve siklofenildir.

KLOMİFEN SİTRAT

Klomifen sitrat ilk 1956 da sentezlenip klinik olarak 1960 yılında kullanılmaya başlanmıştır. İlk deneyimlerin sonuçlarında anovulatuvar kadınların %80'inde ovulasyon, bu hastaların yarısında gebelik sağlanmıştır(43).

Klomifen sitratın farmakolojisi

Klomifen nonsteroidal trifeniletilen yapısında olup östrojenik ve antiöstrojenik etkileri bulunan bir ilaçtır. Klomifen östrojenik etkisini yalnızca vücutta düşük miktarda östrojen varlığında gösterip saf olarak antiöstrojenik etkilidir. Klomifen başlıca karaciğerde metabolize olup dışkı ile atılır. %85'i 1 haftada temizlenip geride kalan kısmı dolaşımda kalır. Klomifen enklomifen ve zuklomifenin karışımıdır. Enklomifen en etkili izomer olup ovulasyondan sorumlu iken yarı ömrü kısa ve tedaviden hemen sonra serum seviyeleri hızla yükselir ve düşer (44).

Etki mekanizması

Östrojen reseptörlerine östrojene göre daha uzun süre bağlı kalır ve reseptör dönüşümünü azaltarak reseptör sayısını azaltır (44). Hipotalamik seviyede östrojen reseptörlerinin azalması östrojen seviyesinin tam olarak yorumlanmasını engeller çünkü östrojen seviyesi normalden daha düşük olarak algılanır. Negatif östrojen geri dönüşümü normal kompansatuvar mekanizmaları tetikler. Bu da GnRH salgısının paterninde değişim ve artmış hipofizer gonadotropin salınımını sağlayarak ovarian folikül gelişimini indükler.

Klomifen sitrat için hasta seçimi

Normal tiroid fonksiyonlu, normal prolaktin seviyeli ve galaktoresisi olmayan hipotalamo-hipofizer aksı normal çalışan, varolan östrojen üretimine bağlı olarak progesteronlara normal çekilme kanaması ile cevap verebilen oligoanovulatuvar infertil kadınlarda ilk tercih ajandır. Kullanımı kolay ve maliyeti uygundur. Hipogonadotropik

hipogonadizimli olgularda (WHO grup1) etkisizdir. İnseminasyon yapılacak hastalarda ovulasyon zamanını düzenlemek için kullanılır. Açıklanamayan infertilitesi mevcut hastalar klomifen kullanımına aday hastalardır.

Kullanım şekli

Klomifen oral kullanılıp adet 3. ile 5. günleri arasında başlanır. Anovulatuvar kadınlarda gebelik ekarte edildikten sonra herhangi bir zaman başlanabilir. İlaç dozu hastanın kilosuna göre değişir fakat bireysel fazda her kadın için kesin olarak tahmin edilemez. Obez kadınlarda yüksek doz klomifen gerekse de elde edilen gebelik oranları normal kilolu kadınlarla benzerdir. Tedaviye 50 mg tabletlerle başlanır ve 5 gün kullanılır ovulasyon sağlanamaz ise sonraki sikluslarda 50'er mg şeklinde artırılır. Genellikle 50 mg(%52) ve 100 mg(%22) ile tedaviye cevap alınır (45). Seri ultrasonografilerle gelişen ovumlar ve endometriyum değerlendirilir.

Yan etkileri

Kısa dönem sıcaklık basmaları hastaların %10'unda izlenmektedir. Bulantı %2.2, pelvik ağrı %5 göğüslerde ağrı %2, ve görme bozuklukları %1.5, baş ağrısı %1.3 ve saçlarda dökülme % 0.3 (47). Klomifen sitrat kullanıldığında %35-60 oranında multifoliküler gelişim elde edilmesine (48) karşın çoğul gebelik oranı %5-8 olup bunların büyük bölümü ikiz gebeliktir. Spontan abortus ve teratojenite riskinde bir artışa yol açmaz (49). Overlerde kist gelişmesi %5.7 ve overlerde büyüme %13.5 oranında görülür. Kistler kendiliğinden geriler, devam ederlerse tedavi bırakılır. Eğer büyüme semptomatikse muayene, egzersiz ve koit yasaklanır. Overler normal boyutlarına inince tedaviye düşük doz ile tekrar başlanır. Görme şikayetleri görmede bulanıklık, skotom şeklindedir. Optik nöropati gibi nadir durumlarda rapor edilmiştir. Nedeni bilinmemekle birlikte, ilacın kesilmesinden sonraki birkaç günde normale döner .

Klomifenin periferik antiöstrojenik etkileri

Klomifen endoserviksde, endometriyumda, overde, ovumda ve embriyoda istenmeyen yan etkileri tanımlanmıştır, ancak bunlardan klinik olarak kadınlar üzerinde önemli olanlar gösterilememiştir. Servikal mukusta kalite ve miktarsal olarak azalma vardır. Östrojen ile uyarılmış endometrial gelişmenin klomifen ile tedavi edilen kadınlarda duraksadığı izlenmektedir.

Klomifen tedavisinin riskleri

- oğul gebelik
- Konjenital anomaliler
- Düşük
- Ovarian stimölasyon sendromu
- Meme ve over kanseri

oğul gebelik riski %5-8 olmakla birlikte hemen tamamı ikizdir (50). İlk çalışmalarda nöral tüp defektlerine yol açtığına dair sonuçlar elde edilse de doğum defektlerine veya herhangi bir anomaliyi artırdığına dair bir kanıt mevcut değildir. Hafif ovarian stimölasyon sendromu nadiren gelişebilir fakat bekleme tedavisi gerektirir. İnfertil kadınlarda borderline over kanserinde hafif artış olduğu saptanmıştır. Ovulasyonu uyarıcı ilaçlar ile meme ve over kanseri arasında sebep sonuç ilişkisi net değildir fakat uzun süreli klomifen tedavisi birincil olarak başarı oranını artırmadığından önerilmemektedir.

Klomifen başarısızlığında diğer ajanların kombine kullanımı

Klomifene yanıtıslık ovulasyonun gerçekleşmemesi olarak tanımlanır.Bu durumda:

- Klomifen+glukokortikoid: PCOS başta olmak üzere androjenlerin arttığı durumda siklusun 5-14. günleri arasında prednisolon 5mg/gün veya deksametazon 0.5-2mg günlük kullanımı tanımlanmıştır. Tedaviye menstruasyon başlayıncaya veya gebelik oluşuncaya kadar devam edilir.

- Klomifen+ hCG: Klomifenle uyarılmış fakat ovulasyon gerçekleşmeyen olgularda eksojen hCG LH artışını taklit etmektedir. hCG klomifenle uyarılmış sikluslarda folikül çapı 18-30mm olduğunda 5000-10000IU yapılır.

- Klomifen+Bromokriptin: Yüksek Prolaktin değerleri veya galaktore bromokriptin kullanımı için endikasyon oluşturur. Prolaktin düzeyi normal olan ve galaktore si bulunmayan, klomifene cevapsız hastalarda, klomifene bromokriptin eklenmesinin ovulasyon indüksiyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (51).

- Başlangıç baskılama tedavisi: Adet düzensizliği olan hastalarda başlangıçta 2 ay oral kontraseptif kullanılarak adetler düzenlenir. Buna ek olarak veya tek başına GnRH agonisti de aynı amaç uğruna kullanılabilir. Klomifen dirençli vakalarda androjen seviyelerini baskılamak için etkin bir yöntemdir.

Tedavinin sonuçları

Uygun seçilmiş vakalarda %80 ovulasyon oluşup anovulatuvar ve infertil kadınlarda toplam fekundabilite oranı %15 kadardır (46). 6-9 siklus sonra %70-75 gebelik beklenebilir. 35 yaş üstünde kullanımı tercih edilmez. Klomifen tedavisi ve intrauterin inseminasyon birlikte uygulandığında fekundabilite %8-10 civarındadır.

