

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

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL HASTALARDA
İNTRAUTERİN İNSEMINASYON TEDAVİSİ ÖNCESİ
PERTUBASYONUN GEBELİK ORANLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FUNDA KORKMAZ YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. NURAY BOZKURT

ANKARA

OCAK-2012

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında değerli emekleri olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Nuray BOZKURT ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Anıl ONAN olmak üzere, tezime hasta bulunması aşamasında sonsuz desteklerini gördüğüm hocalarım Prof. Dr. Onur KARABACAK, Prof. Dr. Ahmet ERDEM, Prof. Dr. Mehmet ERDEM, Prof. Dr. Aydan BİRİ, Doç. Dr. Mesut ÖKTEM' e ve tüm öğretim üyelerimize şükranlarımı sunarım.

Beş yıl boyunca her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz, büyük dostlukları ve unutulmaz hatıraları paylaştığımız öncelikle eşkıdemli asistan arkadaşlarım Dr. Şebnem ÖZGÜR, Dr. Tünay EFETÜRK, Dr. Ayşen YÜCETÜRK ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin oluşmasında yardımlarını esirgemeyen başta Saadet BARUT ve Alparslan TURGUT olmak üzere tüm tüp bebek merkezi çalışanlarına, ayrıca beş yıl boyunca birlikte çalıştığımız tüm diğer mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ömrüm boyunca her konuda beni destekleyen, mensubu olmaktan her zaman gurur duyduğum aileme; annem Nigar KORKMAZ, babam Bayram KORKMAZ ve abim Fatih KORKMAZ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Varlığı her zaman mutluluk nedenim olan, zor geçen asistanlık yıllarımı katlanılır kılan sevgili ve biricik eşim Yasin YILDIZ' a, hayatım boyunca yaptığım en doğru ve güzel şey, canım oğlum Aras Dağhan YILDIZ' a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Funda Korkmaz YILDIZ

KISALTMALAR

1. ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology' nin
2. HSG Histerosalfingografi
3. CC Klomifen sitrat
4. A.B.D. Amerika Birleşik Devletleri
5. WHO Dünya Sağlık Örgütü
6. MAR Mixed agglutination reaction
7. İÜİ İntrauterin inseminasyon
8. İVF İn vitro fertilizasyon
9. KOH Kontrollü overyan hiperstimülasyon
10. hMG Human menopozal gonadotropin
11. ICSI İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu
12. BMI Vücut kitle indeksi
13. TV USG Transvajinal ultrasonografi
14. E2 Estradiol
15. hCG Human koryonik gonadotropin
16. İM İntramüsküler
17. CSF-1 Colonystimulating factor-1
18. İL-1 İnterlökin-1
19. LIF Leukemia-inhibitory factor
20. CAM Cell adhesion molecule
21. KL Korpus luteum
22. NSAİİ Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
23. PID Pelvik inflamatuvar hastalık
24. FSH Foliküler stimulan hormon
25. TPMSS Total progresif motil sperm sayısı

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. İnfertilite Tanımı Ve İnsidansı	5
2.2. Etyoloji	6
2.3. Açıklanamayan İnfertilite	7
2.4. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisi	10
2.5. Stimüle Sikluslarda Endometrium	14
2.6. Fertilizasyon	16
2.7. İmplantasyon	16
2.8. Pertubasyon	18
2.9. Luteal Faz Desteği	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Araç Ve Gereçler	19
3.2. Yöntem	20
3.2.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri:	21
3.2.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:	22
3.2.3. Ovulasyon indüksiyonu protokolü:	23
3.2.4. Semen hazırlanması:	24
3.2.5. İnseminasyon işlemi:	25
3.2.6. Pertubasyon:	25
3.2.7. Gebeliğin değerlendirilmesi:	26
3.2.8. İstatistik:	27
4. BULGULAR	28

4.1. Hastaların infertilite ve obstetrik öykülerine ait bulgular	28
4.2. Hastaların demografik verileri	29
4.3. Sigara ve alkol tüketim öyküsü	30
4.4. Kontrollü overyan stimülasyon için kullanılan gonadotropinlerin gruplara göre dağılımı	31
4.5. Ovulasyon indüksiyonu verilerinin gruplara göre incelenmesi	32
4.6. Sperm sayılarının karşılaştırılması	34
4.7. Gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	35
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	49
8. ÖZET	60
9. SUMMARY	62
10. ETİK KURUL KARARI	63

1. GİRİŞ

En az bir yıldır korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan ve çocuk istemiyle başvuran çiftler infertilite açısından değerlendirmeye alınmaktadır. Son 30 yılda infertilite insidansı artarak %10.2' e kadar yükselmiştir (1). Bu yükselişte artan cinsel liberalite ile cinsel yolla bulaşan hastalıklarda artış, toplum demografik özelliklerinde değişiklikler, fertilitate isteğinin ileri yaşlara kayması gibi nedenler sayılabilir. Fertilitate yeteneği düşük fakat gebelik planlayan hasta popülasyonu giderek artmaktadır. Geçmişte bu durumlarda evlat edinme önerilirken, günümüzde fertilitate oranlarını sağlıklı kadın düzeylerine yükseltecek tedavi planları yapılmaktadır. Bu nedenlerle infertilite kliniklerine başvuru artmakta ve başarının olabilmesi için çeşitli tedavi formları uygulanmaktadır.

En son yapılan 1995 yılındaki Ulusal Aile Gelişimi Çalışmasında, 9.3 milyon kadın (%15) infertilite servislerine başvurmuştur (1). Bu sayı 1982 yılında 6,6 milyon (%12) kadındır (1). Oranlar arasındaki fark anne olma istemiyle başvuran hastaların yaşlarının artmasına ve yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesine bağlanmıştır. Toplumda yaygınlaşan bir sorun olmasının sonucunda infertilite konusu klinisyenlerin daha fazla üzerinde çalışmasına neden olmuştur.

İnfertilite nedeniyle başvuran hastalarda temel infertilite tetkikleri yapılır. Bu tetkikler sperm üretiminin gösterildiği spermiogram, tubal patensinin gösterildiği histerosalpingografi ve ovulasyon varlığının değerlendirilmesinden oluşur. 2000 European Society of Human Reproduction and Embryology'nin (ESHRE) Capri "Workshop"unda ovulasyonu doğrulamada en iyi testin progesteron ölçümü olduğu, uterus ve tüplerin yapısının primer araştırılmasının HSG ile yapılması gerektiği; ultrasonun özellikle basit kontrast media ile önemli bilgi verebileceği; laparoskopinin ise endoskopik cerrahi de yada daha ileri tanısal işlemler için saklanması gerektiği bildirilmiştir (2). Bazal tetkiklerde herhangi bir patolojik bulgu saptanmayan hastalar açıklanamayan infertil hasta grubunda değerlendirilir. Bu hastalarda infertiliteye neden olan bir faktör muhakkak vardır fakat mevcut tetkiklerle gösterilememiştir. Normal fertil bir çiftin bir siklusta gebe kalabilme oranı % 20 – 25 iken bu oran infertil çiftlerde % 2 – 4' e kadar düşmektedir (3). İnfertil bir çiftin spontan gebe kalabilmesi infertilite süresi ve kadın yaşı ile ters orantılı olarak azalmaktadır.

Nedeni açıklanamayan infertil hasta grubuna uygulanan tedaviler ve başarıları ile ilgili yapılan bir çok araştırma sonucunda sadece klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda fekundabilite oranı % 5,6 olarak bulunmuştur. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonuna ek olarak inseminasyon da uygulandığında bu oran % 8,3' e yükselmiştir (4, 5). Klomifen sitrat yerine gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu ve inseminasyon yapıldığında ise fekundabilite ancak %17,1' e kadar yükselmiştir (5). Normal fertil bir çiftin

tahmini olarak beklenen %25' lik fekundabilite oranından % 30 – 40 daha düşük olan bu fekundabilite oranını arttırmak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Oluşan blastokistin intrauterin kavite içerisinde endometriuma yerleşmesi implantasyon olarak adlandırılır. İmplantasyonu etkileyen faktörleri bazal infertilite tetkikleri içinde değerlendirememekteyiz. Bu nedenle implantasyonun etkilendiği hasta grubu da açıklanamayan infertil hasta grubu içerisinde değerlendirilmektedir.

İnfertilite temel testlerinden olan histerosalpingografi, uterin kavite ve tubalar üzerine mekanik yıkama etkisi göstermektedir. Özellikle yağ bazlı kontrast madde ile yapıldığında işlem sonrası spontan gebelik şansı pozitif yönde etkilenmektedir. Herhangi bir patoloji saptanmayan çiftlere bekleme tedavisi uygulandığında çiftlerin ilk 12 ay içinde gebe kalma şansları %40 olarak tespit edilmiştir. Aynı grup tedavi almış olsa dahi ilk 12 ay içinde gebelik beklentisi %30' un altında olacaktır. Bu nedenle özellikle yağ bazlı kontrast madde ile histerosalpingografi tetkiki sonrası ortalama 6 ay kadar bekleme tedavisi çoğu klinik tarafından tercih edilmektedir (6).

Benzer mantık ile yaklaşıldığında pertubasyon işleminin infertilite tedavisinde pozitif etkisinin olduğunu düşünmekteyiz. Pertubasyon, tubal yıkama anlamına gelmekte olup mekanik olarak ve ayrıca immünolojik ajanların uzaklaştırılması ile uterin kavite üzerine etkisini göstermektedir. Erken evre endometriozis vakalarında olduğu gibi minör tubal adezyonların açılmasında

mekanik etkisi ile etki etmektedir. İmmünolojik etkisi ise sperm fagositozunun engellenmesi ile olmaktadır. Peritoneal sitokin ve benzeri immünolojik faktörler tubal yıkama ile uzaklaşmakta ve spermilerin immünolojik harabiyeti engellenmiş olmaktadır.

Açıklanamayan infertil grup hastalarda uterin kavitenin yıkanması ile elde edilecek mekanik ve immünolojik etkinin, bu grup hastalarda uygulanacak olan tedavi protokolü üzerinde bazı etkilerinin olacağını düşünerek bu randomize prospektif çalışma ile, açıklanamayan infertilite tedavi protokollerinden ilki olan inseminasyon için pertubasyonun tedavi başarısına etkisini göstermeyi planlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite Tanımı ve İnsidansı

Bir yıllık düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi infertilite olarak tanımlanmaktadır. Daha öncesinde gebelik gelişmişse primer infertilite, canlı doğum ile sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir kez gebelik gelişti ise sekonder infertilite denilmektedir. Bir menstrüel siklusta gebe kalabilme olasılığı fekundabilite olarak (normal fertil çiftlerde % 20-25' dir (7).) , bir siklusta canlı doğum elde edebilme yeteneği ise fekundite olarak isimlendirilir.

İnfertilite üreme yaş grubunun % 10 – 15' ini etkilemektedir (8). Buna göre bir çiftin 12 aylık düzenli cinsel ilişki sonrası % 90 oranında gebelik elde etmesi beklenmektedir. A.B.D.'de 2001 yılında yapılan nüfus sayımında kaba doğum oranı, 1990 yılı nüfus sayımında hesap edilen kaba doğum oranından % 16 daha az olarak bulunmuştur. Yıllar içinde fertilitite ve doğum oranlarındaki bu azalış çeşitli faktörlere bağlanmıştır. Doğum kontrol yöntemleri ve aile planlaması alanındaki gelişmeler, kadınların eğitim düzeyinin artması ve buna bağlı olarak kariyer sahibi kadın oranının artması, kadınlar arasında evlenme ve çocuk sahibi olma yaşının ertelenmesi gibi nedenler sayılabilir.

