

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ZEYNEP KAMİL KADIN ve ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM KLİNİĞİ
EĞİTİM KOORDİNATÖRÜ
DOÇ.DR MURAT APİ

GONADOTROPİNLERLE OVULASYON İNDÜKSİYONU
VE İNTRAUTERİN İNSEMINASYON YAPILAN
AÇIKLANMAYAN İNFERTİL ÇİFTLERDE HCG GÜNÜ
ENDOMETRİAL KALINLIK VE PATERNİNİN TEDAVİ
BAŞARISINA ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

DR. GÜRCAN TÜRKYILMAZ

İSTANBUL 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocam Doç.Dr. Murat Api'ye, eğitim sorumlularımız Prof.Dr. Ateş Karateke, Doç.Dr. Semih Tuğrul, Op. Dr. Kenan Sofuoğlu, Doç.Dr.Selçuk Ayas, Doç.Dr.Murat Muhçu'ya

Hastane başhekimini Prof.Dr.Fahri Ovalı'ya,

Ayrıca eğitimime çok katkısı bulunan emekli hocalarım Doç.Dr. Aktuğ Ertekin, Op. Dr. Mehmet Uludoğan, , Op. Dr. Sadiye Eren ve Op. Dr. Vedat Dayıcioğlu'na

Bana bilgi ve becerilerini aktaran tüm uzmanlarıma,

Vaktimin çoğunu birlikte çalışarak geçirdiğim, birçok güzel anı paylaştığım çok kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim, hayatımın her döneminde hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan aileme

Her zaman yanımda olan eşim Şebnem Erol Türkyılmaz'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr.Gürcan Türkyılmaz

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

GENEL BİLGİLER

GEREÇ VE YÖNTEM

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇ

ÖZET

Amaç:Bu çalışmanın amacı gonadotropinlerle OI-IUI uygulanan nedeni belirlenemeyen infertil hastalarda hCG günü ölçülen endometrial kalınlık ve endometrial paternin tedavi başarısına etkisini incelemektir

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Şubat 2013-Eylül 2013 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite polikliniğine başvuran çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 132 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çoklu değişken regresyon analizinde hCG günü ölçülen endometrial kalınlığın ve endometrial paternin tedavi başarısını etkilemediği ancak endometrial kalınlık için 7 mm cut off değeri alındığında bu değer altında gebelik gelişmediği, BMI, antral folikül sayısı ve hCG günü elde edilen matür oosit sayısının istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olduğu saptanmıştır.

Sonuç: hCG günü ölçülen endometrial kalınlık ve endometrium paterni tedavi başarısını öngörmede anlamlı değişkenler değildir.

KISALTMALAR

YÜT	: Yardımlı üreme teknikleri
IUI	İntrauterin inseminasyon
KS	Klomifen sitrat
HSG	Histerosalpingografi
FSH	Folikül stimüle edici hormon
LFD	Luteal faz defekti
L/S	Laparoskopi
H/S	Histereskopi
KOH	Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
E2	Östradiol
LH	Lüteinizan hormon
IU	International Unit
PRL	Prolaktin
TMSS	Total motil sperm sayısı
DNA	Deoksiribonükleik asit
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
IVF	İn vitro fertilization
ICSI	İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
USG	Ultrasonografi
hCG	İnsan koryonik gonadotropin
OHSS	Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
PCOS	Polikistik over sendromu
GnRH	Gonadotropin serbestleştirici hormon
hMG	İnsan menopozal gonadotropin

1-GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, düzenli cinsel ilişki(haftada >2) varlığına ve herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi uygulanmamasına rağmen 12 ay içinde gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %10-15'i infertilite problemi yaşamaktadır .İnfertil çiftlerin %30-40'ında erkek,%40-50'sinde kadın,%20-25'inde hem erkek hem kadın birlikte sorumludur.Mevcut standart tanı yöntemleri kullanılmasına karşın %10-15 çiftte infertilite nedeni bulunamamakta ve açıklanamayan infertilite olarak tanımlanmaktadır.

Yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle beraber infertilite tedavilerinde başarı oranları artmış ve daha çok infertil çiftin çocuk sahibi olması sağlanmıştır. Tedavi yöntemleri arasında ovulasyon indüksiyonu ve IUI, IVF tedavileri bulunmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu amacıyla klomifen sitrat ya da gonadotropinler kullanılmaktadır.

IUI diğer yardımcı üreme tekniklerine göre daha ucuz, daha basit ve daha az invaziv olması nedeniyle infertilite tedavisinde sıklıkla başvurulanan yöntemlerden biridir. Hasta seçim kriterleri, infertilite nedeni, ovulasyon indüksiyonu metodlarının ve monitorizasyonunun farklılıkları,uygulanan siklus sayısı ve sperm parametreleri IUI başarısını etkileyen faktörlerdir.

Gebeliğin sağlanması için ovulasyon kadar embriyonun implante olabileceği bir endometriumun bulunması şarttır. Ovulasyon ve fertilizasyon sağlansa bile eğer uygun bir endometrium bulunmazsa embriyo implante olamamakta ve tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

Tezimin amacı nedeni belirlenemeyen infertilite hastalarında, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılan sikluslarda Hcg günü endometrium kalınlığı ve paterninin tedavi başarısını etkileyip etkilemediğini araştırmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süreyle korunmasız düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır(1). Çiftlerin yaklaşık %85-90'ı çoğu altı ay içinde olmak üzere bir yıl içinde gebe kalmaktadır(2,3). Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur, %10-15 çiftte ise açıklanamayan infertilite sorumludur(4).

2.1 İnfertilite Nedenleri:

İnfertilitenin en sık sebepleri: ovulatuvar bozukluk, tuboperitoneal patolojiler ve erkek faktörüdür, geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir

Çiftlere bağlı sebebler	Kadına bağlı sebebler
Erkeğe bağlı nedenler %35	Tuboperitoneal faktör %40
Tuboperitoneal faktör %35	Ovulatuvar bozuluk %40
Anovulatuvar bozukluk %15	Açıklanamayan infertilite %10
Açıklanamayan infertilite %10	Diğer sebebler %10
Diğer sebebler %5	

(tablo 1) İnfertilite Nedenleri

2.1.1 Ovulatuvar Bozukluklar

Kadına bağlı infertilitenin %30-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyon olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyon; hipotalamus,hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu anovulasyon oluşabilir. Anovulasyonun en sık sebepleri; PKOS, obezite, anoreksiye nervosa , tiroid fonksiyon bozuklukları, stres veya gonadal disgenesislerdir. Anovulasyonunun tipine göre tedavi protokolleri değişmektedir.

Tablo 2: Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Grup 1: Hipotalamo- Hipofizer Yetmezlik2. Grup 2: Hipotalamo- Hipofizer disfonksiyon3. Grup 3: Ovaryen yetmezlik |
|---|

2.1.1.1 Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizmde hipotalamus yeterli miktarda GnRH sekrete edemez veya GnRH salınımının pulsallitesi bozulmuştur ya da hipofizden gonadotropin salınımı bozulmuştur. Emosyonel, nutrisyonel (kilo kaybı, yeme bozuklukları) veya fiziksel stres (aşırı egzersiz) gibi faktörler santral inhibitör mekanizmaları aktive ederek , GnRH'ın normal aktivitesini baskılayabilir ve anovulasyona neden olabilir.

2.1.1.2 Polikistik Over Sendromu

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (11). Reprodüktif dönemdeki kadınların %4-6'sını etkiler(12). PKOS ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır. PKOS'un etyopatogenezi ve tanımlanmasıyla ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Günümüzde en yaygın kullanılan kriterler 2003 Rotterdam Kriterleri'dir. Bu kriterler ESHRE ve ASRM ortak toplantısı sonucu oluşturulmuştur ve üç kriterden ikisinin bulunması tanısı için gereklidir(13).

Tablo 3

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Oligo-anovulasyon2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları3.Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi |
|--|

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrual düzensizlikler (oligomenore, disfonksiyonel uterin kanama) ve hipernadrogenemi bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma) ile karşımıza çıkar (14). PKOS'ta obezite sıklığı %40-60 arasında bildirilmektedir(15). PKOS gelişme riski obeziteyle artmaktadır(16).

Laboratuar incelemesinde artmış LH konsantrasyonu, FSH normal veya düşük, LH/FSH artmıştır(17). PKOS'lu kadında günlük ortalama androjen ve östrojen üretimi artmıştır, bu da serum testosteron, androstenedion, dihidroepiandrosteron (DHEA) dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), 17alfa hidroksiprogesteron ve östradiol hormonlarında artma görülür.

İnsülin direnci, PKOS'lu obez kadınların ve daha az ölçüde PKOS'lu zayıf kadınların ortak özelliğidir. Obez PKOS'lularda %75 ve zayıf PKOS'lularda %50 sıklıkta görülür(18,19,20,21). PKOS'lu hastalarda %35 bozulmuş glukoz toleransı ve %7-10 arasında Tip 2 diabet görülür(22,23). İnsülin direncinin nedeni tam olarak net değildir.

Ultrasonografik değerlendirmede adetini üçüncü günü yapılan TVUSG'de 2-9mm çaplı 12 veya daha fazla folikül görülmesi ve/veya artmış over volümü (>10ml) polikistik over olarak tanımlanır. Bu bulguların tek overde olması yeterlidir.

PKOS'un uzun dönem sonuçları arasında; infertilite, artmış kardiyovasküler hastalık riski, artmış endometrium kanseri riski sayılabilir. PKOS'ta tedavi hedefleri; hiperandrojeneminin düzeltilmesi, menstrual fonksiyonun sağlanması, fertilitenin kazanılması ve uzun dönem sonuçlarının engellenmesi olmalıdır.

2.1.1.3 Hipergonadotropik Hipogonadizm

Hipergonadotropik hipogonadizm, anovulasyonun nadir nedenlerinden biridir, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. En sık nedeni Turner sendromudur. 40 yaşından genç bir kadında altı aylık sekonder amenore sonrasında birer ay aralıklarla iki kez bakılan serum FSH değerlerinin 40IU/L ve üzerinde saptanması prematur over yetmezliği olarak tanımlanır. Bu durumun 40 yaşından önce sıklığı %1, 30 yaşından önce %0.1 civarındadır. 30 yaşından önce prematur over yetmezliği saptanan

kadınlarda karyotip analizi yapılmalıdır ve eğer Y kromozomu saptanırsa gonadlar çıkarılmalıdır.

2.1.2 Tuboperitoneal Nedenler

Tubal ve peritoneal nedenler, kadın infertilitesinin %20-40'ından sorumludur (24,25). Tubal ve peritoneal faktörleri değerlendirmede primer yönetim HSG'dir. HSG'nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi %80, spesifitesi %90 civarındadır(26). HSG'de patoloji saptandığında histeroskopik veya laparoskopik ileri değerlendirme gerektirir. Tubal ve peritoneal patolojilerin değerlendirilmesinde laparoskopi altın standart yöntemidir.

Tuboperitoneal patolojilere sebep olabilecek durumlar:

- Pelvik adezyonlar
- Pelvik inflamatuvar hastalık
- Geçirilmiş pelvik operasyonlar
- Endometriozis
- Genital tüberküloz

İnfertiliteyle adezyonlar arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir(27). Adezyon; organ yüzeylerini anormal olarak birleştiren, içerisinde vaskularizasyonun da olabileceği fibröz doku olarak tanımlanır. Adezyonların etyolojisinde peritona hasar vererek inflamasyona yol açan enfeksiyon, kimyasal iritasyon, cerrahi, endometriozis gibi değişik faktörler bulunur.

Vajen mukozası, vajen pH'ı ve içindeki bakteiostatik enzimler sayesinde servikal mukus üst genital organları enfeksiyonlara karşı korur. Kadında bu koruyucu sistem, östrojenlerin en az olduğu ve buna bağlı olarak servikal mukusun hemen hiç olmadığı menstruasyon esnesinde son derece zayıftır. Bu dönemdeki koitus pelvik enflamatuvar hastalık riskini artırır. Ayrıca doğum, abortus, küretaj, HSG ve histeroskopi gibi intrauterin uygulamalar sırasında steril çalışılmadığında iç genital organların ve tubaların enfekte olması mümkündür. Pelvik enflamatuvar hastalık sonrası infertilite riski olduğu için şüphelenilen hastalara mutlaka antibiyoterapi verilmelidir.

Pelvik cerrahi girişimler, mikrocerrahi kurallarına uyulmadığı takdirde tubal infertiliteye neden olur. Tuba serozası kolay enflamasyon oluşan postoperatif yapışıklıların kolayca gelişebildiği bir dokudur. Tubo mukozası ise fazla damarlı ve fragil bir dokudur. Operasyon sonrası pelvis iyice yıkanıp kan ve fibrinler temizlenmeli, kanama varsa kontrol edilmelidir.

2.1.3 Endometriozis

Endometriozis; endometrial dokunun (gland ve stroma) uterus dışında bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır. Kronik inflamatuvar reaksiyon, skar dokusu ve adezyonlar oluşturarak pelvik anatomiye bozar(28). Öncelikle genç kadınlarda bulunur ancak herhangi bir ırksal ve etnik kökenle ilişkili değildir. Dismenore, kronik pelvik ağrı, dispareni şikayetleri mevcuttur. Endometriozisin gerçek prevalansı belirsiz olmakla birlikte tüm kadın popülasyonunun %6-10'unda gözlenir(29). İnfertil hasta popülasyonunun %25-50'sinde tespit edilmiştir. Endometriozisli hastaların %30-50'si infertildir(30). Pelvik ağrı ve infertilite birlikteliğinde endometriozis görülme oranı %35-5'dir(31). Endometriozisin infertiliteye hangi mekanizmalarla neden olduğu tam olarak netliğe kavuşmamıştır. Bozulmuş folikülogenez, azalmış fertilizasyon, immunolojik faktörler ve implantasyon defektleri suçlanmaktadır(32,33). Endometriozisli hastalarda ağrıya neden olan mekanizmalar; lokal peritoneal enflamasyon, doku hasarıyla birlikte olan derin infiltrasyon, adezyon oluşumu ve fibrotik kalınlaşmadır(34,35).

Endometriozisli kadınlar endokrin ovulatuvar hastalıklara sahip olabilirler. Bunlar arasında luteal faz defektleri, prematur ya da multipl LH pikleri bozulmuş folikülogenez ve kuteinize rüptüre olmamış folikül sendromu bulunur.

Endometriozisli birçok kadında klinik inceleme esnasında hiçbir anormallik saptanmaz. İleri hastalıkta uterus sık olarak fiske izlenir, overlerin mobilitesi azalmıştır. Mutlaka rektovajinal muayene yapılmalı ve kuldesac ve rektovajinal septumda nodularite olup olmadığı araştırılmalıdır. Transvajinal ultrasonografi endometriomaları saptayabilmektedir ancak pelvik yapışıklıkları ve peritondaki yüzeyel hastalıkları saptayamamaktadır. Endometriomalar USGde parlak bir ekojenik kapsülle çevrili, yaygın ve düşük düzeyde internal ekolar içeren kistik

yapılar olarak izlenmektedir. TVUSG endometriomaları saptamada %90 duyarlılığa ve neredeyse %100 özgüllüğe sahiptir(36-37).

Eksize edilen lezyonların histolojik incelemesiyle birlikte laparoskopi endometriozis tanısı için altın standarttır. Klasik peritoneal implantlar tipik olarak overlerde, kuldesacın periton yüzeylerinde, sakrouterin ligamanlarda, ovaryan fossada görülen çeşitli miktarlarda fibrozisle çevrelenmiş mavi siyah renkli 'barut yanığı' lezyonudur(38). Endometriomalar genellikle tipik olarak yapışıklıklarla ilişkili koyu kahverengi, çikolata benzeri bir sıvı içeren, düzgün sınırlı kistler olarak görülür(39).

Endometriozis evrelemesi için hastalığın hem dağılımı hem de şiddetini göz önünde bulunduran standart bir evreleme sistemi oldukça yararlıdır, çünkü endometriozis olan kadınlarda hem prognoz hem de tedavi bir ölçüde hastalığın yayılımına göre belirlenmektedir. ASRM 1979 yılında laparatomik ya da laparoskopik cerrahi bulgulara dayalı bir evreleme sistemi tanımlamıştır(40). Bu sistem 1985 ve 1996 yıllarında tekrar revize edilmiştir(41,42). Gözden geçirilmiş sınıflandırma sisteminin güncel versiyonu en yaygın kabul görmüş sınıflandırma aracıdır. Ama hala ciddi sınırlamaları mevcuttur(43). Bu sınırlandırmalardan en başta geleni gebelik oranları ile skrolama arasında görece olarak zayıf bir korelasyon izlenmesidir(44-45).

