



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**CC-IUI TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDA SERUM AMH
DÜZEYLERİNE GÖRE REPRODÜKTİF SONUÇLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emel Ebru ERCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2022



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**CC-IUI TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDA SERUM AMH
DÜZEYLERİNE GÖRE REPRODÜKTİF SONUÇLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emel Ebru ERCAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serdar DİLBAZ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2022

TEŞEKKÜR

Eğitim ve öğretim süreçlerimiz için emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğimiz T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Başhekimisi Sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'e;

Hastanede çalıştığım süre içerisinde tanıştığım günden bu güne dek ilmi ile ufkumu açan, bana misyon katan ve vizyonumu genişleten, çalışma azmimi körükleyen ve çalışmanın önemini öğreten, yeri geldiğinde anne-baba tavsiyeleri veren çok değerleri hocalarım Berna DİLBAZ ve Serdar DİLBAZ'a

Beraber ilk nöbet tuttuğumuz gün 'Ben uzman olunca onun gibi olacağım' dediğim, tez çalışmada büyük emeği olan her sıkıştığım da yardımına koşan ve dağıldığımda beni toplayan adeta sihirli değnekli perim olan canım ablam OYA ALDEMİR'e;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, kendilerinden ilham aldığım değerli klinik şeflerime, hocalarıma;

Tüm hayatım boyunca yanımda olan eğitim hayatımın kahramanı ve emekçisi olan, asistanlığım sıkıntılı günlerini benimle paylaşan ve bu dönemde sırtımı dayadığım ve varlığını her saniyemde hissettiğim canım babam AHMET ERCAN'a;

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, duaları ile ayakta durduğum, fedakarlığım eş anlamı olan ve varlığına hergün şükrettiğim canım annem AYŞEGÜL ERCAN'A

Varlıklarından güç aldığım beraber güldüğüm beraber ağladığım, varlıklarından güç aldığım canımdan öte kardeşlerim ELİF ERCAN, MERVE CEREN ERCAN, BEDİR ERCAN VE EZGİ NİSA ERCAN'a, yeğenlerin ESLEM ECE VE MUHAMMED'e;

Eğitim hayatımda bana destek olmakla beraber artık hayatımın her anında benim yanımda olmaya, bana destek olmaya ve hayatı beraber omuzlayacağımıza söz veren eşim MEHMET BEGEN'e;

Üniversite de tanıdığım, asistanlığımda da kader arkadaşı olduğum, omuz omuza verdiğim, dertleştirdiğim, desteğini ve varlığını her zaman hissettiğim canım arkadaşım-kardeşim MERVE UĞUR'a

Teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNFERTİLİTE	3
2.1.1. İnfertilite Nedenleri.....	3
2.1.1.1. Ovulatuvar disfonksiyon	5
2.1.1.2. Tubal faktör	5
2.1.1.3. Uterin faktör	6
2.1.1.4. Açıklanamayan infertilite	7
2.2. İNFERTİL ÇİFTE YAKLAŞIM	7
2.2.1. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi.....	7
2.2.1.1. Ovulasyonun değerlendirilmesi.....	8
2.2.1.2. Tubal faktörün değerlendirilmesi	9
2.2.1.3. Uterin faktörün değerlendirilmesi	9
2.2.2. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi	11
2.3. İNFERTİL ÇİFTİN TEDAVİSİ	12
2.3.1. Tedavi Protokolleri	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ	29
7. KAYNAKLAR	30
8. ÖZGEÇMİŞ	33

9. EKLER.....	34
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	34



KISALTMALAR

AFS	: Antral folikül sayısı
AMH	: Antimüllerian hormon
CC	: Klomifen sitrat
CCCT	: Klomifen sitrat stimülasyon testi
E2	: Östradiol
FSH	: Folikül stimule edici hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
İÜİ	: İntrauterin inseminasyon
İVF	: İn vitro fertilizasyon
KOH	: Kontrollü overyan hiperstimülasyon
LH	: Lüteinize edici hormon
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendrom
PRL	: Prolaktin
SİS	: Sonohisterografi
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: World Health Organization
YÜT	: Yardımcı üreme teknikleri

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İnfertilite etyolojisi.....	4
Tablo 2: WHO ovulasyon bozuklukları sınıflandırılması	5
Tablo 3: WHO 2010 (5th Edition) ve WHO 2021 (6th Edition) semen analizi	12
Tablo 4: Folikül gelişimine göre AMH düzeyi karşılaştırması	19
Tablo 5: Folikül gelişen ve gelişmeyen siklusların bazal klinik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	20
Tablo 6: CC tedavisi başlanan sikluslarda klinik gebelik gelişimine göre AMH persentillerinin sınıflaması.....	21
Tablo 7: AMH persentillerinin yaş ve VKI ve laboratuvar değerlerine göre karşılaştırılması	23
Tablo 8: AMH persentillerinin klinik gebelik olup olmamasına göre karşılaştırılması	24
Tablo 9: AMH persentillerinin folikül durumları ile karşılaştırılması	24

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Klinik gebelik gelişen hastaların farklı dozlardaki ortalama AMH düzeyleri	25
---	----



ÖZET

Amaç: Klomifen sitrat- intrauterin inseminasyon (CC-IUI) tedavisi uygulanan hastalarda serum AMH düzeylerinin gebeliği öngörmedeki etkisini belirleyerek, en başarılı sonuçların alındığı AMH düzeylerinin persentilini saptamak ve bu tedavinin başarısını arttırmada AMH'nın etkisini belirlemektir.

Yöntem: Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Kliniğine çocuk istemi ile başvuran hastalardan CC-İÜİ tedavisine alınan hastalar dahil edildi. Ocak 2018 ve Ocak 2022 tarihleri arasındaki 4 yıllık süreçte hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu süreçte CC-IUI tedavisi uygulanan hastalara ait çalışma kriterlerine uygun 1676 siklus çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen hastaların demografik özellikleri, bazal serum hormon düzeyleri, antral folikül sayısı, AMH düzeyleri, kullanılan klomifen sitrat dozu, siklus takibi verileri, gebelik sonucu ve folikül gelişmemesinden dolayı iptal olan sikluslar kaydedildi. AMH düzeyleri anlamlı persentil aralıklarına bölündü ve AMH düzeyi 2.8 ng/ml ve altında olan sikluslar 25. persentil, 2.8-4,6 ng/ml olan sikluslar 50. persentil, 4,6-7,9 ng/ml olan sikluslar 75. persentil, 7,9-12 ng/ml arasında olanlar 90. persentil ve 12 ng/ml olanlar ise 90 persentil üstü olarak gruplandırıldı. Bu gruplarda demografik veriler, CC-IUI tedavi süreci, folikül gelişimi ve klinik gebelik oranları karşılaştırıldı. Tüm veriler SPSS 24.0 (Statistic Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) programı ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamıza 1676 hasta dahil ettik. Hasta sikluslarının demografik dağılımına baktığımızda ortalama yaş 27 yıl (18-39) idi. VKİ ortancası 25 kg/m² (18-39), bazal serum östrodiol düzeyi 44 pg/ml (4.6-79), FSH düzeyi 6,40 IU/L (1.9-9.89), LH düzeyi 5.60 IU/L (1-35), AMH ölçümü 4.6 ng/ml (1.2-27), infertilite süresi 2.5 yıl (0-18) olarak bulundu. CC tedavisi başlanan 1676 siklusun 1311 sinde ilaca yanıt alınıp folikül gelişimi gözlemlendi. Folikül gelişen ve gelişmeyen sikluslar incelendiğinde; CC tedavisi ile folikül gelişimi için anlamlı AMH düzeyi 5.4 ng/ml olarak bulundu. AMH düzeyi 5.4 ng/ml üstünde olan hastalarda folikül gelişmeme riski 1.4 kat artmış olarak bulundu. CC tedavisi başlanan sikluslarda klinik gebelik

gelişimi göz önüne alındığında; CC tedavisinin 12 ng/ml üzerindeki AMH değerlerinde gebelik oluşturma oranının çok düşük olduğu saptandı. AMH düzeyine göre oluşturulan persentil grupları klinik gebelikler açısından incelediğinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.140$). AMH değeri yükseldikçe folikül gelişiminin anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p=0.001$). CC-IUI tedavisi sonrası klinik gebelik gelişen hastaların AMH düzeyi ve kullanılan CC dozlarının karşılaştırılması sonuçları analiz edildiğinde; CC 50 mg/gün kullanıldığında klinik gebelik gelişen hastaların ortalama AMH düzeyi $4,8\pm0,2$ ng/ml, 100 mg/gün kullanıldığında klinik gebelik gelişen hastaların ortalama AMH düzeyi $6,1\pm0,8$ ng/ml ve 150 mg/gün kullanıldığında klinik gebelik gelişen hastaların ortalama AMH düzeyi $10,4\pm2,4$ ng/ml olarak bulundu.

Sonuç: Klomifen sitrat tedavisi başarısı üzerine AMH düzeyinin etkisini araştırdığımız çalışmamızda AMH düzeyi 5,4 ng/ml üzerinde olan sıkluslarda folikül gelişiminin; AMH düzeyi 12 ng/ml üzerindeki sıkluslarda ise klinik gebelik gelişiminin anlamlı olarak azaldığını saptadık. AMH düzeyi yüksek olan hastalarda klinik gebelik elde etmek için daha yüksek dozlarda Klomifen sitrat kullanılması gerektiği sonucuna vardık. AMH düzeyi yüksek olan hastalarda daha yüksek dozda klomifen sitrat kullanılmasının iptal olan siklus sayısını azalttığını ve klinik gebelik oranlarını arttırdığını tespit ettik. Tedaviye başlanan her siklusun kendi içinde değerlendirilmesinin önemli olduğu ve AMH düzeyine göre klomifen sitrat dozunun belirlenmesi gerektiği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Klomifen sitrat, İntrauterin inseminasyon, Antimüllerian hormon

ABSTRACT

EVALUATION OF REPRODUCTIVE RESULTS ACCORDING TO SERUM AMH LEVELS IN PATIENTS TREATED WITH CC-IUI

Aim: The aim of this study is to determine the effect of serum AMH levels in predicting pregnancy in patients treated with clomiphene citrate-intrauterine insemination (CC-IUI) and to determine the percentile of AMH levels, where the most successful results are obtained, and to determine the effect of AMH in increasing the success of this treatment.

Method: In this study, patients who received CC-IUI treatment from the patients who applied to the Health Sciences University Ankara Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital Infertility Clinic with a request for child were included. Patient records were reviewed retrospectively during the 4-year period between January 2018 and January 2022. In this process, 1676 cycles of patients who were treated with CC-IUI were included in the study in accordance with the study criteria. Demographic characteristics of the included patients, basal serum hormone levels, antral follicle count, AMH levels, clomiphene citrate dose used, cycle follow-up data, pregnancy outcome and cycles canceled due to lack of follicle development were recorded. AMH levels were divided into significant percentile ranges, and cycles with AMH level of 2.8 ng/ml and below were in the 25th percentile, cycles with 2.8-4.6 ng/ml were in the 50th percentile, and cycles with 4.6-7.9 ng/ml were in the 75th percentile. Those between 7.9-12 ng/ml were grouped as the 90th percentile and those between 12 ng/ml were grouped as the 90th percentile. Demographic data, CC-IUI treatment process, follicle development and clinical pregnancy rates were compared in these groups. All data were analyzed with SPSS 24.0 (Statistic Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA).