PULSATİL GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON (pGnRH)

Fizyolojik prensiplere uygun olarak pulsatil şekilde verilen eksojen GnRH genellikle WHO Grup 1 hastalarda monofoliküler ovaryen yanıt oluşturur ve bu grup hastalarda ilk tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir. Ancak pahalı infüzyon pompalarına gereksinim göstermesi ve doktorların bu konuda pratiklerinin çok olmaması nedeni ile yaygın kullanılmamaktadır. Pulsatil GnRH tedavisi ile çoğul gebelik ve hiperstimulasyon oranları klomifen sitrat tedavisindekine benzerlik gösterir. Çoğul gebelikler %7 oranındadır. Hiperstimulasyon riski %1'in altındadır. Spontan abortus, gebelik komplikasyonları ve konjenital anomalilerde artma bildirilmemiştir.

EKSOJEN GONADOTROPİNLER

Yaklaşık 40 yıldır kullanılmakta olan bu grup ilaçlar oldukça etkin, ancak maliyeti yüksek, çoğul gebelik ve ovarian hiperstimülasyon sendromu gibi bazı riskleri mevcuttur.

Gonadotropin çeşitleri:

1. Üriner gonadotropinler : Human menopozal gonadotropin 75ü FSH ve 75ü LH içermektedir.
2. Saf üriner gonadotropinler : Anti- hCG antikoru ile üriner LH uzaklaştırılmış, günümüzde 0.001ü'den az LH içermektedirler.
3. Rekombinant gonadotropinler : Genetik mühendisliği sayesinde invitro sentezlenmekte ve salınmaktadır. Daha kısa yarılanma ömrü olan daha az asidik olan FSH içermekte ama östrojen sekresyonu aynı veya daha güçlü şekilde uyarmaktadırlar (52).
4. hCG :Rekombinant ve üriner form olmak üzere 2 çeşittir. Üriner formda 5000-10000ü kullanılırken rekombinant form 250 mg yeterli dozudur.

Eksojen gonadotropin tedavisi endikasyonları

- 1) Hipogonadotropik hipogonadizm
- 2) Klomifene yanıtızsız anovulasyon
- 3) Açıklanamayan infertilite

Eksojen gonadotropin tedavi rejimleri

Normal çiftlerde siklus fekundabilitesi %20- 25 oranındadır. İnfertil çiftlerde (açıklanamayan infertilite) ise bu oran daha düşüktür. Tedavi siklus fekundabilitesini arttırmaya yöneliktir.

Ortalama siklus fekundabilitesi

Tedavisiz ise %1.3-4.1

IUI %3.8

Klomifen sitrat kullanımı %5.6

Klomifen sitrat kullanımı+ IUI %8.3

Gonadotropins %7.7

Gonadotropins+ IUI %8-15

IVF %20.7

Tedavi rejimleri şu şekildedir:

1) Step up rejimi: Genellikle 75 IU ile başlanıp 4-7 ünleri arasında transvajinal ultrasonografi ve serum östradiol seviyelerine bakılarak ilk cevap kontrol edilir. Daha sonra gonadotropin düzeyi artırılabilir veya aynı dozdan devam edilir. Birkez serum östradiol seviyesi artınca folikül sayısı ve çapını ölçmek için 1-2 günde bir utrasonografi tekrarı yapılır. 15-18 mm ye ulaşıncı folikül hCG yapılarak 36-48 saat sonra ovulasyon beklenir.

2) Step down rejimi: Tedavi yüksek dozlarda başlanıp (150-225 IU/gün) seçilmiş foliküller içindeki duyarlılığı düşük foliküller gerilerken, duyarlılığı yüksek folikül büyümeye devam eder. Amaç spontan sikluslardaki FSH paternini taklit etmektir. En iyi adayları daha önce birkaç stimüle siklusu olmuş ve cevap verdiği eşiği bilinen hastalardır.

3) Klomifen ve gonadotropinlerle ardışık tedavi rejimi: Klomifene dirençli veya açıklanamayan infertilitesi olan olgularda klomifen ve gonadotropin tedavisi kombine kullanılabilir. İlk siklusta standart klomifen tedavisini takiben klomifen tedavisinin son günü veya ertesi günü düşük doz gonadotropin (75IU FSH veya HMG) kullanılabilir. Daha sonra sıradan bir gonadotropin ile indüksiyon tedavisi gibi takip edilir. Birçok çalışmada ardışık

protokol ile gebelik oranları tek başına gonadotropin verilenlerle benzer siklus fekunditesine ulaşmaktadır (53). Hepsinde gonadotropin doz ve süresi ve ilişkili takip maliyeti belirgin olarak en az %50 düşmektedir. Ardışık tedavi genellikle en azından klomifene yanıt veren kadınlarda özellikle uygun bir yöntemdir. Aksi takdirde gonadotropin verilene kadar etkin bir tedavi yapılmamış olur.

4) GnRH agonistleri ile adjuvan tedavi: PCOS'li olgularda artmış LH düzeyleri eksojen gonadotropin tedavisi sırasında erken lüteinizasyona sebep olur. Bu da mevcut gebeliklerde düşük oranının sebebi gibi görülmektedir. GnRH agonistleri LH'nın erken salınmasının baskılar ve erken lüteinizasyonu engeller.

Eksojen gonadotropin tedavisinin sonuçları

Hipogonadotropik hipogonadizm veya klomifene dirençli vakalarda %90 ovulasyon sağlanırken ilk grupta gebelik %25, 6 aylık tedavi sonrası %90, klomifene dirençli vakalarda siklus fekunditesi %5-15, toplam gebelik oranı %30-60 civarındadır (54).

Gonadotropin tedavisinin riskleri

Çoğul gebelik ve ovarian hiperstimülasyon sendromu karşılaşılan en sık problemdir.

* Çoğul gebelik: Son yüzyılda infertilite tedavisinde yaşanan ilerlemeler sonucu çoğul gebeliklerde artış söz konusudur. Çoğul gebelikler yüksek riskli gebelikler olup preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek, gestasyonel diyabet, preeklampsi ile komplike olup yüksek infant morbiditesi ve mortalitesi ile ilişkilidir. Çoğul gebelik riski serum östradiol konsantrasyonu, toplam folikül sayısı ve azalan yaşla koreledir. Serum östradiol seviyesi 900-1400 pg/ml veya ultrasonografide 14 mm den büyük 4-6 adetden fazla folikül varsa hCG yapılmaması konusunda hemfikir mevcuttur (55). Ovarian uyarım amaçlarına ulaşır ise siklus iptali dışında invitro fertilizasyona dönme, büyük foliküllerin aspirasyonu bir başka seçenektir. Eğer çoğul gebelik olursa 11-14. haftalarda fetal redüksiyon uygulanabilir.

* Ovarian hiperstimülasyon sendromu(OHSS):

Tamamı ile iyatrojenik bir komplikasyon olup hafiften ağıra kadar olabilen geniş spektrumu vardır. Gebelik durumunda daha uzun sürebilir. OHSS'nin özelliği intravasküler alandaki sıvının vasküler geçirgenlik artışı nedeniyle ekstravasküler alana geçişidir. Bu durum vasküler endotelial growth faktörün, renin anjiyotensin sistemi ve

histamin, serotonin gibi diğer sitokinlerin aracı olduğu mekanizmalarla etkisini gösterir (56).