Endometriozisin tedavisi semptom, yaş ve fertilite isteğine göre farklılık göstermektedir. Ampirik tıbbi tedavi, hafif belirtileri olanlar için steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçları ya da östrojen progestin içeren kontraseptifleri, şiddetli ya da orta şiddette belirtileri olanlar için GnRH agonistlerini içerebilir. Semptomlar çoğu hastada gerilese de tıbbi tedavinin doğurganlık üzerine ölçülebilir bir etkisi ve ayrıca endometriomaları ve pelvik yapışıklıları olan hastalar için etkili bir tedavi yöntemi olmadığını vurgulamakta yarar vardır(46-47). Endometrioziste cerrahi tedavinin amaçları normal anatomik ilişkilerin tekrar sağlanması, görülebilen tüm lezyonların yok edilmesidir. Hafif endometriozis olgularında eğer tubal geçiş normal ise ovulasyon indüksiyonu uygulanabilir. İleri evre hastalarda bozulmuş pelvik anatomiye normale döndüren adezyoliz de içeren cerrahi seçilmelidir ya da ilk basamak olarak cerrahi tedavi uygulanmaksızın İVF uygulanmalıdır(48). Sonuçta cerrahi tedavi ve İVF kombinasyonu birbirini tamamlayan bir yaklaşımdır.

%56.1 oranında gebelik sağlar. Tek başına yapılan cerrahinin gebelik oranı %37.4'tür(49).

2.1.4 Konjenital Uterin Anomaliler

Müllerian anomalilerin insidansı %2-3 arasındadır(50). En sık görülen septat uterus en nadir olanı ise Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) sendromudur. Müllerian anomalilerin tanısında çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. TVUSG ilk kullanılacak görüntüleme yöntemidir. HSG uterin kavitenin değerlendirilmesinde oldukça etkili bir metottur. Uterin septum tanısında altın standart yöntem histeroskopidir ancak diğer anomalilerin tanısında laparoskopi de kullanılır(51).

2.1.5 Edinsel Nedenler

Uterusun edinsel anomalileri; leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır. Leiomyomların infertilite ilişkisi net olarak ortaya koyulamamakla birlikte; uterin kontraktileiteyi ve komşulundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliklere sebep olarak infertiliteye neden olabilir(52). Endometrial polip prevalansı %3-5 olarak bilinse de infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının %10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir(53). İnfertilite ve polipi olan hastalarda histeroskopik polipektomi önerilir.

2.1.6 Erkek İnfertilitesi

Günümüzde infertil çiftlerin %20'sinde erkekteki anomaliliklerin tek neden olduğu, %20-40'ında ise önemli bir etken olarak erkek infertilitesinin eşlik ettiği bilinmektedir(54). Çoğu erkekte doğru tanı ve tedavi ile düzeltilebilecek bir bozukluk mevcuttur, böylelikle doğal yoldan konsepsiyon sağlanmış olur. Hafif fakat önemli sperm faktörü olan diğer grupta ise intrauterin inseminasyon (İÜİ) uygulanabilir. Tüm bu yöntemler başarısız olduğunda modern yardımcı üreme teknikleri (ART) başarıya ulaşmada yardımcıdır. Spermatogenetik gelişim Y kromozomunun üzerindeki genler tarafında yönetilir ve tamamlanması yaklaşık olarak 70 gün alır(55). Spermin testisten epididimis yoluyla ejakulatuar kanallara taşınması 12-21 gün almaktadır(56). Epididimisten geçiş sırasında spermiler daha

olgunlaşır ve motilite yeteneğini kazanırlar. Sperm gelişim ve transferi için geçen uzun süre göz önüne alınırsa; semen analizinin haftalar önce varolan bir olayı yansıttığı göz önüne alınabilir. Erkeklerde spermatogonialardaki mitotik bölünme tüm yaşam boyu germ hücrelerini yeniler ve spermatogenez ileri yaşlara kadar devam eder. Erkeklerde fertilite yaşla beraber azalmasına rağmen yaşın etkileri çok belirgin değildir. Sperm konsantrasyonu dışında semen volümü, sperm motilitesi ve normal morfolojik sperm oranları yaş arttıkça tedrici olarak azalmıştır(57,58).

Erkek infertilitesi çeşitli nedenlerden oluşur. Duktal obstrüksiyon ve hipogonadotropik hipogonadizm kesin tanı koyulduktan sonra efektif tedaviyle tamamen düzelir. Primer testikuler yetmezlik gibi diğerleri tedaviye yanıt vermez. Erkek infertilitesinin bilinen nedenlerinin listesi oldukça uzundur fakat dört ana bölümde incelenebilir:

1)Hipotalamik Hipofizer Bozukluklar(%1-2)

İdiopatik izole gonadotropin eksikliği

Kallman sendromu

Tek gen mutasyonları(GnRH reseptör, FSHbeta, LHbeta mutasyonları)

Hipotalamik ve hipofizer tümörler(Kraniofaringioma)

İnfiltratif hastalıklar(Sarkoidoz, Hemokromatoz)

Hiperprolaktinemi

İlaçlar(Androjenler, Glukokortikoidler, Opiyatlar)

Kronik hastalık ya da malnutrisyon

Enfeksiyon(menenjit)

Obesite

2)Primer Gonadal Bozukluklar(%30-40)

Klinefelter sendromu

Y kromozom delesyonu

Kriptorşidizm

Varikosel

Enfeksiyonlar(viral orşit,Tüberküloz)

İlaçlar(Alkilleyici ajanlar, alkol, simetidin)

Radyasyon

Çevresel toksinler(sigara, organik solventler)

Kronik hastalıklar

3)Sperm Transport Bozuklukları(%10-20)

Epididimal obstrüksiyon veya disfonksiyon

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu(CFTR mutasyonu)

Kartagener sendromu

Ejekulatuar disfonksiyon

4)İdiopatik(%40-50)

2.1.7 Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, sistematik değerlendirmede bir neden saptanamazsa dışlamalarla koyulan bir tanıdır. Açıklanamayan infertilitenin sıklığı tanısal kriterlere bağlı olarak, infertil topluluklarda %10-30 arasında görülmektedir(59). Açıklanamayan infertilite tanısı için en az bir normal semen analizi, ovulasyonla ilgili normal işlev, normal bir uterin kavite ve tüplerin çift taraflı açık olduğuna dair kanıt gerekmektedir. Standart tanı testlerinin görülen ama nadir olan yanlış negatif sonuçları dışlandığında, açıklanamayan infertilitenin iki olası açıklaması vardır;

a-Gerçekte bir anomalilik yoktur ve çiftin doğal doğurganlığı, muhtemelen eşin yaşına ya da üremeyeyle ilgili yaşlanmaya bağlı olarak normal aralığın en alt seviyesindedir.

b-Özgül bir sebep vardır ancak varolan tanı testleriyle saptanamamaktadır.

Açıklanamayan infertilite 35 yaş üstü kadınlarda daha sık görülmektedir. Açıklanamayan infertilitesi olan ve tedavi edilmeyen çiftlerde prognoz, hafif oligospermi veya endometriozis gibi daha hafif infertilite faktörü olan çiftlerdekiyle benzerdir, kadın yaşı ve infertilite süresi gebelik oranlarını etkileyen esas değişkenlerdir.

Açıklanamayan infertilite tedavilerini değerlendiren çalışmalarda tedavi edilmeyen hastaların siklus fekundabilitesi tipik olarak %2-4 arasında değişmektedir veya doğurganlığı normal olan çiftlerden %80-90 daha düşüktür (60,61). Tedavisiz gebelik olasılığı artan kadın yaşı ve infertilite süresiyle ilerleyici bir şekilde düşmektedir.

2.2 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertilite değerlendirilmesinde incelemeler ve muayene eşlerin her ikisiyle birlikte yapılmalıdır.

2.2.1 Anamnez

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde detaylı bir anamnez önemli ipuçları taşımaktadır. Anamnez alınırken aşağıdaki bilgiler sorgulanmalıdır;

- evlilik süresi
- infertilite süresi
- daha önce kontrasepsiyon uygulanıp uygulanmadığı
- mevcut evlilikten veya varsa başka bir evlilikten daha önce gebelik oluşup oluşmadığı
- menarş yaşı
- menstruel siklus süresi
- koital frekans
- sistemik bir hastalık olup olmadığı
- geçirilmiş operasyon olup olmadığı

2.2.2 Fizik Muayene

Vücut gelişimi ve yapısı, kıllanma durumu, akne varlığı, memelerin gelişimi ve tiroid bezinin boyutları incelenmelidir. Jinekolojik muayenede dış genital organların yapısı, serviksin şekli ve konumu, uterus boyutları ve komlu organlarla ilişkisi, adnekslere ait kitle olup olmadığı ve adnekslerin mobilitesi, uterosakral nodularite ve memede galaktore kontrolü yapılmalıdır.

2.2.3 Laboratuvar İnceleme

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde laboratuvar inceleme önemli bir yer tutar.

Ovulasyon bozukluğu	Serum midluteal progesteron ölçümü TSH,Prolaktin Endometrial biyopsi* Üriner LH ölçümü
Over rezerv testleri	Bazal FSH,LH,E2 Antral folikül sayımı AMH*
Tuboperitoneal faktör	HSG Diagnostik laparoskopi*
Uterin faktör	TVUSG SİS* Histereskopi*
Erkek faktör	Semen analizi

*Rutin olarak yapılmaz

Tablo 4:Temel infertilite testleri

2.2.3.1 Erkek faktörü

İnfertil bir çiftin değerlendirilmesinde öncelik sırası erkek faktörünün araştırılmasıdır. Çünkü infertilite nedenleri arasında erkek faktörü önemli bir yer tutmaktadır, araştırılması kolay ve ucuzdur. 3 günlük cinsel perhiz sonrası semen analizi yapılır. Semen analizi WHO kriterleri baz alınarak değerlendirilir.

Parametre	Alt referans limit
Semen hacmi(ml)	≥ 1.5 (1. 4-1. 7)
Ph	≥ 7.2

Total sperm sayısı(milyon/ml)	$\geq 39(33-46)$
Toplam motilite(RP+NP,%)	$\geq 40(38-42)$
Progresif motilite(PR,%)	$\geq 32(31-34)$
Canlılık(canlı spermatozoa,%)	$\geq 58(55-63)$
Sperm morfolojisi(normal formlar,%)	$\geq 4(3.0-4.0)$
Peroksidaz-pozitif lökositler(milyon/ml)	< 1.0
MAR testi(bağılı bulunan motil spermatozoa,%)*	< 50
Immunobead testi(bağılı bulunan motil spermatozoa,%)*	< 50
Seminal zinc(mol/ejakülat)	2.4
Sperm konsantrasyonu(milyon/ml)	$\geq 15(12-16)$
Seminal fructose(mol/ejakülat)	13
Seminal nötral glukozidaz(mU/ejakülat)	20

Tablo 5:WHO laboratuvarı manual for the examination and processing of human semen 5.edition

Spermioqram bozukuluğu aşağıdaki terimlerle ifade edilir:

- Oligospermi:Sperm sayısının az olması (<15milyon)
- Astenospermi:Sperm hareketinin az olması (<%40)
- Nekrospermi: Tüm spermatositlerin ölü olması
- Teratospermi: Spermilerin morfolojilerinin bozuk olması
- Azospermi: Ejekulatta spermatozoa bulunmaması
- Aspermi: Ejekulatta semen olmaması

Erkek faktörünün değeriendirilmesinde birden fazla yapılan spermioqram değeri esas olarak alınmalıdır. Spermioqram tekrarının en az 3 ay aralıklarla yapılması uygun olacaktır.

Erkekde hormonal değeriendirmenin parçası olarak TSH, FSH, Prolaktin ve Testesteron ölçümleri de gerekebilir.

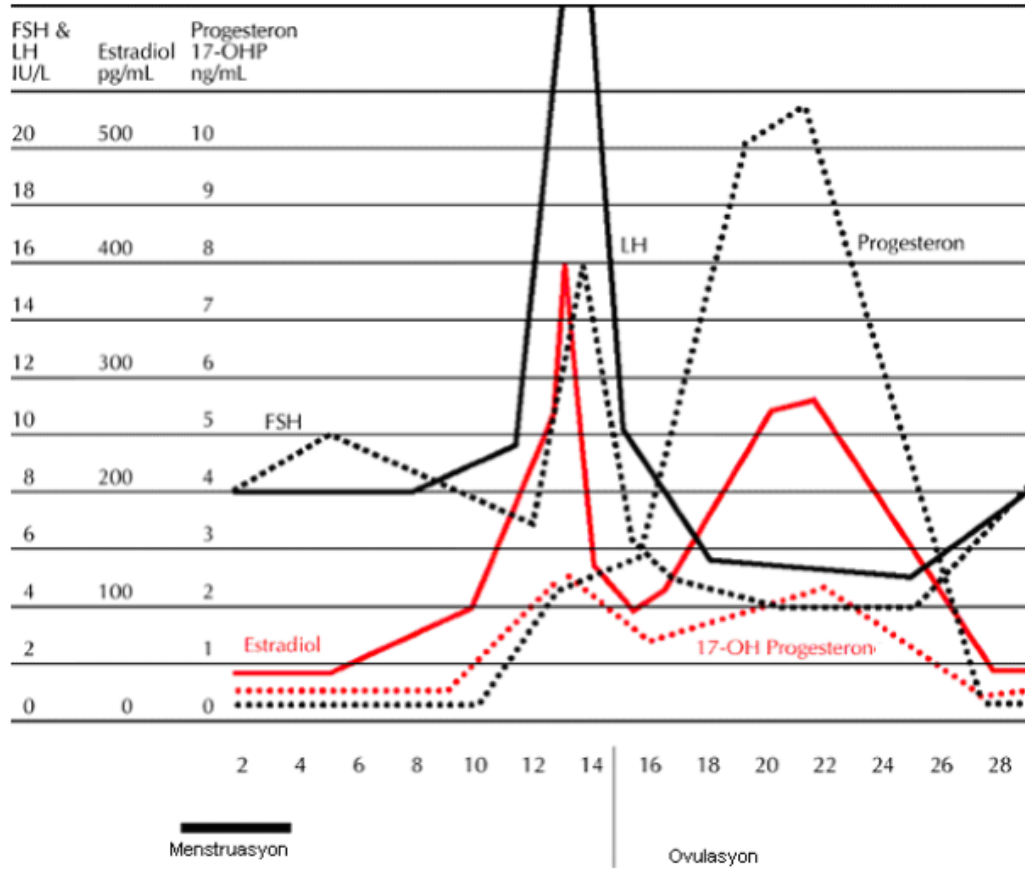
2.2.5 Ovulatuvar Faktörler

Kadına bağılı infertilitenin %30-40'ını ovulatuvar bozukluklar oluşturur. Ovulasyon olup olmadığını saptamada çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Öyküde düzenli menstrual siklusların olması büyük ölçüde ovulatuvar siklusların olduğunu gösterir. 21 günden kısa ve 35 günden uzun süren menstrual sikluslar genellikle ovulasyon bozukluğuyla birlikte dir. Düzenli adet gören bir kadında premenstrual dönemde pelvik ağrı, memelerde hassasiyet, mod değişiklikleri gibi bulgular ovulasyon olduğunu düşündürebilir(62).

Bazal vücut ısısı ölçümü ovulasyonu belirlemede kullanılabilir. Ovulasyondan sonra oluşan corpus luteum tarafından salgılanan progesteronun hipotalamusta termoregülatuar merkeze termojenik etkisine dayanan ve uygulaması kolay bir testtir. Vücut ısısı adetin ilk gününden itibaren sabah hasta uyanır uyanmaz ve yataktan kalkmadan ölçülmelidir. Ovulasyondan sonra vücut sıcaklığında 0,1-0,3°C artış olur ve bu artış en az 10 gün sürer, buna bifazik bazal vücut sıcaklığı denir ve ovulasyonlu bir siklusu ifade eder.

Endometrial biyopsi beklenen adet döneminden 2-3 gün önce yapılır ve sekretuar endometrium görülmesi ovulatuvar siklusu yansıtır(63). Diğer yöntemlere göre daha invazif olması ve potansiyel bir gebeliğe zarar verme ihtimali nedeniyle günümüzde tercih edilmez.