Günümüzde her üç kadından biri yaşamının 2 yıllık bir döneminde korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamamaktadır. Böylesine yaygın bir sorun olan infertilite tedavisinde son 20 yıl içinde büyük gelişmeler kaydedilmiştir. İnfertilite tedavisinde yardımcı üreme tekniklerinin uygulanması ile birlikte başarının artması, toplum demografik yapısının değişerek ileri yaş kadın grubunun fertilitate isteğinin artması ve toplumun infertilite konusuna olan duyarlılığının artması, infertilite tedavisinin hızlı gelişiminde büyük rol oynamıştır.

İnfertilite düşük sosyoekonomik düzeyli kesimde daha yaygın olmasına karşın, infertilite kliniklerine başvuran hasta popülasyonu genellikle yüksek sosyoekonomik düzeyli hasta grubundan olmaktadır. Bu çelişkinin nedenleri yüksek sosyoekonomik düzeyli kesimin tedaviye daha kolay ulaşabilmesi, bu konuyla ilgili daha bilinçli olması ve tedavi giderlerini daha kolay karşılayabilmeleri olabilir. Fakat toplumun genel eğitim düzeyinde artış olması, infertilite kliniklerinin yaygınlaşarak çoğalması, sosyal güvenlik sisteminde infertil hastalar için tedavi planlamaları yapılması bu dağılım farklılığının azalmasını sağlamıştır.

2.2. Etiyoloji

Toplumlar arasında ve değişen zamanlarda yüzdeler arasında farklılıklar oluşsa da kabaca infertilite nedenleri; % 25 – 40 erkek faktörü, % 40 – 55 kadına bağlı faktörler, % 10 her ikisine bağlı, % 10 açıklanamayan infertilite olarak

sıralanmaktadır. Kadına bağı faktörler incelendiğinde; % 30 – 40 ovulasyon bozuklukları, % 30 – 40 tuboperitoneal faktörler, % 10 – 15 açıklanamayan infertilite, % 10 – 15 diğ er nedenlerdir.(7).

2.3. Açıklanamayan İnfertilite

Yapılan temel tetkiklerde herhangi bir patolojik bulgu elde edilemeyen hastalar açıklanamayan infertilite grubunda değerlendirilirler.

İnfertilite nedeniyle başvuran hastalara temel infertilite tetkikleri mutlaka ve zaman kaybetmeden yapılmalıdır. Bu temel tetkikler deneyimli ve güvenilir laboratuarlarda yapılan semen analizi, mensin 3. gününde serumda bakılacak olan hormonal tetkiklerle veya midlüteal progesteron düzeyine bakılarak, endometrial örnekleme ile ya da bazal vücut ısısı takibi ile ovulasyonun gösterilmesi ve tuboperitoneal faktörlerin değerlendirilmesi için histerosalfingografidir. Ek bir endikasyon yok ise histerosalfingografi yeterlidir. Fakat tuboperitoneal faktörlerin tanımlanmasında transvajinal hidrolaparoskopi, falloskopi, diagnostik laparoskopi, sonohisterografi de kullanılabilir (9). Spermioqram 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon ile verilen örnekten çalışılır. Sonucu normal aralıkta ise ek tetkike gerek yoktur. Sınırd a ya da anormal değerler olması halinde 4 hafta ara ile aynı koşullarda tekrarı önerilir. Tekrarlayan patolojik semen analizi sonuçlarında ileri endokrinolojik inceleme, immünolojik tetkikler, ürolojik muayene ve karyotip tayini önerilebilir.

Erkek faktör infertilitede patoloji genellikle semen analizi sonucunda çıkmaktadır. Diğer seksüel bozukluklar nedeniyle gelişen infertilite de erkek faktöründe akla gelmelidir. Sağlıklı erkeklerde bile farklı zamanlarda alınmış semen örnekleri sonuçları belirgin değişiklik göstermektedir. Bu nedenle doğru semen analizi için 4 hafta arayla alınan en az iki semen örneği gerekmektedir. Örnek verilirken 3-5 günlük cinsel perhiz uygulanmalıdır. Daha kısa perhiz süresi semen volümünde ve yoğunluğunda azalmaya sebep olmakla beraber sperm motilite ve morfolojisine etkisi olmaz (10). Daha uzun perhiz süresi ise semen volüm ve yoğunluğunu arttırmasına rağmen ölmüş, hareketsiz, morfolojisi anormal sperm sayısında artış oluşur (11) Erkek infertilitesi olasılığı subfertil semen parametreleri sayısına göre artar (konsantrasyon, motilite, morfoloji); bir tanesi anormal ise 2-3 kat artar, ve eğer 3 tanesi de anormal ise 16 kat artar (12).

Erkek faktörünün tanımlanmasında bugün için Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) normal semen analizi değerleri kullanılmaktadır (13). Sperm motilite ve morfolojisinin farklı laboratuvarlar arasında standardizasyonunun yetersiz olduğu bildirilmiştir (14, 15, 16). Bu nedenle bu değişkenler için normal sınırlar değil, referans değerler önerilmiştir. WHO' nun " Laboratuvar El Kitabı' nda yer alan çok merkezli çalışmalara dayanan değerlendirme yöntemlerine göre elde edilen referans değerleri; volüm 1,5 ml ve üzeri, sperm konsantrasyonu ≥ 15 milyon spermatazoa / ml., total sperm sayısı ≥ 39 milyon spermatazoa /ml, motilite ejakülasyondan sonra 60 dk içinde $\geq \% 32$ progresif motilite olarak bildirilmiştir Morfoloji (WHO): $\geq \%4$ normal, Vitalite: $\geq \%58$. WHO' nun referans değerlerine

göre normal sperm beyaz küreler < 1 milyon/ml, immünobead test için <%20 partikülle kaplı sperm, MAR testi için <%10 partikülle kaplı sperm olarak belirlenmiştir .(17, 18)

Hem erkek subfertilitesi hem de açıklanamayan subfertilite tedavisinde İÜİ ve İVF uygulamalarının maliyet-etkinlik analizinin yapıldığı prospektif randomize bir çalışmanın verileri kadın partnerin yaşının İVF’de olduğu gibi İÜİ sikluslarında da prognostik bir değişken olduğunu göstermektedir (19). Buna göre infertilite tedavisi gören 38 yaşındaki bir kadının tedavi başarısı 28 yaşındaki bir kadına göre %50 daha azdır.

Stone ve ark.’nın 9963 siklusta yaptıkları retrospektif çalışmanın sonuçları da yukarıdaki çalışmaya benzerdir; Bu çalışmada da kadın partnerin yaşı tedavi siklusunda gebelik oluşumunu belirleyen en önemli parametrelerden biri olarak belirlenmiştir (20). Bu çalışmanın sonuçlarına göre İÜİ sikluslarında gebe kalma şansı en yüksek hasta grubu kadın yaşı <26 olanlardır; <26yaş olan bir kadında siklus başı % 18. 9 olan gebelik oranı 36-40 yaş arasında % 11. 1’e ve >40 yaşında % 4. 7’e düşmektedir.

Siklus başına gebelik prognozuna etkisi olumlu olarak değerlendirilebilecek faktörler anovulasyon veya açıklanamayan infertilite mevcudiyeti iken, endometriozis ve tubal faktör mevcudiyeti İÜİ sonuçlarına en

olumsuz yansıyan kadına ait infertilite faktörleri olarak görülmektedir (21, 22, 23).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre; klinik gebelik şansını arttıran bağımsız değişkenler sekonder infertilite ve açıklanamayan infertilite iken bu faktörler canlı doğum elde etmede etkili değiller. Canlı doğumu belirleyen en önemli parametreler; infertilite süresi, stimülasyon sonrası dominant folikül sayısı ve tedavi yapılan siklus sayısı olarak gösterilmiştir.(24)

2.4. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisi

Sadece bekleme tedavisi uygulandığında 2 yılın sonunda infertil çiftlerin siklus başına spontan olarak gebelik oranları sadece % 0,9 ‘dur. İnfertilitenin 3. yılı sonrasında spontan gebelik olasılığı % 40 düşer (25). Aynı hasta grubuna benzer süre zarfında gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu + İUI uygulandığında bu oran siklus başına % 17,1’ e yükselmektedir (5) . Sonuç olarak açıklanamayan infertil hastalara tedaviye bir an önce başlanmalıdır.

İnfertilite nedeni ortaya konulamadığından nedene yönelik tedavi planlanamaz ve bu hasta grubuna ampirik tedavi uygulanır. Hedef belirli zamanda karşılaşılabilecek olan gamet sayısını arttırmaktır. Tedavide basit ve maliyeti az olan yöntemden komplekse doğru sıralama izlenir. Önerilen tedavi yöntemleri;

intrauterin inseminasyon, overyan stimölasyon, overyan stimölasyona ek olarak intrauterin inseminasyon ve son olarak yardımcı üreme teknikleridir.

Intrauterin inseminasyon; açıklanamayan infertilite, hafif-orta derece erkek faktör infertilitesi, ovulatuvar dınsfonksiyon, hafif endometriozis ve servikal faktör infertilite olgularında kullanılan popöler bir yöntemdir. Açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü olan infertil çiftlerde intrauterin inseminasyon tedavide ilk tercih edilen yöntemlerden biridir. (2, 26, 27)

Ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda ilk olarak klomifen sitrat uygulandığında, yüksek doz (100 – 150 mg/gün) tedavi ile birden fazla preovulatuvar folikülün gelişmesine neden olacaktır. Sadece klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapıldığında gebelik oranı %5,2 olarak bulunmuştur. Bu oran zamanı belirlenmiş cinsel ilişki ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Klomifen sitratın zamanlı koitus ile birlikte kullanımının kontrol grubu ile kıyaslandığı az sayıdaki çalışmanın verilerinin birlikte değerlendirildiği iki meta-analizin sonuçları açıklanamayan infertil hastalarda zamanlı koitus ile birlikte ampirik olarak klomifen sitrat kullanımının gebelik başarısına istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir olumlu etki yapabildiği yönündedir (28, 5). Ovulasyon indüksiyonu için gonadotropinler kullanıldığında ise gebelik oranları siklus başına % 7,7 olarak bulunmuştur ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır.

Doğal siklusta zamanlı ilişki veya ona eř değer olabilecek intraservikal inseminasyon ile İÜİ' in kontrollü olarak karşılaştırıldığı Kirby ve ark. (29) ile Guzick ve ark.'a (30) ait 2 çalışmadan elde edilen sonuçlar açıklanamayan infertil hastalarda doğal siklusta yapılan İÜİ' in sadece ilişkiye göre gebe kalma şansını hafif arttırdığını (OR=2.7, 95% CI 1.0-4.4) göstermektedir. Bu alışmalardan Guzick ve ark. tarafından ve toplam 932 açıklanamayan infertil çift ile yapılan çok merkezli prospektif randomize kontrollü geniş çalışmanın sonuçları hem İÜİ hem de KOH'nun terapitik etkinliğinin birlikte değerlendirmesi açısından önemli veriler vermektedir (30). Bu çalışmanın sonucuna göre, açıklanamayan infertilite tanısı ile gonadotropinlerle KOH ve İÜİ yapılan bir çiftin gebe kalma şansı doğal ilişkiyi yansıtan sadece intraservikal inseminasyon yapılanlara göre 3.2 kat daha fazla bulunurken, KOH'suz İÜİ yapılanlardan da 1.7 kat daha fazla bulunmuştur.

Zeyneloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan, sadece açıklanamayan infertilitesi olan çiftleri içeren prospektif randomize çalışmaların metaanalizde; gonadotropinler ile stimüle sikluslar, zamanlanmış cinsel ilişki ve İÜİ ile karşılaştırılmış ve 980 siklusu içeren 8 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde İÜİ yapılan hastalarda gebelik hızında belirgin artış olduğu görülmüştür (31). Açıklanamayan infertilite tedavisinde in vitro fertilizasyon (İVF) ile gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ' un karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, gebelik sağlamada hMG ve İÜİ' un 4 siklusunun, bir siklus IVF sonuçları

kadar efektif olduğu sonucuna varılmıştır (32). Çeşitli çalışmalarda açıklanamayan infertilite tedavisinde KOH/ İÜİ' un optimum sayısı araştırılmıştır. Bir gözlemsel, prospektif çalışmada IVF ve ICSI öncesi 3 sıklusa kadar KOH ve İÜİ sonuçları değerlendirilmiş ve ilk 3 sıklustaki siklus fekunditesinin % 16. 4 olduğu, 4- 6. sıkluslar arasında bu oranın % 5. 6' a düştüğu gösterilmiştir (33). Bu sonuçlara göre IVF/ICSI planlamadan önce 3-4 siklus KOH + İÜİ önerilmektedir.

Açıklanamayan infertilitede yaklaşık siklus fekundabilitesi, tedavisiz % 1.3- 4.1, sadece İÜİ ile % 3.8, sadece klomifen ile % 5.6, klomifen + İÜİ ile % 8.3, sadece gonadotropinler ile % 7.7, gonadotropin + İÜİ ile % 17.1, İVF ile % 20.7 olarak bulunmuştur (5).

Ovulasyon indüksiyonuna ek olarak intrauterin inseminasyon uygulandığında siklus başına gebelik oranı % 17,1' i bulmaktadır. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon ile üç siklus tedaviden sonra gebelik elde edilememesi halinde çiftler yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmelidir. Yardımcı üreme teknikleri ile tek sıklusta gebelik oranı % 20 – 21 civarında olarak en yüksektir. Fakat maliyet etkinlik göz önünde bulundurulduğunda ilk seçenek olarak yardımcı üreme teknikleri planlanmaz. KOH +İÜİ protokolünün, intrastoplazmik sperm enjeksiyonu / in vitro fertilizasyon' dan daha ucuz ve daha az zahmetli olması ilk seçenek olarak düşünülmesinde başlıca nedenlerdir.

Ovulasyon indüksiyonu planlanan hastalarda siklusun 2-4. gününde transvajinal USG yapılarak bazal folikül sayısı bakılır, 15 mm den büyük rezidü kist varlığında indüksiyon ertelenir. Başlama dozu, bayan yaşı, over rezervi, BMI ve daha önce var ise gonadotropin doz yanıtına göre karar verilir. Günümüzde genellikle düşük doz gonadotropin kullanılır, seri transvajinal USG, serum E2 ile monitorizasyon yapılır (24). En büyük folikül 17-18 mm ulaştığında hCG 10.000 IU İM veya recombinant hCG uygulanır ve 36 saat sonra İUİ yapılır (34).

İntrauterin inseminasyonda işleme ait prognostik faktörler; doğal veya stimüle siklus, ovaryan stimülasyon protokolü (CC veya gonadotropin), stimülasyon sonucu elde edilen folikül sayısı, sperm hazırlama tekniği, inseminasyon / ovulasyon zamanlaması, İUİ uygulama kateteri, inseminasyon sonrası dinlenme, inseminasyon sonrası koitus olarak sıralanabilir.

2.5. Stimüle Sikluslarda Endometrium

Konsepsiyon ürününün endometrial kavite içerisinde yerleşmesine implantasyon denilmektedir. İmplantasyonun sağlıklı gerçekleşmesi için endometriumun normal olması gerekmektedir.

Endometrium; glandüler hücreler, stromal hücreler, bağ dokusu hücreleri, lenfoid hücreler ve kas hücrelerinin siklik değişikliklerle etkilendiği potent bir yapıdır. Menstrüasyon ile birlikte endometrium implantasyon ve gebeliğe hazırlanmış hale gelir.

Kadherin epitelyal hücrelerde intersellüler birleşimin sağlanmasında çoğu organda majör role sahiptir. E – kadherin ve onun mRNA ‘sı periimplantasyon fazında endometriumda eksprese olur (35). E – kadherin, α ve β -katenin mRNA’sının proliferatif endometriumdaki düzeyi sekretuar fazla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Sonuçta endometriumun adhezif fonksiyonu ovulasyon sonrası aktive oluyor gibi gözükmemektedir ve en azından nidasyon olayının bir parçasını oluşturduğu Fujimoto ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür (36). İmplantasyon sırasında, trofoblastlar uterin luminal epitel hücre apikal yüzeylerine temas eder. Moleküler anatomik çalışmalarda, insanlardan, farelerden ve diğer eksperimental modellerden elde edilen datalarda birkaç adhezyon molekülünün bu süreçte rol alabileceği ileri sürülmüştür. Beta-1 integrinlerin implantasyonun geç fazında ve plasantasyon sırasında önemli rolü vardır (37).

Prematür luteinizasyon model olarak alındığında artifisyonel siklusların foliküler fazında progesteron alımının endometrial gelişimi bozduğu bildirilmiştir (38). IVF sikluslarında endometrial gelişim birçok farklı faktöre bağlıdır. Stimüle sikluslarda endometriumun progesterona erken ve artmış maruziyeti; erken sekretuar transformasyonu ve takiben orta luteal glandüler maturasyonun durmasını açıklayabilir (39, 40). Stimüle sikluslarda artmış östradiol düzeyi daha yoğun glandüler-stromal disenkronizasyon ile birlikte. Son oosit maturasyonunu sağlamada hCG injeksiyonu da bozulmuş luteal faz endometrial yapısı için diğer bir olasılık olarak kabul edilmiştir (41). Sonuç olarak, benzer

hormon düzeylerinde endometrial yapıda büyük farklılıklar görülmesi (42) ve kişinin serum hormon ölçümleri ile endometrial günleme arasında açık bir korelasyonun olmaması (43) stimüle sıkluslarda endometriumun birçok faktörden etkilendiğini göstermektedir.

2.6. Fertilizasyon

Fertilizasyon olayı hücre-hücre ve hücre-matriks arası ilişkiler yumağını içeren bir süreçtir; sperm zona pellüsidağa bağlanır, oosit büyük miktarda extrasellüler matriks proteinini çevresinde bulundurur.(44). Bu ilişki akrozom reaksiyonunu tetikler, böylece sperm oosit içine penetre olur. İnsan spermatozoalarının baş kısmında immunitokimyasal yöntem ile fibronektin tespit edilmiştir (45). Bu bölge fertilizasyon sırasında spermin oosit plazma membranı ile ilk ilişki kurduğu bölgedir (46).

2.7. İmplantasyon

Bugüne kadar yapılan çalışmalar insan embryosunun implantasyonunda birçok aşama olduğunu göstermiştir (47). “Appozisyon” embrionun bir kutbundan endometriuma yaklaşması olan ilk aşamadır. Ardından blastokistin zona pellusidası ayrılarak “adezyona” hazırlanır. Son olarak endometrial epitelden geçen blastokist stroma içine yerleşerek “invazyon” aşamasını

tamamlar. Tüm bu aşamalar hormonal kontrol altındaki gen aktivasyon ve inaktivasyonu basamaklarını kapsar.

Endometrium, implantasyonla ilişkili olduğu bilinen en az 3 sitokin sentezlemektedir: colonystimulating factor-1 (CSF-1), leukemia-inhibitory factor (LIF) ve interlökin-1 (IL-1) (48). CSF-1 hem endometrium hem de preimplantasyon embryoda eksprese olur. CSF-1 mutasyonu olan ratların implantasyon kaybı nedeniyle infertil oldukları bulunmuştur (49). Benzer şekilde görev yapan LIF ve IL-1 genlerinde mutasyon olan ratların da infertil olduğu bulunmuştur (50). İmplantasyonun adezyon basamağında “cell adhesion molecule (CAM) family” olarak adlandırılan ve integrin, selektin, cadherin ve immunoglobulin olmak üzere 4 alt gruptan oluşan bir gen ailesi rol almaktadır. Bu moleküller glikoprotein yapısında olup hücre-hücreye adezyonun gerçekleşmesini sağlamaktadırlar (51). İntegrinler transmembran hücre yüzey reseptörü olup kollajen, fibronektin ve lamininleri bağlarlar. Endometrial integrin ekspresyonu siklik dalgalanma gösterir ve implantasyon döneminde en yüksek seviyeye ulaşır (52). Blastokist de benzer şekilde implantasyonla uyumlu olacak düzeylerde integrin eksprese eder (53). Selektinler de glikoprotein yapısında olup P-selektin, L-selektin ve E-selektin olmak üzere 3 formda bulunurlar. Preimplantasyon embryoda yüksek miktarda L-selektin ekspresyonu tespit edilmiştir (54). Kadherinler de glikoprotein yapısındadır ve E-, P- ve N-Kadherin olmak üzere 3 formda bulunurlar. E-kadherin molekülünün Preimplantasyon gelişimde önemli olduğu bulunmuştur (55).

2.8. Pertubasyon

Uterin kavite ve tubaların mekanik olarak, sıvı verilmesi suretiyle yıkanmasıdır. Pertubasyon infertilite üzerine etkisini hem mekanik olarak hem de peritoneal sitokinlerin uzaklaştırılmasının sağlanması ile immünolojik olarak göstermektedir. Sitokinlerin uzaklaştırılması sayesinde spermilerin fagositoz ile harabiyeti engellenmektedir.

İnfertilite temel tetkiklerinden olan histerosalpingografi sonrası spontan gebelikler dökümante edilmiştir. Bu nedenle de çoğu klinikte açıklanamayan infertil hasta gruplarında histerosalpingografi sonrası bekleme süreci tanınarak spontan gebelik şansı verilmektedir. Teknik olarak pertubasyon işlemi histerosalpingografi ile aynı mantık ile etkisini göstermektedir. Biz bu çalışmamızda açıklanamayan infertil hasta grubunun gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak işlem öncesi intrauterin kaviteye pertubasyonun tedavi başarısına etkilerini göstermeyi hedefledik.

2.9. Luteal Faz Desteği

Konsepsiyon ve implantasyonu takiben, gelişen blastosist hCG sekrete etmeye başlar; hCG' nin rolü korpus luteum ve sekresyonlarının sürdürülmesini sağlamaktır. Normal bir luteal fonksiyon, gebeliğin devamı için gereklidir (56). KL' un erken gebelik döneminde çıkarılmasının tam düşük ile sonuçlandığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (57, 58). Kliniğimizde inseminasyon sonrası vajinal mikronize progesteron kullanımı ile luteal faz desteği uygulanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç Ve Gereçler

- Litotomi masası
- Müdahale spekulumu (steril)
- Klemp (steril)
- Spanç (steril)
- Batikon
- Slikon kateter (feeding kanülü- tek kullanımlık)
- 20 cc'lik enjektör
- Serum fizyolojik
- Jetokain ampül

3.2. Yöntem

Bu çalışma Ocak 2010 ve Mart 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği' ne çocuk istemi ile başvuran ve açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalar arasında randomize, prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışma Ankara 1 nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' na sunulmuş ve 25.11.2009 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma kapsamındaki süre zarfında aranan kriterlere uygun 180 hasta gönüllü olarak çalışmaya katılmıştır. Hastaların iki eşit gruba ayrılması planlanmıştır. Ancak bu hastaların 79' u pertubasyon işlemini kabul etmiştir. Geri kalan 101 hastaya ek bir işlem yapılmayarak kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışma grubundan 1 hastanın inseminasyonu iptal edildiğinden bu hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Ovulasyon indüksiyonunda overyan hiperstimülasyon tablosunun gelişmesi halinde siklus sonlandırılması planlanmıştır. Zaten hiçbir hastada indüksiyona bağlı hiperstimülasyon tablosu gelişmemiştir. Açıklanamayan infertil hastalar randomize seçilip, 180 hastaya gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılmıştır. Gruptan randomize seçilen 79 hastaya ise ovulasyon öncesi pertubasyon uygulanmış ve bu iki grubun gebelik oranları karşılaştırılmıştır.

