

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**UNİLATERAL TUBAL FAKTÖR ENDİKASYONU İLE
KONTROLLÜ HİPERSTİMÜLASYON VE INTRAUTERİN
İNSEMİNASYON UYGULANAN HASTALARDA İPSİLATERAL YA
DA KONTRALATERAL DOMİNANT FOLLİKÜL GELİŞİMİ İLE
GEBELİK ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.Pelin HÖBEK

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ

2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**UNİLATERAL TUBAL FAKTÖR ENDİKASYONU İLE
KONTROLLÜ HİPERSTİMÜLASYON VE INTRAUTERİN
İNSEMİNASYON UYGULANAN HASTALARDA İPSİLATERAL YA
DA KONTRALATERAL DOMİNANT FOLLİKÜL GELİŞİMİ İLE
GEBELİK ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Pelin HÖBEK

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Ahmet Yiğit ÇAKIROĞLU

KOCAELİ

2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

BEYAN

SİMGELER VE KISALTMALAR

ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLolar

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
1. İnfertil Hastanın Değerlendirilmesi	4
2. İnfertilite ve Çevresel Faktörler	5
3. İnfertilite ve Yaş	6
4. Kadın İnfertilitesi Nedenleri	8
4.1. Ovulatuvar İşlev Bozuklukları	8
4.2. Servikal Faktörler	15
4.3. Uterin Patolojiler	17
4.4. Tubal ve Peritoneal Patolojiler	18
5. Açıklanamayan İnfertilite	24
6. Erkek İnfertilitesi	28
7. İntrauterin İnseminasyon	33
8. Ovulasyon İndüksiyonu	35

3.GEREÇ VE YÖNTEM	50
4.BULGULAR	52
5.TARTIŞMA	67
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	73
7.ÖZET	74
8.ABSTRACT	76
9.KAYNAKÇA	78



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi uzun bir süreç, bu süreçte mesleğe adım attığım ilk günden uzman olduğum güne kadar elimden tutup cerrahi ve akademik bilgilerini, tecrübelerini benimle paylaşan hocam Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İzzet Yücesoy'a sonsuz teşekkürler.

Cerrahi tecrübelerini ve bilgilerini aktarmanın yanı sıra sevgisi ve güleryüzü ile her zaman yanımda olan, işini sevgiyle yapması ile örnek aldığım, çok değerli hocam Prof. Dr. Aydın ÇORAKÇI'ya, eğitim sürecime yaptığı katkılar bir yana güleryüzü, tatlı dili ile zorlu doğumhane günlerini dahi çekilir kılan sevgisini her zaman hissettiğim hocam Prof. Dr.Gülseren YÜCESOY'a, cerrahiye bakış açımı değiştiren, sakinliğini ve sabrını örnek aldığım, her zaman saygı ve sevgiyle yaklaşan değerli hocam Prof. Dr.Birol VURAL'a, her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve eksikliğini hissettiğim kıymetli hocam ve ablam Prof. Dr. Sebiha ÖZDEMİR ÖZKAN'a, tez danışmanım olan ve tezimin hazırlık sürecinde her türlü desteği gösteren, başım sıkışınca yardımına koşan, her problemimi paylaştığım hocam ve abim Doç. Dr.Yiğit ÇAKIROĞLU'na, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, dertlerimi paylaştığım hocam ve abim Doç. Dr. Emek DOĞER'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunmayı borç bilirim.

Asistanlığım süresine bir çok dost biriktirdim ve hepsi ailemden bir parça oldular. Hepinize ayrı ayrı her şey için teşekkürler arkadaşlar...

29 yıllık hayatımda annem ve babam olmanın yanı sıra her zaman arkadaş gibi olduğum, elimden tutup beni bugünlere getiren, her zaman destek olan, mutlu olma nedenlerim canım annem Bahriye HÖBEK ve canım babam Bekir HÖBEK'e sonsuz teşekkürler. Birlikte büyüdüğüm, ablası olmaktan her zaman gurur duyduğum birtanecik kardeşim Cansın HÖBEK'e her şey için teşekkür ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Pelin HÖBEK

SİMGELER VE KISALTMALAR

IUI: İntrauterin inseminasyon

YÜT: Yardımcı üreme teknikleri

ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

HSG: Histerosalpingografi

FSH: Follikül stimüle edici hormon

LH: Lüteinizan hormon

GNRH: gonadotropin salıcı hormon

IVF: İnvitro fertilizasyon

HMG: İnsan menopozal gonadotropini

HCG: İnsan koryonik gonadotropini

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

ASRM: Amerikan Society for Reproductive Medicine

AMH: Anti-Müllerian hormon

TVUSG: Transvajinal ultrasonografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PIH: Pelvik inflamatuvar hastalık

ŒEKİLLER DİZİNİ

Œekil 1: Kadın hastaların yaŒ dağılımının pasta grafiği

Œekil 2: İnfertilite nedenlerinin pasta grafiği



TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Semen analizi

Tablo 2: Kadın hastaların yaşı ve gebelikle sonuçlanma

Tablo 3: Demografik özellikler

Tablo 4: İnfertilite süresi ve gebelikle sonuçlanma

Tablo 5: Sigara kullanımı ve gebelikle sonuçlanma

Tablo 6: Vücut kitle indeksine göre gebelik sonuçları

Tablo 7: İnfertilite tipi ve gebelikle sonuçlanma

Tablo 8: Yaş ve infertilite tipleri

Tablo 9: Erkek hastaların yaşı ve gebelik başarısı

Tablo 10: İnfertilite nedenleri ve gebelikle sonuçlanma

Tablo 11: Yaş ve infertilite nedenleri

Tablo 12: HSG sonuçları

Tablo 13: Tubal patolojiler ve follikül yeri

Tablo 14: IUI denemesi ve gebelik başarısı

Tablo 15: Follikül yeri ve gebelikle sonuçlanma

Tablo 16: Gebelik Sonuçları

Tablo 17: Yaş, follikül yeri ve gebelikle sonuçlanma

Tablo 18: İnfertilite süresi, follikül yeri ve gebelikle sonuçlanma

Tablo 19: İnfertilite nedeni, follikül yeri ve gebelikle sonuçlanma

Tablo 20: İnfertilite tipi, follikül yeri ve gebelikle sonuçlanma

Tablo 21: IUI denemesi, follikül yeri ve gebelikle sonuçlanma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite çiftlerin 1 yıl süre ile korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmamasıdır. Aile ve toplum sağlığını ilgilendiren önemli sorunlardan birisidir. Bu soruna çözüm bulmak için çok sayıda araştırma yapılmış ve önemli gelişmeler elde edilmiştir. Sağlıklı çiftlerin %85-90'ında ilk 1 yıl içinde gebelik gerçekleşir. Dolayısıyla infertilite çiftlerin %10-15'ini ilgilendiren bir sorundur (1,2). Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile açıklanamayan infertilite %10-15 hastada mevcuttur (3,4). İnfertilitenin ana nedenleri ovulatuvar işlev bozuklukları (%20-40), tubal ve peritoneal patolojiler (%30-40) ve erkek faktörüdür (%30-40), servikal ve uterin patolojiler göreceli olarak nadirdir ve kalanların nedeni de büyük ölçüde açıklanamamaktadır.

Tubal ve peritoneal patolojiler infertilitenin en sık görülen nedenleri arasındadır ve hem genç hem de ileri yaştaki hastaların %30-35'inde en sık nedendir. Tubal infertilite nedenleri arasında geçirilmiş pelvik enfeksiyon, geçirilmiş tüberküloz, geçirilmiş ektopik gebelik, geçirilmiş tubal ya da abdominopelvik cerrahi, pelvik enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiş rahim içi araç kullanımı yer almaktadır. İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde mutlaka bu risk faktörleri sorgulanmalıdır. Risk faktörleri taşımayan olgularda tubal geçirgenliğin değerlendirilmesi için histerosalpingografi (HSG) ilk planda önerilirken, bu risk faktörünü taşıyan olguların ilk değerlendirilmesinde HSG sonrası laparoskopi de alternatif olarak uygulanabilir.(5)

İnfertil hastaların tedavisinde intrauterin inseminasyon (IUI) önemli bir tedavi basamağıdır. IUI diğer yardımcı üreme tekniklerine göre ucuz, kolay uygulanabilir ve daha az invazif olması nedeniyle en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kadın ve erkeğe bağlı çeşitli durumlardan kaynaklanan infertilitenin tedavisinde sıklıkla ilk tedavi olarak başvuru bir yöntemdir ve kabul edilir bir başarı oranına sahiptir. IUI, en az bir tubanın geçirgen olduğu durumlarda birçok infertil hastada tedavi amaçlı kullanılmaktadır. IUI başarısının artırılması için tedavi öncesi çiftlerin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. IUI başarısını etkileyen faktörler önceden bilinmeli ve tedavi planlamasında bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. IUI başarı oranları değişkendir ve ortalama %9 olarak kabul edilmektedir (6,7). IUI'nin genel endikasyonları servikal faktör, hafif erkek kaynaklı infertilite, minimal veya hafif

endometriyozis ve açıklanamayan infertilitedir. IUI öncesi hastalar detaylı olarak değerlendirilmelidir. Semen analizi yapılmalı ve reversible herhangi bir neden varsa tedavi edilmelidir. Kadın için temel değerlendirmenin gereği olan bazal ultrasonografi, ovaryan rezerv, ovulatuvar fonksiyonun monitorizasyonu için serum FSH ve östradiol seviyeleri, HSG ve eğer endike ise laparoskopi yapılmalıdır. Bütün bunlar sadece infertilite tipini belirlemek için değil aynı zamanda IUI kararının yerinde olup olmadığına karar verebilmek ve IUI başarı şansını azaltacak endometrial polip, over kisti gibi patolojileri saptayabilmek için gereklidir. IUI yönetiminde klomifen sitrat (CC) ya da gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu/kontrollü ovaryen hiperstimülasyon gerçekleştirilerek, hazırlanmış verici sperm uterus içerisine enjete edilerek gebelik elde edilmeye çalışılmaktadır.

Ovaryan stimülasyon çok önemlidir çünkü gerek IVF uygulamalarında gerekse IUI uygulamalarında gelişen folikül sayısı ve kalitesi, gebelik oranları ile doğrudan ilişkilidir. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan farklı farmakolojik ajanların üstün olduğu noktaları belirlemek, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi açısından önemlidir. Bu amaçla temel olarak kullanılan ovulasyon indüksiyonu ajanları; klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri, eksojen gonadotropinler, eksojen GnRH analoglarıdır. Ovulasyon indüksiyonunda amaç monofoliküler gelişim ve ovulasyonu sağlamaktır, ana komplikasyonlar folliküler gelişimin kontrolden çıkmasından kaynaklanmaktadır. Bu komplikasyonların önlenmesi için ovaryan stimülasyon yapılacak hastalar çok iyi takip edilmelidir. Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda amaç benzer olarak oral ya da enjektale preparatları kullanarak en fazla iki dominant folikülün gelişmesini sağlamak olmalıdır.

Bu çalışmanın amacı; unilateral tubal faktör endikasyonu ile IUI yapılan hastalarda ovaryan stimülasyon ile ipsilateral ve kontralateral taraflardaki dominant follikül gelişimi ile gebelik oranlarının karşılaştırılmasıdır. Bu karşılaştırma yapılırken infertilite tipi, infertilite nedeni, kadın ve erkek hastaların yaşı, infertilite süresi, tubal patolojinin nedeni, infertiliteye neden olabilecek diğer faktörlerin varlığı, ovulasyon indüksiyonunda hangi ajanın kullanıldığı göz önünde bulundurulmuş ve değerlendirmeler bu parametreler ışığında yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite en az 1 yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Standart tanısal testler ile açıklanamayan infertilite %10-15 hastada mevcuttur (3,4). En sık infertilite nedenleri; ovulatuvar bozukluklar, tubal-peritoneal patolojiler ve erkek faktörleridir, uterin patolojiler daha nadir görülmektedir. Ovulatuvar işlev bozuklukları %20-40, tubal ve peritoneal patolojiler %30-40, servikal ve immünolojik faktörler %1-2 sıklıkta kadın infertilitesinin nedenleridir. Her birinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patolojiler genç ve ileri yaştaki hastalarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (5).

Siklus fekundabilitesi bir siklusun gebelikle sonuçlanması olasılığıdır ve fekundite bir siklusun canlı doğumla sonuçlanması olasılığıdır. Doğurganlığı normal olan çiftlerde, siklus fekunditesi ortalama %20'dir ve cinsel ilişki zamanlaması dikkatli bir şekilde yapılsa bile yaklaşık %35'i geçmemektedir. Bu nedenle çiftlerin karşılaştırma yapacakları değer %100 değil %20-30 olduğunun farkına varmaları önem taşımaktadır. Genel algının aksine, infertilitenin toplam sıklığı son 30 yılda nispeten değişmeden kalmıştır. Bununla beraber, infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi bu süre içinde çarpıcı bir biçimde değişmiştir. 3 büyük gelişme en önemli etkiyi göstermiştir. Birincisi, invitro fertilizasyon ve diğer yardımcı üreme teknolojilerinin kullanılmaya başlanmasıdır. Yardımcı üreme teknikleri üreme ile ilgili süreçlerin yeni yollarla ve daha açıklayıcı şekilde araştırılmasına olanak sağlamıştır ve özellikle infertilite nedeni tubal hasar veya erkek faktörü olanlar olmak üzere infertilite tanısı almış olan pek çok çiftin prognozunu iyileştirmiştir. İkincisi, toplumun demografik özelliklerinin değişmesi, daha fazla sayıda kadının biyolojik olarak daha az üreme yeteneğine sahip oldukları ileri yaşlarda gebe kalmaya çalışması ile sonuçlanmıştır. Üçüncüsü, YÜT'deki gelişmeler ve üreme yeteneğinde yaşa bağlı azalma ile ilgili endişeler bir araya gelerek toplumun infertilite ve modern tedavilerle ilgili farkındalığının artmasına neden olmuştur. Bunun sonucu olarak da günümüzde infertil çiftler tıbbi destek almaya, değerlendirme ve tedavi aramaya daha devamlı hale gelmiştir.

1. İnfertil Hastanın Değerlendirilmesi

Başlangıçtan itibaren, infertilite değerlendirmesi eşlerden birine ya da diğerine değil, üremeye ilgili geçmişteki performanslarına bakılmaksızın çifte odaklanmalıdır. Değerlendirme için gelen çiftlerin çoğu 2 yıl veya daha fazla süredir gebe kalmaya çalışmaktadır, yani azının doğurganlığı normal olacaktır. İnfertilite süresi daha uzun olanlar genellikle daha ciddi veya çok sayıda probleme sahiptir (8). 1 yıl veya daha fazla süredir korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan bütün çiftlere değerlendirme yapılması önerilmelidir, ama 1 yıllık infertilite değerlendirme için bir ön koşul değildir. Düzensiz veya seyrek adet gören, pelvik enfeksiyon ya da endometriyozis öyküsü olan, eşinin sperm kalitesi kötü olan ya da kötü olmasından şüphe edilen kadınlarda daha erken değerlendirme yapılması kabul edilebilir ve 35 yaşın üzerindeki kadınlarda da 6 aylık başarısız girişimlerden sonra yapılması gerekmektedir (9).

İnsanlarda üreme süreci karmaşıktır, ancak değerlendirmeye yönelik en önemli ve temel öğeleri ayırabilmek önemlidir. Sperm, ovulasyon zamanında veya ovulasyona yakın zamanda servikte veya servikse yakın yerde toplanmalı, fallop tüplerine çıkmalı ve oositi dölleme kapasitesine sahip olmalıdır. Matür bir oositin ovulasyonu gerçekleşmelidir ve ideal olarak düzenli ve öngörülebilir şekilde olmalıdır. Serviks spermi yakalamalı, süzmeli, beslemeli ve fallop tüplerine salmalıdır. Uterus embriyo implantasyonu için reseptif olmalıdır ve takip eden normal büyüme ve gelişmeyi destekleyebilir olmalıdır. Fallop tüpleri ovule olan yumurtaları yakalayabilmeli ve sperm ve embriyoları etkin bir şekilde taşıyabilmelidir. İnfertilite değerlendirmesi her bir öğeyi mümkün olduğunca ayırabilmek, sağlığını kontrol etmek ve gebelik elde edilmesin engelleyebilecek herhangi bir anomalliği saptamak üzere tasarlanmıştır.

Çifte üremeye ilgili süreci anlatmak, normal siklus fekundabilitesinin yaklaşık %20 olduğu konusunda bilgilendirmek, yaş ve doğurganlık arasındaki ilişkiden söz etmek her zaman yardımcıdır. Ovulasyonu ve semen kalitesini doğrulamak için yapılan testlerin uygulanması kolay, göreceli olarak ucuz, minimal invazivdir ve üremeye ilgili sık görülen problemlerin bazılarını hızlı bir şekilde saptayabilmektedir. Azalmış over rezervi için yüksek risk taşıyan kadınlarda bir over rezervi testinin de yapılması akılcıdır, çünkü sonuçlar daha ileri bir değerlendirme ve tedavinin ne zaman ve nasıl önerilmesi gerektiğini belirlemede yardım edebilmektedir. Erkek faktörü çiftlerin %35'e varan kısmında

infertilite nedenini açıklamaktadır semen analizi bu nedenle infertil çiftin değerlendirilmesinde yapılması gereken önemli bir basamaktır. Kadındaki invaziv tanısal işlemler genellikle erkeğin değerlendirmesi tamamlanana kadar ertelenmelidir.

Her infertilite değerlendirmesi dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile başlamalıdır; bu sayede spesifik bir nedeni düşündüren belirti ve bulgular sıklıkla saptanabilmekte ve değerlendirilmenin olası sorumlu faktörleri üzerinde odaklanması sağlanmaktadır. Hastanın detaylı anamnezi alınmalı; gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar, siklus uzunluğu ve özellikleri, cinsel ilişki sıklığı ve cinsel işlev bozukluğu, infertilite süresi ve öncesi değerlendirme ve tedavilerin sonuçları, geçirilen cerrahi işlemler, endikasyonları ve sonuçları, pelvik inflamatuvar hastalık atakları ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları içeren geçirilmiş veya şu an var olan tıbbi hastalıklar, önceki anormal pap smear sonuçları ve takip eden tedavi, kullanılan ilaçlar, meslek, tütün, alkol veya diğer maddelerin kullanımı, erken menopoz veya infertilite için aile öyküsü, tiroid hastalığı, pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirsütizm veya disparoni belirtileri detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Değerlendirme aynı zamanda fizik muayeneyi de içermelidir.

Düzensiz veya seyrek adetler ovulasyonla ilgili işlev bozukluklarını göstermektedir. Servikal intraepitelyal neoplazi için tedavi öyküsü varlığı veya muayenede mukopürülan servisit ya da servikal stenoz izlenmesi, nadir servikal faktör olgularını saptamada yardımcıdır. Geçirilmiş histeroskopik veya uterin onarım cerrahisi ya da yakın zamanda başlayan menoraji, uterin kavitede bir anormallik olduğunu düşündürmektedir. Geçirilmiş komplike olmayan birinci ve ikinci trimester gebelik sonlandırmaları, sonraki doğurganlığı genellikle olumsuz yönde etkilememektedir. Dismenorenin şiddetlenmesi, yeni başlayan disparoni, fokal hassasiyet veya kul de sac nodularitesi endometriyozisi düşündürmektedir. Pelvik enfeksiyon, septik düşük, rüptüre apendiks, ektopik gebelik, abdominal miyomektomi veya adneks cerrahisi tubal veya peritoneal hastalık şüphesini uyandırmalıdır. Pap smear ile tarama, üreme çağındaki cinsel olarak aktif bütün kadınlara önerilmelidir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar için tarama yapılması, enfeksiyonu için orta ila yüksek risk taşıyan kadınlara önerilmektedir.

2. İnfertilite ve Çevresel Faktörler

İnfertil hastalar değerlendirilirken mutlaka yaşam tarzı seçimleri ve çevresel faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Obezite, vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'nin üzerinde olmasıdır ve vücut kitle indeksinin 25 kg/m^2 ve 30 kg/m^2 'nin arasında olması da fazla kilolu olarak tanımlanmaktadır. Obezite, kadınlarda menstrüel işlev bozuklukları, doğurganlığın azalması, düşükler, obstetrik ve neonatal komplikasyonlarda riskin artması ile ilişkilidir. Erkeklerde obezite anormal sperm parametreleri ile ilişkilidir ve fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (10). Madde bağımlılığı da hastalarda mutlaka sorgulanmalı ve kontrol altına alınmalıdır. Bunlardan en önemlisi sigara kullanımıdır. Sigara içmenin gebelik sonuçları üzerinde iyi bilinen olumsuz etkileri vardır ve kanıtlar sigara içen hem erkeklerde hem de kadınlarda doğurganlığın daha az olduğunu şiddetle düşündürmektedir. İnfertilite yaygınlığı daha fazladır, fekundabilite daha düşüktür ve konsepsiyona kadar geçen süre sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre daha uzundur. Eldeki kanıtlar sigara içmenin doğurganlık üzerine olan etkilerinin doza bağımlı olduğunu düşündürmektedir (11). Bu durum, infertilitenin önlenmesi için sigara içilmemesini özendirir ve içenlerin bırakmasına yardım etmek gibi aktif yaklaşımları haklı çıkarmaktadır. Madde bağımlılığının diğer şekilleri de doğurganlığı olumsuz etkilemektedir. Ağır alkol tüketimi kadınlarda doğurganlığı azaltabilmektedir. Erkeklerde ise semen kalitesinde azalma ve impotans ile ilişkili bulunmuştur. Hem erkeklerde hem de kadınlarda, az miktarda alkol tüketimi bile IVF sikluslarında daha düşük gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur (12).

3. İnfertilite ve Yaş

Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler doğurganlığın 20 ve 24 yaşlar arasında en yüksek düzeye ulaştığını, yaklaşık 30 ile 32 yaşa kadar göreceli olarak daha küçük bir azalma gösterdiğini ve bundan sonra gittikçe düştüğünü öne sürmektedir. Genel olarak doğurganlık oranları 25-29 yaş kadınlarda %4-8, 30-34 yaştakilerde %15-19, 35-39 yaş kadınlarda %26-46 ve 40-45 yaş kadınlarda %95 daha düşüktür (13). YÜT ile elde edilen başarı oranları da yaş arttıkça düşmektedir. Daha yaşlı hastalar genç yaştakilerle karşılaştırıldığında, toplanan oositler ve elde edilen embriyolar daha azdır, embriyo implantasyon oranları daha düşüktür. Yaşın YÜT başarısını etkileyen en önemli faktör olduğu gösterilmiştir.

Toplumda geç çocuk sahibi olma eğiliminin yerleşmesi ve kadın doğurganlığında yaşla ilişkili azalma, dikkatleri büyük oranda üremeye ilgili yaşlanmanın fizyolojisine odaklamıştır. Erkek fertilesi de yaşa bağlı azalma göstermektedir. Sperm yoğunluğu hariç olmak üzere, semen hacmi, sperm hareketliliği ve normal yapıdaki sperm sayısında yaşa bağlı orta düzeyde azalmalar gözlenmiştir (14). Sperm kromozom anormalliklerinin sıklığı yaşla birlikte artabilmekte ve erken embriyonik gelişimi etkileyebilmektedir. Ortalama FSH düzeyleri erkeklerde 30'lu yaşlarda artmaktadır, bu da hipotalamik-hipofizer-gonadal aksta yaşa bağlı değişikliklerin orta yaşlarda başladığını düşündürmektedir. Eldeki kanıtlar eşliğinde 45-50 yaştan önce erkek fertilesinde ölçülebilir düzeyde çok az azalma olduğu veya hiç azalma olmadığı kabul edilir. Erkek faktörü genellikle doğurganlıkta yaşa bağlı azalmaya göreceli olarak az katkıda bulunmaktadır (15).

Artan yaşla birlikte kalan ovaryan follikül sayısı azalırken, uyarılmış sikluslardaki gözlemler yaşlanan folliküllerin gonadotropinlerle stimülasyona da gittikçe daha az duyarlı hale geldiğini düşündürmektedir. Yaş arttıkça, çoklu follikül gelişimini uyarabilmek için gereken toplam gonadotropin dozu ve süresi artmaktadır. Östradiol düzeylerinin artış hızı ve ulaştığı en yüksek değer azalmaktadır; bu da seçilebilen daha küçük follikül kohortlarını yansıtmaktadır. Bununla beraber, büyüüp olgunlaşan folliküllerden salınan östradiol miktarı daha genç yaştaki kadınlarla benzerdir (16). Eksojen hCG ile indüklenen ovaryan androjen üretiminde 30 yaştan önce bir azalma gösterebilmesine rağmen, dolaşımdaki östradiol düzeyleri üreme çağı boyunca ve ötesinde normal kalmaktadır, çünkü muhtemelen yükselen FSH düzeyleri bunu telafi edebilmektedir. Adet gören daha yaşlı kadınlar, genç kadınlar kadar düzenli ve onlardan daha sık yumurtlamaktadır. Görünüşe göre, yükselen FSH düzeyleri gonadotropin uyarımına follikül duyarlılığındaki herhangi bir azalmayı oldukça etkili bir şekilde telafi etmektedir. Adet gören daha yaşlı kadınlarda ovulasyon öncesi folliküller daha erken büyümeye başlamakla beraber, normal hızda büyümekte ve normal bir boyuta ulaşmaktadır; folliküler sıvı özellikleri oldukça sağlıklı olduklarını düşündürmektedir. Peki o zaman kadınlarda doğurganlık neden yaşla azalmaktadır? Eldeki kanıtlar kadın doğurganlığındaki yaşla ilişkili azalmanın ve düşük riskindeki yaşla ilişkili artışın her ikisini de, yaşlanan ve küçülen follikül havuzundaki genetik olarak anormal oositlerin oranındaki artışa bağlanabileceğini göstermektedir.