Findings: We included 1676 patients in our study. When we look at the demographic distribution of the patient cycles, the median age was 27 years (18-39). Median BMI 25 kg/m² (18-39), basal serum estradiol level 44 pg/ml (4.6-79), FSH level 6.40 IU/L (1.9-9.89), LH level 5.60 IU/L (1-35), AMH measurement was 4.6 ng/ml (1.2-27), and the duration of infertility was 2.5 years (0-18). In 1311 of 1676

cycles in which CC treatment was started, response to the drug was observed and follicle development was observed. When the follicle developing and non-developing cycles are examined; Significant AMH level for follicle development with CC treatment was found to be 5.4 ng/ml. When the percentile groups formed according to AMH level were analyzed in terms of clinical pregnancies, no significant difference was observed between the groups ($p=0.140$). It was found that as the AMH value increased, follicle development decreased significantly ($p=0.001$). When the results of the comparison of the AMH level and the CC doses used in the patients who developed clinical pregnancy after CC-IUI treatment were analyzed; When CC 50 mg/day is used, the mean AMH level of patients who develop clinical pregnancy is 4.8 ± 0.2 ng/ml, when 100 mg/day is used, the mean AMH level of patients who develop clinical pregnancy is 6.1 ± 0.8 ng/ml and 150 mg/day When used daily, the mean AMH level of patients who developed clinical pregnancy was found to be 10.4 ± 2.4 ng/ml.

Result: In our study in which we investigated the effect of AMH level on the success of clomiphene citrate treatment, it was found that follicle development in cycles with AMH level above 5.4 ng/ml; We found that clinical pregnancy development decreased significantly in cycles with AMH levels above 12 ng/ml. We concluded that higher doses of clomine citrate should be used to achieve clinical pregnancy in patients with high AMH levels. We found that the use of higher doses of clomiphene citrate in patients with high AMH levels decreased the number of aborted cycles and increased clinical pregnancy rates. We concluded that it is important to evaluate each cycle in which treatment is started and that the dose of clomiphene citrate should be determined according to the AMH level.

Key Words: Clomiphene citrate, Intrauterine insemination, antimüllerian hormone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır(1). Sağlıklı çiftlerin yaklaşık %85'i ilk bir yıl içerisinde gebe kalmaktadır. İnfertilite için incelemeye başlamadan bir yıl beklenmesinin sebebi yüksek olan spontan gebeliği kaçırmamak ve gereksiz tetkiklerden kaçınmaktır. İnfertilitenin sebebi erkek, kadın veya her ikisinden kaynaklanan sebepler olabilir. İnfertiliteyi belirleyen temel faktör kadın yaşı olmakla birlikte, sigara, çevresel faktörler, stres, ilişki zamanlaması, yaşam tarzı, beslenme, egzersiz, alkol ve kafein tüketimi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, varsa daha önce kullanılan korunma yöntemi, kemo-radyoterapi öyküsü, geçirilen cerrahi etkenler arasında sayılabilir.

Günümüzde değişen çevresel faktörler, artan mesleki stres, düzensiz ve dengesiz beslenme, radyasyon maruziyeti, evlenme yaşının gecikmesi gibi nedenlerden dolayı infertilite şikayeti ile başvuran çift sayısı giderek artmaktadır. Ülkemizde ve genel olarak global dünyada artan şehirleşme ve sağlık hizmetlerine kolay erişim de infertilite açısından değerlendirilen çiftlerin sayısını arttırmıştır. İnfertilitenin toplumda artması tedaviye olan ihtiyacı da arttırmıştır. Buna bağlı olarak tedavi yöntemlerinde gelişmenin önünü açmıştır. Ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon (İÜİ) ve in vitro fertilizasyon (İVF) kullanılan yöntemlerdir.

İnfertil çift değerlendirilirken anamnez, fizik muayene, sonrasında tanısal testler yapıldıktan sonra tedavi planlanır. Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), bazal serum follikül stimulan hormon (FSH), bazal serum östradiol (E2), serum luteinize edici hormon (LH), prolaktin, anti-mülleryan hormon (AMH) antral folikül sayısı ile histerosalpingografi ve spermiogram sonuçları değerlendirildikten sonra uygun ise tedavi başlanır. İnfertilite sebebine göre belirlenmekle beraber, klomifen sitrat (CC) ile ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ en sık kullanılan ilk basamak tedavidir. Bu tedavinin en fazla yapıldığı hasta grubu WHO sınıflamasında Grup 2'dir.

Over rezervi, tedavi programını belirlemede önemlidir ve rezervi değerlendirmek için bazal serum FSH ve E2 seviyesi, serum AMH düzeyi ve antral

folikül sayısı (AFS) tanısal kriterlerdir. Bu testler arasında AFS ve AMH değerlerinin over rezervinin en iyi göstergeleri olduğu gösterilmiştir (2). AMH, yalnızca birincil, preantral ve küçük antral foliküllerin (4-6 mm) granüloza hücreleri tarafından salgılanan dimerik bir glikoproteindir. Salgısı, folikül gelişiminin sonraki aşamalarında giderek azalır ve 8 mm'den büyük foliküllerde pratik olarak saptanamaz (3). AMH değerlerinin siklus dönemlerinden bağımsız olarak ölçülebilmesi avantaj sağlar.

AMAÇ: Günümüzde infertilite artan görülme sıklığı nedeniyle büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu yüzden infertilite tedavisi üzerine yapılan çalışmalar da artarak devam etmektedir. AMH düzeyi over rezervini gösteren en iyi belirteç olarak gösterilmektedir (8). CC-İÜİ tedavisi ovaryan rezervi iyi olan ve anatomik bozukluğun bulunmadığı hastalarda ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Biz bu çalışmamızda 2018-2021 yılları arasında Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Kliniğinde takibi yapılan ve CC-İÜİ planlanan kadınların dosyalarını inceledik; yaş, parite, infertilite süresi, verilen CC dozu, VKİ, endometrial kalınlık, antral folikül sayısı, bazal hormon düzeyleri (FSH, LH, E2, prolaktin, tiroid stimule edici hormon), ile bu hastaların İÜİ sonuçlarını değerlendirdik.

Bu çalışmada amacımız, CC-IUI uygulanan hastalarda serum AMH düzeylerinin gebeliği öngörmedeki etkisini belirleyerek en başarılı sonuçların alındığı AMH düzeylerinin persentilini saptamak ve bu tedavinin başarısını arttırmada etkili olabilecek AMH cut-off değerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

İnfertilite, bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır (1). Primer infertilite daha önce hiç gebe kalmamış, sekonder infertilite ise daha önce gebelik geçirmiş kadınlar için kullanılan tanımlamalardır. Sağlıklı çiftlerin yaklaşık %85'i ilk bir yıl içerisinde gebe kalmaktadır. İnfertilite için incelemeye başlamadan bir yıl beklenmesinin sebebi yüksek olan spontan gebeliği kaçırmamak ve gereksiz tetkiklerden kaçınmaktır. Bazı durumlarda ise hastanın bu süreyi beklemeden değerlendirilmesi gereklidir:

- 1) Kadın yaşının 35 yaş üzerinde olması
- 2) Oligomenore, amenore varlığı
- 3) Bilinen ya da şüphelenilen tubal, uterin veya peritoniyel patoloji varlığı
- 4) Evre 3-4 endometriozis varlığı
- 5) Abdominal ve pelvik cerrahi öyküsü
- 6) Bilinen ya da şüphelenilen erkek faktörü: Geçirilmiş ürogenital cerrahi öyküsü, genital patolojik bulgusu olan erkekler, cinsel yolla bulaşan hastalık geçirmiş olan erkekler (4).

Toplumun demografik yapısının değişmesi, kadınların daha az üreme yeteneklerinin olduğu ileri yaşlarda gebelik düşünmesi gibi sosyokültürel sebeplerden dolayı infertilite incelemesine ve yardımcı üreme tekniklerine olan ihtiyaç giderek artmaktadır.

2.1.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite sebebi kadın, erkek veya her ikisinde de mevcut olan faktörlere bağlı olabilir. İnfertilitenin yaygınlığı ve ana nedenlerini değerlendirmek için Fransa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada olguların üçte birinde tek başına kadın, beşte birinde de yalnız erkek infertilitesi sorumlu bulunmuştur. Ayrıca, %39 oranında hem erkek, hem de kadında problem görülmüştür. Kadın infertilitesinin ana

nedenleri olarak ovulasyon bozukluğu (%32) ve tubal hasar (%26) en sık tespit edilmiştir. Açıklanamayan infertilite oranı ise yaklaşık %9'dur (5).

Tablo 1: İnfertilite etyolojisi (5)

İnfertilite Sebebi Yüzde
Erkek-Kadın Faktör %39
Erkek Faktör %20
Kadın Faktör
Ovulatuvar Disfonksiyon %32
Tubal Hasar %26
Açıklanamayan İnfertilite %9

Kadınlarda fertilitiyi belirleyen en önemli faktör yaşır. Kadında infertilitenin en sık sebebi ovulatuvar disfonksiyon ve tubal hasar olmakla beraber diğer nedenler:

- uterin anomaliler,
- endometriozis,
- pelvik adezyonlar,
- tiroid hastalıkları,
- servikal faktörler,
- fazla veya düşük kilo,
- madde kullanımı,
- alkol ve sigara kullanımı,
- stres, yaşam tarzı,
- cinsel yolla bulaşan hastalıklar

Erkeklerde infertilite nedenleri ise;

- hormonal dengesizlikler,
- genetik problemler,
- fiziksel nedenler,
- psikolojik veya davranışsal faktörler.

Kötü beslenme, anemi, aşırı stres ve pestisitler, kurşun boya, radyoaktif maddeler, cıva, benzen, bor ve ağır metaller gibi çevresel tehlikelere maruz kalmanın

da erkek infertilitesine neden olduğu bildirilmiştir (6). Ayrıca ileri erkek yaşı, sperm kalitesini etkileyerek erkek infertilitesinde etken olabilir (7).

2.1.1.1. Ovulatuvar disfonksiyon

Kadın infertilitesinin en sık nederlerinden biridir. Kadın infertilitesinin yaklaşık %32 sini oluşturur. Bu bozukluk gebeliğe engel olacak şekilde ağır (anovulasyon) veya hafif (oligoovulasyon) ovulatuvar bozukluk olarak görülebilir. Eğer kadında oligomenore, polimenore, amenore veya disfonksiyonel uterin kanama var ise bu yönlendirici olabilir. Fakat amenoresi olan bir kadında da ovulasyon olabilir bu ovulasyonun diğer belirteçleri ile anlaşılabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ovulasyon bozukluklarını 4 gruba ayırmıştır. Tablo 2’de gruplar ve özellikleri yer almaktadır.