Genç yaş, düşük vücut ağırlığı, PCOS, yüksek doz gonadotropin kullanımı, daha önce hiperstimülasyon olması risk faktörleri arasındadır (57). Hastaların %8.4-23 ünde hafif hiperstimülasyon görülür ki bu overlerde hafif büyüme ve alt abdominal ağrı, hafif bulantı kusma gibi minimal semptomlarla karakterizedir. Orta derecede hiperstimülasyon hastaların %6-7 sinde ve şiddetli hiperstimülasyon %0.8-2 sinde görülür . Orta derecedeki formunda hafif hiperstimülasyon bulgularına ek olarak ultrasonografik olarak saptanabilen asit de mevcuttur. Şiddetli formu oldukça kötü sonuçlara yol açabilir. Şiddetli ağrı, hızlı kilo alımı, şiddetli asit, hemodinamik instabilite, solunum güçlüğü artan oligoüri, hidrotoraksa bağlı dispne ile karakterizedir. Overlerde ileri derecede büyüme, asit, plöral efüzyon, hemokonsantrasyon ve hiperkoagubilitate, over torsiyonu ve rüptürü, ileri derecede elektrolit bozuklukları, epileptik nöbet, solunumda bozulma, böbrek yetmezliği ve ölüme kadar giden bir tabloya yol açabilir. Ovaryen hiperstimülasyon sendromu şöyle sınıflandırılabilir;

Grade1:Abdominal distansiyon

Grade2:Abdominal distansiyon, bulantı, kusma ve /veya diare

Grade3:Hafif hiperstimülasyon bulgularına ek olarak ultrasonografik olarak saptanan asit

Grade4:Klinik asit, hidrotoraks, dispne

Grade5:Hemokonsantrasyon, koagülasyon bozuklukları, böbrek fonksiyonunda bozulma

Şiddetli abdominal ağrı, peritoneal irritasyon bulguları olan, önlenemez bulantı kusması mevcut, aşırı asit sahibi, dispne ve takipne, baş dönmesi, senkop, şiddetli hiponatremi ($<135\text{meq/l}$), hiperkalemi($>5\text{meq/l}$), hemokonsantrasyon($>\%45$), anormal böbrek fonksiyon testleri (kreatinin $>1.2\text{ mg/dL}$ veya kreatinin klirensi $<50\text{ mL/dk}$), anormal karaciğer fonksiyon testleri olanlarda hospitalizasyon şarttır.

OHSS geliştirme riski hCG verilen gündeki serum östradiol düzeyinin 2000 pg/ml nin üzerinde ve özellikle 12-14 mm çapındaki orta büyüklükteki folikül sayısının 10 dan fazla sikluslarda daha yüksektir.

OHSS' na klinik yaklaşım;

1.Aşırı stimule edilmiş olgularda HCG öncesi önlemler

a.HCG uygulamasının yapılmayarak siklusun iptali

b.Siklusun sürüklenerek E2 istenilen düzeye indikten sonra HCG uygulanması

2.Aşırı stimule edilmiş olgularda hCG sırasındaki önlemler

a.Düşük doz hCG verilmesi

b.HCG yerine endojen LH ı uyarmak amacıyla GnRHa verilmesi

c.HCG sırasında intravenöz albumin infüzyonu

d.Ovulasyon indüksiyonu siklusunun IVF-ET siklusuna dönüştürülmesi

3.OHSS gelişen olgularda tedavi

a.Sıvı elektrolit tedavisi

b.Parasentez

c.Dopamin infüzyonu

d.Asit sıvısının otoinfüzyonu

OHSS geliştiği zaman tedavide öncelikle konservatif yaklaşılr. OHSS nin zamanla dereceli olarak iyileşebileceği unutulmamalıdır. Gebelik olmazsa 10-20 günde geriler. Pelvik ve abdominal muayene, fiziksel aktivite ve cinsel ilişki yasaklanır. Yatak istirahati, günlük kilo takibi, aldığı-çıkarıldığı sıvı takibi önerilir. Hematokrit, BUN, elektrolitler, total protein, albumin /globulin oranı, koagülasyon faktörleri ve üriner sodyum, potasyum ölçümleri seri olarak tekrarlanır. EKG hiperkaleminin takibi açısından kullanılabilir. Elektrolit dengesizlikleri için gerekli tedaviler yapılır. Su ve tuz alımının kısıtlanması tartışmalı bir konudur. Hematokrit takibi herhangi bir kanamayı belirlemek açısından anlamlıdır. Ciddi vakalarda overlere dikkat edilerek asit aspirasyonu solunumu rahatlatır.Tekrarlanan aspirasyonlarda kayıp olan plazma proteinlerinin yerine konulmasına dikkat edilmelidir. Bu hastalarda cerrahi girişimden kaçınmak gerekir.

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON (IUI)

Sperm hücrelerinin seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra uterus içerisine verilmesi olup ‘aşılama ‘ olarak da adlandırılmaktadır. IUI Seminal plazma içerisindeki prostaglandinlerin şiddetli uterus kasılmalarına neden olması ve olası bakteriyel kontaminasyondan dolayı uygun hazırlama yöntemleri kullanılıp seminal plazmadan arındırılmış ,hareketli spermiler ile yapılmalıdır. Ovarlerin hormonal stimülasyonu ile multiple folikül sağlanması IUI için rutin kullanılan yöntemlerden biridir. Erkek faktörüne bağlı infertilite olgularında klomifen ile stimülasyon sonucu siklus başına gebelik % 6-8 arasındadır. IUI’nın başarı oranını etkileyen en önemli kriter kruger strict kriterleri ile değerlendirilmiş sperm morfolojisi olup IUI için limit % 4 ve üzeri normal morfoloji de sperm olmasıdır. IUI yöntemine alternatif olarak intraservikal inseminasyon (ICI) intraperitoneal inseminasyon (IPI) yöntemleri de tanımlanmıştır. ICI’ nın hipospadias gibi mekanik nedenlerle oluşumu erkek infertilitesinin dışında erkek infertilitesinde yeri yoktur. IPI ise yapılan kontrollü çalışmalarla gebelik oranları açısından IUI’ a üstünlük

göstermediği için yalnızca servikal stenoz nedeniyle uterusu ulaşılabilen durumlarda kullanılacak bir yöntem olduğundan erkek infertilitesi tedavisinde yeri yoktur. IUI'nın bir diğer özel kullanım alanı ise retrograd ejakülasyon olgularıdır. Burada önce mesane içi kültür solüsyonu ya da ağızdan bikarbonat verilerek bazik hale getirilir, takiben hastadan idrar örneğini steril bir kaba alması istenir. Bu materyalden elde edilecek spermiler ile IUI veya diğer ART teknikleri kullanılarak inseminasyon yapılabilir (59).



MATERYAL METOD

Çalışma 01/01/2008- 30/10/2010 Tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Doğum Hastalıkları Hastanesi Kadın doğum servisinde toplam 121 olgu üzerinde yapılmıştır. Hastanemizin Eğitim Planlama Kurulu tarafından bu çalışma onaylandı.

Çalışmaya alınan olgularımızı 3 grup altında inceledik. Klomifen+saf üriner FSH(grup 2) kullanılan grubunda 44 olgu; sadece saf üriner FSH(grup 3) kullanılan grupta 41 olgu ve sadece klomifen kullanılan grupta ise 36(grup1) olgu bulunmaktadır.