4. Kadın İnfertilitesi Nedenleri

4.1. Ovulatuvar İşlev Bozuklukları

4.1.1. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Günümüzde azalmış over rezervinin genel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur. Artan yaşla oosit sayısı ve kalitesi azalmasına rağmen aynı yaş kadınlar arasında doğurganlık anlamlı olarak değişkenlik göstermektedir; bu durum göz önünde bulundurularak, doğurganlığı öngörmek veya infertil kadınlarda başarılı tedavi olasılığı ile ilgili prognostik bilgi sağlamak için birkaç yöntem tanımlanmıştır.

Bütün tarama testleri gibi over rezerv testleri de bir hastalık için risk altındaki bireyleri saptamayı amaçlamaktadır ki bu durumda söz konusu olan azalmış over rezervinin saptanmasıdır. Bu testlerin azalmış over rezervi tanısını koyamayacağını ve kesinleştiremeyeceğini vurgulamak önem taşımaktadır; bunlar sadece gonadotropinlere stimülasyona zayıf yanıt göstermesi daha olası olan ve tedavi ile gebelik elde edilme olasılığı daha düşük olan kadınları saptamaktadır. Eğer over rezerv testi yapmanın amacı azalmış over rezervi olan kadınları doğru bir şekilde saptamaksa, en çok azalmış over rezervi için yüksek risk taşıyan kadınlarda yararlı olacaktır. Güncel olarak kullanılan over rezervi testlerinin hiçbiri, kötü prognozu olan kadınların saptanmasında çok düşük duyarlılığa neden olan aşırı derecede anormal eşik değerler uygulanmadığı sürece, IVF sikluslarında gebeliği kesin olarak öngören araçlardan değildir (17). Over rezerv testleri, ovaryan follikül havuzunun büyüklüğünün ve kalitesinin biyokimyasal ve ultrasonografik ölçümlerini içermektedir. Biyokimyasal testler FSH, östradiol, inhibin B, ve AMH gibi hem bazal ölçümleri hem de klomifen sitrat testi gibi provokatif testleri içermektedir. Over rezervinin ultrasonografik ölçümleri antral follikül sayısı ve over hacmini içermektedir.

4.1.1.1. Bazal FSH ve Östradiol Düzeyleri

Yükselen FSH düzeyleri kadınlarda üremeyle ilgili yaşlanmanın en erken göstergelerinden biri olduğu için, serum FSH düzeylerinin yararlı bir over rezervi testi olarak kullanılabileceğinin düşünülmesi mantıklı idi. Bazal FSH düzeyi en basit ve hala en sık kullanılan over rezervi ölçümüdür. Serum FSH düzeyleri siklus sırasında belirgin olarak değişkenlik gösterdiği için, serum FSH düzeylerine bakmak için en iyi zaman erken

folliküler fazdır (siklusun 2-4. Günleri). Çok sayıda çalışma, siklusun 3. Günündeki FSH düzeyi veya FSH/ LH oranları ile IVF sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmış ve hepsi, bu ölçümlerle eksojen gonadotropinlerle stimülasyona over yanıtının ve daha az oranda da başarı olasılığının iyi korele olduğunu göstermiştir. 3. Gün FSH düzeyi arttıkça, en yüksek östradiol düzeyleri, toplanan oosit sayıları ve gebelik, canlı doğum olasılığı giderek düşmektedir (18). Güncel testlerle 10 IU/l'den daha yüksek FSH düzeyleri (10-29 IU/l) stimülasyona kötü yanıtı ön görmede yüksek özgüllüğe sahiptir (%80-100. 2008 yılında yapılmış bir çalışmada, 18 IU/l'nin üzerinde bir FSH değeri, canlı doğum elde edilememesi için %100 özgül bulunmuştur (17). Yüksek değerler elde edilmesi kötü prognozla ilişkilidir, ancak tek bir yüksek FSH değeri (>10 IU/l) stimülasyona kötü yanıtı veya gebelik elde edilememesini öngörmede yüksek özgüllüğe sahip değildir. Bazal serum östradiol düzeylerinin tek başına over rezervi testi olarak değeri düşüktür, ancak bazal FSH düzeylerinin yorumlanmasında ek bilgi sağlayabilmektedir (19). Serum östradiolünde erken bir yükselme ilerlemiş follikül gelişimini ve dominant follikülün erken seçilmesini yansıtmaktadır ve FSH düzeylerini baskılayacak, dolayısıyla da azalmış over rezervini gösteren ve normalde açık olarak yüksek bir FSH düzeyini olasılıkla gizleyecektir. FSH ve östradiolün her ikisi de yükselmişse, stimülasyona over yanıtı olasılıkla çok zayıf olacaktır.

4.1.1.2. Klomifen Sitrata ile Uyarılma Testi

Klomifen sitrat ile uyarılma testi over rezervi için daha duyalı provakatif bir testtir. Siklusun endokrin dinamiklerini hem bazal hem de uyarılmış durumlarda, klomifen sitrat ile tedaviden (100 mg/gün, siklusun 5-9. günlerinde) önce (siklusun 3. gününde FSH ve östradiol) ve sonra (siklusun 10. gününde FSH) araştırmaktadır (20). Yaşlanan kadınlardaki daha küçük follikül kohortları daha az inhibin B ve östradiol üretmekte; bu da klomifenin uyardığı hipofizer FSH salınımı üzerindeki negatif geribesleme inhibisyonunun daha az olması ile sonuçlanmakta ve FSH düzeylerinde abartılı bir yükselmeye neden olmaktadır. Sonuç olarak, bariz şekilde yükselmiş siklusun 10. Günü FSH düzeyleri tek başına bazal FSH ve östradiol düzeyleri ile değerlendirildiğinde gözden kaçabilecek azalmış over rezervi olan kadınları saptayabilmektedir (21). Klomifen sitrat ile uyarılma testi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda FSH, östradiol düzeyleri ile değerlendirildiğinde gözden kaçabilecek azalmış over rezervi olan kadınları saptayabilmektedir. Çalışmalarda FSH, östradiol ve inhibin B'nin uyarılmış düzeyleri,

testin değerini kısıtlayacak şekilde büyük değişkenlik göstermiştir (22,23). Genel olarak, uyarılmış FSH düzeyleri bazal FSH değerine göre daha yüksek duyarlılığa, ancak daha düşük özgülüğe sahiptir.

4.1.1.3. Serum İnhibin B Düzeyi

Over rezervinin diğer bir biyokimyasal belirteçlerinden olan inhibin B, birincil olarak folliküler faz sırasında küçük antral folliküllerin granüloza hücrelerinden salınmaktadır ve bu nedenle over rezervi testi olarak bir değerinin olması beklenebilmektedir . Bununla beraber, serum inhibin B düzeyleri eksojen GnRH veya FSH uyarımına yanıt olarak yükselmekte ve menstrüel sikluslar arasında ve menstrüel siklus sırasında büyük değişkenlik göstermektedir (24). İnhibin B düzeyleri eksojen gonadotropinlerle stimülasyona kötü yanıt veren kadınlarda normal yanıt verenlere göre genellikle daha düşük olmasına rağmen, çok düşük değerlerin bile (40-45 pg/ml) kötü yanıtı ön görmede özgülüğü sadece %64-90 ve duyarlılığı %40-80'dir (25). İnhibin B genellikle over rezervinin güvenilir bir ölçümü olarak kabul edilmemektedir.

4.1.1.4. Serum AMH Düzeyi

AMH diğer bir biyokimyasal belirteçtir ve azalmış over rezervi için umut verici bir tarama testidir. Düşük eşik değerlerin özgülüğü ovaryan stimülasyona kötü yanıtı öngörmede iyidir, ancak gebeliği öngörmede iyi değildir. AMH primordiyal folliküller gelişmeye başladığında ve 2-6 mm çapa ulaşıp gelişmeleri bittiğinde, preantral ve küçük antral folliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilmektedir. Birincil olarak follikül gelişiminin otokrin ve parakrin düzenleyicisi olarak işlev görmesine rağmen, AMH serumda ölçülebilir miktarlarda bulunmaktadır. Küçük antral folliküllerin sayısı kalan follikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkilidir ve AMH düzeyleri ilerleyici şekilde düşerek, menopoza yakın saptanamaz hale gelmektedir. AMH preantral ve küçük antral folliküllerden köken aldığı için, düzeyleri gonadotropinlerden bağımsızdır ve sikluslar sırasında ve arasında az değişkenlik göstermektedir (26). Düşük AMH düzeyleri ovaryan stimülasyona kötü yanıt ve düşük sayıda oosit, embriyo elde edilmesi ve düşük gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur. Genel IVF topluluğunda düşük AMH eşik değerlerinin (0,2-0,7 ng/ml) uyarıma kötü yanıtı (<3 follikül veya 2-4 oosit) öngörmede özgülüğü %40-97, duyarlılığı %78-92'dir. Ancak gebeliği öngörmede ne duyarlı ne de özgül olduğu

kanıtlanmamıştır. Azalmış over rezervi için yüksek risk taşıyan hastaları (ileri yaşta, FSH'ı yüksek olan veya stimülasyona kötü yanıt öyküsü olanlar) içeren bir çalışmada, saptanamayacak düzeydeki AMH'nin 3 veya daha az follikül varlığını göstermede duyarlılığının %76 ve özgüllüğünün %92 olduğu izlenmiştir (25).

4.1.1.5. Antral Follikül Sayısı ve Over Hacmi

Üreme çağındaki kadınların overlerinde herhangi bir zamanda büyüyen tahminen 20-150 follikül vardır, ancak sadece çok azı TVUSG ile görüntülenebilecek kadar büyüktür (≥ 2 mm). Bu boyuttaki folliküller, daha ileri gelişim evrelerine ulaşmalarını uyararak ve destekleyen FSH'a duyarlı oldukları bir evreye ulaşmıştır. Histolojik çalışmalar overlerdeki küçük antral follikül sayılarının kalan primordiyal folliküllerle orantılı olduğunu ortaya koymuştur (27). Bu nedenle, primordiyal folliküller azaldıkça görülebilir küçük antral folliküller de azalmaktadır. Bu nedenle antral follikül sayısı (her 2 overde 2-10 mm ölçülen antral folliküllerin toplam sayısı) over rezervinin dolaylı ama yararlı bir ölçümüdür. Görülebilen antral folliküllerin bir kısmı, belki de yarısı kadarı muhtemelen atreziye giden süreçtedir, ancak bunları yaşayabilir büyüyen folliküllerden ayırt etmenin tek yolu FSH uyarımına yanıtlarını gözlemlemektir. Bununla beraber antral follikül sayısı, IVF sikluslarında elde edilen oositlerle iyi korelasyon göstermektedir, bu da gonadotropin uyarımının atrezinin erken evrelerinde olabilecek follikülleri yine de kurtarabileceğini düşündürmektedir (28). Birkaç çalışmada, IVF sikluslarında antral follikül sayısı ile over stimülasyonu arasında ilişki gözlenmiştir. Antral follikül sayısı için düşük ve yüksek risk taşıyan kadınları genel IVF topluluğunda 3 ile 4 folliküllük antral follikül sayısı eşik değerinin, ovaryan stimülasyona kötü yanıtı (%73-100) ve gebelik elde edilememesini öngörmeye (%64-100) özgüllüğü yüksektir, ancak her iki sonuç için de duyarlılığı göreceli olarak düşüktür. Düşük bir antral follikül sayısının ovaryan stimülasyona yanıtı ve tedavi başarısızlığını öngörmeye özgüllüğü yüksektir ama düşük duyarlılığı genel klinik yararını kısıtlamaktadır.

4.1.1.6. Diğer Over Rezerv Testleri

Over rezervinin çok sayıda başka provokatif testleri araştırılmalıdır ve eksojen FSH ile uyarılmış östradiol, inhibin B ve AMH düzeylerini ve GnRH agonisti ile uyarılmış FSH, östradiol, inhibin B veya AMH düzeylerini içermektedir. Teorik olarak, FSH veya GnRH

agonisti uyarımına ovaryan ve endokrin yanıt, duyarlı folliküllerin sayısı için en iyi tahmini sağlamalıdır. Bununla beraber 2006'da yapılmış bir sistematik derleme, daha karmaşık ve pahalı olan bu testlerin ovaryan stimülasyona yanıtı veya gebeliği bazal FSH, AMH ve antral follikül sayısından daha iyi öngördüğüne dair kanıt bulamamıştır (29). Hiçbir over rezervi testinin %100 duyarlılığı ve özgüllüğü olmadığı için birkaç araştırmada over rezervi testlerinin değişen kombinasyonlarının performansını incelemiştir. AMH, inhibin B, antral follikül sayısı ve over hacmini kombine eden bir incelemede, sadece antral follikül sayısı ve AMH'ın stimülasyona yanıtı öngörebildiği ve kombinasyonun her bir testin tek başına kullanılmasına göre sonuçları daha iyi öngöremediği bulunmuştur (30).

Over rezerv testleri, IVF planlayan çiftlerde tedavi öncesi değerlendirmenin rutin bir parçası haline gelmişse de, bu testleri rutin olarak yapmanın hastaların büyük çoğunluğunda, özellikle de azalmış over rezervi için düşük riskli kadınlarda klinik yararı sınırlıdır ve yanlış yönlendirici olabilmektedir. En iyi strateji, over rezervi testlerinin azalmış over rezervi için artmış risk taşıyan kadınlarda yapılmak üzere sınırlandırılması ve yanlış pozitif sonuç riskinin en aza indirilebilmesi için özgüllüğü en yüksek eşik değerlerin kullanılması gibi görünmektedir. Bu hastalar; 35 yaş üstü, açıklanamayan infertilite, erken menopoza için aile öyküsü, geçirilmiş over cerrahisi (ovaryan kistektomi, drilling, tek taraflı ooferektomi), kemoterapi veya radyasyon maruziyeti, sigara kullanımı, eksojen gonadotropinlerle stimülasyona kötü yanıt. Bu bağlamda, over rezervi testlerinin belirtilenlerden herhangi birine sahip olan kadınlarda yapılması anlam kazanacaktır.

4.1.2. Ovulasyonun Değerlendirilmesi

İnfertil hastalarda ovulasyon olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Genel olarak, ovulasyon bozuklukları infertil çiftlerde saptanan sorunların yaklaşık %20'sinden sorumludur. Ovulasyonla ilgili işlev bozuklukları gebe kalınmasını engelleyecek kadar ciddi (anovulasyon) yada sadece katkıda bulunan bir faktör olabilmektedir (oligoovulasyon). Bununla birlikte siklus fekundabilitesi doğurganlığı normal olan çiftlerde dahil yaklaşık %20 olduğu için bu ayırım tartışmalıdır.

Ovulasyonun değerlendirilmesi infertilite değerlendirmesinin ana ögesidir. Ovulasyon olup olmadığını ya da ne zaman olduğunu saptamak için birkaç yöntem kullanılmaktadır.

Bunun için bahsedilen bütün yöntemler yararlıdır ve hiçbir yöntem diğerinden daha iyi değildir. Doğrudan veya dolaylı olarak, bütün yöntemler normal ovulatuvar siklusun hormonal değişikliklerini temel almaktadır. Ancak var olan testlerden hiçbiri en iyi değildir. Menstruel öykü anovulasyon tanısını koymada %98 duyarlılığa sahiptir. Normal olarak yumurtlayan kadınlarda adetler genellikle düzenlidir, hacim ve süreleri benzerdir. Anovulatuvar kadınların adetleri genellikle düzensizdir, miktar ve süreleri değişiklik göstermektedir

4.1.2.1. Bazal Vücut Isısı Ölçümü

Bazal vücut ısısı folliküler fazda düşüktür, ovulasyondan sonra luteal faza oranla 0,2-0,5 °C artar. Vücut sıcaklığının en düşük seviyesi ovulasyondan bir gün önce yada ovulasyon günü izlenir. Ovulasyonu saptamak için tutulan günlük vücut ısısı ölçümü kayıtları progesteronun termogenik etkilerine dayanmaktadır; ovulasyondan sonra progesteron düzeyleri arttıkça vücut ısısı da artmaktadır. Vücut ısısı takibi ile izlenen siklularda doğurganlığın en yüksek olduğu aralık, bazal vücut ısısının siklus ortasındaki artışından hemen önceki 7 günü kapsamaktadır.

4.1.2.2. Serum Progesteron Konsantrasyonu

Uygun zamanda yapıldığı sürece en basit, en sık kullanılan, objektif ve güvenilir ovulatuvar işlev testidir. Serum progesteron düzeyleri folliküler faz sırasında genellikle 1 ng/ml'nin altında kalmakta, ani LH yükselmesinin olduğu günde hafifçe ve bundan sonra da giderek yükselmektedir. Ovulasyondan 7-8 gün sonra en yüksek dönemine ulaşmaktadır. 3 ng/ml'nin altındaki progesteron düzeyi, doğal olarak düşük düzeylerin beklendiği ovulasyondan hemen sonra veya adet başlamadan hemen önce alınması haricinde anovulasyonu göstermektedir (31).İdeal olarak serum progesteron düzeyine beklenen adet tarihinden yaklaşık 1 hafta önce, düzeyinin en yüksek veya buna yakın olduğu zamanda bakılmalıdır. Genel inanişın aksine siklusun 21. Gününde bakılan serum progesteron düzeyi her zaman en iyi zaman değildir. Bu yöntem siklusu 28 gün olan kadınlarda iyi bir seçenektir.

4.1.2.3. Üriner LH Atılımı

Üriner LH atılımının tespiti de diğer bir ovulasyon tespit yöntemi olup LH tayini açısından önem taşımaktadır. Genel olarak LH kitleri olarak bilinen bu ürünler siklus ortalarında ani LH yükselmesini idrarla saptamak üzere tasarlanmıştır. LH'nin yarı ömrü kısadır ve idrarla hızla atılmaktadır. Ovulasyonu öngörme kitleri, normalde ani LH yükselmesi sırasında görülen üriner LH düzeyleri eşik değeri aştığı zaman pozitif dönmektedir. Siklusun toplam uzunluğuna dayanarak ve beklenen yükselmeden 2 veya 3 gün önce başlanarak testin günlük olarak yapılması gerekmektedir. Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat, LH yükselmesini takiben 24-26 saat sonra ve hemen her zaman 48 saat içinde gerçekleşir. Bu nedenle doğurganlığın en yüksek olduğu aralık yükselmenin olduğu ve bunu takip eden 2 günü içermektedir.

4.1.2.4. Endometrial Biyopsi

Progesteronun oluşturduğu tipik histolojik değişikliklere dayanarak bir ovulasyon testi olarak kullanılabilir. Luteal faz sırasında, korpus luterumdan salınan progesteron endometriumun sekretuar dönüşümünü uyarmaktadır. Anovuluar kadınlar her zaman folliküler fazdadır; endometriyumları her zaman proliferatif ve sürekli östrojen uyarısına maruziyetle hiperplastik hale gelebilmektedir. İnvazivdir, rahatsızlık vericidir ve pahalıdır. Bazal vücut ısısı ölçümlerinden, serum progesteron düzeylerinden veya idrarda LH atılımının izlenmesinin verdiği bilgidan çok az daha fazlasını sağlamaktadır. Bu nedenle endometrial biyopsinin infertil kadının değerlendirilmesinde daha sınırlı ve özel endikasyonları vardır. Uzun kronik anovulayonlu kadınlarda, biyopsi gerektiren endometrial hiperplazinin saptanmasını ve dışlanmasını sağlayabilmektedir. Oligomenoresi ya da amenoresi olan kadınlarda ovulasyonla ilgili işlev bozukluğunu doğrulamak için bir değerlendirme gerekmemektedir, ancak hiperplaziyi dışlamak için, süreye bağlı olarak, endometriyal biyopsi yapılması akılcı olabilmektedir.

4.1.2.5. TVUSG ile değerlendirme

Ovulasyonun son ve en karmaşık testi de, overde ovumun salınımından hemen önce ve sonraki olayların doğrudan gözlenmesini sağlayan TVUSG'dir. Seri TVUSG ovulasyon öncesi folliküllerin boyutu ve sayısı ile ilgili ayrıntılı bilgi ve ovulasyonun ne zaman

olacağıının en kesin tahminini sağlamaktadır. Seri TVUSG takibiyle dominat follikül gelişimi ve ovulasyondan sonra follikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon varlığı saptanabilir. Ovulasyon öncesi follikül, gelişiminin son evrelerinde yaklaşık 2 mmlik bir hızda büyümektedir. Ovulasyondan sonra, follikül rüptüre olmakta, kenarları daha düzensiz hale gelmekte, içerdiği ekojenitelerin yoğunluğu artmakta ve kul de sactaki sıvı hacmi artmaktadır. Follikül normal hızda büyüebilmekte, hala göreceli olarak küçükken rüptüre olabilmekte veya rüptüre olmadan büyümeye devam edebilmekte ve ani LH yükselmesinden sonra bir kist rüptüre olmamış lüteinize follikül olarak sebat edebilmektedir. Prostaglandin sentez inhibitörleri ile tedavi ovulasyonla ilgili süreci bozabildiğinden ve rüptüre olmamış lüteinize bir follikül gelişimine yol açabileceğinden gebe kalmaya çalışan kadınlarda kullanımları siklusun menstrüel fazıyla sınırlandırılmalıdır.

Tek amaç, aylık düzenli adet görenlerde olduğu gibi ovulasyonla ilgili işlevi doğrulamak olduğunda, uygun olarak zamanlanmış serum progesteron düzeyi ölçümü en basit ve güvenilir yöntemdir. Durum seyrek ilişkide bulunan veya inseminasyon gereken çiftlerde olduğu gibi, ovulasyonun kesin olarak öngörülmesini gerektirdiğinde, üriner LH izlemi genellikle en maliyet etkin ve uygun seçimdir. İnseminasyon gereken ama siklus ortası ani LH yükselmesinin tutarlı şekilde saptanamadığı az sayıda çiftte, seri TVUSG gereken bilgiyi sağlayabilmektedir. Son olarak seçilen yöntem bireysel olarak her hastanın gereksinimine göre belirlenmelidir. Eğer aşılması gereken tek sorun anovulasyon ise, çoğu çift daha ileri araştırma gerekmeden hızla gebe kalacaktır.

4.2. Servikal Faktörler

Serviks üremeyeyle ilgili süreçlere çeşitli yollarla katılmaktadır. Servikal mukus vajendeki ejakülattan spermi kabul etmekte ya da yakalamakta, seminal plazmayı ve yapısal olarak anormal olan spermi dışlamaktadır, spermi biyokimyasal olarak beslemekte ve depo görevi yapmaktadır; bu şekilde de sperm sağkalımını ilişki ile ovulasyon arasındaki fertil aralığın süresini uzatmaktadır (32). Mukus katı ve sıvı fazları olan glikoprotein yapıda bir jeldir; menstrüel siklus sırasında steroid hormonlardaki değişimlere yanıt olarak genişleyen ve kasılan müsin iplikleri arasında interstisyel kanallardan oluşmuş mozaik bir yapısı vardır. Bu yapı, spermin geçişine izin veren ya da engelleyen bir yapıdır. Östrojen, servikal mukus üretimini uyarmaktadır ve folliküler faz sırasında düzeyleri

yükseldikçe mukus miktarı artmakta, daha sulu, daha az hücre içeren ve spermin geçişine daha kolay izin verir hale gelmektedir. Progesteron, servikal mukus üretimini azaltmakta ve daha opak, yapışkan ve geçilemez hale getirmektedir. Servikal mukus özelliklerindeki döngüsel değişiklikler, siklus gününe özgül konsepsiyon olasılığının neden ovulasyon yaklaştıkça arttığını ve bundan hemen sonra düştüğünü açıklamamıza yardım etmektedir.

Geçen yüzyılın büyük kısmında, postkoital testin servikal faktörlerle ilişkili infertilite tanısının temel bir ögesi olduğu düşünölmekteydi. Bu test beklenen ovulasyondan (önceki sikluslarda bazal vücut ısısı veya üriner LH ile belirlendiğı üzere) kısa süre önce, ilişkiden birkaç saat (tipik olarak 2-12 saat) sonra servikal mukusun toplanmasını (aspirasyonla veya nazal polip forcepsı ile) gerektirmekteydi. Mukus örneğı pH, berraklık, hücresel içerik, viskosite (mukusun santimetre cinsinden ne kadar uzatılabildiğı, 'spinn-barkeit' olarak bilinmektedir), tuzluluk (mukus bir camın üzerinde kurutulduğunda oluşan kristal ağlarının karmaşıklığına göre değerlendirilmektedir, aynı zamanda 'ferning' olarak bilinmektedir) ve sağkalan spermin sayısı ve hareketi açısından incelenmekteydi. Hareketli sperm varlığı etkin cinsel ilişki tekniğini ve sperm sağkalımını doğrulamaktaydı; sperm sayısı (büyük büyütme alanında) da semen kalitesini (sperm yoğunluğu ve hareketlilik) ve siklus fekundabilitesini (konsepsiyona kaar geçen süre ve kümülatif konsepsiyon oranları ile ters ilişkili) öngörmede kullanılmaktaydı. Anormal veya negatif postkoital test sonuçları, genellikle de uygun olmayan zamanda yani ya siklusun çok erken döneminde mukus göreceli olarak eser miktarda olduğunda veya ovulasyon sonrasında kalitesi kötü olduğunda yapılması nedeni ile sık görölmekteydi (33). Testin ani LH yükselmesinden 2 gün önce veya TVUSG ile ovulasyon öncesi bir follikül göröldüğünde yapılması zamanlamayı en iyi hale getirmiştir. Testi eleştirenler, IUI ile elde edilen sonuçların bile en iyi ihtimalle sadece orta derecede yararı olduğunu ve testin prognostik değerinin kısa süreli açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde sınırlı olduğunu neden olarak göstermekteydi, çünkü testin anovulasyon ya da tubal tıkanıklık nedenli infertilitesi olan kadınlarda sonuçları öngörmede değeri yoktu ve IUI ile tedavi için uygun erkek infertilitesi de semen analizi sonuçları ile daha iyi tanımlanabilmekteydi. Açıklanamayan infertilitesi ve normal postkoital testi olan çiftlerdeki yaklaşım tartışmalı olarak bırakılmıştı çünkü değerlendirme ve tedavi için gelen çiftlerin azı bu öneriyi kabul etmekteydi. Servikal faktör tanısı için postkoital test artık önerilmemektedir (34).

