

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet Ali YÜCE

**OVULASYON İNDÜKSİYONU VE İNTRAUTERİN
İNSEMİNASYON YAPILAN OLGULARDA BAŞARIYI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet ALİCİK

EDİRNE - 2010

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile ben ve tüm çalışma arkadaşlarıma her zaman yol gösterici olan, yetişmemde büyük katkı ve emeği geçen değerli hocam ve tez yöneticim olan Prof. Dr. M. Ali Yüce'ye, başta Anabilim Dalımızın başkanı Prof. Dr. Füsün Varol olmak üzere değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. M. Küçük, Doç. Dr. N. Cenk Sayın'a, Doç. Dr. Petek Balkanlı Kaplan'a değerli tüm çalışma arkadaşlarıma, istatistik analizlerimi gerçekleőtiren Doç. Dr. Necdet Süt'e teőekkürlerimi sunarım.

Dr.Mehmet ALİCİK

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İNFERTİLİTE NEDENLERİ	3
İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	9
OVULASYON İNDÜKSİYONU	14
GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	34
SONUÇLAR.....	43
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR.....	48
EKLER	

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: American Collage of Obstetricians and Gynecologist
Aİ	: Açıklanamayan İnfertilite
ASA	: Antisperm Antikor
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E₂	: Östradiol
FSH	: Folikül Stimule edici Hormon
FDA	: American Food and Drug Administration
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH-a	: Gonadotropin Releasing Hormon Agonistleri
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
hMG	: Human Menopousal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
İUI	: İntrauterin İnseminasyon
ICSI	: Intrastitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
KS	: Klomifen Sitrat
LH	: Luteinizan Hormon
LS	: Laparoskopi
OHSS	: Overyan hiperstimulasyon sendromu
PKOS	: Polikistik Over Sendromu

PKT	: Postkoital Test
PG	: Prostoglandin
Oİ	: Ovulasyon İndüksiyonu
TVUS	: Transvajinal Ultrasonografi
UP	: Üriner Protein
US	: Ultrasonografi
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
YÜT	:Yardımcı Üreme Teknikleri

GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite tüm dünyada yıllardan beri evli çiftlerin en yaygın sorunu olarak bilinmektedir. Bu soruna çözüm bulmak için çok sayıda araştırma yapılmış ve önemli gelişmeler elde edilmiştir (1). Sorunların aşılmasına yönelik tedavi yöntemleri arasında ovulasyon indüksiyonu (OI), intrauterin inseminasyon (İÜİ) ile beraber infertilite tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturur (2).

Hasta seçim kriterleri, çeşitli kadın infertilite faktörlerinin varlığı, ovulasyon indüksiyonu metodlarının ve monitorizasyonunun farklılığı, uygulanan siklus sayısı ve sperm parametrelerindeki farklılıklar IUI başarısını etkileyen faktörler olarak dikkat çekmektedir. Özellikle erkek infertilitesi vakalarında IUI ile in vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplasmik injeksiyon (ICSI) arasında tercih yapmak klinisyen açısından oldukça önemlidir. Sperm parametrelerine bakarak önceden gebelik sonuçlarını tahmin etmek oldukça zor olmakla birlikte, bu parametrelere bakarak IUI ile gebe kalamayacak veya gebelik oranı oldukça düşük grubu tespit etmek ekonomik ve hasta psikolojisi açısından kritiktir.

Sperm morfolojisi, sperm hazırlık yöntemleri, inseminasyon sırasındaki sperm sayısı ve motilitesi IUI ile gebelik oranlarını etkileyebilecek önemli parametrelerdir. Ancak literatürlere bakıldığında bu parametrelerle, elde edilen gebelik oranları arasında oldukça ciddi farklılıklar göze çarpmaktadır. Lindheim ve ark. yaptıkları çalışmada (3) Kruger kriterlerine göre tespit edilmiş izole teratospermi vakalarında gebelik oranlarını %1 olarak, Spiessens ve ark. ise %17 olarak bulmuşlardır (4). IUI programında sperm hazırlık işlemlerinden sonra insemine edilmesi gereken minimum sperm miktarı da farklı çalışmalarda 0.8 ile 10×10^6 arasında değişkenlik göstermektedir (5-6).

Bu alışmada 1 Ocak 2004 ile 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnfertilite polikliniğinizizde uygulanan IUI sikluslarını retrospektif olarak inceleyip başta sperm ile ilgili parametreler olmak üzere, gebelik elde edilen olgularla, gebelik elde edilemeyen olgular arasındaki klinik ve laboratuvar parametreleri açısından farklılıkları tespit etmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile gebelikten korunma metodlarından birini uygulamaksızın düzenli cinsel ilişkide (gün aşırı veya haftada üç kez) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır (7). Sağlıklı çiftlerin yaklaşık % 85 - 90'ında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşir (8). Dolayısıyla infertilite genç çiftlerin % 10-15' ini ilgilendiren bir sorundur (9). Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen (açıklanamayan) infertilite ise %10-15 çiftte mevcuttur (7,10).

Son 20 yılda infertilite alanında çarpıcı gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Bunlardan birisi başarılı tedavi olasılığı ve üreme üzerinde temel çalışma olanaklarını arttıran Yardımcı Üreme Tekniklerinin (YÜT) gelişmesi; diğeri ise YÜT hakkında medya tarafından bilgilendirilen çiftlerin sayısındaki artış ve buna paralel olarak yardım arayışı içinde olan çiftlerin başvurularındaki artıştır (11).

İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilitenin en sık sebepleri; ovulatuvar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir; uterin patoloji genellikle seyrek görülmektedir ve geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir (Tablo 1). Her birisinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (12).

Tablo 1. İnfertilite nedenleri

1. Kadına ait nedenler (%40-50)
Ovulatuvar Bozukluk (%30-40)
Tubal/Peritoneal Faktör (%20-40)
Servikal ve immunolojik Faktörler (%1-2)
Diğer
2. Erkeğe ait nedenler (%30-40)
3. Açıklanamayan (%10-15)

Kadına Ait Nedenler

Ovulatuvar bozukluklar: Kadına bağlı infertilitenin %30-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. Düzenli adet öyküsü büyük ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyonun tesbitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

a) Hikaye: Normal olarak ovule olan kadınlar genellikle düzenli adet görürler. Adet miktarı ve süresi genellikle sabittir ve genellikle premenstruel ve menstruel semptomlar eşlik eder.

b) Bazal vücut ısı ölçümü: Bazal vücut ısı foliküler fazda düşüktür, ovulasyondan sonra luteal fazda vücut sıcaklığı foliküler faza oranla 0,2-0,5 °C artar. Ovulatuvar kadında bazal vücut sıcaklığında izlenen bu bifazik patern siklusun ilk gününden itibaren, her sabah aynı saatte yapılan ölçümlerle kolaylıkla tespit edilebilir. Bazal vücut sıcaklığının en düşük seviyesi ovulasyondan bir gün önce yada ovulasyon günü izlenir. Ovulasyondan sonra oluşan korpus luteum tarafından salgılanan progesteronun hipotalamusa termojenik etkisi vardır. Vücut ısısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu >5ng/ml. olduğunda gerçekleşir. En fertil dönem bazal vücut sıcaklığının midsiklus pikinden 7 gün önceki dönemdir.

c) LH monitorizasyonu: Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tesbiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir (13,14).

d) Midluteal serum progesteron ölçümü: Serum progesteron düzeyi genelde foliküler fazda 1 ng/ml'nin altında, LH artışının olduğu gün hafif artış olmakta (1-2 ng/ml) ve ovulasyondan 7-8 gün sonra en yüksek düzeye ulaşmakta, daha sonra da mens öncesi

günlerde düşüş olmaktadır. Genel olarak 3 ng/ml'nin üzerindeki düzeyler ovulasyonun oluştuğunun objektif kanıtıdır (15).

e) Endometrial biyopsi: Geç luteal dönemde, siklusun 27-28. gününde yapılır.

Anovulatuvar kadınlarda endometrium hep proliferatif hatta hiperplazik tiptedir.

f) Ultrasonografik monitörizasyon: Seri US takibiyle dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra folikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon varlığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar günde 1-4 mm büyüme gösterir. Ovulasyon genelde folikül çapı 21-23 mm olunca gerçekleşir (16,17).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba ayırmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu

Grup 1: Hipotalamo-hipofizer Yetmezlik.

Grup 2: Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon.

Grup 3: Overyen Yetmezlik.

Grup 4: Konjenital veya Akkız Genital Yol Bozuklukları.

Grup 5: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.

Grup 6: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar.

Grup 7: Hipotalamo-hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar.

Hipogonadotropik hipogonadizm: Hipotalamus yeterli miktarda “Gonadotropin Releasing Hormon” (GnRH) salgılayamaz veya yetersiz üretim veya yetersiz pitüiter gonadotropin salınımı ile beraber olan pitüiter bir bozukluk vardır. Öyküde aşırı kilo kaybı, malnütrisyon sorgulanmalıdır. Fizyolojik gecikme, Kallmann sendromu, Santral sinir sistemi tümörleri ve hipotalamik/pitüiter disfonksiyon durumlarında görülebilir.

Fizyolojik gecikme; fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi en sık izlenen formudur. Laboratuvar bulgularında FSH, LH <5 mIU/ml, östradiol (E₂) < 40 pg/ml'dir ve progesteron çekilme kanaması olmaz. TVUS'de atrofik endometrium saptanır. Tedavide over stimülasyonu için FSH+LH aktivitesindeki HMG uygulamaları yapılmalıdır.

Polikistik over sendromu: PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (18). Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşır. Sendromun prevalansı yaklaşık % 6- 8 olarak bildirilmektedir. İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (19). Günümüzde halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. Sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile konulması önerilir (20).

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 görünümdeki overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi |
|--|

Hipergonadotropik hipogonadizm: Hipergonadotropik hipogonadizm FSH düzeylerinin artması ile karakterizedir (>20 mIU/ml) ve ovaryen yetmezliği gösterir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genç kadınlarda nedeni en sık genetikdir (Turner sendromu vb.).

Tubo-Peritoneal infertilite nedenleri: Tuba ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin % 20-40'dan sorumludur (21,22,23). Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem histerosalpingografi (HSG) siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG'nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi % 80'lerde iken spesifitesi % 90'a yakındır. HSG'de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir (22). Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. YÜT'deki başarı oranlarının giderek artmasıyla, tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır (21).

Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojileri şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Pelvik adhezyonlar
2. Pelvik İnflamatuvar Hastalık
3. Pelvik Operasyonlar
4. Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar
5. Genital Tuberküloz

6. Endometriozis

7. Tubal Nedenler

- Tubal Polipler (sadece tubal infertiliteye neden olur)
- Hidrosalpenks

Servikal ve immünolojik infertilite nedenleri: Çiftlerin % 1-2'sinde infertilite nedeni olarak görülür. Servikal mukusun yapısı, sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini arttırırken, progesteron baskılar. Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar, sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun, elastikiyeti, uzama özelliği artmıştır. Bu özellik Spinnbarkeit testi ile değerlendirilir. Ayrıca mukusun kalitesini gösteren ve östrojen etkisini yansıtan Fern testi pozitifdir.

Servikal faktörün, infertilite üzerine etkisini değerlendiren klasik yöntem post koital testtir (PKT). PKT, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkik olmakla birlikte, testin yapılışında ve değerlendirilmesinde, kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur. Yapılan çalışmalarda prognostik değerinin de düşük olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca günümüzde yaygın olarak kullanılan intrauterin inseminasyonla servikal faktör ortadan kaldırılmaktadır. Postkoital testin etkinliğini araştıran, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası PKT yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (25).

İnfertil kadınlarda otoantikor oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (% 15-45'e karşın % 1-4) (26). İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikorların tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak, bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır.

Diğer nedenler: İnfertilite ile ilişkili diğer nedenler ise konjenital uterin anomaliler, edinsel uterin anomaliler, endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defektidir.

Uterusun edinsel anomalileri leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır. Leiomyomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya konulamamakla birlikte; uterin kontraktilitateye ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliğe sebep olarak infertiliteye neden olabilir (27). İnfertilite nedeniyle abdominal myomektomi yapılan 138 hastayı kapsayan 12 prospektif çalışmanın metaanalizinde postoperatif 1 yıl içinde kümülatif gebelik oranları %57-67 oranında

saptanmıştır. Preoperatif saptanan myomların sayısı, boyutu ve lokalizasyonları gebelik sonuçlarını etkilememektedir (28).

Endometrial polip, prevalansı %3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının %10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (29).

İntrauterin yapışıklıklar (Ashermann Sendromu) embriyo implantasyonunu engelleyebilir. Cerrahi sonrası hafif ve orta derecede intrauterin adezyonları olan 52 hastada, adhezyolizis sonrası %90 gebelik oranı bulunmuş ve bu gebeliklerin %85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır (30).

Erkeğe Ait Nedenler

Erkek faktörü olguların yaklaşık yarısından sorumludur. Son 50 yıl içerisinde sperm sayısında giderek bir düşme olduğu bilinmektedir. Bu alanda yapılan pek çok çalışma olmasına rağmen evli erkeklerde bu sorun büyük bir problem olarak sürmektedir. Çünkü subfertil erkeklerin yaklaşık %25'inde bir neden gösterilememektedir.

Reproduktif yaştaki erkeklerin %6'sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık %90'ında da bozulmuş spermatogenez vardır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon adet sperm yapılmaktadır (31). DSÖ tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde, infertilite nedenine göre yapılan bir çalışmada %41 oranında kadın, %24 erkek, %24 kadın ile erkek beraber ve %11'inde de bir neden gösterilememiştir (32). Buradan da anlaşılabileceği gibi evli infertil çiftlerin %48'inde mutlaka erkek faktörü infertilite nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, kapsamlı bir infertilite değerlendirmesinden sonra tanımlanabilen bir etyolojinin olmadığı çiftlere konulan tanıdır. İnsidansı standart infertilite değerlendirilmesi uygulanmış bütün infertil çiftlerin % 10-15' i olarak tahmin edilmektedir. Bu çiftlerin tedavisindeki amaç siklus fekditesini arttırmaya yöneliktir. Daha detaylı bir tanılal değerlendirme, infertiliteden sorumlu olduğu düşünölen faktörlerin saptanma şansını arttırır. Buna ek olarak, minimal-hafif endometriozis veya luteal faz yetmezliğı gibi infertilite ile ilgisi olan faktörleri tedavi edilmeyen hastalar da genellikle izah edilemeyen infertilite kategorisine alınır. Bu hastalardan tedavi almayanlar iki yıllık bir gözlem sonrasında % 35-50 ve üç yıl sonunda ise % 40-70'lik kümülatif gebelik oranlarına ulaşmaktadır. Ancak spontan

gebelik için kadının yaşı ve infertilite süresi gözardı edilmemelidir (33,34). Açıklanamayan infertilite olgularında tedavi üreme organlarındaki bilinmeyen bir yetersizliğin üreme sistemindeki kadın ve erkek gametlerini artırarak üstesinden gelinmesini hedefler. Bu yüzden açıklanamayan infertilite tanısı almış hastalarda yardımcı üreme tekniklerinden sıklıkla yararlanılmaktadır. Bunun için tedavide birden fazla folikül geliştirecek şekilde ovulasyon indüksiyonu beraberinde inseminasyon eklenmesi gebe kalma şansını arttıracaktır. Eğer bundan sonuç alınmazsa en kısa sürede IVF ve / veya ICSI gündeme gelecektir (35). IVF ile ilk siklustaki gebelik oranı %18 olarak tespit edilmiştir (36).

İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kadın Hastanın Değerlendirilmesi

Anamnez: Anamnezde detaylı olarak yaş; gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar; siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti; infertilite süresi; ilave sorumlu olabilecek medikal faktörler; koitus sıklığı; koitus ile ilgili alışkanlıkları; geçirmiş olduğu hastalıklar; geçirmiş olduğu operasyonlar (özellikle pelvik operasyonlar); sigara, alkol veya diğer madde kullanımları; tiroid hastalık semptomları, pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirsutismus ve disparenü sorgulanır (11).

Fizik muayene: Hastanın fizik ve jinekolojik muayenesi yapılır. Jinekolojik muayenenin USG tetkiki ile tamamlanması her zaman tercih edilen bir husustur.

Yapılacak Tetkikler:

1. Ovülasyonun tetkiki
2. Postkoital test (PKT)
3. Histerosalpingografi (HSG)
4. Laparoskopi
5. Histeroskopi
6. Sonohisterografi

Laboratuvar: Menstrüel siklusun 3. günü bazal serum FSH ve E2 seviyelerinin tüm infertil hastalarda bakılması gerekir. FSH ölçümünün, olguların ovulasyon indüksiyonuna vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili, gebelik elde etme oranlarıyla iyi bir uyum

gösteren, over rezervini en iyi şekilde ortaya koyan test olduğu kabul edilmektedir (37). FSH değerleri <15 mIU/ml olan olgularda gebelik oranlarının, 15-24,9 mIU/mL olan olgulara göre 2 kat, 25 mIU/ml olan olgulara göre 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir (37). Bazal E2 seviyelerinin <40 ng/ml olması beklenir. Yüksek E2 seviyelerinin (>80ng/ml) tesbit edilmesinin, elde edilen oosit sayısında ve gebelik oranlarında azalma ile birlikte olduğunu göstermektedir (38). E2 ve FSH dışında infertil hastalarda LH, 21. gün progesteron, PRL, tiroid fonksiyon testleri ve androjenler (testesteron, serbest testesteron, dihidro-epiandrosteron-sülfat) değerlendirilir.

Histerosalpingografi: İnfertilite araştırmasının temel taşıdır. HSG, uterin kavitenin boyutu ve şekli hakkında bilgi vermektedir. Mestrüel kanamadan 2 -5 gün sonra yapılarak, erken gebelik riskini elimine etmek gerekir. % 1 enfeksiyon komplikasyonu mevcuttur. Serviksten girilerek uterus içerisine radyoopak bir maddenin verilmesi şeklinde yapılır. Opak madde buradan fallop tüplerine geçer. Fluoroskopi altında görüntüler kaydedilir. Normal uterin kavite, simetrik, üçgen şeklinde, kornual bölgede en geniş ve konturları düz bir yapıdır. İnfertilite araştırmasında erken dönem çekilecek HSG ile uterin anomaliler ve intrauterin lezyonlar, intramural oklüzyonlar ve/veya intramural lezyonlar (tubal açıklık korunmuş olsa dahi), distal tubal oklüzyon ve bu olgularda gebelik açısından prognostik önemi olan intratubal mukozal katlantılar değerlendirilebilir. Proksimal ve distal tubal tıkanıklık bulunup bulunmadığını açık biçimde gösterir. Ayrıca endometrial polipler, fibroidler, septum varlığı ve diğer anomaliler gibi uterusun yapısal patolojileri hakkında da fikir verir. İyi yapılırsa uterus ve tubaların motilitesini de ortaya koyabilir. Tanısal faydasının yanında tedavi edici etkisi de bulunmaktadır.

Laparoskopi: Tubal ve peritoneal hastalıkların tanısında “altın standart” laparoskopidir. Laparoskopi sırasında bütün pelvik organlar, subseröz ve intramural myomlar, peritubal ve periovarian adhezyonlar ve endometriozis olup olmadığı görülür. HSG’deki anormal bulguların doğruluğunun saptanması için laparoskopi uygulanmalıdır. Laparoskopi sırasında metilen mavisi veya indigo karmen gibi bir boya maddesi serviksten verilip, fimbrial geçişine bakılarak tubal açıklık değerlendirilir. Bu sırada tüpler ve fimbriyal yapılar daha iyi olarak değerlendirilir. Ayrıca gelişmiş optik ve büyütme sistemi ile operatif cihazlar yardımıyla tubal obstruksiyon, pelvik adhezyon ve endometriozis tanısı konulup, aynı anda tedavi edilebilir.

Histeroskopi: Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir (11). Kadında histeroskopi genellikle ileri evre bir tetkik yöntemi olarak kabul edilmektedir. HSG ve histerosonografiden daha detaylı bilgi verir. Bunlarda gözden kaçırılmış intrauterin patolojiler saptanabilir. Histeroskopi ile intraservikal ve intrauterin lezyonlar değerlendirilir ve aynı seansta cerrahi işlem uygulanabilir (39).

Sonohisterografi: Tubal açıklığı değerlendiren bir başka yöntem ise sonohisterografi'dir. Uterus kavitesini değerlendirmede faydalıdır, fakat tubaların durumu hakkında değeri sınırlıdır.

Erkek Hastanın Değerlendirilmesi

Erkeğe bağlı infertilitenin araştırması nispeten daha kolay olup hikaye, fizik muayene ve semen analizine dayanır. Sonuca göre infertilitenin etyolojisine göre ek testler istenebilir. Bu testleri; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, postejakulatuar idrar analizi, ultrasonografi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sayabiliriz. Erkekte ilerleyen yaş ile fekunditenin azalması cinsel ilişki sıklığında azalma ve çevresel toksinlere temasdaki kümülatif birikim ile ilişkilidir (21,7).

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

Klasik Semen Analizi

İnfertil çiftlerin %48'inde erkeğe bağlı bir faktörün olması erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasını bir ön koşul olarak beraberinde getirmektedir. Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış 2 semen analizi olmalıdır (11). Bu konu Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir kitap halinde hazırlanmış ve dünyada en çok kullanılan referans kitap haline gelmiştir (Tablo 4) (40).

Klasik semen analizi için incelenecek ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon ile steril bir kaba alınmalı ve cinsel perhiz 7 günü geçmemelidir (17). Örnek laboratuarda alınmalı veya en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuara getirilmiş olmalıdır. Ejakülatın makroskopik muayenesinde görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve pH'sı değerlendirilir.

İlk değerlendirme için iki örnek alınmalıdır. İki rnek arası geçen zaman en az 4 hafta olmalıdır.

Tablo 4. Klasik semen analizi (40)

Görünüm:	Homojen, gri-opakt
Viskozite:	<2 cm
Likefaksiyon süresi:	<60 dk
Volüm:	>2 ml
pH:	7,2-8,0
Sperm sayısı:	>20 milyon/ml
Total sperm sayısı:	>40 milyon
Total motilite:	>%50
İleri hızlı hareket:	>%25
Morfoloji:	>%30 DSÖ kriteri(>%14 Kruger Strict kriteri)
Vitalite:	>%75
Beyaz küre:	<1 milyon/ml
İmmunobead test:	Motil spermatozooların %50'den azı immün taneciklere bağlı
MAR Testi:	Motil spermatozooların %50'den azında partiküller yapışık
Bioasseyler	
Hemizone indeks:	>%35
HOS Testi:	>%60
Sperm Penetrasyon Assay:	>%10
Diğer testler	
Glukozidaz (nötral):	>20 mmol
Çinko (total):	>2,4 mmol
Sitrik asit (total):	>52 mmol
Asit fosfataz (total):	>200 U
Fruktoz (total):	>13 mmol

DSÖ:Dünya Sağlık rgt; **HOS Testi:** Hipoosmolar şişme testi; **MAR Testi:** Mikst Aglutinasyon Reaksiyonu Testi.

Bazı semen değişkenleri için terminoloji şu şekildedir.

- Normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
- Oligozoospermi: Sperm sayısının 20 milyon/ml'den az olması

- Astenozoospermi: İleriye doğru hareketli sperm oranının % 50'den az olması
- Teratozoospermi: Normal morfolojideki spermilerin oranının % 30'dan az olması
- Astenooligozoospermia: Hareketli spermilerin azlığı ve sayısının 20 milyon/ml'den az olması

- Azoospermi: Ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması
- Aspermia: Hiç ejakülat bulunmaması
- Lökospermi: Ejakulatta lökosit sayısının 1 milyondan fazla olmasıdır (40).

Semen analizinin en önemli kısmını ise mikroskopik inceleme oluşturmaktadır. Bu inceleme hemositometre ile veya 1978 yılında Makler tarafından sperm sayımı için özel tasarlanmış Makler sperm sayım kamarası ile yapılabilir. Bu kamarada yapılan sperm incelemesinde semen örneğinin incelendiği gözeneğin 10 mikrometre derinliğinde olması spermatozoanın tek bir düzlemde serbest hareketine olanak sağlamakta ve bu tek düzlemdeki spermier sayılmaktadır. Ayrıca sayım daha kolay yapılabilmektedir. Makler kamara ile hareketlilik yüzdeleri de daha kesin olarak saptanabilmektedir.

Mikroskopik incelemede sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı, aglütinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir.

Sayı; Spermin sayısı, hemositometre kullanılıyorsa seyreltilerek, Makler sayım aleti kullanılıyorsa seyreltilmeden değerlendirilir. Güvenilir bir değerlendirme için ideal olan 100 karedeki spermier saymaktır. Kullanılan alete bağımlı olarak, tek karedeki ortalama sperm sayısı temel alınıp sayım milyon/ml olarak ifade edilir.

Hareketlilik; Dünya Sağlık Örgütü hareketliliği 4 sınıfta değerlendirilmektedir.

- a)Hızlı doğrusal progresif hareket
- b)Yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan hareket
- c)Progresif olmayan hareketlilik
- d)Hareketsiz (7).

Morfoloji; Spermin fertilite kapasitesinin morfolojik inceleme ile etkin bir indeks olarak değerlendirilmesi 1951 yıllarına kadar uzanır. Kruger ve arkadaşları tarafından 'Strict' kriterleri ile morfoloji değerlendirilmesinin tanımlanmasıyla bu parametre giderek artan bir önem kazanmıştır (41). Bu yöntem ilk kez 1986 yılında yayınlanmış ve 1990 yılında

Menkveld ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir (42). Kısa süre içerisinde rutin incelemede yerini alan bu yöntemin, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre morfoloji değerlendirilmesi yöntemine olan üstünlüğü de gösterilmiştir. Kruger'e göre morfoloji % 4 den az, % 4-14 ve % 14 den fazla olarak sınıflandırılmaktadır. Normal morfoloji % 4'den az olduğunda IVF ile her oosit başına fertilizasyon oranı % 7,6 iken, % 14'den büyük olanlarda oran % 63,9'a yükselmektedir (43).

OVULASYON İNDÜKSİYONU

Ovulasyon indüksiyonu (OI) anovulasyonun tedavisinde ilk basamaktır. İnfertilite nedenleri arasında % 30-40 oranında ortaya çıkan ovulatuvar disfonksiyonun tedavisinde kullanılır. İnfertil kadınlarda OI ile normal populasyon oranlarına yakın bir ovulasyon oranı elde edilmektedir. OI'de amaç 16-18 mm'lik folikül elde etmektir. Ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat, tamoksifen, aromataz inhibitörleri, gonadotrop hormonlar, HMG, uFSH, recFSH ve LH kullanılan ajanlardandır. En sık kullanılan ajan klomifen sitrattır. Hastaya adet 3-5. günleri medikal tedavi başlanır. Tedavi esnasında ultrasonografi ile monitörizasyon yapılır. Folikül büyüklüğü 18-20 mm'yi bulduğunda HCG yapılarak ovulasyon sağlanır. Hastanın eşinden alınan sperm hücreleri seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra uterus içine verilerek IUI yapılır (44).

Klomifen Sitrat

Etki mekanizması: Klomifen sitrat (KS) 'Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri' (SERM) içerisinde trifeniletillen grubunda yer alan bir ajandır. Farklı dokularda östrojenik veya antiöstrojenik etkileri mevcuttur. KS hipotalamus seviyesinde östrojen reseptörlerine bağlanması sonucunda yalancı hipoöstrojenemi uyarısı ile GnRH salınımını, buna bağlı olarak da gonadotropin salınımını arttırmaktadır. Bu etkisinin yanı sıra klomifen sitratın hipofizin GnRH'ya karşı duyarlılığı arttırdığı bilinmektedir.

Klomifen sitrat gastrointestinal yoldan iyi absorbe olmakta ve büyük oranda feçesle atılmaktadır. KS tek doz oral alımından bir ay sonra bile plazmada önemli konsantrasyonlarda saptanmıştır. KS kullanacak hastalarda hipotalamik-pitüiterovaryen yolun fonksiyonel olması gerekmektedir. Hipotalamusta KS östrojen reseptörlerine uzun süre bağlanarak ve bloke ederek, normal ovaryen hipotalamik feedback yolun fonksiyonunu azaltır. Bu etki mekanizmasının bazı anovulatuvar hastalarda GnRH salınımını arttırdığı gözlenmiştir. Artan

GnRH hipofizden gonadotropin salınımını uyarır. Ayrıca klomifen sitrat direk olarak hipofiz ve over üzerinde etki göstererek ovulasyonu uyartabilir (45,46,47).

Klomifen sitratın endometrium (48) ve serviks (49) üzerindeki antiöstrojenik etkileri tartışmalıdır. Vajende kornifikasyon yavaşlar ve servikal mukus ve endometriumdaki östrojen etkisini antagonize eder. Bunlar sperm transportu, implantasyon ve erken gelişmeyi etkileyen önemli faktörlerdir.

Östrojenden farklı olarak KS östrojen reseptörlerini saatlerce değil haftalarca süren bir periyotta işgal eder. KS'nin major etkisi hipotalamusta hücre içi östrojen reseptörlerinin konsantrasyonunu etkileyerek, hipotalamik aktiviteyi düzenlemesi ile görülür (50). KS ile östrojen reseptörlerinin işgal edilmesi sonucu reseptör kapasitesi azalarak gerçek östrojen uyarıları azalmış olarak algılanır, böylece östrojenin hipotalamus üzerindeki negatif feedback etkisi ortadan kalkarak GnRH salgılanması aktive edilir. KS normal ovulasyonlu kadınlara verildiğinde hipotalamustan GnRH salgısının artışına ve hipofizden LH ve FSH salgılarının miktarında değişiklik yapmadan sıklıklarının artışına neden olur. Anovulatuvar kadınlarda ise GnRH salgısının maksimal sıklıkta gerçekleşmesine bağlı olarak zaten artmış olan LH ve FSH salgılanma sıklığına ek olarak salgılanma miktarında da artış olur. KS doğrudan ovulasyonu uyarmaz. Normal menstrüel siklusun fizyolojik değişikliklerini gerçekleştirerek ovulasyon oluşumuna yardım eder. Overler üzerine doğrudan etki ile granülosa hücrelerini gonadotropinlere karşı hassas kılar. Hücrelerdeki LH reseptörlerinin FSH tarafından uyarılması ve aromatizasyonunu artırır (21).