Belirlenen kriterlere göre seçilen ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat, klomifen sitratla birlikte saf üriner FSH, sadece saf üriner FSH tedavi protokolü uygulanmış, ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastaların prospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

- Çalışmaya alınma kriterleri

En az 1 yıllık infertilite süresi

Yaş>18, <38

Primer infertilite

Düzenli menstruel siklusu olan hastalar

Bazal FSH <14

Açıklanamayan infertilitesi olan hastalar

- Çalışmaya alınmama kriterleri

İnfertiliteyi açıklayacak invitro fertilizasyon endikasyonu olan hastalar

Vücut kitle indeksi 30'un üstünde 19'un altında olan

Klinik olarak anlamlı sistemik veya infertilite tedavisinin başarısını

etkileyecek henüz tedavi almamış endokrin hastalığı olan olgular

Hastaların değerlendirilmesi

Polikliniğimize başvuran hastaların ilk başvuru sırasında ayrıntılı anamnez alındı. Hastaların yaş, obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, bilinen hastalık varlığı, menstruel hikayeleri sorgulandı. Fizik muayenede vücut kitle indeksleri kilo ve boy ölçülerek hesaplanıp, kan basınçları ölçüldü. Sekonder seks karakter gelişimlerinin değerlendirilmesi ve pelvik muayneleri yapıldı. Adetsiz dönemde başvuran hastaların servikal smear ve servikal vajinal kültürleri alındı. Adetin 3. günü tekrar başvuran hastalara bazal transvajinal ultrasonografi

yapılarak uterus boyutları, endometrial kalınlık, adneksler, over boyutları ve antral folikülleri incelendi. Bunun için GE Medikal (Logic alfa 200 GE Medical A/S Milwaukee, Amerika Birleşik devletleri) marka ultrasonografi cihazı ve 6,5 MHz' lik vajinal prob kullanıldı. Adetin 3. günü bazal hormon profili (FSH, LH, östradiol, prolaktin), tiroid fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, AST, ALT, kreatinin, BUN değerleri bakıldı. Hastaların smear ve servikal kültür sonuçları değerlendirildikten sonra histerosalpingografi çekilerek uterin kavite ve tubalar görüntülendi. Servikal smear veya servikal kültüründe problem çıkanlarda gerekli tedaviler tamamlandıktan sonra kontrolleri yapıp histerosalpingografileri çekildi.

Bütün hastaların eşlerine hastanemiz androloji laboratuvarında spermiyogram tahlilleri yapıldı. Spermiogramlar WHO standartlarına göre ve Kruger kriterleri baz alınarak değerlendirildi.

Semen analizlerinin normal veya hafif bozuk olanları çalışmaya dahil edildi. Hafif erkek faktörü için morfoloji ve motilitesi % 40 ın altında ama diğer parametrelerin normal olması arandı . Sperm hazırlığı Earle's Balanced Salt (Sigma) ve IVF-30 (Vitrolife) solüsyonları kullanılarak swim up tekniği ile hastanemiz Androloji Laboratuvarı tarafından yapıldı. IUI hazırlığı yapılırken yıkama öncesi hareketli sperm sayısının 5 milyon/ml in üzerinde olması dikkate alındı.

Tedavi protokolü

Olgular hasta seçim kriterlerine uyanlar arasından seçilerek, uygulanacak işlemler hakkında bilgilendirilerek kendi istekleri doğrultusunda imzaları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamıza alınan hastaların hepsine adet 2. günü bazal tvusg yapıldı. Hastaların 36'sına adet 5. günü klomifen (serophene) 50 mg günde 2 kez toplam 5 gün kullanılmak üzere başlandı. Adet 6. günü tvusg yapılarak folikül gelişmesi değerlendirildi. 41 hastaya adet 2. günü saf üriner FSH (fostimon) 75IU subkutan yapılmak üzere hastalara anlatıldı. Altıncı günden itibaren hastalara folikül gelişimini takip için belli aralıklarla transvajinal ultrasonografi uygulandı. 44 olguya adet 2. günü günde 2 kez kullanılmak üzere klomifen (serophene) başlandı ve 5 gün kullanımdan sonra adet 10. günü 75IU saf üriner FSH (fostimon) verildi. Tüm hastalara stimülasyonun 6-7. gününden itibaren transvajinal ultrasonografi ile folikül sayısı, boyutu ölçümleri ile over yanıtına göre doz ayarlaması yapıldı

ve hCG gününe kadar stimölasyona devam edildi. 18 mm' yi geçen en az bir folikül varlığında 10000 ünite (IU) human korionik gonadotropin (hCG) intramuskuler yapılmak üzere verilerek 32-36 saat sonrasında tek seans intrauterin inseminasyon (PRODIMED sonde intrauterine a memoire de forme I.U.I memory cannula) uygulandı.

3 grubun karşılaştırılmasında endometrial kalınlık, elde edilen dominant folikül sayısı, kullanılan saf gonadotropin ampul sayısı, gebelik oranları karşılaştırıldı.

TVUSG de dominant folikül görüldüğünde, endometrial kalınlık ölçüldü. Ölçümler corpus uteri hizasında longitudinal düzlemde yapıldı. Endometrial kalınlık iki basalis tabakasının dıştaki sınırlarından ölçüldü. Dominant folikül en az 18 mm'lik bir tane ovulatuar folikül olarak tanımlandı. Kullanılan 75 IU'lık saf üriner fostimon ampullerinin sayısı hesaplandı. Gebelik inseminasyondan yaklaşık 2 hafta sonra kanda beta hCG değerlerine bakılarak kontrol edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamız 22 aylık bir sürede Zeynep Kamil Çocuk ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde infertilite polikliniğinde takip edilen toplam 121 primer infertil

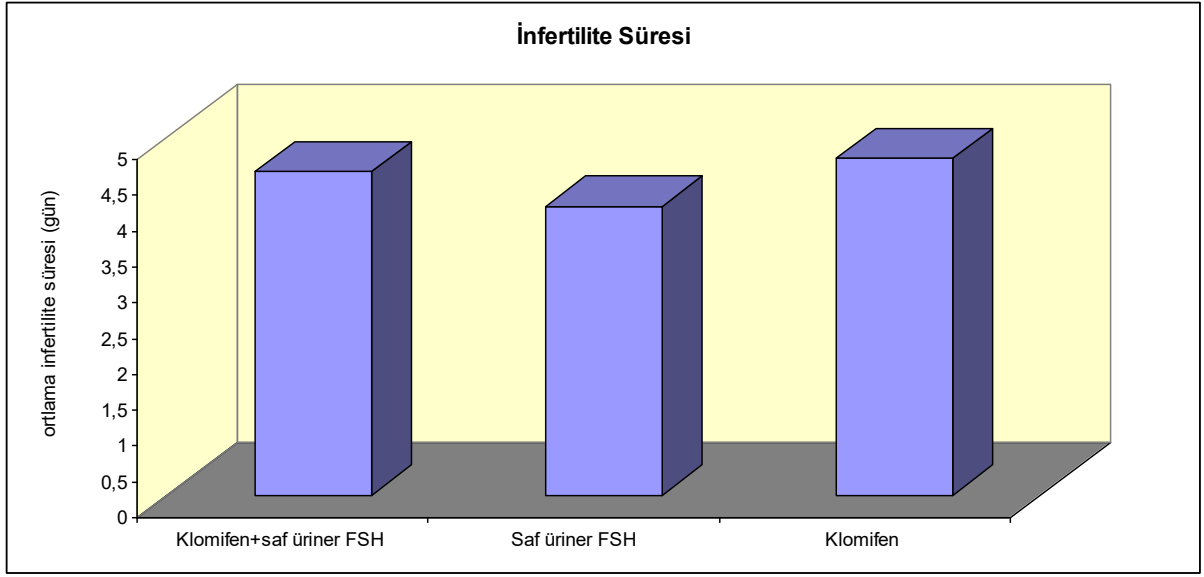
hasta üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşlar 18 ile 39 arasında değişmekte olup ortalama yaş $28,43 \pm 4,80$ 'dir.

Çalışmaya alınan hastalar 3 gruba ayrılarak; 36'sına(grup 1) klomifen, 44'üne klomifenle birlikte saf üriner FSH(grup 2) ve 41 olguya saf üriner FSH(grup 3) verilip intrauterin inseminasyon uygulandı.

Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$). Gruplardaki ortalama yaşlar 27 ile 29 arasında değişmektedir. İnfertilite süreleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Tablo 1: Tanımlayıcı özelliklerin gruplara göre değerlendirilmesi

	Klomifen+saf üriner FSH (n=44)	Saf üriner FSH (n=41)	Klomifen (n=36)	P	Post Hoc
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)		
^a Yaş	28,15±4,18	27,95±4,41	29,30±5,83	0,422	AD
^b İnfertilite Süresi	4,52±6,21 (4)	4,03±2,22 (4)	4,70±5,44 (4)	0,653	AD
^a 3.Gün FSH	7,80±5,97	6,63±1,94	6,83±2,58		0,359
^a LH	5,15±2,72	5,62±2,77	5,25±1,88		0,679
^b E ₂	53,13±41,6 1 (43)	50,64±38,32 (47)	56,35±58,38 (49)		0,452
	n (%)	n (%)	n (%)		
^c Tubal faktör	7 (%15,9)	6 (%14,6)	2 (%5,6)		0,326
^a Oneway Anova test	^b Kruskal Wallis Test		AD: anlamlı değil		
^c Ki kare test	*p<0,05		**p<0,01		



Grupların üçüncü gün FSH, LH, östradiol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Hastaların tubal değerlendirilmesi yapılırken tek taraflı tubal tıkanıklık değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). (Tablo1)

Grupların HSG’de tek taraflı tubal tıkalı olma oranları arasına istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Grup 1’de %18,2 olguda; grup 2’de %22 olguda ve Grup 3’de ise % 22,2 olguda tıkalılık görülmektedir (tablo2).

Tablo2.Gruplar arası HSG, hCG günü, endometrial kalınlık ve spermiyogram karşılaştırılması

HSG	Klomifen+saf üriner FSH(n=44)	Saf üriner FSH (n=41)	Klomifen (n=36)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Normal	36 (%81,8)	32 (%78)	28 (%77,8)	0,878
Tıkalı	8 (%18,2)	9 (%22)	8 (%22,2)	
^b Sperm	110,38±83,75	91,37±78,03	97,04±54,91	0,535

Sayısı	(85,30)	(72)	(80,15)	
^a Motilite	75,97±17,85	80,08±17,19	69,29±23,22	0,077
^a Volüm	3,12±1,34	3,13±1,25	2,88±0,90	0,624
^b Morfoloji	33,70±32,33 (19)	21,94±26,91 (8)	27,12±26,97 (17)	0,220
^b Mikroskopisi	0,86±2,53 (0,20)	0,47±0,61 (0,20)	0,44±0,50 (0,20)	0,923
^a EL	8,27±2,14	8,39±1,88	7,73±2,10	0,334

^a Oneway Anova test

^b Kruskal Wallis Test

AD: anlamlı değil

*p<0,05

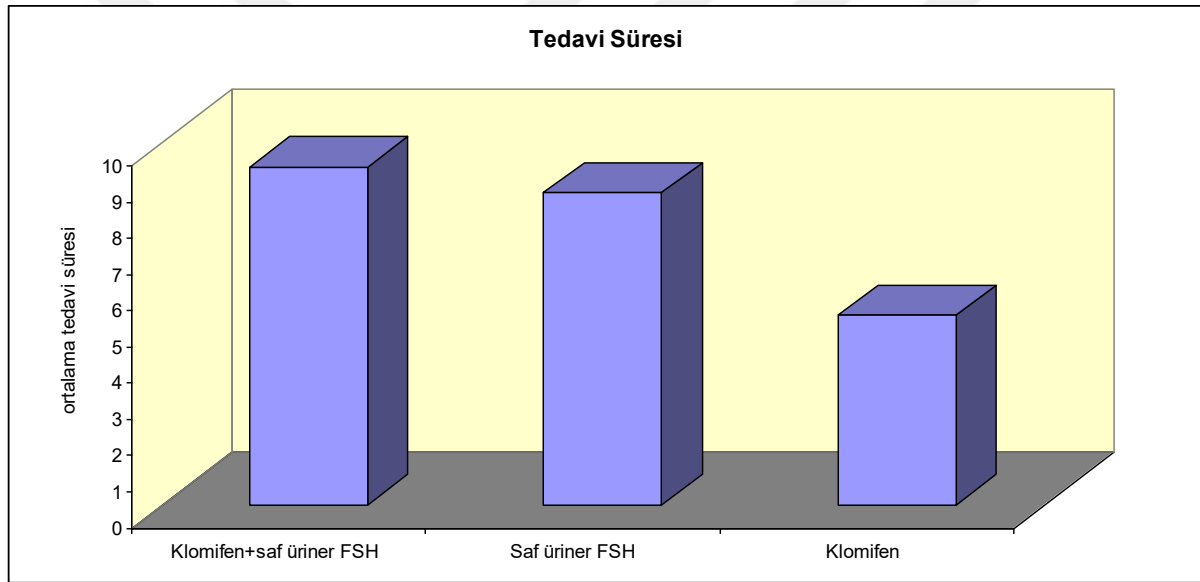
**p<0,01

Grupların sperm sayıları ve motiliteleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$); ancak klomifen+saf üriner FSH ve sadece saf üriner FSH kullanılan gruplardaki motilite ortalamaları sadece klomifen kullanılan gruba göre daha yüksek olarak saptanması dikkat çekicidir. Grupların volüm ortalamaları arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Grupların sperm, morfolojisi ve mikroskopisine göre ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Grupların hCG yapılacağı gün transvajinal ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlık düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (tablo 2).

Tablo 3. Gruplararası tedavi süreleri ve kullanılan saf üriner FSH'nın ampul sayısı karşılaştırılması

	klomifen+ saf üriner FSH (n=44)	Saf üriner FSH(n=41)	klomifen (n=36)	p	Post Hoc
		Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)		
^b Tedavi Süresi	9,34±3,03 (8,5)	8,63±2,78 (8)	5,25±0,87 (5)	0,001**	1>3; p=0,001 2>3; p=0,001
^b Kullanılan Ampul Sayısı	4,77±2,66 (4,5)	8,26±3,27 (8)		0,001**	1<2; p=0,001



Tedavi süreleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ileri analizde; klomifen+saf üriner FSH grubunun tedavi süresi sadece klomifen kullanılan gruplardan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Sadece saf üriner FSH kullanılan grubun tedavi süreleri de klomifen grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,01$; $p<0,01$). Klomifen+saf üriner FSH grubu ile sadece saf üriner FSH tedavi süreleri arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Kullanılan ampul sayıları gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ileri analizde; sadece saf

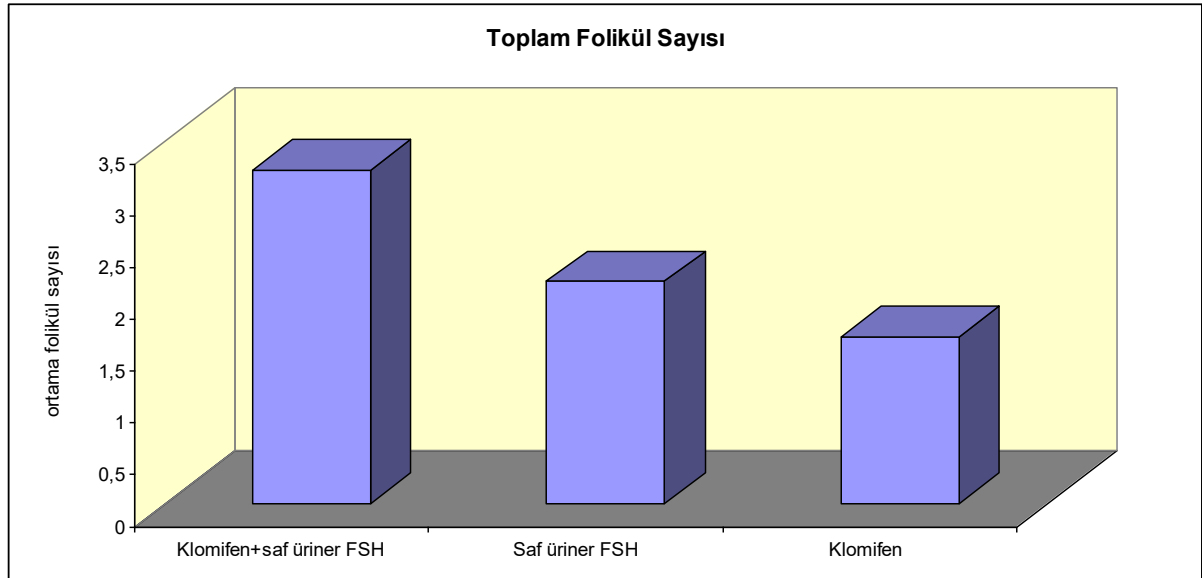
üriner FSH uygulanan grupların ampul sayısı klomifen+saf üriner FSH grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,01$). (tablo3)

Grupların toplam folikül sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,01$); Klomifen+saf üriner FSH kullanan olguların folikül sayıları Saf üriner FSH ve klomifen grubundan anlamlı düzeyde yüksektir. Saf üriner FSH grubunun folikül sayısı da Klomifen grubundan daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$).