Tablo 2: WHO ovulasyon bozuklukları sınıflandırılması

<p>WHO grup 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (hipotalamik amenore) Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)’un hipotalamusta salgılanmasında azalma veya hipofizin GnRH’ya yanıtınlığına bağılı olarak bu kadınlarda serum FSH düzeyi ve serum östradiol düzeyi düşüktür. En az görülen gruptur ve anovulatuvar kadınlarda %5-10’unda görülür.</p>
<p>WHO grup 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon Bu kadınlarda gonadotropin ve östrojen düzeyleri normaldir. Bu grup polikistik over sendromlu kadınlarda da içerir. Çoğu hastada oligomenore olur. En sık görülen gruptur ve vakaların %70-85’i bu gruba girer.</p>
<p>WHO grup 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon Primer nedenler prematür over yetmezliğı ve ovaryan rezistansdır. Vakaların %10- 30’u bu gruba girer.</p>
<p>WHO grup 4: Hiperprolaktinematik anovulasyon Hiperprolaktinemi gonadotropinlerin salınımını baskılar. Bu kadınlarda tamamen anovulatuvar sıkluslara sahip olabilirler, fakat çoğu kadın oligomenoreik veya amenoreiktir.</p>

2.1.1.2. Tubal faktör

Kadın infertilitesinin bir diğere en sık nedeni de tubal faktördür. Kadın infertilitesinin yaklaşık %26 sini oluşturur. Anamnezde pelvik inflamatuvar hastalık (PID) öyküsü, tubal cerrahi öyküsü veya ektopik gebelik öyküsü tubal hasarı

düşündürmelidir. Tubal faktör infertilitesinin en yaygın nedeni, chlamydia trachomatis veya neisseria gonorrhoeae tarafından cinsel yolla bulaşan etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlardan dolayı tuba uterinaların tıkanmasıdır (8). Tubal faktör infertilitesinin diğer nedenleri endometriozis, tubal polip, salpingitis ismika nodoza, tubal spazm ve cerrahi travmadır. Tubal faktörlerde mekanizma sperm ve ovumun transportuna engel olan anatomik anormalliklerdir.

2.1.1.3. Uterin faktör

Uterin kavitedeki patolojiler daha çok kötü gebelik prognozu ile ilişkili olmakla birlikte infertiliteye de neden olabilmektedir. Bu nedenle infertil çiftler değerlendirilirken mutlaka uterin kavite de değerlendirilmelidir. Uterin kavite anormallikleri;

- Endometrial polipler,
- Miyomlar,
- İntrauterin yapışıklıklar,
- Konjenital uterin anomalilerdir (9).

Endometrial poliplerin; infertilitesi olan kadınlarda görülme sıklığı %6-%8 dir (10). Polip oluşumu için risk faktörleri olarak obezite ve karşılanmamış östrojene maruziyet gösterilebilir. Endometriyal poliplerin infertilite üzerindeki etkisi implantasyonu bozmaktır. Polipektomi sonrası IUI başarısının arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (11, 12). Polipektomi küretaj ile körlemesine veya histereskopi eşliğinde yapılabilir.

Submüköz miyomlar; uterusun monoklonal kökenli benign tümörleridir. Miyomlar uterin kontraktileti, gamet transportunu ve implantasyonu bozarak infertiliteye sebep olabilirler. İntaruterin ve submüköz miyomların çıkarılmasının gebelik sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (12). Intramural miyomlara yaklaşım miyom büyüklüğü, yerleşim yeri ve hastanın semptomları göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

İntrauterin yapışıklık veya Asherman sendromu; endometriyumun bazalis tabakasının hasarı sonucu yapışıklık ve bantların oluşmasıdır. Sineşilerin genellikle sebebi iatrojeniktir. Gebelik komplikasyonları sonucunda yapılan küretaj, septum

rezeksiyonu, myomektomi, histerotomi, sezeryan ve tüberküloz yapışıklığa neden olabilir.

Konjenital uterin anomaliler; embriyonik gelişim sırasında müllerian kanalların birleşme defektinden oluşur. Bu defekt sonucunda uterus didelfis, bikornus, unikornus ve uterin septum oluşabilir. Uterin anomaliler infertilite ve kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkilidir. Obstetrik sonuçları iyileştirmek için cerrahi onarım gerekmektedir. Ayrıca rudimenter uterus kısımları çıkarılmalıdır. Üriner sistem ile yakınlığı nedeni ile konjenital anomali görüldüğünde üriner sistem de görüntülenmelidir.

2.1.1.4. Açıklanamayan infertilite

Açıklanamayan infertilite tanısı, infertilite araştırmasındaki standart tetkiklerin normal çıkması sonrası konulmaktadır. İnsidansı, infertil popülasyonda tanı kriterlerine bağlı olarak yaklaşık % 9 civarındadır. Normal semen analizi, normal hormonal değerler, ovulasyonun olması, normal uterin kavite ve en az bir tubal açıklık olduğunda tanı konulur.

Açıklanamayan infertilitede öne sürülen mekanizmalar;

- Rüptüre olmamış lüteinize folikül
- İmmünolojik faktörler
- Azalmış endometriyal perfüzyon
- Bilinmeyen erkek ve oosit faktörleri
- Tanımlanmamış pelvik patoloji

2.2. İNFERTİL ÇİFTE YAKLAŞIM

2.2.1. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde kadın faktörün değerlendirilmesi önemli bir yer tutmaktadır. Kadın infertilitesinin ana nedenleri ovulatuvar disfonksiyon (%32) ve tubal patolojilerdir (%26). Açıklanamayan infertilite oranı ise yaklaşık %9'dur (5). Değerlendirme detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar.

Anamnezde sorgulanması gerekenler; infertilite süresi, cinsel ilişki sıklığı, menarş ve menstrüel siklus düzeni ve karakteri, meslek, yaşam tarzı, alkol. sigara ve

ilaç kullanımı, geçirilmiş operasyon, sistemik hastalıklar, androjenik değişiklikler, dismenore ve disparoni varlığı, anormal PAP smear sonuçları, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, ailede genetik hastalık, erken menopoza öyküsü, galaktore, pelvik veya abdominal ağrı, varsa önceki gebelikler ve daha önce kullanılan kontrasepsiyon yöntemleridir.

Fizik muayenede öncelikle vücut kitle indeksi belirlenmelidir. Sekonder seks karakterlerine bakılmalı, hirsutizm, akne ve galaktore varlığı incelenmelidir. Tiroid ve meme muayenesi ihmal edilmemelidir. Pelvik muayene pek çok patolojinin varlığı konusunda yol göstericidir. Adneksiyal alanda ve douglasta hassasiyet pelvik inflamatuvar hastalığın veya endometriozisin bir bulgusu olabilir. Douglasta ve rektovajinal septumda, palpasyonla hassas nodüllerin varlığı endometriozisin ek bulguları olabilir. Servikal, vajinal inspeksiyon ile yapısal anomaliler hakkında bilgi edinilebilir. Uterin boyutta artış, mobilizasyonunun kaybı, miyom veya pelvik adeziv hastalık gibi anomalilerin bulgusu olabilir.

2.2.1.1. Ovulasyonun değerlendirilmesi

Ovulasyonun değerlendirilmesi; hem infertil çiftin ilişkilerinin zamanlamasını tahmin etmek için hem de hastanın tedavisinin belirlenmesi açısından önemlidir. Ovulasyon testleri direkt ve indirekt yöntemlerdir. Direkt yöntemler; ovulasyonun görülmesini sağlayan ultrasonografi (USG) ve laparoskopidir. İndirekt yöntemler ise; ovulasyonu gösteren bulguların tespitidir. Bu yöntemler:

- a) Bazal vücut ısısı ölçümü: Progesteronun termojenik etkisine bağlı olarak vücut ısısında luteal fazda 0.4-0.6°C artış gözlenir,
- b) Östrojen ve LH ölçümü
- c) Servikal mukus incelenmesi
- d) Midluteal progesteron ölçümü: En sık kullanılan ve en pratik yöntemdir. Tahmini adet tarihinden 7 gün önce ölçülmelidir; 3 ng/ml'nin üzerindeki değerler ovulasyonu gösterir
- e) Endometrial biyopsi (13)

2.2.1.2. Tubal faktörün değerlendirilmesi

Tubal obstrüksiyonu değerlendirmek için histerosalpingografi (HSG) çekilebilir. Histerosalpingografi endometriumun inceliğinden faydalanmak için erken proliferatif fazda çekilir. Kontrast madde bir kateter veya metal kanül yardımı ile kaviteye verilir. Bu esnada radyolojik görüntüleme yapılır. Tubal geçişin yanı sıra uterus ve tubal yapı hakkında da bilgi verir. Tubal geçişi göstermesi açısından negatif prediktif değeri %94 iken pozitif prediktif değeri %38'dir. Tubal geçişin görülmediği durumlarda ileri tetkik gereklidir.

Diğer tanısal işlem de laparoskopidir. Laparaskopi tubal ve peritoneal hastalığın tanısında altın standarttır. Laparaskopi invaziv bir işlem olduğu için başlangıç infertilitenin değerlendirmesinde HSG'nin yerini alması önerilmemektedir. Endometriozis ve pelvik inflamasyonu işaret eden öykü veya semptomları olan kadınlar bunun dışındadır. Yine de bu olgularda bile ilk olarak HSG bilgilendirici olabilir (14).

2.2.1.3. Uterin faktörün değerlendirilmesi

Uterin kavite anormallikleri endometrial polip, endometrial hiperplazi, miyomlar, intrauterin sineşi ve kojenital anomalilerdir. Bu anomalileri tespit etmek için histeroskopi, histerosalpingografi, transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi, manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir.

Histeroskopi; uterin anomalilerin tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilir bunun sebebi bu yöntem ile direkt olarak kavitenin görülebilmesidir. Endometriyal kavitenin iyi gözlenebilmesi ve patolojilerin net görülmesi için erken foliküler fazda yapılması önerilir. Bu yöntemin dezavantajı uterin kavite dışındaki yapıların görülememesidir. Ayrıca uterin kanamalarda görüntü bozulur. TV-USG, SİS ve histeroskopi, kavitenin değerlendirilmesinde kullanılan diğer yöntemlerdir ancak tanısal değerlilik açısından en etkili yöntem histeroskopi olarak görülmektedir (15).

Histerosalpingografi; hem tubal hem de uterin kavitedeki patolojilerin değerlendirilmesine olanak sağladığından infertilite değerlendirilmesinde başlangıç görüntüleme yöntemidir. Uterin kavitede görülen düzensizlikler ve dolmuş defektleri

patoloji varlığını gösterir. Ayrıca kavitedeki anormalliklerin dışında kavitenin de şeklini aldığından konjenital anomalilerin tanısında da kullanılabilir.

Transvajinal ultrason; infertil hastaların değerlendirilmesinde gerçek zamanlı görüntü sağladığından, ucuz ve konforlu olduğundan ilk basamakta kullanılır. Transvajinal ultrason, kavitede bulunan polip ve myomların görüntülemesinin yanı sıra konjenital anomalilerin tanımlamasında da kullanılır. Ayrıca üç boyutlu (3D) ultrasonun kullanımının yaygınlaşması ile konjenital malformasyonların tanısı kolaylaşmıştır.