Servikal mukus üretimindeki veya sperm/mukus etkileşimindeki anormallikler, eğer oluyorsa da infertilitenin nadiren tek ya da ana sebebidir. Kronik servisit veya konizasyon ya da servikal hastalık nedeniyle yapılan diğer tedavilerin sonucunda oluşan servikal stenoz gibi sperm-mukus etkileşimini bozabilecek durumlar spekulum muayenesi ile de saptanabilmektedir; bu bulgular yoksa servikal mukusun önemli bir engel olma olasılığı uzaktır. Semen analizi belirgin erkek faktör infertilitesi olan çiftleri saptamaktadır. Planlanmış ilişki sonrasında yapılacak olan muayene, çoğu çift için rahatsız edici, utandırıcı ve istenmeyen bir müdahaledir ve stres yüklerini daha da arttırmaktadır. Son olarak, postkoital test sonuçlarını nadiren değiştirmektedir, çünkü açıklanamayan infertilitenin çağdaş tedavileri, katkıda bulunabilecek herhangi bir servikal faktörü ortadan kaldıran IUI (genellikle ovaryan uyarılma ile birlikte) veya IVF'i içermektedir.

4.3. Uterin faktörler

Uterusun anormallikleri infertilitenin göreceli olarak daha nadir nedenlerindedir, ancak her infertil hastada göz önünde bulundurulmalıdır. Bu anomaliler, daha sık görülen erkek, ovaryan ya da tubal faktörlerin başarılı tedavisi ile elde edilen gebeliklerin sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Doğurganlığı olumsuz olarak etkileyebilecek uterin anormallikler; doğumsal anomaliler, leiomyomlar, ve uterin yapışıklıklardır, endometrial polipler de buna dahil edilmiştir, ancak üremeye ilgili rolleri daha az açıktır. İnfertilite değerlendirmesinde özel ilgi gerektiren tek işlevsel uterin anormallik kronik endometrittir. Endometrial reseptivite ile ilgili anormalliklere (luteal faz yetmezliğini de içeren) de bir diğer endometrial işlevsel anormallik gözü ile bakılabilmekle birlikte, infertilitenin implantasyonunu bozan ya da engelleyen bir endometrial işlev bozukluğu sonucu oluştuğunu gösteren kesin bir kanıt veya tanı için geçerliliği olan bir yöntem bulunana kadar, pratik bir anlamlılığı olmayacaktır.

Kronik endometrit geleneksel olarak üremeye ilgili başarısızlığın belirgin ama nadir bir nedeni olarak düşünülmüştür. İnfertil kadınlardaki gerçek yaygınlığı bilinmemektedir. Eldeki kanıtlar, servisit ve tekrarlayan bakteriyel vajinozis gibi semptomatik alt genital yol enfeksiyonu olan kadınlarda kronik subklinik endometritin göreceli olarak sık görüldüğünü ve asemptomatik infertil kadınlarda bile nadir olmadığını düşündürmektedir (35). Mukopürülan servisit yüksek oranda klamilya ve mikoplazma enfeksiyonları ile ilişkilidir ve her iki organizma da tubal faktör infertilitesinin patogeneğinde rol oynayan kronik

endometrit ile ilişkilidir. Geçirilmiş klamidya enfeksiyonları için rutin serolojik testlerin yapılması, servikal kültürler ve endometrial biyopsinin yapılması gereksiz olmakla birlikte, klinik servisit, kronik veya rekürren bakteriyel vajinozisi veya pelvik enfeksiyonu düşündüren diğer belirtileri olan kadınlarda daha ileri değerlendirme ve tedavi yapılması uygun ve akılcıdır (36).

4.4. Tubal ve peritoneal patolojiler

İnfertilitenin en sık görülen nedenleri arasındadır ve hem genç hem de ileri yaştaki kadınların %30-35'inde birincil tanıdır. PIH, septik düşük, rüptüre apendiks, tubal cerrahi veya ektopik gebelik öyküsü tubal hasar olasılığını şiddetle düşündürmektedir. PIH, tubal faktör infertilitesi ve ektopik gebeliklerin en başta gelen nedenlerindedir. Laparoskopi ile PIH tanısı konulan hastalarda klasik çalışmalar takip eden tubal faktör infertilitesi riskinin pelvik enfeksiyonların sayısı ve şiddeti ile arttığını göstermiştir. Genel olarak sıklık bir ataktan sonra yaklaşık %10-12, ikiden sonra %23-35 ve üç akut PIH atağından sonra %54-75'tir. Ektopik gebelik riski pelvik enfeksiyondan sonra 6-7 kat artmaktadır. Tubal hastalığı veya pelvik yapışıklıkları olan çoğu kadında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmamasına rağmen kanıtlar sessiz, asendan enfeksiyonların en olası neden olduğunu şiddetle düşündürmektedir (36). Bu kadınların çoğunda önceki enfeksiyonu düşündüren klamidya antikoru saptanacaktır. Diğer tubal faktör infertilite nedenleri endometriyozisle, inflamatuvar bağırsak hastalığıyla veya cerrahi travma ile ilişkili inflamasyondur. Tubal faktör infertilitesinden sorumlu mekanizma açıkça spermin ve ovumun birleşmesini engelleyen anatomik anormallikleri kapsamaktadır. Proksimal tubal tıkanıklıklar spermin, fertilizasyonun normalde gerçekleştiği yer olan fallop tüplerinin distaline ulaşmasını engellemektedir. Distal tubal tıkanıklıklar komşu over tarafından ovumun yakalanmasını engellemektedir. Proksimal tıkanıklıklar aslında bir ya hep ya hiç olgusu iken, distal tıkanıklıklar hafiften orta dereceye ve şiddetliye kadar değişen bir klinik çeşitlilik göstermektedir. Ovumun yakalanması olasılığı veya etkinliği hastalığın şiddeti ile ters orantılıdır.

4.4.1 Tubal Faktör İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

4.4.1.1 HSG

İnfertil çiftlerde tüplerin açıklığını değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. HSG uterin kaviteyi görüntülemektedir ve tubal lümenin iç yapısını ortaya koymaktadır ki hiçbiri laparoskopi ile değerlendirilmemektedir. Laparoskopi, yapışıklıklar, endometriyozis ve over patolojileri gibi pelvik anatomi ile ilgili HSG'nin sağlayamadığı detaylı bilgiyi sağlamaktadır (37). HSG yapılması için en uygun zaman enfeksiyon riskini en aza indirmek, uterin kan ve pıhtının görüntüyü bozucu etkisinden kaçınmak ve işlemin konsepsiyon oluştuktan sonra yapılması olasılığını önlemek için, adet bitiminden hemen sonraki 2-5 günlük aralıktır. HSG'nin enfeksiyonla ilgili komplikasyonları yüksek riskli hastalarda bile göreceli olarak nadirdir (%1-3). Özellikle tubal hastalıktan şüphelenilen hastalarda 1-2 gün öncesinde başlanacak şekilde antibiyoterapi vermek önerilmektedir. HSG distal tubal tıkanıklık varlığını ortaya koyduğunda özellikle endikedir. HSG tüplerin çift taraflı olarak açık olduğunu (%60-75) veya tek taraflı (%15-25) ya da çift taraflı olarak (%15-25) tıkalı olduğunu ortaya koyabilmektedir. Hem yanlış negatif hem de yanlış pozitif sonuçlar görülmektedir ve yanlış negatif sonuçlar (gerçekte var olmayan tıkanıklıkların görülmesi) daha sıktır (38,39). Kontrast maddenin enjeksiyonu, yanlış olarak proksimal tubal tıkanıklık olarak yorumlanan kornual spazma (interstisyel segmenti geçici olarak kapatan ve distale geçişi engelleyen uterin kasılmalar) neden olabilmektedir. Çok geniş ve dilate bir hidrosalpenksi dolduran kontrast madde seyreltik hale geldiğinde yanlış olarak tüplerin açık olduğu şeklinde yorumlanabilmekte ve HSG'nin yanlış pozitif sonuç vermesine neden olmaktadır. birikmesine neden olabilmekte ve yanlış olarak distal tıkanıklık olarak yorumlanan Tüplerin açıklığının değerlendirilmesinde laparoskopi ile karşılaştırıldığında tipik bir infertil hastada HSG'nin duyarlılığı orta derecedir. Tüpler açık olduğunda bu açıklığı saptama yeteneği %65'tir. Ancak tüplerin açık olduğunu saptama oranı %83'tür. Bunun klinik anlamı şudur; HSG tüplerin tıkalı olduğunu ortaya koyduğunda yine de tüpün açık olma olasılığı yüksektir (yaklaşık %60), ana HSG tüplerin açık olduğunu gösteriyorsa tüpün gerçekte tıkalı olma şansı düşüktür (yaklaşık %5). Tedaviden bağımsız gebelik olasılığı HSG'de tüpleri çift taraflı olarak açık olan hastalarda en yüksektir, tüplerin ikisi de açık değilse oldukça düşüktür ve bir tüp açık olduğunda sadece hafif olarak azalmaktadır (38,39).

4.4.1.2. Laparoskopi

Genel olarak tubal faktör infertilitesini değerlendirmede kullanılan kesin tanı testi olarak bakılmaktadır. Servikse uygulanan bir kanül veya intrauterin manipulator yoluyla seyreltik mavi boya verilmesi tüplerin açıklığının değerlendirilmesini sağlamaktadır. Laparoskopi hem üremeyle ilgili pelvik anatominin panoramik bir görüntüsünü hem de uterin, ovaryan ve peritoneal yüzeylerin büyütülmüş olarak görüntülenmesini sağlamaktadır. Bu nedenle de, doğurganlığı olumsuz yönde etkileyecek olan ancak HSG’de atlanan, daha hafif dereceli distal tubal tıkanıklıkları (fimbriyal aglütinasyon, fimozis), pelvik veya adneksiyel yapışıklıkları ve endometriyozisi saptayabilmektedir. En önemlisi, laparoskopi tanı sırasında hastalığın tedavi edilmesi fırsatını sunmaktadır. Laparoskopi gelecekteki doğurganlığı HSG’den daha iyi öngörebilmesine rağmen tubal patoloji tanısında mükemmel bir araç değildir. Yanlış pozitif sonuçlar laparoskopide nadirdir ama özellikle fallop tüplerinin adezyonlar nedeni görülemediği olgularda görülebilmektedir. HSG ile saptanan tubal tıkanıklıklar laparoskopide sıklıkla doğrulanmamakla birlikte tüplerin açıklığı doğrulanmaktadır. Laparoskopi aynı zamanda gelecekteki tedaviden bağımsız gebeliklerin öngörülmesinde HSG’den daha iyi bir araçtır, çünkü elde edilen bilgi daha doğrudur (40). HSG’de saptanan çoğu tıkanıklık gerçek olmadığı ve laparoskopide saptananların çoğu gerçek olduğu için laparoskopide konulan tek ve çift taraflı tubal tıkanıklığın prognozu aynı tanı HSG’de konduğu zamankinden belirgin olarak daha kötüdür.

4.4.1.3. Sonohisterografi

İntrauterin patolojilerin saptanmasında HSG’den daha fazla duyarlılığa sahip olmasıyla bilinmektedir. Bu tekniğin uzantısı olan sonohisterosalpingografiye HSG gibi aynı zamanda tüplerin açıklığını değerlendiren bir araç gözüyle bakılmıştır. İlk tanımlandığında sonohisterosalpingografide tüplerin açıklığının bir değerlendirilmesi kul de sacta sıvı birikiminin gözlenmesine dayanmaktaydı. Bununla beraber, bu teknik tubal anatomiye ilişkin bilgi ve bir tüpün mü yoksa her iki tüpün de mi açık olduğunu saptayamamaktaydı. Ultrasonografideki teknolojik gelişmeler sonohisterosalpingografinin kapasitesini daha da arttırmıştır; üç boyutlu transvajinal sonografi koronal görüntülerin alınmasına olanak sağlamaktadır ve doppler teknikleri fallop tüplerindeki sıvı hareketinin görüntülenmesini

iyileştirmiştir. Bununla beraber, bu iyileşmelerle bile sonohisterosalpingografinin yakın zamanda geleneksel HSG'nin yerini alması olası değil gibi görünmektedir.

4.4.1.4. Klamidya Antikor Testleri

Birkaç çalışma klamidya antikor testlerinin tubal tıkanıklık, hidrosalpenks ve pelvik yapışıklıkları içeren tuval patolojilerin saptanmasında HSG hatta laparoskopi kadar doğru sonuç verebileceğini öne sürmüştür. Beklendiği üzere, klamidya trokomatise karşı özgüllüğü en yüksek olan testler, tubal patolojilerin saptanmasında en iyi performansı göstermektedir (41,42). İnfertil kadınların değerlendirilmesinde klamidya antikor testlerinin rolü henüz yeterince tanımlanmamıştır. Klamidya antikor testleri daha erken veya daha ayrıntılı değerlendirmeyi gerektiren kadınların seçilmesi için bir ön test olarak yarar sağlayabilir. Değerlendirmenin erken safhalarında bir tarama aracı olarak uygulandığında, pozitif test, başka türlü şüphelenilmeyecek olan geçirilmiş klamidya enfeksiyonu ile ilişkili tubal faktörlerin olma olasılığı konusunda kişiyi uyarabilmektedir. Klamidya antikor testlerine göre seçilmiş laparoskopi, bütün infertil kadınlarda yersiz olabilmesine rağmen kullanımı açıklanmayan infertilitesi olan kadınlarla (HSG'si normal olanlar) sınırlandırıldığında etkili olabilmekte ve agresif ve pahalı ampirik tedavilere başlamadan önce, saptanamamış tubal faktörü olması olası olan kadınları saptayabilmektedir (43).

4.4.2. Tedavi Seçenekleri

Tubal faktör infertilitesi olan kadınlarda tedavi seçenekleri onarım cerrahisi, IUI (unilateralse) ve IVF'dir. Son 20 yılda IVF başarı oranları giderek artmıştır (yaklaşık %10'dan 40'in üzerine) ve sıklıkla cerrahi ile elde edilenin üzerine çıkmaktadır. Bunun sonucunda IVF, tubal faktör infertilitesinin çoğunda, özellikle de diğer infertilite nedenleri veya şiddetli tubal hastalığı olan çiftlerde olmak üzere, tercih edilen tedavi haline gelmiştir.

4.4.2.1. Sterilizasyonun Geri Döndürülmesi

Her yıl yaklaşık 1 milyon ABD'li kadın elektif tubal sterilizasyon işlemi yaptırmaktadır. Tekrar gebe kalmak isteyen kadınlar için tubal anastomoz akla uygun bir seçenektir. Ameliyat öncesi yapılan bir HSG proksimal segmentlerin değerlendirilmesinde

ve yapılmış olan sterilizasyon tipinin doğrulanmasında yararlı olabilmektedir. Yapılmış olan işlemin tipi bilinmediğinde ve tüplerin daha büyük segmentlerinin çıkarılmış ya da haraplanmış olduğundan veya diğer pelvik patolojilerin varlığından şüphe edildiğinde, cerrahi onarımın yapılabilirliğini değerlendirmek için laparoskopi gerekmektedir. Tüplerin yeniden açılması sonrasında canlı doğum elde edebilmek için prognoz yaş, yapılmış olan işlemin tipi ve yerleşimi ve onarılan tüpün son uzunluğu ile ilişkilidir (44). Tek taraflı anastomoz sonrasında konsepsiyona kadar geçen süre daha uzun olmasına rağmen, kümülatif gebelik oranları bir veya her iki tüp onarıldığında benzerdir. Uygun olarak seçilmiş adaylarda, tüplerin tekrar açılması sonrasında genel konsepsiyon oranları genellikle oldukça iyidir (%45-82). Ektopik gebelik riski %1 ile 7 arasında değişmektedir (45). Tubal faktör infertilitesi için yapılan bütün cerrahi tedaviler arasında, sterilizasyon sonrası tüplerin yeniden açılması işlemi, en yüksek postoperatif fekundabiliteye sahip olanıdır. IVF ile karşılaştırıldığında, cerrahinin birincil avantajı doğal konsepsiyon oluşması için fırsat oluşturması ve çoğul gebelik riskinin daha düşük olmasıdır; cerrahinin dezavantajları cerrahinin kendisinin oluşturduğu travma, ektopik gebelik riskinin daha yüksek olması ve işlem sonrası konsepsiyon oluşması gereksinimidir. Başarı oranları bir dereceye kadar daha düşük olmasına rağmen (%25-53), laparoskopik tubal anastomoz bir seçenek olarak akılda bulundurulmalıdır (46).

4.4.2.2. Distal tubal tıkanıklık

Yapışık fimbriyal katlantılardan, değişen derecelerde fibroze ve hidrosalpenksle beraber olan tam tıkanıklığa kadar, şiddetinde çok geniş bir klinik çeşitlilik göstermektedir. HSG tam distal tubal tıkanıklığı genellikle ortaya koyacaktır ancak tüplerin hala açık olduğu hastalığın daha düşük derecelerini güvenilir ve doğru bir şekilde saptayamamaktadır. Laparoskopi distal tubal okluziv hastalığın kesin tanı yöntemidir ve aynı zamanda tedavi olanağını da sağlamaktadır. Fimbriyolizis yapışık fimbriyaların açılmasıdır, fimbriyoplasti fimatik ancak açık olan fimbriyaların cerrahi olarak düzeltilmesidir ve neosalpingostomi tamamen tıkalı olan bir tüpün yeniden açılmasını kapsamaktadır. Tahmin edileceği üzere, cerrahi başarı hastalığın şiddeti ile ters ilişkilidir. İlişkili tuba-ovaryan yapışıklıkların yaygınlığı ve özelliği, tubal kalınlık ve ampuller mukozanın iç yapısının durumu prognozu etkileyen değişkenlerdir. Distal tubal hastalığın daha hafif şekillerinde postoperatif canlı doğum oranları %50'yi aşabilmektedir. Daha

şiddetli hastalık için yapılan cerrahinin sonuçları büyük değişkenlik göstermektedir, ancak başarı oranları daha düşüktür (%10-35) ve ektopik gebelik riski daha yüksektir (%5-20) (47-48). Tüplerin postoperatif dönemde açık olma oranları gebelik oranlarının çok üstündedir; tüplerin açıklığı işlevden daha kolay geri kazanılmaktadır çünkü mukozal yenilenme yavaştır ve sıklıkla hep birlikte başarısız olmaktadır (49). Gebelik çoğu distal tubal tıkanıklığın cerrahi tedavisinden ilk 2 yıl içinde oluşmaktadır. Laparoskopik fimbriyoplasti ile tedavi edilmiş distal tubal oklüzyonu olan ve cerrahiden sonra en az 2 yıl takip edilen 35 kadını içeren bir olgu serisinde, genel konsepsiyon oranı %74, intrauterin gebelik oranı %51, canlı doğum oranı %37 ve ektopik gebelik oranı %23 olarak belirtilmiştir (50).

Hafif tubal oklüziv hastalığı olan daha genç kadınlarda laparoskopik cerrahiye IVF'e bir alternatif olarak bakılabilir, ama hastalık şiddetli ise ve postoperatif 1 yıl içinde gebelik oluşmuyorsa, mantıklı olan seçim IVF'tir. Herhangi bir belirgin derecede distal oklüziv hastalığı olan daha yaşlı kadınlarda IVF genellikle ilk ve en iyi seçenektir, çünkü distal tubal cerrahi sonrası siklus fekundabilitesi düşüktür (%1-2), zaman kısıtlıdır ve IVF hem daha etkin hem daha verimlidir. IVF'le başarı oranları giderek artarken, distal tubal tıkanıklığı olan kadınlarda onarım cerrahisinin endikasyonları daha da azalmıştır. Bununla beraber, şiddetli tubal hastalığı olan kadınlar yine de cerrahiden (salpenjektomi) fayda görebilmektedir çünkü oldukça fazla sayıda kanıt büyük hidrosalpenkslerin IVF sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Bu gözlemi açıklamak için, implantasyona mekanik yolla engel olmasını ve endometrium veya embriyo üzerine toksik etkileri içeren çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (51). 2010 yılına ait sistematik bir derleme, IVF öncesinde hidrosalpenks nedeniyle yapılan laparoskopik salpenjektomi sonrasında devam eden gebelik elde etme olasılığının 2 kat daha fazla olduğunu gözlemlemiştir. Fallop tüplerinin laparoskopik oklüzyonu, hiç girişim yapılmamasına göre klinik gebelik olasılığını arttırmıştır ve her iki cerrahi yöntem de diğerine göre daha üstün bulunmamıştır (52). Bu veriler laparoskopik salpenjektomi veya tubal oklüzyonun hidrosalpenksi olan kadınlarda IVF gebelik oranlarını arttırdığını açık şekilde göstermektedir.

4.4.2.3. Proksimal Tubal Tıkanıklık

Proksimal tubal hastalıklar HSG’de gözlenen ve çoğu gerçek olmayan, tüm tubal tıkanıklıkların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Gerçek proksimal tubal tıkanıklık tanısını kesin olarak ortaya koyma çabaları haklı çıkmaktadır; öbür türlü çoğu kadın gereksiz olarak büyük bir cerrahi geçirecek ya da IVF yaptıracaktır. Çoğunda olmasa da pek çoğunda kesin tanıyı koymak için laparoskopi gerekmektedir ve aynı zamanda, kadınların %20’sine varan kısmında eş zamanlı var olan tuba-ovaryan hastalığı tedavi etme fırsatını da sunmaktadır (53). Proksimal tubal tıkanıklığın patogenezi iyi anlaşılamamıştır; çoğunun enfeksiyon veya kronik inflamasyon sonucu oluştuğu var sayılmaktadır. Histolojik çalışmalar en sık obliteratif luminal fibrozisin görüldüğünü, bunu salpenjitis istmika nodoza kronik inflamasyon ve intratubal endometriyozisin takip ettiğini öne sürmektedir. Mikrocerrahi ile segmental tubal rezeksiyon ve anastomoz gerçek proksimal tubal tıkanıklık için kanıtlanmış bir tedavidir. Deneyimli cerrahlarca % 50-60 arasında değişen gebelik oranları elde edilmektedir (54). Sonuçlar tıkanıklığın nedenine göre değişkenlik göstermektedir; salpenjitis istmika nodosa dışında diğer nedenlerle tekrar tıkanma olasılığı göreceli olarak yüksektir. Histeroskopik ya da floroskopik yöntemler kullanılarak yapılan proksimal tubal kanülasyon, geleneksel mikrocerrahi ile onarıma karşı kanıtlanmış bir alternatiftir. Olgu serilerinde, daha az morbidite ve daha az maliyet ile birlikte %60-80 arasında tüplerin açık olma oranı %20 ve %60 oranları gözlemlenmiştir (55).

Bipolar tubal hastalıkta hem proksimal hem de distal tubal tıkanıklık vardır. Genel olarak, cerrahi ile elde edilen başarı oranları aşırı derecede kötüdür ve IVF en iyi tedavi seçeneği olacaktır (56). Cerrahi serilerinden elde edilen en iyi tahminler büyük olasılıkla mümkün olan en iyi sonuçları göstermektedir. Böyle bile, YÜT’deki sürekli ilerlemeler IVF sonuçlarını, tubal onarım cerrahisi ile elde edilebilene eşit veya daha fazla olacak düzeyde iyileştirmiştir. Bundan dolayı tubal faktör infertilitesi için yapılan cerrahi tedaviler genel olarak düşme eğilimindedir. Tubal cerrahi, geçirilmiş tubal sterilizasyon sonrasında gebelik isteyen kadınlarda, hafif distal tubal hastalığı olanlarda (özellikle de genç olanlarda) ve proksimal tubal tıkanıklığı olan bazı kadınlarda hala akla uygun bir tedavi seçeneğidir. Hemen hemen bütün diğer durumlarda IVF en iyi seçenektir. Laparoskopik

salpenjektomi veya proksimal tubl oklüzyon IVF başarı oranlarını 2 kat arttırmaktadır ve hidrosalpenksi olan ve IVF planlanan bütün kadınlara önerilmelidir.

5. Açıklanamayan infertilite

5.1. İnsidans ve Tanı

Sistematik değerlendirme bir neden saptamada başarısız olduktan sonra, dışlamalarla konulan bir tanıdır. Açıklanamayan infertilitenin sıklığı, tanısal kriterlere bağlı olarak, infertil topluluklarda %10 ile %30 kadar yüksek oranlara kadar değişen bir aralıkta görülmektedir (57). Açıklanamayan infertilite tanısı en az normal semen kalitesi, ovulasyonla ilgili işlev, normal bir uterin kavite ve tüplerin çift taraflı olduğuna dair kanıt gerektirmektedir. Geçmişte tanısal amaçlı laparoskopi yapılmasını gerektirmekteydi (pelvik yapışıklıkları ve endometriyozisi dışlayan), ama laparoskopi artık rutin olarak yapılmamaktadır, çünkü kanıtlar açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda genel sonuçlar üzerinde çok kısıtlı bir etkisin olduğunu göstermektedir. Bunun yerine, endometriyoma gibi şüphelenilmeyen over patolojilerini saptamak için TVUSG yapılmaktadır. Bunların sonucunda da, daha önceleri servikal faktör infertilitesine, luteal faz yetmezliğine ve hafif endometriyozis ya da yapışıklıklara bağlanan infertilitenin çoğu günümüzde açıklanamayan infertilitedir. Standart tanı testlerinin görülen ama nadir olan yanlış negatif sonuçları dışlandığında, açıklanamayan infertilitenin iki olası açıklaması vardır: 1) gerçekte bir anormallik yoktur ve çiftin doğal doğurganlığı, muhtemelen eşin yaşına ya da üremeye ilgili yaşlanmaya bağlı olarak, normal aralığın en alt seviyesindedir; ve 2) özgül bir sebep vardır ancak var olan tanı testleri ile saptanamamaktadır. Şüphesiz, açıklanamayan infertilitenin büyük kısmı artan yaşla birlikte doğurganlıkta görülen doğal azalma ile ilişkilidir.