(Tablo 4)

Tablo 4. elde edilen matür folikül sayılarının karşılaştırılması

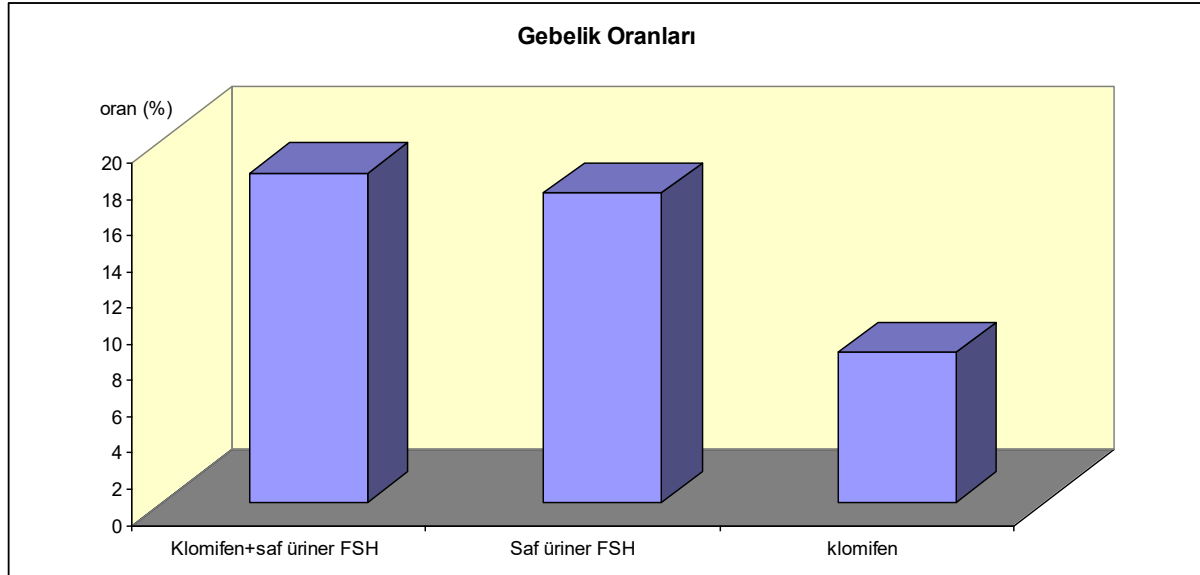
	Klomifen+saf üriner FSH(n=44)	Saf üriner FSH(n=41)	Klomifen (n=36)	<i>p</i>
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
	(Medyan)	(Medyan)	(Medyan)	
^bToplam Folikül Sayısı	3,23±1,13 (3)	2,15±1,05 (2)	1,61±0,90 (2)	0,008**



Grupların gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$). Grup 1’de %18,2; grup 2’de %17,1 ve Grup 3’de 8,3 oranında gebelik görülmektedir. Sayısal olarak bakıldığında en az gebelik sadece klomifen kullanılan grupta izlenmiş olup saf üriner FSH ve kombine kullanılan gruptaki gebelik sayıları sırasıyla 7 ve 8 adet olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Gruplarası gebelik oranlarının karşılaştırılması

	Klomifen+saf üriner FSH (n=44)	Saf üriner FSH (n=41)	klomifen (n=36)	<i>p</i>	Post Hoc
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)		
	n (%)	n (%)	n (%)		
°Gebelik				0,416	AD
Pozitif	8 (%18,2)	7 (%17,1)	3 (%8,3)		
Negatif	36 (%81,8)	34 (%82,9)	33 (%91,7)		



TARTIşMA

Açıklanamayan infertilitenin tedavisi herhangi bir neden ve fonksiyonel bir anormallik saptanmadığından ampirik olarak yapılır.

İnfertil çiftlerde superovulasyon ve intrauterin inseminasyon tedavisi oldukça etkin bir tedavi yöntemidir. Açıklanamayan infertilite tedavisine yaklaşımlar bekleme, superovulasyon, intrauterin inseminasyon, gamet intrafallopian transfer veya invitro fertilizasyon şeklinde olabilir. Son 30 yıldır intrauterin inseminasyonla birlikte veya tek başına süperovulasyon açıklanamayan infertilitede yaygın olarak kullanılan bir metod haline gelmiştir. Günümüze kadar süperovulasyon için daha çok klomifen sitrat, human menopozal gonadotropin veya bu ikisinin kombinasyonu kullanılmıştır.

Açıklanamayan infertilitede süperovulasyonun kullanılmasının altında yatan düşünce iki şekilde açıklanabilir. Eldeki tanı metodları ile tanı konulamayan ovulasyon problemi olanlarda ovulasyonu sağlamak ve fertilizasyon için ovum sayısını artırarak gebelik olasılığını artırmaktır. İntrauterin inseminasyonla sperm yıkanması sayesinde motil sperm dansitesini artırarak fertilizasyon şansını artırabileceği düşünülmektedir

İlk olarak yaklaşık 40 yıl önce klomifen ile human menopozal gonadotropin kullanımı Cox ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu uygulama metodunun daha az maliyetle daha az oranda ovarian hiperstimülasyon riski taşıması ve daha az oranda çoğul gebelik elde etmek amaçlanmıştır (59).

Bizim çalışmamızın amacı açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda ilk gruba klomifen, ikinci gruba klomifen ile birlikte saf üriner FSH ve bir diğer gruba da yalnız saf üriner FSH uygulayıp gebelik sonuçlarını değerlendirmektir.

Klomifen infertilite tedavisinde yaygın kullanımı olup özellikle anovulatuvar hastalar üzerinde oldukça etkili sonuçları olan bir ilaçtır. Klomifen tedavisinden yanıt alınamayan hastaların bir sonraki tedavisinde gonadotropinler önerilir. Sadece gonadotropin kullanımı hastalar için yüksek maliyetli olup, sıkı kontrol gereken, nadiren de olsa ovarian hiperstimülasyon gibi hospitalizasyon gerekli tablolara yol açan bir tedavi modalitesidir.

Klomifen ile birlikte gonadotropin kullanımı daha düşük maliyetli ve daha güvenli bir protokol oluşturabilir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda genellikle klomifen ile human menopozal gonadotropin birlikte kullanılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Ryan'ın yapmış olduğu çalışmada oral klomifen, letrozol, tamoksifenle birlikte human menopozal gonadotropin kullanmış ve diğer bir grup hastaya da yalnız human menopozal gonadotropin uygulanıp her olguya intrauterin inseminasyonla kombinasyon yapılmıştır. Sikluslar arasında gebelik sayıları, endometrial kalınlık, siklus iptal oranları, elde edilen folikül sayısı, karşılaştırılmış fakat herhangi bir fark saptanmamıştır. Kombine kullanılan grupta kullanılan ampul sayısı, çoğul gebelik oranı ve maliyeti sadece gonadotropin kullanılan gruba göre daha az bulunmuştur (60).

March ve arkadaşlarının klomifen ve gonadotropinlerin kombine kullanımında yüksek gebelik oranları bulunmuş fakat sonuçlar siklus başına değerlendirilmemiş, hasta sayılarında yetersiz kalınmış ve sadece klomifen ya da gonadotropinlerle karşılaştırılmamış olması nedeniyle çalışma yeterli veri sağlamamaktadır (61).