Sonohisterografi (SİS); ultrason eşliğinde kateter yardımı ile uterin kaviteye sıvı verilmesi ve kavitedeki patolojilerin görülmesi işlemidir. Kavite sıvı ile doldurulduğundan kavitedeki polipoid yapı ve myomların izlenebilmesi kolaylaşır. Sonohisterografide, kavitedeki adezyon hafif ise, mobil, ince, ekojenik bant şeklinde görülürken, yapışıklık ileri düzeyde ise kalın, geniş bant şeklindedir ve kavitede boşluk izlenememektedir.

Diğer tanısal testler;

Over rezervini değerlendirmek için bazal serum FSH, bazal serum E2 seviyesi, serum AMH düzeyi, antral folikül sayısı ve klomifen sitrat stimülasyon testi (CCCT) yapılabilecek testler arasındadır.

FSH; hipofiz ön lobunda sentezlenen ve overlere etki ederek folikül gelişimini uyaran hormondur. Östradiol; reproduktif çağda folikül gelişimi sürecinde overlere salgılanır. Adetin 2-4. günleri arasında FSH ve östradiol birlikte değerlendirilir. Erken foliküler fazda serum FSH ve E2 düzeylerinin ölçümü, over rezervinin basit ve duyarlı bir belirteçidir (16). Klasik olarak adetin 2-4. günü ölçülen FSH değeri <10 mIU/mL ve östradiol değeri <80 pg/mL olduğunda over rezervinin iyi olduğu söylenebilir.

AMH; yalnızca birincil, preantral ve küçük antral foliküllerin (4-6 mm) granüloza hücreleri tarafından salgılanan dimerik bir glikoproteindir. Salgısı, folikül gelişiminin sonraki aşamalarında giderek azalır ve 8 mm'den büyük foliküllerde pratik olarak saptanamaz (3). AMH değerlerinin siklus dönemlerinden bağımsız olarak ölçülebilmesi avantaj sağlar. AFS ve AMH değerlerinin over rezervinin en iyi göstergeleri olduğu gösterilmiştir (2). Fizyolojik veya farmakolojik müdahalelerin

neden olduğu uzun süreli over baskılanması, uzun ve derin hipofizer gonadotropin baskılanması, azalmış sayıda antral folikül ile ilişkili olduğundan, AMH seviyelerini azaltabilir (17). Serum AMH düzeyi yaş ile birlikte azalmakta olup menepozda ölçülemeyecek kadar düşüktür. Ayrıca, Serum AMH yüksek seviyeleri overlerin aşırı duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir (18, 19).

AFS; erken foliküler fazda transvajinal USG ile 2-10 mm arasındaki foliküllerin sayımıdır ve infertilite pratiğinde overlerin indüksiyona cevabını değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır (20). AFS, ovaryan stimülasyondan hemen önce hastaları değerlendirip danışmanlık verilmesine ve stimülasyon protokollerinin optimize edilmesine olanak tanır. AFS'nin <5 olması kötü ovaryan rezervi gösterir.

CCCT'de; hastaya siklusun 5-9 günleri arasında 100 mg oral klomifen sitrat verilir. Adetin 3.günü serum E2 ve FSH, 10.gün sadece FSH seviyeleri ölçülür. Bu testlerin temeli iyi ovaryan rezerve sahip hastalarda menstruel siklusun erken dönemlerinde küçük foliküllerden salınan ovaryan hormonların FSH'yı düşük seviyelerde tutmasına dayanır. Bunun aksine over rezervi azalmış olan ve ovaryan hormon salınımı yetersiz olan hastalarda hipofizden salınan FSH inhibe edilemez ve siklusun erken dönemlerinde FSH seviyesi artar. Genelde 3. Gün FSH ölçümü pratikte yeterlidir. Fakat sınırda FSH değerleri veya 40 yaşında büyük bir hastada CCCT kullanılabilir.

2.2.2. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

Düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftlerde kadın ve erkek incelemesine aynı anda başlanmalıdır. Ürolojik değerlendirmeye başlarken detaylı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Pretestiküler, testiküler ve posttestiküler infertilite nedenleri araştırılmalı, gerekirse endokrinolojik, genetik, ultrasonografik tetkikler ve biyopsiye başvurulmalıdır. Medikal ya da cerrahi tedavi ile infertilitenin düzeltilemeyeceği durumlarda IUI ya da yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılmalıdır. Erkek infertilitesini değerlendirirken ilk yapılacak tetkik semen analizidir. Semen analizi 2-3 günlük cinsel perhiz sonrası alınmalı ve en geç 1 saat içinde değerlendirilmelidir. Temel parametreler konsantrasyon, motilite ve

morfolojidir. Standartlara uygun olarak yapılmış bir tane normal spermiogram yeterli iken anormal spermiogramların en erken 4 hafta sonra tekrarı istenmektedir.

Tablo 3: WHO 2010 (5th Edition) ve WHO 2021 (6th Edition) semen analizi (21).

Parametreler	WHO 2010	WHO 2021
Semen volümü (ml)	1.5	1.4
Total sperm sayısı (10 ⁶)	39	39
Total hareketlilik(%)	40	42
İleri hareketlilik(%)	32	30
Hareketsiz(%)	22	20
Canlılık(%)	58	54
Morfoloji(%)	4	4

2.3. İNFERTİL ÇİFTİN TEDAVİSİ

İnfertil çiftlerde tedaviye yaşam tarzı değişikliği tedavisi ile başlanır. Maruz kalınan çevresel toksik maddelerden uzaklaşılması önerilir. Kafein tüketimi ile ilgili yapılan bir çalışmada bir gün boyunca 7 bardak veya daha fazla kahve tüketiminin kadınlarda subfertil olma olasılığını 1,5 kat arttırdığını ortaya koymuştur (22). Sigaranın infertilite sebebi olduğu bilinmekte ve verdiği zararların üstesinden YÜT ile de gelinemeyeceği düşünülmektedir. Obezite ve zayıf kadınlar diyet programına alınmalı, egzersiz ve beslenme infertil çiftler için düzenlenmelidir. Varsa, endokrin sebepler de tedavi edilmelidir.

Tubal faktör, uterin anomali ve servikal patolojiler varlığında düzeltilebilecek patolojiler cerrahi ile düzeltilir. Erkek faktörde anormallik düzeltilebilir değil ise duruma göre IUI ya da YÜT' yi önermek uygundur.

Ovulatuvar bozukluklar; kadınlarda infertilite sebepleri arasında en sık görülendir. Ovulatuvar bozukluklarını tedavisinden önce kadının bulunduğu grup belirlenmelidir. Grup 1, 2 ve 3 de yer alan infertil kadınlar ovulasyon indüksiyonu, ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon veya in vitro fertilizasyon (İVF) ile gebe kalabilmektedirler. Grup 4 de ise yüksek olan prolaktin düzeyi baskılanmalıdır.

Açıklanamayan infertilite; kadında bazal serum hormon düzeylerinin normal olduğu, en az tek taraf tubal açıklığın gösterildiği ve diğer anatomik nedenlerin ekarte edildiği ve erkekte semen analizi sonucunun normal olduğu durumları tanımlar; yani infertilite sebebi bulunamamış çiftler bu çatı altına alınmıştır. Bu grupta bulunan hastalar eğer genç yaşta ise beklenebilir. Yaş arttıkça ve infertilite süresi uzadıkça gebelik oluşma olasılığı azalmaktadır. Eğer tedavi uygulanacaksa ovulasyon indüksiyonu, ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon veya İVF ile gebelik elde edilebilir. Genel olarak tedaviye CC-IUI ile başlanır, 3 siklus tedavi sonrası gebelik oluşmaz ise gonadotropinler kullanılarak ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılır. Çalışmalar bu grup hastalarda İVF'in gebelik elde etmede diğer yöntemlerden daha üstün olduğunu göstermektedir.

2.3.1. Tedavi Protokolleri

Klomifen Sitrata (CC); östrojene hem agonist hem de antagonist etki gösteren nonsteroid trifeniletillen türevidir. Farmakolojik yapısı cis ve trans formlarından oluşur. Enklomifen ve zuklomifen olarak isimlendirilen iki izomerin karışımından oluşmaktadır. Zuklomifen daha antiöstrojeniktir. Follikül oluşumunda daha aktiftir. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan preparatlarda %38 zuklomifen, %62 enklomifen bulunmaktadır. Asıl ovulasyonu uyarıcı olan enklomifen'dir, ilacın uzun etkili olmasını sağlayan da zuklomifen'dir. Günümüzde kullanılan klomifen sitrata bileşikler enklomifen predominansına yönelmiştir.

Klomifen sitrata östrojen reseptörlerine bağlanarak inhibitör etki gösterir. Östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışarak östrojenin bağlanmasını ve buna bağlı etkisini engeller. Bu engelleme hipotalamus – hipofiz sistemi üzerinde etki ile östrojenin feed back etkisini ortadan kaldırır ve hipofizden FSH ve LH salınımı artar (23). Gonadotropinlerin ve özellikle FSH'nın artması ile follikül gelişimi uyarılır. CC tedavisi boyunca LH ve FSH seviyeleri yükselir, 5 günlük tedavi tamamlandıktan sonra tekrar düşer.

CC genellikle anovulatuvar kadınlarda ovulasyonu indüklemek için kullanılır. Bazal hormon düzeyleri normal olan hastalarda ilk olarak başlanan ilaçtır. CC oral yolla kullanılır ve menstrüel siklusunun 2-5. günleri arasında tedaviye başlanır. Oligomenore veya amenoresi olan hastalarda tedaviye progesteron çekilme kanaması

oluşturulduktan sonra başlanması tercih edilmektedir. İlk siklusta tedaviye 50 mg/gün başlanır, tedaviye aynı dozda 5 gün boyunca devam edilir. Ovulasyon olmazsa sonraki siklusta ilacın dozu 50 mg/gün arttırılır. Günlük dozun 250 mg'a kadar arttırılabileceği kabul edilse de, pratik uygulamada 150 mg/gün ile ovulasyon oluşmamışsa tercih edilen yöntem değiştirilmesidir. Ovulasyon sağlanmasına rağmen gebelik elde edilememişse, aynı doz ile gebelik oluşana veya toplam tedavi süresi 6 siklus olana kadar tedavi tekrarlanır. Başlangıç dozu hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, yumurtalık rezerv biyobelirteçleri ve varsa önceki yanıtı dikkate alınarak belirlenir. Eğer 3 siklus sonunda ovulasyon elde edilememiş ise CC' ye direnç olduğu kabul edilmiştir (24). Klomifen yağ dokusunda depolanmaz, yanıt vermeyen obez kadınlarda sebep muhtemelen hiperandrojenemi veya hiperinsülinemidir.

Klomifen sitrat kontrendikasyonları; gebelik, aktif karaciğer hastalığı, tanı almamış olan genital kanama, memenin malign ve premalign lezyonları ve daha önceden klomifen sitrat kullanımında şiddetli yan etkilerin gözlenmiş olmasıdır. Psikiyatrik ve sistemik hastalıklara sahip hastalarda kullanılması önerilmez (25).