3.2.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri:

Onsekiz yaşından büyük, en az bir yıldır evli ve düzenli korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan, çocuk istemiyle başvurmuş hastalarda:

1. İnfertil çiftten kadının yaşı 18-44 yaş arası olması
2. Düzenli menstrüel sıklıslara sahip olması.
3. Ovulasyonun midlüteal progesteron (serum progesteron ölçümü > 3 ng/dl) ölçümleri veya ultrasonografik olarak gösterilmesi
4. Histerosalpingografide tubal oklüzyonun olmaması (tubal faktörün dışlandığı hastalar)
5. Erkeğin semen analizinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre sperm konsantrasyonu ≥ 15 milyon spermatazoa / ml., total sperm sayısı ≥ 39 milyon spermatazoa/ml olması
6. Çalışmaya hem primer hem sekonder infertilitesi olan hastalar dahil edildi

3.2.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. İnfertil çiftten kadının yaşı <18 ve >44 yaş olması
2. Endokrinolojik bozukluklar göstermesi (polikistik over sendromu, tedavi edilmemiş hipotiroidi veya hipertiroidi, diabet, hiperprolaktinemi, hipogonadotropik hipogonadizm, kontrol edilemeyen adrenal yetmezlik).
3. Diğer sistemik problemlerinin olması, (tedavi sonrası gebe kalması durumunda gebeliğin devamının kadının yaşamını tehlikeye sokacağı sistemik hastalıklarının (kalp hastalıkları, regüle olmamış diabet, böbrek hastalıkları, intrakraniyel kitle varlığı vs.) olması.
4. Enfeksiyon riskini arttıracı NSAİİ veya kortikosteroid gibi ilaç kullanımı
5. PID klinik bulgularının varlığı
6. Over rezervinin bozuk olması (bazal FSH >15 IU/ml)
7. Uterin kavite patolojisi varlığı
8. Non-patent fallopian tuba varlığı
9. Daha önce hormon tedavisi alan hastalarda, bu ilaçlara karşı herhangi bir yan etki gelişmesi.
10. Erkeğin semen incelemesinde şiddetli oligoastenospermisi olan hastalar (TPMSS <5 milyon/mL).
11. Ovaryan kist varlığı
12. Tanı konmamış anormal uterin kanama

3.2.3 Ovulasyon indüksiyonu protokolü:

Ovaryen stimülasyon için follitropin α (Gonal F, rec-FSH, Serono, Türkiye), follitropin β (Puregon, rec-FSH, Organon, Türkiye) , ürener hMG (Merional, Aris , Türkiye veya Menogon, Erkim, Türkiye) ve ürofolitropin (Fostimon, Aris, Türkiye) kullanıldı. Ovulasyon indüksiyonuna bazal transvajinal USG'de 15 mm üzerinde rezidü kist tespit edilmeyen hastalarda, menstrüel siklusun 2-5. günlerinde başlandı. Başlama dozu olarak tüm hastalara 50-150 İU/gün ilaç uygulandı. Siklusun 5-6. günleri ultrasonografik olarak uyarılan folikül boyutları ölçüldü. Folikül boyutlarına göre bireysel olarak indüksiyon dozu 37,5-75 İU/gün arttırıldı veya azaltıldı. Folikül takibinde gerektiğinde kan estradiol ve LH düzeyi ölçümü yapıldı. Folikül takibinde yapılan transvajinal USG 'de bir folikülün çapı 17 mm.' yi aştığında ovulasyonu tetiklemek amacıyla 250 μ cg rekombinant hCG (Ovitrelle 250 μ cg, Serono, Türkiye) kullanıldı. İkiden fazla dominant folikül oluşması halinde inseminasyon uygulanmadı. hCG injeksiyonu sonrası 35-36. saatte intrauterin inseminasyon uygulandı. İnseminasyondan iki gün sonra başlayarak gebelik teyit edilinceye kadar mikronize vaginal progesteron 400-600 mgr/gün (Progestan, Koçak; Türkiye) ile lüteal faz desteği yapıldı. İnseminasyondan iki hafta sonra hastalardan kan β -hCG düzeyleri istendi. Sonuç negatif olan hastalarda progesteron desteği durduruldu. Gebelik tespit edilen hastalarda gebeliğin 9. haftasına kadar progesteron desteğine devam edildi.

3.2.4. Semen hazırlanması:

Çalışmada kullanılan semen örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Merkezi Androloji Laboratuvarı'nda hazırlandı. Hastanın eşinden 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası, işlem günü laboratuvarda örnek alındı. Örnek verilmesi esnasında toksik etki oluşturabilecek kayganlaştırıcı kullanılmamasına dikkat edildi ve erkek masturbasyon ile örneği verdi. Örnek yirmi dakika etüvde bekletilerek likefiye olması sağlandı. Likefiye olan örnekten 5 µL alınarak bazal sperm sayımı için mikroskopik inceleme yapıldı. Çalışmaya bazal sperm sayısı normal olan erkekler dahil edildi. Bazal sperm sayımı sonrası sperm yıkama işlemine geçildi. Sperm yıkama tekniği olarak swim-up yöntemi kullanıldı.

Progresif motiliteye sahip spermlerin medyum içerisinde yüzdürülmesi yöntemi olan swim-up işlemine, semen örneği falkon konik tüpe konularak başlandı. Üzerine 1/1 oranında medyum (Sperm Rinse Solusyonu, Vitro Life, İsveç) eklendi. Pipetleme işlemi sonrası örnek 900 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant pipet yardımıyla alındı. Tüp spora 45 derece açı ile yerleştirilip, pelet üzerine 0,25 ml medyum (Sperm Rinse Solusyonu, Vitro Life, İsveç) eklendi. Açı bozulmadan 1 saat 37°C'de inkübe edildi. Supernatan'dan bir miktar alınarak, sperm sayı ve motilitesi tekrar incelendi ve kaydedildi. Son olarak, tüpün açısı bozulmadan pipet yardımı ile toplam 0,3 - 0,5 ml olacak

şekilde tüp yüzeyinden sperm solusyonu çekilerek inseminasyon için kullanılmak üzere falcon 5 ml tüpe aktarıldı (59).

3.2.5. İnseminasyon işlemi:

Dorsal litotomi pozisyonunda hazırlanan hastaya steril muayene spekulumu takıldı. Servikal mukusun yoğun olduğu hastaların servikal osu serum fizyolojik ile ıslatılmış steril spanç ile temizlendi. Yıkanmış semen örneği insülin enjektörü içine alındı. Servikal kanaldan geçişte inseminasyon kateteri olarak, Rocket Embryon IUI kateteri (Rocket Medical, Washington, UK) kullanıldı. Bu kateter ile servikal kanal geçilemediğinde stileli Embryon IUI kateteri ve stileli Wallace (Sims, Portex Ltd, Kent, UK) embriyo transfer kateterleri kullanıldı. Kateterin uterin fundusa temas etmemesine önem verilerek yaklaşık bir dakika içerisinde yavaşca semen örneği uterin kavite içerisine boşaltıldı. İnseminasyon sonrası tüm hastaların litotomi masasında yaklaşık 15 dakika istirahat etmeleri sağlandı.

3.2.6. Pertubasyon:

Tubal yıkama veya pertubasyon, açıklanamayan infertilite tedavisinin başarısını arttıracak bir yöntem olarak araştırılmıştır. Pertubasyon işlemi

hospitalizasyon gerektirmeyen, ofis şartlarında uygulanabilir, işlem esnasında ek personele gerek olmayan, maliyeti oldukça düşük, hasta uyumu kolay, uygulaması basit ve tecrübe gerektirmeyen bir işlemdir. Pertubasyon ile hem mekanik olarak mevcut olabilecek adezyonlar açılabilen, hem de peritoneal faktörler ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Açıklanamayan infertilite tanısı alan hastaların bilinmeyen bir yüzdesinde, aslında gözle görülemeyen, mikroskopik, peritoneal irritasyona neden olarak lökosit aktivasyonu sağlayıp infertiliteye neden olabilen endometriozisli hastalar yer almaktadır. Pertubasyon ile sağlanan mekanik temizlik ile ayrıca lökosit adezyonu ve sonuçta sperm fagositozu azalmaktadır.

Çalışmamızda ovulasyon öncesi pertubasyon önerdiğimizden hCG enjeksiyonundan önce, aynı gün içerisinde pertubasyon uygulandı.

Litotomi pozisyonuna alınan hastaya müdahale spekulumu yerleştirildi ve eksternal servikal os olası enfeksiyon gelişimini engellemek için batikon ile yıkandı. Silikon kateter servikal ostana ilerletilip kavite içine sıvı enjekte edildi. Sıvı içerisinde 20 cc serum fizyolojik ve lokal anestezi etkisinden dolayı 1 cc jetokain bulunmaktaydı. Sıvının hızla verilmesi halinde ağrı oluşabileceğinden enjeksiyon birkaç saniye sürecek şekilde yavaş uygulandı. Enjeksiyon tamamlandıktan sonra spekulum çıkarılıp işleme son verildi.

3.2.7. Gebeliğin değerlendirilmesi:

İnseminasyon işleminden iki hafta sonra kan β -hCG değerine bakıldı. Kanda gebelik testi pozitif olan hastaların 2 gün sonra hCG değerindeki artış değerlendirildi. Kontrol β -hCG değeri düşen veya kanaması başlayan hastalar “biyokimyasal gebelik” olarak değerlendirildi. Pozitif β -hCG değeri olan hastalara yaklaşık 2 hafta sonra transvajinal ultrason yapılarak gebelik klinik olarak değerlendirildi. İntrauterin kavite içinde düzenli kese ve kese içinde fetal kalp atımı görülen hastalar klinik gebelik olarak değerlendirildi. Kesenin görülmesinin ardından gebeliğin kaybı gelişen hastalar ise klinik abort olarak değerlendirildi. 24 haftayı dolduran ve doğumla sonuçlanan gebelikler canlı doğum olarak kabul edildi.

3.2.8. İstatistik:

Toplanan veriler bilgisayar ortamında istatistik programına aktarıldı. (SPSS software version 15.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Değişkenler orta \pm SD olarak sunuldu ve sıklık ve yüzde olarak sınıflandırıldı. Normal dağılımlı süreğen değişkenleri karşılaştırmak için “Student’s t-test” kullanıldı. Normal dağılım dışı diğer değişkenler için ise Mann–Whitney U test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında χ^2 test kullanıldı. İki uçlu p değeri <0.05 olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Ocak 2010 ve Mart 2011 tarihleri arasında açıklanamayan infertilite tanısı ile tedavi planına alınan 180 gönüllü hasta değerlendirmeye alınmıştır. Prospektif randomize çalışmada 180 hastanın 79'una inseminasyon işlemi öncesi pertubasyon uygulanarak çalışma grubu oluşturulmuştur. Diğer hastalara ek bir işlem uygulanmamış ve kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışma grubundan bir hastaya pertubasyon uygulanmasına rağmen eşi sperm vermediğinden inseminasyon uygulanmamış ve hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

4.1. Hastaların infertilite ve obstetrik öykülerine ait bulgular:

Çalışmaya katılan 180 hastanın toplam 135' i primer infertil idi. Bunlardan 51' i çalışma grubunda, 84' ü kontrol grubunda idi. Çalışma grubundan 9 hastanın en az bir yaşayanı varken, kontrol grubundan 3 hastanın en az bir yaşayanı mevcuttu. Çalışma grubunun %35' i, kontrol grubunun %17' si sekonder infertil idi. İki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunda sekonder infertilite, kontrol grubunda primer infertilite daha yaygın idi. p: 0,003 olarak tespit edildiğinden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. TABLO 1.