Progesteron sekresyonunun pik yaptığı midluteal dönemde (siklusun 21-23 günü) progesteron ölçülmelidir. Değerin 3ng/ml üzerinde olması ovulasyonu gösterir(64).



Şekil 1: Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler ³

Sonografiyle dominant folikülün gelişimi izlenerek ovulasyon saptanabilir. Antral folikül günde 1-2mm büyür ve 18-21mm çapa ulaştığı zaman ovule olur. Foliküler büyüklükte azalma ve douglasta bir miktar sıvı görülmesi ovulasyonu gösterir.

Servikal mukusun fiziksel ve kimyasal özellikleri östrojen ve progesteron hormonlarının siklik değişikliklerine göre farklılık gösterir. Ovulasyona yakın dönemde servikal mukusun miktarı önemli ölçüde artar, sululu ve şeffaftır, uzama özelliği (spinnbarkeit) artar, lökosit sayısı azalır, kurutulduğunda eğrelti otu manzarası (fern pattern) oluşur.

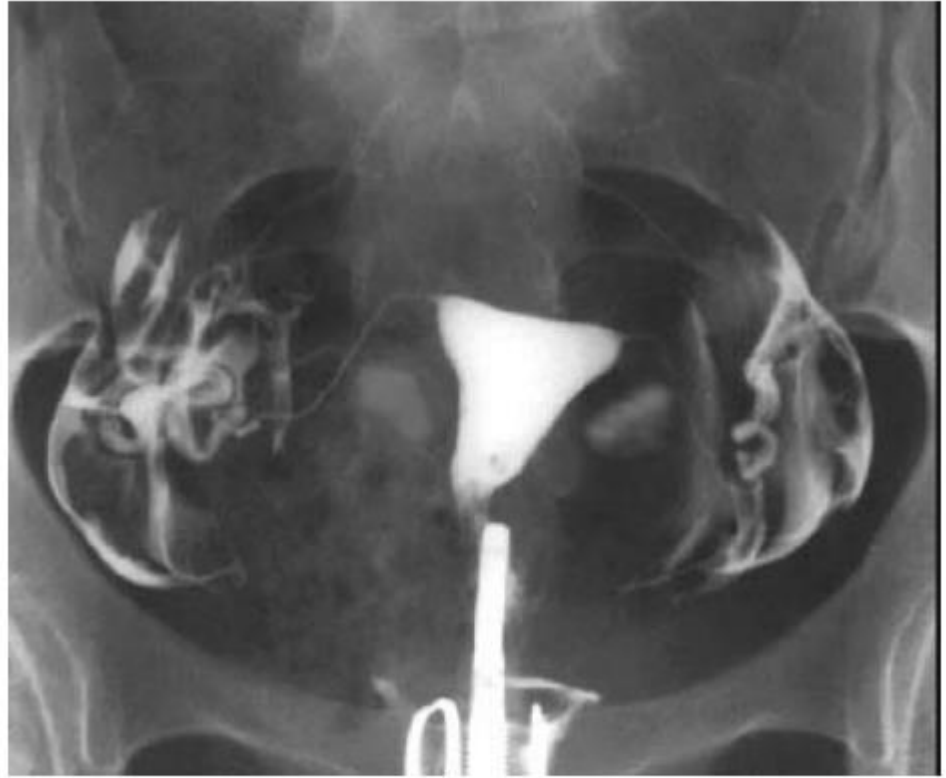
2.2.6 Tubal Faktörler

Tubal faktörün değerlendirilmesinde HSG ve laparoskopi kullanılabilir. HSG tubal ve uterin faktörlerin kullanılmasında ilk adımdır. HSG tubaların uzunluğunu,

yapısını ve açık olup olmadıklarını gösterir ayrıca uterus gelişim anomalileri, endometrial polipler ve intrauterin sineşi gibi uterin patolojiler hakkında bilgi verir.

HSG menstrual kanamanın bitimini takiben 2-5 gün içinde yapılır. HSG'yi takiben olabilecek bir komplikasyon enfeksiyondur ve %1-3 civarında görülür(66).

Normal HSG'ye sahip hastaların %30'u ilerideki 6 ay içinde gebe kalır(67,68). İnfertil kadınlarda intrauterin patolojiyi saptamada HSG'nin doğruluğu anomalinin yapısına göre değişmektedir. Yapılan bir çalışmada HSG'nin %30 yanlış pozitiflik ve %8 yanlış negatiflik oranlarıyla duyarlılığının %98, özgüllüğünün %35, pozitif prediktif değerinin %70 ve negatif prediktif değerinin %92 olduğu gözlenmiştir(69).



Şekil 2: Normal bir HSG görüntüsü

Histereskopi, intrauterin patolojilerin değerlendirilmesinde altın standart testtir.

Submukoz myomlar, polipler, septum ve intrauterin adezyonların tanı ve tedavisinde kullanılır.

Laparoskopiyle tubaları, uterusu, overleri ve pelvik anatomiye ayrıntılı değerlendirmek mümkündür. Laparoskopi tubal açıklığın değerlendirilmesinde, PID ve endometriozis tanısında altın standart yöntemdir.

2.2.7 Over Rezervi

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde over rezerv testleri önemli yer tutar. Bunun en kolay ve en sık kullanılan yolu adetın 2-4. günü ölçülen FSH ve Östrodiol seviyeleridir. Eğer FSH seviyesi 10IU/L veya Östrodiol 70pg/ml üzerindeyse hastanın over rezervinin azaldığı sonucuna varılabilir.

TVUSG ile antral folikül sayımı over rezervi değerlendirilmesinde kullanılabilir. Siklusun 3. günü bakılır ve 2-9mm arasındaki antral foliküller sayılır. Düşük antral folikül sayısı ovaryan stimülasyona yanıtı ve tedavi başarısını öngörmede yüksek özgüllüğe sahiptir.

Antimüllerian Hormon(AMH); primordial foliküller gelişmeye başladığında ve 2-6mm çapa ulaşp gelişmeleri bittiğinde preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücreleri tarafından üretilir(70). AMH preantral ve küçük antral foliküllerden köken aldığı için düzeyleri gonadotropinlerden bağımsızdır, sikluslar arasında ve siklus boyunca değışkenlik göstermez.

Bu testlerden başka Klomifen Sitratla uyarma testi, eksojen FSH over rezerv testi gibi dinamik testler kullanılabilir.

2.3 İnfertilitede Tedavi

İnfertilite tedavisi, daha çok tedavi verilmeden gebe kalabilmek için geçen süreyi azaltmaya yöneliktir. Bu tedaviler genellikle hastanın yaşı ilerlemeden ve yaşa bağılı fekundite azalmadan hastanın gebe kalması için yapılmaktadır. İnfertil bir çiftin tedavisine başlamadan önce en önemli kurak infertilite nedeni veya nedenlerinin doğru bir şekilde ortaya konması, daha sonra da etkin bir tedavinin seçilip uygun bir süre uygulanmasıdır.

2.3.1 Ovulasyon İndüksiyonu(OI) ve İntrauterin İnseminasyon(IUI)

Her ne kadar günümüzde basit ve sıradan bir uygulama olarak görülse de ovulasyon indüksiyonu ile hastaların gebe kalmasını sağlamak reproduktif endokrinolojinin sağladığı en büyük başarılarından biridir.

2.3.1.1 OI ve IUI Endikasyonları ve Kontraendikasyonları

OI ve IUI en az bir intakt fallop tüpü olan kadınlarda servikal faktör, hafif-orta endometriozis ve hafif-orta şiddette erkek faktörü olan ve açıklanamayan infertilite olgularında sıklıkla ilk tedavi seçeneği olarak düşünülür(72).

IUI Endikasyonları(73):

- Hafif-orta erkek faktörü
- Evre 1-2 endometriozis
- Ovulatuvar disfonksiyon(PKOS)
- Servikal faktör
- Açıklanamayan infertilite

IUI Kontraendikasyonları(73):

- Bilateral tubal disfonksiyon
- Gebeliğin kontraendike olduğu durumlar
- Genital kana enfeksiyonları
- Nedeni bilinmeyen genital kanama
- Şiddetli erkek faktörü
- Evre 3-4 endometriozis
- Ardışık IUI siklus başarısızlıkları

Anovulatuvar hastada ovulasyonun stimüle edilmesine ovulasyon indüksiyonu denir, amaç tek bir folikülün büyümesini stimüle etmek ve ovulasyonun sağlanmasıdır. Süperovulasyon multipl folikül gelişimini stimüle etmek ve her

folikülden yumurtaların salınmasını ifade eden terimdir. Süperovulasyon IUI ve IVF tedavilerinin ayrılmaz bir parçasıdır. Bu amaçla çeşitli ilaçlar kullanılır.

2.3.1.2 Klomifen Sitrat (CC):

Klomifen Sitrat anovulasyon tedavisinde en yaygın kullanılan güvenli ve ucuz bir ilaçtır. Kimyasal olarak selektif östrojen reseptör modülatör aktivitesine sahiptir. Östrojen reseptörleri üzerine hem agonist hem antagonist etki gösterir.

CC non-steroidal trifeniletillen yapısındadır. Karaciğerde metabolize edilir ve feçes yoluyla atılır. Yaklaşık %85 kadarı bir haftada temizlenir; geriye kalan kısmı ise bir süre dolaşımda kalabilir(74).

Klomifen iki farklı sterioizomerin karışımıdır, enklomifen(%62) ve zuklomifen (%38)(75). Enklomifen en etkili izomeridir ve ovulasyonu sağlayan etkisinde sorumludur(76). Enklomifenin yarı ömrü nispeten kısadır ve serum konsantrasyonu tedaviden sonra hızlıca yükselir ve düşer(77). Zuklomifen daha yavaş temizlenir, tek dozundan sonra bile haftalarca serumda saptanabilir(77).

Klomifenin östrojene yapısal benzerliği üreme sistemi boyunca yer alan nükleer östrojen reseptörleri için endojen östrojen için yarışmasını sağlar. Östrojenden farklı olarak östrojen reseptörlerine uzun süre bağlı kalır ve reseptör yenilenmesini bozarak reseptör yoğunluğunu azaltır. Hipotalamik seviyede östrojen reseptör azalması dolaşımdaki östrojenle etkileşimini engeller ve östrojen seviyeleri olduğundan daha düşükmüş gibi algılanır. Azalmış negatif östrojen feedback genel sekresyon seyrini değiştirerek pituitar gonadotropin salınımını uyarır ve sonunda foliküler gelişim sağlanır. Hipofizer seviyede gonadotropinlerin GnRH'a duyarlılığını da artırır.

Serum FSH ve LH seviyeleri CC tedavisi sırasında yükselir ve 5 günlük tedavinin ardından tekrar düşer. Paralel olarak serum östrojen seviyeleri hızla yükselir ve sonunda LH yükselişini sağlayarak ovulasyonu uyarır.

2.3.1.2.1 Klinik Endikasyonları

CC, normal tiroid fonksiyonlu, normal prolaktin seviyeli ve galaktoresi olmayan anovulatuvar infertil kadınlarda kullanılan ilk sıradaki ilaçtır. Bu hastalar

ayrıca endojen östrojen üretiminin kanıtları olan klinik gözlemlere sahip (östrojenik servikal mukus), serum östrodiol seviyeleri normal (yaklaşık >40pg/ml) , progesteron challenge testine normal menstrual cevap veren (WHO grup 2) olgulardır.

Hipotalamik bölgedeki etkileri göz önüne alınarak hipogonadotropik hipogonadizmi olan (WHO grup1) hastalarda etkisizdir.

CC'nin tedavi alanı genellikle ovulatuvar disfonksiyonlu kadınlar ile sınırlandırılmış olsa da açıklanamayan infertilitesi olan, nispeten genç ve infertilite süresi kısa olan hastalarda, daha agresif tedavi şekillerini arzulamayan hastalarda da kullanılabilir. Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda kolmifenin etkinliği fark edilmemiş luteal faz defektinin düzeltilmesi veya bir ovum salınması gerekirken süperovulasyonun sağlanması olarak açıklanabilir (80).

Ampirik CC tedavisi daha çok hem sperm hem de ovum sayısının artırılmaya çalışıldığı IUI yöntemiyle birleştirildiği zaman etkili olmaktadır.

2.3.1.2.2 Klomifen Sitrat Tedavi Rejimleri

CC oral olarak uygulanır, spontan veya progesteron ile uyarılmış bir adet sonrası tipik olarak siklusun 3 ila 5. günü arası başlanır. 2 ile 5. gün arası tedaviye başlamalarda ovulasyon, konsepsiyon ve gebelik oranları benzerdir(81). Ovulasyon için gerekli ilaç dozu vücut ağırlığı ile uyumludur; ancak bireysel bazda her kadın için kesin olarak tahmin edilemez(82). Her ne kadar obez kadınlar daha yüksek dozda CC dozu gerektirse de elde edilen gebelik sonuçları normal kilolu kadınlarla benzerdir(83). Ovulasyon sağlayabilecek yeterli klomifen dozunu tahmin etmede kullanılabilecek klinik veya laboratuvar bir ölçümün varlığı kanıtlanamamıştır(84).

Tedaviye genellikle 50mg tabletlerle başlanır ve 5 günlük süreç boyunca verilir. Eğer ovulasyon sağlanamaz ise sonraki sikluslarda 50mg artırılır. Tedaviye cevap verecek çoğu kadın genellikle 50mg (%52) ve 100mg (%22) ile tedaviye cevap verir(85).

2.3.1.2.3 Klomifen Tedavisinin Sonuçları

Uygun seçilmiş kadınların yaklaşık %70-80'inde ovulasyon sağlanabilir(86). Artan yaş, vücut kütle indeksi ve ilişkili hiperandrojenemi anovulatuvar kadınlarda

cevap olasılığını azaltır. Klomifen tedavisine cevap veren anovulator infertil kadınlar arasında toplam fekundabilite oranı yaklaşık %15 kadardır. Açıklanamayan infertilite olgularında bu oran %22'ye kadar çıkabilir. 6-9 sikluskul tedaviler sonrası toplam %70-75 gebelik oranları beklenebilir (87,88). Ardından belirgin olarak gebelik oranları düşer. 3-6 kez klomifenle ovulasyon sağlanmış siklus sonrası gebelik sağlanamaz ise henüz değerlendirilmesi yapılmamış diğer infertilite nedenleri de göz önünde bulundurulmalı ve gözden geçirilmelidir. Klomifenle uzamış tedavi özellikle 35 yaş üstü kadınlarda uygun değildir.

2.3.1.2.4 Klomifen Sitratın Periferik Etkileri

Klomifenin endoservikste, endometriumda, overde, ovumda ve embriyoda istenmeyen yan etkileri tanımlanmıştır. Kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre klomifenle indüklenmiş sikluslarda servikal mukusta kalite ve miktarsal olarak azalma vardır.

Östrojenle uyarılmış endometrial gelişmenin klomifenle tedavi edilen kadınlarda bozulmuş olduğu gösterilmiştir. CC endometrium üzerine antiöstrojenik etkiler gösterir ve endometriumu inceltir.

Klomifenin over ve embriyo üzerinde klinik olarak belirgin direkt etkisi yok gibi görünmektedir. Her ne kadar klomifen kültüre edilmiş kuş ve koyun embriyolarında invitro şartlarda bazı yan etkiler göstermiş olsa da insanlarda bu etkileri belirsizdir(89).

2.3.1.2.5 Yan Etkileri

CC tedavisi genellikle çok iyi tolere edilir. Küçük yan etkileri genellikle sıktır ancak tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli olması çok nadirdir. Kısa dönem sıcak basmaları kadınların ancak %10-20 kadarında izlenmektedir(90). Genel ruh halinde dalgalanmalar olması sıktır. Diğer hafif ve daha seyrek yan etkileri meme hassasiyeti, pelvik bası hissi ve bulantıdır. Görme bozuklukları (bulanık veya çift görme, skotomlar, ışığa hassasiyet) sık rastlanmayan (%1-2) ve geri dönüşlü yan etkisidir(91).

2.3.1.2.6 Riskleri

Klomifen tedavisiyle ortaya çıkan en öncelikli risk artan çoğul gebelik ihtimalidir. Yine de multifoliküler gelişim riski nispeten düşüktür ve çoğul gebelik riski yaklaşık %7-10 kadardır(92). Klomifenle elde edilmiş çoğul gebeliklerin hemen tamamı ikizdir; üçüz riski %0.05, dördüz riski %0.1-0.3 civarındadır(93).

CC tedavisinin genel olarak doğum defektlerini veya herhangi bir anomali alt grubunu artırdığına dair henüz bir kanıt yoktur. CC tedavisiyle elde edilen gebeliklerde düşük oranı spontan gebeliklerle benzer bulunmuştur(95).