Klomifen sitrat kullanımı için uygun hasta seçimi: Kullanımı kolay ve yan etkileri az olduğu için ilk seçilen ilaçtır. Başlıca endikasyonu hipotalamo-hipofizer aksı normal çalışan varolan endojen östrojen üretimine bağlı olarak progesteronlara normal çekilme kanaması ile cevap verebilen oligoanovulatuvar hastalardır. DSÖ Grup 2 hasta grubunda klomifen sitratın etkilerini gösterebileceği yeterli düzeyde endojen estrojen vardır. Bu hastalara KS verildiği zaman hipotalamo-hipofizer seviyede estradiolun negatif feedback etkisi ortadan kalkmakta ve gonadotropin salgılanımı artmaktadır. Gonadotropinlerin artması ile folikül gelişimi uyarılmakta ve ovulasyonun sağlanmasında ilk tetik çekilmektedir. İnseminasyon yapılacak hastalarda ovulasyon zamanını düzenlemek için kullanılır. Açıklanamayan infertilite vakalarında da kullanılır. Progestasyonel bir ajanla yapılan 'Progesteron Challenge Test'e çekilme kanaması ile cevap vermeyen ovaryen yetersizlik olguları KS' a da cevapsız kalacaktır (51).

Kontrendikasyonları: Klomifen sitrat gebelik, aktif karaciğer hastalığı, tanı almamış genital kanama, memenin malign ve premalign lezyonları olan ve daha önceden klomifen sitrata bağlı şiddetli yan etkilerin gözlemlendiği, psikiyatrik ve sistemik hastalıklara sahip hastalarda kontrendikedir (52).

Uygulanımı: İlaç 50 mg'lık tabletler halinde bulunmaktadır, genellikle 50 mg/gün dozu ile başlanır. Tedaviye tipik olarak spontan veya progesteronla uyarılan siklusun 3. veya 5. günü başlanır. Beş gün kullanılır (21).

Ovulasyon olup olmadığı luteal fazda (adetin 21-23. günü) alınan progesteron düzeyi (5 ng/dl'den büyük) veya endometrial biyopsi ile saptanabilir. Eğer ovulasyon olmadı ise bir sonraki siklusta doz 50 mg daha artırılır. FDA (American Food and Drug Administration) bu konuda max.100 mg/gün dozu önermekle birlikte, %11.8 hastada 150 mg/gün ve üzerinde doz ile ovulasyon sağlanabilmektedir (53). Beş gün KS kullanımından sonra, son dozun alımından beş ila on gün arasında herhangi bir zamanda ovulasyon gerçekleşebilir. Bu nedenle adet 12. gününden itibaren 10 gün süre ile gınaşırı cinsel temas önerilir.

Ovulasyonda prostaglandinlerin (PG) rolü olduğundan, ovulasyonun olacağı zamanlarda PG sentez inhibitörü ilaçlar kullanılmamalıdır. Eğer inseminasyon yapılacaksa ovulasyonun zamanının daha kesin bilinmesi gerekir. En yüksek dozda KS uygulanan ve ovulasyonun gerçekleşmediği veya luteal fazın kısa olduğu belirlendiğinde Human Chorionic Gonadotropin (HCG) kullanımı önerilebilir. Erken HCG uygulanması, LH reseptörlerini azaltarak normal ovulasyon mekanizmasını bozabilir. HCG yapılması için uygun zamanın belirlenmesinde kan E2 düzeyi (folikül başına 150-250 pg/ml) ölçümü ve USG ile folikül çapının 18-20 mm'ye ulaştığının saptanması gerekir. KS yağ dokusunda depolandığı için kullanılan dozu vücut ağırlığı ile uyum gösterir. Obez ve daha yüksek androjen düzeylerine sahip olan hastalarda daha fazla KS'a ihtiyaç olabilir. Ancak ovulasyon için gerekli KS dozunu belirleyecek hiçbir klinik ve laboratuvar parametresi yoktur. Klomifen sitrata yanıt vermeyen hastalarda tedaviye gonadotropin eklenmelidir (21).

Yan etkileri: Klomifen sitrat kullanımına bağlı; vazomotor kızarıklıklar (%10), bulantı (%2.2), pelvik ağrı (%5), göğüslerde ağrı (%2), görme bozuklukları (%1.5), baş ağrısı (%1.3) ve saçlarda dökülme (% 0.3) görülebilir (45).

Klomifen sitrat kullanıldığında %35-60 oranında multifoliküler gelişim elde edilmesine (21) karşın çoğul gebelik oranı %5-8 olup bunların büyük bölümü ikiz gebeliktir.

Spontan abortus ve teratojenite riskinde bir artışa yol açmaz (54). Overlerde kist gelişmesi % 5.7 ve overlerde büyüme %13.5 oranında görülür. Kistler kendiliğinden geriler, devam ederlerse tedavi bırakılır. Eğer büyüme semptomatikse muayene, egzersiz ve koit yasaklanır. Overler normal boyutlarına inince tedaviye düşük doz ile tekrar başlanır. Görme şikayetleri görmede bulanıklık, skotom şeklindedir. Nedeni bilinmemekle birlikte, ilacın kesilmesinden sonraki birkaç günde normale döner (48). KS ile ovulasyon indüksiyonunda en yüksek doz uygulandığında bile %10-20 oranında başarısızlık olabilir. Başka bir infertilite nedeni olmadığı halde tedaviye 6 ay cevap alınmazsa diğer tedavi seçeneklerine geçilir. İnsan menopozal gonadotropinleri klasik olarak ikinci seçilecek ilaçlardır. Ancak pahalı olmaları, yan etkilerin morbidite ve mortalite açısından önem taşıması, tedavinin yakın takibinin zorunlu olmasının maliyeti artırmasından dolayı KS kullanımında alternatif bazı protokoller geliştirilmiştir (55).

Klomifen Sitrat ve Ek İlaç Etkileri

Klomifen sitrat + dekzametazon: Özellikle PCOS olgularında artmış androjen üretiminin follikülogenez ve aromataz aktivitesini bozmasından dolayı KS'ye ovulatuar cevap oluşmaz. Bu amaçla KS tedavisine adrenal androjen üretimini baskılamak için glukokortikoidler eklenir. Standart bir KS + deksametazon rejiminde, klomifen sitratın başlandığı siklusun foliküler evresinde veya bir önceki siklusun luteal fazında günde 0.5 mg deksametazon başlanır ve ilaç hasta yatarken verilir. Tedaviye menstrüasyon başlayıncaya veya gebelik oluşuncaya kadar devam edilir (21).

Klomifen sitrat + prolaktin inhibitörleri: Yüksek prolaktin değerleri veya galaktore prolaktin inhibitörleri kullanımı için endikasyon oluşturur. Prolaktin düzeyi normal olan ve galaktoreesi bulunmayan, KS'ye cevapsız hastalarda KS'ye prolaktin inhibitörleri eklenmesinin ovulasyon indüksiyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (56).

Klomifen sitrat + HCG: KS tedavisine yanıt vermeyen olguların % 85'inde yetersiz FSH uyarılması nedeniyle folikül gelişmesi olmamakta, kalan % 15'inde ise yeterli folikül gelişmesi olduğu halde ovulasyon gerçekleşmemektedir. İkinci grup hastada tedaviye hCG eklenmesi yararlıdır. Serum östradiol ölçümü ve ultrasonografi ile yeterli hormonal ve foliküler yanıtın gösterildiği olgularda 5000-10000 IU hCG intramusküler olarak uygulanır.

KS tedavisi sırasında luteal faz yetmezliği gelişen olgularda da tedaviye hCG eklenmesinin yararı olduğu gösterilmiştir.

Klomifen sitrat ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda başarı oranları oldukça iyi olup % 80 oranında ovulasyon, % 40 oranında gebelik bildirilmiştir (53,57). Ovulasyon oranları ve gebelik oranları arasındaki bu farklılık büyük oranda ek olarak ovulasyon dışı faktörlerin olmasına bağlıdır. Gebeliklerin çoğu ilk 6 ayda elde edilmektedir (53). KS sonucu oluşan gebeliklerde abortus oranı ve konjenital malformasyon oranı artmaz. Yenidoğanların izleminde büyüme ve gelişme açısından da normal yenidoğanlardan elde edilen sonuçlara yakın veriler elde edilmiştir (54).

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

Eksojen gonadotropinler: Son yıllarda eksojen gonadotropin tedavisinin şeklinde, uygulanma biçiminde, endikasyonlarında artma olmuştur. Bugün için klinik kullanıma girmiş gonadotropinler şunlardır (51):

- 1.Human Menopozal Gonadotropin (hMG)
- 2.Pure Foliculle Stimulating hormone (pFSH)
- 3.Recombinant FSH (recFSH)
- 4.Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

Human menopozal gonadotropin (hMG): Menopozdaki kadın idrarından elde edilen 75 IU FSH ve 75 IU LH içeren gonadotropinlerdir. hMG'ler oral yoldan inaktif olup intramüsküler kullanılırlar. 75 IU FSH ve 75 IU LH içeren ampüllerde bulunurlar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'nün yaptığı sınıflandırmaya göre gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu endikasyonu olan iki hasta grubu vardır. DSÖ grup 1 düşük gonadotropin düzeyleri, düşük veya saptanamayan östrojen üretimi ve normal PRL düzeyi ile karakterize

hipogonadotropik hipogonadizm olgularından oluşur. DSÖ grup 2 ise normal gonadotropin düzeyleriyle endojen östrojen üretimine ve normal PRL düzeyine sahip olan normogonadotropik normogonadizm veya hipotalamo hipofizer disfonksiyon vakalarını içerir. Diğer endikasyonlar arasında açıklanamayan infertilite, luteal faz yetersizliği, erkek infertilitesinde intrauterin inseminasyona adjuvan olarak, minimal ve hafif endometrioiziste ampirik olarak, yardımla üreme tekniklerinde kontrollü ovaryen hiperstimulasyon amacı ile bulunmaktadır (58). Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda spontan LH piki % 20 olguda gerçekleştiğinden ovulasyon için LH piki oluşturmak amaçlı tedaviye HCG eklenmelidir. HCG'nin yarı ömrü 24-36 saat iken LH'nin ise 1 saattir. Bu nedenle indüksiyonda HCG tercih edilir (11).

Etki Mekanizması

Klomifen sitrat'a göre etki mekanizması daha iyi bilinmektedir. Tedavinin başarılı olabilmesi için fonksiyone overlere ihtiyaç vardır, çünkü verilen hMG endojen gonadotropinlerin yerini alarak ovulasyon indüksiyonu yapmaktadır. Spontan sikluslarda olduğu gibi FSH primer olarak granuloza hücreleri, LH teka lütein hücreleri üzerinde etki göstererek follikülogenezi uyarırlar. Tedaviye oosit maturasyonunun sağlanması, ovulasyonun uyarılması, korpus luteum oluşumu ve fonksiyonların devam etmesi için hCG eklenir. Hipogonadotropik hipogonadizmde tedavi oldukça etkin olup altı siklus sonrasında % 91.2 oranında gebelik elde edilmektedir (59). Diğer endikasyonlar nedeniyle gonadotropinler kullanıldığında 12 aylık ovulasyon indüksiyonu sonrasında %50 oranında gebelik elde edilmektedir. Ancak pratikte tedavi süreleri bu kadar uzun tutulmamakta ve 3-6 aylık sürede hMG ye yanıt vermeyen hastalarda alternatif tedavi yöntemlerine geçilmektedir.

Yan Etkiler

Human menopozal gonadotropin'in en önemli iki yan etkisi ovaryen hiperstimulasyon ve çoğul gebeliktir. Bu iki etkinin de oluşturabileceği sorunlar hasta ile konuşulmalıdır.

Overyan Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS)

Overyan hiperstimulasyon sendromu tamamen iyatrojeniktir. OHSS çok nadir olarak PKOS'lu hastaların spontan sikluslarında ve klomifen sitrat tedavisini takiben gelişebilse de pratikte eksojen gonadotropin tedavisinin postovulatuvar bir komplikasyonu olarak sayılmaktadır. OHSS'nin iki önemli komponenti vardır; birincisi ani ve bilateral over

büyümesi, ikincisi ise intravasküler sıvının akut olarak üçüncü alana sızmasıdır. Overler 5-12 cm çapa ulaşabilirler. Tipik olarak hCG verildikten 7-12 gün sonra başlar ve hafif olabileceği gibi çok şiddetli de olabilir. Hastaların % 8.4-23'ünde hafif hiperstimulasyon görülür ki bu overlerde hafif büyüme ve minimal semptomlarla karakterizedir. Orta derecede hiperstimulasyon hastaların % 6-7'sinde ve şiddetli hiperstimulasyon % 0.8-2'sinde görülür (49,60). Orta derecedeki formunda hafif hiperstimulasyon bulgularına ek olarak ultrasonografik olarak saptanabilen asit de mevcuttur. Şiddetli formu oldukça kötü sonuçlara yol açabilir. Overlerde ileri derecede büyüme, asit, plevral efüzyon, hemokonsantrasyon ve koagülasyon bozuklukları, over torsiyonu ve rüptürü, ileri derecede elektrolit bozuklukları, epileptik nöbet, solunumda bozulma, böbrek yetmezliği ve ölüme kadar giden bir tabloya yol açabilir. Ovaryen hiperstimulasyon sendromu şu şekilde sınıflandırılabilir:

Grade 1: Abdominal distansiyon

Grade 2: Abdominal distansiyon, bulantı, kusma ve/veya diyare

Grade 3: Hafif hiperstimulasyon bulgularına ek olarak ultrasonografik olarak saptanan asit

Grade 4: Klinik asit, hidrotoraks, dispne

Grade 5: Hemokonsantrasyon, koagülasyon bozuklukları, böbrek fonksiyonunda bozulma

Genelde OHSS'li hastalar hipovolemik, hiperkalemik ve azotemiklerdir. OHSS'nin açıklanmasında pek çok faktör öne sürülmüştür. Özellikle intravasküler sıvı kaçağının etyolojideki yeri önemlidir. Bu bağlamda histamin, serotonin, büyüme faktörleri, renin-angiotensin sistemi suçlanmıştır. OHSS geliştirme riski hCG verilen gündeki serum östradiol düzeyinin 2000 pg/ml'nin üzerinde ve özellikle 12-14 mm çapındaki orta büyüklükteki folikül sayısının 10'dan fazla olduğu sikluslarda daha yüksektir. Olgunun PKOS olması, yaşının genç olması ve zayıf olması da risk faktörleri arasındadır. OHSS'ye klinik yaklaşım olgunun OHSS geliştirme riskinin görüldüğü andaki önlemler ve OHSS geliştikten sonraki tedavi şeklinde olmalıdır.