TABLO 1. Hastaların infertilite türü verilerinin karşılaştırılması

İnfertilite tipi	Pertubasyon yapılmış n (%)	Pertubasyon yapılmamış n (%)	Total n (%)
Primer infertil	51 (65)	84 (83)	135 (75)
Sekonder infertil	28 (35)	17 (17)	45 (25)
Total	79	101	180

4.2. Hastaların demografik verileri:

Çalışmaya katılan 180 hastanın yaş dağılımları incelendiğinde 18-44 aralığında olduğu gözlemlendi. Çalışma grubundaki 79 hastanın yaş ortalaması $28,8 \pm 5,3$ iken , kontrol grubunun ise $28,2 \pm 4,7$ idi. İki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,401$). İnfertilite süreleri çalışma grubunda ortalama $3,6 \pm 2,3$ yıl iken kontrol grubunda $3,8 \pm 2,8$ yıl idi. istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0,684$). Her iki grup hastadan adetın 3. günü bakılan bazal FSH düzeyleri karşılaştırıldı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

TABLO 2. Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Hastaların demografik verileri	Pertubasyon		p değeri	Minimum/Maksimum
	Yapılan Ort (± SS)	Yapılmayan Ort (± SS)		
Kadın yaşı	28,8 ± 5,3	28,2 ± 4,7	0,401	18-44
İnfertilite süresi (yıl)	3,6 ± 2,3	3,8 ± 2,8	0,684	1-17
Bazal FSH düzeyi	5,9 ± 1,7	5,8 ± 1,8	0,827	0,8-15,1

4.3. Sigara ve alkol tüketimi öyküsü:

Çalışmaya katılan 180 hastanın toplam 21'i sigara kullanmaktaydı. Bunlardan 7'si (%8,9) çalışma grubunda 14'ü (%13,9) ise kontrol grubunda yer almaktaydı. İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,300). TABLO 3. Her iki grup incelendiğinde düzenli alkol tüketimi olan hasta tespit edilmedi.

TABLO 3. Sigara tüketimi verileri

	Pertubasyon yapılan n (%)	Pertubasyon yapılmayan n (%)	p değeri
Sigara kullanan	7 (8,9)	14 (13,9)	0,300

4.4. Kontrollü overyan stimülasyon için kullanılan gonadotropinlerin gruplara göre dağılımı:

Çalışmaya katılan 180 hastanın 139' u rec-FSH, 16'sı üriner hMG, 3' ü rec-FSH + üriner hMG, 22'si ise ürofollitropin kullanmıştır. Çalışma grubu ve kontrol grubunun gonadotropin dağılımları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,182). TABLO 4.

TABLO 4. Gonadotropinlerin gruplara göre dağılımı

Pertubasyon	Kullanılan ajan n (%)			
	rec – FSH	üriner hMG	rec – FSH+üriner hMG	Fostimon
Yapılan	66 (83,5)	5 (6,3)	2 (2,5)	6 (7,6)
Yapılmayan	73 (72,3)	11 (10,9)	1 (1,0)	16 (15,8)
Total	139 (77,2)	16 (8,8)	3 (1,6)	22 (12,2)

4.5. Ovulasyon indüksiyonu verilerinin gruplara göre incelenmesi:

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar açısından iki grup arasında fark olmadığı gibi aynı zamanda indüksiyon için başlama dozları ve toplam kullanılan ilaç dozları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). TABLO 5.

TABLO 5. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaç dozları

Ovulasyon indüksiyonu	Pertubasyon		p değeri	Minimum/Maksimum
	Yapılan Ort (\pm SS)	Yapılmayan Ort (\pm SS)		
Başlama dozu	84,5 \pm 32,7	83,2 \pm 27,4	0,962	75-300
Toplam doz	877,5 \pm 469	784,7 \pm 31,5	0,385	375-2997,5

Ovulasyon indüksiyonu sonucunda oluşan dominant folikül sayısı, boyutu ve endometrium kalınlığı iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Dominant folikül sayısı ve boyutları, endometrial kalınlıklar değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. ($p>0,05$). TABLO 6.

TABLO 6. Ovulasyon indüksiyonu tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi

	Pertubasyon		p değeri
	Yapılan Ort (\pm SS)	Yapılmayan Ort (\pm SS)	
Dominant folikül sayısı	1,42 \pm 0,71	1,25 \pm 0,48	0,161
Folikül boyutu (mm)	17,9 \pm 1,5	17,8 \pm 1,0	0,887
Endometrial kalınlık (mm)	10,6 \pm 1,4	11,1 \pm 2,4	0,347

4.6. Sperm sayılarının karşılaştırılması:

Çalışmaya katılan 180 hastanın eşlerinden alınan sperm örnekleri incelendiğinde total progresif motil sperm sayıları açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Çalışma grubunun total progresif motil sperm sayısı 99.706 ± 85.214 iken kontrol grubunun 86.304 ± 61.057 idi ($p=0,405$).

TABLO 7.

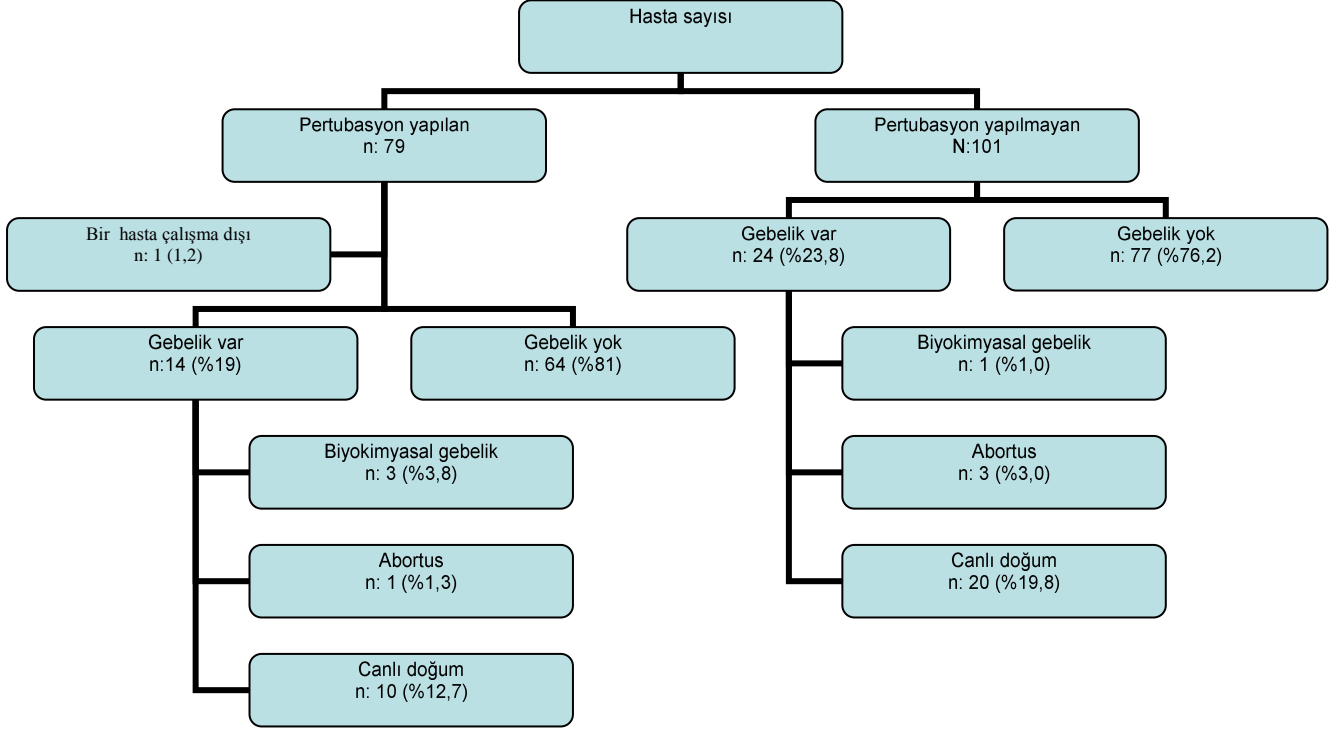
TABLO 7. Sperm sayılarının karşılaştırılması

	Pertubasyon		p değeri
	Yapılan Ort (± SS)	Yapılmayan Ort (± SS)	
Total motil sperm sayısı	99.706 ± 85.214	86.304 ± 61.057	0,405

4.7. Gebelik sonuçlarının karşılaştırılması:

Çalışmaya katılan 180 hastanın toplam 39'u gebe kalabilmiştir. Bunlardan 15'i çalışma grubundan 24'ü ise kontrol grubundandır. Çalışma grubundan 3 hastada biyokimyasal gebelik, 1 hastada abortus, 10 hastada canlı doğum gerçekleşmiştir. Kontrol grubunda ise 1 hastada biyokimyasal gebelik, 3 hastada abortus ve 20 hastada canlı doğum olmuştur. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,296). TABLO 8, 9.

TABLO 8. Gebelik sonuçları



TABLO 9. Gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

	Pertubasyon		p değeri
	Yapılan n (%)	Yapılmayan n (%)	
Gebelik yok	64 (81,0)	77 (76,2)	0,440
Biyokimyasal gebelik	3 (3,8)	1 (1,0)	0,205
Abortus	1 (1,3)	3 (3,0)	0,441
Canlı doğum	10 (12,7)	20 (19,8)	0,202
İnseminasyon yapılmayan	1 (1,2)	0 (0)	0,257

5. TARTIŞMA

İnfertilite üreme yaş grubunun % 10 – 15' ini etkilemektedir (8). İnfertil hasta grubunun yaklaşık %10' u ise açıklanamayan infertilite sınıfındadır. Açıklanamayan infertilite hasta grubunun tedavi planında ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon ilk seçenek olarak genel kabul görmektedir. KOH +İUI protokolünün 'İCSI/İVF' den daha ucuz ve daha az zahmetli olması ilk seçenek olarak düşünülmesinde başlıca nedenlerdir. Bu tedavi modelinin başarısını arttırmaya yönelik araştırmalar halen devam etmektedir.