Açıklanamayan infertilite 35 yaş üstü kadınlarda daha sık görülmektedir; 7000'den fazla infertil kadını içeren bir çalışmada, açıklanamayan infertilitenin 35 yaşın üstündekilerde 2 kata yakın daha fazla olduğu izlenmiştir (58). Mantıksal olarak, açıklanamayan infertilitenin en olası gizli nedenleri, geçerli bir tanı testi olmayan gametlerdeki veya implantasyondaki anormalliklerle ilgilidir. Zona pellusida proteinlerinde genetik veya işlevsel anormallikler sperm girişini engelleyebilmekte ve fertilizasyon başarısızlığına neden olabilmektedir (59). Sentrozomdaki anormallikler,

normal icik oluşumunu ve işlevini bozabilmekte ve fertilizasyonu engellemekte veya erken embriyonik gelişimin durması ile sonuçlanmaktadır. Fertilizasyon başarisızlığı IVF sikluslarının %5'inden azında görülmesine ve takip eden sikluslarda her zaman tekrarlanmamasına rağmen, fertilizasyonun verimliliğindeki belirgin bir azalma kolaylıkla açıklanamayan infertilite ile sonuçlanabilmektedir (60). Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerin IVF sonuçları ile ilgili çalışmaların hepsinde olmasa da çoğunda bu çiftlerde daha fazla fertilizasyon başarisızlığı olduğu gözlenmiştir. İnsan gebeliklerinin %75'e varan oranda konsepsiyondan kısa süre sonra kaydedilmesine ilişkin kanıtlar, açıklanamayan infertilitenin olası nedenlerinin erken embriyopati ve implantasyon başarisızlığı olduğunu göstermektedir (61). Endometrial işlev ve reseptivitedeki genetik anormallikler embriyonun apozisyon, adezyon, tutunma veya invazyonunu bozabilmekte ve implantasyon başarisızlığına neden olabilmektedir.

Açıklanamayan infertilitenin bütün olası nedenlerinin, infertilitenin bilinen nedenleri ile eş zamanlı olarak bulunabileceğini, bunun da ovaryan, erkek faktörü, uterin veya tubal infertiliteden kaynaklandığı gösterilen çok sayıda çiftin, kanıtlanmış ve etkin tedavilere rağmen neden başarılı bir gebelik elde etmede başarisız olduklarını açıklamaya yardım ettiğini vurgulamak önemlidir (62,63). Açıklanamayan infertilite olasılıkla, ya remeyeyle ilgili verimin normal dağılımının alt sınırını, ya da değerlendirmede kullanılan standart yöntemlerle güvenilir bir şekilde saptanamayan sperm veya oosit işlev bozukluklarını, fertilizasyon, implantasyon veya embriyo gelişimindeki anormallikleri temsil etmektedir.

5.2. Tedavi

Tanım olarak, açıklanamayan infertilitenin nedeni bilinmemektedir. Bu nedenle de açıklanamayan infertilite için yapılan bütün tedaviler ampiriktir. Yöntemler değişmesine rağmen, temel strateji hepsinde aynıdır, doğru zamanda doğru yerde olağandan daha fazla sayıda sperm ve oositi bir araya getirmektir. Bu amaçla, en sık uygulanan tedaviler klomifen ve gonadotropinlerle ovaryan uyarım ve IUI ve IVF'tir.

Hastaların tedavisindeki amaç siklus fekunditesini arttırmaya yöneliktir. Açıklanamayan infertilitesi olan pek çok çiftin tedavisiz gebe kalmaları beklenebilmesine rağmen, zaten düşük olan ve giderek azalan siklus fekundabiliteleri, değerlendirilmeyi isteyen çiftlere tedavi önerilmesi için yeterli gerekçeyi sağlamaktadır. Tedavinin amacı

aylık fekundabiliteyi doğurganlığı normal olan çiftlerde izlenene daha yakın bir seviyeye getirmektedir. Açıklanamayan infertilitesi olan ve tedavi edilmeyen çiftlerde prognoz, hafif oligospermi veya endometriyozis gibi daha hafif infertilite faktörleri olan çiftlerdeki ile benzerdir; kadın yaşı ve infertilite süresi gebelik oranlarını etkileyen esas değişkenlerdir (64). Açıklanamayan infertilite tedavilerini değerlendiren çalışmalarda, tedavi edilmeyen hastalarda siklus fekundabilitesi tipik olarak %2-4 arasında değişmektedir veya doğurganlığı normal olan çiftlerden (%20-25) yaklaşık %80-90 daha düşüktür. Tedavisiz gebelik olasılığı artan kadın yaşı ve infertilite süresi ile ilerleyici bir şekilde düşmektedir. 3 yıllık infertiliteden sonra tedavisiz gebelik olasılığı yaklaşık %40'a ve 5 yıl sonra %20'ye düşmektedir (65).

Açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalarda yardımcı üreme tekniklerinden sıklıkla yararlanılmaktadır. Bunun için ovulasyon indüksiyonu beraberinde inseminasyon eklenmesi gebe kalma şansını arttıracaktır. Açıklanamayan infertilite KOH+IUI uygulamaları için major bir endikasyondur. Eğer sonuç alınmazsa en kısa sürede IVF veya ICSI gündeme gelmelidir. IVF ile ilk siklustaki gebelik oranı %18'dir. İnfertilite süresi uzadıkça özellikle açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde IUI sonuçları kontrasepsiyon oranı ile negatif korelasyon göstermektedir. İnfertilite süresi 6 yıldan kısa olan olgularda IUI sonrası kontrasepsiyon oranı %20 iken, 6 yıldan uzun olan olgularda bu oran %10 değerindedir.

Çok sayıda çalışma açıklanamayan infertilite tedavisinde IUI yapılmadan klomifen tedavisinin etkinliğini incelemiştir (66). Bununla beraber, sadece 2 tanesi gerçekten bilgi verici çalışmalardır; sadece açıklanamayan infertilitesi olan hastaları dahil etmişlerdir ve kontrol tedavi olarak plasebo veya bekle gör yaklaşımını almışlardır. Bir çalışmada (ortalama yaş 30, ortalama infertilite süresi 4,3 yıl), 290 siklusta klomifen tedavisi alan 76 çiftte 10 gebelik (%13, %3/siklus) ve 274 siklusta plasebo alan 72 çiftte 4 gebelik (%6, %1/siklus) izlenmiştir. Diğerinde (ortalama yaş 32, ortalama infertilite süresi 2,5 yıl), klomifen alan 192 çiftte 26 gebelik (%14) ve bekle gör yaklaşımı uygulanan 193 çiftte 32 gebelik (%17) izlenmiştir (67). Tedavi ve kontrol gebelik oranları arasındaki farklar (çift başına veya siklus başına) her iki çalışmada da anlamlı bulunmamıştır. Klomifen açıklanamayan infertilite tedavisinde sık kullanılır. Bununla beraber, göreceli olarak az maliyeti ve karmaşıklığı göz önünde bulundurulduğunda, klomifen ve IUI ile tedavi

uygulanabilir gibi görünmektedir, çünkü büyük prospektif ve retrospektif çalışmalarda izlenen siklus fekundabilitesi, açıklanamayan infertilitesi olan ve tedavi almayan çiftlerde beklenenden anlamlı olarak daha yüksektir.

Açıklanamayan infertilite tedavisinde IUI yapılmadan tek başına gonadotropin tedavisi sadece az sayıda klinik çalışmada değerlendirilmiştir. En büyüğünde, gonadotropinler ve IUI ile gebelik oranları, tek başına inseminasyon ile elde edilene göre daha yüksektir, ancak fark küçüktür (%3,6). Tek başına gonadotropinlerle tedavi, hiç tedavi uygulanmaması ile karşılaştırıldığında siklus fekundabilitesini arttırabilmesine rağmen, etkisi oldukça azdır ve klomifen ve IUI ile elde edilenden daha iyi değildir. ABD'den bir çalışmada (ortalama yaş 32, ortalama infertilite süresi 3,6 yıl), gonadotropinlerle IUI uygulanan 618 siklusta 231 çiftte 77 gebelik (%33, %12/siklus) ve IUI uygulanan 706 siklusta 233 çiftte 23 gebelik (%10, %3/siklus) izlenmiştir (68). Ortalama 3,6 yıllık infertilitesi olan çiftleri içeren ABD çalışmasında, gonadotropinlerle IUI yapılanlarda fekundabilite (%12/siklus) sadece IUI yapılanlara göre (%3/siklus) %9 daha yüksektir ve ikinci gruptakilerin sadece %10'u gebe kalmıştır. Ortalama 2 yıllık infertilitesi olan ve gebelik elde edilmesi açısından tedavisiz prognozu daha iyi olan çiftleri içeren Hollanda çalışmasında, gonadotropinlerle IUI uygulananların fekundabilitesi (%4/siklus), bekle gör yaklaşımı uygulanan çiftlere göre (%5/siklus) daha iyi değildir ve tedavi uygulanmayan çiftlerin %27'si gebe kalmıştır (64). Özet olarak, gonadotropinler ve IUI, daha uzun süreli (>3/yıl) açıklanamayan infertilitesi olan çiftler için ılımlı düzeyde etkin olan bir tedavidir. Klomifen ve IUI ile gebe kalamamış olan çiftlerde ve klomifenle çoklu follikül gelişimini uyardırmada başarısız olduğunda, özellikle de IVF uygun bir seçenek değilse, gonadotropinler ve IUI ile tedavinin düşünülmesi akılcıdır.

6. Erkek İnfertilitesi

6.1. Değerlendirme

İnfertil erkekler değerlendirilirken belli amaçların üzerinde yoğunlaşılmalıdır. Mümkünse infertilitenin özel nedenleri tanımlanmalı ve düzeltilmelidir. İnfertilitesinin düzeltilmeyeceği fakat IUI veya yardımcı üreme yöntemleri ile yardımcı olunabilecek hastalar tanımlanmalıdır. Yardımcı üreme yöntemlerinin kullanımı ile gebe kalan kişilerin çocuklarını etkileyecek genetik anormallikler belirlenmelidir. Özellikle düzenli

korunmasız 1 yıllık cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmuyorsa; erkek eşin değerlendirilmesi, kadının değerlendirilmesi ile aynı anda başlar. Eşi 35 yaşın üzerinde ve daha büyük olanlar (potansiyel infertilite risk faktörlerinin erken ve kesin saptanmasının önemli olduğu hastalar), fertilitelerini sorgulayacak nedeni olan, belirgin bir infertilite riski olan erkekler de daha erken klinik değerlendirme gerektirir. İnfertilite süresi ve önceki gebelik hikayesi, koitus sıklığı ve seksüel disfonksiyon, daha önceki değerlendirmeler ve infertilite tedavileri, çocukluk hastalıkları ve gelişim öyküsü, daha önceki cerrahi hikaye endikasyonları ve sonuçları, geçmişte geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalıklar, çevresel toksinler ve ısı maruziyeti, kullanılan ilaçlar ve alerjiler, meslek, sigara ve ilaç bağımlılığı detaylı sorgulanmalıdır. Kriptorşidizm ve kabakulak orşiti hikayesi testiküler atrofi olasılığını düşündürür. Sekonder seksüel karakterlerin gelişim zamanı ve şekli klinikte endokrinopati düşündürülebilir. Duktus obstrüksiyonu cinsel yolla bulaşan hastalıklar nedeniyle oluşabilir. Diyabetes mellitis (mesane boynunda regülasyon bozukluğu ve retrograd ejakülasyon) ve kistik fibrozis (vas deferensin konjenital yokluğu ile beraberlik gösterir) erkekte fertilitiyi azaltan hastalıklardır. İnguinal herni ameliyatı, renal transplantasyon, skrotal cerrahi vas deferense nedeni fark edilmeyen travma riski oluşturur. Retroperitoneal cerrahiler nöral yolları zedelenmesine ve ejakülatör disfonksiyona neden olur. Anormal semen incelemesi veya üreme öyküsünde anormallik fizik muayene için endikasyon oluşturur.

6.2. Semen Analizi

Erkek infertilitesi mevcutsa, çoğunlukla anormal semen analizi ortaya çıkar. İnfertilitedeki erkek faktörünün değerlendirilmesinde ilk olarak en az 4 hafta arayla yapılmış 2 semen analizinin olması gerekir (69). Zaman içinde normal sperm kalitesinin değiştiği düşünülecek olursa; birden fazla değerlendirmeye gerek duyulduğu görülür. Tek bir sperm örneğinin incelenmesi referans alınacak noktanın belirlenmesinde önemlidir. Seksüel disfonksiyon şikayeti veya şüphesi yoksa; bazı istisnalar dışında normal sperm kalitesi önemli erkek faktörünü ekarte eder. Buna karşılık anormal sperm parametreleri mevcutsa ek olarak endokrin, ürolojik, genetik değerlendirme gerekebilir. Hastaya cinsel perhiz süresi olan 2-3 günü içeren tüm semen toplama talimatları standart fakat detaylı olarak anlatılmalıdır. Daha kısa perhiz süresi semen volümünde ve yoğunluğunda azalmaya sebep olamla beraber sperm motilite ve morfolojisine etkisi olmaz. Daha uzun

perhiz süreleri ise semen volüm ve yoğunluğunu arttırmasına rağmen ölmüş, hereketsiz, morfolojisi anormal sperm sayısında artışa neden olur (70).

6.2.1. Normal Referans Değerleri

Şu anda kullanılan normal referans değerleri özel bir kadın infertilite nedeni ekarte edilmeden infertil veya fertil çiftlerdeki erkek eşlerden alınan değerlerin karşılaştırılması ile ortaya çıkmıştır. Normal referans değerleri kontrasepsiyon için mutlak minimum değerleri temsil etmez. Çoğu normal değerlerin dışında sperm parametreleri olan erkek fertil iken, normal parametreleri olan erkek infertil olabilir (71). Normalin dışındaki tüm değerler erkek infertilitesinde ek olarak laboratuvar veya klinik değerlendirmeyi gerektirecek faktörün olduğunu gösterir bununla beraber her parametre bütünlüyle beraber değerlendirilmelidir. 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. Semen analizi konusunda detaylı prosedürler Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirtilmiştir. Sperm morfolojisi ile ilgili kavramlar zaman içinde değişikliğe uğramıştır. Son zamanlardaki sıkı standartlar uygulandığında ile normal erkeklerin bile az normal spermi mevcuttur. 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü sperm analizi için alt referans değerlerini tanımlamıştır. Bu değerler 12 ay içinde gebelik oluşturan, toplam 8 ülkeden 1900 sağlıklı fertil erkekleri içeren verilerin istatistiksel olarak %5 dilimine düşen kısmından oluşturulmuştur. WHO aşağıdaki referans değerlerini önermektedir (72,73).

Tablo 1: Semen analizi; fertil erkekte alt sınır değerleri: (%85 güven aralığı)

Volüm	1,5 (1,4-1,7) ml
Sperm konsantrasyonu	15 (12-16) milyon/ml
Total sperm sayısı	39 (33-46) milyon/ ejakülat
Total motilite	%40 (38-42)
Progresif motilite	%32 (31-34)
Normal morfoloji	%4 (3-4)
Vitalite	%58 (55-63)

Bu veriler klinik olarak yararlı referans değerleri olup infertil erkeğin değerlendirilmesi ve bu çiftlerin gebelik oluşturma açısından prognozun belirlenmesi açısından yararlıdır.

6.2.2. Ejakülat Hacmi ve PH

Düşük ejakülat hacmi veya hiç ejakülat olmaması, emisyon yetersizliği, yetersiz örnek toplanması, cinsel perhizin kısa olması, konjenital bilateral vas deferens yokluğu, ejakülatör kanal obstrüksiyonu, hipogonadizm veya retrograd ejaklasyona bağlı olabilir. Sperm olmayan veya düşük sperm hacimli insanlarda ve azospermiklerde, idrar analizinde sperm olmaması retrograd ejakülasyonu düşündürür.

6.2.3.Sperm Konsantrasyonu ve Total Sperm Sayısı

Azospermi standart mikroskopik incelemede sperm olmamasıdır. Azospermi prevalansı tüm erkeklerde %1 kadardır. İnfertil erkekler arasında %10-15 kadardır. Tanıyı koymak için semen rneği yüksek derecede (3000g'de 15 dk) santrifüj edilir ve pellet yüksek

büyütmede (400X) incelenir. Sperm yoğunluğu en az iki incelemede ispatlanmalıdır. Oligospermi sperm yoğunluğunun 20 milyon/ml az olmasıdır ve sperm konsantrasyonu 5 milyonun altında ise ciddi oligospermi olarak adlandırılır. Konsepsiyon ihtimali sperm konsantrasyonu yaklaşık 40-50 milyon/ml olana dek artar, daha yüksek yoğunluktaki sperm ile daha fazla artmaz (74). Normal partnerleri olan fertil ve infertil erkeklerdeki semen parametrelerini karşılayan ABD'deki çalışmada eğer sperm dansitesi 13,5 milyon/ml altında ise erkek infertilitesinde 5 kat artma olur. Avrupa'da yapılan benzeri bir çalışmada fertil erkeklerde %10 grubuna giren erkek 14 milyon/ml'dir. WHO'ya göre alt limit 15 milyon/ml'dir (75). Oligospermi varikosel, hipogonadizm ve Y kromozomundaki segmentteki özel mikrolelesyonla ilişkilidir. Endokrin ve genetik değerlendirme ciddi oligospermisi olan erkeklerde yapılmalıdır.

6.2.4. Sperm Motilitesi

Sperm motilitesi total sperm popülasyonunda hareketli olan spermelerin yüzdesidir. İleri hareket değişken bir ölçüm sisteminde değerlendirilir (0-4 arasında derecelendirme). Hızlı hareket eden yüzde (3-4. Derece), yavaş (2.derece), progresif olmayan (0-1. Derece). Total progresif sperm hareketi genellikle amaçlı ileri hareket eden spermeleri kapsar (derece 2-4). Konsepsiyon ihtimali motilitenin %60'a yaklaşması ile artar. ABD'de yapılan büyük bir çalışmaya göre motilitenin %32 altına düştüğü hastalarda erkek infertilitesinde yaklaşık 5 kat artma oluşur (74). Progresif motilite için günümüzde WHO tarafından önerilen alt limit %32'dir (75). Total motil sperm sayısı, total sperm sayısı kullanılarak hesaplanır. IUI için sperm hazırlama sırasındaki kayıplar göz önüne alınarak (en fazla %50), toplam motil sperm sayısı tahmini yapılır. Erkek faktörünün rol oynadığı infertilitede gebelik elde etme oranları ile ilişkilidir (76). Genelde kötü sperm motilitesi (astenospermi) testiküler disfonksiyon ile ilişkilidir. Astenospermi antisperm antikorları (agregasyona meyil), genital organ enfeksiyonları (semende lökositler), ejakülatuar kanallarda parsiyel obstrüksiyon veya vazektominin reanastomoz yapılan bölgesi, varikoseller ve uzamış cinsel perhiz süresi ile ilişkilidir. Eğer hiç motil sperm gözlenmemişse sperm viabilite testi motil olmayan sperm ölü spermden ayırt ettirir. Çok az veya hiç motil sperm olmayan erkeklerde ICSI yapmak için yaşayan motil olmayan spermin tanımlanmasında kullanılır.

6.2.5. Sperm morfolojisi

Spermatogenezin kalitesini yansıtır. Morfolojik anormallikler (teratospermi) lokasyonuna baş, boyun veya kuyruğa göre sınıflandırılır. Teratospermi varikozel, primer ve sekonder testiküler yetmezlikle ilişkili olabilir. Sperm konsantrasyonu, motilite anormallikleri ile beraber olabildiği gibi izole olarak da görülebilir. En son WHO kriterlerine göre sperm morfolojisi Kruger-strict testi ile değerlendirilir (77,78). IVF siklusunun fertilizasyon oranlarını belirlemek için ortaya çıkmıştır. Sperm morfolojisi strict normal standart kriterlere göre değerlendirildiğinde, in vitro fertilizasyon etkinliği morfolojik normal sperm yüzdesi %14 ve daha yüksek ise en yüksektir (79,80). Konvansiyonel fertilizasyon oranları normal sperm yüzdesi %14 ve daha yüksek ise en yüksektir. Normal değerler %4 ve altında ise başarı en azdır (%7-8). İki eşik değer arasında ise orta derecede başarı vardır. Daha sonraki çalışmalar strict sperm morfolojisinin IVF üzerinde prediktif değerini konfirme etmiştir ve ciddi teratozpermi (%0-4 normal sperm morfolojisi olan) IVF sikluslarında ICSI yapılması için bir endikasyon olarak kabul görmüştür. Ancak diğer çalışmalarda ICSI ve konvansiyonel fertilizasyon teknikleri kullanıldığında, fertilizasyon, gebelik ve canlı doğum oranları açısından fark tespit edilmemiştir. Sonuçta yararlar izole teratosperminin ICSI için kesin bir endikasyon olmadığı sonucuna varmışlardır (81). Sonuç olarak tartışmalar devam etse de strict sperm morfolojisi şu anda bilinen en etkin sperm fonksiyon öngörücüsüdür. Sperm konsantrasyonu ve progresif motilitenin fertil ve infertil hastaların ayırımında ayırt edici bir değeri mevcuttur. Strict sperm morfolojisi (deneyimi ve eğitimi fazla olan kişilerce belirlenen) oldukça önemli ayırt etme yöntemlerinden biridir (82). Bu çalışmaların daha geniş çaplı olanlarında strict normal sperm morfolojisi %9'un altında olanlarda, erkek infertilitesi olasılığı 4 kat artmış olarak bulunmuştur (74). Strict sperm morfolojisi ayırıcı tanıda klinikle pratik olarak ilgisi mevcuttur, bu özellikle erkek faktörünün olduğu durumlar (oligospermi veya astenospermi) veya açıklanamayan infertilite (normal ovuluar fonksiyon, normal kadın anatomisi, normal sperm dansitesi ve motilite) durumlarında öne çıkar.

İzole hafif erkek faktörünün öne çıktığı durumlarda en iyi tedavi seçeneği IUI'dır (ovaryan stimülasyon yapılarak ya da yapılmadan). Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde superovulasyon sonrasında IUI veya IVF başarılı olma şansı yüksektir. Çoğunda,

IUI ile gebe kalma olasılığı sperm morfolojisine bağı olarak artar. Eğer normal sperm morfolojisi %5'in altında ise başarı oldukça düşer. Strict sperm morfolojisi için herhangi bir eşik değer olmasa bile izlem veya IUI ayırımında yardımcıdır. Strict sperm morfolojisi ve IUI ile fekundabilite oranı arasındaki ilişki; açıklanamayan infertilitesi ve erkek faktörü olan gebelerde çiftlerin tedavisin planlanmasında ve dikkatli değerlendirilmesinde önerilir.

7. Intrauterin İnseminasyon

7.1. İnsidans, Endikasyonlar ve Kontraendikasyonlar

Yapay inseminasyon servikal osa veya direk olarak uterus içine spermlerin verilmesi ile yapılır. Açıklanamayan infertilite, erkek faktörü varlığı (oligo-astenospermi, düşük ejakülat hacmi, hipospadias, retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon, antisperm antikolar), servikal faktörlerin varlığı gibi durumlarda kullanılır. Kontraendikasyonları ise; servikal atrezi, endometrit, bilateral tubal obstrüksiyon ve ciddi oligospermidir. Özellikle erkek infertilitesi vakalarında IUI ile IVF veya ICSI arasında tercih yapmak klinisyen açısından oldukça önemlidir. Ancak literatüre bakıldığında bu parametrelerle elde edilen gebelik oranlarını etkileyecek ciddi farklılıklar göze çarpmaktadır. En az bir tubanın geçişgen olduğu infertilite olgularında IUI tercih etmek doğru yaklaşım olacaktır.

Günümüzde IUI herkes tarafından kabul edilen nedenlerle yapılır. İlk olarak; erkek nedenli infertilitede azalmış sperm yoğunluğu veya motilitenin kısıtlılığını gidermek için yapılır. İkincisi; proteinlere ve prostoglandinlere potansiyel reaksiyonlar ve semendeki ciddi boyutta bakterilerin varlığı kadın üst genital yollarına gidecek tedavi edilmemiş semen hacmini ve sperm sayısını etkilerler. Yıkılmış semen ile yapılan IUI (seminal plazmandan yoksun) ejakülattaki semenin çoğunun yerine gönderilmesini sağlar. IUI servikal inseminasyona göre daha iyi sonuçlar ortaya çıkarır. Yaklaşık 700 hastayı ve 2000 inseminasyon siklusunu içeren bir metaanalizde IUI yapılan kadında her siklus için gebelik oranı %18 olarak belirlenmiştir. Servikal inseminasyon yapılan kadınlarda bu oran %5'tir. Donmuş donör sperminin kullanıldığı 10 çalışmada, her siklustaki gebelik oranları servikal inseminasyonun 2 katıdır. İnfertil erkeklerin spermlerini kullanarak IUI'nin etkinliğinin boyutunu hesaplamak oldukça zordur. Çünkü çoğu yayınlanmış seride IUI siklusları incelenirken çeşitli infertilite faktörleri olan çiftler alınır ve ampirik ovaryan stimülasyon ile IUI tedavisi birleştirilir. Tedavi amaçlı donör inseminasyonu (ovaryan stimülasyon

yapılarak ya da yapılmadan IUI) ile ilgili retrospektif çalışmaların oldukça fazla sonucu bulunmaktadır. İnfertil eşlerin spermleri kullanılarak yapılanlar normal donör spermleri kullanılarak yapılanlarla aynı sonucu vermez. Tüm değişkenler düşünüldüğünde, infertil eşlerin spermleri kullanılarak IUI yapıldığında her siklustaki fekundite oranı %3-10 arasında değişmektedir (76). Donör spermi kullanıldığında bu oran yaklaşık 3 kat daha yüksektir (%9-30) (83,84).