Klomifen sitrat genellikle iyi tolere edilir. En sık rastlanan yan etkileri şunlardır;

- vazomotor kızarıklık (%10),
- abdominal gerginlik (%5.5),
- göğüslerde hassasiyet (%2),
- bulantı-kusma (%2.2)
- görme bozukluğu (%1.5),
- baş ağrısı (%1.3),
- saçlarda kuruma ve dökülme (%0.3)
- Multifoliküler gelişim (rölatif olarak CC tedavisi süresince yaygın değildir)

İntrauterin inseminasyon (İUI); spermilerin alerjik reaksiyonları tetikleyen prostoglandinler ve proteinlerden yıkanıp arındırıldıktan sonra konsantre edilmiş şekilde küçük bir kateter yardımıyla uterus içine enjeksiyondur. Sperm hazırlandıktan sonra hasta litotomi pozisyonunda hazırlanarak spekulum yardımı ile serviks görülür. Uygun kateterle dikkatlice serviksten kaviteye girilerek enjektöre

çekilen sperm yavaşça kaviteye verilir. Kateter yavaşça geri çekilir ve hastanın 10 dakika uzanır pozisyonda kalması önerilir. İÜİ öncesi antiseptik solusyanlar ile servikal temizlik önerilmez ve aktif vajinal, servikal, intrauterin ve pelvik enflamatuvar hastalık durumlarında kontrendikedir.

Klomifen sitrat sonrası İÜİ uygulanacak hastalarda son dozu takiben 3. Gün transvajinal ultrason ile hastalar izlenmeye başlanır. İzleme baskın folikül yumurtlama öncesi boyutuna gelene kadar devam edilir. Baskın folikül 18-22 mm boyutuna ulaştığında 250 mikrogram recombinant insan koryonik gonodotropin (hCG) yapılarak ovulasyon tetiklenir. Ovulasyonun tetiklenmesinden 36 saat sonra İÜİ uygulanır. Ülkemizde 2010 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan yönetmelikte 2 den fazla folikül gelişmesi durumunda inseminasyon uygulanması yasaklanmıştır (26).

Aromataz inhibitörü-İÜİ: Aromataz inhibitörleri östrojen üretiminin hız kısıtlayıcı basamağını katalize eden sitokrom p450 emzim kompleksinin üyesi olan aromatazi inhibe ederek etki gösterir. Aromataz inhibitörleri oral olarak kullanılır. En sık kullanılan ajan letrozoldür. Genel olarak 5 gün boyunca 2.5-5 mg kullanılır. Ardından folikül istenen boyuta geldiğinde hCG tetiklenmesi ve takiben İÜİ yapılır.

Gonodotropin-İÜİ; Oral ajanlarla gonodotropinleri karşılaştıran çalışmalarda gonodotropinlerin gebelik sonuçları üzerinde daha başarılı olduğu görülmektedir(27). Fakat gonodotropinlerde oral ajanlara göre daha fazla OHSS ve çoğul gebelik riski vardır. Bu yüzden düşük doz kullanımı önerilmektedir. Gonodotropin kullanım süresi 7-12 gün kadar yeterli olmaktadır. Folikül büyüklüğü takip edilerek ve yeterli boyuta geldiğinde İÜİ için hazırlık başlar.

İn Vitro Fertilizasyon (İVF); genellikle over rezervinin düşük olan, CC-IUI ve KOH-İÜİ tedavisi ile gebelik elde edilememiş veya spermogram sonucunda endikasyon saptanmış çiftlerde uygulanan bir tedavidir. Bu tedavi şeklinin İÜİ dan farkı indüklenen foliküllerin USG eşliğinde aspire edilerek oositlerin toplanması ve oosit ve spermin in vitro olarak birleştirilmesidir. Canlı embriyo oluşur ise transservikal olarak kaviteye yine USG eşliğinde kateter yardımı ile transfer edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Kliniğine çocuk istemi ile başvuran hastalardan CC-İÜİ tedavisine alınanlar dahil edildi. Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 20/04/2022 tarih ve 2022/54 sayılı onayı alındıktan sonra tek merkezli olarak planlandı ve Ocak 2018 ve Ocak 2022 arasındaki 4 yıllık süreçte hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu süreçte CC+IUI tedavisi uygulanan 2739 siklus incelenerek çalışma kriterlerine uygun 1676 siklus çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızın popülasyonunu 18-39 yaş arası, VKİ 18,5-35 kg/m² olan, serum AMH düzeyi 1,2 ng/ml ve daha yüksek, adet 2-3. günü serum bazal FSH düzeyi <10 mIU/ml ve E2 düzeyi <80 pg/mL olarak ölçülen hastalardan oluşturduk. HSG de kavitenin normal olması ve en az tek taraflı tubal geçişin görülmesi, ayrıca eş spermogram sonucunun WHO kriterlerine göre normal olması dahil edilme kriterleri arasında idi. Çalışmamıza 18 yaşın altında ve 39 yaşından büyük olan kadınlar, AMH'sı 1,2 ng/ml'nin altında olan, VKİ 18,5 kg/m² den küçük ve 35 kg/m² büyük olan, anormal histerosalpingografi bulguları olan, hipotalamo-hipofizer aks bozukluğu olan ve erkek faktör, endometriozis, azalmış over rezervi sebebiyle tedavi gören hastalar dahil edilmedi.

CC-İÜİ tedavisi gören ve çalışma kriterlerine uygun olan hastaların yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, gravide, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus, ektopik gebelik sayısı, geçirilmiş operasyon öyküsü, bazal FSH, LH, E2 seviyeleri, serum TSH, prolaktin, AMH düzeyleri, antral folikül sayısı, kullanılan klomifen sitrat dozu, kaçınıcı siklus olduğu, siklus takibi verileri, gebelik sonucu ve folikül gelişmemesinden dolayı iptal olan sikluslar kaydedildi.

CC-İÜİ tedavisi uygulanmasında CC tedavisi, bazal değerlendirmeler sonrasında uygun hastalarda adet 2-5. günlerinde başladı. Başlangıç dozu, hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, yumurtalık rezervi biyobelirteçleri ve varsa önceki tedavi yanıtı dikkate alınarak belirlendi. 5 gün CC kullanılmasının ardından son dozu

takiben 3. Gün transvajinal ultrasonografi ile hastalar izlenmeye başlandı. İzleme sıklığı baskın folikülün büyüklüğüne göre belirlendi ve folikül büyüklüğü istenen boyuta gelene kadar devam edildi. Baskın folikül 18-22 mm boyutuna ulaştığında 250 mikrogram recombinant insan koryonik gonodotropin (hCG) yapılarak ovulasyon tetiklendi. HCG uygulanmasının ardından 34-36 saat sonra İÜİ uygulandı. Folikül gelişimi olmaması veya ikiden fazla folikül gelişmesi durumunda ise siklus iptal edildi ve bir sonraki adet döneminde hasta değerlendirilerek uygun durumlarda CC dozu düzenlenerek tekrar tedavi başlandı.

Intrauterin inseminasyonda gerekli ekipmanlar; hazırlanmış sperm, 1cc'lik steril enjektör, spekulum ve inseminasyon kateteridir. İşlem öncesi profilaktik antibiyotik önerilmemektedir. Serviksi temizlemek için povidon iyot kullanılmamalıdır çünkü sperm üzerine toksik etkisi vardır. Sperm hazırlandıktan sonra inseminasyona kadar vücut sıcaklığında saklanmalıdır. IUI işlemine hasta litotomi pozisyonunda hazırlandıktan sonra serviks vizualizasyonu için spekülum kullanıldı. Hazırlanmış sperm 1cc'lik steril enjektöre alındıktan sonra inseminasyon kateteri yavaşça servikal kanaldan uterin kaviteye ilerletildi. Kateterin uterin fundusa değmesi uterin kramplara, bazı hastalarda endometriumun hasarına ve embriyo gelişimi üzerinde olumsuz etkiye sebep olabileceğinden fundus temasından kaçınıldı. Kateter yerleştirildikten sonra sperm yavaşça uterin kavite içine enjekte edildi ve sonrasında yavaşça geri çekildi. Sperm enjeksiyonundan sonra hasta supin pozisyonda yaklaşık 10 dakika dinlendirildi.

İÜİ uygulamasından 14 gün sonra serum BhCG düzeyi ölçüldü ve >10 IU/L olması pozitif olarak kabul edildi. 2 gün sonra BhCG değeri tekrar ölçüldü ve en az %60 artış görülmesi halinde 15 gün sonra hasta ilk gebelik ultrasonografisine çağrıldı.

Hastanemizde AMH seviyelerini değerlendirmek için, hastalardan 2 cc venöz kan örneği sarı kapaklı biyokimya tüpüne alınarak santrifuj edildi ve dış laboratuvara gönderildi. Dış laboratuvarda AMH seviyeleri İMMULİTE Immunoassay system (Siemens, Berlin, Germany) ile çalışıldı. AMH düzeyi <1.2 ng/ml altında olan hastalar over rezervi düşük olarak değerlendirildi ve çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen sikluslar, klinik gebelik gelişmesi göz önüne alınarak AMH düzeylerine göre persentillere ayrıldı. Persentiller kendi içinde ve birbirleri ile kıyaslandı ve klinik gebelik için anlamlı bir persentil aralığı bulunmaya çalışıldı.

İÜİ sonrası 14. Günde bakılan BhCG'nin >10 IU/L olması ancak yükselmenin istenilen düzeyde olmaması, takiplerde düşmesi ve sonrasında görülen adet kanaması ile bu değer düşmesi ile karakterize gebelikler kimyasal gebelik olarak tanımlandı 15 gün sonra yapılan USG de fetal kalp atımlarının pozitif olduğu gebelik kesesinin görülmesi klinik gebelik olarak değerlendirildi.

Klomifen sitrat kullanan hastalarda siklus takibinde yeterli foliküler büyümenin görülmemesi veya ikiden fazla folikül büyümesi nedeniyle tedavinin devam ettirilmemesi siklus iptali olarak kabul edildi.

İÜİ tedavisi sonrası oluşan gebelik kesesinin kavitede normal yerleşimi yeri dışında bir yere yerleşmiş ise ektopik gebelik olarak tanımlandı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizler SPSS 24.0 (Statistic Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) programı ile analiz edildi. Kategorik değişkenler için gruplar arası farkların karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler için gruplar arası farkların karşılaştırılmasında verilerin dağılımına göre Student-t ya da Mann-Whitney-U testleri kullanıldı. Sayısal değişkenlerin korelasyon analizinde verilerin dağılımına göre Spearman ya da Pearson korelasyon testleri uygulandı. Receiver operating characteristic (ROC) analizi ile folikül gelişimine göre hastalarda serum AMH tanısal değeri hesaplandı. İlaç sonrası folikül gelişimi olan hastalarda AMH eşik değerine göre sensitivite ve spesifisite oranları da analiz edildi. Hormonal (CC) ilaca yanıt verip klinik gebelik gelişen hastalarda AMH persentil değerleri bulunarak Ki-kare testi ile Odds Ratio ve 95% CI (Confidence Interval-güven aralığı) hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak tanımlandı

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2018-2021 yılları arasında CC-IUI tedavisi başlanan ve dahil etme kriterlerine uyan 1676 siklusu analiz ettik.