OHSS'ye klinik yaklaşım;

1. Aşırı stimule edilmiş olgularda HCG öncesi önlemler
 - a. HCG uygulamasının yapılmayarak siklusun iptali
 - b. Coasting ile E2 istenilen düzeye indikten sonra HCG uygulanması
2. Aşırı stimule edilmiş olgularda hCG sırasındaki önlemler
 - a. Düşük doz hCG verilmesi

- b. HCG yerine endojen LH'yı uyarmak amacıyla GnRHa verilmesi
- c. HCG sırasında intravenöz albumin infüzyonu
- d. Ovulasyon indüksiyonu siklusunun IVF-ET siklusuna dönüştürülmesi

3. OHSS gelişen olgularda tedavi

- a. Sıvı elektrolit tedavisi
- b. Parasentez
- c. Dopamin infüzyonu
- d. Asit sıvısının otoinfüzyonu

Overyan hiperstimulasyon sendromu geliştiği zaman tedavide öncelikle konservatif yaklaşılr. OHSS'nin zamanla dereceli olarak iyileşebileceği unutulmamalıdır. Gebelik olmazsa 7 günde, olursa 10-20 günde geriler. Kilo artımı çoksa, batında ağrı fazla ise, hematokrit % 50 olmuşsa, oligüri, dispne ve postural hipotansiyon varsa hospitalize edilmelidir. Pelvik ve abdominal muayene, fiziksel aktivite ve cinsel ilişki yasaklanır. Yatak istirahati, günlük kilo takibi, aldığı-çıkardığı sıvı takibi önerilir. Hematokrit, BUN, elektrolitler, total protein, albumin/globulin oranı, koagülasyon faktörleri ve üriner sodyum potasyum ölçümleri seri olarak tekrarlanır. EKG hiperkaleminin takibi açısından kullanılabilir. Elektrolit dengesizlikleri için gerekli tedaviler yapılır. Su ve tuz alımının kısıtlanması tartışmalı bir konudur. Htc takibi herhangi bir kanamayı belirlemek açısından anlamlıdır. Ciddi vakalarda overlere dikkat edilerek yapılacak asit aspirasyonu solunumu rahatlatır. Tekrarlanan aspirasyonlarda kayıp olan plazma proteinlerinin yerine konulmasına dikkat edilmelidir. Bu hastalarda cerrahi girişimden kaçınmak gerekir (51).

Çoğul Gebelik

Gonadotropin kullanan hastalarda çoğul gebelik görülme insidansı % 11-44 olup, bunların çoğunluğu ikiz gebeliktir (59). Çoğul gebeliği olanlarda fetus sayısı güvenli bir şekilde ve efektif olarak azaltılabilmekle birlikte bu işlem nedeniyle gebeliğin tamamen sonlanma olasılığının bulunması uzun süredir infertil olan bu hastalar üzerinde emosyonel yönden kötü etkiler gösterebilir (61).

Spontan Abortus Sıklığının Artması

Human menopozal gonadotropin kullanıldığında spontan abortus oranını % 21 olarak bildirilmiştir (62). Spontan abortus ilk gebeliklerde ikinci veya üçüncü gebeliklerden daha sık görülür. Abortus oranının artması;

- 1- Endometriumun yapısal ve fonksiyonel, embryonun uygun zaman ve koşullarda implantasyonuna imkan vermemesi,
- 2- Corpus luteumun fonksiyonel yetersizliği,
- 3- Çoğul gebelik,
- 4- Emosyonel faktörlere bağlı olabilir.

Bunlarla beraber abortusların en önemli nedeninin ovum kalitesindeki düşüklük olduğu saptanmıştır (62). HMG kullanımı fetal malformasyon insidansını artırmamakta ancak ektopik gebelik oranı artmaktadır (63).

Tedavi Protokolü

Tedaviye spontan veya ilaçla başlatılan siklusun 2, 3 veya 4. günü başlanır. Endojen östrojen aktivitesi olan hastalarda tedaviye günde 1 veya 2 ampul hMG ile başlanır. Siklusun 6. veya 7. gününe kadar aynı hızda devam edilir ve serum östradiol düzeyine bakılarak overyan yanıt değerlendirilir. Eğer yanıt yoksa 3-4 gün boyunca günlük hMG dozu 1-2 ampul artırılarak östradiol düzeyleri artıncaya veya maksimal ilaç dozuna ulaşıncaya kadar devam edilir. Overler tedaviye istenen yanıtı verdikten sonra ilaca aynı dozda devam edilir. Vajinal ultrasonografi ile 2-3 günde bir follikül çapı, sayısı ve kalitesine bakılır ve serum östradiol düzeyleri ölçülür. Maksimal follikül çapı 16-18 mm olduğu zaman ve serum östradiol düzeyi matür follikül başına 150-250 pg/ml olduğu zaman over yanıtı olumlu kabul edilir. Follikülogenez ve oosit matürasyonuna bağlı olan serum östradiol düzeyleri follikül sayısına bakılan laboratuara göre değişmekle birlikte, genel olarak 600 pg/ml'den yüksek olmalı ve 1500-2000 pg/mg yi geçmemelidir. Yeterli follikül çapı ve östradiol düzeyleri elde edilince 5000-10000 IU hCG intramüsküler olarak verilir. Ovulasyonun 36-40 saat sonra olması beklendiğinden cinsel ilişki veya inseminasyon zamanı ona göre belirlenir. Follikülogenezisin tamamlanması için geçen süre yaklaşık 10-15 gündür. Eğer gebelik elde edilmemişse, bir sonraki siklusa hastanın yanıtını artırmak için hMG dozu artırılabilir (64).

Gebelik oranlarının artırılması ve tedavi maliyetinin azaltılması için değişik rejimler önerilmiştir. Klomifen sitrat ile hMG'nin kombine olarak kullanılması minimal stimulasyon

ile ilgili çalışmalarda hMG ile karşılaştırıldığında gebelik, implantasyon ve siklusun iptal edilmesi oranlarında bir değişiklik olmadığı, ancak maliyetin düştüğü görülmüştür (65).

Ovulasyon indüksiyonunda hMG'ye yanıtı kötü olan hastalarda tedaviye growth hormon eklenmesi konusu oldukça ilgi çekmesine karşın, bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (66,67).

Saf FSH

Saf insan FSH'sı da postmenopozal kadınların idrarından elde edilmektedir ve hMG yerine kullanılmaktadır. Saf preparatlar 1 IU'den az LH ve 75 IU FSH içermektedir. Foliküler gelişme için hem FSH hem LH gerekli olduğundan saf FSH kullanımı daha çok normogonadotropik normogonadizm olgularında uygundur.

Pulsatil GnRH

Pulsatil GnRH uygulaması da infertilite tedavileri arasındadır. GnRH ile ovulasyon indüksiyonu için en uygun hastalar hipotalamik yetmezliğe bağlı ovulatuvar faktör infertilitesi olan hastalardır. Travma, strese bağlı sekonder hipotalamik amenorede de kullanılır. Hiperprolaktinemi, LFY, PCOS diğer endikasyonları oluşturur (58).

Kullanımı

Gonadotropin releasing hormon subkutan veya intravenöz yoldan pulsatil salınımı sağlayan küçük infüzyon pompaları yardımıyla kullanılır. Bu pompalar sabit veya değişken hacimde GnRH uygularlar. Puls aralığı 60-90 dk olmalıdır. Doz konusunda bireysel farklılıklar saptandığından doz ayarlaması için ilk siklus yakın takip gerekir. Subkutan uygulama kolay ancak hematoma ve irritasyon riski yüksektir. İntravenöz uygulama ise daha ucuz, alınan yanıt iyi ama flebit ve tromboz riski yüksektir (7).

Gonadotropin releasing hormon tedavisinin, standart tedavilere yanıt vermeyen PCOS'lu olgularda kullanımı alternatif oluşturur. Bu hastalarda dışarıdan verilen GnRH'nın anormal salgılanım şeklini iyileştirerek normal gonadotropin şekli ve ovulasyonu sağladığı veya endojen GnRH'nın hipofiz uyarısını arttırarak FSH'ya olan inhibisyonu ortadan kaldırdığı ileri sürülmektedir (7).

Gonadotropin-releasing Hormone Agonistleri (GnRH-a)

Östrojen, androjen ve gonadotropinleri yüksek olanların ovulasyon indüksiyonuna iyi cevap vermedikleri anlaşıldığında endojen üreme hormon üretimlerinin kontrol altına alınmasının uygun olacağı düşünülmüştür. Bu amaçla GnRH-a kullanılmaktadır. GnRH-a parenteral, nazal sprey ya da vajinal pesserler aracılığıyla kullanılabilir. GnRH-a, gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu protokollerinde kullanılırlar. Agonistler, hipofizer GnRH reseptörüne bağlandıktan kısa bir süre FSH ve LH salınımını arttıırırlar (up regülasyon). Sonra hipofizi baskılayarak gonadotropinler ve buna bağlı olarak overlerden steroid hormon sekresyonunun azalmasına (down regülasyon) neden olurlar (55).

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu protokollerinde GnRH-a uygulamasının iki yöntemi vardır. Birincisi kısa protokol, ikincisi uzun protokol olarak adlandırılır. Kısa ya da uzun agonist/gonadotropin protokollerinin seçimi; stimulasyon yöntemi, takip sistemi, hasta popülasyonu, doktorun deneyim alanına göre yapılır (68,69,70).

Ovulasyon İndüksiyon Takibi

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan yöntemler; bazal vücut sıcaklığı, vajinal sitoloji, servikal mukusun incelenmesi, LH, östrojen ve progesteron düzeylerinin ölçümü, endometrial biyopsi, USG ve son zamanlarda Doppler USG ile monitörizasyondur. En sık kullanılanlar hormon ölçümleri ve USG'dir (71). Normal ovulasyonun gerçekleşmesi LH pikine bağlıdır. Yıllardan beri ovulasyonun takibinde kullanılan LH, günümüzde RİA, İRMA; ELİSA, gibi laboratuvar yöntemleri ve monoklonal antikor teknikleri ile kolayca izlenebilmektedir (71).

İntra Uterin İnseminasyon (IUI):

Sperm hücrelerinin seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra uterus içerisine verilmesi olup 'aşılama' olarak da adlandırılmaktadır. IUI seminal plazma içerisindeki prostaglandinlerin şiddetli uterus kasılmalarına neden olması ve olası bakteriyel kontaminasyondan dolayı uygun hazırlama yöntemleri kullanılıp seminal plazmadan arındırılmış, hareketli spermiler ile yapılmalıdır. Ovaryumların hormonal stimulasyonu ile folikül gelişiminin sağlanması IUI için rutin kullanılan yöntemlerden biridir. Erkek faktörüne bağlı infertilite olgularında klomifen sitrat ile stimulasyon sonucu siklus başına gebelik % 6-8 arasındadır. Stimulasyon hMG ile yapıldığında siklus başına gebelik oranları % 10-15 arasındadır. IUI'nın başarı oranını etkileyen en önemli kriter kruger strict kriterleri ile değerlendirilmiş sperm morfolojisi olup IUI için limit % 4 ve üzeri normal morfoloji de sperm

olmasıdır. IUI yöntemine alternatif olarak intraservikal inseminasyon (ICI) ve intraperitoneal inseminasyon (IPI) yöntemleri de tanımlanmıştır. ICI' nın hipospadias gibi mekanik nedenlerle oluşan erkek infertilitesi dışında yeri yoktur. IUI'nın bir diğer özel kullanım alanı ise retrograd ejakülasyon olgularıdır. Burada önce mesane içi kültür solüsyonu ya da ağızdan bikarbonat verilerek bazik hale getirilir, takiben hastadan idrar örneğini steril bir kaba alması istenir. Bu materyalden elde edilecek spermiler ile IUI veya diğer ART teknikleri kullanılarak inseminasyon yapılabilir (71).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 1 Ocak 2004 – 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran yaşları 18-42 arasında (ortanca 29 yaş) değişen Oİ ve IUI uygulanmış 175 hastada retrospektif olarak toplam 334 siklus tarandı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul'undan 11. 06. 2009 tarihli 11 / 23 nolu kararı ile çalışma için onay (Ek 1) alındıktan sonra hastaların dosyaları incelendi.

Hastalar asgari bir yıllık infertilite sorunu olan çiftlerden seçildi. Çalışmaya dahil edilen çiftlerin infertilite teşhisleri hafif endometriosis, tek taraflı tubal hastalık, ovulatuvar disfonksiyon, hafif düzeyde erkek faktörü ve açıklanamayan infertiliteyi kapsamaktaydı. Bütün çiftlerin başlangıç infertilite tetkikleri (hormon analizi, semen analizi, tam jinekolojik muayene) yapıldı. Hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alanlar, ileri evre endometriosis olguları, şiddetli erkek faktörü olanlar, bilateral tubal oklüzyonu olanlar, VKİ >27 olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastalara HSG ve/veya LS yapılarak tubal pasaj değerlendirildi. Ektopik gebelik öyküsü, sebat eden >2 cm overyan kist, nedeni açıklanamamış vajinal kanama ve myoma uterisi olmaması şartları arandı. Oligoanovulatuvar, hiperprolaktinematik, hipotalamik amenoresi olan olgular ovulatuvar disfonksiyon grubunda yer aldı. Hiperprolaktinematik hastalar medikal tedavi sonrası prolaktin değerlerinin normale döndüğü görülmesi üzerine çalışmaya dahil edildi. Endometriosis tanısı LS ile konuldu ve endometriosis olguları American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kriterlerine göre sınıflandırıldı. Spermigramlar DSÖ standartlarına göre değerlendirildi (sperm sayısı > 20x10⁶/ml, toplam sperm sayısı > 40x10⁶/ml, ileri hareketli > %50, normal morfoloji (>%30 DSÖ kriteri, >%14 Kruger Strict kriteri). Semen analizlerinin normal veya

hafif bozuk olanları çalışmaya dahil edildi. Semen örnekleri 3-4 günlük cinsel perhiz süresinden sonra, planlanan IUI işleminden birkaç saat önce masturbasyon yoluyla toplandı. 37°C’da 20-30 dakikalık bir likefaksiyon süresinden sonra, semen “Earl’s” dengeli tuz solüsyonu (Sigma, İngiltere) ile 1/2 ve 1/1 oranlarında karıştırılarak, 1600 rpm’de 6 dakika santrifüje edildi. Supernatan atılıp pellet üzerine 0,5-1 cc IVF Universal Medium (Medicult, Danimarka) ile karıştırıldıktan sonra, 30-45 dakika 33-35°C’de inkube edildi. Daha sonra “Swim-up” yöntemiyle en aktif hareketli spermier inseminasyon işlemi için aspire edildi. İnseminasyon işlemi HCG gününden 36 saat sonra serviksten sokulan bir Gynetics marka IUI kateteri (Rocket Medical, İngiltere) ile yapıldı. Hastaların tümü 1 Ocak 2004 – 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında infertilite polikliğininiz tarafından takip edilen olgular arasından seçildi.