7.2. Teknik

Semenin uterus içine direkt enjeksiyonu ile seminal sıvıdaki prostoglandinler ciddi uterus kramplarına ve bakteriler pelvik enfeksiyona neden olabileceğinden IUI'da mutlaka yıkanmış spermler kullanılmalıdır (85). Sperm hazırlama tekniklerinin hepsinde temel amaç, seminal plazmayı spermden hızlı ve etkili bir şekilde uzaklaştırmak suretiyle, spermın fertilizasyon ve kapasitasyon yeteneklerini inhibe eden antifertilite faktörlerini ortadan kaldırmak, uterusu şiddetli kontraksiyonlara neden olabilen prostoglandin ve diğer inhibitör maddeleri spermden uzaklaştırmak, sperm konsantrasyonunu, motilitesini ve fertilizasyon gücünü arttırmak, ileri harekete sahip spermleri mümkün olduğunca konsantre etmek ve bunların sayısını arttırmaktır (86). Hangi inseminasyon protokolü kullanılırsa kullanılsın en yüksek sayıdaki motil sperm, oosite en yakın mesafeye bırakılmalıdır. 0,2-0,5 ml sperm suspansiyonu küçük bir kateter aracılığıyla sıklıkla ultrason rehberliği gerektirmeden uterus içine bırakılır.

7.3. IUI başarısı

Prognoz kadının yaşı, ovulatmar fonksiyonun sürekliliği ve kalitesi, üreme sistemi anatomisinin fonksiyonu ile ilgilidir. Bu ek faktörler IUI başlamadan önce mutlaka değerlendirilmelidir. Anne yaşı infertil çiftler arasında anahtar rol oynar. IUI başarısını etkileyen en önemli faktör kadının yaşıdır. Donör spermi ile yapılan inseminasyonlarda dahi anne yaşının artmasına bağlı başarı olasılığında düşme olur. Donör spermi ile yapılan inseminasyonlarda 35 yaş altındaki kadınlarda siklus başına fekundabilite ve kümülatif gebelik oranları normal fertilizasyon gösteren çiftlerle aynıdır. Fakat bu oranlar 35-40 yaş arasında ve 40 yaş üzerinde olanlarda daha düşüktür. Özellikle genç yaş grubunda gebelik oranları dikkate alındığında IUI, erkek faktörü olmayan ve tubal geçişin olduğu olgularda ilk tedavi seçeneği olmalı ve mutlaka çifte önerilmelidir. 35 yaş altı grupta erkek faktörü

yok ise en az üç kez IUI önerilmektedir. IUI başarısı erkek ve tubal faktör birlikteliğinde oldukça düşüktür. ICSI ile beraber ya da tek başına IVF daha başarılı tedavi sonuçları sunar.

IUI başarı olasılığının; infertil eşin semen anormalliğinin ciddiyetine bağlı olması şartıdır. Sperm yoğunluğu, motilitesi ve morfolojisi başarı oranlarını etkiler. Başarılı IUI olasılığı insemine edilen toplam hareketli sperm sayısı arttıkça artar. En iyi sonuçlar toplam hareketli sperm sayısı 10 milyon/ml eşik değerini geçince elde edilir (76,87). Daha yüksek sayılar başarıyı fazla arttırmaz (88). Eğer insemine edilen 1 milyondan az sperm total motil sperm varsa IUI çok nadir başarılı olur (89,90). Oligospermik erkekte yaklaşık 4 saat ara ile elde edilen iki sperm örneklerinin birleştirilmesi ile daha fazla sayıda sperm elde edilebilir. IUI'nin başarısını etkileyen en önemli kriterlerden biri Kruger Strict sperm kriterleri ile değerlendirilmiş sperm morfolojisidir. Belirlenmiş morfolojik olarak normal sperm oranının IUI üzerinde de prediktif etkisi mevcuttur. Strict sperm morfolojisi ile IUI sonuçlarının birlikteliğini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Araştırmaların hepsinde de birbirleri arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. IVF siklusları gözlemlerine göre; IUI başarısı morfolojik olarak normal sperm arttıkça artar. IUI için limit %4 ve üzeri normal morfolojise sperm olmasıdır. IUI başarısı morfolojik olarak normal sperm %14 ve üzerinde ise en yüksektir; %4-14 arasında ise orta seviyede bir başarı göstergesidir. Genelde ciddi teratospermisi olan erkek faktörü nedeniyle infertil olan çiftlere (%4'ten daha az) IVF veya ICSI önerilmelidir (91). Erkek faktörüne bağlı infertilitede IUI başarısının prognozunu iyi olması için infertiliteyi olumsuz yönde etkileyen diğer faktörler olmamalıdır.

8. Ovulasyon İndüksiyonu

Günümüzde sıradan bir uygulama olsa da anovuluar kadınlarda ovulasyonu indüklemek ve onların gebe kalmasını sağlamak reproduktif endokrinolojinin sağladığı en büyük başarılarından biridir. Bir zamanlar elde sadece klomifen sitrat olsa da, ovaryan folliküller gelişimi ve direkt olarak ovulasyonu indüklemek gerektiği durumlar için kullanılan ilaç yelpazesi artık çok daha geniştir.

8.1. Klomifen Sitrat

Klomifen ilk olarak 1956 yılında sentezlenmiştir. İlk klinik denemelerinde klomifen sitrat ile tedavi edilmiş anovulatuvar kadınlarda %80 ovulasyon olmuş ve bunların yarısında da gebelik sağlanmıştır (92).

8.1.1. Farmakolojisi ve Etki Mekanizması

Klomifen bir nonsteroidal trifeniletillen yapısında olup selektif östrojen reseptör modülatörü gibi davranır ve hem östrojen agonisti hem antagonist etkileri beraberinde barındırır. Klomifen saf olarak bir antagonist veta antiöstrojen olarak etki eder; östrojenik etkisi sadece östrojen seviyesi düşük olduğu zaman belli olmaktadır. Östrojene yapısal benzerliği üreme sistemi boyunca yer alan nükleer östrojen reseptörler için endojen östrojen ile yarışmasını sağlar. Ancak östrojenden farklı olarak nükleer östrojen reseptörlerine uzun süre bağlı kalır ve reseptör yenilenmesini bozarak reseptör yoğunluğunu azaltır. Hipotalamik seviyede, östrojen reseptör azalması dolaşımdaki östrojenle hemen etkileşime girmesini engeller ve östrojen seviyeleri olduğundan daha düşükmüş gibi algılanır. Azalmış negatif östrojen feedback GnRH sekresyon seyrini değiştirerek pitüiter gonadotropin salınımını uyarır ve sonunda folliküler gelişim sağlar. Başarılı tedavi sikluslarında bir veya daha fazla follikül gelişir ve olgunlaşır. Paralel olarak serum östrojen seviyeleri hızla yükselir ve sonunda LH yükselişini sağlayarak ovulasyonu uyarır. Sonuç olarak klomifen, hipotalamik-hipofizer-ovaryan feedback mekanizmasını kullanarak normal endokrin mekanizmalar üzerinden uyarım yaparak çalışır.

8.1.2. Klinik Endikasyonlar

Klomifen, normal tiroid fonksiyonlu, normal prolaktin seviyeli ve galaktorezi olmayan anovulatuvar infertil kadınlarda kullanılan ilk sıradaki ilaç seçimidir. Bu hastalar ayrıca endojen östrojen üretiminin kanıtları olan klinik gözlemlere sahip, serum östradiol düzeyi tespiti olan (yaklaşık 40 pg/ml'den yüksek), progesteron challenge testine normal menstrual cevap veren bireylerdir (93). Hipotalamik bölgedeki etkileri göz önüne alınarak, hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalarda işe yaramaması sürpriz değildir. Normal veya düşük FSH seviyelerinin gözlemlendiği hipotalamik amenoreli kadınlarda, açıkcası düşük östrojen konsantrasyonlarına rağmen, hipotalamik-pitüiter-ovaryan yol normal

fonksiyon göstermemektedir. Aksi halde FSH seviyelerinin düşük östrojene yanıt olarak çok daha yüksek olması gerekmektedir. Eğer düşük endojen östrojen seviyeleri FSH artışını tetiklemiyor ise klomifen ile indüklenmiş bir mekanizma sayesinde bu hasta grubunda FSH artışını beklemek gerçekçi olmaz; ancak nadiren klomifen ile FSH artışı sağlanabilir. Alternatif olarak genellikle direkt hipofizin (eksojen pulsatil GnRH salınımı) veya overin (eksojen gonadotropin) uyarılması gerekmektedir. Korpus luteum ovulatuvar follikülden meydana geldiği için fonksiyonun limitleri bir nevi preovulatuvar folliküler gelişimin kalitesine bağlıdır. Mantık olarak yetersiz folliküler gelişim kötü luteal fonksiyonuna ya da ovulasyon olsa bile yatkınlığa yol açabilir. Nitekim luteal faz kusurunun en çok görülen ve en şiddetli formu olan kısa luteal faz süresi anormal düşük folliküler faz FSH seviyeleriyle ilişkilidir. Klomifen sitrat, dolayısıyla tedavi için mantıklı ve etkin bir seçenektir. Klomifen sitratın tedavi alanı genellikle ovulatuvar disfonksiyonlu kadınlar ile sınırlandırılmış olsa da açıklanamayan infertilitesi olan, nispeten genç ve infertilite süresi kısa olan hastalarda, daha agresif tedavi şekillerini henüz arzulamayan hastalarda da kullanılabilir. Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerde klomifenin etkinliği fark edilmemiş luteal faz defektinin düzeltilmesi veya bir ovum salınması gerekirken superovulasyonun sağlanması olarak açıklanabilir (94). Ampirik klomifen sitrat tedavisi daha çok hem sperm hem de ovum sayısının arttırılmaya çalışıldığı IUI yöntemi ile birleştirildiği zaman etkili olmaktadır (95,96).

8.1.3. Tedavi Yöntemleri

Klomifen, oral olarak uygulanır, spontan veya progesteron ile uyarılmış bir adet sonrası tipik olarak 3 veya 5. Gün arası başlanır. 2 ile 5. gün arasında tedaviye başlanarlarda ovulasyon, konsepsiyon ve gebelik oranları benzerdir. Amenoreik olan kadınlarda eğer gebelik dışlandıysa tedaviye her an başlanabilir. Tedavi genellikle 50 mg tabletlerle başlanır ve 5 günlük bir süreç boyunca verilir; eğer ovulasyon sağlanamaz ise sonraki sikluslarda 50'er mg arttırılır. Daha düşük dozlar ilaca duyarlılığı daha önce bilinen veya tedaviye devamı güçleştiren büyük kistlerin oluşması durumunda önerilebilir. Her ne kadar etkin bir yöntemse de ardışık olarak vermek zaman alıcıdır bir hastanın klomifen sitrata dirençli olduğunu anlamak için birkaç aylık süre gerektirir. Merdiven basamağı tedavi protokolü ovulasyon için gereken süreyi ve gerekli durumlarda farklı tedavi şemalarına geçmek için gereken süreyi kısaltır. Tedavi şemasında ilk başta verilen 50 mg klomifen

kendiliğinden ya da indüklenerek gelen adet kanamasının 5-9. günleri arasında tatbik edilmesinin ardından 11-14. Gün arası ultrasonografi yapılır. Eğer önde giden dominant follikül yok ise (>15 mm) 100 mg'a çıkılır ve 1 hafta sonra ultrasonografi tekrarlanır. Cevap yoksa bu sefer 150 mg'a çıkılır ve ultrasonografi yine 1 hafta sonra tekrarlanır.

8.1.4. Klomifen Tedavisinin Sonuçları

Uygun seçilmiş kadınların yaklaşık %70-80'inde ovulasyon sağlanabilir (97). Artan yaş, vücut kitle endeksi ve ilişkili hiperandrojenemi anovulatuvar kadınlarda cevap olasılığını azaltır. Klomifen tedavisine cevap veren anovulatuvar ve infertil kadınlar arasında toplam fekundabilite oranı yaklaşık %15 kadardır. Başka infertilite faktörü olmayan kadınlarda ise bu rakam %22'ye kadar çıkabilir. 6-9 siklusluk tedaviler sonrası toplam %70-75'lik gebelik oranları beklenebilir (98). Klomifen ile uzamış tedavi özellikle 35 yaş üzerindeki kadınlarda uygun değildir.

8.1.5. Yan Etkiler ve Riskler

Klomifen tedavisi genellikle çok iyi tolere edilir. Küçük yan etkileri sıktır ancak tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli olması çok nadirdir. Klomifen tedavisi ile ortaya çıkan en öncelikli risk artan çoğul gebelik riskidir. Klomifen ile indüklenmiş FSH artışı geçicidir ve anovulatuvar kadınlardaki mevcut normal seçim mekanizmaları çoğu hastada tek bir follikül gelişimine sebep olmaktadır. Yine multifolliküler gelişim ve çoğul gebelik riski yaklaşık %7-10 kadardır. Klomifen ile elde edilmiş gebeliklerin hemen tamamı ikizdir; üçüz riski %0,3-0,5, dördüz riski %0,3 ve beşizler için bu risk %0,1 kadardır (92). Çoğul gebeliklerden korunmak mümkün olan en düşük klomifen tedavisini vermenin gerekçelerindedir; yüksek dozlarda tedavi verilmesi gebelik oranını arttırmadığı antenatal ve neonatal komplikasyonları bilinen süperovulasyona ve çoğul gebeliğe yol açacaktır. Klomifen tedavisinin genel olarak doğum defektlerini veya herhangi bir anomali alt grubunu arttırdığına dair henüz bir kanıt mevcut değildir (99). Klomifen tedavisi ile elde edilen 1034 gebeliğin sonuçları irdelendiğinde %14,2 hastada düşük, %0,5 hastada ektpik gebelik, %0,1 hastada molar gebelik, %1,6 hastada ölü doğum ve canlı doğan 935 bebekte malformasyon sayısı 21 (%2,3) olarak tespit edilmiştir. Klomifen tedavisi altındaki hastalarda ovaryan hiperstimülasyon sendromunun insidansını vermek biraz zordur; çünkü çeşitli çalışmalarda sendromun tanısı için farklı tanı kriterleri kullanılmıştır.

Genelde, hafif hiperstimülasyon sendromu (geçici abdominal rahatsızlık, hafif bulatı, kusma, diyare ve abdominal gerginlik) sık değildir ama bekleme tedavisi gerektirir.

8.1.6. Kombine Tedavi Rejimleri

Kombine tedavi rejimlerinin belirlenmesi için ilk olarak klomifen başarısızlığının net olarak tanımlanması gerekir. Burada klomifen başarısızlığından gebe kalamama değil ovulasyonun sağlanamaması durumu kastedilmektedir. Direkt eksojen gonadotropinlerle indüksiyon tedavisi mantıklı bir alternatiftir; ancak tek alternatif değildir. Birçok klomifene dirençli kadın alternatif veya kombine yöntemlere cevap verebilir. Alternatifler daha uzun süre klomifen kullanımı (7-10 güne karşı 5 günlük tedavi rejimleri), adjuvan olarak glukokortikoid veya eksojen hCG, öncesinde baskılayıcı tedavi (oral kontraseptifler, metformin, aromataz inhibitörleri (letrozol) ve kombine tedaviler olabilir.

8.1.6.1. Glukokortikoidlerle Kombinasyon

Tek başına klomifene dirençli vakalarda glukokortikoid ile beraber kullanıldığında başarıyla ovulasyon sağlanabileceğini gösteren bir çok çalışma mevcuttur (100). Hem sürekli, hem de sınırlı folliküler faz tedavi rejimlerinde (siklusun 5-14.günü) prednisolon (5mg, günlük) veya deksametazon (0,5-2,0 mg, günlük) kullanımı tanımlanmıştır.

8.1.6.2. Eksojen HCG Kullanımı

Eksojen hCG genel olarak LH artışını taklit etmek ve klomifen ile indüklenmiş sikluslarda ovulasyonu sağlamak için kullanılır; bu durum özellikle açıklanamayan veya erkeğe bağlı infertilite problemi olan çiftlerde IUI işlemi için uygulanır. Tek başına klomifen verildiğinde ovulasyon sağlanamayan kadınlarda, adjuvan hCG verilmesinin altta yatan mantığı klomifenin folliküler gelişimi sağlayabileceği ama LH artışını sağlayamayabileceği düşüncesidir. Fizyolojik olarak ve pratikte bu ihtimal zayıftır. Hatta bu fenomeni göstermek ve uygun zamanda ovulasyon olup olmadığını göstermek için seri TVUSG yapılmalıdır. Eğer körlemesine ve erkenden yapılırsa, yani dominant follikül hCG enjeksiyonuna cevap verecek kadar olgunlaşmamışsa, ovulasyondan çok atreziye yol açma ihtimali yüksektir. Klinik çalışmalarda klomifen ile uyarılmış sikluslarda hCG zamanı follikül çapları 18-20 mm arasında klinik çalışmalarda 18-30 mm'ye (ortalama 25 mm) kadar değişebilir. Normalde follikül kendi ovulatuvar stimulusunu oluşturur ve LH artışı

için gerekli olgunluğu ve östrojen artışını gösterir. Spontan LH pikinin zamanlaması, dolayısıyla en uygun olur; ama hCG tedavisi asla kendiliğinden olan bir mekanizma kadar başarılı olamaz. Klomifen ve hCG kombine tedavisi gerektiğinde inseminasyon için en uygun zamanlama spontan LH artışından sonradır; bunun için çeşitli ticari kitler kullanılabilir; çünkü LH artışından yaklaşık 14-26 saat sonra ovulasyon meydana gelmektedir (101). Eksojen hCG, IUI gereken ama başarılı ovulasyon indüksiyonu olmasına rağmen LH artışının saptanamadığı az bir hasta populasyon için gereklidir. Ovulasyon hCG enjeksiyonundan 34-36 saat sonra olur, bu yüzden IUI genelde 36 saat sonra uygulanır. LH artışı tespit edildiği zaman, adjuvan hCG tedavisinin bir önemi yoktur ve sadece fazladan maliyet ve rahatsızlık verir. Birçok çalışmada endojen LH artışı veya eksojen hCG enjeksiyonu ile yapılan klomifen ile indüklenmiş tedavilerde IUI sonuçları karşılaştırılmıştır (102,103). Spontan ovulatuvar sikluslarda, LH artışı üzerine hCG enjeksiyonunun luteal faz süresi, serum östrojen veya progesteron konsantrasyonu üzerine katkısı yoktur; aynı durum klomifen ile uyarılmış sikluslarda da geçerlidir. Sonuç olarak, adjuvan hCG enjeksiyonu IUI gereken ve ovulasyona rağmen siklus ortası LH piki gözlenmeyen kadınlar ile sınırlıdır.

8.1.6.3. Metformin Tedavisi

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'un önemli bir özelliğidir ve bu antitenin özellikleri olan hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonun ortaya çıkması için önemli katkıları mevcuttur. PKOS'lu infertil kadınlar ve hiperinsülinemisi olanlar klomifen tedavisine çok daha dirençlidir. Metformin tek başına veya diğer insülin hassaslaştırıcılarla beraber bazı PKOS'lu hastalarda ovulasyonu sağlayabilir ama kimin cevap vereceğini öngören pratik bir yönetim mevcut değildir. Ancak insülin konsantrasyonu veya glikoz-insülin oranları metformine cevabı öngörmez ama metformin genel olarak zaten klomifene cevap veren kadınlarda işe yarar (104,105). PKOS'lu kadınlarda metforminin ovulasyon indüksiyonu amacıyla verildiği çalışmaları toparlayan bir meta-analize göre etkinliği klomifen ile benzerdir (106). Klomifene dirençli anovulatuvar PKOS'lu kadınları içeren birkaç küçük çalışmada kombine tedavi tek başına klomifene göre ovulasyon ve gebelik oranlarını arttırmıştır (107). Sonuç olarak, metformin ve klomifen kombine tedavisi klomifene dirençli kadınlarda gonadotropinlerle tedavi öncesi denenmeyi hak eder.

8.2. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri birincil olarak postmenopozal meme kanserinin tedavisinde kullanılırlar ama giderek artan bir hızla yeni bir ovulasyon ajanı olma yolunda ilerlemektedir. Aslında ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanımları çelişkili bir durumdur; çünkü bu endikasyonla kullanımları onaylanmamıştır ve ilk öncü veriler belirgin fetal toksisitesi olabileceğini göstermiştir. Her ne kadar takip eden 2 çalışma letrozol sonrası gebe kalınan fetüslerde doğumsal defektlerin doğal yollarla ya da klomifen sonrası gebe kalınan fetüslere göre bir farklılık olmadığını ortaya koymuş olsa da erken gebelik haftalarında maruziyet ve hayvan çalışmalarındaki potansiyel teratojenik etkiler nedeniyle endişeler hala devam etmektedir (108).

8.2.1. Farmakoloji ve Etki Mekanizması

Anastrazol ve letrozol potent, kompetatif, nonsteroidal aromataz inhibitörü triazoldür ve östrojen sentezindeki hız kısıtlayıcı enzimi inhibe ederler. Hem beyinde hem periferde östrojen sentezini bloke ederler ve kompensatuar olarak hipofizer gonadotropin sekresyonuna yol açarak ovaryan folliküler gelişimi uyarırlar (109). Her ne kadar her ikisi de östrojenin negatif feedbackini azaltarak gonadotropin salgılanmasını uyarsa da klomifen daha çok santral östrojen reseptörlerini azaltır. Aromataz inhibitörleri ile tedavi sonlandığı zaman büyüyen folliküllerden salınan östrojen seviyesi giderek yükselir ve artan serum konsantrasyonları gonadotropin sekresyonu üzerine negatif feedback etki göstererek tek dominant follikülün seçilmesini sağlayan mekanizmaların restorasyonunu sağlar. Klomifen ile tedavi bittiğinde ise östrojen reseptörleri baskılandığı için artan östrojen seviyeleri negatif feedback etkisi gösteremez ve FSH artışı devam ettiği için daha çok multifolliküler gelişim meydana gelir. Aromataz inhibitörlerinin tedavi sırasında androjen substratlarının geçici birikimi de FSH reseptör ekspresyonunu arttırabilir. IGF-1 üretimini ve FSH etkisi arttırır. Hatta aromataz inhibitörleri östrojenin periferik etkileriyle iletişime girmediği için klomifenin yaptığı gibi östrojen kaynaklı mukus yapımını ve endometrial proliferasyonu inhibe etmez.

8.2.2. Tedavi Rejimleri

Bugüne kadar yapılmış neredeyse tüm çalışmalarda letrozol ve anastrozol tipik olarak 5 gün boyunca klomifene benzer olarak verilmiştir. Bir çalışmada klomifene dirençli kadınlarda (100 mg/gün) 5 veya 10 günlük tedavinin karşılaştırılması sonrası uzun tedavi verilenlerde daha fazla preovulatuvar follikül ve yüksek gebelik oranları (%17,4) sağlanmıştır (110). Tek doz verilen letrozol rejimi de (siklusun 3. Gününde 20 mg) tanımlanmıştır ve ilk sonuçlar düşük multidoz rejimlerle benzer sonuçların alınabileceğini göstermiştir. Açıklanamayan infertil kadınları irdeleyen bir başka çalışmada letrozol (günlük 7,5 mg) ya da klomifen (günlük 100 mg) randomize edildiklerinde ve ardından IUI yapıldığında her iki tedavi rejimi benzer preovulatuvar follikül (2,1 ve 1,7) ve gebelik oranları (%11,5 ve %8,9) sağlamışlardır. Bu durum daha yüksek dozda letrozolün östrojen üretimini daha fazla ve daha uzun süre baskılayarak endometrial proliferasyonu sınırlayabileceği düşündürmektedir (111).

8.2.3. Tedavi Sonuçları

Aromataz inhibitörlerinin ovulasyon indüksiyonundaki etkinliği ile ilgili veriler hızla birikmektedir. Daha yeni çalışmalar ise seçilmemiş anovulatuvar infertil kadınlarda aromataz inhibitörlerinin klomifenle karşılaştırmaktadır. 2 randomize çalışmada klomifen dirençli PKOS'lu hastalarda letrozol günlük 2,5 mg ve anastrozol günlük 1mg ovulasyon indüksiyonu amacıyla verilmiş ve ardından hCG uygulanmıştır (önde giden follikül >20 mm iken). 40 klomifen dirençli kadın dahil edilmiş (günlük 200 mg veya endometrial kalınlık <5 mm) ve letrozol alanlarda daha kalın endometrium (8,2 mm'ye 6,5 mm), yüksek ovulasyon (%84'e %60) ve gebelik oranları (%19'a %10) elde edilmiştir. 220 klomifen dirençli kadını içeren daha geniş çalışmada ise (günlük 100 mg veya endometrial kalınlık <5 mm) ovulasyon (%62'ye %63), gebelik oranları (%12'ye %15) ve endometrial kalınlık (9,1'e 10,2 mm) benzerdir (112).