Siklusların demografik dağılımına baktığımızda ortanca yaş 27 yıl (18-39) idi. VKİ ortancası 25 kg/m² (18-39), bazal serum östrodiol düzeyi 44 pg/ml (4.6-79), FSH düzeyi 6,40 IU/L (1.9-9.89), LH düzeyi 5.60 IU/L (1-35), AMH ölçümü 4.6 ng/ml (1.2-27), infertilite süresi 2.5 yıl (0-18) olarak bulundu.

CC tedavisi başlanan 1676 siklusunun 1311 sinde ilaca yanıt alınıp folikül gelişti. 365 siklusta folikül gelişimi gözlenmedi. Folikül gelişen ve gelişmeyen sikluslar incelendiğinde; CC tedavisi ile folikül gelişimi için anlamlı AMH düzeyi 5.4 ng/ml olarak bulundu. AMH düzeyi 5.4 ng/ml üstünde olan hastalarda folikül gelişmeme riski 1.4 kat artmış olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4: Folikül gelişimine göre AMH düzeyi karşılaştırması

AMH	Folikül gelişimi		P	OR(%95güven aralığı)
	Var	Yok		
5.4 ng/ml altı	869(%66)	109(%30)	0.001	1.4(1.3-1.6)
5.4 ng/ml üstü	442(%34)	258(%70)		

OR: Odds ratio

Folikül gelişen ve gelişmeyen siklusların klinik ve biyokimyasal parametrelerine baktığımızda yaş; folikül gelişen grupta 27.35±4.73, gelişmeyen grupta 26.45±4.42 olarak bulundu. FSH düzeyinin; folikül gelişen grupta 6.56±1.55, gelişmeyen grupta 6.12±1.53 olduğu izlendi. Yaş ve serum FSH düzeyi folikül gelişenlerde istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha yüksek bulundu. VKİ; folikül gelişen grupta 24.85±3.98, gelişmeyen grupta 26.05±4.01 olarak izlendi. LH düzeyinin; folikül gelişen grupta 6.26±0.10, gelişmeyen grupta 8.31±0.26 olduğu izlendi (p=0.001). Serum AMH; folikül gelişen grupta 5.15±0.10, gelişmeyen grupta 8.84±0.28 olarak bulundu (p=0.001). İnfertilite süresi folikül gelişenlerde 3.08±0.06 gelişmeyenlerde 3.37±0.14 olarak izlendi. VKİ, LH seviyesi, serum AMH düzeyi ve

infertilite süresi folikül gelişmeyen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. E2 ve TSH düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Folikül gelişen ve gelişmeyen siklusların bazal klinik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Folikül gelişimi		p
	Var	Yok	
Yaş,yıl	27.35±4.73	26.45±4.42	0.001*
VKI,kg/m2	24.85±3.98	26.05±4.01	0.001*
E2,pg/ml	45.60±15.28	46.38±15.50	0.380
LH,IU/L	6.26±0.10	8.31±0.26	0.001*
FSH,IU/L	6.56±1.55	6.12±1.53	0.001*
TSH,IU/L	1.91±0.82	1.88±0.84	0.480
Prolaktin, µg/L	14.32±5.54	13.33±5.19	0.002*
AMH, ng/ml	5.15±0.10	8.84±0.28	0.001*
İnfertilite süresi, yıl	3.08±0.06	3.37±0.14	0.033*

CC tedavisi başlanan sikluslarda klinik gebelik gelişmesi göz önüne alınarak AMH düzeyleri 5 kategoriye ayrıldı bu kategorilere persentiller belirlendi. AMH düzeyi 2.8 ng/ml ve altında olan sikluslar 25. persentil, 2.8-4,6 ng/ml olan sikluslar 50. persentil, 4,6-7,9 ng/ml olan sikluslar 75. persentil, 7,9-12 ng/ml arasında olanlar 90. persentil ve 12 ng/ml olanlar ise 90 persentil üstü olarak gruplandırıldı. 7,9 ng/ml; %75 sensivite, %88 spesifite ile ve 12 ng/ml; %89 sensivite ve %97 spesifite ile klinik gebelik gelişimi için anlamlı eşik değerler olarak bulundu (Tablo 6). AMH değeri 7,9 ng/ml altında gebelik oluşma oranı %82, AMH değeri 12 ng/ml altında gebelik oluşma oranı %94 oranında anlamlı bulundu. CC tedavisinin 12 ng/ml üzerindeki AMH değerlerinde gebelik oluşturma oranı çok düşük olduğundan CC tedavisinin 12 ng/ml üzerinde etkin olmadığı saptandı.

Tablo 6: CC tedavisi başlanan siklularda klinik gebelik gelişimine göre AMH persentillerinin sınıflaması

	Klinik Gebelik	
AMH Eşik Değer	Var	P
≤25. Persentil (2.8)	%71 (%68-%74)	0.480
≤50. Persentil (4.6)	%76 (%73-%78)	0.130
≤75. Persentil (7.9)	%82 (%75-%88)	0.010*
≤90. Persentil (12.0)	%94 (%89-%97)	0.006*

AMH persentil aralıklarındaki siklusların yaş ortalanasını incelediğimizde 25. persentil 28.47±4.71 yıl, 50. Persentil 27.11±4.84 yıl, 75. Persentil 26.42±4.47 yıl, 90. persentil 26.50±4.59 yıl ve 90.persentil üstü 26.78±4.16 yıl olarak bulundu. AMH persentillerine göre 25.persentilde ortalama yaş diğer persentillere göre anlamlı yüksekti (p<0.05).

VKI ye baktığımızda ise; incelediğimizde 25. persentil 24.61±3.91 kg/m², 50. Persentil 25.03±3.98 kg/m², 75. Persentil 25.11±3.89 kg/m², 90.persentil 25.61±4.06 kg/m² ve 90. Persentil üstü 25.86±4.53 kg/m² olarak bulundu. AMH persentillerine göre 90.persentil üstünde VKI değeri diğer persentillere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05).

FSH değerleri incelendiğinde 25. persentil 7.04±1.50 IU/L, 50. Persentil 6.41±1.57 IU/L, 75. Persentil 6.28±1.50 IU/L, 90. persentil 6.10±1.52 IU/L ve 90.persentil üstü 6.17±1.51 IU/L olarak bulundu. AMH persentillerine göre 25 persentilde FSH seviyesi diğer persentillere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05).

LH değerleri incelendiğinde 25. persentil 5.20±0.12 IU/L, 50. Persentil 5.47±0.15 IU/L, 75. Persentil 6.95±0.19 IU/L, 90. persentil 8.34±0.29 IU/L ve 90.persentil üstü 10.64±0.48 IU/L olarak bulundu. AMH persentillerine göre 90 persentil üstü LH seviyesi diğer persentillere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Östrodiol değerleri incelendiğinde 25. persentil 46.15 ± 15.53 pg/ml, 50. Persentil 42.98 ± 14.69 pg/ml, 75. Persentil 45.27 ± 15.01 pg/ml, 90. persentil 46.50 ± 15.14 pg/ml ve 90.persentil üstü 52.16 ± 15.75 pg/ml olarak bulundu. AMH persentillerine göre 90 persentil üstü Östradiol seviyesi diğer persentillere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Prolaktin değerleri incelendiğinde 25. persentil 14.20 ± 5.39 µg/L, 50. Persentil 14.55 ± 5.81 µg/L, 75. Persentil 14.55 ± 5.45 µg/L, 90. persentil 13.19 ± 5.09 µg/L ve 90.persentil üstü 13.02 ± 5.27 µg/L olarak bulundu. AMH persentillerine göre 50. ve 75. persentildeki sikluslarda, Prolaktin seviyesi diğer persentillere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Endometrial kalınlıkları incelendiğinde 25. persentil 8.38 ± 2.39 mm, 50. Persentil 8.71 ± 2.64 mm, 75. Persentil 8.92 ± 2.45 mm, 90. persentil 9.00 ± 2.69 mm ve 90.persentil üstü 8.84 ± 3.05 mm olarak bulundu. AMH persentillerine göre 90 persentildeki sikluslarda, endometrial kalınlık diğer persentillere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

TSH değerleri incelendiğinde AMH persentillerine göre TSH seviyesi bakımından persentillere göre anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Kullanılan CC dozuna göre incelendiğinde 25. persentil 58.51 ± 20.05 mg, 50. Persentil 59.36 ± 23.11 mg, 75. Persentil 61.51 ± 25.22 mg, 90. persentil 70.94 ± 30.14 mg ve 90.persentil üstü 76.85 ± 36.60 IU/L olarak bulundu. AMH persentillerine göre 90 persentil üstü sikluslarda, cc dozu durumları diğer persentillere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. AMH persentillerinin yaş ve VKİ ve laboratuvar değerlerine göre karşılaştırılması

	AMH				90. persentil üstü	p
	25.persentil	50. persentil	75. persentil	90. persentil		
Yaş (Ortalama±SD)	28.47±4.71	27.11±4.84	26.42±4.47	26.50±4.59	26.78±4.16	0.001*
VKİ kg/m ²	24.61±3.91	25.03±3.98	25.11±3.89	25.61±4.06	25.86±4.53	0.003*
FSH IU/L	7.04±1.50	6.41±1.57	6.28±1.50	6.10±1.52	6.17±1.51	0.001*
TSH IU/L	1.89±0.85	1.94±0.83	1.86±0.81	1.93±0.81	1.90±0.80	0.690
LH IU/L	5.20±0.12	5.47±0.15	6.95±0.19	8.34±0.29	10.64±0.48	0.001*
E2,pg/ml	46.15±15.53	42.98±14.69	45.27±15.01	46.50±15.14	52.16±15.75	0.001*
Prolaktin, µg/L	14.20±5.39	14.55±5.81	14.55±5.45	13.19±5.09	13.02±5.27	0.001*
End kalınlık, mm	8.38±2.39	8.71±2.64	8.92±2.45	9.00±2.69	8.84±3.05	0.030*
CC dozu, mg	58.51±20.05	59.36±23.11	61.51±25.22	70.94±30.14	76.85±36.60	0.001*

CC tedavisi başlanan siklusların persentillere göre klinik gebelik gelişme durumu değerlendirildi. 25. Persentil aralığına baktığımızda 427 siklusun 41 (%9.8) inde klinik gebelik elde edildi. 50. persentil aralığında 427 siklusun 49 (%11.5) inde; 75.persentil aralığında 417 siklusun 43 (%10.3) ünde; 90.persentil aralığında 253 siklusun 20 (%7.9) sinde klinik gebelik gelişimi oldu. 90.persentil üstüne baktığımızda ise 162 siklusun 8 (%4.9) inde klinik gebelik gelişti. AMH persentilleri arasında klinik gebelik gelişmesine göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8: AMH persentillerinin klinik gebelik olup olmamasına göre karşılaştırılması