Sadece klomifen sitrat uygulanacak hastalara adetini üçüncü günü başlangıç US’si yapılarak adetini beşinci günü KS (Klomen, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) 50 mg 2x1 tablet olarak başlanmıştı. KS beş gün süreyle kullanıldı. Adetini 11. günü TVUS planlandı ve folikül gelişimi 1-3 gün arayla TVUS ile takip edildi.

Minimal stimulasyon sikluslarında, hastalara başlangıç ultrasonografisi yapılarak adetini üçüncü günü KS (Klomen, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) 50 mg 2x1 tablet olarak başlanmıştı. KS beş gün süreyle kullanıldı. Aynı gruba adetini 3-8. günlerinde her gün 150 IU rec-FSH (Gonal F, Serono, Basel, İsviçre) subkutan uygulandı. Adetini 8. günü TVUS planlandı ve folikül gelişimi 1-3 gün arayla TVUS ile takip edildi.

Sadece gonadotropin uygulanan sikluslarda, adetini 3. günü hastalara başlangıç US, adetini 3. günü FSH, E₂ değerlerine bakılarak kişilere göre değişim gösteren toplam dozlarda rec-FSH dominant folikül izlenene kadar uygulanmıştı ve alınan cevaba göre karar verilen günlerde (maksimum 3 gün ara ile) TVUS ile takip edildi. Folikül çapı 18 mm’ye ulaştığında gonadotropin tedavileri kesildi. Her üç grupta da yeterli ovarien stimülasyon bulgusu olarak ultrasonografide en az bir adet 18 mm’den büyük folikül izlenmesi kabul edildi. Adetini 12. gününde 10 mm’den büyük folikül gelişimi elde edilememesi durumunda siklus iptaline gidildi. Dominant folikül gelişimi izlendiğinde tek doz r-HCG im yapıldı. E₂ >2000 pg/ml ise veya US’de ≥ 14 mm, üçten fazla folikül varsa rHCG yapılmadı ve hiperstimulasyon ve çoğul gebelik risklerinden kaçınmak için IUI yapılmadan siklus iptal edildi. Her iki grupta da HCG uygulandıktan 36 saat sonra, sperm yıkama sonrası IUI yapıldı. IUI sonrası düzenli cinsel ilişkilerinin sürdürülmesi istendi ve luteal fazı desteklemek için vajinal progesteron (Crinone jel %8, Serono, Basel, İsviçre) kullanıldı.

İntrauterin inseminasyon sonrası menstruasyon görmeyenlerde 16. gün gebelik tespiti için serumda β -HCG bakıldı. β -HCG pozitifliği saptanan hastalar ultrasonografi takibine alındı. Endometrial kavitede gebelik kesesi ve kardiyak aktivite saptanan vakalar klinik gebelik olarak, 12. gebelik haftasını dolduranlar ise devam eden gebelik olarak kabul edildi. Gebelik kesesi sayısına ve/veya embriyo sayısına göre çoğul gebelik olup olmadığı tespit edildi. Gebelik gelişmeyen hastalarda, spontan menstrüasyonu veya progesteronla çekilme kanamasını takiben, bir sonraki sıklusa geçildi.

Ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda yaş, eşinin yaşı, infertilite süresi, menstrüasyonun üçüncü günü FSH değeri, Kruger Strict kriteri, yıkanmış total motil sperm sayısı, dominant folikül sayısının gebelik oranları üzerine etkisi her siklus için ayrı ayrı değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim dalında Statistica 7.0 (Lisans no: AXF003C775430FAN2) paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ya da sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Veriler normal dağılıma uygun olmadığından iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

1 Ocak 2004 – 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran 175 olgu 334 ovulasyon siklusu boyunca tarandı. 30 ovulasyon siklusunun çeşitli sebeplerden dolayı iptal edildiği, toplam 304 IUI uygulanmış olduğu tespit edildi. Dosyaları taranan 18 olguda yeterli folliküler gelişim olmadığı, 2 olguda OHSS geliştiği, 3 olguda yeterli endometriyal gelişim olmadığı, 3 olgunun eşinin IUI günü sperm veremediği, 2 olgunun IUI günü gelmediği, 2 olgunun eşinin IUI günü gelmediği ve bu nedenlerle sikluslarının iptal edildiği saptandı.

Çalışmaya alınan 175 olgunun Oİ endikasyonları incelendiğinde 62 olguda ovulatuvar disfonksiyon (%35,4), 19 olguda tubal faktör (%10,8), 20 olguda minimal erkek faktörü (%11,4), 68 olguda açıklanamayan infertilite (%38,8), 6 olguda hafif endometriosis (%3,4) tespit edildi. İnfertilite türleri açısından en büyük yüzdeyi açıklanamayan infertilite ve ovulatuvar disfonksiyon oluşturmaktaydı. Sonuçlar tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Olguların infertilite türlerine göre dağılımı

İNFERTİLİTE NEDENLERİ	Olgu Sayısı (n)	%
Tubal faktör	19	10,8
Ovulatuvar disfonksiyon	62	35,4
Minimal erkek faktörü	20	11,4
Açıklanamayan infertilite	68	38,8
Hafif endometriosis	6	3,4

Toplam 175 olguya uygulanan 334 ovulasyon indüksiyonu siklusundan 116'sında (%34,7) ajan olarak klomifen sitrat, 195'inde (%58,3) gonadotropin, 23'ünde de (%7) klomifen sitrat ve gonadotropinin bir arada kullanıldığı saptanmıştır. Klomifen sitrat sikluslarında 7 gebelik (%6), gonadotropin sikluslarında 25 gebelik (%12,8) elde edildiği; her ikisinin birlikte kullanıldığı siklularda gebelik elde edilemediği saptanmıştır. Sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Kullanılan ajana göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

KULLANILAN AJAN	Olgu Sayısı (n)	Klinik Gebelik YOK	Klinik Gebelik VAR	Klinik Gebelik Oranı (%)
Klomifen Sitrat	116	109	7	6
Gonadotropin	195	170	25	12,8
Klomifen Sitrat + Gonadotropin	23	23	0	0

Toplam 175 olguya uygulanan 304 IUI sonucunda 32 klinik gebelik elde edildi. Olgu başına gebelik oranı % 18,2; siklus başına gebelik oranı % 10,5 olarak belirlendi. Toplam 32 klinik gebeliğin 16 tanesinin 1. siklus sonrası, 10 tanesinin 2. siklus sonrası, 6 tanesinin 3. siklus sonrası elde edildiği belirlendi. Gebeliklerin 1 tanesi ikiz gebelik, 2 tanesi üçüz gebelik olmak üzere toplam 3 tanesi çoğul gebelikti. Çoğul gebeliklerin 2 tanesinin 1. siklus, 1 tanesinin 2. siklus sonrası elde edildiği belirlendi. Ektopik gebelik hiç görülmedi. Tüm olgular içinde sadece 2 tanesinde (%1,1) OHSS gelişti. Golan'ın sınıflamasına göre her ikisi de hafif OHSS olgusuydu. Sonuçlar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Tüm IUI sonrası gebelik sonuçları

Olgu sayısı	175
Siklus sayısı	334
IUI sayısı	304
Total gebelik	32 (10,5)* (18,2) **
Ektopik gebelik	0
Multiple gebelik	3
OHSS	2

*Siklus başına gebelik oranı ** Olgu başına gebelik oranı

Çalışmamızda gebelik ile sonuçlanan olguların gebelik takiplerinin bir kısmı farklı merkezlerde yapıldığından gebeliklerin sonucu ile ilgili değerlendirme yapılamadı.

Olguların karakteristik özelliklerinden yaşının, eşinin yaşının, infertilite süresinin, menstrüasyonun üçüncü günü FSH değerinin ve Kruger Strict değerinin klinik gebelik elde edilemeyen olgularla klinik gebelik elde edilen olgular arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırıldı ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sonuçlar Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Olguların karakteristik özelliklerinin gebelik sonuçlarına etkisi

Parametre	Klinik gebelik elde edilemeyen olgular (n=143)	Birinci siklus klinik gebelik elde edilen olgular (n=16)	İkinci siklus klinik gebelik elde edilen olgular (n=10)	Üçüncü siklus klinik gebelik elde edilen olgular (n=6)	p *
Yaş	29,38 ± 5,36	31,00 ± 3,16	28,10 ± 4,45	27,00 ± 4,56	0,286
Eşinin Yaşı	33,29 ± 6,03	36,06 ± 7,49	31,60 ± 3,74	31,67 ± 5,08	0,386
İnfertilite Süresi (ay)	50,79 ± 44,97	47,81 ± 39,50	28,50 ± 16,20	44,00 ± 28,81	0,619
3. gün FSH	6,12 ± 2,17	5,87 ± 1,96	6,50 ± 5,06	6,16 ± 1,72	0,809
Kruger Strict Değeri	6,62 ± 3,81	6,75 ± 3,31	7,40 ± 5,29	7,00 ± 2,75	0,879

*Kruskal-Wallis Test; **FSH**: Folikül Stimüle edici Hormon

Dominant follikül sayısı açısından klinik gebelik elde edilemeyen olgularla klinik gebelik elde edilen olgular arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırıldı ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sonuçlar Tablo 9, 10 ve 11’de gösterilmiştir.

Tablo 9. Birinci siklus dominant follikül sayısının klinik gebelik sonuçlarına etkisinin karşılaştırılması

Parametre	Klinik Gebelik Yok (n=155)	Klinik Gebelik Var (n=16)	p*
Birinci Siklus Dominant Folikül Sayısı	1,45 ± 0,90 1(0-6)	1,88 ± 1,14 1,50(1-5)	0,119

Ortalama ± Std.sapma
Medyan (Min-Max)

*Mann-Whitney U Test

Tablo 10. İkinci siklus dominant follikül sayısının klinik gebelik sonuçlarına etkisinin karşılaştırılması

Parametre	Klinik Gebelik Yok (n=92)	Klinik Gebelik Var (n=10)	p *
İkinci Siklus Dominant Folikül Sayısı	1,57 ± 1,11 1(0-5)	1,50 ± 0,70 1(1-3)	0,755

Ortalama ± Std.sapma
Medyan (Min-Max)

*Mann-Whitney U Test

Tablo 11. Üçüncü siklus dominant follikül sayısının klinik gebelik sonuçlarına etkisinin karşılaştırılması

Parametre	Klinik Gebelik Yok (n=45)	Klinik Gebelik Var (n=6)	p *
Üçüncü Siklus Dominant Folikül Sayısı	1,76 ± 1,33 1(0-7)	1,50 ± 0,54 1,50(1-2)	1,000

Ortalama ± Std.sapma
Medyan (Min-Max)

*Mann-Whitney U Test

İntrauterin inseminasyon öncesi insemine edilen yıkanmış total motil sperm sayısı açısından klinik gebelik elde edilemeyen olgularla klinik gebelik elde edilen olgularla arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırıldı ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Sonuçlar Tablo 12, 13 ve 14’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Birinci siklus yıkanmış total motil sperm sayısının klinik gebelik sonuçlarına etkisinin karşılaştırılması

Parametre	Klinik Gebelik Yok (n=140)	Klinik Gebelik Var (n=16)	p*
Birinci Siklus Yıkanmış Total Motil Sperm Sayısı	67,34 ± 24,72	64,31 ± 26,14	0,573

*Mann-Whitney U Test

Tablo 13. İkinci siklus yıkanmış total motil sperm sayısının klinik gebelik sonuçlarına etkisinin karşılaştırılması

Parametre	Klinik Gebelik Yok (n=84)	Klinik Gebelik Var (n=10)	p*
İkinci Siklus Yıkanmış Total Motil Sperm Sayısı	66,54 ± 26,46	76,60 ± 16,56	0,323

*Mann-Whitney U Test

Tablo 14. Üçüncü siklus yıkanmış total motil sperm sayısının klinik gebelik sonuçlarına etkisinin karşılaştırılması

Parametre	Klinik Gebelik Yok (n=42)	Klinik Gebelik Var (n=6)	p *
Üçüncü Siklus Yıkanmış Total Motil Sperm Sayısı	65,64 ± 24,10	83,00 ± 13,25	0,066

*Mann-Whitney U Test

TARTIŞMA

İnfertilite tüm dünyada yıllardan beri evli çiftlerin en yaygın sorunu olarak bilinmektedir. Bu soruna çözüm bulmak için çok sayıda araştırma yapılmış ve önemli gelişmeler elde edilmiştir (1). Sorunların aşılmasına yönelik tedavi yöntemleri arasında ovulasyon indüksiyonu (OI), intrauterin inseminasyon (IUI) ile beraber infertilite tedavisinin temelini oluşturur (2).

Ovulasyon indüksiyonu ve IUI farklı nedenlere bağlı infertilitesi olan çiftlerde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Endikasyonları içinde servikal faktör, ovulatuvar bozukluk, endometriosis, erkek faktörü, immunolojik sebepler, açıklanamayan infertilite ve ejakulatuvar ve koital problemler sayılabilir. Bu tedavi metodu genellikle yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) gibi daha sofistike yöntemlere geçmeden önceki basamak olarak görülmektedir. Başarı oranları konusunda sebeplere ve yaş faktörüne bağlı olarak çok farklı rakamlar verilse de genel olarak siklus başına %10-20 arasında bir oran kabul edilebilir. Açıklanamayan infertilite olguları hiç tedavi almazlarsa siklus başına gebelik oranları %1,3-4,1 olarak tahmin edilmiştir. Bu hastalarda IUI, OI ile birleştirildiğinde kümülatif gebelik oranları YÜT'te elde edilene yaklaşmakta olduğu ileri sürülmektedir.

Hasta seçim kriterleri, çeşitli kadın infertilite faktörlerinin varlığı, ovulasyon indüksiyonu metodlarının ve monitorizasyonunun farklılığı, uygulanan siklus sayısı ve sperm parametrelerindeki farklılıklar IUI başarısını etkileyen faktörler olarak dikkat çekmektedir. Özellikle erkek infertilitesi vakalarında IUI ile in vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplasmik injeksiyon (ICSI) arasında tercih yapmak klinisyen açısından oldukça önemlidir. Sperm parametrelerine bakarak önceden gebelik sonuçlarını tahmin etmek oldukça

zor olmakla birlikte, bu parametrelere bakarak IUI ile gebe kalamayacak veya gebelik oranı oldukça düşük grubu tespit etmek ekonomik ve hasta psikolojisi açısından kritiktir.

Literatürde IUI başarısı üzerine etkili çeşitli faktörler incelenmiştir. Bunlar arasında kontrollü over hiperstimulasyonu için kullanılan ajanın tipi, sperm hazırlama tekniği, sperm yıkama sıvısının pH değeri, semenin toplandığı yer (ev, laboratuvar), semen toplanmasından sperm hazırlanması ve IUI'ye kadar geçen süre, spermin taze yada donmuş olup olmaması, inseminasyon sayısı, infertilitenin süresi ve nedeni, kadın yaşı, preovulatuvar follikül sayısı, endometrium kalınlığı, ovulasyon paterni, kadının daha önce gebelik geçirip geçirmediği, sperm sayı-hareket ve morfolojisi, varikozel mevcudiyeti ve tedavisi sayılabilir. Biz de burada sunmaya çalıştığımız retrospektif çalışmada merkezimizde uygulanan IUI sonrası elde edilen gebelik oranları üzerine etkili faktörleri literatür bilgileri ışığında değerlendirmeye çalıştık.