Hepsi beraber düşünüldüğünde bu gözlemler klomifene cevap vermeyen anovulatuvar kadınlarda aromataz inhibitörlerinin oldukça etkin olduğunu düşündürmektedir. Aromataz inhibitörleri aynı zamanda klomifene cevap veren ama endometrial gelişimi yetersiz kalanlarda göz önünde tutulabilir. Klomifen sitrata dirençli anovulatuvar kadınlardaki sonuçlar aromataz inhibitörlerinin ovulasyon indüksiyonu amacıyla ilk basamakta

kullanılabileceğini düşündürmüştür. Bir kaç çalışmada aromataz inhibitörlerinin kullanımı sonrası elde edilen gebeliklerin akıbeti değerlendirilmiştir. Bir kohort çalışmasında letrozol ile uyarılmış siklulardan elde edilen gebeliklerde klomifen veya gonadotropinlere göre tekiz gebelikler daha sık görülmüştür (113). Sonuç olarak elimizdeki veriler ovulasyon indüksiyonu amacıyla aromataz inhibitörlerinin ilk basamak tedavide klomifen kadar ama ondan daha etkin olmadığını düşündürmektedir. Özellikle daha düşük çoğul gebelik oranları nedeniyle gelecek vaat etmektedirler. Kullanımları muhtemelen daha da artacaktır ancak anovulatuvar infertil kadınlarda kullanımı için doğru yer ve etkinliği için daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.3. Eksojen Gonadotropinler

8.3.1. Gonadotropin Çeşitleri

Özellikle daha basit tedavi yöntemlerine cevap vermeyen hastalarda 50 yıldır kullanılmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler çeşitleri üriner, saf üriner ve rekombinat olarak sınıflandırılabilir. Yaklaşık 30 yıl boyunca tek gonadotropin tipi insan menpopzal gonadotropini idi (hMG, menotropin). Postmenopozal kadınların idrarından elde edilirler ve 1 ampulde eşit miktarda FSH ve LH içerirler; intramusküler enjeksiyon gerektirirler. Yaklaşık 15 yıl önce genetik mühendisliği sayesinde rekombinat FSH üretilmiştir. Bu preparatlar daha kısa yarılanma ömrüne sahip daha az asidik olan FSH içerirler ama östrojen sekresyonunu aynı veya daha güçlü şekilde uyarırlar (114). Rekombinat gonadotropinlerin avantajı daha az üriner protein içermeleri, daha tutarlı bir yapıları olması ve biyolojik aktivitelerinin kişiden kişiye çok daha az değişiklik göstermesidir. 2 yeni rekombinant FSH çeşidi follitropin alfa ve betadır. Her ikisi de doğal FSH'a yapısal benzerlik gösterirler ve 1 alfa ve 1 beta glikoprotein zinciri içerirler; ama post-translasyonel glikolizasyon ve saflaştırma işlemleri farklıdır.

Follitropin alfa günlük FSH enjeksiyonunu içeren tedavi rejimlerine göre daha basit ve güvenilir tedavi rejimlerini içerir. İnsan pitüiter LH'na fizikokimyasal, immünolojik ve biyolojik olarak benzer özelliklere sahip rekombinant LH artık imkan dahilindedir ve 75 IU içeren enjektörlerdedir. Belirgin LH yetmezliği bulunan hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlarda rekombinant LH ve FSH'ın kombine kullanımı (veya hMG) folliküler gelişimi uyaracaktır; ancak aksi halde ek faydası yoktur (115).

Gonadotropinlerle indüklenmiş sikluslarda LH pikini sağlamak için hCG kullanılmaktadır. LH/ hCG folliküler son gelişimi ve oosit maturasyonunu sağlar ki yaklaşık 36 saatte tamamlanır ve yaklaşık 4 saat sonra meydana gelir. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan bireyler eksojen gonadotropin ile en çok tedaviye aday grubu oluşturmaktadır. Klomifen ve diğer tedavi yöntemleri hipotalamik-pitüiter-ovaryan aks düzgün olmadığından etkisizdir. Hipogonadotropik hipogonadizimli bir kadında ilaç seçimi menotropinler olmalıdır; çünkü hem FSH hem LH içerirler. Her ne kadar oosit maturasyonu tek başına FSH ile de sağlansa da, endojen LH seviyeleri normal steroidogenez, luteinizasyon ve ovulasyon için yeterli değildir.

8.3.2. Klinik Endikasyonlar

Hipogonadotropik hipogonadizimli kadınlar nispeten daha düşük dozlara yanıt verirler ve bu yüzden dikkatli monitorize edilmelidirler. Ana amacın tek follikül gelişimi olduğu akıldan çıkarılmamalı ve aksi halde bu kadınların fertil olduğu ve çoğul gebelik için yüksek riskli oldukları gerçeği de unutulmamalıdır. Eksojen gonadotropin tedavisi sonrası luteal fonksiyonun kalitesi bu kadınlarda spesifik değerlendirme gerektirir. Her zaman gerekirse de hCG veya progesteron düşük LH seviyelerini kompanse etmek ve normal luteal fonksiyonu devam ettirmek için gerekebilir. hCG desteği ile ovaryan hiperstimulasyon sendromu riski arttığından dolayı ancak ovulasyon indükisyonundan sonra kötü luteal fonksiyon gösteren hastalar için saklanmalıdır. Klomifen tedavisi ile gebelik sağlanamadığı zaman eksojen gonadotropin tedavisi uygun bir alternatiftir. Hipogonadotropik hipogonadizimli kadınlarda, endojen gonadotropin salınımı oldukça azdır ve menotropin tedavisi overler için tek etkin yöntemdir. Tam tersine klomifene dirençli PKOS'lu hastalarda serum gonadotropinleri normaldir; birçoğunda LH seviyesi de yüksektir. Bu hasta popülasyonunda tedavi ile eksojen gonadotropinler endojen gonadotropinlerle üst üste gelir.

Saflaştırılmış FSH preparatları teorik olarak konvansiyonel menotropinlere göre bazı avantajlar da getirir; çünkü endojen LH hipersekresyonunu arttırma riskini engeller. Ancak pratikte saflaştırılmış FSH'ın hMG'ye karşı gösterilmiş bir üstünlüğü yoktur; her ikisi de kullanılabilir. 14 çalışmayı derleyen bir meta-analizde saflaştırılmış FSH'ın hMG'ye göre ovaryan hiperstimülasyon riski daha az bulunmuş ancak başka bir avantajı gözlenmemiştir. Kombine 4 çalışmadan elde edilen benzer bir analizde rekombinant FSH ve saflaştırılmış

FSH arasında ovulasyon, gebelik, düşük, çoğul gebelik ve ovarsan hiperstimülasyon oranları arasında farklılık gözlenmemiştir (116). Luteal faz desteği nadiren PKOS'lu hastalarda gonadotropin ile indüklenmiş tedavilerde gerekir; çünkü endojen LH seviyeleri tipik olarak normal luteal fonksiyonun idamesi için yeterlidir.

8.3.3. Tedavi Rejimleri

İlk retrospektif çalışmalar günlük tedavilerin ve sık bakılan klinik cevaplara göre ayarlamaların en iyi yöntem olduğunu göstermektedir (113). Her ne kadar çoğu kadın nispeten düşük dozlara (75-150 IU/gün) çok duyarlı ise de diğerleri uyarılma için çok daha yüksek dozla ihtiyaç duyarlar (300-450 IU,gün). Hem hipogonadotropik hipogonadizmi hem de klomifene dirençli vakalarda düşük doz induksiyona (75 IU/gün) step up protokolü çerçevesinde başlanabilir. 4-7 günlük bir uyarım süresi sonunda TVUSG olsun veya olmasın serum östradiol seviyesi ilk cevabı ölçmek için bakılmalıdır. Daha sonra gonadotropin dozu aynen devam edebilir veya artırılabilir. Bir kez serum östradiol seviyesi yükseldikten sonra, gelişen folliküllerin sayısını ve çapını ölçmek için 1-2 günde bir TVUSG yapılır. Öndeki follikül çapı 16-18 mm'ye ulaştığında ovulasyonu sağlamak için hCG enjeksiyonu yapılır ve genelde 36-48 saat sonra ovulasyon beklenir. Daha sonraki stimülasyon sikluslarında, hastanın daha önceki sikluslarında elde edilen cevap eşiği ve folliküler gelişim paterni göz önünde bulundurulmalıdır.

PKOS'lu kadınlar çoğu zaman gonadotropinlere aşırı hassasiyet gösterdiklerinden dolayı erken ve sık yapılan gözlemler önemlidir. Bu kadınlarda genellikle FSH uyarısına cevap verecek çok sayıda antral follikül vardır. Her ne kadar gonadotropin stimülasyon süresi ortalama 7-12 gün sürse de PKOS'da düşük yavaş protokol daha uzun sürer. Alternatif olan step down rejiminde amaç spontan sikluslardaki FSH paternine yakın bir paternle ovulasyonu sağlamaktır. Tedavi yüksek dozda başlar (150-225 IU, gün) ve kohorttaki duyarlılığı düşük folliküller gerilirken, duyarlılığı daha fazla folliküllerin büyümeye devam etmesi için giderek dozların düşürülmesi esasına dayanır. Birçok kadının eksojen gonadotropinlere karşı aşırı duyarlılığı olduğu göz önünde bulundurulursa step down metodunun en iyi adayları daha önce birkaç stimüle siklusu olmuş ve cevap verdiği tahmini eşiği bilinen hastalardır. Ancak her iki yöntem başarıyla kombine edilebilir; ilk önce yeterli cevap oluncaya kadar doz artırılır ve daha sonra dominant follikül gelişince

giderek düşürülebilir. Folliküler gelişim üzerine LH'nin önemli rolü ancak yıllar sonra gün ışığına çıkmıştır.

Normal bir ovulatuvar siklusta, preovulatuvar folliküler gelişimin son fazlarında FSH giderek düşmektedir. Östrojen sentezi için gerekli tekal androjenlerin stimulasyonuna ek olarak, LH'nin kendisi FSH ve östrojen ile indüklenmiş LH reseptörleri aracılığıyla küçükleri değil ama büyük follikülleri uyarır. FSH küçük follikülleri, daha FSH bağımlı follikülleri atreziye götürürken; LH folliküler maturasyonun son basamaklarının kilit hormonu durumuna gelir. Düşük doz hCG veya rekombinant LH selektif olarak daha büyük follikülleri uyarırken diğer folliküllerin atreziye gitmesine neden olur. Büyük miktardaki FSH dozunun giderek düşürüldüğü step down rejimi bu prensip üzerine plalanmıştır. 'Coasting'de amaçlanan da folliküler gelişimin sonundaki FSH uyarımının azaltılması şeklindedir. Son örnek kapsamında, büyük folliküler östrojen plato yapar veya düşerken LH reseptörleri ekspresyonu sayesinde düşük LH konsantrasyonlarına rağmen üstesinden gelirken, küçük folliküller durur veya regrese olur (117).

FSH tedavisinin azaltılması veya bırakılması sonrası düşük doz hCG veya rekombinant LH ile uyarıya devam edilmesi büyük folliküller ve küçük folliküller arasında ortaya çıkardığı farklılık sebebiyle belli bir avantaja sahiptir. Düşük doz hCG veya rekombinant LH ile uyarıya devam edilmesi sonucu, FSH dozunu düştükten yada tamamen kestikten sonra büyük folliküller büyümeye devam ederken FSH çekilmesine ve direkt intrafolliküler androjen seviyelerini arttırarak selektif olarak küçüklerin gerilemesine yol açar. Hipogonadotropik hipogonadizmli veya PKOS'lu kadınlarda folliküler gelişimin geç evrelerinde LH tedavisi büyümekte olan follikül sayısını azaltabilir. 7 gün boyunca 150 IU FSH ile tedavi edilmiş ve GnRH agonist ile baskılanmış kadınlarda FSH'ı azaltarak (50,25,0 IU) ve hCG'yi arttırarak (50,100,200 IU) oluşturulan çeşitli tedavi rejimlerinde büyük folliküler gelişime devam ederken küçük olanların gerilediği izlenmiştir (118). Her ne kadar hCG veya rekombinant LH'da kullanılabilirse de, hCG'nin daha uzun kullanım süresi günlük enjeksiyonlar arasında daha stabil bir LH aktivitesi sağlayacaktır. İlginç olarak, folliküler gelişimin geç aşamalarında yapılan düşük doz hCG tedavisi en azından normal kadınlarda prematur lüteinizasyon veya diğer yan etkiler oldukça az izlenmektedir.

Klomifene dirençli ve açıklanamayan infertilite hastaları ardışık klomifen gonadotropin tedavisinden fayda görebilir. Tipik siklusta standart klomifen tedavisini takiben (50-100

mg/gün) klomifen tedavisinin son günü veya ertesi günü düşük doz gonadotropin tedavisi başlanır. Daha sonra sıradan bir donadotropin ile indüksiyon tedavisi gibi takip edilir. PKOS'lu bir çok kadındaki artmış LH seviyeleri eksojen gonadotropin tedavisi sırasında folliküler lüteinizasyonun erken olmasına sebep olur. Bu da mevcut gebeliklerin düşük oranının sebebi gibi durmaktadır. Eksojen gonadotropin tedavisinden önce uzun süreli GnRH agonist tedavisi endojen LH salgısını baskılar bu da primer lüteinizasyonu engelleyebilir. Randomize olmayan klinik çalışmalarda GnRH agonistleri ve eksojen gonadotropin ile kombine edilmiş tedavilerde özellikle klomifene dirençli vakalarda siklus fekunditesinin arttırılabilir olduğu gösterilmiştir. IVF sikluslarında GnRH agonistleri ve eksojen gonadotropin tedavileri standart tedavi yöntemler olsa da, tek başına gonadotropin tedavisine göre bir avantajı gösterilememiştir.

8.3.4. Tedavinin Takibi

Ovulasyonu sağlamak, hiperstimülasyondan korunmak ve çoğul gebelik riskini en aza indirmek için gonadotropin tedavisi seri östradiol konsantrasyonu ve ovaryan ultrasonografi ile takip edilmelidir. Genelde ortalama 10 mm'den az follikül çapı olanlarda östrojen salınımı az iken daha büyük folliküllerde, follikül büyüdükçe ve olgunlaştıkça daha fazla östrojen salınır. Normal bir ovulatuar siklusta, LH artışından önceki en büyük östradiol seviyesi 200-400 pg/ml'dir. Gonadotropin ile uyarılmış sikluslarda gözlenen her matür follikül için yine bu kadarlık artış beklenmektedir. Beklendiği üzere, siklus fekunditesi artan östradiol ile beraber artar. Maalesef bu durum ovaryan hiperstimülasyon ve çoğul gebelik riskini de arttırır. Mevcut gonadotropin rejimleri ile en iyi sonuçlar en yüksek östradiol konsantrasyonları 500-1500 pg/ml arasında olduğunda alınır; 200'ün altında gebelikle gebelik elde edilmez. Tipik bir spontan siklusta o siklusta rol alacak folliküller adet 5-7. günleri arası izlenebilir. Dominant follikül günde yaklaşık 1-3 mm büyür, ortalama 20-24 mm iken ovulasyon olur, daha küçük folliküller genelde 14 mm'yi geçmezler (119). Eksojen gonadotropin ile uyarılmış sikluslarda dominant follikül benzer bir büyüme paterni gösterir; ama daha küçük çaplarda olgunluğa ulaşılır. Follikül çapı arttıkça ovulasyon ihtimali artar. hCG uygulandıktan sonra yapılacak ultrasonografide gözleendiği üzere 14 mm ve daha küçük folliküller nadiren ovulasyon gösterir, ama yaklaşık %40 kadarı 15-16 mm, %70'i 17-18mm, %80'i 19-20 mm çapındadır ve aslında bütün büyük folliküller ovulasyon gösterir.

8.3.5. Tedavinin Riskleri

Ovulasyon yapacak follikül sayısı arttıkça çoğul gebelik riski artar. Sonuç olarak, çoğul ovulasyon riski yüksek olduğunda genelde hCG enjekte edilmez ve tedavinin amacı tek folliküler gelişimdir. Orta ve küçük çaptaki folliküllerin sayısının yüksek olması da ovaryan hiperstimülasyon riskini arttırır. Ovaryan hiperstimülasyon sendromu eksojen gonadotropinlerle yapılan ovaryan stimülasyonun tıbbi bir komplikasyonudur. Bu durum nadiren klomifen ile indüklenmiş sıklularda da gözlenebilir. OHSS'nin risk faktörlerinin bilinmesi ve değerlendirilmesi bu durumdan korunmak için en önemli basamaktır. Hızla yükselen östradiol seviyeleri, 2500 pg/ml'den yüksek değerler, küçük ve orta boylu folliküllerin sayıca fazlalığı önemli risk faktörleridir. Bazal ultrasonografi eksojen gonadotropin uygulanmış ardışık iki siklus arasında yapılmalıdır. Ardışık yapılan tedavi siklusu varlığında daha yüksek fekundabilite ve toplam gebelik oranı beklenmektedir. Eğer bazal ultrasonografide bir veya fazla ovaryan rezidü kist varsa tedaviyi ileri tarihe atmak daha iyidir.

İster hipogonadotropik hipogonadizm vakalarında isterse klomifene dirençli anovulasyon olsun eksojen gonadotropin %90 vakada ovulasyonu sağlayabilir. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlarda siklus fekunditesi normal ovulatar kadınlarla aynı veya biraz fazla olacak şekilde yaklaşık %25 iken; 6 aydaki toplam gebelik oranları %90'lara kadar yükselmektedir. Karşılaştırmak gerekirse klomifene dirençli vakalarda siklus fekunditesi %5-15 arasında değişir; toplam gebelik oranı ise %30-60 civarındadır. Hiperandrojenik olanlar en kötü prognoza sahiptir (120). Eksojen gonadotropin tedavisi sonrası, tek follikül gelişiminin hedeflendiği hastalarda bile çoğul gebelik insidansı büyük oranda artmaktadır. Spontan gebeliklerde çoğul gebelik şansı 1/80 iken, klomifen tedavisi sonrası %5-8, gonadotropin ile uyarılma sonrası ise yaklaşık %15'tir. Eksojen gonadotropin tedavisi alan hastalarda spontan düşük oranı yaklaşık %20-25 kadardır ve klinik olarak gözlenenden bir miktar daha yüksektir (%15) (121).

8.4. Eksojen GnRH

Pulsatil eksojen GnRH tedavisi 1980'den beri ovulasyon indüksiyonu amacıyla başarıyla kullanılmaktadır. Her ne kadar ilaç intravenöz veya cilt altı verilebilir olsa da intravenöz yol daha düşük dozlarda ve daha düşük maliyetle etkinlik gösterir. İntavenöz uygulamada normal hipotalamik paterni taklit edecek şekilde ilaç seviyeleri oluşturulurken, cilt altı uygulamada belirgin pikler olmadan sürekli belli ilaç dozu sağlanmış olur. Pulsatil intravenöz GnRH tedavisi yapay bir hipotalamus görevi görür. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlarda normal pulsatil GnRH ritmi sağlanmış olur. Eksojen pulsatil GnRH tedavisi genelde fizyolojik dozlarda gonadotropin salgısını uyarır ve normal geri besleme yöntemiyle ovaryan uyarım yapar. Sonuç olarak folliküler kohort oluşumu, seçimi, gelişimi ve büyümesi normal siklustaki paternle aynı özelliklere sahiptir.

8.4.1. Klinik Endikasyonlar

Eksojen gonadotropin tedavisi için hipogonadotropik hipogonadizimli kadınlar en iyi adaylardır. PKOS'lu kadınlarda sık gözlendiği üzere artmış BMI, serum LH'ı (15 IU'den yüksek), serum testosteronu (yaklaşık 15 µg/ml'den fazla), eksojen GnRH tedavisine yanıtızsızlık ile ilişkilidir ve ovulatuar siklus başına gebelik oranı düşüktür (122).

8.4.2. Tedavi Rejimleri

Eksojen GnRH intravenöz olarak düşük dozlarda (2,5-5,0 µg/puls) uygulandığında en etkindir ve belirli aralıklarla verilmelidir. Bu dozda ovulasyon olmayanlarda 10-20 µg verilebilir. Klomifen ve eksojen gonadotropinlerle olduğu gibi tedavi düşük dozda başlanmalı ve ihtiyaca göre dozu gerektiğinde giderek arttırılmalıdır. Artan puls dozu ile beraber çoğul gebelik riski de artacaktır. Primer hipogonadotropik hipogonadizimli kadınlarda düşük doz (2,5 µg/puls ovulasyonu sağlamak için yeterli olur ancak folliküler faz LH konsantrasyonları genelde normalden düşüktür ve luteal faz progesteron seviyeleri azalmıştır; ancak yüksek doz GnRH kullanıldığında her ikisinin seviyeleri de normaldir.

8.4.3. Tedavi Sonuçları

Genel olarak pulsatil eksojen GnRH tedavisine ovulasyon oranları yaklaşık %50 ve %80 arasında değişmektedir, ovulasyon sikluslarındaki siklus fekunditesi ise %10-30 arasında değişir. En iyi sonuçlar hipogonadotropik hipogonadizm olanlarda, en kötü sonuçlar ise PKOS'u olanlardan alınır. Tüm veriler toplandığında pulsatil GnRH tedavisi ile elde edilen sonuçlara göre (hipogonadotropik hipogonadizmliler hariç) klomifene dirençli vakalarda eksojen gonadotropin tedavisinden çok pulsatil GnRH tedavisinin verilmesi daha uygun olacaktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Yardımla Üreme Teknikleri Kliniği arşivinde retrospektif olarak yürütülmüştür. Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından KÜ GOKAEK 2017/225 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklenmiş ve etik kurul onayı alınmıştır. 2012-2016 yılları arasında IUI yapılan tüm hastaların dosyaları infertilite kliniği arşivinden temin edilmiştir. KOH+ IUI yapılan tüm hastaların dosyaları incelenmiştir. Bu hastalardan unilateral tubal faktör olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Tanılar yeniden incelenip radyolojik olarak veya ameliyat raporları ile teyit edilmiştir.

İnfertilite polikliniğine başvuran her hastanın değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez, yaş, ayrıntılı anamnez, infertilite süresi, ilave medikal faktörler, koitus sıklığı, alkol-sigara gibi alışkanlıklar, geçirilmiş hastalıklar ve operasyonlar sorgulanmıştır. Tüm hastalara ayrıntılı jinekolojik muayene yapılmış olup servikal smear alınmıştır. Bazal TVUSG yapılmıştır. HSG veya laparoskopi bulguları ile en az 1 tubanın fonksiyonel olduğu, hafif-orta erkek faktörü olan, DM dışında ek endokrin hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Şiddetli erkek faktörü olan, ağır ovulatuvar disfonksiyonlu hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm erkekler ürolojik muayeneden geçirilmiş ve farklı zamanlarda en az 2 kez spermiyogram yapılmıştır.

IUI yapılıcak tüm hastalara menstrüel siklusun 3. günü TVUSG yapılmıştır. Klomifen sitrat, follitropin alfa, follitropin beta, letrozol, ürofollitropin, hMG ve Hcg farklı kombinasyonlarda kullanılarak ovulasyon indüksiyonuna başlanmıştır. Tedavi dozları yanıtı göre ayarlanmıştır. Hastaların overleri ve endometrial kalınlığı TVUSG ile değerlendirilmiştir. IUI işleminde vulva-vajen serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra hazırlanmış sperm yumuşak inseminasyon kateteri kullanılarak intrauterin kaviteye enjekte edilmiştir. IUI sonrasında hastalar 15 dk sırt üstü pozisyonda dinlendirilmiştir ve bütün hastalara luteal faz desteği olarak vajinal progesteron verilmiştir. IUI sonrası başarı kriteri olarak β hcg pozitifliği alınmıştır. IUI yapıldıktan sonra 14. gün hastalar β hcg takibi için çağırılmışlardır.

Hastaları seçerken HSG bulguları, laparoskopi sonuçları, salpenjektomi yapıp yapılmadığı, hidrosalpenks, ektopik gebelik gibi salpenjektomi endikasyonlarının varlığı değerlendirilmiştir. Ameliyat raporları taranarak laparoskopi, histeroskopi veya laparotomi sonuçlarına ulaşılmıştır. HSG sonucu bilateral tubal obstrüksiyon olan hastaların laparoskopi sonuçları unilateral tubal obstrüksiyonu gösteriyorsa bu hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Laparoskopi yapılan hastalarda unilateral tubal faktör gösterilmişse HSG yapılması şartı aranmamıştır. Hastalara hidrosalpenks, ektopik gebelik, yapışıklıklar, endometriyozis gibi nedenlerle salpenjektomi yapılmış olması, arşiv verileriyle ya da başka merkezlerde operasyon gerçekleştirmişse ameliyat raporlarının elimizde bulundurulması ile veriler tamamlanmıştır.

Hastalar 2 grup değerlendirilmiştir; ilk grup unilateral tubal faktör endikasyonu ile KOH+IUI uygulanan hastalarda ipsilateral taraftaki overden dominant follikül gelişimi ile gebelik oranları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği grup olarak belirlenmiştir, diğer grupta ise yine unilateral tubal faktör endikasyonu ile KOH+IUI yapılan hastalarda kontralateral taraftan dominant follikül gelişimi ile gebelik oranları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bunlar dışında uterin patolojiler, menstruel düzensizlikler, endometriyozis, polikistik over gibi patolojilerin varlığı, erkek faktörünün olup olmadığı, hangi ovaryan stimülasyon ajanının kullanıldığı ve gebelik sonuçları verileri arşiv dosyalarından elde edilmiştir. Gerekli verilere ulaşılamayan hastalar ise çalışma dışında tutulmuştur.

Unilateral tubal faktör endikasyonu olan 92 hasta incelenmiş olup verilerine ulaşılan 79 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma dışında tutulan 13 hastada gerekli verilerin tamamına ulaşılamamıştır.