Bu çalışmada; KOH+İUI tedavi protokolünün başarısının, intrauterin kavitenin verilen sıvı yardımıyla yıkanması işlemi olan pertubasyon işlemi ile artıp artmadığını göstermek hedeflenmiştir. Pertubasyon işlemi ile mekanik olarak minör kaviter ve tubal yapışıklıkların açılması ve aynı zamanda sperm fagositozu ile sonuçlanan inflamatuvar elemanların uzaklaştırılması temel çıkış noktası olarak alınmıştır. Hidrotubasyon veya pertubasyon işlemlerini araştıran literatürdeki çalışmalar incelendiğinde KOH için CC kullanıldığı gözlenmektedir. Wordsworth S. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada açıklanamayan infertil hasta popülasyonunda maliyet-etkinlik açısından sadece CC veya sadece İUI' ın bekleme tedavisine göre daha etkin olmadığı sonucuna varılmıştır (60). Hughes E. ve arkadaşlarının yaptığı bir Cochrane meta-analizinde, açıklanamayan infertilite grubunda klomifen sitratın tek başına plaseboya göre canlı doğum elde etmede veya İUI'lı veya İUI'sız klinik gebelik elde etmede gösterilmiş klinik etkinliğinin olmadığı sonucuna varılmıştır (61). Bir meta-analizde, Hughes ve ark. overyan

hiperstimülasyon yapılmayan İÜİ sikluslarına göre gonadotropin ile yapılmış ovaryan stimülasyonlu İÜİ sikluslarında daha yüksek gebelik oranlarının olduğunu göstermiştir (61). Matorras ve arkadaşları donör spermler ile yapılmış İÜİ sikluslarında CC ve yüksek saflaştırılmış üriner FSH karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmada; CC'ye göre (% 31), FSH ile uyarılmanın (%61) istatistiksel olarak daha yüksek gebelik oranları ile sonuçlandığını göstermişlerdir (62). Biz bu çalışmamızda ilk kez yalnızca gonadotropinlerle indüksiyon + İÜİ tedavi protokollerinde pertubasyonu değerlendirdik.

Nisan 2010'da Mohamed A. Aboulghar ve arkadaşlarının araştırmasında overyan hiperstimülasyon ve intrauterin inseminasyon tedavisi uygulanan açıklanamayan infertilite tanılı 228 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalara adetın 3. günü itibariyle 100 mg CC 5 gün süreyle ve adetın 6. günü itibariyle günlük bir ampul hMG yine 5 gün süreyle indüksiyon tedavisi uygulanmıştır. 15 hasta tedaviye yetersiz cevap vermesi veya 3 ve daha fazla folikül cevabı vermesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Transvajinal USG ile folikül takibi ve günlük üriner LH takibi yapılan hastalardan 103' üne inseminasyon işlemi öncesi hidrotubasyon yapılırken geri kalan hastalar (110 hasta) kontrol grubuna alınmıştır. Hidrotubasyon için 50 ml saline transservikal olarak uygulanmıştır. Tedavi sonrası devam eden gebelik oranları karşılaştırıldığında; hidrotubasyon yapılan grupta 13 hasta (% 12,6) iken kontrol grubunda 9 hasta (% 8,2) olarak bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Sonuç olarak

inseminasyon öncesi hidrotubasyon işleminin gebelik oranlarını arttırıcı etkisi saptanmamıştır (63).

Aboulghar ve arkadaşlarının çalışmasında toplamda 213 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan 103' ne hidrotubasyon uygulanmıştır. Bizim çalışmamızla kıyaslandığında daha geniş bir hasta grubuyla çalışılmıştır. Hastalara uygulanan tedavide ovulasyon indüksiyonu için CC + üriner hMG kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda yalnızca gonadotropin kullanılarak ovulasyon indüksiyonu uygulanmıştır. Her iki çalışmada da ovulasyon indüksiyonuna ek olarak intrauterin inseminasyon da yapılmıştır. Bu tedavi rejimi ile fekundabilite % 17 civarında beklenmektedir (5). Adı geçen çalışmada devam eden gebelik çalışma grubunda % 12,6 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise çalışma grubunda fekundabilite % 17,8 ve devam eden gebelik % 12,7 olarak tespit edilmiş ve Aboulghar ve arkadaşlarının araştırması ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda kontrol grubunda fekundabilite % 23,8 ve devam eden gebelik % 19,8 olarak bulunmuştur. Çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak kontrol grubu sonuçlarının görece olarak yüksek olması pertubasyon aleyhine bir sonuçtur.

Yapca' nın "Açıklanamayan infertilite tedavisinde hidrotubasyonun etkinliğinin araştırılması" başlıklı tezinde, Mayıs 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, açıklanamayan infertilite nedeniyle tedavi önerilen 80 hasta

ve 144 siklus çalışmaya alınmıştır. Adetin 3. günü itibariyle 100 mg/ gün CC ile 5 gün süreyle ovulasyon indüksiyonu yapılmıştır. Transvajinal USG ile folikül takibi yapılan hastalardan çalışma grubuna dominant folikül boyutu 18 mm ve üzerinde olduğunda hidrotubasyon uygulanmış, kontrol grubuna ise ek bir işlem yapılmamıştır. Hidrotubasyon için transservikal ilerletilen pediatrik foley kateter kullanılmış ve kavite içi 20 ml serum fizyolojik ile yıkanmıştır. Her iki gruba da TVUSG ile dominant folikül görüldükten sonraki bir hafta süreyle gūnaşırı düzenli cinsel ilişki önerilmiştir. Çalışma grubunda toplam 70 siklusta 11 gebelik (%15,7), 9 klinik gebelik (%12,86) ve kontrol grubunda toplam 74 siklusta 4 gebelik, (%5,4), 2 klinik gebelik(%2,7) elde edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p:0,0219). Hasta bazında değerlendirildiğinde çalışma grubunda 40 hastadan 2 siklus tedavi sonrasında toplam 11 gebelik (%27,5), 9 klinik gebelik (%22,5), kontrol grubunda ise 40 hastadan 2 siklus sonunda toplam 4 gebelik (%10), 2 klinik gebelik (%5) elde edilmiştir. Hasta bazında iki grup karşılaştırıldığında yine anlamlı fark bulunmuştur (p:0,0231). Sonuç olarak tubal lavajın açıklanamayan infertil hasta grubunda tedavi başarısını artırıcı etkisi gösterilmiştir (64).

Bizim çalışmamızda ovulasyon indüksiyonu için gonadotropinler kullanılırken, Yapça' nın araştırmasında CC ile indüksiyon yapılmıştır. Ayrıca indüksiyona ek olarak intrauterin inseminasyon uygulanmamıştır. Açıklanamayan infertilitede yaklaşık siklus fekundabilitesi, sadece klomifen ile % 5.6, gonadotropin + İUİ ile % 17.1 olarak beklenir (5). Yani Yapça' nın

araştırmasındaki kontrol grubunun fekundabilite sonuçları beklenene yakın olarak gelmiştir (%5,4). Çalışma grubunun fekundabilite oranı ise %15,7 olarak bulunmuştur. Siklus bazında ve hasta bazında değerlendirildiğinde her iki durumda da anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. Benzer bir çalışma olmasına karşın bizim çalışmamızda pertubasyonun fekundabiliteye olumlu etkisi gözlenmemiştir. Yapça' nın çalışmasında toplam 80 hasta kullanılırken bizim çalışmamızda 180 hasta değerlendirilmiştir. Biz hastaları tek siklus incelerken diğer çalışmada 64 hastaya 2 siklus tedavi uygulanmıştır. Sonuç olarak daha geniş hasta sayıları ile yapılmış yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Ocak 1991' de Çin' de Lei ZW ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı bir araştırmada, öncesinde tubal blokaj yapılmış 50 hastaya histeroskopi eşliğinde fallop tüpüne plastik kanül ilerletilerek hidrotubasyon yapılmıştır. Hidrotubasyon için 20 ml distile su içinde hidrokortizon (20 mg), gentamisin (160,000 IU) ve prokain (80 mg) kullanılmıştır. Tekrarlayan üç işlem sonrası 20 hastada (%40) unilateral veya bilateral tubal patens sağlanmıştır. 1- 18 aylık takipte 7 hastada gebelik elde edilmiştir. Tubal blokajda histeroskopik hidrotubasyonun alternatif bir tedavi modeli olabileceği sonucuna varılmıştır (65).

Tubal bloğun mevcut olduğu hastalarda bile hidrotubasyonun tubal patensi sağlamış olması, mekanik ve lokal etkisi ile açıklanamayan infertilite tedavi başarısını arttıracığı yönünde düşündürmüştür. Fakat Lei ZW ve arkadaşlarının uygulamasında hidrotubasyon için kullanılan sıvının içerisinde hidrokortizon,

gentamisin ve prokain bulunmaktadır. Hidrokortizonun antiinflamatuvar ve vazokonstrüktif etkisi, Gentamisinin antibakteriel etkisi ve Prokainin lokal anestezi etkisi nedeniyle kullanılmasının sonucu olarak intrauterin kavite içinde sperm fagositozuna neden olan peritoneal faktörler uzaklaştırılmış olmaktadır. Hidrotubasyona ek olarak medikal ajanlar kullanılmış olması bu çalışmada fekundabilite oranlarının beklenenden yüksek olmasını açıklamaktadır.

Şubat 2008’ de Edelstam ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çalışmada, açıklanamayan infertilite nedeniyle tedavi planlanan hastalara ovulasyon öncesi pertubasyon işlemi uygulamanın gebelik oranları üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Totalde 130 siklus çalışılmıştır. Siklusun 5. gününden itibaren 5 gün süreyle günlük 50 mg CC ile ovulasyon indüksiyonu yapılmıştır. Stick ile bakılan üriner LH takibinde LH piki ile ovulasyon teyit edilmiştir. Hafta sonuna çakışan hastalarda TVUSG ile monitörize edildiklerinde 1-2 adet dominant folikül (18 mm’ den büyük) görüldüğünde 5000 IU HCG enjeksiyonu ile ovulasyon sağlanmıştır. Doğal LH piki kullanımı ile HCG enjeksiyonu ile ovulasyon sağlanması arasında gebelik oranları üzerinde farklılık gözlenmemiştir. 16 mm ve üzerinde ikiden fazla folikül tespit edilen hastalar ve aktif vajinal enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların eşlerinin inseminasyon için hazırlanma sonrası sperm sayıları benzer olarak alınmıştır. Ovulasyon öncesinde randomize seçilen 67 siklusta pertubasyon işlemi uygulanmıştır. Pertubasyon için serum fizyolojik

içinde 1.73 mM lignokain hidroklorid solüsyonu kullanılmıştır. Servikal kanaldan ilerletilen bir kateter yardımıyla kavite içi yıkanmıştır (66).

Ek olarak pertubasyon yapılan çalışma grubunda klinik gebelik % 14,9 iken kontrol grubunda % 3,2 bulunmuştur. Çalışma grubundan bir hasta gebeliğinin 21. haftasında gebelik kaybı yaşamıştır. Buna göre çalışma grubunun eve sağlıklı bebek götürme oranı % 14 iken kontrol grubunun % 3 olmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. CC ile ovulasyon indüksiyonu ve inseminasyona ek olarak pertubasyon yapılması, açıklanamayan infertilite tedavisinde ilk basamak olarak kullanılabilir sonucuna varılmıştır (66).

Edelstam ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada ovulasyon indüksiyonu için CC kullanılmıştır. CC + İÜİ için beklenen fekundabilite % 8,3 iken gonadotropin + İÜİ için yaklaşık % 17,1' dir (5). Çalışmanın kontrol grubunun klinik gebelik oranı % 3,2 olarak beklenenin altında bulunmuştur. Totalde 130 siklus çalışılmıştır, bizim çalışmamızdan daha dar kapsamlı bir çalışmadır. Benzer özellikte çalışmalar olmasına rağmen bizim çalışmamızla farklı sonuçların çıkması, daha geniş çalışma grupları ile yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Prospektif, randomize olan çalışmamızda kontrol ve çalışma grupları açık teknikle seçilmiştir. Çalışmamızda yalnızca açıklanamayan infertil hasta grubu çalışmaya dahil edilerek diğer değişkenler yönünden homojen bir hasta

popülasyonu oluşturulmaya çalışılmıştır. İki grubun demografik özellikleri araştırma sonunda karşılaştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede hastaların yaşları, infertilite süreleri, bazal FSH düzeyleri, sigara ve alkol kullanımları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın zayıf yönlerine bakacak olursak; hasta seçiminde açık randomize teknik kullanılmasının yanı sıra, infertilite öyküleri karşılaştırıldığında çalışma grubunda sekonder infertil hastalar yaygınken, kontrol grubunda primer infertil hasta sayısının daha fazla olması yer almaktadır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre; klinik gebelik şansını arttıran bağımsız değişkenler sekonder infertilite ve açıklanamayan infertilite iken bu faktörler canlı doğum elde etmede etkili değildirlir(24).