İntrauterin inseminasyon başlığı altındaki ilk yazı 1962'de yayınlanmıştır (72). O zamandan bu yana sperm hazırlığı, pre-ovulatuvar zamanlama ve human koriyonik gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu gibi yeniliklerle birlikte IUI evrimleşmiştir. IUI aynı zamanda da klomifen sitrat veya gonadotropinler kullanılarak overyan stimülasyonla birlikte kombine edilmiştir. Bir yardımcı üreme tekniği olarak sınıflandırılmış olması gerçeğine rağmen, sıklıkla geniş bir pro-fertilite aralığında ampirik bir tedavi olarak yaygın biçimde kullanılmışlardır (73,74). 2004 yılındaki Avrupa IVF İzleme Programı, toplam 19 ülkeden %87'sinin tekil ve de %13'ünün çoğul gebelik olduğu 12081 doğuma yol açan (siklus başına %12.3) 98388 IUI siklusu varlığını rapor etmişlerdir (75).

Genel olarak çeşitli ilaçlarla over hiperstimülasyonunun IUI başarısını artırdığı düşünülmekle birlikte, daha yeni ve büyük hasta sayılı çalışmalarda doğal ve stimüle edilmiş (klomifen sitrat / hCG / klomifen sitrat + hCG / hMG ile) sikluslar arasında gebelik gelişim oranları açısından istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır (76-79). Ovulasyon indüksiyonunda kullanılması gereken ajanın tipi ile ilgili olarak da literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Wong ve arkadaşları gebelik oranı ile klomifen sitrat kullanımı arasında negatif ilişki bulmuştur (80). Halbuki başka araştırmacılar klomifen sitrat ile diğer ajanlar arasında gebelik başarısı açısından fark tespit edememiştir (77,79,81). Bizim çalışmamızda yapılan 334 ovulasyon siklusunun 116'sında (%34,7) ajan olarak klomifen sitrat, 195'inde (%58,3) gonadotropin, 23'ünde de (%7) klomifen sitrat ve gonadotropinin bir arada kullanıldığı saptadık. Klomifen sitrat sikluslarında 7 gebelik (%6), gonadotropin sikluslarında 25 gebelik (%12,8) elde edildiği; her ikisinin birlikte kullanıldığı siklularda gebelik elde edilemediği saptanmıştır.

Çeşitli yayınlarda yöntemle ilgili farklı gebelik oranları bildirilmiştir. Genel olarak literatürde siklus ve hasta başına gebelik oranları sırasıyla yaklaşık %9-14 ve %17-57 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda toplam 175 hastaya uygulanan 304 IUI sonucunda 32 klinik gebelik elde edildi. Hasta başına gebelik oranı % 18,2; siklus başına gebelik oranı % 10,5 olarak belirlendi. Bu oran Wainer R and Merlet F.'nin 17 IUI çalışmasını değerlendirdikleri derlemede bildirilen %12.33'lük gebelik oranları ile uyumludur (82). Bu gebelik oranları başka kliniklerden bildirilen çalışmalarda da uyumludur. Yaptıkları çalışmalarda; Hauser R. %13.30, Miller DC. %10.80, Spiessens C. %17.10, Burr RW. %16.10, Wainer R. %12.91, Grigoriou O. %14.87 ortalama gebelik oranları elde etmiştir (108-111,4,5).

Khalil ve arkadaşlarının çalışmasında birinci IUI siklusunda ulaşılan gebelik oranı takip eden 5 siklustan anlamlı olarak daha yüksektir (83). Biz çalışmamızda elde edilen toplam 32 klinik gebeliğin 16 tanesinin 1. siklus sonrası, 10 tanesinin 2. siklus sonrası, 6 tanesinin 3. siklus sonrası elde edildiğini belirledik. Çeşitli çalışmalarda en yüksek başarı ilk siklularda (ilk 4, 5 veya 7 siklus) elde edilmiştir (79,84,85). Siklus sayısı arttıkça kadın ve erkek yaşının ilerlediği ve bunun da başarıyı negatif etkileyeceği aşıkardır. Aynı şekilde gözlenen önemli bir nokta da siklus ilerledikçe hasta sayısının belirgin düzeyde düşmesidir. Yani ilerleyen her siklusta hasta kaybı çoğalmaktadır.

Ovulasyon indüksiyonlarının en önemli istenmeyen yan etkileri OHSS ve çoğul gebeliklerdir. OHSS görülme sıklığı konusunda farklı veriler olsa da siklusların ortalama %10'unda görülür, ancak hayatı tehdit edici komplikasyonlar sadece %0,5-2 arasındadır (86). Bizim çalışmamızda 2 hastada (%1,1) hafif OHSS oluşmuş, ikisinde de ovulasyon indüksiyonu için ajan olarak gonadotropin kullanıldığı saptanmıştır. Bu hastalar ayaktan takip edilmiştir.

Çoğul gebelik riski gonadotropin uygulamalarında %14-39 arasında değişmekte ve özellikle 30 yaş altı kadınlarda 6'dan fazla folikül gelişimi varsa $E_2 > 1000$ pg/ml olanlarda daha sık görülmektedir (87). Bizim çalışmamızda ikisi üçüz, biri ikiz olmak üzere toplam üç (%1,7) çoğul gebelik gelişmiştir. Her üçü de gonadotropinli sikluslar sonucu oluşmuştur.

İnfertilite tedavisi ile oluşan gebeliklerde spontan abortus oranları %20-30 arası değişmekte ve doğal sikluslarda oluşan gebeliklerdeki oranların üzerinde olduğu ileri sürülmektedir (88). Çalışmamızda gebelik ile sonuçlanan hastaların gebelik takiplerinin bir kısmı farklı merkezlerde yapıldığından bu konuda karşılaştırma yapılamamıştır.

Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki, infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Kontrasepsiyonun yasaklandığı doğal yaşamı seçen topluluklarda yapılan çalışmalar fertilitenin yaşla beraber azaldığını gösteren en iyi kanıtlardır (89). Son 15 yılda tüm yaş gruplarında elde edilen gebelik oranları artmış da olsa Asiste Reprodüktif Teknoloji Cemiyeti ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 1989'dan beri topladığı veriler doğrultusunda yaşın YÜT başarısını etkileyen tek ve en önemli neden olduğu bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe, elde edilen oosit ve embryo sayısı azalır, embryo fragmentasyon oranı artar ve implantasyon oranı azalır (90,91).

Demirel ve arkadaşlarının çalışmasında ilginç olarak kadın yaşı ile gebelik oranı arasında ilişki tespit edilememiş olsa da, literatürdeki birçok çalışma kadın yaşının IUI başarısı üzerinde en etkili belirleyicilerden biri olduğunu ortaya koymaktadır (77-81,92). Genel olarak bütün bu çalışmalarda, kadın yaşının 30'un altında olduğu durumlarda en yüksek gebelik oranları elde edilmiştir. Bunun en muhtemel açıklaması yaşın oosit kalitesinin indirek göstergesi oluşudur. İlerleyen yaşla birlikte kadında folikül sayısı, granuloza fonksiyonu, oosit kalitesi ve endometrium reseptivitesinde azalma meydana gelmektedir (93). Brenda ve ark. yaptıkları çalışmada minimal stimülasyon protokol başarısını etkileyen sebepleri araştırmışlar ve en etkili faktörün anne yaşı olduğunu, özellikle 35 yaş üstü olgularda başarının düştüğünü gözlemişlerdir (94). Gonadotropinlerle yapılan Oİ'lerde de hasta yaşı 35 yaş üstünde olduğunda klinik gebelik oranının düştüğü gözlenmiştir (95). Çalışmamızdaki 175 hasta arasında en yüksek yaş 42 olup, 35 yaş üstü 25 hasta mevcuttur (%14,2). Bu da hastanemize başvuran hastaların sosyokültürel yapılarına uygun olarak genç yaşta evlenmelerine bağlanabilir. Bunların içinden 3 tanesinde gebelik elde edilmiştir. Biz çalışmamızda gebelik elde edemediğimiz 143 hastanın yaş ortalamasını $29,38 \pm 5,36$; birinci siklus sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 16 hastanın yaş ortalamasını $31,00 \pm 3,16$; ikinci siklus sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 10 hastanın yaş ortalamasını $28,10 \pm 4,45$; üçüncü sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 6 hastanın yaş ortalamasını $27,00 \pm 4,56$ olarak saptadık. Çalışmamızda hasta yaşı açısından klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırılmış ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

1997 yılında Brzechffa ve arkadaşları hMG-IUI sikluslarında kadın partnerin 35 yaşını geçince, erkek partnerin 40 yaşını geçince gebelik oranlarının düştüğünü yayınlamışlardır (95). Hemen arkasından 1998 yılında Brzechffa ark.'nın 416 tane minimal stimülasyon siklusunu inceledikleri çalışmada eş yaşının; inseminasyon sperm konsantrasyonunda

değişiklik oluşturmadığı sürece gebelik oranlarına etkisi olmadığını ifade etmişlerdir (95). Başka bir çalışmada ileri erkek yaşının IUI başarısını azalttığı bulunmuştur (96). Biz çalışmamızda gebelik elde edemediğimiz 143 hastanın eşinin yaş ortalamasını $33,29 \pm 6,03$; birinci siklus sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 16 hastanın eşinin yaş ortalamasını $36,06 \pm 7,49$; ikinci siklus sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 10 hastanın eşinin yaş ortalamasını $31,60 \pm 3,74$; üçüncü sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 6 hastanın eşinin yaş ortalamasını $31,67 \pm 5,08$ olarak saptadık. Çalışmamızda eş yaşı açısından 40 yaş üstünde 24 olgu bulunmaktadır. Çalışmamızda eş yaşı açısından klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırılmış ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

İnfertilite süresinin IUI sonuçlarına etkisi de tartışmalı bir konudur. 260 IUI siklusunun değerlendirildiği bir çalışmada infertilite süresi 72 ayın altında olduğunda gebelik oranının %20'nin üzerinde olduğu, halbuki 72 ayın üstünde bu oranın %10 olduğu belirtilmiştir (97). Ancak literatürdeki diğer üç çalışmada infertilite süresi ile IUI başarısı arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir (98,78,79). Yapılan çalışmalarda hasta yaşından bağımsız olarak infertilite süresinin 3 yıldan fazla olan olgularda minimal stimülasyon protokol başarısının düştüğü saptanmıştır (99,100). Biz çalışmamızda gebelik elde edemediğimiz 143 hastanın infertilite süresi ortalamasını $50,79 \pm 44,97$; birinci siklus sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 16 hastanın infertilite süresi ortalamasını $47,81 \pm 39,50$; ikinci siklus sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 10 hastanın infertilite süresi ortalamasını $28,50 \pm 16,20$; üçüncü sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 6 hastanın infertilite süresi ortalamasını $44,00 \pm 28,81$ olarak saptadık. Çalışmamızda infertilite süresi açısından klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırılmış ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Yine de, bizim burada bulduğumuz infertilite süresi ile IUI başarısı arasında ilişki olmadığı şeklindeki sonucun kesin bir değerlendirme olduğunu söylemek mümkün değildir. Çünkü, infertilite süresinin özellikle kadın yaşından etkilenen bir parametre olduğu rahatlıkla öngörülebilecek bir gerçektir.

Adetin üçüncü günü bakılan FSH değeri over rezervinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. 3. gün FSH değeri < 15 olduğunda gebelik oranları yaklaşık %23, > 15 olduğunda gebelik oranları yaklaşık %15.5 olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada siklus başına gebelik oranları açısından adet üçüncü günü hormon profili başarıyı etkilemediği tespit edilmiştir (101). Biz çalışmamızda gebelik elde edemediğimiz 143 hastanın adet üçüncü

günü bakılan FSH değeri ortalamasını $6,12 \pm 2,17$; birinci siklus sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 16 hastanın adetini üçüncü günü bakılan FSH değeri ortalamasını $5,87 \pm 1,96$; ikinci siklus sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 10 hastanın adetini üçüncü günü bakılan FSH değeri ortalamasını $6,50 \pm 5,06$; üçüncü sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 6 hastanın adetini üçüncü günü bakılan FSH değeri ortalamasını $6,16 \pm 1,72$ olarak saptadık. Çalışmamızda 3. gün FSH değeri açısından klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırılmış ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

İn vitro fertilizasyon ile ilgili yapılan birçok çalışmada strict kriterlerine göre değerlendirilen morfolojinin IVF'teki gebelik oranları üzerine prediktif etkisi olduğu ve diğer sperm parametrelerine olan üstünlüğü bildirilmiştir (41,42,102-111). DSÖ değerlendirmesinde % 30'un altındaki morfolojik değerleri teratozoospermi olarak tanımlarken, Kruger kriterlerinde borderline formlarında anormal olarak değerlendirilmesi sadece tamamen morfolojik olarak kusursuz olanların normal kabul edilmesinden dolayı bu sınır % 14'tür. Genel olarak klinisyenler arasında IVF'te gebelik oranları ile sperm morfolojisi arasında güçlü bir ilişki olduğu ve morfolojinin IVF sonuçlarını belirlediğine dair ortak bir görüş birliği oluşmuştur. IUI için durum oldukça karışıktır. IUI ile ilgili birçok çalışmada sperm parametrelerinden morfoloji incelenmiş, gebelik oranlarına etkileri ile ilgili oldukça farklı ve birbirleriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar sperm morfolojisinin IUI'daki gebelik oranları üzerine prediktif etkisi olduğunu bildirmişlerdir (3,112-121). Bu çalışmalardan; Francavilla ve arkadaşları IUI sikluslarında gebelik oranlarını belirleyen en önemli parametrenin morfoloji olduğunu ve teratozoospermi yokluğunda hastalara mutlaka IUI uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir (117). Van Waart ve arkadaşları yaptıkları bir metaanalizde strict kriterlerine göre normal morfoloji %4'ün üzerindeki hastalarda gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını ve bu anlamlı farkın hem saf erkek faktörü olan infertilite grubunda, hem de kadın faktörünün dışlanmadığı tüm infertilite grubunda olduğunu göstermişlerdir (121). Bütün bu bildirilen çalışmalara karşın bazı araştırmacılar sperm morfolojisinin IUI'daki gebelik oranları üzerine prediktif etkisi olmadığını bildirmişlerdir (122-129). Matorras ve arkadaşları hem kadın ve hem de erkek infertilitesinin dahil olduğu bir grupta gebe olan ve gebe olmayan gruplardaki normal sperm morfoloji ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığını ve in vivo ortamda sperm morfolojisiyle gebelik oranları arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (126). Karabinus & Gelety ve arkadaşları IUI uyguladıkları hastalarda gebe olan ve gebe olmayan

gruplar arasındaki ortalama sperm morfolojisi açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (124). Check ve arkadaşları hastaları strict kriterlerine göre normal morfoloji $\leq 4\%$, $5-14\%$ ve $>14\%$ olarak gruplandırdıklarında sırasıyla siklus başına 30% , 26% ve 20% gebelik oranları elde ettiklerini ve düşük morfolojinin düşük gebelik oranları ile sonuçlanacağı anlamına gelmediğini bildirmişlerdir (123).