CC tedavisi altındaki hastalarda ovaryan hiperstimülasyon sendromunun (OHSS) insidansını vermek zordur çünkü çeşitli çalışmalarda sendrom tanısı için farklı tanımlamalar kullanılmıştır.

Ovulasyonu uyaran ilaçlarla over kanseri arasındaki ilişki çelişkilidir. İlk çalışmalarda ovar kanseri riskinin bir miktar arttığı gösterilmiştir ancak bu çalışmalar önemli metodolojik yanlışlar içermektedir. Ardından yapılan bir çok çalışmada infertil kadınlarda over kanserinin arttığı gösterilmiş olsa da ovulasyon uyarıcı ilaçların böyle bir etkisi gösterilememiştir.

2.3.1.3 Eksojen Gonadotropinler

Eksojen gonadotropinler özellikle daha basit tedavi yöntemlerine cevap vermeyenlerde yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır. Bu ilaçlar oldukça etkindir ancak maliyetleri yüksek ve çoğul gebelik, OHSS gibi bazı riskleri de beraberinde getirmektedir.

Oİ'da kullanılan gonadotropinler üriner, saf üriner ve rekombinant olarak sınıflandırılabilir. Yaklaşık 30 yıl boyunca tek gonadotropin tipi insan menopozal gonadotropini idi(HMG-Menotropin). Yaklaşık 15 yıl önce genetik mühendisliği sayesinde invitro rekombinant FSH üretilmiştir. Rekombinant FSH preparatları daha kısa yarılanma ömrüne sahip daha az asidik olan FSH içerirler ama östrojen sekresyonunu aynı veya daha güçlü şekilde uyarırlar. Rekombinant gonadotropinlerin avantajı daha az üriner protein içermeleri, daha kararlı bir yapıları olması ve biyolojik aktivitelerinin kişiden kişiye çok daha az değişkenlik göstermesidir. İki yeni rekombinant FSH çeşidi; follitropin-alfa ve follitropin-beta'dır. Her ikisi de doğal FSH'a yapısal benzerlik gösterirler. Bir alfa ve bir beta

glikoprotein zinciri içerirler; ama posttranslasyonel glikozilasyon ve saflaştırma işlemleri farklıdır(97).

Rekombinant preparatların geliştirilmesi ovaryan stimülasyon protokollerinin bireryselleştirilmesine önemli katkılarda bulunmuştur.

Gonadotropinle stimüle edilmiş matur folikülün ovulasyonunu sağlamak için LH'a yapısal ve biyolojik benzerliğinden dolayı, LH pikini sağlamak için HCG kullanılmaktadır. LH/HCG foliküler son gelişimi ve oosit maturasyonunu sağlar. İnsan gebe idrarından veya plasentadan elde edilen HCG veya rekombinant teknolojilerle elde edilen rekombinant HCG preparatları kullanılmaktadır.

2.3.1.3.1 Eksojen Gonadotropin Tedavisi Endikasyonları

Hipogonadotropik hipogonadizmi olan bireyler (WHO grup1) eksojen teadvilerle en çok tedaviye aday grubu oluşturmaktadır. Klomifen hipotalamik pituiter ovaryan aks düzgün olmadığından etkisizdir. Hipogonadotropik hipogonadizimli bir kadında ilaç seçimi menotropin olmalıdır; çünkü hem FSH hem LH içerir. Her ne kadar oosit maturasyonu tek başına FSH ile sağlansa da endojen LH seviyeleri, normal stereidogenez, luteinizasyon ve ovulasyon için yeterli değildir(98). Hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlar nispeten daha düşük dozlara yanıt verirler ve bu yüzden dikkatli monitörize edilmelidir. Ana amacın tek folikül gelişimi olduğu akıldan çıkarılmamalı ve aksi halde çoğul gebelik için yüksek riskli olduğu unutulmamalıdır.

CC ile gebelik sağlanamadığı zaman eksojen gonadotropin tedavisi uygun bir alternatiftir. CC dirençli PKOS (WHO grup2) olgularında serum gonadotropinleri normaldir; bir çoğunda LH seviyesi de yüksektir. Bu kadın popülasyonunda tedaviyle eksojen gonadotropin endojen gonadotropinlerle üst üste gelir. Saflaştırılmış FSH preparatları teorik olarak konvansiyonel menotropinlere göre teorik bazı avantajlar getirir; ancak pratikte saflaştırılmış FSH'ın HMG'ye üstünlüğü gösterilememiştir, her ikisi de kullanılabilir.

Eksojen gonadotropinler ayrıca açıklanamayan infertilite olgularında da kullanılabilir. Klomifen dirençli vakalardan daha fazla çoğul gebelik riski vardır.

2.3.1.3.2 Gonadotropin Stimülasyon Protokolleri

Başarılı ovulasyon sağlayacak gonadotropin tedavisinin dozu ve süresi kadınlar arasında hatta aynı kadının siklusları arasında değişiklikler gösterebilir, ampirik olarak tayin edilmelidir. Her ne kadar çoğu kadın nispeten düşük dozlara (75-150IU/gün) çok duyarlı ise de bazı kadınlar çok daha yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar(300-450IU/gün). Vücut ağırlığı ve doz ihtiyacı arasında direkt bir ilişki olsa da obez kadınlarda bile hastanın cevap vereceği dozu kesin olarak önceden belirlemenin yolu yoktur.

Hem hipogonadotropik hipogonadizimli (WHO grup1) hem de klomifen dirençli (WHO grup2) olgularda düşük doz ile indüksiyona (75IU/gün) step up protokolü çerçevesinde başlanabilir. 4-7 günlük bir uyarım sonrasında TVUSG ve serum östrodiol seviyesi ilk cevabı ölçmek için bakılmalıdır. Daha sonra gonadotropin dozu aynen devam edilebilir veya artırılabilir. Bir kez serum östrodiol seviyesi yükseldikten sonra gelişen foliküllerin sayısını ve çapını ölçmek için 1-2 günde bir TVUSG yapılır. Öndeki folikül çapı 18-20mm'e ulaştığında ovulasyonu sağlamak için HCG enjeksiyonu yapılır ve genelde 36-48 saat sonra ovulasyon beklenir. Daha sonraki stimülasyon sikluslarında, hastanın daha önceki sikluslarında elde edilen cevap eşiği ve foliküler gelişim paterni göz önünde bulundurulmalıdır. Alternatif olan step down rejiminde amaç spontan sikluslardaki FSH paternini taklit etmektir. Tedaviye yüksek dozla başlanır (150-225IU/gün) ve kohorttaki duyarlılığı düşük foliküller gerilerken, duyarlılığı daha fazla olan foliküllerin büyümeye devam etmesi için giderek dozlar düşürülür. Bir çok kadın eksojen gonadotropinlere karşı aşırı duyarlı olduğu göz önüne alınırsa step down metodunun en iyi adayları daha önce birkaç stimüle siklusu olmuş ve cevap verme tahmini eşiği bilinen hastalardır. Step up ve step down rejimleri aynı hastada kombine edilerek kullanılabilir.

2.3.1.3.3 Eksojen Gonadotropin Tedavisinin Sonuçları

İster hipogonadotropik hipogonadizm (WHO grup!) ister klomifene dirençli anovulasyon (WHO grup2) olsun eksojen gonadotropinler %90 vakada ovulasyonu sağlayabilir. Ancak her iki popülasyonda elde edilen gebelik oranları farklıdır(99). Hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlarda siklus fekunditesi normal ovulatuar kadınlarla aynı veya biraz fazla olacak şekilde %25 iken, 6 aydaki toplam

gebelik oranları %90lara kadar yükselmektedir. Karşılaştırmak gerekirse CC dirençli vakalarda siklus fekunditesi %5-15 arasında değişir, toplam gebelik oranı ise %30-60 civarındadır. Hiperandrojenemik olanlar en kötü prognoza sahiptir.

2.3.1.3.4 Eksojen Gonadotropin Tedavisinin Riskleri

Eksojen gonadotropin tedavisi başta çoğul gebelik olmak üzere bazı riskleri ola, spesifik endikasyonları olan terapötik bir silahtır. Çoğul gebelikler süperovulasyonun bilinen bir özelliğidir. Çoğul gebelik riski serum östrodiol konsantrasyonu, toplam gelişen folikül sayısı ve azalan yaş ile koreledir.

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu eksojen gonadotropinlerle yapılan ovaryan stimülasyonun tıbbi bir komplikasyonudur. OHSS için risk faktörleri; genç yaş, düşük BMI, PKOS, yüksek doz gonadotropin kullanımı ve daha önce OHSS öyküsüdür(100). Risk yükselen östrodiol seviyesi ve gelişen ovaryan folikül sayısının artması, ovulasyon sonrası luteal faz desteği için HCG verilmesi durumunda artmaktadır.

Eksojen gonadotropin tedavisi ile meme ve over kanseri riskleri arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur.

2.3.1.4 Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri birincil olarak postmenopozal meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Ancak artan bir hızla yeni bir ovulasyon ajanı olma yolunda ilerlemektedir. Anastrozol ve Letrozol potent, kompetitif, nonsteroidal aromataz inhibitörü Triazoldürler ve östrojen sentezindeki hız kısıtlayıcı basamağı inhibe ederler. Hem beyinde hem periferde östrojen sentezini bloke ederler ve kompensatuar olarak hipofizer gonadotropin salgınımına yol açarak ovaryan foliküler gelişimi uyarırlar(101).

Letrozol ve Anastrozol için optimum dozlar sıkı bir şekilde ortaya konamamıştır. Çoğu çalışmada anovulatuar kadınlarda 2,5mg Letrozol ya da 1mg Anastrozol verilmiştir. Genelde siklusun 3-7. günler arasında klomifene benzer şekilde 5 gün verilir.

2.3.3 IUI için Sperm Örneği Hazırlanması

IUI için seminal plazmadan sperm elde etmenin birçok tekniği tanımlanmıştır. En sık kullanılan teknikler; swim up, swim down, gradient, percoll, konvansiyonel sperm yıkama, yoğunluğa bağlı santrifüj yıkamadır(102-103).

Swim up tekniğinde tüm ejakulat 0.5-1ml'lik fraksiyonlar halinde ayrı ayrı konik tüplere konulur. Üzerine sperm yıkama medyumuna eklenir. Tüpler 37°C'de 1-2 saat süreyle %5 karbondioksitli ortamda 45 °C eğimli pozisyonda inkübe edilir. İnkübasyon sonrasında üstteki 1ml'lik kısım pipetle alınarak kullanılır. Bu yöntemde bol miktarda progresif sperm elde etmekle birlikte sperm sayısında önemli ölçüde düşüş olur, bu nedenle sperm sayısı az olan olgularda kullanımı tercih edilmez.

Gradient yönteminde slika partiküllü mediumlar kullanılır. 15ml'lik konik tüp içine aşağıdan yukarı doğru 1ml olacak şekilde %90, %45lik gradient solüsyonları üst üste konularak iki tabakalı yıkama oluşturulur. En üst tabakanın üzerine likefiye olmuş 1,5ml'lik ejakulat bırakılır. 2200 rpm'de 6 dakika santrifüj edilir. Sonunda altta kalan fraksiyon geride bırakılarak üstteki süpernatant kısım pipetle aspire edilip dışarı atılır. Dipte kalan kısım 1:1 oranında medium ile karıştırılarak yıkanır.

2.3.4 IUI Zamanlaması ve Tekniği

Normal bir spermatozoa kadın genital sisteminde canlılığını 72 saat koruyabilir, normal bir oosit 24 saat içinde fertilize edilebilir(104). Normal fertil çiftlerde konsepsiyon olasılığı periovulatuvar 5-6 gün içinde, özellikle ovulasyondan bir gün önce veya bir gün sonra koitus olmuşsa artar(104). IUI zamanının en iyi tespiti beklenen ovulasyondan 3 gün önce başlanan üriner LH monitarizasyonu ile yapılabilir. Bu yöntemde LH artışından 1 gün sonra inseminasyon yapılır. Ovulasyonun HCG ile uyarıldığı sikluslarda HCG uygulanmasından 36 saat sonra IUI yapılmalıdır.

IUI esnasında hasta dorsolitotomi pozisyonunda jinekeolojik masaya alınır. Hastaya steril şartlarda spekulum takılır. Steril şartlarda serum fizyolojikle vulva, vajen ve serviks yıkanır. Önceden hazırlanmış inseminasyon katareri servikal ostian kaviteye iletilip, fundusa gelince 2 cm geri çekilir. İnseminasyon materyali 15-20 saniyede verilir ve katater geri öekilir. Hastanın 15-20 dakika supin pozisyonda dinlenmesi önerilir.

IUI uygulamalarında katater tipinin gebelik üzerine etkileri tartışma konusu olmakla birlikte genel eğilim yumuşak katater kullanımından yanadır.

OI-IUI tedavisin kaç siklus ile sınırlandırılması ile ilgili yapılan çalışmalarda günümüzde kabul gören görüş 3 siklus sonrası IVF tedavisine geçilmesidir.



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Şubat 2013-Eylül 2013 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğine başvuran 132 hasta prospektif olarak incelendi.

Kliniğimizde bir yıllık düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan ve çocuk istemi olan hastalar infertilite polikliniğinde değerlendirilmeye alınmakatadır. İnfertilite polikliniğine başvuran her hastanın değerlendirilmesinde;
-ayrıntılı anamnez,infertilite süresi,ilave medikal faktörler,koitus sıklığı,geçirilmiş hastalıklar ve operasyonlar,alkol ve sigara alışkanlığı,boy,kilo sorgulanmakta

- tüm hastalardan servikal smear ve servikal kültür alınmakta,ayrıntılı fizik muayene ve jinekolojik muayene yapılmaktadır
- laboratuvar incelemesinde;hemogram,HbsAg,anti-HCV, anti-HİV, TSH, T3, T4 ve adet 3.günü bazal FSH,LH,E2,prolaktin,bakılmakta
- tüm hastalara adet 3.günü bazal transvajinal USG ve adetten sonra HSG yapılmakta
- tüm erkeklerden en az 3 günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyonla semen örneği alınmakta

Kliniğimiz infertilite polikliniğine başvuran çiftlerden erkek hastalar hastanemiz üroloji kliniği tarafından değerlendirilmekte; ayrıntılı anamnez ve fizik muayene,rutin olarak koagulasyon,hemogram,HbsAg,anti-HCV,anti-HİV,bakılmaktadır.Yine en az bir kez semen analizi çalışılmaktadır.Erkek hastalardan alınan semen analizi en az üç günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyon yoluyla steril bir kaba alınmakta,ejekulatta likefaksiyon sonrası volüm,Ph,vizkozite,sperm sayımı ve hareketliliği DSÖ 2010 kriterlerine,morfoloji ise Kruger strict kriterlerine göre yapılmaktadır

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1-En az bir yıllık düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan ve çocuk istemi olan hastalar
- 2-Kadın yaşı 35'ten küçük hastalar
- 3-Vücut kitle indeksi 30 ve altında olan hastalar
- 4-HSG'de en az bir tuba visualize ve akımın normal olduğu hastalar
- 5-TPMSS 5 milyon ve üzerinde olan hastalar
- 6-Adet 3.günü FSH değeri 15 ve altında olan hastalar
- 7-Gebelik testini hastanemizde yaptıran hastalar

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1-infertilite süresinin bir yıldan az olması
- 2-HSG'de bilateral tubal okluzyon saptanan hastalar

- 3-Bazal FSH değeri 15 ve üstü olan hastalar
- 4-Vücut kitle indeksi 30'un üstünde olan hastalar
- 5-Kadın yaşı 35'in üstünde olan hastalar
- 6-TPMSS 5 milyonun altında olan hastalar
- 7-Vaginal ultrasonografide anatomik bir patoloji saptanan hastalar
- 8-Ek endokrin veya renal,kardiyak,hepatik hastalığı olanlar
- 9-Gebelik testini hastanemizde yaptırmayan hastalar

Kliniğimizde sperm hazırlama tekniği olarak sperm sayısı ve kalitesi dikkate alınarak swim up veya gradient yöntemi kullanılmıştır. Üç günlük cinsel perhiz sonrası steril kaba alınan ejakulat 37°C de 30 dakika likafaksiyon için bekletilmiştir.Likefaksiyon sonrası DSÖ 2010 kriterlerine göre semen analizi yapılarak başlangıç değerleri kaydedilmiştir.Swim-up tekniğinde ejakulat iki eşit tüpe bölündükten sonra 1:1 oranında sperm yıkama maddesi(Quinn R sperm washing medium modified HTF with 5.0mg/ml Human Albumin In Vitro Fertilisation,inc USA) ilave edilmiştir.1600 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra üstteki süpernatantlar bir pipet ile çekilmiş ve pelletlerin üzerine 0.5'er cc medium koyulup 37°C de 45° eğimde 45 dakika inkübatörde bekletilmiştir.İşlem sonrası sperm konsantrasyonu ve sperm motilitesi tekrar değerlendirilerek kaydedilmiştir.Üstteki süpernatantlardan 0.25 cc almak kaydıyla elde edilen 0.5 cc semen insemine edilmektedir.Gradient yönteminde ise santrifüj tüpüne en altta 1cc %90lık gradient mediumundan(İsolateR,sperm seperation medium concantrate, Santa Ara,California, USA)koyulmuştur. Onun üzerine %45'lik gradient mediumundan 1 cc ilave edilip likafaksiyona uğramış sperm örneğinin yarısı en üste ilave edilmiştir. Bu üç fazlı tüp 1300 rpm'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar alınmıştır.Tüpün altından alınan 0,25 cc sperm alınarak 0,5 cc sperm inseminasyona hazır hale getirilmiştir.Her İUİ siklusu için ejakuttaki sayı ve hareketlilik tespit edilmektedir.Çalışmamızda kullandığımız total progresif motil sperm sayısı (TPMSS) volüm (ml) Xkonsantrasyon (milyon/ml)Xileri hareketli sperm yüzdesi(hızlı hareketli+yavaş hareketli) formülü ile hesaplanmıştır.