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ajanlar, indüksiyon başlama dozları, tedavi süresince kullanılan ilaç toplam dozu karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ovulasyon indüksiyonu tedavisi ile oluşan dominant folikül sayısı, dominant folikül boyutu karşılaştırıldığında yine iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. İndüksiyon tedavisi sonrası hCG enjeksiyon günü ölçülen endometrial kalınlıkların ortalaması değerlendirildiğinde kontrol grubunda endometriumun daha kalın olduğu tespit edilmiştir (11,1 mm kontrol grubu, 10,6 mm çalışma grubu). Endometrial kalınlık açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.. Kovacs ve ark. en az 10 mm artmış endometrium kalınlığı daha yüksek gebelik oranı ile ilişkili olduğunu

bildirmişlerdir (67). Tsai ve ark. endometriumu trilaminar görünümüne sahip kadınlarda İÜİ ile gebelik oranlarının daha fazla olduğu sonucuna varmıştır (68). Ancak bazı çalışmalarda endometrial kalınlık ile gebelik oranları arasındaki bu ilişki gösterilememiştir (69, 70, 71, 72). Yapılan bir çalışmaya göre ise yardımcı üreme teknikleriyle gebelik oranlarının, endometrial kalınlık 7 ile 14 mm arasında iken daha yüksek olduğu gösterilmiştir (73). Çalışmamızda her iki grubun da endometrial kalınlıkları 7-14 mm aralığında ölçülmüştür.

İnseminasyon için hazırlanan spermier değerlendirildiğinde total progresif motil sperm sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Her iki grupta da hasta eşlerinin sperm sayısı yeterlidir ve erkek faktör infertil hasta çalışmamızda yer almamaktadır.

Gebelik sonuçlarına bakıldığında çalışma grubunun %81'i gebelik elde edemezken, kontrol grubunda bu oran %76,2 olarak hesap edilmiştir. Biyokimyasal ve klinik gebelikler toplamına bakıldığında çalışma grubunun %17,8' lik gebelik oranı mevcutken kontrol grubunun %23,8 olarak hesap edilmiştir. Tedavinin asıl amacı olan eve canlı bebek götürme oranlarına bakıldığında ise çalışma grubunun %12,7 iken kontrol grubunun %19,8' dur. Sonuçlarda belirgin oransal fark olması ile birlikte istatistiksel olarak iki grup karşılaştırıldığında ($p=0,202$) anlamlı fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak iki grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte pertubasyon işleminin yapılmamasının gebelik sonuçlarının lehine olduğu izlenimine varılmıştır.

Gebelik oranları açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. Bilinen gebeliklerin yaklaşık %15-20'si spontan abortus ile sonuçlanır. Erken subklinik gebelik kayıplarını saptamak için seri HCG ölçümleri yapıldığında bu oran %30'a çıkar (74, 75). Çalışmamıza baktığımızda bütün gebelikler (biyokimyasal gebelik + abortus) değerlendirildiğinde toplamda %21' lik gebelik kaybı olmuştur. Bu oranlar çalışma grubunda %28, kontrol grubunda ise %16' dır. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Bu sonuçlara göre oluşan gebelik kaybı hızı, doğal sikluslarda gelişen gebelik kaybı hızından fazla değildir. Gebelik kaybı hızları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Yaptığımız bu prospektif randomize çalışma, açıklanamayan infertil hasta gruplarında yaygın kullanılan KOH + İÜİ tedavi protokolüne ek olarak pertubasyonun gebelik sonuçlarına olan etkisini inceleyen iyi tasarlanmış az sayıda çalışma olması açısından önemlidir. Çalışmamızda yalnızca gonadotropinlerin kullanımı ile ovulasyon indüksiyonu yapılmış olması diğer çalışmalardan ayrılan en önemli özelliğidir. Sonuç olarak açıklanamayan infertil hasta gruplarında KOH + İÜİ protokollerine pertubasyonun eklenmesi gebelik sonuçları üzerine etkili gözükmemektedir.

6. SONUÇLAR

Bu prospektif randomize çalışmada açıklanamayan infertil hasta gruplarında KOH + İÜİ tedavi protokolüne ek olarak pertubasyon işleminin gebelik sonuçlarına olan etkisini göstermek hedeflenmiştir. Çalışmaya toplamda 180 hasta dahil olmuş, 79 hastaya pertubasyon uygulanırken, 101 hasta kontrol grubunda yer almıştır. Çalışma grubundaki hastalardan birine ovulasyon indüksiyonu tedavisi verilmiş, hCG enjeksiyonu öncesi pertubasyon uygulanmış, fakat inseminasyon yapılmadığından hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Ek olarak pertubasyon uygulanan grup ile uygulanmayan grup karşılaştırıldığında şu sonuçlara varılmıştır.

1. Her iki grup karşılaştırıldığında demografik özellikleri açısından; hasta yaşları, infertilite süreleri, sigara - alkol kullanımları ve bazal FSH düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
2. İki grup karşılaştırıldığında çalışma grubunda sekonder infertilitenin, kontrol grubunda ise primer infertilitenin daha yaygın olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).
3. Her iki grup da ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropin ajanları karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır. İndüksiyon için kullanılan ilaç başlangıç dozları, toplam uygulanan dozlar yine benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

4. Ovulasyon indüksiyonu sonrası oluşan dominant folikül sayıları ve folikül büyüklükleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,161$, $p=0,887$)
5. Ovulasyon indüksiyonu sonrası inseminasyon öncesi TVUSG ile bakılan endometrial kalınlıklar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).
6. İnseminasyon için hazırlanma sonrası değerlendirilen sperm sonuçları karşılaştırıldığında iki grubun total progresif motil sperm sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,405$)
7. Her iki grup arasında gebelik kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
8. Tüm gebelikler; biyokimyasal gebelik, abortus, canlı doğum sonuçları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde homojen bir hasta grubu içinde yapılan bu çalışma sonucunda KOH + İÜİ tedavi protokolüne ek olarak pertubasyon işlemi uygulamanın gebelik sonuçlarına etkisinin olmadığı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Stephen EH, Chandra A, Use of infertility services in the United States: 1995, *Fam Plann Perspect* 32: 132, 2000.
2. Grosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod.* 2000 Mar;15(3):723-32.
3. Randall JM, Templeton A, The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility, *Hum Reprod* 6: 659, 1991.
4. American Society for Reproductive Medicine, Optimal evaluation of the infertile female. A practice committee report, Birmingham, AL, 2000.
5. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility, *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):207-13.
6. Hunault CC, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Collins JA, Evers JL, te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod* 2004;19:2019–2026.
7. Leon Speroff and Marc A. Fritz. Female infertility. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition, LWW, 2005: 1013-1068
8. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril.* 1991 Aug;56(2):192-3. No abstract available.

9. Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I. Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Hum Reprod.* 1998 Jan;13(1):99-103.
10. Tyler JP, Crockett NG, Driscoll GL. Studies of human seminal parameters with frequent ejaculation. I. Clinical characteristics, *Clin Reprod Fertil.* 1982; 1:273-285
11. Pellestor F, Girardet A, Andreo B. Effect of long abstinence periods on human sperm quality. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1994; 39:278-281
12. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL. Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men, *New Engl J Med.* 2001; 345: 1388-1393
13. Patrick J. Rowe, Frank H. Comhaire, Timothy B. Hargreave, Ahmed M. A Mahmoud. World Health Organization for the standardized Investigation, Diagnosis and Management of infertile Male, (2000) Cambridge University Press, Cambridge, UK.
14. Cooper TG, Neuwinger J, Bahrs S, Nieschlag E. Internal quality control of semen analysis. *Fertil Steril.* 1992 Jul;58(1):172-8.
15. Dunphy BC, Kay R, Barratt CL, Cooke ID. Quality control during the conventional analysis of semen, an essential exercise. *J Androl.* 1989 Sep-Oct;10(5):378-85.
16. Neuwinger J, Behre HM, Nieschlag E. External quality control in the andrology laboratory: an experimental multicenter trial. *Fertil Steril.* 1990 Aug;54(2):308-14.

17..World Health Organization.(1999) WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-servical mucus interaction. Cambridge University Press. Fourth Edition.

18.. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010; 16:231.

19. Goverde AJ , McDonnell J, Vermeiden JPW, Schats R, Rutten FFH, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and costeffectiveness analysis Lancet 2000; 355:13-18

20. Deaton JL, Clark RR, Pittaway DE, Herbst P, Bauguess P. Clomiphene citrate ovulation induction in combination with a timed intrauterine insemination: the value of urinary luteinizing hormone versus human chorionic gonadotropin timing.Fertil Steril 1997; 65:43-47

21. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. Am J Obstet Gynecol. 1999; 180:1522-1530

22..Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex. S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001; 80:74-81

23.Montanaro GM, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard CJ. Stepwise regression analysis to study male and female factors

impacting on pregnancy rate in intrauterine insemination programme. *Andrologia* 2001; 33:135-141

24. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Korucuoglu U, Karabacak O. Factors affecting livebirth rate in intrauterine insemination cycles with recombinant gonadotropin stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2008;17:199-206

25. Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):151-9. Review

26. Grosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B. Recommendation of the ESHRE workshop on "Unexplained Infertility". Anacapri, August 28-9, 1992. *Hum Reprod*. 1993; 8:977-980.

27. ESHRE Capri Workshop Group Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum. Reprod*. 1996; 11:1775-1807

28. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1865-1872

29. Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM, Warnes GM, Matthews CD. A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *Fertil Steril*. 1991; 56:102-107

30. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999; 340:177-183

31. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a metaanalysis. *FertilSteril*.1998Mar;69(3):486-91.
32. Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Poulson AM Jr, Carrell DT, Urry RL. Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and metaanalysis. *Fertil Steril*. 1994 Sep;62(3):535-44.
33. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarianhyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):88-91.
34. Yao M, Schust, DJ. Infertility (Chapter 27). In: Berek J, (ed) *Novak's Gynecology*. 13th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins pres. 2002; pp.973-1067
35. Dawood MY, Lau M, Khan-Dawood FS. E-cadherin and its messenger ribonucleic acid in periimplantation phase human endometrium in normal and clomiphene-treated cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:996-1001.
36. Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, Tamaya T. Alteration of E-cadherin, alpha- and beta-catenin mRNA expression in human uterine endometrium during the menstrua
37. Hu Aplin JD. Adhesion molecules implantation. *Rev Reprod* 1997;2:84-93.