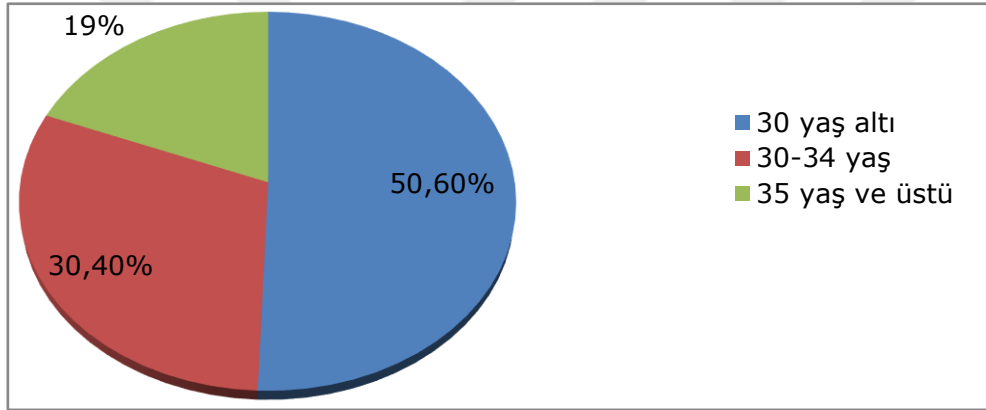
Çalışmanın verileri SPSS 20.0 veri tabanına aktarılmış ve analizler yapılmıştır. Veriler değerlendirilirken tamamlayıcı analizler ve ki-kare testleri kullanılmıştır. Aynı zamanda her 2 grup için elde edilen veriler Mann Whitney U istatistiksel yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Yapılmış olan bütün analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 2012-2016 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Yardımla Üreme Teknikleri bölümüne başvuran ve IUI yapılan hastalar değerlendirilmiştir. Unilateral tubal faktör endikasyonu olan 92 hasta incelenmiş olup verilerinin tamamına ulaşılan 79 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların ortalama yaşı $29\pm 4,3$ olarak belirlenmiştir. En küçük yaş 19, en büyük yaş 38'dir. 40 hasta, 30 yaşının altında (%50,6), 24 hasta 30-34 yaş aralığında (%30,4) ve 15 hasta 35 yaş ve üstünde (%19) saptanmıştır.

Şekil 1: Kadın Hastaların Yaş Dağılımının Pasta Grafiği



30 yaşının altındaki 40 hastanın 14'ünde IUI sonrasında gebelik gelişmiştir (%35), 30 yaş ve üstündeki 39 hastanın ise 5'inde gebelik izlenmiştir (%12,8); Bu 5 hastanın sadece 1 tanesi 35 yaşın üzerinde olarak belirlenmiştir. Yaş grupları ve IUI sonrası gebelik başarısı karşılaştırıldığında 30 yaş altındaki KOH+IUI yapılan hastalar ile 30 yaş ve üzerindeki KOH+IUI yapılan hastalar gebelik sonuçlanma açısından karşılaştırıldığında arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,041$).

Tablo 2: Kadın Hastaların Yaşı ve Gebelikle Sonuçlanma

Yaş	Gebelikle Sonuçlanma		P değeri
	Evet	Hayır	
<30 yaş	14	26	0,041
≥30 yaş	5	35	

Hastaların ortalama infertilite süresi 5,5 yıl \pm 3,5 SD olarak belirlenmiştir. Bunlardan en kısa infertilite süresi 1 yıl iken, en uzun infertilite süresi 18 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların 23'ünün sigara kullanmakta olduğu (% 29,1) ve 56'sının sigara kullanmadığı (%70,9) saptanmıştır. 13 hastanın tip 2 diyabetes mellitis tanısıyla antidiyabetik ilaç kullanmakta olduğu (%16,5) ve 66'sında diyabetes mellitis tanısının olmadığı belirlenmiştir. Hastaların 1 tanesinin vücut kitle indeksi 18'in altında olduğu (%1,3), 55'inin 18-25 arasında olduğu (%69,6), 16'sının 26-30 arasında olduğu (%20,3) ve 7'sinin 30'un üzerinde olduğu (%8,9) saptanmıştır.

Tablo 3: Demografik Özellikler

İnfertilite süresi	5,5 yıl \pm 3SD
Sigara kullanımı	23 (%29,1)
Diyabetes mellitis	13 (%16,5)

İnfertilite süresine göre hastalar 3 ve daha kısa, 3 yıldan daha uzun olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. 3 yıl ve daha kısa infertilite süresine sahip 26 hastanın 7 tanesinde gebelik gelişmiştir (%26,9); 3 yıldan daha uzun süreli infertilitesi olan 53 hastanın ise 12'sinde

gebelik gelişmiştir (%22,6). Bunların ovulasyon induksiyonu ve IUI sonrasında gebelik elde etme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,340$).

Tablo 4: İnfertilite Süresi ve Gebelikle Sonuçlanma

İnfertilite Süresi	Gebelikle Sonuçlanma		P değeri
	Evet	Hayır	
≤ 3 yıl	7	19	0,340
>3 yıl	12	41	

Sigara kullanan 23 hastanın 7'sinde gebelik oluşmuştur (%30,4), sigara içmeyen 56 hastanın ise 12'sinde gebelik gelişmiştir (%21,4). Bu oranlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,395$).

Tablo 5: Sigara Kullanımı ve Gebelikle Sonuçlanma

Sigara kullanımı	Gebelikle Sonuçlanma		P değeri
	Evet	Hayır	
Evet	7	16	0,395
Hayır	12	44	

Hastalar vücut kitle indekslerine göre değerlendirildiğinde BMI'i <18 olan sadece 1 hasta vardır ve onda da gebelik oluşmamıştır. 18-25 arasında BMI'i olan hastaların ise

14'ünde gebelik gelişmiştir (%25,4), 25'in üstünde BMI'i olan 16 hastanın 3'ünde gebelik izlenmiştir (%18,7), 30'un üstünde BMI'e sahip 7 hastanın 2'sinde gebelik gelişmiştir (%28,5). Hastalar vücut kitle indekslerine göre değerlendirildiğinde KOH+IUI yapıldıktan sonra gebelik oranları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,093).

Tablo 6: Vücut Kitle indekslerine Göre Gebelik Sonuçları

BMI	Gebelikle Sonuçlanma		P değeri
	Evet	Hayır	
<18	-	1	0,093
18-25	14	41	
25-30	3	13	
>30	2	5	

Hastalardan 58'i primer infertil ve 21'i sekonder infertil olarak saptanmıştır. Sekonder infertil hastalardan 2'sinin yaşayan çocuğu vardır (%9,5), 10'unun klinik olarak gebeliği olmuş ancak gebelikler ilk trimesterde missed abort olarak sonuçlanmıştır (%47,7), 3'ünün sadece biyokimyasal gebeliği olmuştur (%14,3), 6 hastada da ektopik gebelik öyküsü mevcuttur (%28,5). Primer infertil 58 hastanın 10'unda KOH+IUI sonrası gebelik gelişirken (%17,2) 48 tanesinde gebelik oluşmamıştır (%82,8). Sekonder infertil 21 hastaya uygulanan KOH+IUI protokolü sonrasında ise 21 hastanın 9'unda gebelik oluşmuş (%42,8), 12 hastada ise gebelik izlenmemiştir (%57,2). Primer ve sekonder infertil hastaların ovaryan stimülasyon ve sonrasında yapılan IUI ile gebelik başarısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,04).

Tablo 7: İnfertilite Tipi ve Gebelikle Sonuçlanma

İnfertilite Tipi	Gebelikle Sonuçlanma		P değeri
	Evet	Hayır	
Primer	10	48	0,040
Sekonder	9	12	

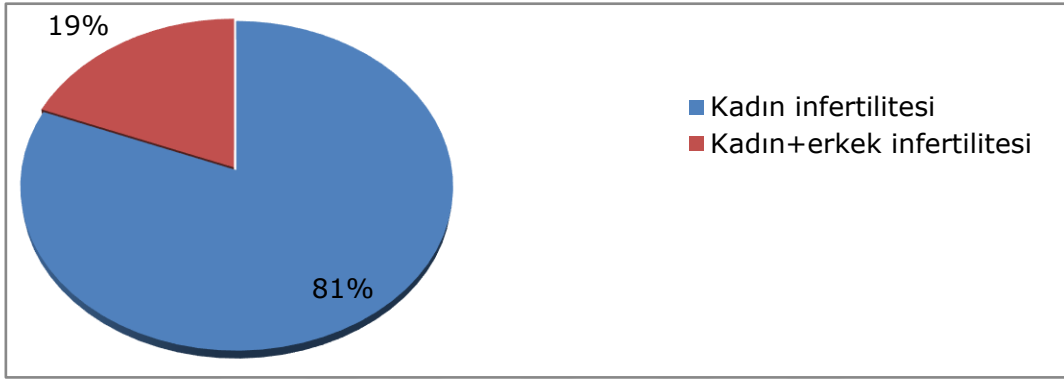
İnfertilite tipleri hastaların yaş kategorilerine göre değerlendirildiğinde 30 yaşının altındaki 40 hastanın 31'i primer infertilken (%77,5), 9'u sekonder infertil olarak değerlendirilmiştir (%22,5). 30 yaş ve üstündeki 39 hastanın 27'si primer infertilken (%69,2), 12'si sekonder infertil olarak izlenmiştir (%30,8). Bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,727$)

Tablo 8: Yaş ve İnfertilite Tipleri

Yaş	İnfertilite Tipi		P değeri
	Primer	Sekonder	
<30 yaş	31	9	0,727
≥ 30 yaş	27	12	

64 hastada infertilite nedeni sadece kadın infertilitesi; unilateral tubal faktör iken (%81), 15 hastada kadın faktöre ek olarak hafif erkek infertilitesi de mevcuttur (%19).

Şekil 2: İnfertilite Nedenlerinin Pasta Grafiği



Erkek hastaların yaş ortalaması $33,3\pm 5,1$ 'dir. En büyük erkek hasta 49 yaşında iken, en küçüğü 24 yaşında olarak belirlenmiştir. Erkek hastaların 30'unda sigara kullanımı mevcutken (%38), 49 erkek hastada sigara kullanımı görülmemiştir (%62).

Erkek hastaların yaş gruplarına göre gebelik oranlarına etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde 30 yaş altındaki erkek hastalar 21 tanedir ve eşlerine yapılan IUI sonrasında 6 hastada gebelik gelişmiştir (%28,5), 30-35 yaş arasındaki 33 erkek hastanın eşlerinde ise IUI ile 7 gebelik elde edilmiştir (%21,2), 35 yaş üstündeki 25 erkek hastanın 6'sının eşinde IUI ile gebelik olduğu gözlenmiştir (%24). Bu grupların gebelik başarısı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,895$).

Tablo 9: Erkek Hastaların Yaşı ve Gebelik Başarısı

Erkek Hastaların Yaşı	Gebelikle Sonuçlanma		P değeri
	Evet	Hayır	
<30 yaş	6	15	0,895
30-35 yaş	7	33	
≥35 yaş	6	25	

Sadece kadın infertilitesi olan 64 hastanın 18 tanesinde gebelik olmuştur (%25). Aynı zamanda erkek faktörü olan 15 hastanın ise sadece 1 tanesinde gebelik gelişmiştir (%6,6). KOH+IUI yapıldıktan sonra gebelik başarısı karşılaştırıldığında sadece kadın infertilitesi olan hastalar ve kadın+erkek infertilitesi olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,101).

Tablo 10: İnfertilite Nedenleri ve Gebelik Sonuçları

İnfertilite Nedeni	Gebelikle Sonuçlanma		P değeri
	Evet	Hayır	
Kadın	18	46	0,101
Kadın+Erkek	1	14	

Sadece kadın infertilitesi olan hastalardan 32'si 30 yaş altında iken (%50), aynı şekilde 32 tanesi 30 yaş ve üstünde saptanmıştır (%50). Kadın + erkek infertilitesi olan hastalardan ise 8'i 30 yaş altında iken (%53,3), 7'si 30 yaş ve üstünde izlenmiştir (%46,7). Bu değerler istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmamıştır (p=0,816).

Tablo 11: Yaş ve İnfertilite Nedenleri

Yaş	İnfertilite Nedenleri		P değeri
	Kadın	Kadın+Erkek	
<30 yaş	32	8	0,816
≥30 yaş	32	7	

Hastaların HSG sonuçları değerlendirilmiştir. Bunların 30'unda sağ tubal patoloji, (%38), 49'unda sol tubal patoloji izlenmiştir (%62). Tubal patolojiler dışında uterusu ait patolojilerin verileri de kaydedilmiştir. 61 hastada herhangi bir uterin patoloji izlenmezken (%77,2), 18 hastada intrauterin kavitede dolum defekti yapacak uterin septum, endometrial polip gibi patolojiler saptanmıştır (%22,8). Sol tubal patoloji saptanan hastaların 11'inde aynı zamanda uterin patoloji izlenirken (%22,4), sağ tubal patoloji saptanan hastaların 7'sinde uterin patoloji gözlenmiştir (%23,3).

Tablo 12: HSG sonuçları

Sağ tubal patoloji	30 (%38)
Sol tubal patoloji	49 (%62)
Uterin patoloji	18 (%22,8)
+sağ tubal patoloji	7/30 (%23,3)
+sol tubal patoloji	11/49 (%22,4)

Sağ tubal patoloji saptanan 30 hastanın 18'inde ipsilateral taraftaki overden dominant follikül gelişmiş (%60), 12'sinde ise kontralateral taraftaki overden follikül gelişimi izlenmiştir (%40). Bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı olarak yorumlanmamıştır ($p=0,586$). Sol tubal patoloji saptanan 49 hastanın 25'inde ipsilateral taraftan follikül gelişimi olmuş (%51,02), 24'ünde ise kontralateral taraftan follikül gelişimi izlenmiştir (%48,98). Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı şekilde yorumlanmamıştır ($p=0,437$).

Tablo 13: Tubal patolojiler ve Follikül Yeri

	Follikül Yeri		P değeri
	İpsilateral	Kontralateral	
Sağ tubal patoloji	12	18	0,586
Sol tubal patoloji	25	24	0,437

Hastaların 28'ine ilk kez IUI denemesi yapılmıştır (%35,4). 51 hastaya ise iki ve daha çok kez IUI denenmiştir (%64,6). (Hastalara en fazla 3 iui denemesi yapılmıştır). Hastalara kaçınıcı kez IUI yapıldığı ile gebelik başarısı kıyaslandığında ilk kez IUI yapılan 28 hastanın 23'ünde gebelik oluşmazken 5 hastada gebelik elde edilmiştir (%21,7). 2 ve daha çok sefer IUI yapılan hastalarda ise 51 hastanın 31'inde gebelik oluşmazken 14'ünde gebelik oluşmuştur (%27,4). Bu veriler ışığında değerlendirme yapıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,150).

Tablo 14: IUI Denemesi ve Gebelik Başarısı

IUI denemesi	Gebelikle sonuçlanma		P değeri
	Evet	Hayır	
Birinci	5	23	0,150
İki ve daha fazlası	14	37	

KOH+IUI protokolü sonrasında 19 hastada gebelik oluşmuştur (%24,1). Bunlardan 1 tanesi ektopik (%5,26), 4 tanesi biyokimyasal gebelik (%21,05) olarak izlenmiştir. 7 hastada klinik olarak gebelik gelişmiş ancak hastalarda ilk trimesterde missed abort gelişmiştir (%36,8). 7 hasta ise terme kadar gelerek zamanında doğum yapmışlardır (%36,8).

43 hastanın fonksiyonel olmayan tubası ile aynı taraftaki overinde ovaryan stimülasyon sonrası dominant follikül gelişmiştir (%54,4). 36 hastada ise karşı taraftaki overden dominant folliküller seçilmiştir (%45,6). Bunlardan ipsilateral taraftan follikül gelişen hastalar arasında 9 tanesinde gebelik olmuştur (% 20,9), kontralateral taraftan follikül gelişen hastalar değerlendirildiğinde ise 10 tanesinde gebelik izlenmiştir (% 27,7). Her 2 hasta grubu ve gebelik oranları değerlendirilmiş, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,656$).

Tablo 15:Follikül Yeri ve Gebelikle Sonuçlanma

Follikül Yeri	Gebelikle Sonuçlanma		P değeri
	Evet	Hayır	
İpsilateral	9	34	0,656
Kontralateral	10	26	

Gebelik sonuçları kendi içinde değerlendirildiğinde ipsilateral taraftan follikül gelişen ve gebelik oluşan 9 hastadan 2 tanesinde biyokimyasal gebelik izlenmiştir (%22,2), 4 tanesinde gebelik gösterilmiş, fetal kalp atımı izlenmiş ancak hastalar ilk trimesterde abort etmiştir (%44,4), 3 tanesinde ise termde doğum gerçekleşmiştir (%33,3). Kontralateral taraftan follikül gelişen hastalar değerlendirildiğinde ise 10 gebelikten 1 tanesi ektopik gebelik olarak gelişmiştir (%10), 2 tanesinde sadece β -hcg pozitifleşmiştir (%20), 3 tanesinde gebelik gösterilmiş ancak hastalar ilk trimesterde abort etmiştir (%30), 4 tane hastada ise termde canlı doğum gerçekleşmiştir (%40). Bu oranlar değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,782$).

Tablo 16: Gebelik Sonuçları

Gebelikle Sonuçlanma	Folikül Yeri		P değeri
	İpsilateral	Kontralateral	
Ektopik	-	1	0,782
Biyokimyasal	2	2	
Klinik Gebelik	4	3	
Canlı Doğum	3	4	

Hangi taraftan folikül geliştiği ve hastaların yaşı kendi içinde değerlendirildiğinde 30 yaşının altındaki 40 hastanın 21'inde ipsilateral taraftan folikül gelişmiş (%52,5), 19'unda kontralateral taraftan folikül gelişmiştir (%47,5). 30 yaş ve üstündeki 39 hastanın 22'sinde ipsilateral taraftan folikül gelişimi izlenmiş olup (%56,4) kontralateral taraftan folikül geliştiren 17 hasta mevcuttur (%43,6). Bu hastalar yaş, folikül gelişim yeri ve gebelik başarısı sonuçlarına göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,585$).

Tablo 17: Yaş, Folikül Yeri ve Gebelikle Sonuçlanma

Yaş	Folikül Yeri		P değeri
	İpsilateral	Kontralateral	
<30 yaş	7	7	0,585
≥30 yaş	2	3	

İnfertilite süresi ve follikül yerine göre gebelik sonuçlanma durumu karşılaştırıldığında 3 yıl ve daha kısa süreyle infertil olup ipsilateral taraftaki overden follikül geliştiren 4 hastada (%44,4), kontralateral taraftaki overde follikül oluşan 3 hastada (%30) gebelik gelişmiştir. 3 yıldan uzun süreli infertil olan hastalarda ise ipsilateral taraftaki overden dominant follikül gelişimi olan 5 hastada gebelik oluşurken (%55,6), kontralateral taraftaki overden follikül geliştiren 7 hastada (%70) gebelik elde edilmiştir. Bu veriler ışığında istatistiksel analiz yapıldığında 2 grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,650$).

Tablo 18: İnfertilite Süresi, Follikül Yeri ve Gebelikle Sonuçlanma

İnfertilite süresi	Follikül Yeri		P değeri
	İpsilateral	Kontralateral	
≤ 3 yıl	4	3	0,650
>3 yıl	5	7	

Hastaların infertilite nedeni ve follikül yerine göre gebelik başarısı karşılaştırıldığında sadece kadın infertilitesi olan 64 hastanın 18'inde gebelik gelişmiştir ve bunların 9 tanesinde ipsilateral overden follikül gelişimi olmuş (%14,06) , 9 tanesinde kontralateral overden follikül gelişimi izlenmiştir (%14,06). Kadın infertilitesine erkek infertilitesinin de dahil olduğu 15 hastada ise sadece 1 hastada gebelik gelişmiştir ve bu hastada dominant follikül gelişimi kontralateral taraftaki overden olmuştur (%6,66). Bu veriler sonucunda yapılan analizlerle 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1,000$).

Tablo 19: İnfertilite Nedeni, Follikül Yeri ve Gebelikle Sonuçlanma

İnfertilite Nedeni	Follikül yeri		P değeri
	İpsilateral	Kontralateral	
Kadın	9	9	1,000
Kadın+Erkek	-	1	

İnfertilite tipi ve follikül yerine göre gebelik başarısı karşılaştırıldığında primer infertil olup gebelik izlenen hastaların 4'ünde ipsilateral overden dominant follikül gelişimi olmuştur (%6,8), 6 hastada ise kontralateral taraftan follikül gelişmiştir (%10,3). Sekonder infertil hastalarda ise gebelik oluşanlardan 5 tanesinde ovaryan stimülasyon sonrası ipsilateral overden follikül gelişimi olmuştur (%23,8), 4 tanesinde ise kontralateral overden follikül gelişimi izlenmiştir (%19,04). Follikül yeri ve infertilite tipine göre gebelik başarısı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,656).

Tablo 20: İnfertilite Tipi, Follikül Yeri ve Gebelikle Sonuçlanma

İnfertilite Tipi	Follikül Yeri		P değeri
	İpsilateral	Kontaralateral	
Primer	4	6	0,656
Sekonder	5	4	

IUI deneme sayısı, follikül yeri ve gebelik başarısı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,628$). İlk kez IUI yapılan hastaların 5'inde gebelik gelişmiştir, bunlardan 3 tanesinde ipsilateral overden follikül gelişimi olmuştur (%10,7), 2 tanesinde ise kontralateral overden dominant follikül izlenmiştir (%7,14). 2 veya daha çok kez IUI yapılan hastalarda ise gebelik gelişen 51 hastanın 6'sında ipsilateral taraftan follikül gelişimi olmuştur (%11,7), 8 hastanın ise kontralateral taraftaki overinden follikül gelişimi izlenmiştir (%15,6).

Tablo 21: IUI denemesi, Follikül Yeri ve Gebelikle Sonuçlanma

	Follikül Yeri		P değeri
	İpsilateral	Kontralateral	
=1	3	2	0,628
≥ 2	6	8	

5. TARTIŞMA

İnfertilite 1 yıl süre ile korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması olarak tanımlanır. Uzun yıllardan beri evli çiftlerin en yaygın sorunu olmuştur ve bu soruna çözüm bulmak için çok sayıda çalışma yapılmış, önemli gelişmeler elde edilmiştir (123). Erkek infertilitesi %30-40, kadın infertilitesi ise %40-50 sıklıkla sorumlu tutulmaktadır. %20-25'inde ise her iki faktör birden rol oynamaktadır. Kadın infertilitesi nedenlerinden en önemlileri ovulatuvar işlev bozuklukları ve tubal-peritoneal faktörlerdir.

İnfertilitenin aşılmasına yönelik en önemli tedavi yöntemlerinden olan ovulasyon indüksiyonu ile beraber yapılan IUI tedavinin temelini oluşturur (124). IUI, çeşitli yöntemlerle hazırlanmış ve edilmiş motil spermlerin direk olarak uterin kaviteye verilmesidir. En az bir tubanın geçirgen olduğu infertil hastalarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Servikal faktör, ovulatuvar bozukluklar, evre 1-2 endometriyozis, erkek faktörü- ejakülatuar disfonksiyon, immünolojik sebepler ve açıklanamayan infertilite endikasyonlarının en önemlileridir.

Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında IUI başarısı üzerine etkili çeşitli faktörler ele alınmıştır. Bunlar arasında hangi KOH ajanının kullanıldığı, kadın hastaların yaşı, hastanın daha önce gebelik geçirip geçirmediği, siklus sayısı, önceki gebeliklerin öyküsü, infertilite nedeni ve süresi, ovulasyon paterni, preovulatuvar antral follikül sayısı, endometriyal kalınlık, inseminasyon sayısı, erkek infertilitesi varlığı, sperm sayısı-hareketi ve morfolojisi, sperm hazırlama tekniği sayılabilir. IUI başarısı için çeşitli sebeplere ve yaş faktörüne bağlı çeşitli oranlar verilse de genel olarak siklus başına %10-20 arasında bir oran kabul edilmektedir.

Bu çalışma retrospektif olarak 79 hasta ile yapılmıştır. Unilateral tubal faktör endikasyonu ile IUI yapılan hastalarda follikül yerine göre gebelik başarısını karşılaştırılırken; IUI sonrası gebelik oranları üzerine etkili faktörler daha önce yapılmış çalışmalarda elde edilen bilgiler ışığında değerlendirilmiştir. Seçilmiş hasta gruplarında IUI sonrası gebelik başarısını arttırmaya yönelik yaklaşımlardan biri IUI sikluslarına

ovulasyon indüksiyonu eklemektir. Bu yaklaşımın gebelik oranlarında artışla ilişkisi çalışmalarda ve meta-analizlerde gösterilmiştir (125,126).

IUI sonucunda gebelik oranları konusunda tutarlı bir sonuç bulunmamaktadır. Genel olarak IUI sonrası gebelik oranları hasta başına %10-20 olarak rapor edilmektedir (127). Wainer R. ve ark. 17 IUI çalışmasını değerlendirdikten sonra bir derleme yapmışlardır ve bu derlemede IUI başarısı %12,33 olarak belirtilmiştir (128). ESHRE'nin 2016 yılında yayınladığı 16. Avrupa YÜT izlem raporunda 2012 yılı içinde 24 ülkeden IUI sikluslarının sonuçları bildirilmiştir, siklus başına canlı doğum oranları %8,5 olarak belirtilmiştir (129). 40 yaş üstü için doğum oranları %4,1'dir. Çalışmamızda 79 hastanın 19'unda gebelik gelişmiştir (%24,05), ancak klinik gebelikle sonuçlanan hastalara bakıldığında bu oran %17,7'dir. Canlı doğum oranları ise %8,86 olarak belirlenmiştir. Bu oran Avrupa YÜT izlem raporunun 2012 yılında yapmış olduğu IUI siklus başarısının belirtildiği çalışmanın sonuçlarına benzerdir (129). Huttunen ve arkadaşlarının çalışmasında KOH+IUI yapılan 811 hastada gebelik başarısı %23,5 iken, canlı doğum oranları %12,6 olarak belirtilmiştir (130).