İUİ uygulanacak tüm hastalara adetın 3.günü transvajinal ultrasonografi yapıp antral folikül sayısıdeğerlendirilmiştir.Ovulasyon indüksiyonuna adetın

3.günü rekombinanat FSH(Gonal F R Serono,Puregon R Schering) başlanmıştır.Tedavi dozları daha önceki tedavi alan hastalarda önceki tedaviye cevaba göre başlanmıştır.Diğer hastalarda gonadotropinler 75IU/ml dozunda başlanmıştır.Hastalar tedavi başladıktan sonra transvajinal ultrasonografi ve bazı hastalarda E2 düzeyi ile takip edilerek ilaç dozu ayarlanmıştır.hastalar bir iki günde bir TVUSG ile değerlendirilerek folikülometre takibine alınmış 16 mm ve üstü folikül oluştuğunda hastalara 250 mikrogram rekombinanat HCG(Ovitrelle R Serono)sübkütan enjeksiyon yapılmıştır.

HCG günü hastalara TVUSG yapılarak endometrial kalınlıkları ve endometrium patterni değerlendirilmiştir.Endometrial kalınlık endometrium-myometrium sınırının en dış noktasından başlanarak endometriyumun en geniş olduğu yerde her iki duvar kalınlığı birlikte ölçülerek hesaplanmıştır.Bu esnada endometrium hipoekojen veya hiperekojen iki veya üç tabaka halinde görünüyorsa bu trilaminer pattern olarak tanımlanmıştır.Bu görüntü elde edilemezse ve endometrium tek bir tabaka şeklinde izlenirse non-trilaminer pattern olarak tanımlandı.

İÜİ işlemi HCG dozundan 36 saat sonra bir kez gerçekleştirildi.İşlem öncesi vulva,vajen,serum fizyolik ile yıkandıktan sonra hazırlanmış sperm(0,5 ml olacak şekilde) yumuşak inseminasyon kateteri(Ainseblue R RI,İTALY)kullanılarak yavaşça intrauterin kaviteye enjekte edilmiştir.İÜİ sonrası hastalar 15 dakika sırt üstü pozisyonda dinlendirilmiş ve bütün hastalara luteal faz desteği(vaginal progesteron) verilmiştir.

İÜİ sonrası başarı kriteri klinik gebelik olarak alınmıştır.Klinik gebelik tanısı kese izlenerek saptanmıştır.

Bulgular klinik gebelik elde edilen ve klinik gebelik elde edilmeyen grupların verileri değerlendirilerek karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımına kolmogorov simirnov test ile bakıldı. Niceliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve mann-whitney u test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Etki düzeyinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.



BULGULAR

Çalışma Şubat 2013-Ekim 2013 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğine başvuran çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 132 çift ve IUI siklusu üzerinde yapılmıştır.

Olgularda kadın yaşı 21-35 arasında değişmekte yaş ortalaması 28.7 ± 4 tür.Hastalarda siklus sayısı 1 ile 3 arasında değişmekte olup ortalama siklus sayısı 1.9 ± 0.6 dir.Çift başına gebelik oranı %14.9 bulunmuştur

Tablo1

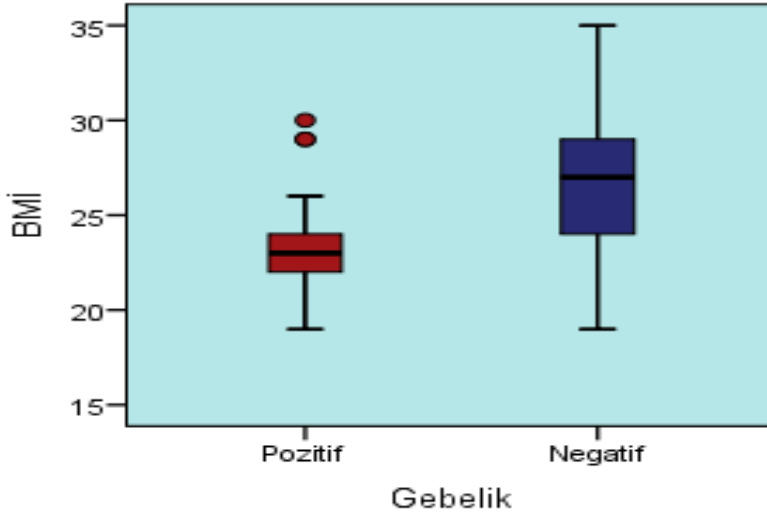
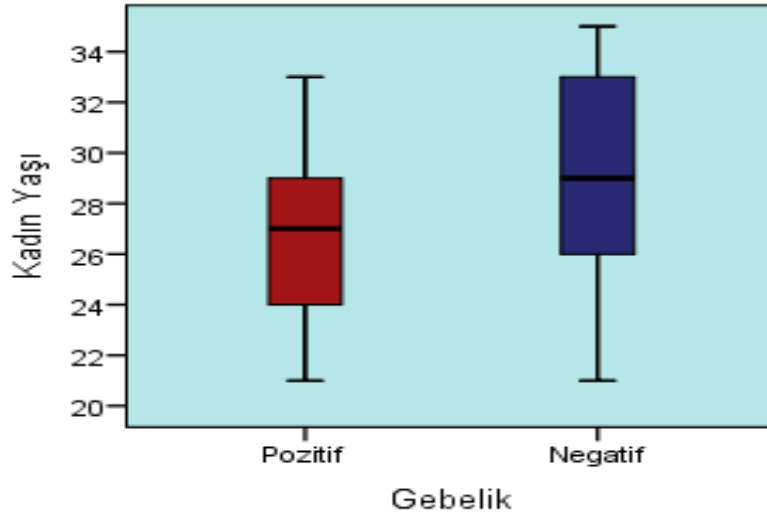
		Med(Min-Mak)		Ort.±s.s. / n-%
Kadın Yaşı		29	21 - 35	28,7 ± 4,0
Erkek Yaşı		32	23 - 45	32,7 ± 4,3
BMI		26	19 - 35	26,1 ± 4,0
İnfertilite Süresi		4	1 - 11	3,9 ± 2,2
Kullanılan Toplam FSH Dozu		600	350 - 1825	657,6 ± 227,3
Stimulasyon Suresi Gün		8	5 - 19	8,6 ± 2,7
Bazal FSH		7	4 - 14	7,4 ± 1,8
Bazal E2		45	17 - 100	47,2 ± 17,0
TPMSS		34	5 - 112	36,7 ± 23,2
IUI Siklus Sayısı		2	1 - 3	1,9 ± 0,6
Folikul Sayısı	I			107 81,1%
	II			25 18,9%
Folikul Çapı		18	16 - 21	17,7 ± 1,3
Antral folikül sayısı		11	7 - 15	10,9 ± 1,9
Menstrasyon Düzen	Var			110 83,3%
	Yok			22 16,7%
Hcg Günü Endometrial Pattern Trilaminer	Var			99 75,0%
	Yok			33 25,0%
Hcg Günü Endometrial Kalınlık		9	5 - 38	9,7 ± 3,2

Gebelik pozitif olan grupta kadın yaşı, erkek yaşı, BMI değeri gebelik negatif olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 2)

Tablo2

	Gebelik-Pozitif		Gebelik-Negatif		p
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
Kadın Yaşı	26,5 ± 3,5	27 21 - 33	29,1 ± 4,0	29 21 - 35	0,006
Erkek Yaşı	30,2 ± 3,3	30 24 - 41	33,2 ± 4,4	33 23 - 45	0,003
BMI	23,5 ± 2,9	23 19 - 30	26,6 ± 4,0	27 19 - 35	0,000

Bağımsız örneklem t test



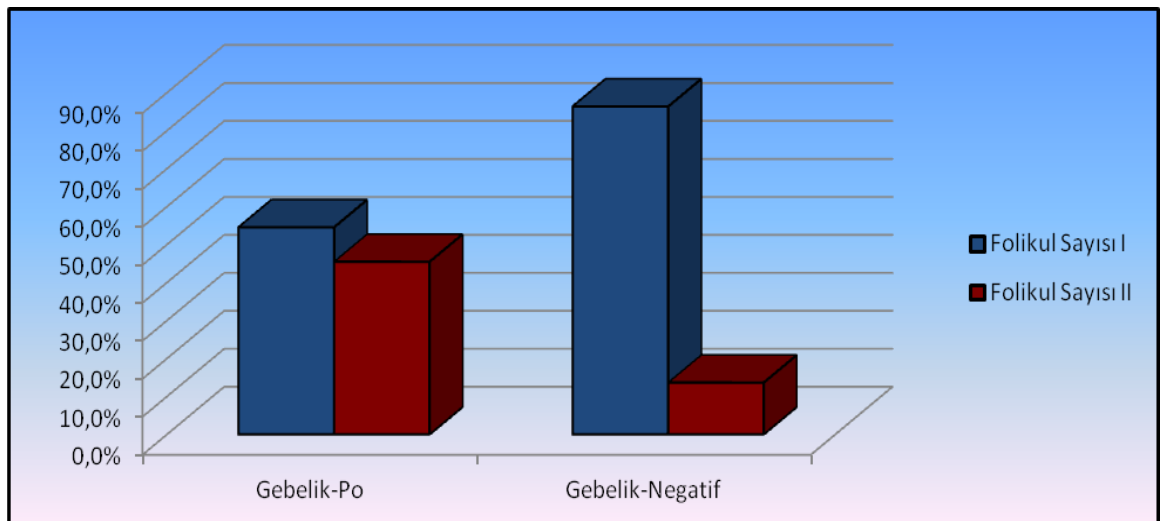
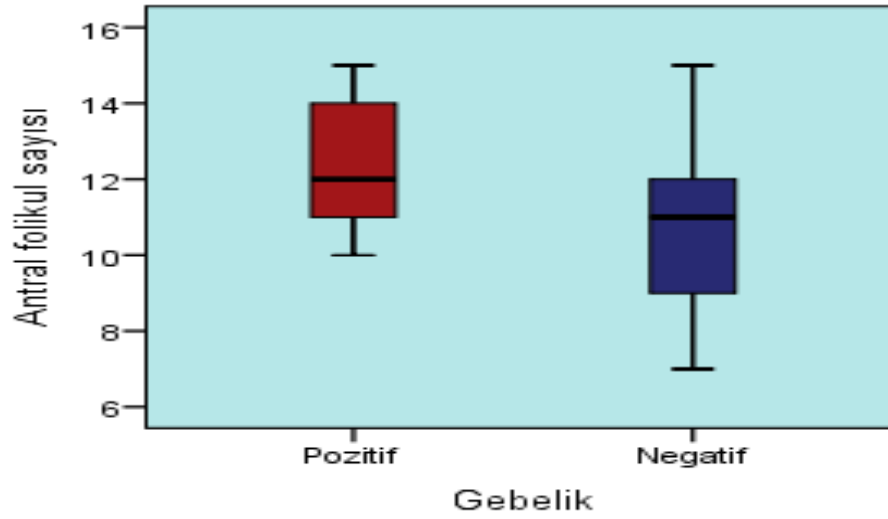
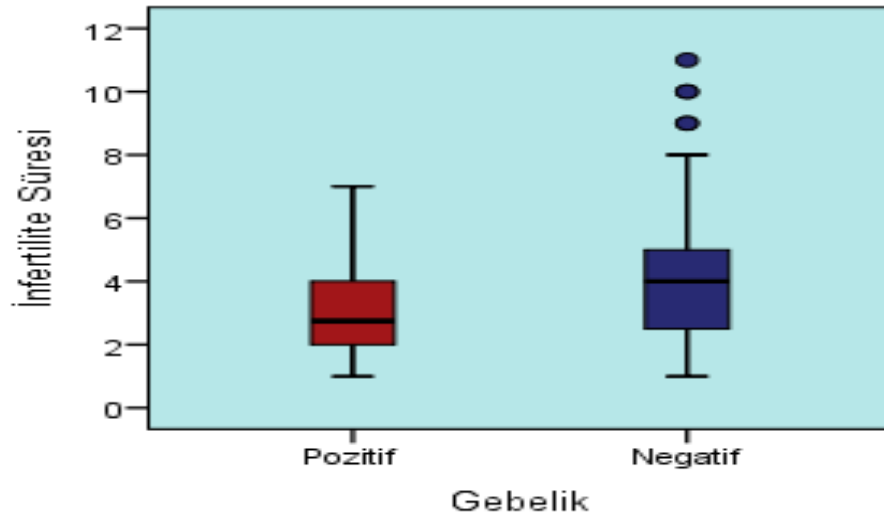
Gebelik pozitif ve negatif olan grupta kullanılan FSH dozu, stimülasyon süresi, bazal FSH, bazal E2, TPMSS, IUI siklus sayısı, folikül çapı, menstürasyon düzeni, Hcg günü endometrial pattern trilaminer oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

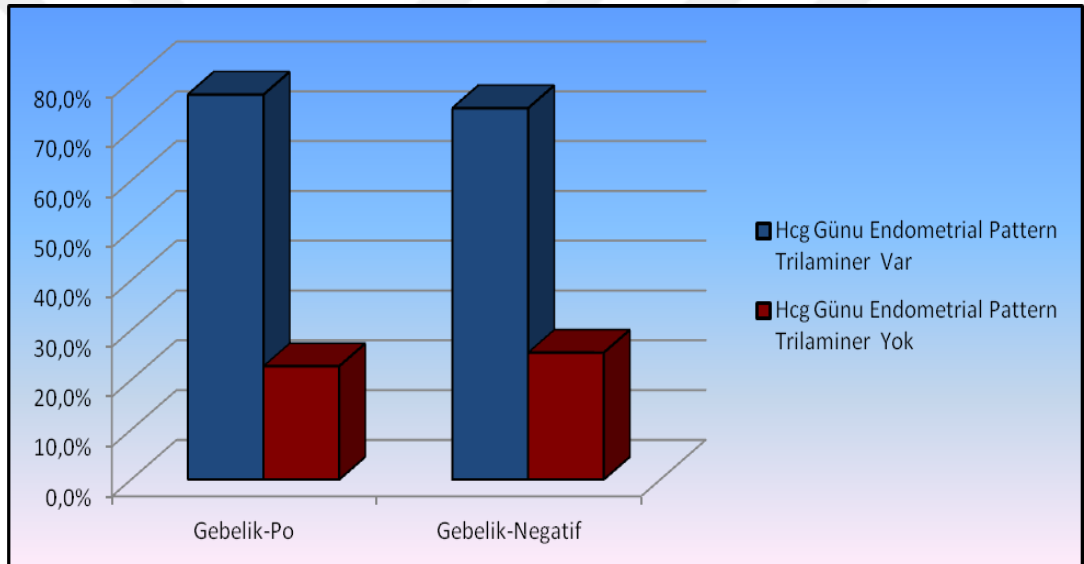
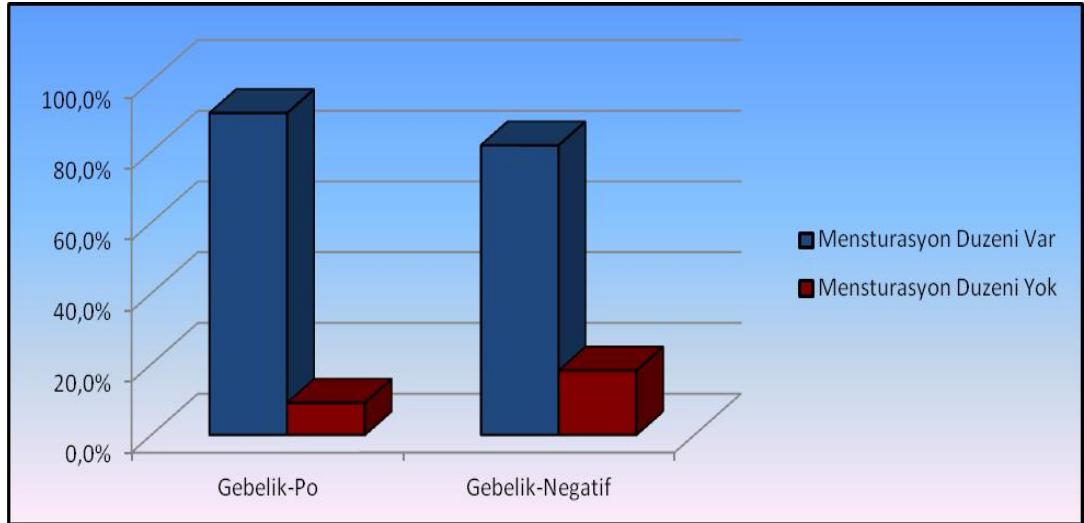
Gebelik pozitif olan grupta infertilite süresi gebelik negatif olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha kısaydı. Gebelik pozitif olan grupta folikül sayısı, ve antral folikül sayısı gebelik negatif olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 3)