38. Ezra Y, Simon A, Sherman Y, Benshushan A, Younis JS, Laufer N. The effect of progesterone administration in the follicular phase of an artificial cycle on endometrial morphology: a model of premature luteinization. *Fertil Steril*. 1994 Jul;62(1):108-12.
39. Fanchin R, de Ziegler D, Castracane VD, Taieb J, Olivennes F, Frydman R. Physiopathology of premature progesterone elevation. *Fertil Steril*. 1995 Oct;64(4):796-801.
40. Basir GS, O WS, Ng EH, Ho PC. Morphometric analysis of peri-implantation endometrium in patients having excessively high oestradiol concentrations after ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2001 Mar;16(3):435-40.
41. Han SW, Lei ZM, Rao CV. Treatment of human endometrial stromal cells with chorionic gonadotropin promotes their morphological and functional differentiation into decidua. *Mol Cell Endocrinol*. 1999 Jan 25;147(1-2):7-16.
42. Bourgain C, Smitz J, Camus M, Erard P, Devroey P, Van Steirteghem AC, Kloppel G. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotrophin-releasing hormone analogue/human menopausal gonadotrophin stimulated cycles. *Hum Reprod*. 1994 Jan;9(1):32-40.
43. Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertil Steril*. 1997 Mar;67(3):521-6.
44. De Felici M, Camaioni A, Russo MA, Siracusa. Selective binding of mouse and human spermatozoa to beads coated with extracellular matrix component. *Mol Reprod Dev* 1990;27:337-43.

45. Glander HJ, Herrmann K, Haustein UF. The equatorial fibronectin band on human spermatozoa: a diagnostic help for male fertility? *Androlog* 1987;19:456-9.
46. Yanagimachi R. Mammalian fertilization. In: Knobil E, Neil J, Ewing LL, Greenwald GS, Market CL, Pfaff DW (eds). *The physiology of reproduction*. Newyork: Raven Press, 1988.
47. Enders AC, Schlafke S, Hendrickx AG. Differentiation of the embryonic disc, amnion, and yolk sac in the rhesus monkey. *Am J Anat* 1986;177: 161–85.
48. Simon C, Gimeno MJ, Mercader A, Frances A, Velasco JG, Remohi J, Polan ML, Pellicer A. Cytokines-adhesion molecules-invasive proteinases. The missing paracrine/autocrine link in embryonic implantation? *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 405.
49. Pollard JW, Hunt JS, Wiktor-Jedrzejczak W, Stanley ER. A pregnancy defect in the osteopetrotic mouse demonstrates the requirement for CSF-1 in female fertility. *Dev Biol* 1991; 148: 273.
50. Stewart CL, Kapsar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Kontgen F, Abbondanzo SJ. Blastocyst implantation depends on maternal expression of LIF. *Nature* 1992; 76: 359.
51. Burrows TD, King A, Loke YW. Trophoblast migration during human placental implantation. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 307.
52. Lessey BA, Castelbaum AJ, Buck CA, Lei Y, Yowell CW, Sun J. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 62: 497.

53. Sutherland AE, Calarco PG, Damsky CH. Developmental regulation of integrin expression at the time of implantation in the Mouse embryo. *Development* 1993; 119: 1975.
54. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS, Yang ZQ, Kiessling LL, Rosen SD and Fisher SJ. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal–fetal interface. *Science* 2003; 299: 405–8.
55. Riethmacher D, Brinkmann V and Birchmeier C. A targeted mutation in the mouse Ecadherin gene results in defective preimplantation development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 855–9.
56. Alan S. Penzias, Luteal phase support, *Fertil Steril.* 77,318-323.
57. Csapo AI, Pulkkinen MO, Kaihola HL. The relationship between the timing of luteectomy and the incidence of complete abortions. *Am J Obstet Gynecol.* 1974 Apr 1;118(7):985-9.
58. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973 Mar 15;115(6):759-65.
59. Abay S., Açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü olan çiftlerde klomifen sitrat ve gonadotropinler ile yapılan intrauterin inseminasyon sikluslarında gebelik oranlarının karşılaştırılması, Tıpta uzmanlık tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2011

60. Wordsworth S., Buchanan J, Mollison J, Harrild K, Robertson L, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A, Bhattacharya S. Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they cost-effective? *Hum Reprod.* 2011 Feb;26(2):369-75. Epub 2010 Dec 2.

61. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12(9):1865-1872.

62. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramón O, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum Reprod* 2002;17(8):2107-2111.

63. Aboulghar M.A. , Mourad L, Al-Inany H , Aboulghar M.M, Mansour R.T, Serour G.A , Prospective randomized study for hydrotubation versus no hydrotubation before intrauterine insemination in unexplained infertility, *Reproductive BioMedicine Online* Volume 20, Issue 4 , Pages 543-546, April 2010

64.Yapça Ö.E., Açıklanamayan infertilite tedavisinde hidrotubasyonun etkinliğinin araştırılması, Tıpta uzmanlık tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2010

65. Lei ZW, Xiao L, Xie L, Li J, Chen QX, Hysteroscopic hydrotubation for treatment of tubal blockage, Int J Gynaecol Obstet. 1991 Jan;34(1):61-4.

66. Edelstam G, Sjösten A., Bjuresten K, Ek I., Wanggren K , Spira J., A new rapid and effective method for treatment of unexplained infertility, Human Reproduction Vol.23, No.4 pp. 852–856, 2008

67.Kovacs P, S.Z. Matyas, K. Boda and S.G. Kaali, The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome, Hum Reprod 18 (2003), pp. 2337–2341

68.Tsai H.D., Chang C.C., Hsieh Y.Y., Lee C.C. and Lo H.Y., Artificial insemination, role of endometrial thickness and pattern, of vascular impedance of the spiral and uterine arteries and of the dominant follicle, J Reprod Med 45 (2000), pp. 195–200

69.Rinaldi L., Lisi F., Floccari A., Lisi R., Pepe G. and Fishel S., Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection, Hum Reprod 11 (1996), pp. 1538–1541

70.Kolibianakis E.M., Zikopoulos K.A., Fatemi H.M., Osmanagaoglu K., Evenpoel J. and Van Steirteghem A. et al., Endometrial thickness can not predict

ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination, *Repro Biomed Online* 8 (2004), pp. 115–118

71. Vlaisavljevic V., Reljic M., Gavric-Lovrec V. and Kovacic B., Subendometrial contractility is not predictive for in vitro fertilization (IVF) outcome, *Ultrasound Obstet Gynecol* 17 (2001), pp. 239–244

72. Yaman C., Ebner T., Jesacher K., Sommergruber M., Radner G. and Tews G., Sonographic measurement of endometrium thickness as a predictive value for pregnancy through IVF, *Ultrasound Med* 23 (2002), pp. 256–259.

73. Okohue JE, Onuh SO, Ebeigbe P, Shaibu I, Wada I, Ikimalo JI, Okpere EE. The effect of endometrial thickness on in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome, *Afr J Reprod Health.* 2009 Mar;13(1):113-21.

74. Zinaman MJ, Cleegg DE, Brown CC, et al: Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65:503-509

75. Chard T: Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:179-189

8. ÖZET

Açıklanamayan infertil hastalarda intrauterin inseminasyon tedavisi öncesi pertubasyonun gebelik oranları üzerine etkisi

Bu prospektif randomize çalışmada açıklanamayan infertil hasta gruplarında KOH + İÜİ tedavi protokolüne ek olarak pertubasyon işleminin gebelik sonuçlarına olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplamda 180 hasta katılmış, bu hastalardan 79'una inseminasyon öncesi pertubasyon işlemi uygulanmıştır. Pertubasyon uygulanan hasta grubundan 1 hastaya takibinde inseminasyon yapılmadığından çalışma dışı bırakılmıştır.

Açıklanamayan infertil hasta grubunun demografik özellikleri çalışma ve kontrol grubunda benzerlik göstermektedir.

Çalışma ve kontrol gruplarının gebelik oranları karşılaştırıldığında; çalışma grubundan toplamda 14 hasta (%17,8) gebe kalmıştır. Bu hastalardan 3' ü (%3,8) biyokimyasal gebelikle, 1' i (%1,3) abortus ile, 10' u (%12,7) canlı doğum ile sonuçlanırken kontrol grubunda ise toplamda 24 hasta (%23,8) gebe kalmıştır. Bu hastalardan 1' i (%1) biyokimyasal gebelikle, 3' ü (%3) abortus ile ve 20' si (%19,8) canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında tüm gebelik oranları ve canlı doğum oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İki grubun toplamda gebelik kayıplarına

bakıldığında tüm gebeliklerin yaklaşık %21'i kaybedilmiştir. Bu oran doğal sikluslarda beklenen gebelik kaybını geçmemektedir. İki grubun gebelik kayıpları karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı fark gözlenmemektedir ($p>0,05$).

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde homojen bir hasta grubu içinde yapılan bu çalışma sonucunda KOH + İÜİ tedavi protokolüne ek olarak pertubasyon işlemi uygulamanın gebelik sonuçlarına etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Açıklanamayan infertilite, pertubasyon, gonadotropin

9. SUMMARY

In this prospective randomized study, patients diagnosed with unexplained infertility underwent perturbation prior a controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination protocol. The effects of perturbation on their successive pregnancy rates were evaluated. A total of 180 patients were included in the study, and amongst these perturbation of the uterine cavity was carried out in 79 patients before insemination. One patient in the perturbation group was later excluded since insemination could not be done due to reasons in follow up. There were no significant differences between the demographic characteristics of both the study and control groups. When the pregnancy rates of both groups were evaluated, 14 patients (17.8%) in the study group achieved pregnancy. Three patients (3.8%) had a biochemical pregnancy, 1 (1.3%) patient miscarried and 10 patients (12.7%) had live births. In the control group, a total of 24 pregnancies (23.8%) were achieved, amongst which one patient had a biochemical pregnancy (1%), 3 (3%) miscarried and 20 (19.8%) resulted in live births. There was no significant difference between both groups' total pregnancy rates and live birth rates ($p>0.05$). When the rate of pregnancy loss was investigated, a loss of 21% in total was discovered. There was no significant difference between the control and study groups when pregnancy loss rates were considered ($p>0.05$).

We conclude that, this study on a homogenous group of unexplained infertile patients, the addition of perturbation to a COH+IUI treatment protocol does not affect pregnancy rates.

Key words: Unexplained infertility, perturbation, gonadotrophin

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	PINARBAŞI MAHALLESİ ARDAHAN SOKAK NO:25 KEÇİÖREN /ANKARA
TELEFON	0312 356 90 31-0312 356 90 00 / 2054-1146
FAKS	0312 356 90 31
E-POSTA	keahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açıklanamayan infertil hastalarda intrauterin inseminasyon tedavisi öncesi pertubasyonun gebelik oranları üzerine etkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Nuray BOZKURT			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATORÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATORÜN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Gazi Üniv.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Gazi Üniv.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Ankara			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMANIN FAZ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
FAZ 2		<input type="checkbox"/>			
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
BE/BY		<input type="checkbox"/>			
DİĞER		<input type="checkbox"/>	Diğer ise belirtiniz:		
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	<input checked="" type="checkbox"/>	Belirtiniz: İnsanlara yapılan ilk uygulama			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Belge Adı		
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
SIGORTA	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

1

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	PINARBAŞI MAHALLESİ ARDAHAN SOKAK NO:25 KEÇİÖREN /ANKARA
TELEFON	0312 356 90 31-0312 356 90 00 / 2054-1146
FAKS	0312 356 90 31
E-POSTA	keahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Açıklanamayan infertil hastalarda intrauterin inseminasyon tedavisi öncesi pertubasyonun gebelik oranları üzerine etkisi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Nuray BOZKURT		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Gazi Üniv.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Gazi Üniv.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Ankara		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
FAZ 2		<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
BE/BY		<input type="checkbox"/>		
DİĞER		<input type="checkbox"/>		
İLACI DIŞI ARAŞTIRMA	<input checked="" type="checkbox"/>	Belirtiniz: İnsanlara yapılan ilk uygulama		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Belge Adı		
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
SIGORTA	<input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

1