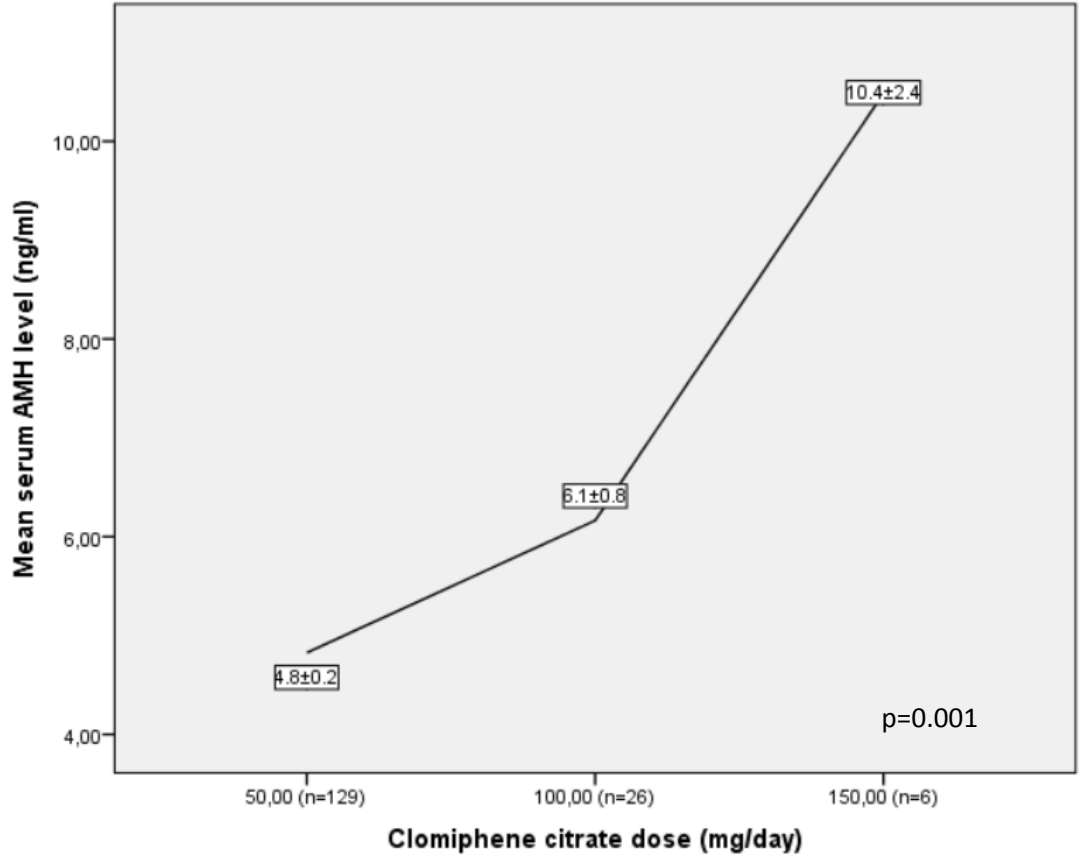
Klinik gebelik	AMH					p
	25. persentil	50. persentil	75. persentil	90. persentil	90. persentil üstü	
Yok	376 (%90.2)	378 (88.5)	374 (%89.7)	233 (%92.1)	154 (%95.1)	0.140
Var	41 (%9.8)	49 (%11.5)	43 (%10.3)	20 (%7.9)	8 (%4.9)	

CC tedavisi başlanan sikluslar folikül gelişimine göre incelendiğinde 1676 siklusun 1311 inde folikül gelişimi oldu. 365 siklusda folikül gelişimi olmadı. 25. persentil aralığına baktığımızda 417 siklusun 382 (%91.6) sinde, 50. persentil aralığına baktığımızda 427 siklusun 380 (%89) inde, 75. persentil aralığına baktığımızda 417 siklusun 325 (%77.9) inde, 90. persentil aralığına baktığımızda 253 siklusun 147 (%58.1) inde, 90. persentil üstüne baktığımızda 162 siklusun 77 (%47.5) inde folikül gelişimi oldu. Sonuç olarak 25. persentil aralığında folikül gelişimi diğer persentillere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. AMH persentillerinin folikül durumları ile karşılaştırılması

Folikül gelişimi	AMH persentilleri					p
	25. persentil	50. persentil	75. persentil	90. persentil	90. persentil üstü	
Var	382 (%91.6)	380 (89.0)	325 (%77.9)	147 (%58.1)	77 (%47.5)	0.001*
Yok	35 (%8.4)	47 (%11.0)	92 (%22.1)	106 (%41.9)	85 (%52.5)	

CC-IUI tedavisi sonrası klinik gebelik gelişen hastaların AMH düzeyi ve kullanılan CC dozlarının karşılaştırılması sonuçları analiz edildiğinde; CC 50 mg/gün kullanıldığında klinik gebelik gelişen hastaların ortalama AMH düzeyi $4,8\pm 0,2$ ng/ml, 100 mg/gün kullanıldığında klinik gebelik gelişen hastaların ortalama AMH düzeyi $6,1\pm 0,8$ ng/ml ve 150 mg/gün kullanıldığında klinik gebelik gelişen hastaların ortalama AMH düzeyi $10,4\pm 2,4$ ng/ml olarak bulundu (Grafik 1).



Grafik 1: Klinik gebelik gelişen hastaların farklı dozlardaki ortalama AMH düzeyleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda CC-IUI tedavisi üzerine serum AMH düzeyinin reproduktif sonuçlar üzerindeki etkisini inceledik.

İnfertilite, bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır (1). İnfertil hastalar değerlendirildikten sonra WHO sınıflamasına göre sınıflandırılır ve tedavisi düzenlenir. WHO sınıflandırmasında WHO grup 2 normogonatotropik normoöstrojenik grubundaki hastalar ovulasyon indüksiyonu yöntemleri ile tedavi edilir. Klomifen sitrat ovulasyon indüksiyonu için kullanılan; kullanımı kolay, yan etkisi az ve maliyeti düşük olduğundan ilk basamak ajan olarak tercih edilir. İlaç dozu 50 mg/gün olarak başlanır ve ilaca yanıt durumuna göre arttırılabilir.

CC tedavisine başlandığında 4 yıllık siklusları incelediğimizde bu siklusların 1676 sının 1311 inde folikül geliştiğini 365 siklusta folikül gelişmediğini gördük. Serum AMH düzeyi ve folikül gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyip bir eşik değer bulmaya çalıştık. Coşkun ve arkadaşlarının açıklanamayan infertilite tanısı almış 100 hasta ile yapmış olduğu çalışmada hastalar folikül gelişen ve gelişmeyen olarak 2 gruba ayrıldı ve AMH düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde 2.78 ng/ml düzeyi 74% sensitivite ve 86% spesifite ile eşik değer olarak bulundu (28). Gülşen ve arkadaşlarının 90 PCOS hastası ile yapmış olduğu çalışmada serum AMH düzeyinin 12,38 ng/ml değeri %66'lık sensitivite ve %89'luk spesifite ile CC direncinin yararlı bir belirleyicisi olduğu bulundu. Biz bu çalışmamızda folikül gelişen ve gelişmeyen siklusları incelediğimizde CC tedavisi ile folikül gelişimi için anlamlı AMH düzeyini 5.4 ng/ml olarak bulduk. AMH düzeyi 5.4 ng/ml üstünde olan hastalarda folikül gelişmeme riski bu değerin altındaki hastalardan 1.4 kat artmış olduğu görüldü.

Folikül gelişen ve gelişmeyip ilaca yanıt alınamayan gruplar ayrı ayrı incelendiğinde yaş, VKİ, serum FSH, LH, Prolaktin, serum AMH düzeyleri ve infertilite süresi arasında anlamlı bir fark bulunurken estrodiol ve TSH seviyeleri arasında fark bulunamadı.

CC tedavisi başlanan her hastadan serum AMH düzeyi bakılmaktadır. Serum AMH düzeyinin tedavi başarısını öngörmedeki etkisi ve öngörülen başarıya katkısının ne olduğu birçok çalışmaya konu olmaktadır ve araştırmalarda üzerinde durulan bir sorudur. CC-IUI tedavisinin başarısını belirleyen faktör klinik gebelik gelişimidir. Serum AMH düzeyi klinik gebelik gelişen siklusa göre 5 gruba ayrıldı ve 4 eşik değeri belirlendi. AMH düzeyi 2.8 ng/ml ve altında olan sikluslar 25. persentil, 2.8-4,6 ng/ml olan sikluslar 50. persentil, 4,6-7,9 ng/ml olan sikluslar 75. persentil, 7,9-12 ng/ml arasında olanlar 90. persentil ve 12 ng/ml olanlar ise 90 persentil üstü olarak gruplandırıldı. 7,9 ng/ml; %75 sensitivite, %88 spesifite ile ve 12 ng/ml; %89 sensitivite ve %97 spesifite ile klinik gebelik gelişimi için anlamlı eşik değerler olarak bulundu. AMH değeri 7,9 ng/ml altında gebelik oluşma oranı %82, AMH değeri 12 ng/ml altında gebelik oluşma oranı %94 oranında anlamlı bulunmuştur. CC tedavisinin 12 ng/ml üzerindeki AMH değerlerinde gebelik oluşturma oranı çok düşük olduğundan CC tedavisinin 12 ng/ml üzerinde etkin olmadığı saptandı. Vagios ve arkadaşlarının PCOS tanılı popülasyonda 295 CC-IUI siklusu ile yapmış olduğu bir çalışmada AMH değerleri 4 persentile bölünmüş. Persentil değerleri; 25. persentil 5.4 ng/ml, 50. Persentil 9.3 ng/ml, 75. persentil 14 ng/ml ve 90 persentil 19 ng/ml olarak belirlenmiş. CC tedavisinin 75. persentil üstünde 14 ng/ml üstündeki AMH değerlerinde yanıtın azaldığı bulunmuş.(29) Biz çalışmamızda 12 ng/ml değeri üstünde CC tedavisinin başarısının azalmış olduğunu bulduk.

AMH persentil grupları analiz edildiğinde yaş, VKİ, serum FSH, LH, serum AMH düzeyleri, östrodiol seviyesi, prolaktin düzeyleri endometrial kalınlık ve kullanılan CC dozu arasında anlamlı farklılık izlendi. Yaş ortalamasının AMH değeri arttıkça azaldığı ve VKİ nin AMH değeri arttıkça arttığı izlendi. Kullanılan CC dozlarının da AMH değeri arttıkça kullanılan CC dozunun arttığı izlendi. Bu veri AMH dozları yükseldikçe gerekli olan CC dozunun arttığını gösteriyordu.

Persentiller arasında folikül gelişimine baktığımızda persentiller arasında anlamlı fark olduğunu bulduk. AMH değeri arttıkça folikül gelişiminin azaldığını izledik ve AMH değeri yükseldikçe CC tedavisine direncin arttığını bulduk. Xi ve arkadaşlarının PCOS tanılı hastalarda 213 siklus ile yaptığı bir çalışmada CC tedavisine yanıt veren siklusların AMH düzeyinin daha düşük olduğunu buldu (30).

Yüksek AMH değerlerinde klinik gebelik elde edebilmek için yapmamız gerekeni bulmaya çalıştığımızda klinik gebelik gelişen hastaların CC tedavisi dozlarına baktık ve AMH değeri yükseldikçe klinik gebelik elde etmek için kullanılan CC dozunun artırılması gerektiğini bulduk. Böylece her hastaya ilk etapta 50 mg/gün ile başlayıp dozu yanıt alınamadıktan sonra yükseltmek yerine AMH değerleri yüksek olan hastalarda yüksek dozlarda başlamanın daha doğru olduğu kanısına vardık. Hastaların zaman maliyet ve psikolojik olarak etkilenmesinin önüne geçmeye çalışmayı amaçladık. CC-IUI tedavisinde başarılı olunamayan hastalarda KOH-IUI tedavisine geçildiğinde kullanılan klomifen sitratın KOH-IUI başarısını azalttığı üzerine Dickey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik oranları, dört başarısız CC-IUI siklusundan sonra önemli ölçüde azaldığı bulunmuş. Biz hastalarımızda CC tedavisi başlarken daha az siklus sayısı ile başarılı olmayı hedefliyoruz.