Tablo3

		Gebelik-Pozitif		Gebelik-Negatif		p
		Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)	
İnfertilite Süresi		3,0 ± 1,4	3 1 - 7	4,1 ± 2,3	4 1 - 11	0,042
Kullanılan Toplam FSH Dozu		655,7 ± 231,3	563 350 - 1175	658,0 ± 227,5	600 375 - 1825	0,789
Stimulasyon Süresi Gün		9,0 ± 3,2	8 6 - 19	8,5 ± 2,6	8 5 - 19	0,729
Bazal FSH		7,0 ± 1,6	7 4 - 9	7,4 ± 1,8	7 4 - 14	0,265
Bazal E2		47,0 ± 18,2	44 19 - 100	47,3 ± 16,9	45 17 - 99	0,946
TPMSS		38,8 ± 20,2	36 11 - 87	36,3 ± 23,8	32 5 - 112	0,413
IUI Siklus Sayısı		2,0 ± 0,5	2 1 - 3	1,8 ± 0,7	2 1 - 3	0,238
Folikul Sayısı	I	12 54,5%		95 86,4%		0,001
	II	10 45,5%		15 13,6%		
Folikul Çapı		18,1 ± 1,0	18 16 - 20	17,6 ± 1,3	17 16 - 21	0,051
Antral folikül sayısı		12,3 ± 1,6	12 10 - 15	10,7 ± 1,9	11 7 - 15	0,000
Menstrasyon Düzeni	Var	20 90,9%		90 81,8%		0,296
	Yok	2 9,1%		20 18,2%		
Hcg Günü Endometrial	Var	17 77,3%		82 74,5%		0,787
Pattern Trilaminer	Yok	5 22,7%		28 25,5%		

Bağımsız örneklem t test / Mann-whitney u test / Ki-kare test





Gebelik pozitif ve negatif olan grupta Hcg günü endometrial pattern kalınlığı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Tablo4

	Gebelik-Pozitif			Gebelik-Negatif			p
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)		
Hcg Günü Endometrial Kalınlık	9,8 ± 1,0	10	8 - 12	9,6 ± 3,5	9	5 - 38	0,239

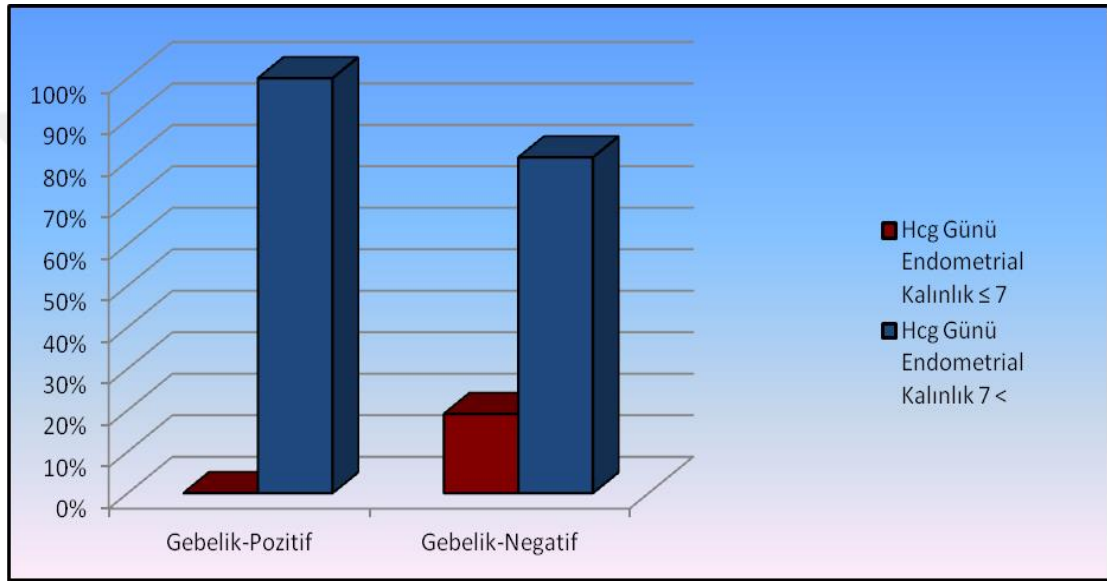
Bağımsız örneklem t test

Gebelik ne gatif olan grupta Endometrium kalınlığı ≤ 7 hasta oranı gebelik pozitif olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 1)

Tablo5

		Gebelik-Pozitif		Gebelik-Negatif		p
		n	%	n	%	
Hcg Günü Endometrial Kalınlık	≤ 7	0	0%	21	19%	0,025
	$7 <$	22	100%	89	81%	

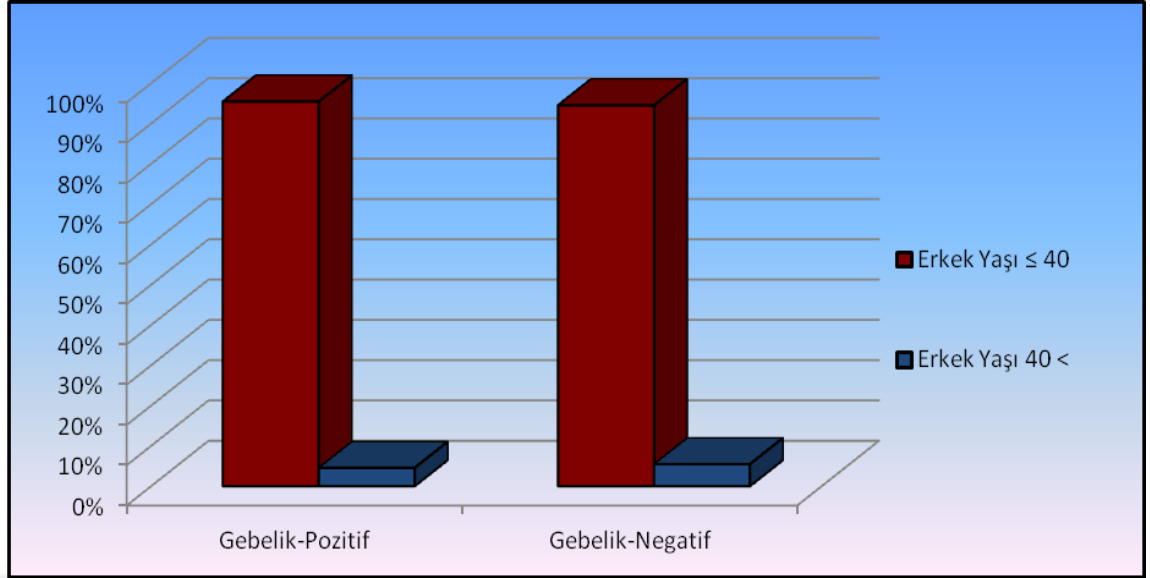
Ki-kare test



Gebelik pozitif ve negatif olan grupta erkek yaşı ≤ 40 ve >40 dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo) Tablo6

		Gebelik-Pozitif		Gebelik-Negatif		p
		n	%	n	%	
Erkek Yaşı	≤ 40	21	95%	104	95%	1
	$40 <$	1	5%	6	5%	

Ki-kare test (Fischer test)



Gebeliğin pozitif olmasının belirlenmesinde tek değişkenli olarak değerlendirildiğinde infertilite süresi, kullanılan FSH dozu, stimülasyon süresi, bazal FSH, bazal E2, TPMSS, IUI siklus sayısı, folikül çapı, menstürasyon düzeni, Hcg günü endometrial pattern trilaminer oranı, endometrial pattern kalınlığının anlamlı ($p > 0,05$) bir etkisi görülmemektedir. (Tablo 5)

Kadın yaşı, erkek yaşı, BMİ, folikül sayısı, ve antral folikül sayısının tek değişkenli olarak değerlendirildiğinde gebeliğin pozitif olasılık üzerine anlamlı ($p < 0,05$) etkisi görülmüştür. (Tablo 5)

Çok değişkenli olarak değerlendirildiğinde BMİ, folikül sayısı, ve antral folikül sayısının pozitif gebelikte bağımsız etkisi ($p < 0,05$) görülmektedir. (Tablo 5)

Tablo7

	Tek Değişkenli Model				Çok Değişkenli Model			
	O.R.	%95 Güven A.		p	O.R.	%95 Güven A.		p
		E.D.	E.Y.			E.D.	E.Y.	
Kadın Yaşı	0,84	0,74	0,96	0,008				
Erkek Yaşı	0,82	0,72	0,94	0,004				
BMI	0,79	0,69	0,92	0,002	0,86	0,73	1,00	0,049
İnfertilite Süresi	0,53	0,59	0,99	0,189				
IUI Siklus Sayısı	1,50	0,73	3,08	0,274				
Menstrasyon Düzeni	0,45	0,10	2,08	0,307				
Kullanılan Toplam FSH Dozu	1,00	1,00	1,00	0,966				
Stimulasyon Süresi Gün	1,06	0,90	1,25	0,464				
Bazal FSH	0,85	0,64	1,13	0,263				
Bazal E2	1,00	0,97	1,03	0,945				
Hcg Günü En.Pattern Trilaminer	0,86	0,29	2,55	0,788				
Folikul Sayısı	5,28	1,94	14,35	0,001	6,66	2,01	22,05	0,002
Folikul Çapı	1,33	0,94	1,89	0,110				
Hcg Günü Endometrial Kalınlık	1,02	0,89	1,16	0,784				
TPMSS	1,00	0,99	1,02	0,644				
Antral Folikül Sayısı	1,66	1,25	2,20	0,001	1,67	1,19	2,34	0,003

Lojistik Regresyon

TARTIŞMA

Bu çalışmada kontrollü ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon(OI-IUI) uygulanana hastalarda hCG günü ölçülen endometrial kalınlığın ve endometrial patternin gebelik başarısını etkileyip etkilemediğini araştırmak amaçlanmıştır.Çalışmada 132 çifte IUI uygulanmış ve gebelik başarısı %16.9 olarak tespit edilmiştir.Bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir.(104,105,106,107,108)

Çalışmamızda hCG günü endometrial kalınlık gebelik oluşanlarda $9,8\pm1,0$ mm,gebelik oluşmayanlarda $9,6\pm3,5$ mm bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı değildir;ancak endometrial kalınlık için 7 mm cut off değeri alındığında bu değeri altındaki olgularda hiç gebelik gelişmemiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır..Aynı şekilde gebelik oluşan olgularda trilaminer patern %77,3,gebelik oluşmayan grupta ise %74,5 oranında görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Literatüre baktığımızda endometrial kalınlık ve IUI başarısı karşılaştıran bir çok çalışma farklı sonuçlar ortaya koymaktadır.Esmaizadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik elde edilenlerin hCG günü ölçülen ortalama endometrial kalınlık 10,1 mm ve gebelik elde edilemeyen olgularda ortalama endometrial kalınlık 7,7 mm bulunmuştur ancak devam eden gebelikler ve abortus ile sonuçlanan gebelikler karşılaştırıldığında endometrium kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanamamıştır(109)Noyes ve arkadaşları ile Weissman ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu benzer çalışmalarda endometrial kalınlık ile IUI başarısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve endometrial kalınlık arttıkça gebelik oranlarının arttığını bildirmişlerdir(112,113)Buna karşılık De Geyton ve arkadaşları ile Kolibianakis ve arkadaşları hCG günü endometrial kalınlık ve tedavi başarısı arasında bir korelasyon olmadığını saptamışlardır(112,113)Coulam ve arkadaşları,Schild ve arkadaşları ve Kupesis ve arkadaşları optimal endometrial kalınlığın 8-15 mm arasında olduğunu ifade etmişlerdir(114,115,116)Reuter ve arkadaşları 8 mm ve altındaki endometrial kalınlık olgularında gebelik elde edilemediğini ifade etmiştir(117)Check ve arkadaşları hastalarını IVF öncesi

değerlendirmişler ve endometrial kalınlığın gebelik başarısını öngörmeye önemli bir parametre olduğunu savunmuşlardır(118)Wolff ve arkadaşları IUI uygulanan 2929 açıklanamayan infertilite olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında hCG günü artmış endometrium kalınlığının artmış gebelik oranlarıyla beraber olduğunu göstermişlerdir(119)Jean ve arkadaşları 348 hastayı ilk IUI sikluslarında incelemiş ve endometrial kalınlığın 7 mm ve altı olan olgularda kötü prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır.(120)Asante ve arkadaşları klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 262 hastayı inceledikleri çalışmalarında endometrial kalınlığın gebelik başarısını etkilemediğini göstermişlerdir(121).Riad ve arkadaşları endometrial kalınlığın gebelik başarısını öngörmeye yeri olduğunu tespit etmişlerdir(122).Tsai ve arkadaşları ise 110 hastayı inceledikleri çalışmalarında endometrial kalınlık ve gebelik başarısı arasında anlamlı ilişki gösterememişlerdir(123)Gulan ve arkadaşları 100 hastayı ART sikluslarında incelemiş ve endometrial kalınlığın gebelik başarısını öngörmeye etkili olmadığını bulmuşlardır(124).Dickey ve arkadaşları 271 hastayı inceledikleri çalışmalarında endometrial kalınlık 9 mm ve üzerinde olan hastalarda tedavi başarısının anlamlı olarak fazla olduğunu göstermişlerdir(125).Hock ve arkadaşları endometrial kalınlık ile IUI başarısı arasında korelasyon gösterememişlerdir(126).

Bizim çalışmamızda gebelik oluşan olgularda endometrial kalınlık $9,8 \pm 1,0$ mm ve gebelik oluşmayan grupta $9,6 \pm 3,5$ mm tespit edildi ve gebelik başarısını öngörmeye anlamlı bir değişken olmadığı sonucuna varıldı ;ancak endometrium kalınlığı 7 mm ve altı olan olgularda hiç gebelik gelişmedi.

Literatürde IUI ve endometrium özellikleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur.Endometrium kalınlığı kadar endometrium paterni ve doppler USG ile incelenen kan akımı da literatürde bir çok çalışmada incelenmiştir.Tsai ve arkadaşları 110 çifti inceledikleri çalışmalarında trilaminer endometriumun gebelik başarısını öngörmeye anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır(123).Leave ve arkadaşları 82 hastayı içeren çalışmalarında trilaminer endometrium bulunan grupta tedavi başarısının anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir(127).Coulam ve arkadaşları ise 100 hastayı IVF-ET siklusu boyunca incelemiş ve trilaminer paterne sahip olgularda IVF başarısının daha fazla olduğunu bulmuşlardır(124).Dickey ve arkadaşları ise 271 hastayı ve 474 siklusu

inceledikleri çalışmalarında endometrial patern ve gebelik olasılığı arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir(125).Hock ve arkadaşları endometrial patern ile tedavi başarısı arasında korelasyon gösterememişlerdir(126).Dooren ve arkadaşları 223 hastayı inceledikleri çalışmalarında trilaminer endometruma sahip grupta gebelik oranını anlamlı olarak fazla bulmuşlardır(128).Check ve arkadaşları IVF ET siklusu içeren çalışmalarında endometriumun trilaminer olmasının gebelik oranlarını arttırdığını gösterememişlerdir(118).