Bütün bu çalışmaların farklı ve çelişkili sonuçlar vermesinin nedenleri arasında kliniklerdeki farklı IUI endikasyonlarına bağlı oluşan hasta popülasyonunun heterojenitesi, ovulasyon indüksiyon protokolleri, sperm hazırlama yöntemleri, uygulanan siklus sayısı ve gebelik sonuçlarını etkileyebilecek başka semen parametrelerinin farklılığı gibi birçok nedene bağlı olabilmektedir (130).

Biz çalışmamızda gebelik elde edemediğimiz 143 hastanın Kruger strict değeri ortalamasını $6,62 \pm 3,81$; birinci siklus sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 16 hastanın Kruger strict değeri ortalamasını $6,75 \pm 3,31$; ikinci siklus sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 10 hastanın Kruger strict değeri ortalamasını $7,40 \pm 5,29$; üçüncü sonrası klinik gebelik elde ettiğimiz 6 hastanın Kruger strict değeri ortalamasını $7,00 \pm 2,75$ olarak saptadık. Çalışmamızda Kruger strict değeri açısından klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırılmış ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Dickey ve ark.'nın çalışmasında hCG enjeksiyonu zamanında bir tek preovulatuvar folikül olduğu zaman gebelik oranını $9,8\%$, iki folikül olduğunda $14,3\%$, 3 veya daha fazla folikül olduğunda ise $17,7\%$ olarak saptamışlardır (65). Bu konuda yapılan bir metaanaliz çalışmasında 14 çalışmadaki toplam 11599 siklus değerlendirilmiş, monofoliküler büyümede gebelik oranı $8,4\%$, multifoliküler büyümede gebelik oranı 15% olarak saptanmış. Aynı zamanda çoğul gebelik oranlarında da artış saptanmıştır (131). Güven ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma sonucunda folikül sayısı arttıkça gebelik hızlarının da arttığını ve folikül sayısının IUI başarısını belirlemede en etkin parametre olduğunu söylemişlerdir (132).

Biz çalışmamızda birinci siklus sonunda klinik gebelik elde edemediğimiz 155 hastanın dominant folikül sayısı ortalamasını $1,45 \pm 0,90$, klinik gebelik elde ettiğimiz 16 hastanın dominant folikül sayısı ortalamasını $1,88 \pm 1,14$; ikinci siklus sonunda klinik gebelik elde edemediğimiz 92 hastanın dominant folikül sayısı ortalamasını $1,57 \pm 1,11$, klinik gebelik elde ettiğimiz 10 hastanın dominant folikül sayısı ortalamasını $1,50 \pm 0,70$; üçüncü siklus sonunda klinik gebelik elde edemediğimiz 45 hastanın dominant folikül sayısı ortalamasını $1,76 \pm 1,33$, klinik gebelik elde ettiğimiz 6 hastanın dominant folikül sayısı

ortalamasını $1,50 \pm 0,54$ olarak saptadık. Çalışmamızda dominant folikül sayısı açısından klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırılmış ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

İnsemine edilen spermelerin morfolojisinin yanı sıra insemine edilen motil sperm sayısı da gebelik oranlarını etkileyen önemli bir parametredir. Birçok çalışmada hareketli sperm sayısı ile gebelik oranları arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (4,5,112,133-141). Bu çalışmalardan; Brasch ve arkadaşları IUI'da semendeki hazırlama sonrası hareketli sperm sayısındaki yüksekliğin gebelik oranlarını arttırdığını bildirmişlerdir. Huang ve arkadaşları IUI uyguladıkları hastaların gebe olan gruptaki semendeki hazırlama sonrası hareketli sperm sayısı ortalamasının gebe olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ayrıca hazırlama öncesi hareketli sperm sayısının 5 milyon altı ve üstündeki değerlerde gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde ettiklerini bildirmişlerdir (140). Van Voorhis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 3500 IUI siklusunu incelemişler ve hazırlama sonrası hareketli sperm sayısının 10 milyonun üzerinde olduğu zaman gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir (141). Miller ve arkadaşları hazırlama sonrası hareketli sperm sayısının gebelik sonuçları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (133).

Birçok araştırmacı ise semendeki sperm sayı ve hareketliliğin IUI sonuçları ile aralarında bir ilişkinin olmadığını bildirmişlerdir (114,117,127,142). Pittrof, Ferrara, Wong ve arkadaşlarının çalışmalarında IUI sonrası gebelik oranının toplam sperm sayısı ve toplam hareketli sperm sayısından etkilenmediği sonucuna varılmıştır (78,79,80).

Biz çalışmamızda birinci siklus sonunda klinik gebelik elde edemediğimiz 140 hastanın yıkanmış total motil sperm sayısı ortalamasını $67,34 \pm 24,72$, klinik gebelik elde ettiğimiz 16 hastanın yıkanmış total motil sperm sayısı ortalamasını $64,31 \pm 26,14$; ikinci siklus sonunda klinik gebelik elde edemediğimiz 84 hastanın yıkanmış total motil sperm sayısı ortalamasını $66,54 \pm 26,46$, klinik gebelik elde ettiğimiz 10 hastanın yıkanmış total motil sperm sayısı ortalamasını $76,60 \pm 16,56$; üçüncü siklus sonunda klinik gebelik elde edemediğimiz 42 hastanın yıkanmış total motil sperm sayısı ortalamasını $65,64 \pm 24,10$, klinik gebelik elde ettiğimiz 6 hastanın yıkanmış total motil sperm sayısı ortalamasını $83,00 \pm 13,25$ olarak saptadık. Bizim çalışmamızda yıkanmış total motil sperm sayısı açısından klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farklar her

siklus için ayrı ayrı araştırılmış ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

SONUÇLAR

1 Ocak 2004 ile 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfertilite polikliniğinde uygulanan ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon sikluslarını retrospektif olarak inceleyip gebelik elde edilen olgularla, gebelik elde edilemeyen olgular arasındaki klinik ve laboratuvar parametreleri açısından farklılıkları tespit etmeyi amaçladığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaştık:

1. 175 hasta 334 ovulasyon siklusu boyunca tarandı. 30 ovulasyon siklusunun çeşitli sebeplerden dolayı iptal edildiği, toplam 304 IUI uygulanmış olduğu tespit edildi.
2. 175 hastanın Oİ endikasyonları incelendiğinde 62 hastada ovulatuvar disfonksiyon (%35,4), 19 hastada tubal faktör (%10,8), 20 hastada minimal erkek faktörü (%11,4), 68 hastada açıklanamayan infertilite (%38,8), 6 hastada hafif endometriosis (%3,4) tespit edildi.
3. 175 hastaya uygulanan 334 ovulasyon indüksiyonu siklusundan 116'sında (%34,7) ajan olarak klomifen sitrat, 195'inde (%58,3) gonadotropin, 23'ünde de (%7) klomifen sitrat ve gonadotropinin bir arada kullanıldığı saptandı. Klomifen sitrat sikluslarında 7 gebelik (%6), gonadotropin sikluslarında 25 gebelik (%12,8) elde edildiği; her ikisinin birlikte kullanıldığı sikluslarda gebelik elde edilemediği saptandı.
4. Toplam 175 hastaya uygulanan 304 IUI sonucunda 32 klinik gebelik elde edildiği ve hasta başına gebelik oranı % 18,2; siklus başına gebelik oranı % 10,5 olarak belirlendi.

5. Hastaların karakteristik özelliklerinden hasta yaşının, hastanın eşinin yaşının, infertilite süresinin, menstrüasyonun üçüncü günü FSH değerinin ve Kruger Strict değerinin klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırıldı ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
6. Dominant folikül sayısı açısından klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırıldı ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
7. İntrauterin inseminasyon öncesi insemine edilen yıkanmış total motil sperm sayısı açısından klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farklar her siklus için ayrı ayrı araştırıldı ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

ÖZET

Biz çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfertilite polikliniğinde uygulanan Oİ ve IUI sikluslarını retrospektif olarak inceleyip gebelik elde edilen olgularla, gebelik elde edilemeyen olgular arasındaki klinik ve laboratuvar parametreleri açısından farklılıkları tespit etmeyi amaçladık.

1 Ocak 2004 – 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'nde Oİ ve IUI programına alınan 175 çiftin 334 ovulasyon siklusu retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan 175 hastanın 334 siklusu sonrası uygulanan 304 IUI sonucunda 32 klinik gebelik elde edildiği ve hasta başına gebelik oranının % 18,2; siklus başına gebelik oranının % 10,5 olduğu belirlendi. Hastaların karakteristik özelliklerinden hasta yaşının, hastanın eşinin yaşının, infertilite süresinin, menstrüasyonun üçüncü günü FSH değerinin, Kruger Strict değerinin, dominant folikül sayısının, intrauterin inseminasyon öncesi insemine edilen yıkanmış total motil sperm sayısının klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki farkları her siklus için ayrı ayrı araştırıldı ve bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak, IUI infertilitenin tedavisinde kabul edilebilir başarı oranına sahip uygun olgularda denenmesi gereken bir yöntemdir. Bizim çalışmamızda klinik gebelik elde edilemeyen hastalarla klinik gebelik elde edilen hastalar arasındaki faktörler açısından fark bulunmamıştır. Değerlendirdiğimiz olgu sayısının nisbeten düşük olması göz önüne alınarak kesin sonuçlar için büyük hasta popülasyonlu randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon, dominant folikül.

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE FACTORS EFFECTING CASES WHICH HAVE BEEN IMPLEMENTED OVULATION INDUCTION AND INTRAUTERINE INSEMINATION

SUMMARY

We aimed to examine the cases which have been implemented OI and IUI cycles retrospectively and to determine clinical and laboratory parameters among the ones who could acquire pregnancy and the ones who could not.

334 ovulation induction cycles of 175 pairs who were participated to OI and IUI study at Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine in Trakya University between 1 January 2004 – 31 May 2009.

As a consequence of 304 IUI after 334 cycles among 175 patients who were participated in the study, 32 clinical pregnancies were obtained and pregnancy rate per patient was %18.2 and pregnancy rate per cycle was %10.5. Among their characteristic features, patient ages, ages of their husbands, infertility durations, FSH levels on 3rd menstruation day, Kruger Strict values, number of dominant follicles, total washed motile sperm numbers before intrauterine insemination, differences between the patients who could acquire pregnancy clinically and ones who could not were examined for each cycle and no significant differences were determined.

IUI is a method which should be attempted in appropriate cases that have an acceptable success rate. In our study, in terms of factors, there was no difference among patients who could acquire pregnancy clinically and ones who could not. We suppose that

there is a need for randomized clinical trials in larger populations to get ultimate results considering the number of cases we have evaluated.

Key words: Ovulation Induction, intrauterine insemination, dominant follicle.

KAYNAKLAR

1. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000056.
2. Aboulghar MA, Amin Y, Mansour RT, Abbas AM, Serour GI, Salah IM. Ovarian superstimulation and intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. Fertil Steril 1993;60:303-6.
3. Lindheim SR, Barad DH, Zinger M, Witt B, Amin H, Cohen B, et al. Abnormal sperm morphology is highly predictive of pregnancy outcome during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. J Assist Reprod Genet 1996;13(7):569-72.
4. Spiessens C, Vanderschueren D, Meuleman C, D'Hooghe T. Isolated teratozoospermia and intrauterine insemination. Fertil Steril 2003;80:1185-9.
5. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. Hum Reprod 2004;19(9):2060-5.
6. Horvath PM, Bohrer M, Shelden RM, Kemmann E. The relationship of sperm parameters to cycle fecundity in superovulated women undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril 1989;52(2):288-94.
7. Günel S, Enginsu E, Şahin A. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T ve ark (Editörler). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi'nde. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996.s.1119-29,1287.
8. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trend. Fertil Steril 1991;56:192-5.
9. Barbieri RL. Female infertility. In: Strauss FJ, Barbieri RL (Eds). Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc. 5th ed. 2004;pp.663-8.

10. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. *Fertil Steril* 1991;56:836-41.
11. Speroff L, Glass N, H. Kase R. Clinical gynaecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005:pp.84-133.
12. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:952-5.
13. World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:383-90.
14. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:792-6.
15. Novak's Gynecology 13th ed. Chp. 27, Jonathan S. Berek. Lippincott Williams & Wilkins, 2004
16. Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* 1980;34:24-6.
17. Kerin JF, Edmonds DK, Warnes GM, Cox LW, Seamark RF, Matthews CD, et al. Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(2):81-90.
18. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
19. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
20. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
21. Mol BWJ, Swart P, Bossuyt PMN, van der Veen F. Is hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome? *Fertil Steril* 1997;67:663-6.
22. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64:486-90.
23. Musich J, Behrman S. Surgical management of tubal obstruction at the uterotubal junction. *Fertil Steril* 1983;40:423-40.

24. Jette NT, Glass RH. Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril* 1972;23:29-32.
25. Guidice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
26. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;129:4177-88.
27. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum Reprod Update* 1998;4:520-5.
28. Vercellini P, Maddelena S, De Giorgi O. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum Reprod* 1998;13:873-9.
29. Shalev J, Meizner I. Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* 2000;73:412-7.
30. Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David MP. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *J Reprod Med* 1985;30(10):769-72.
31. Hirsh AV. The investigation and therapeutic options for infertile men presenting in assisted reproduction: In: Brinsden PR (Ed.). *The Bourn Hall guide clinical and laboratory practice*. 2nd ed, New York: Parthenon Publishing. 1999;p.27-52.
32. World Health Organization: WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. P:7, Cambridge University Press 1993, Cambridge.
33. Rousseau S, Lord J, Lepage Y, Van Lampenhout J. The expectancy of pregnancy for 'normal' infertile couples. *Fertil Steril* 1983;40:768-72.
34. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982;37:175-82.
35. Navot D, Muasher SJ, Oehninger S, Liu HC, Veeck LL, Kreiner D, et al. The value of in vitro fertilization for the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1984;41:260-4.
36. Evers JLH, Hoons HW, Lord JA. Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Hum Reprod* 1998;13(5):1206-9.
37. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651-4.
38. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995;64:1136-40.
39. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996;11(9):1892-6.