6. SONUÇ

Klomifen sitrat tedavisi başarısı üzerine AMH düzeyinin etkisini araştırdığımız çalışmamızda AMH düzeyinin 5,4 ng/ml üzerinde olan sikluslarda folikül gelişiminin anlamlı olarak azaldığını, AMH düzeyi 12 ng/ml üzerindeki sikluslarda ise klinik gebelik gelişiminin anlamlı olarak azaldığını saptadık. AMH düzeyi yüksek olan hastalarda klinik gebelik elde etmek için daha yüksek dozlarda Klomifen sitrat kullanılması gerektiği sonucuna vardık.

AMH düzeyi yüksek olan hastalarda daha yüksek dozda klomifen sitrat kullanılmasının iptal olan siklus sayısını azalttığını ve klinik gebelik oranlarını arttırdığını tespit ettik. Tedaviye başlanan her siklusun kendi içinde değerlendirilmesinin ve AMH düzeyine göre klomifen sitrat dozunun belirlenmesi gerektiği sonucuna vardık.



7. KAYNAKLAR

1. World Health O. Toward more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl.* 1987;7(0):1.
2. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility.* 2009;92(5):1586-93.
3. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *MHR: Basic science of reproductive medicine.* 2004;10(2):77-83.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and sterility.* 2012;98(2):302-7.
5. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial M-L, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988–1989). *Human reproduction.* 1991;6(6):811-6.
6. Esteves SC, Agarwal A. Novel concepts in male infertility. *International braz j urol.* 2011;37:5-15.
7. Horta F, Vollenhoven B, Healey M, Busija L, Catt S, Temple-Smith P. Male ageing is negatively associated with the chance of live birth in IVF/ICSI cycles for idiopathic infertility. *Human Reproduction.* 2019;34(12):2523-32.
8. Mårdh P-A. Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2004;17(1):49-52.
9. Roma Dalfó A, Úbeda B, Úbeda A, Monzón M, Rotger R, Ramos R, et al. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy. *American Journal of Roentgenology.* 2004;183(5):1405-9.
10. Fatemi H, Kasius J, Timmermans A, Van Disseldorp J, Fauser B, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Human reproduction.* 2010;25(8):1959-65.
11. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2010;89(8):992-1002.
12. Seferli R, Tokmak A, Ersoy A, Yeşilyurt H, Çelen Ş. İntrauterin patoloji nedeniyle operatif histeroskopi uygulanan infertil hastalarda üreme sonuçlarının değerlendirilmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2015;6(1):52-8.

13. Wathen N, Perry L, Lilford R, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6410):7-9.
14. De Hondt A, Peeraer K, Meuleman C, Meeuwis L, De Loecker P, D'Hooghe TM. Endometriosis and subfertility treatment: a review. *Minerva Ginecol*. 2005;57(3):257-67.
15. Güngören A, Dolapçioğlu K, Hakverdi AU, Çiftçi Ş, Yetim. How Effective TV-USG, SIS and Hysteroscopy are in Evaluating Uterine Cavity? *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2011;21(1):13 - 7.
16. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age**Presented as the Prize Paper for the Society of Assisted Reproductive Technologies at the Annual Meeting of The American Fertility Society, Washington, D.C., October 15 to 18, 1990. *Fertility and sterility*. 1991;55(4):784-91.
17. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How Much Does AMH Really Vary in Normal Women? *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:959487.
18. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Sheldon RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertility and sterility*. 2002;77(3):468-71.
19. Van Rooij I, Broekmans F, Te Velde E, Fauser B, Bancsi L, De Jong F, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human reproduction*. 2002;17(12):3065-71.
20. Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott Jr RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertility and sterility*. 2000;74(3):512-7.
21. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, et al. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *Life*. 2021;11(12).
22. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertility and sterility*. 2004;81(2):384-92.
23. Kousta E, White D, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Human Reproduction Update*. 1997;3(4):359-65.
24. Palomba S, Oppedisano R, Tolino A, Orio F, Zullo F. Metformin use in infertile patients with polycystic ovary syndrome: an evidence-based overview. *Reproductive biomedicine online*. 2008;16(3):327-35.
25. Wallach E, Huppert LC. Induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertility and sterility*. 1979;31(1):1-8.

26. Bakanlığı TS. Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik. 2010.
27. Peeraer K, Debrock S, De Loecker P, Tomassetti C, Laenen A, Welkenhuysen M, et al. Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 2015;30(5):1079-88.
28. Coskun B, Dilbaz B, Karadag B, Coskun B, Tohma YA, Dur R, et al. The role of anti-Mullerian hormone in predicting the response to clomiphene citrate in unexplained infertility. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2018;57(5):713-7.
29. Vagios S, Sacha CR, Hammer KC, Dimitriadis I, James KE, Bormann CL, et al. Response to ovulation induction treatments in women with polycystic ovary syndrome as a function of serum anti-Mullerian hormone levels. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2021;38(7):1827-33.
30. Xi W-y, Du X-y, Han H-f, Lu X-n. Circulating anti-Müllerian hormone as predictor of ovarian response to gonadotrophins in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Reproduction and Contraception*. 2016;27(2):94-102.

8. ÖZGEÇMİŞ

1. BİREYSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı : EMEL EBRU ERCAN

Doğum Yeri ve Tarihi :

Uyruğu :

Medeni durumu :

İletişim adresi :

Telefonu :

Yabancı dili : İNGİLİZCE

2. EĞİTİMİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte-Tarih: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi-2018

3. MESLEKİ DENEYİM


T.C. Sağlık Bakanlığı Eyyübiye Toplum Sağlığı Merkezi (2018)

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği (2018-2022)

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi (2022- Halen)

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



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

Karar Tarihi: 20.04.2022
Karar No: 2022/54

20.04.2022 tarihinde Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU başkanlığında Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun sağladığı link (birlikte.titck.gov.tr) vasıtasıyla isteyenlerin online katılımı ile toplantı yeter sayısı sağlanarak toplandı.

Toplantıda Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Serdar DİLBAZ ve Tez Öğrencisi Asistan Dr. Emel Ebru ERCAN tarafından başvurusu yapılan **"CC-IUI tedavisi gören hastalarda serum AMH düzeylerine göre reproduktif sonuçların değerlendirilmesi"** klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, **retrospektif olarak planlandığı belirlenen tez çalışmasının** başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve söz konusunu klinik araştırma başvuru dosyasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU
Öğretim Üyesi
(Embriyoloji-Histoloji/ Kadın Hastalıkları ve Doğum)
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. İstemi Han ÇELİK Öğretim Üyesi (Neonatoloji) Etik Kurul Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Salim ERNAYA Öğretim Üyesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum)	Prof. Dr. Ali Turhan ÇAĞLAR Öğretim Üyesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum)
Prof. Dr. Şevki ÇELEN Öğretim Üyesi (Kadın Hastalıkları ve Doğum)	Prof. Dr. Özlem EVLİAYOĞLU BOZKURT (Kadın Hastalıkları ve Doğum) (katılmadı)	Prof. Dr. Özlem UZUNLAR Öğretim Üyesi (Kadın Hast.ve Doğum) (katılmadı)
Prof. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ Eğitim Görevlisi (Farmakoloji/ Kadın Hast.ve Doğum)	Doç. Dr. Asiye Çiğdem ŞİMŞEK (Halk Sağlığı)	Doç. Dr. Aysen Sumru KAVURT Öğretim Üyesi (Neonatoloji)
Öğr. Gör. Dr. Pelin TÜRKKAN Eğitim Görevlisi (Fizyoloji)	Av./Dr. Emne Neval YILMAZ Serbest Avukat/ Doktor (Genel Cerrahi Uzmanı)	Oğuz YALIM Sivil Üye (Yüksek Ziraat Mühendisi)

1

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	CC-IUI tedavisi gören hastalarda serum AMH düzeylerine göre reproduktif sonuçların değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Serdar DİLBAZ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Tez Öğrencisi Emel Ebru ERCAN		
	DESTEKLEYİCİ	Yoktur		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Yoktur		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>		
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Dosya Taraması			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>
	ULUSAL	<input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. İnanç KAHYAOĞLU
İMZA:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	CC-IUI tedavisi gören hastalarda serum AMH düzeylerine göre reproduktif sonuçların değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	12.04.2022	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	Bulunmamaktadır		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	Bulunmamaktadır			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	YOK			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER	<input checked="" type="checkbox"/>	1. Çalışma Özeti, 2. Klinik Araştırmalar Başvuru Formu 3. Görev Dağılımı 4. Hasta Takip Formu 5. Etik Kurul Başkağına Dilekçe 6. Klinik/ Kurum Amirinin Onayı 7. Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin Araştırmacılar Tarafından Okunduğına Dair Taahhütname, 8. İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunun Araştırmacılar Tarafından Okunduğına Dair Taahhütname, 9. Araştırmacı Bilgilendirme Formu, 10. Araştırmanın Başka Etik Kurula Başvurusunun Bulunmadığına Dair Beyan, 11. Özgencesiz Formları			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/54		Tarih: 20.04.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, retrospektif olarak planlandığı belirlenen tez çalışmasının başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve söz konusunu klinik araştırma başvuru dosyasının kabulüne oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nda izin alınması gerekmektedir.					

TC SA
ETİK KURULU
KARAR
ASLI GİBİDİR

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı/Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU
İMZA

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	CC-IUI tedavisi gören hastalarda serum AMH düzeylerine göre reproduktif sonuçların değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU (Başkan)	Embriyoloji- Histoloji/ Kadın Hast ve Doğum	SBU Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İstemi Han ÇELİK (Başkan Yardımcısı)	Neonatoloji	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Salim ERKAYA	Kadın Hast.ve Doğum	SBU Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Turhan ÇAĞLAR	Kadın Hast.ve Doğum	SBU Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şevki ÇELİK (Bildirimler Sorumlu Üye)	Kadın Hast.ve Doğum	SBU Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem EVLİLYAOĞLU BOZKURT	Kadın Hast.ve Doğum	Özel Muayenehane	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Prof. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ	Farmakoloji/ Kadın Hast.ve Doğum	Özel Güven Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem UZUNLAR	Kadın Hast.ve Doğum	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	katılmadı
Doç. Dr. Asiye Çiğdem ŞİMŞEK	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşen Sumru KAVURU	Neonatoloji	Etik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Pelin TÜRKKAN	Fizyoloji	Gazi Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat/ Dr. Emine Neval YILMAZ	Avukat/ Genel Cerrahi Uzmanı	Ankara Barosu/ Serbest Avukat	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Oğuz YALIM	Sivil Üye	Yüksek Ziraat Mühendisi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. İnci KAHYAOĞLU
İMZA:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.