Bizim çalışmamızda trilaminer paterne sahip olan grupla olmayan grup arasında tedavi başarısı açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Kadınlarda yaş arttıkça folikül sayısı azalmakta,oosit kalitesi düşmekte ve bu durum ovulasyon indüksiyonuna zayıf cevaba neden olmaktadır;yine yaş ile birlikte aneuploidi riski de artmaktadır.Çalışmamızda gebelik oluşan grupta kadın yaşı $26,5\pm3,5$ ve gebelik oluşmayan grupta ise $29,1\pm4$ olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.Bunun nedeni büyük olasılıkla örneklem sayımızın az olması 35 yaş üstü hastaları çalışmamıza almamızdır.

Literatüre baktığımızda Bronte ve arkadaşları 9963 siklus ile yaptıkları çalışmalarında;26 yaşa kadar %18,9 , 26-30 yaş arası %13,9,31-35 yaş arası %13,4,36-40 yaş arası %11 ve 41-45 yaş arası %4,5,45 yaşından büyük olgularda %0,5 gebelik bildirmişlerdir(129).Nuojuua-Huttunen ve arkadaşları 811 siklus içeren çalışmalarında 40 yaş altı gebelik oranlarının %13,7;40 yaş üstünde gebelik oranlarının %4,1 bulmuşlardır.Mervel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 353 hasta ve 1038 IUI siklusu incelenmiş ve kadın yaşının 30 ve altında olduğu olgularda gebelik başarısının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir(131).Brzechffa ve arkadaşları ise 40 yaş altı kadınlarda klomifen sitrat veya hMG ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan olgularda gebelik başarısı açısından anlamlı fark bulamamışlardır(132).Goverde ve arkadaşları IUI veya IVF sikluslarında kadın yaşının gebelik olasılığını belirleyen en güçlü değişken olduğunu tespit etmişlerdir(133).

İnfertilite süresi kısa olan hastalarda IUI başarısının daha yüksek olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcuttur.Bizim çalışmamızda gebe kalan grupta infertilite süresi $3,0\pm1,4$ yıl, gebe kalamayan grupta ise $4,1\pm2,3$ yıl olarak bulunmuş ve gebe kalan grupta infertilite süresi anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur.Nuojuua-

Hattunen ve arkadaşları infertilite süresi 6 yıldan az ve çok olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında gebelik oranlarını sırasıyla %14,2 ve %6,1 olduğunu bulmuşlardır(130).İberico ve arkadaşlarının 1010 sikluslu çalışmasında infertilite süresi 3 yıldan kısa olanlarda başarı oranı %10,6, 3yıldan uzun olanlarda ise %7,1 olarak bulunmuştur.Multifoliküler yanıt ve yüksek sperm konsantrasyonu olamadıkça infertilite süresi 3 yıldan fazla olan olgularda IUI sikluslarında gebelik olasılığının ciddi olarak azaldığını bildirmişlerdir.(134).Bunun dışında Goverde ve arkadaşları ile Marvel ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda infertilite süresi ve IUI tedavi başarısı açısından bir ilişki saptamamışlardır(131)Literatüre baktığımızda genel kanı infertilite süresi ne kadar uzun olursa hastalarda IUI başarı şansının azaldığı ve hastaların IVF'e yönlendirilmesi gerektiğidir ancak bu süre ile ilgili net bir görüş birliği yoktur.

Bir kadının fertilite potansiyelini değerlendirmede overlerdeki antral folikül sayısının bilinmesi çok önemlidir.Transvajinal ultrasonografi ile izlebilen antral folikül sayısı ile histolojik kesitlerde izlenen foliküllerin sayısı arasında önemli korelasyon mevcuttur.Bizim çalışmamızda gebelik oluşan grupta antral folikül sayısı $12,3 \pm 1,6$ ve gebelik oluşmayan grupta $10,7 \pm 1,9$ olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.Brancsi ve arkadaşları çalışmalarında antral folikül sayısının düşük over cevabını öngörmeye en iyi tek yöntem olduğunu,bir lojistik model içinde bazal FSH düzeyinin eklenmesinin daha iyi sonuç elde edilmesini sağladığını;ancak bazal E2 ölçümünün ek bir katkı sağlamadığını gösterdiler.Bu çalışmada antral folikül sayısı tek başına düşük cevap verecek hastaları belirlemede en iyi parametre olarak bulunmuştur(135).Frattaelli ve arkadaşları 278 infertil hastanın verilerini retrospektif olarak incelemiş ve 10 ve altında antral folikül sayısının artmış siklus iptal oranlarıyla birlikte olduğunu bulmuşlardır(136).

Bir çok araştırmacı IUI sonrası gebelik oranları ile preovulatuvar folikül sayısı arasında lineer bir ilişki olduğunu göstermiştir.Bizim çalışmamızda hCG günü 16 mm ve üzeri folikül sayısı 2 olan grupta gebelik oranı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.16 mm ve üzeri folikül sayısı 2 olan grupta gebelik olasılığı 5,28 kat daha fazladır.Bronte ve arkadaşları 9963 siklusta yaptıkları çalışmada 9963 siklusta yaptıkları çalışmada bir folikül için %7,6, iki folikül için %10,1,üç folikül için %8,6,dört folikül için %4gebelik başarısı bulmuşlar ve sonuçların istatistiksel

olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir(129).aynı araştırmada çoğul gebelik ile preovulatuvar folikül sayısı arasında lineer bir ilişki olduğunu göstermişlerdir(129).Belaisch-Allart ve arkadaşları 880 siklus ile yaptıkları çalışmada her siklus için klinik gebelik oranlarını hesaplamışlar ve bir veya iki folikül ile %13,8 ve en az 3 folikül ile %19,6 bulmuşlardır(137).Nuojua-Huttunen ve arkadaşları gebelik başarısını 16 mm'den büyük tek folikülde %5,7,üç veya daha fazla folikülde %16,3 olarak bildirmişler ancak çoğul gebelik ile folikül sayısı arasında bir korelasyon kuramamışlardır(130).Plosker ve Amato en az 2 folikül elde edilmesi durumunda gebelik başarısının anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir(130).

Çalışmamızda over rezervi adetın 3.günü bakılan transvajinal ultrasonografi,FSH ve E2 ile değerlendirilmiştir.Gebelik oluşan grupta bazal FSH $7,0\pm1,6$ ve gebelik oluşmayan grupta bazal FSH $7,4\pm1,8$ bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.ayrıca gebelik oluşan grupla oluşmayan grup arasında E2 seviyeleri açısından fark saptanmamıştır.Literatüre baktığımızda Mullin ve arkadaşları FSH ve E2 için sırasıyla 15IU/L ve 80 pg/ml'yi eşik değer olarak aldıkları çalışmalarında Fsh eşik değeri üzerindeki olgularda %15,4,FSH eşik değeri altındaki olgularda %23 gebelik elde etmişlerdir.Yine aynı çalışmada E2 eşik değerinin üstündeki olgularda %21,7 gebelik elde etmişlerdir ancak istatistiksel anlamlı bir fark saptayamamışlardır.(138).Benzer bir çalışmada Merviel ve arkadaşları 353 hasta ve 1038 IUI siklusunu incelediklerinde FSH eşik değerini 9,4 IU/L aldıklarında istatistiksel anlamlı bir farka ulaşamamışlardır aynı şekilde E' değeri için 80pg/ml eşik değerde de fark tespit edememişlerdir(131).

Çalışmamızda gebelik oluşan grupta BMI $23,5\pm2,9$ ve oluşmayan grupta $26,6\pm4$ saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.Aydın ve arkadaşlarının 306 hafif erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite olgusunu inceledikleri çalışmalarında BMI'ni IUI siklusunda gebelik şansının en güçlü prediktörü olarak bulmuşlar ve fazla kilolu kadınlara tedaviye başlamanın önce kilo vermelerini önermişlerdir(139).Sorrio ve arkadaşlarının 1201 hasta ve 3012 IUI siklusunu inceledikleri çalışmalarında BMI'in 25 ve üstünde olması ile gebelik şansı anlamlı olarak düşük bulunmuştur(140).McKnight ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar BMI>30 ve BMI<30 olarak iki gruba ayrılmış ve BMI düşük

olan grupta gebelik şansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(141)Souter ve arkadaşlarının 477 hasta ve 1189 IUI siklusunu inceledikleri çalışmalarında artan BMI ile beraber daha fazla gonadotropin dozu gereksinimine ve daha az folikül elde edilmesine rağmen gebelik oranlarının normal kilolu kadınlarla benzer olduğunu bulmuşlardır(142)

Çalışmamızda gebelik elde edilen hastaların total progresif motil sperm sayısı(TPMSS) $38,8 \pm 20,2$ milyon, gebelik elde edilemeyen grupta ise $36,3 \pm 23,8$ milyon bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. bunun nedeni hafif erkek infertilitesi olan olguları dışlamamız olabilir. Literatüre baktığımızda İberico ve arkadaşları 1010 IUI siklusu ile yaptıkları çalışmalarında olguları total motil sperm sayısına göre gruplandırmış ve gebelik oranlarının TPMSS'ndaki azalma ile birlikte korole progresif bir düşüşle ;30 milyondan fazla TPMSS için %15,3 ,5milyondan az TPMSS için %3,6 gebelik elde etmişlerdir(134). Sakhel ve arkadaşları ise 1662 IUI siklusunu içeren çalışmalarında insemine edilen total motil spermatoza sayısının gebelik başarısını etkileyen en önemli parametre olduğunu bulmuşlardır(143). Weiner ve arkadaşlarının analiz ettiği 5664 IUI siklusunda inseminasyon için 5 milyondan fazla motil spermatozoa olduğu sürece gebelik oranlarının teratospermi tarafından önemli dercede etkilenmeyeceğini bildirmişlerdir(144). Huang ve arkadaşları IUI uyguladıkları hastalarda gebe olan grubun semendeki hazırlama öncesi hareketli sperm sayısı ortalamasının gebe olmayan gruba karşı anlamlı olarak yüksek olduğunu, ayrıca hazırlama öncesi hareketli sperm sayısının 5 milyonun altındaki ve üstündeki değerlerde gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde ettiklerini bildirmişlerdir(145).

Çalışmamızda gebelik elde edilen grupla edilemeyen grup arasında erkek yaşı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde erkek yaşı ve IUI sonuçları arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Speyer ve arkadaşlarının 325 hasta ve 856 IUI siklusunu inceledikleri çalışmalarında erkek yaşı ve tedavi başarısı arasında ilişki bulunmamıştır(146). Carballo ve arkadaşlarının 2276 IUI siklusunu inceledikleri çalışmasında erkek yaşı 45 ve üzerinde olan olgularda gebelik şansı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Demir ve arkadaşlarının 212 hastayı

inceledikleri çalışmalarında normal semen parametreleri olsa bile artan erkek yaşı ile gebelik şansının düştüğünü gözlemlemişlerdir(147).

Çalışmamızda folikül çapı 16 mm ve üzerinde olduktan sonra ovulasyon tetiklenmiştir. Gebelik oluşan grupta folikül çapı $18,1 \pm 1$ mm, gebelik oluşmayan grupta $17,6 \pm 1,3$ mm olarak tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Richrond ve arkadaşlarının 112 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ovulasyon tetiklenmesi için kritik folikül çapını 15 mm bulmuşlar ve bu değerde ovulasyon tetiklenmesi yapıldığında çoğul gebelik ihtimalinin azaldığını tespit etmişlerdir(148).



SONUÇ

Sonuç olarak infertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon(OI-IUI) uygulanan hastalarda hCG günü ölçülen endometrial kalınlık ve endometrial paternin gebelik oranlarını etkilemediği sonucu ortaya çıkmıştır.İnfertilite süresi,BMI,antral folikül sayısı ve hCG günü matür oosit sayısı gebelik oranlarını anlamlı ölçüde değiştirmektedir.Elde ettiğimiz bu bilgiler ile OI-IUI uygulayacağımız hastaları daha iyi seçebilir,tedavi başarısını öngörebilir ve tedavi rejimlerini hastaya göre düzenleyebiliriz.Bazı hastalarda gereksiz tedavi ve zaman kaybından kaçınıp hastaları IVF-ICSI'ye yönlendirebilir veya uygun hastaları OI-IUI ile tedavi edip daha invaziv ve maliyetli olan IVF tedavisine gerek kalmadan çocuk sahibi olmalarını sağlayabiliriz.

KAYNAKÇA

- 1) Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1983;39(1):5-21.
- 2) Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, Stovall DW, Naus GJ. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod*. 1994;9(12):2306-10. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet*. 1992;39(4):267-75).
- 3) Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986;1: 81-7.).
- 4) Rossmanith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. *Hum Reprod* 1993;8: 77-83.
- 5) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril*. 2004;82 Suppl 1:S169-72.
- 6) Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2001;76(4):666-9.).
- 7) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril*. 2004;82 Suppl 1:S169-72.
- 8) Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril*. 1982;37(2):175-82
- 9) Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod*. 2004;19(8):1689-92.,
- 10) Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *N Engl J Med*. 1983;309(20):1201-6.).
- 11) Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1689-92. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril*. 2004;82 Suppl 1:S169-72
- 12) bi Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2001;76(4):666-9
- 13) Whitman-Elia GF, Baxley EG J *Am Board Fam Pract*. 2001 Jan-Feb;14(1):33-45. A primary care approach to the infertile couple
- 14) Samplaski MK, Agarwal A, Sharma R, Sabanegh E. *J Urol*. 2010 Oct;17(10):839-47. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02619.x. New generation of diagnostic tests for infertility: review of specialized semen tests.
- 15) Giltay JC, Maiburg MC. *Expert Rev Mol Diagn*. 2010 Sep;10(6):765-76. Klinefelter syndrome: clinical and molecular aspects.
- 16) Ayvaliotis B, Bronson R, Rosenfeld D, Cooper G. Conception rates in couples where autoimmunity to sperm is detected.
- 17) Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2001;76(4):666-9.
- 18) Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol*. 2003;102(2):317-8

- 19) Bauman JE. Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. *Fertil Steril*. 1981;36(6):729-33.).
- 20) Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, Zeng D, Fritz MA. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1333-43.
- 21) Smith S, Hosid S, Scott L. *J Reprod Med*. 1995 Jan;40(1):1-3. Endometrial biopsy dating. Interobserver variation and its impact on clinical practice.
- 22) Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Jan 7;288(6410):7-9. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range.
- 23) Rossmannith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. *Hum Reprod* 1993; 8: 77-83.
- 24) Shahin AY. Endometrial sonographic characters predicting pregnancy following recurrent clomiphene induction in unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(6):795-802
- 25) Simsek E, Haydardedeoglu B, Hacivelioglu SO, Cok T, Parlakgumus A, Bagis T. Effect of cervical mucus aspiration before intrauterine insemination. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;103(2):136-9.
- 26) Smith S, Hosid S, Scott L. *J Reprod Med*. 1995 Jan;40(1):1-3. Endometrial biopsy dating. Interobserver variation and its impact on clinical practice.
- 27) Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BW, Coomarasamy A. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG*. 2004;111(12):1313-21.
- 28) De Feuce C, Porfiri LM, Savelli S, Alfano G, Pace S, Manganaro L, Vesteri AR, Drudi FM. Infertility in women: combined sonohysterography and hysterosalpingography in the evaluation of the uterine cavity. *Ultraschall Med*. 2009;30(1):52-7.
- 29) Tanahatoe SJ, Hompes PG, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Hum Reprod*. 2003;18(1):8-11
- 30) Huckle J, De Bruyne F, Balan P. Hysteroscopy in infertility--diagnosis and treatment including fallopscopy. *Contrib Gynecol Obstet*. 2000;20: 13-20
- 31) Henry-Suchet J, Tesquiter L, Pez JP, Loffredo V. Prognostic value of tuboscopy vs. hysterosalpingography before tuboplasty. *J Reprod Med*. 1984;29(8):609-12.).
- 32) Hassa H, Tanir HM, Uray M. Symptom distribution among infertile and fertile endometriosis cases with different stages and localisations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119(1):82-6.
- 33) Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Bossuyt PM, Habbema JD, Eijkemans MJ, Schöls WA, Burggraaff JM, van der Veen F, Mol BW; CECERM (Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2007;88(6):1692-6.).