İlk kez Lu tarafından minimal stimülasyon tanımlaması kullanılmış ve yapılan uygulamada 100mg/gün klomifen ardından tek doz 150IU human menopozal gonadotropin kullanmıştır.(7) Daha sonra saf FSH kullanılarak yapılan diğer bir çalışmada dominant folikül elde edilene kadar gonadotropin enjeksiyonlarına devam edilmiş ve intrauterin inseminasyon eklenmiştir(5, 7,62). Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarla ilk çalışmalar arasında değişik sonuçlar mevcut olup son çalışmalardaki gebelik oranları daha az oranda saptanmıştır. (5,7,9,63)

Bu çalışmada klomifen adet 2. günü 50mg/gün şeklinde başlanıp 5 gün devam edildi. Sonrasında 75IU saf üriner FSH enjeksiyonu dominant folikül elde edilene kadar uygulandı. Diğer gruplara ise 75IU saf üriner FSH veya klomifen başlandı. Her 3 grupta da tek taraflı tubal tıkanıklık eşit oranlarda izlenmektedir. Bütün gruplara dominant folikül elde edildikten sonra hCG enjeksiyonunu takiben 36. saatte intrauterin inseminasyon yapılmıştır.

Çalışmamızda yer alan 3 gruptaki bireyler demografik özellikleri benzer olgulardır. Bireylerin yaş aralığı 17 ile 39 yaş arası değişmekte olup, ortalama yaşları gruplar arasında farklı değildir (grup 1 için 28,1, grup 2 için 27,9 ve grup 3 için 29,3). Brenda ve arkadaşlarının çalışmasında anne yaşının uyguladıkları minimal stimülasyon protokolünü etkileyen en önemli faktör olduğunu bulmuşlar ve 35 yaş üstü başarı oranlarının düşük olduğunu tespit etmişlerdir (64).

Bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması diğer çalışmalara göre daha genç olarak bulunmasının nedeni kadınlar diğer çalışmalarda yer alan kadınlara göre daha erken yaşta evlenmelerinden kaynaklanmaktadır (62). 3 yıldan fazla süren infertilitede yaştan bağımsız olarak başarı oranlarının düştüğü saptanmıştır daha önceki çalışmalarda (65,66). Bizim çalışmamızda klomifen+ saf üriner FSH, sadece klomifen ve sadece saf üriner FSH kullanan grubunkiler sırasıyla 4.5, 4.7 ve 4.0 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki erken evlilik yaşı gözönüne alındığında bu fazla uzun olmayan bir değer olarak düşünülebilir.

Her ne kadar seçilen iki grup hastaların kişisel özellikleri, infertilite karakteristikleri ve türleri benzer olsa da bu iki grup hasta tamamen eşit denilemez ama yapılan istatistiklere göre karşılaştırmaya uygun iki grupturlar. Bu çalışma prospektif ve randomize olması tedavi sonuçlarını değerlendirirken avantaj sağlamıştır.

Klomifen+ saf üriner FSH grubunda kullanılan ampul sayısı ortalama 4.77 iken sadece saf üriner FSH kullanan grupta 8.26 olarak saptanmış bu da sadece saf üriner FSH kullanılan grupta 2 kat daha fazla ampul sayısının tüketimine neden olmuştur. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda iki grup arasında kullanılan ampul sayısında benzer oranda fark bulunurken maksimum %65'e varan azalmada tespit edilmiş yayınlar mevcuttur (22). Bu çalışmadaki sonuçlar tedavi protokolüne klomifen katmanın maliyeti düşürdüğü yönde bulguları desteklemektedir.

Foliküler faz uzunluğu siklus sonucunu etkileyen önemli faktörlerden biridir (9). İndüksiyon zamanı 10-15 günden fazla olduğunda optimum sonuca ulaşma olasılığı artarken foliküler fazın 10 günden az olduğu sikluslar daha yüksek başarısızlıklarla sonuçlanmaktadır (39). Richard P. Dickey ve ark. (63) yaptıkları çalışmada minimal stimülasyon protokolü ile Gonadotropin sikluslarını karşılaştırmışlar ve elde edilen

dominant folikül sayısı ve foliküler faz uzunluğu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda da foliküler faz ve dominant folikül sayısı açısından klomifen+saf üriner FSH ile sadece saf üriner FSH kullanılan gruplar arasında toplam matür folikül sayısı daha fazla saptanmıştır. Sadece klomifen kullanılan grupta ise en düşük düzeyde matür folikül sayısı ile karşılaşılmıştır. Böylece açıklanamayan infertilite olgularında amaçlanan matür folikül sayısı artırılarak implante olabilecek embriyo sayısını artıma düşüncesi yerine getirilmiş oldu.

Endometriyum kalınlığı hem invitro fertilizasyon hem de intrauterin inseminasyon başarısını etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır(67). Kalınlık arttıkça hem İVF hem de IUI ile yapılan indüksiyonlarda başarı oranı artmıştır(67).

Diğer çalışmalarda endometrial paternin endometrial kalınlığa göre daha önemli belirtilmiş ve elde edilen üç katman görüntüsünün maksimum başarı sağladığı savunulmuştur(17,39,67). Minimal stimülasyon protokolü kullanılan olgularda gonadotropin kullanan olgulara göre daha sık, ince (9 mmden az) ve homojen endometriuma rastlanıldığı saptanmıştır (67). Çalışmamızda gruplar arasında endometrial kalınlık açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır fakat sadece klomifen kullanılan grupta endometrial kalınlık (7,73mm) diğer gruplara göre daha az bulunmuştur, endometrial paterni değerlendirmemiz bu çalışmanın bir defektidir. Klomifen endometriyum dokusu üzerinde antiöstrojenik etki gösterdiğinden klomifen kullanılan siklularda implantasyon oranları daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Klomifen serviks epitel ve stromasındaki östrojen reseptörlerini bloke ederek servikal mukusun kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve spermin penetrasyonunu azaltmakta, yetersiz sekretuar faza sebep olmaktadır.

Anti-östrojenik etkileri açısından özellikle ultrasonografide nispeten ince görülen endometrium klomifen sikluslarına östrojen eklenerek geri dönüştürülebilir (10,63).

Klomifen aynı zamanda oositler üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olup bizim çalışmamızda intrauterin inseminasyon yapıldığından oositlerin incelenmesi mümkün olmamıştır(9).

Klomifen sitrat ve hMG ile superovulasyon yapılan, IUI eklenen siklularda rapor edilen gebelik oranları bizim elde ettiğimizden daha başarılıdır (% 10-%33) (68,69). Bu farkın nedeni tam olarak bilinmese de çalışma gruplarımızda tubal faktörü kapsayan heterojen infertilite türleri mevcut olan olgulardan kaynakladığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak verilerimiz klomifen ile kombine saf üriner FSH kullanımının sadece saf üriner FSH kullanan gruba göre hem daha fazla folikül elde edilmesini sağlamakta hem de maliyet açısından daha avantajlı olduğunu ortaya koymaktadır. Gebelik oranları açısından kombine kullanımda saf gonadotropin kullanımına göre sayısal olarak daha fazla gebelik elde edilmiş fakat istatistiksel olarak bu anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Sadece klomifen kullanımında ise diğer gruplara göre en düşük gebelik oranlarına sebep olmuştur. Zaman kaybı açısından ileri yaşlarda fertilite arzusu olan bireylere kombine kullanım sadece klomifen kullanımına tercih edilebilecek bir seçenek olarak sunulmalıdır.