40. Günalp S, Aktan E, Yücel A (Eds.). WHO laboratuvar el kitabı: İnsan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara: Tıp Teknik Yayınevi, 4. baskı, 2002; s.6-62.
41. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van Zyl JA, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986;46:1118-23.
42. Menkveld R, Stander FSH, Kotze TJW, Kruger TF, Van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristic of human spermatozoa according the strict criteria. *Hum Reprod* 1990;27(5):586-92.
43. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998;352:1172-8.
44. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 1978;51:265-9.
45. Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:255-76.
46. Hammerstein J. Mode of action of clomiphene. *Acta Endocrinol* 1969;60:635-44.
47. Kessel B, Hsueh AJW. Clomiphene citrate augments follicle-stimulating hormone-induced luteinizing hormone receptor content in cultured rat granulosa cells. *Fertil Steril* 1987;47:334-40.
48. Eden JA, Place J, Carter GD, Jone J, Alagband-Zadeh J, Pawson ME. The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume. *Obstet Gynecol* 1989;73:187-90.
49. Weinstein D, Shenker JG. Ovarian hyperstimulation syndrome. A current survey. *Fertil Steril* 1987;30:225-58.
50. Kettel LM, Rosef SH, Berga SL, Mortola JF. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian syndrome *Fertil Steril* 1993;59:532-8.
51. Sushanek E, Simunic V, Juretic D, Grizelj V. Follicular fluid contents of hyaluronic acid, follicle stimulating hormone and steroids relative to the success of in vitro fertilization of human oocytes. *Fertil Steril* 1994;62:347-52.
52. Hammond MG. Induction of ovulation with clomiphene citrate. In: Sciarra JJ, Speroff L, Simpson JL. (Eds), *Obstet Gynecol*. Philadelphia: Hrapar-Row, 1987:pp5-18.
53. Gysler M, March CM, Mishell DR, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effects on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982;37:161-7.

54. Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984;1:233-8.
55. Kelly AC, Jewelewicz R. Alternate regimens for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1990;54:195-9.
56. Porcile A, Gallardo E, Venagas E. Normoprolactinemic anovulation nonresponsive to clomiphene citrate: ovulation induction with bromocriptine. *Fertil Steril* 1990;53:50-8.
57. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol* 1983;62:196-202.
58. Blacker CM. Ovulation stimulation and induction. In: Moghissi KS (Ed). *Endocrinology and metabolism clinics of North America: Reproductive Endocrinology*. WB Saunders 1992;13(3):13-7.
59. Dor J, Itzkowic DH, Mashiach S, Lunenfeld B, Serr DM. Cumulative conception rates following gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:102-5.
60. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:883-5.
61. Robertson SB, Birrell W, Grant A. Reduction in multiple pregnancies following clomiphene citrate and human gonadotropin sequence. *Acta Eur Fertil* 1976;7:83-7.
62. Lunenfeld B, Insler V. Human gonadotropins. In: Wallach EE, Zacur AH (Eds): *Reproductive medicine and surgery*. St Louise: Mosby, 1995; p.611-20.
63. Lam SY, Baker HW, Evans JH, Pepperel RJ. Factors affecting fetal loss in induction of ovulation with gonadotropins: increased abortion rates related to hormonal profiles in conceptual cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:621-8.
64. Corfman RS, Ory SJ, Milad MP, Erickson LD, Bellavance TL, Ball GD. A novel ovarian stimulation protocol for use with the assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1993;60:864-70.
65. Dickey RP, Taylor SN, Cuore DN. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod* 1997;12:449-53.
66. Hughes SM, Huang ZH, Morris ID, Matson PL, Buck P, Lieberman BA. A double blind, crossover, controlled study to evaluate the effect of human biosynthetic growth hormone on ovarian stimulation in previous poor responders to in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:3-8.
67. Ibrahim ZH, Matson PL, Buck P, Lieberman BA. The use of biosynthetic human growth hormone to augment ovulation induction in with busarelin acetate/human menopausal gonadotropin in women with a poor ovarian response. *Fertil Steril* 1991;55:202-4.

68. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril* 1988;50:400-22.
69. Chetkowski RJ, Druse LR, Nass TE. Improved pregnancy outcome with the addition of leuprolide acetate to gonadotropins for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;52:250-55.
70. Ron-El R, Herman A, Golon A. The comparison of early follicular and midluteal administration of long acting gonadotropin releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1990;54:233-7.
71. Sher G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1991;6:232-7.
72. Cohen MR. Intrauterine insemination. *Int J Fertil* 1962;7:235–40.
73. Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Mansour R, et al. On behalf of The International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies. The ICMART glossary on ART terminology. *Hum Reprod* 2006;21:1968-70.
74. Goldberg JM, Mascha E, Falcone T, Attaran M. Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1999;72:792-9.
75. Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, et al. The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008;23:756-71.
76. Sigman M, Howards SS. Male infertility; In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds). *Campbell's Urology* 7th ed. Saunders Comp 1998;18:1287-99.
77. Botchan A, Hauser R, Gamzu R. Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod* 2001;16:2298-304.
78. Pittrof RU, Shaker A, Dean N. Success of intrauterine insemination using cryopreserved donor sperm is related to the age of the woman and the number of preovulatory follicles. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:310-4.
79. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod* 2002;17: 2320-4.
80. Wong AW, Ho PC, Kwan M, Ma HK. Factors affecting the success of artificial insemination by frozen donor semen. *Int J Fertil* 1989;34:25-9.

81. Demirel C, Engin Y, Üstün Y. Erkek faktörüne bağlı infertilitede intrauterin inseminasyon başarısına etki edecek faktörlerin analizi. *T Klin Jinekoloj Obstet* 2002;12:78-82.
82. Wainer R, Merlet F. Indications des inseminations intra-utérines intraconjugales en cas d'oligo-asténospermie. In *Les Traitements Actuels de la Sterilité Masculine*. John Libbey Eurotext, Montroge, France 1998;14:56-9.
83. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80: 74-81.
84. Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *Obstet Gynecol* 1996;88:93-8.
85. Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2003;79:1625-32.
86. Grudzinski JG, Egbase PE. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: novel strategies. *Hum Reprod* 1998;13:2051-3.
87. Valbuena D, Simon C, Romero JL, Remohi J, Pellicer A. Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:663-8.
88. Pezeshki K, Feldman J, Stein DE, Lobel SM, Grazi RV. Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility. *Fertil Steril* 2000;74:504-8.
89. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women *Fertil Steril* 1997;8:89-93.
90. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization, *Fertil Steril* 1996;65:783-6.
91. Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, et al. Embryo quality and developmental potential is compromised by age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:169-76.
92. Shenfield F, Doyle P, Valentine A. Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years. *Hum Reprod* 1993;8: 60-4.
93. Meldrum DR. Female reproductive ageing-ovarian and uterine factors. *Fertil Steril* 1993;59:1-5.

94. Brenda S, Juang MP, Soules MR, Fujimoto VY. Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/gonadotropin protocol for non assisted reproductive technology fertility treatment. *Fertil Steril* 2002;77:384-6.
95. Brzechffa PR, Daneshmand S, Buyalos RP. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod* 1998;13:2110-14.
96. Daitch JA, Bedaiwy MA, Pasqualotto EB. Varicocelelectomy improves intrauterine insemination success rates in men with varicocele. *J Urol* 2001;165:1510-3.
97. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996;11:1892-6.
98. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: A randomized trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000;355:13-8.
99. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martkainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999;14:698-703.
100. Van Campenhout J, Simiard R, Leduc B. Antiestrogenic effects of clomiphene in the human being. *Fertil Steril* 1968;19:700-6.
101. Merviel P. Pregnancy and IUI. *Fertil Steril* 2008;84:162-9.
102. Aziz N, Buchan I, Taylor C, Kingsland CR, Lewis-Jones I. The sperm deformity index: a reliable predictor of the outcome of oocyte fertilization in vitro. *Fertil Steril* 1996;96:1000-8.
103. Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ. Predictive value of normal morphology: a structured literature review. *Hum Reprod* 1998;4:73-82.
104. Eggert-Kruse W, Schwarz H, Rorh G, Demirakca T, Tilgen W, Runnebaum B. Sperm morphology assessment using strict criteria and male infertility under in vivo conditions of conception. *Hum Reprod* 1996;11:139-46.
105. Enginsu ME, Dumoulin JCM, Pieters MHEC, Bras M, Evers JLH, Geraedts JPM. Evaluation of human morphology using strict criteria after Diff-Quick staining: correlation of morphology with fertilization in vitro. *Hum Reprod* 1991;6:854-9.
106. Grow DR, Oehninger S, Seltman HJ, Toner JP, Swanson RJ, Kruger TF, et al. Sperm morphology as diagnosed by strict criteria: probing the impact of teratozoospermia on fertilization rate and pregnancy outcome in a large in vitro fertilization population. *Fertil Steril* 1994;62:559-67.

- 107.Kobayashi T, Jinno M, Sugimura K, Nozawas S, Sugiyama T, Iida E. Sperm morphological assessment based on strict criteria and in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod* 1991;6:983-6.
- 108.Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:112-7.
- 109.Menkveld R, Rhemrev JP, Franken DR, Vermeiden JP, Kruger TF: Acrosomal morphology as a novel criterion for male infertility diagnosis: relation with acrosin activity, morphology (strict criteria), and fertilization in vitro. *Fertil Steril* 1996;65:637-44.
- 110.Ombelet W, Fourie FR, Vandeput H, Bosmans E, Cox A, Janssen M, et al. Teratozoospermia and in vitro fertilization: a randomized prospective study. *Hum Reprod* 1994;9:1479-84.
- 111.Robinson JN, Lockwood GM, Dokras A, Egan DM, Nicholson SC, Ross C, et al. Does isolated teratozoospermia affect performance in in vitro fertilization and embryo transfer? *Hum Reprod* 1994;9:870-4.
- 112.Grigoriou O. Impact of isolated teratozoospermia on the outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2005;83:773-5.
- 113.Hauser R, Yogev L, Botchan A, Lessing JB, Paz G, Yavetz H. Intrauterine insemination in male factor subinfertility: significance of sperm motility and morphology assessed by strict criteria. *Andrologia* 2001;33:13-7.
- 114.Burr RW, Sieberg R, Flaherty S, Wang XJ, Matthews CD. The influence of sperm morphology and the number of motile sperm count inseminated on the outcome intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1996;65:127-32.
- 115.Bostofte F, Bagger P, Michael A. Fertility prognosis for infertile men: results of follow-up study of semen analysis in infertile men from two different populations evaluated by the Cox regression model. *Fertil Steril* 1990;54:1100-6.
- 116.Chung PH, Verhauf BS, Mola R. Correlation between semen parameters of electro ejaculates and achieving pregnancy by intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;67:129-32.
- 117.Francavilla F, Romano R, Santucci R. Effect of sperm morphology and motile sperm count on outcome of intrauterine insemination in oligozoospermia and/or asthenospermia. *Fertil Steril* 1990;53:892-7.
- 118.Johnstone RC, Gabor TK, Cording DH. Correlation of semen variables and pregnancy rates for donor insemination: a 15 year retrospective. *Fertil Steril* 1994;61:355-9.

119. Ombelet W, Vandeput H, Van de Putte G, Cox A, Janssen M, Jacobs P, et al. Intrauterine insemination after ovarian stimulation with clomiphene citrate: predictive potential of inseminating motile count and sperm morphology. *Hum Reprod* 1997;12:1458-63.
120. Peterson CM, Hatasaka H, Parker Jones K. Ovulation induction with gonadotrophins and intrauterine inseminations compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and metaanalysis. *Fertil Steril* 1994;62:535-44.
121. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W: Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structures literature review. *Hum Reprod Update* 2001;7:495-500.
122. Bolton VM, Braude PR, Ockenden K. An evaluation of semen analysis and in vitro test of sperm function in the prediction of the outcome of intrauterine AIH. *Hum Reprod* 1989;4:674-9.
123. Check ML, Bollendorf, Check JH, Katsoff D: Reevaluation of the evaluating sperm morphology using strict criteria. *Arch Androl* 2002;48:1-3.
124. Karabinus DS, Gelety TJ. The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. *Fertil Steril* 1997;3:536-41.
125. Leu GZ, Lee RKK, Su JT, Chen YU, Chien YC. Using sperm morphology with Kruger's criteria for indication of micromanipulation in IVF program. *Hum Reprod* 1995;4:42-7.
126. Matorras R, Corcostegui B, Peraz C, Mandiola M, Mendosa R, Rodriguez-Escudero FJ. Sperm morphology analysis (strict criteria) in male factor infertility is not a prognostic factor in intrauterine insemination with husband's sperm. *Fertil Steril* 1995;63:608-11.
127. Milingos S, Comhaire FH, Liapi A. The value of semen characteristic and test of sperm function in selecting couples for intrauterine insemination. *Eur J Obstet Gynecol* 1996;64:115-8.
128. Schulman A, Hauser R, Lipitz S. Sperm motility is a major determinant of pregnancy outcome following intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 1998;6:381-5.
129. Vawda AI, Gunby J, Younglai EV. Semen parameters as predictors of invitro fertilization: the importance of strict criteria sperm morphology. *Hum Reprod* 1996;11:1445-8
130. Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod* 1995;10:90-102.
131. van Rumste MM, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW. The influence of the number follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):563-70.
132. Guven S, Gunalp S. Factors influencing pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *J Reprod Med* 2008;53:257-65.

133. Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology* 2002;60:497-501.
134. Berg U, Brucker C, Berg FD. Effect of motile sperm count after swim up on outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;67:747-50.
135. Brasch JG, Rawlins R, Tarchala S, Radwanska E. The relationship between total motile sperm count and the success of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1994;62:150-4.
136. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996;11:732-6.
137. Horvath PN, Bohrer M, Sheldon RN. The relationship of semen parameters to cycle fecundity in superovulated women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1989;52:288-94.
138. Lelannou DL. Intrauterine insemination, indications and results. *Fertil Steril* 1994;22:361-9.
139. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold value for normal sperm. *Fertil Steril* 1999;71:684-9.
140. Huang HY, Lee CL, Lai YM. The impact of the total motile sperm count on the success of intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:56-63.
141. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE. Effect of the motile sperm count on the efficacy and cost effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001;75:661-8.
142. Terada Y, Fukaya T, Haraya H. Sperm motility characteristics and pregnancy outcome of artificial insemination with husband's semen for male infertility. *Tohoku J Exp Med* 1995;177:337-41.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2009 / 145
	PROTOKOL ADI	Ovulasyon İndüksiyonu ve İntrauterin İnseminasyon Yapılan Olgularda Başarıyı Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Mehmet Ali YÜCE
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Araştırmacıların Kendileri
	FAZİ	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslararası	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29.05.2009		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 11 / 23	Tarih: 11.06.2009
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Ali YÜCE'nin sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Mehmet ALİCİK'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu				
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ ☒ ☐ ☐	☐ ☒ ☐ ☐	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ ☒ ☐ ☐	☐ ☒ ☐ ☐	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ ☒ ☐ ☐	☐ ☒ ☐ ☐	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ ☒ ☐ ☐	☐ ☒ ☐ ☐	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	☐ ☒ ☐ ☐	☐ ☒ ☐ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ ☒ ☐ ☐	☐ ☒ ☐ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ ☒ ☐ ☐	☐ ☒ ☐ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	☐ ☒ ☐ ☐	☐ ☒ ☐ ☐	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ ☒ ☐ ☐	☐ ☒ ☐ ☐	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ ☒ ☐ ☐	☐ ☒ ☐ ☐	Katılmadı

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENÇİL
Dekan