- 34) Glatstein IZ, Best CL, Palumbo A, Sleeper LA, Friedman AJ, Hornstein MD. The reproducibility of the postcoital test: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 396-400
- 35) Bosteels J, Van Herendael B, Weyers S, D'Hooghe T. *Hum Reprod Update*. 2007 Sep-Oct;13(5):477-85. Epub 2007 Jun 11. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice.
- 36) Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. *Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):538-42. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility.
- 37) Brandes M, Hamilton CJ, van der Steen JO, de Bruin JP, Bots RS, Nelen WL, Kremer JA. *Hum Reprod*. 2011 Feb;26(2):360-8. Epub 2010 Dec 16. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception.
- 38) Zayed F, Lenton EA, Cooke ID. *Hum Reprod*. 1997 Nov;12(11):2408-13. Comparison between stimulated in-vitro fertilization and stimulated intrauterine insemination for the treatment of unexplained and mild male factor infertility.
- 39) Meniru G, Akagbosu FT. (1997) A handbook of intrauterine insemination. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp. 23-43
- 40) Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. *Fertil Steril*. 1998 Mar;69(3):486-91. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Hum Reprod*. 2003 May;18(5):912-4. Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility. 'Effective treatment' or 'not a natural choice'? Hughes EG.
- 41) Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum Reprod*. 1998 Jun;13(6):1553-8.
- 42) Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum Reprod*. 1998 Jun;13(6):1553-8.
- 43) Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Poulson AM Jr, Carrell DT, Urry RL. Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil Steril*. 1994 Sep;62(3):535-44
- 44) Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):13-8.
- 45) Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*. 1997;3(4):359-65.
- 46) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1302-8.
- 47) Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*. 1997;3(4):359-65,
- 48) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1302-8.
- 49) Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*. 1997;3(4):359-65,

- 50) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1302-8.
- 51) Haritha S. Rajagopalan G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles. *Int J Gynecol Obstet* 2003;81:287-92.
- 52) Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril* 2002;77: 91-7.
- 53) Dickey RP, Taylor SN, Curolle DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod* 1997;12: 449-53.
- 54) Dickey RP, Taylor SN, Curolle DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod* 1997;12: 449-53.
- 55) Haritha S. Rajagopalan G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles. *Int J Gynecol Obstet* 2003;81: 287-92.
- 56) Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril* 2002;77: 91-7
- 57) Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996;2: 483- 506
- 58) Dickey RP, Taylor SN, Curolle DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod* 1997;12: 449-53
- 59) Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996;2: 483- 506
- 60) Haritha S. Rajagopalan G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles. *Int J Gynecol Obstet* 2003;81: 287-92.
- 61) Stokman PG, de Leeuw R, van den Wijngaard HA, Kloosterboer HJ, Vemer HM, Sanders AL. *Fertil Steril*. 1993 Jul;60(1):175-8. Human chorionic gonadotropin in commercial human menopausal gonadotropin preparations.
- 62) van de Weijer BH, Mulders JW, Bos ES, Verhaert PD, van den Hooven HW. Compositional analyses of a human menopausal gonadotrophin preparation extracted from urine (menotropin). Identification of some of its major impurities.
- 63) Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, Parmegiani L. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. 2003 Aug;80(2):390-7.
- 64) Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. *Fertil Steril*. 2003 May;79(5):1051-9. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction.
- 65) Rabau E, David A, Serr DM, Maschiach S, Lunenfeld B. Human menopausal gonadotrophins for anovulation and sterility: Results of 7 year treatment. *Am J obstet Gynaecol* 1967: 98: 92

- 66) Polson DW, Mason HD, Saldahna MBY, and Franks S. Ovulation of a single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 205
- 67) Homburg R, Levy T, Ben-Rafael ZA. Comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1991
- 68) Andoh K, Mizunuma H, Liu X, et al. A comparative study of fixed-dose, stepdown and low dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 70: 840-846
- 69) Sagle MA, Hamilton-Fairley D, Kiddy DS, Franks S. A Comparative, randomized study of low-dose human menopausal gonadotropin and folliclestimulating hormone in woman with polycystic ovarian syndrome. *Fertil steril* 1991; 55: 56-60
- 70) Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Saale M, and Franks S. Low-dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1991; 6:1095-1099
- 71) Hassa H, Tanir HM, Uray M. Symptom distribution among infertile and fertile endometriosis cases with different stages and localisations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119(1):82-6.
- 72) Drake TS, Tredway DR, Buchanan GC. Continued clinical experience with an increasing dosage regimen of clomiphene citrate administration. *Fertil Steril.* 1978;30(3):274-7.
- 73) Mizunuma H, Takagi T, Yamada K, et al. Ovulation induction by step-down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil steril* 1991; 55: 1195-1196.
- 74) Schipper I, Hop WCJ, Fauser BCJM. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold-window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle duration rather than magnitude of FSH increase affects follicle development. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 83: 1292-1298
- 75) Macklon NS, Fauser BCJM. Progress in ovarian stimulation. *Ann. d'Endocrinol* 1999; 60: 137-142.
- 76) Ben-Rafael Z, Levy T, Schoemaker J. Pharmacokinetics of follicle-stimulating hormone: clinical significance. *Fertil Steril* 1998; 69: 40S-49S
- 77) Van Santbrink EJP, Fauser BCJM. Urinary Follicle Stimulating Hormone for Normogonadotropic Clomiphene-Resistant Anovulatory Infertility: Prospective, Randomized Comparison between Low Dose Step-Up and Step-Down Dose Regimens *Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3597-3601.
- 78) Schipper I, Hop WCJ, Fauser BCJM. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold-window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle duration rather than magnitude of FSH increase affects follicle development. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 83: 1292-1298.
- 79) Manzi DL, Dumez S, Scott LB, Nulsen JC. *Fertil Steril.* 1995 Apr;63(4):866-73. Selective use of leuprolide acetate in women undergoing

superovulation with intrauterine insemination results in significant improvement in pregnancy outcome.

- 80) Fleming R, Coutts JR. LHRH analogues for ovulation induction, with particular reference to polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1988 Sep;2(3):677-87
- 81) Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Bauer O, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmüller D, Geburtshilfe Frauenheilkd. Suppression of endogenous LH increase in ovarian stimulation with the GnRH antagonist Cetrorelix. 1994 Apr;54(4):237-40. German.
- 82) Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, de Ziegler D, Taieb J, Selva J, Frydman R. *Fertil Steril.* The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program. 1994 Sep;62(3):468-76.
- 83) Williams RS, Hillard JB, De Vane G, Yeko T, Kipersztok S, Rhoton-Vlasak A, Siström C. A randomized, multicenter study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with Ganirelix during superovulation/IUI therapy.
- 84) Checa MA, Prat M, Robles A, Carreras R. Use of gonadotropin-releasing hormone antagonists to overcome the drawbacks of intrauterine insemination on weekends. *Fertil Steril.* 2006 Mar;85(3):573-7.
- 85) Nelson LR, Bulun SE. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Sep;45(3 Suppl):S116-24. Estrogen production and action.
- 86) Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin Reprod Med.* 2004 Feb;22(1):61-78. Review.
- 87) Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investig.* 2004 Sep;11(6):406-15.
- 88) Holzer H, Casper R, Tulandi T. *Fertil Steril.* 2006 Feb;85(2):277-84. A new era in ovulation induction
- 89) Carrell DT, Kuneck PH, Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Campbell BF. A randomized, prospective analysis of five sperm preparation techniques before intrauterine insemination of husband sperm. *Fertil Steril.* 1998 Jan;69(1):122-6.
- 90) Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2003 Jun;79 Suppl 3: 1625-32.
- 91) Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Post-ovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure. *Hum Reprod.* 1998 Feb;13(2):394-7.
- 92) Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Hum Reprod.* 1999 Jul;14(7):1835-9.
- 93) Nielsen MS, Barton SD, Hatasaka HH, Stanford JB. *Fertil Steril.* 2001 Aug;76(2):384-7. Comparison of several one-step home urinary luteinizing hormone detection test kits to OvumQuick.
- 94) Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, Crosignani PG. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril.* 1999 Oct;72(4):619-22.

- 95) Matilsky M, Geslevich Y, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I, Weiner-Megnagi T, Shalev E. Two-day IUI treatment cycles are more successful than one-day IUI cycles when using frozen-thawed donor sperm. *J Androl*. 1998 Sep-Oct;19(5):603-7.
- 96) Ransom MX, Blotner MB, Bohrer M, Corsan G, Kemmann E. Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles? *Fertil Steril*. 1994 Feb;61(2):303-7.
- 97) Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review.
- 98) Polyzos NP, Tzioras S, Mauri D, Tatsioni A. Double versus single intrauterine insemination for unexplained infertility: a meta-analysis of randomized trials.
- 99) Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod*. 1999 Mar;14(3):698-703.
- 100) Aboulghar M, Mansour R. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *SeroJ Assist Reprod Genet*. 2002 Feb;19(2):49-52.
- 101) Smith KL, Grow DR, Wiczysk HP, O'Shea DL, Arny M,ur G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Does catheter type effect pregnancy rate in intrauterine insemination cycles? *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):8
- 102) Miller PB, Acres ML, Proctor JG, Higdon HL 3rd, Boone WR. Flexible versus rigid intrauterine insemination catheters: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2005 May;83(5):1544-6.
- 103) Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(1):79-88. Epub 2008 Nov 8. Review.
- 104) Burr RW, Sieberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Matthews CD. *Fertil Steril*. 1996 Jan;65(1):127-32. The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation.
- 105) Hauser R, Yogev L, Botchan A, Lessing JB, Paz G, Yavetz H. Intrauterine insemination in male factor subfertility: significance of sperm motility and morphology assessed by strict criteria. *Andrologia*. 2001 Jan;33(1):13-7.
- 106) Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, Lebovi DI, Ohl DA. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology*. 2002 Sep;60(3):497-501.
- 107) Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, Gombault M, Selva J. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod*. 2004 Sep;19(9):2060-5. Epub 2004 Jul 8.
- 108) Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(1):79-88. Epub 2008 Nov 8. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the

- literature..Source Department of Gynecology, Obstetrics and Reproductive Medicine, Amiens University Medical Center, Amiens, France
- 109) Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles.
 - 110) Nuojuua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod.* 1999 Mar;14(3):698-703.
 - 111) Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm.
 - 112) Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktafski-Wende J, Severino M. *Fertil Steril.* 2003 Aug;80(2):328-35. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination.
 - 113) Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llácer J, Bernabeu R. *Fertil Steril.* 2004 May;81(5):1308-13. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination.
 - 114) Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. *Fertil Steril.* 2001 Apr;75(4):661-8. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization.
 - 115) Haebe J, Martin J, Tekepety F, Tummon I, Shepherd K. *Fertil Steril.* 2002 Jul;78(1):29-33. Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years.
 - 116) Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study.
 - 117) Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril.* 2010 Jan;93(1):79-88. Epub 2008 Nov 8. Review.
 - 118) Yang JH, Wu MY, Chao KH, Chen SU, Ho HN. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination in subfertility. How many treatment cycles are sufficient?
 - 119) Vlahos NF, Coker L, Lawler C, Zhao Y, Bankowski B, Wallach EE. Women with ovulatory dysfunction undergoing ovarian stimulation with clomiphene citrate for intrauterine insemination may benefit from administration of human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril.* 2005 May;83(5):1510-6
 - 120) Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2007 Aug;88(2):432-7. Epub 2007 Apr 16.
 - 121) Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995 Apr;10(4):919-22.
 - 122) Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 1999 Jan;71(1):147-9.
 - 123) De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril.* 2000 Jan;73(1):106-13.

- 124) Kolibianakis EM, Zikopoulos KA, Fatemi HM, Osmanagaoglu K, Evenpoel J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online*. 2004 Jan;8(1):115-8.
- 125) Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1994 Nov;62(5):1004-10.
- 126) Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S, Van der Ven H, Fimmers R, Hansmann M. *Hum Reprod*. 1999 May;14(5):1255-8. Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme.
- 127) Kupesic S. Three-dimensional ultrasonographic uterine vascularization and embryo implantation, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Feb;33(1 Pt 2):S18-20. Review. French.
- 128) Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohi J, Simon C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil. Steril*. 1998;70: 671-75.
- 129) Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil. Steril*. 2002;77: 328-36.
- 130) Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil. Steril*. 2000;74: 512-17.
- 131) Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Plachot M. Intra-uterine insemination. *Contracept Fertil Sex*. 1999 Sep;27(9):614-9. Review. French.
- 132) Mullin CM, Virji N, Saketos M.(2005)Day 2 follicles stimulating hormone(FSH) and estradiol(E2):could these values be used as markers to predict pregnancy outcomes in women undergoing ovulation induction(OI) therapy with intrauterin insemination(IUI) cycles? *Fertil Steril*;84: 162.
- 133) Sakhel K, Schwark S, El-Mokadem S, et al., Pregnancy outcome after intrauterine insemination in patients with ovulatory disorder, *Fertil Steril*, 2005;84(Suppl. 1):S67.
- 134) Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, Lombroso R, Gombault M, Selva J. Influence of the number of motil spermatozoa inseminated and of their morphology on the succe of intrauterine insemination *Hum Reprod*. 2004;19(9):2060- 2065.
- 135) Huang HY, Lee CL, Lai YM, Chang MY, Wang HS, Chang SY, Soong YK. The impact of the total motile sperm count on the success of intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *J Assist Reprod Genet*. 1996 Jan;13(1):56-63.
- 136) Francavilla F, Romano R, Santucci R, Poccia G.Effect of sperm morphology and motile sperm count on outcome of intrauterine insemination in oligozoospermia and/or asthenozoospermia.

- 137) Milingos S, Comhaire FH, Liapi A, Aravantinos D. The value of semen characteristics and tests of sperm function in selecting couples for intra-uterine insemination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Jan;64(1):115-8
- 138) Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod.* 1999 Mar;14(3):698-703.
- 139) Wolff EF, Vahidi N, Alford C, Richter K, Widra E. Influences on endometrial development during intrauterine insemination: clinical experience of 2,929 patients with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2013 Jul;100(1):194-9.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.023. Epub 2013 Apr 8.
- 140) Jeon YE, Jung JA, Kim HY, Seo SK, Cho S, Choi YS, Lee BS. Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Sep;29(9):834-8. doi: 10.3109/09513590.2013.808324. Epub 2013 Jul 17.
- 141) Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz VY. Factors predictive of clinical pregnancy in the first intrauterine insemination cycle of 306 couples with favourable female patient characteristics. *Hum Fertil (Camb).* 2013 Dec;16(4):286-90. doi: 10.3109/14647273.2013.841328. Epub 2013 Oct 31.
- 142) Soria M, Pradillo G, García J, Ramón P, Castillo A, Jordana C, Paricio P. Pregnancy predictors after intrauterine insemination: analysis of 3012 cycles in 1201 couples. *J Reprod Infertil.* 2012 Jul;13(3):158-66.
- 143) McKnight KK, Nodler JL, Cooper JJ Jr, Chapman VR, Cliver SP, Bates GW Jr. Body mass index-associated differences in response to ovulation induction with letrozole. *Fertil Steril.* 2011 Nov;96(5):1206-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.002. Epub 2011 Aug 24.
- 144) Speyer BE, Abramov B, Saab W, Doshi A, Sarna U, Harper JC, Serhal P. Factors influencing the outcome of intrauterine insemination (IUI): age, clinical variables and significant thresholds. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Oct;33(7):697-700. doi: 10.3109/01443615.2013.810199.
- 145) Demir B, Dilbaz B, Cinar O, Karadag B, Tasci Y, Kocak M, Dilbaz S, Goktolga U. Factors affecting pregnancy outcome of intrauterine insemination cycles in couples with favourable female characteristics. *J Obstet Gynaecol.* 2011 Jul;31(5):420-3. doi: 10.3109/01443615.2011.569780.
- 146) Carballo E, Roque A, Durán-Monterrosas LA, Kably Ambe A. [The value of paternal age on the outcome of intrauterine insemination]. *Ginecol Obstet Mex.* 2013 Jun;81(6):329-33.
- 147) Richmond JR, Deshpande N, Lyall H, Yates RW, Fleming R. Follicular diameters in conception cycles with and without multiple pregnancy after

stimulated ovulation induction. Hum Reprod. 2005 Mar;20(3):756-60. Epub 2004 Dec 17.