KAYNAKLAR

- 1) 1. Aboulghar MA, Amin Y, Mansour RT, Abbas AM, Serour GI, Salah IM. Ovarian superstimulation and intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1993;60:303-6.
- 2) Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
- 3) Wentz AC, Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects, *Clin Obstet Gynecol*,22:169,1979.
- 4) The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 15(3): 723-732,2000
- 5) Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos RP. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod* 1998; 13:2110-14.
- 6) Kistner RW. Sequential use of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* 1976; 27:72-82.
- 7) Lu PY, Lee SH, Chen ALJ, Erickson LD, Atkinson EJ, Ory SJ. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of fertility. *Fertil Steril* 1996; 65:583-7.
- 8) March CM, Tredway DR, Mishell DR. Effect of pretreatment with clomiphene citrate upon human menopausal gonadotropin therapy for anovulation. *Fertil Steril* 1975; 26:191-192.
- 9) Ransom MX, Doughman NC, Garcia AJ. Menotropins alone are superior to a clomiphene and combination for superovulation induction among clomiphene citrate failures. *Fertil Steril* 1996; 65:1169-1174.
- 10) Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. *Fertil Steril* 1991; 56:836-41.
- 11) Taymor ML, Berger MJ, Nudenberg F. The combined use of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in ovulation induction. In Hasegawa T, Hayashi M, Ebling FJG, Henderson IW. (eds) *Fertil Steril, Proceedings of the VII World Congress*, 1973, Tokyo. Excerpta Medica Int Congress Series 278, Amsterdam. s658.
- 12) Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence

and trends, Fertil Steril 5 : 192,1991.

13) Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 83(129): 4177-4188,1998.

14) Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.

15) The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. Human Reproduction 15(3): 723-732,2000

16) Carmina E, Lobo RA. In In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc. 5th ed, 2004, 939-961.

17) Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. Human Reproduction 18(4): 781-787,2003.

18) Işık A.Z, Vicdan K İnvitro Fertilizasyon ve Mikromanipülasyon Uygulamalarında Laboratuar . 1999:79, 129, 151

19) Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR, Luteal phase defect: the sensitivity and spesificity of dignostic methods in common clinical use, Fertil Steril 62:54, 1994.

20) Miller PB, Soules MR, The usefulness of urinary LH kit for ovulation predictionduring menstrual cycles of normal women, Obstet Gynecol 87:13,1996.

21) Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J, Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results, Gynecol Endocrinol 8:1,1994.

22) Meyer WR, Smith PM, Clark MR, Cusmano LL, Fritz MA, Therapeutic cup insemination with cryopreserved donor sperm: prognostic value of cervical mucus score at insemination and the number of motile sperm in mucus at 24 hours, Fertil Steril 66:435,1996.

23) Wentz AC, Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects, Clin Obstet Gynecol,22:169,1979. 46

24) Wentz AC, Endometrial biopsy in the evaluation of infertility, Fertil Steril 33:121,1980.

25) De Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP, ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation, Am J Obstet Gynecol 139:636,1981.

26) Ecocard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Giroto S, Barbato M, Sensitivity and spesifity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous

cycles, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 91:59,2000

- 27) 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 Mar;63(3):612-24.
- 28) Glazener CM, Ford WC, Hull MG. Hum Reprod. The prognostic power of the post-coital test for natural conception depends on duration of infertility. 2000 Sep;15(9):1953-7.
- 29) Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertil Steril. 2000 Jan;73(1):1-14.
- 30) Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Franchi D, Tozzi L, Dorta M. Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. Fertil Steril. 1996 Apr;65(4):750-2.
- 31) Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. Br J Obstet Gynaecol. 1990 Apr;97(4):285-98. Review.
- 32) Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. Hum Reprod. 2002 May;17(5):1244-8.
- 33) Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. Fertil Steril. 1982 May;37(5):593-610. Review
- 34) Bellingham FR. Intrauterine adhesions: hysteroscopic lysis and adjunctive methods. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1996 May;36(2):171-4.
- 35) Farhi J, Bar-Hava I. Induced regeneration of endometrium following curettage for abortion: a comparative study. Hum Reprod. 1993 Jul;8(7):1143-4.
- 36) Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. Fertil Steril. 2000 Feb;73(2):406-11.
- 37) Miller JH, Weinberg RK. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol. 1999 Oct;181(4):952-7
- 38) Schlaff WD, Hassiakos DK. Neosalpingostomy for distal tubal obstruction: prognostic factors and impact of surgical technique. Fertil Steril. 1990 Dec;54(6):984-90.
- 39) Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Stenkamp MP. Efficacy of treatment of unexplained infertility, Fertil Steril 70:207,1998, 60.
- 40) Creep RO. Histology, histochemistry and ultrastructure of adult ovary. In: The Ovary. Edited by Grady HG, Smith DE, Baltimore: William and VVilkins 1963;48-56.

- 41) Glasier AF, Baird DT, Hillier SG. FSH and the control of follicular growth. *J Steroid Biochem.* 1989 Jan;32(1B):167-70. Review.
- 42) World Health Organization Scientific Group, Agents stimulating gonadal function in the human, Report No. 514. 1976
- 43) Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update.* 1996 Nov-Dec;2(6):483-506. Review.
- 44) Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacol Ther.* 1981;15(3):467-519. Review.
- 45) Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril.* 1982 Feb;37(2):161-7.
- 46) Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;83(7):2361-5.
- 47) Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. *Semin Reprod Endocrinol* 1986, 4:255-76.
- 48) Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak Jinelokoji. 1996, 1998 Williams & Wilkins, Baltimore – Nobel, İstanbul.
- 49) Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984; 1:233-8.
- 50) Correy JF, Marsden DE. The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1982 Feb;22(1):18-21.
- 51) Porcile A, Gallardo E. Normoprolactinemic anovulation nonresponsive to clomiphene citrate: ovulation induction with bromocriptine. *Fertil Steril* 1990;53:50.
- 52) Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril.* 2003 Aug;80(2):390-7.
- 53) Lu PY, Chen AL. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril.* 1996 Mar;65(3):583-7.
- 54) Balen AH, Braat DD. Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. *Hum Reprod.* 1994 Aug;9(8):1563-70.

- 55) Dickey RP, Pyrzak R. Prevention of high order multiple pregnancy. Hum Reprod. 2002 May;17(5):1411; author reply 1411-2
- 56) Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. Fertil Steril. 2000 Sep;74(3):429-38.
- 57) Enskog A, Henriksson M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 1999 May;71(5):808-14.
- 58) Sher G, Herbert C. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1991; 6:232-7.
- 59) Cox, R.L. Cox, L.W. and Black, T.L. (1967) Effects of combinations of clomiphene citrate and gonadotropins on ovarian responses in patients with amenorrhea. *J. Endocrinol.*, 38, 10-15.
- 60) Ryan GL, Moss V. Oral ovulation induction agents combined with low-dose gonadotropin injections and intrauterine insemination: cost- and clinical effectiveness. J Reprod Med. 2005 Dec;50(12):943-50.
- 61) March CM, Tredway DR. Effect of pretreatment with clomiphene citrate upon human menopausal gonadotropin therapy for anovulation. Fertil Steril 1975; 26:191- 192.
- 62) Williams SC, Gibbons WE. Minimal ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using sequential clomiphene citrate and gonadotropin with or without the addition of a gonadotropin-releasing hormone antagonist. Fertil Steril 2002; 78: 1068-72.
- 63) Dickey RP, Olar TT. Relationship of follicle number, serum estradiol and other factors to birth rate and multiparity in human menopausal gonadotropin-induced intrauterine insemination cycles. Fertil Steril 1991; 56:89-92.
- 64) Brzechffa PR, Daneshmand S. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. Hum Reprod. 1998 Aug;13(8):2110-4.
- 65) Nuojua-Huttunen. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. Hum Reprod 1999; 14:698-703.

- 66) Van Camphenout J, Simiard R. Antiestrogenic effects of clomiphene in the human being. *Fertil Steril* 1968; 19:700-6.
- 67) Dickey RP, Olar TT. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod.* 1992 Mar;7(3):418-21.
- 68) Kemmann E, Jones JR. Sequential clomiphene citrate-menotropin therapy for induction or enhancement of ovulation. *Fertil Steril* 1983; 39:772-9.
- 69) Rose BI. A conservative, low cost superovulation regimen. *Int J Fertil* 1992; 37:339- 42.