Gwang ve arkadaşlarının çalışmasında açıklanamayan infertil hastalar ile unilateral tubal faktör infertilitesi olan hastaların ovaryan hiperstimülasyon ve IUI ile gebelik başarısını karşılaştırılmıştır. 2 hasta grubunun klinik parametrelerden yaş, VKI, infertilite süresi, erkek infertilitesi varlığı değerlendirilmiş ve aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Son olarak gebelik başarısı karşılaştırıldığında unilateral tubal faktör endikasyonu ile IUI yapılan hastalar ile açıklanamayan infertilite nedeniyle IUI yapılan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (131). Açıklanamayan infertil hastalar ile unilateral tubal faktör infertilitesi olan hastaların gebelik başarısının karşılaştırıldığı Mahbod ve arkadaşlarının çalışmasında 2 hasta grubu yine benzer özelliklere sahiptir ve gebelik oranları sırasıyla %28 ve %26,6 bulunmuştur (132). Berker ve arkadaşlarının çalışmasında ise unilateral tubal faktör endikasyon ile yapılan IUI'lar düşük gebelik oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Bunun distal tubal tıkanıklıklardan kaynaklanan bir fark olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada distal tubal tıkanıklığı olan hastaların daha fazla sayıda olduğu ve distal tubal tıkanıklığı olan hastaların IUI başarısının daha düşük olduğu belirtilmiştir (133). Fahri ve arkadaşlarının çalışmasında ise unilateral tubal faktör

infertilitesi ile açıklanmayan infertilitesi olan hastalar arasında gebelik başarısı açısından değerlendirme yapıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (134).

Çalışmamızda unilateral tubal faktör endikasyonu HSG veya laparoskopi ile konmuştur. Her hasta için laparoskopi yapılması şartı aranmamıştır. Çalışmamızda 52 hastaya laparoskopi yapılmıştır. Lavy ve arkadaşlarının çalışmasında HSG’de unilateral tubal faktör patolojisi saptanan hastalarda laparoskopinin endike olmadığı gösterilmiştir. Aynı protokolün HSG’si normal olan açıklanamayan infertilite hastalarına da uygulanabildiği savunulmuştur. Bu çalışmaya göre HSG’de bilateral tubal oklüzyon şüphesi olan hastalarda laparoskopi önerilmesi daha uygun bir yaklaşım olacaktır (135). Fahri ve arkadaşlarının çalışmasında ise unilateral tubal obstrüksiyon olan hastalarda da laparoskopi yapılması önerilmiştir (134).

İnfertilitenin kadın yaşı, süre, geçmiş gebelik öyküsü ve nedenlere göre değişen belirgin kendiliğinden iyileşme oranı vardır. Tedavisiz canlı doğum elde etme olasılığı artan yaş ve infertilite süresi ile azalmaktadır (136,137). Genel olarak tedavisiz gebelik olasılığı kadın yaşında her 1 yıllık artış için yaklaşık %5 ve infertilite süresinde her 1 yıllık artış için %15-25 azalmaktadır. 26 yaş altında IUI başarı oranları; %18-20, 31-35 yaş arasında %12, 36-40 yaş arasında %5, 41-45 yaş arasında %0,5’tir. Bu verilere göre 35 yaştan sonra IUI başarı oranındaki ani düşmeye ve özellikle 40 yaş sonrası olgulardaki çok düşük gebelik oranlarına dikkat etmek ve infertil çiftin tedavisinde bu verileri unutmamak gerekir (138). Kadınlarda yaş ilerledikçe follikül sayısı azalmakta, oosit kalitesi düşmekte ve bu durum ovulasyon indüksiyonlarına zayıf yanıt verilmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda gebelik oluşan hastaların yaşları gebelik oluşmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. 30 yaş altındaki hastalarda gebelik oluşma oranı, 30 yaş üstündeki hastalara göre anlamlı olarak yüksektir. 30 yaş altında gebelik gelişme oranı %35 iken, 30 yaş üstünde bu oran %12,8 olarak belirlenmiştir. Ghosh ve ark. benzer çalışmalarda, kadın yaşı ve IUI başarısını vurgulamışlardır. Bu çalışmada kadın yaşı arttıkça IUI başarısı belirgin olarak azaldığı gözlemlenmiştir (139).

Spontan gebeliklerin büyük çoğunluğu ilk 3 yılda oluşmaktadır; bundan sonra tedavisiz prognoz göreceli olarak kötüdür. Aynı durum IUI başarısı için de geçerlidir. 260 IUI siklusunun değerlendirildiği bir çalışmada infertilite süresi 3 yılın altında olan hastalarda gebelik oranı %20 iken, 3 yılın üzerinde infertilite süresi olan hastalarda bu oran 20’dur.

Bu çalışmanın sonucuna göre 3 yıldan uzun süreli infertil olan hastalarda IUI başarısı daha düşüktür (140). Çalışmamızda infertilite süresinin gebelik oluşumuna etkisi olmadığı görülmüştür. İnfertilite süresi ≤ 3 yıl olan hastalarda gebelik oluşma oranı, infertilite süresi 3 yıldan fazla olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak değerlendirilmemiştir. 3 yıldan daha kısa süreli infertilite süresine sahip hastalarda gebelik başarısı %26,9 iken bu değer 3 yıldan uzun süre infertil olan hastalarda %22,6'dır. Merviel ve ark. yaptıkları çalışma ile çalışmamızın sonucu desteklenmiştir; infertilite süreleri ve IUI sikluslarında başarı oranları arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (141). İnfertilite süresinin IUI sonuçlarına etkisi tartışmalı bir konudur, bu konuyla alakalı yapılmış çalışmalar incelendiğinde fikir birliğine varılamadığı görülmüştür.

Daha önce gebelik elde etmiş çiftler, hiç gebelik elde edemeyenlere göre genellikle daha iyi prognoza sahiptir. Çalışmamızda sekonder infertil hastaların IUI ile gebelik başarısı primer infertililere göre 2,4 kat daha yüksek bulunmuştur. Huttunen S. ve arkadaşlarının 811 çifte yapmış olduğu IUI sikluslarında primer ve sekonder infertil hastaların gebelik başarısı karşılaştırılmıştır. Çalışmamızı destekler nitelikte sekonder infertil hastalarda gebelik başarısı %14,1 iken primer infertililerde bu oran %11,4 olarak bulunmuştur. Ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterilememiştir ve bunun nedeninin sekonder infertil hastaların yaş ortalamasının primer infertililere göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir (130). Ancak Botchan ve arkadaşlarının çalışmasında primer ve sekonder infertililer arasında gebelik oranları açısından fark bulunamamıştır (142). Pittrof ve Shenfield ve arkadaşları gravida ve paritenin gebeliği etkilemediğini bildirmişlerdir (143).

Erkek yaşının gebelik oranı üzerine etkisiyle ilgili olarak çalışmalar değerlendirildiğinde Daitch JA ve arkadaşlarının çalışmasında ileri erkek yaşının IUI başarısını azalttığı rapor edilmiştir (144). Bu çalışmada ilerleyen yaşla birlikte spermin fertilizasyon yeteneğinin azalmasının IUI başarısını azalttığı belirtilmiştir. Ancak çalışmamızda erkek yaşı açısından gebelik elde edilen hastalar ve elde edilmeyen hastalar arasındaki gebelik başarısı oranları araştırılmış ve bu 2 hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır yani erkek yaşının IUI başarısını etkilemediği bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikte Brzechffa ve arkadaşlarının 416 stimülasyon protokolünü değerlendirdikleri çalışmada erkek yaşının sperm

konsantrasyonunda değişiklik oluşturmadığı sürece gebelik oranlarında etkisi olmadığı belirtilmiştir (145).

Khalil ve arkadaşlarının çalışmasında 1. IUI sikluslarında ulaşılan gebelik oranı takip eden 3 siklustan anlamlı olarak daha yüksektir (146). Çalışmamızda ise ilk siklusta elde edilen gebelik oranları ile sonraki sikluslarda elde edilen gebelik oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çeşitli çalışmalarda en yüksek başarının ilk siklusta elde edildiğı belirtilmiştir (147,148). Siklus sayısı arttıkça kadın ve erkek hastaların yaşının ilerlediğı ve bunun da başarıyı negatif etkileyeceğı düşünölmektedir. Diğer bir önemli nokta da siklus sayısı arttıkça hasta sayısında belirgin bir şekilde düşme izlenmektedir. Yani ilerleyen her siklusta hasta kaybı olmaktadır. Huttunen ve arkadaşlarının yapmış olduğı çalışmada ilk IUI denemesinde gebelik başarısı %18 iken 2'den fazla IUI denemesi yapılan hastalarda gebelik başarısı %10,4 olarak bulunmuştur (130). Çalışmaların sonucunda gebeliklerin genellikle ilk IUI siklusunda meydana geldiğı görölmüştür. Gebeliklerin %88'inin İlk 3 IUI siklusunda geliştiğı gözlenmiştir.

IVF ile ilgili yapılan birçok çalışmada strict kriterlerine göre değerlendirilen morfolojinin IVF'teki gebelik oranları üzerine prediktif etkisi olduğı ve diğer sperm parametrelerine üstünlüğü bildirilmiştir (149,150). Ancak IUI için durum daha karışiktır. IUI ile ilgili birçok çalışmada sperm morfolojisi incelenmiş, gebelik oranlarına etkileri ile ilgili oldukça farklı ve birbirleriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmalarda sperm morfolojisinin IUI'daki gebelik oranları üzerinde prediktif etkisi olduğı belirtilmiştir (151,152). Francavilla ve arkadaşları IUI sikluslarında gebelik oranlarını belirleyen en önemli parametrenin sperm morfolojisi olduğunu bildirmişlerdir (153). Van Waart ve arkadaşları ise strict kriterlerine göre normal morfolojideki sperm sayısının %4'ün üzerinde olduğı hastalarda gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığını ve bu anlamlı farkın hem sadece erkek fakötörü kaynaklı infertilite olgularında hem de kadın faktörü kaynaklı infertilitenin de dahil olduğı tüm infertilite grupları için geçerli olduğunu bildirmişlerdir (152). Mattaras ve arkadaşları hem kadın hem de erkek infertilitesinin dahil olduğı bir grupta gebe olan ve olmayan gruplarda sperm morfolojisiyle gebelik oranları arasında korelasyon olmadığını belirtmişlerdir (154). Çalışmamızda bu Mattaras ve arkadaşlarının çalışmasını destekler nitelikte IUI uygulanan hastalarda gebe olan ve olmayan gruplar arasında sperm morfolojisi açısından anlamlı fark

olmadığı tespit edilmiştir. Sperm parametreleri ile ilgili yapılan çalışmalarda klinisyenler arasında hala IUI'da optimal gebelik oranlarının elde edilebileceği sperm parametrelerinin ne olduğu konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Sperm parametrelerinin IUI sonuçlarına etkisini saptayabilmek için bütün kadın kaynaklı nedenlerin ekarte edilmesi ve sonrasında randomize kontrollü bir çalışma yapılmasına gerek olduğu düşünülmektedir.

Khalil ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada infertilite etiyolojisine göre sınıflandırma yapılmış olup kadın infertilitesi olan ve kadın infertilitesine erkek infertilitesinin dahil olduğu hastalara KOH+IUI uygulandıktan sonra gebelik oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. (155). Çalışmamızda benzer şekilde KOH+IUI yapıldıktan sonra gebelik başarısı karşılaştırıldığında sadece kadın infertilitesi olan hastalar ve kadın+erkek infertilitesi olan hastalar arasında gebelik sonuçları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Merviel ve arkadaşlarının 2008'de yapmış olduğu çalışmada vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda IUI başarısının etkilenmediği sadece kullanılan KOH ajanının dozunun değiştiği belirtilmiştir (156). Çalışmamızda vücut kitle indekslerine göre gebelik oranları değerlendirilmiş ve gebelik başarısı oranında belirgin bir fark bulunmamıştır.

Sigara tüketiminin gebelik başarısını azalttığını düşündüren nedenler, artmış follikül tüketimi, menstrüel siklus anormallikleri veya sigara dumanındaki toksinlerin yol açtığı gamet veya embriyo mutagenizleridir. Sigara içme ve kadın infertilitesi arasında nedensel bir ilişki gösterilememiştir. Bununla beraber 12 çalışmanın sonuçlarını içeren meta-analizin sonuçları temel alındığında ve üreme çağındaki kadınlarda sigara içme yaygınlığının %25 olduğu kabul edildiğinde, kadın infertilitesi %13'e varan oranda sigara içme ile ilişkili olabilmektedir (157). Merviel ve arkadaşlarının çalışmasında sigara kullanımının çiftin fekundabilitesini kötü yönde etkileyebileceği ancak IUI'da gebelik oranlarına etkisi olmadığı desteklenmiştir. Aynı şekilde kadın veya erkek hastaların sigara kullanma ve kullanmama durumuna göre gebelik başarısı değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (156).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnfertilite 1 yıl süreyle korunmasız cinsel ilişkiye girilmesine rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı genç bireylerin yaklaşık olarak %85-90'ında 1 yıl içerisinde gebelik gelişmektedir. İnfertilite tanı ve tedavisindeki gelişmeler son 25-30 yıl içinde çarpıcı bir şekilde artmıştır. İnfertilite değerlendirmesi eşlerden birine ya da diğerine değil, üremeyle ilgili geçmişteki performanslarına bakılmaksızın çifte odaklanmalıdır. Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile açıklanamayan infertilite %10-15 hastada mevcuttur. İnfertilitenin en sık nedenleri tubal ve peritoneal patolojilerdir. Mutlaka her hastada HSG veya laparoskopi ile tubaların durumu vizüelize edilmelidir.

Günümüzde infertilitenin tedavisinde uygulanan üremeye yardımcı tedavi yöntemleri arasında en sık kullanılanlardan biri intrauterin inseminasyondur. IUI ile ovaryan stimülasyon ajanlarının kombine tedavisi açıklanamayan infertilite, erkek kaynaklı infertilite, servikal faktör, hafif endometriyozisi olan hastalarda sıklıkla önerilmektedir. Özellikle unilateral tubal faktör varlığı IUI için en önemli endikasyonlardandır. IUI sikluslarında başarı öncelikle hasta grubunun doğru seçimi ile sağlanabilir. IUI sonucu gebelik oranlarında artışı sağlamak için kullanılan ovulasyon indüksiyonu ajanının yönetimi önemlidir.

Unilateral tubal faktör endikasyonu ile KOH+IUI yapılan hastalarda ipsilateral veya kontralateral taraftan follikül gelişimi ile gebelik oranları karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma yapılırken aynı zamanda infertiliteye neden olabilecek diğer nedenler de göz önünde bulundurulmuştur. İpsilateral ve kontralateral taraftan follikül gelişimi olan hastalara KOH+IUI yapıldığında gebelik başarısı değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Yaş, infertilite tipi, infertilite nedeni gibi infertiliteye neden olabilecek diğer faktörler de dahil edildiğinde yine follikül yeri gebelik başarısı arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Unilateral tubal faktör endikasyonu olan hastalarda dominant follikülün hangi tarafta geliştiğinin gebelik başarısı üzerine etkisi olmadığı görülmüştür, anlamlı bir sonuç ortaya çıkması için daha çok sayıda hastaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

7. ÖZET

Amaç: Unilateral tubal faktör endikasyonu ile KOH+IUI yapılan hastalarda ipsilateral ya da kontralateral tarafta dominant follikül gelişimi ile gebelik oranları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Yardımla Üreme Teknikleri Kliniği arşivinde retrospektif olarak yürütülmüştür. Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiş ve etik kurul onayı alınmıştır. 2012-2016 yılları arasında KOH+ IUI yapılan tüm hastaların dosyaları infertilite kliniği arşivinden temin edilmiştir. Bunlardan unilateral tubal faktör endikasyonu olanlar ve bu endikasyonun radyolojik olarak veya ameliyat raporları ile gösterildiği hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kadın ve erkek hastaların yaşı, infertilite tipi, infertilite nedeni, infertilite süresi, sigara kullanımı, uterin patolojiler, menstruel düzensizlikler, endometriyozis, polikistik over sendromu gibi infertiliteye neden olabilecek patolojilerin varlığı değerlendirilmiştir. Bunlar dışında erkek faktörünün olup olmadığı, hangi ovaryan stimülasyon ajanının kullanıldığı ve gebelik sonuçları verileri arşiv dosyalarından elde edilmiştir. Veriler SPSS 20.0 veri tabanına aktarılmış ve analizler yapılmıştır. Değerlendirme yapılırken tamamlayıcı analizler ve ki-kare testleri kullanılmıştır. Aynı zamanda her 2 grup için elde edilen veriler Mann Whitney U istatistiksel yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Yapılmış olan bütün analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda unilateral tubal faktör endikasyonu ile KOH+IUI yapılan hastaların ipsilateral ve kontralateral taraftan follikül gelişimi ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,656$). Yaş, İnfertilite tipi, infertilite nedeni de infertilitenin önemli nedenlerindedir. 30 yaş altındaki hastalar ile 30 yaş ve üstündeki hastaların gebelik başarıları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,041$) ve genç yaştaki hastaların KOH+IUI yapıldıktan sonra gebelik başarıları daha yüksek değerlendirilmiştir. İnfertilite tipine göre gebelik başarıları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,040$); sekonder infertil hastaların primer infertiliteye göre KOH+IUI sonrasında gebelik başarıları daha yüksektir. İnfertilite nedenleri sadece kadın infertilitesi olan hastalar ve aynı zamanda erkek infertilitesi de olan hastalar

olarak 2 gruba ayrılmıştır ve bu 2 grup arasında gebelik başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,101$).

Sonuç: IUI infertil hastalarda kabul edilebilir başarı oranına sahip ve endikasyonu uygun olan hastalarda uygulanması gereken bir yöntemdir. Özellikle unilateral tubal faktör varlığı IUI için en önemli endikasyonlardandır. Çalışmamızda unilateral tubal faktör endikasyonu olan hastalarda ipsilateral veya kontralateral taraftan follikül gelişimi ile gebelik sonuçları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Değerlendirdiğimiz hasta sayısının düşük olması göz önünde bulundurularak kesin sonuç için daha büyük hasta popülasyonu ile çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Intrauterin inseminasyon, ovulasyon indüksiyonu, unilateral tubal faktör infertilitesi

8. ABSTRACT

Objective: Comparison of ipsilateral or contralateral dominant follicle development and pregnancy rates in patients to whom controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination have been performed, with unilateral tubal factor indications.

Material and Method: This study was carried out retrospectively in the archive of the Reproductive Techniques Clinic with the help of the Department of Gynecology and Obstetrics in the Medical Faculty of Kocaeli University. Kocaeli University was supported by Coordination Unit of Scientific Research Projects and approval of ethics committee was obtained. The files of all patients who underwent ovarian stimulation and IUI between 2012-2016 were obtained from infertility clinic archive. Patients with unilateral tubal factor indications and patients whose indications were radiographically or surgically reported were included in the study. Age of male and female patients, infertility type, infertility cause, duration of infertility, cigarette smoking, uterine pathology, menstrual irregularities, endometriosis, PCOS assessment of the presence of pathogens that could lead to infertility was evaluated. Which ovarian stimulation agent was used, whether the male factor was present or not, and the pregnancy outcomes were obtained from archive files. Data were transferred to the SPSS 20.0 database and analyzed. Complementary analyzes and chi-square tests were used when evaluating. At the same time the data obtained for both groups were compared with the statistical method of Mann Whitney U. The values of significance level $p < 0,05$ were accepted as significant in the analyzes.

Results: In our study, ipsilateral and contralateral side follicle development and pregnancy rates in patients to whom controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination have been performed, with unilateral tubal factor indications were compared and was not found statistically significant ($p=0,656$). Age, infertility type, infertility cause are also important causes of infertility. A statistically significant difference was observed between the patients under the age of 30 and over the age of 30 compared with the pregnancy success ($p=0,041$) and pregnancy success was higher in younger patients to whom ovarian stimulation and intrauterine insemination was performed. Statistically significant difference was found between pregnancy success and infertility type ($p=0,040$); pregnancy success after ovarian stimulation and intrauterine insemination is higher in secondary infertile patients than primary infertile patients. The infertility causes were

divided into two groups as patients with female infertility only and patients with both male infertility and female infertility at the same time and there was no statistically significant difference in pregnancy success between these two groups ($p=0,101$).

Conclusion: IUI is a method with an acceptable success rate in infertile patients and should be tried in patients who have appropriate indications. Especially the presence of unilateral tubal factor is the most important indication for IUI. In our study, there was no significant difference in terms of pregnancy outcomes between ipsilateral and contralateral follicle development in patients who had unilateral tubal factor indications. Given the low number of patients we have evaluated, studies with larger patient population are needed for more definitive outcome.

Key Words: Intrauterine insemination, ovulation induction, unilateral tubal factor infertility.

9. KAYNAKLAR

1. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J, Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population- based prospective study, *Fertil Steril* 79: 577,2003.
2. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt F, Frank-Herrmann P, Freundl G, Time to pregnancy; results of German prospective study and impact on the management of infertility, *Hum Reprod* 18: 1959,2003.
3. Günalp S, Enginsu E, Şahin A. Erkeğe bağlı infertilite, *Androloji*. Kışnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T ve ark (Editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996.s.1119-29,1287.
4. 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.
5. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR, The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive GE, *Am J Obstet Gynecol* 181: 952, 1999.
6. Karande VC, Korn A, Morris R, et al: Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first line therapy for couples with infertility. *Fertil Steril*. 71: 468-475,1999.
7. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, et al: Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: A randomized trial and cost- effectiveness analysis. *Lancet*,355: 13-18,2000.
8. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR, The prognosis for live birth among untread infertile couples, *Fertil Steril* 64: 22, 1995.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss, *Fertil Steril* 90 (Suppl 5): S60, 2008.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction, *Fertil Steril* 90 (Suppl 5): S21, 2008.

11. Laurent SL, Thompson SJ, Addy C, Garrison CZ, Moore EE, An epidemiologic study of smoking and primary infertility in women, *Fertil Steril* 57: 565, 1992.
12. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW, Infertility in women and moderate alcohol use, *Am J Public Health* 84: 1429, 1994.
13. Van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbena JDF, Te Velde ER, Karbaat J, Delaying child-bearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy, *Br Med J*, 302: 1361, 1991.
14. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature, *Fertil Steril* 75: 237, 2001.
15. Veldhuis JD, Recent insights into neuroendocrine mechanisms of aging of the human male hypothalamic- pituitary- gonadal axis, *J Androl* 20: 1, 1999.
16. Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, Haney AF, Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation, *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1525, 1990.
17. Scott RT Jr, Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA, Frattarelli JL, The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone, *Fertil Steril* 89: 868, 2008.
18. Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ, High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome, *J Assist Reprod Genet* 18: 499, 2001.
19. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, CohenBacrie P. Serum AMH inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle stimulating hormone, inhibin B or estradiol. *Fertil Steril* 82:1323,2004.
20. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ, Prognostic assessment of female fecundity, *Lancet* ii:645, 1987.
21. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikh E, Racowsky C, Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age, *Fertil Steril* 80: 111, 2003.

22. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Schoemaker J, Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study, *Hum Reprod* 19: 590, 2004.
23. CW, Te Velde ER, Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve, *Hum Reprod* 20: 163, 2005.
24. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P, Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology?, *Br J Obstet Gynaecol* 112: 1384, 2005.
25. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M, Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients?, *Br J Obstet Gynaecol* 111: 1248, 2004.
26. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ, Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation, *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4057, 2006.
27. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER, Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility, *Fertil Steril* 72: 845, 1999.
28. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ, Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level, *Fertil Steril* 83: 291, 2005.
29. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB, A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome, *Hum Reprod Update* 12: 685, 2006.
30. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, Johnson I, Raine-Fenning N, Establishing the intercycle variability of threedimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve, *Fertil Steril* 90: 2126, 2008.
31. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T, Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range, *Br Med J* 288: 7, 1984.

32. Eggert-Kruse W, Reimann-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B, Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro, *Fertil Steril* 63: 612, 1995.
33. Fehring RJ, Accuracy of the peak day of cervical mucus as a biological marker of fertility, *Contraception* 66: 231, 2002.
34. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Optimal evaluation of the infertile female, *Fertil Steril* 86(5Suppl): S264, 2006.
35. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF, Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients, *Gynecol Obstet Invest* 55: 205, 2003.
36. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Amortegui AJ, Heine RP, Landers DV, Sweet RL, Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease, *Obstet Gynecol* 100: 456, 2002.
37. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol BW, Tubal flushing for subfertility, *Cochrane Database Syst Rev*: CD003718, 2007.
38. Mol BW, Swart P, Bossuyt PM, van der Veen F, Is hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome ?, *Fertil Steril* 67: 663, 1997.
39. Mol BW, Collins JA, Burrows EA, van der Veen F, Bossuyt PM, Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome, *Hum Reprod* 14: 1237, 1999.
40. Maas JW, Evers JL, ter Riet G, Kessels AG, Pregnancy rate following normal versus abnormal hysterosalpingography findings: a meta-analysis, *Gynecol Obstet Invest* 43: 79, 1997.
41. Jones CS, Maple PA, Andrews NJ, Paul ID, Caul EO, Measurement of IgG antibodies to *Chlamydia trachomatis* by commercial enzyme immunoassays and immunofluorescence in sera from pregnant women and patients with infertility, pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, and laboratory diagnosed *Chlamydia psittaci*/*Chlamydia pneumoniae* infection, *J Clin Pathol* 56: 225, 2003.

42. Land JA, Gijsen AP, Kessels AG, Slobbe ME, Bruggeman CA, Performance of five serological chlamydia antibody tests in subfertile women, *Hum Reprod* 18: 2621, 2003.
43. kande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Caul EO, Ford WC, Jenkins JM, Tubal damage in infertile women: prediction using chlamydia serology, *Hum Reprod* 18: 1841, 2003.
44. Glock JL, Kim AH, Hulka JF, Hunt RB, Trad FS, Brumsted JR, Reproductive outcome after tubal reversal in women 40 years of age or older, *Fertil Steril* 65: 863, 1996.
45. Van Voorhis BJ, Comparison of tubal ligation reversal procedures, *Clin Obstet Gynecol* 43: 641, 2000.
46. Falcone T, Goldberg JM, Margossian H, Stevens L, Roboticassistedlaparoscopic microsurgical tubal anastomosis: a human pilot study, *Fertil Steril* 73: 1040, 2000.
47. Donnez J, Casanas-Roux F, Prognostic factors of fimbrial microsurgery, *Fertil Steril* 46: 200, 1986.
48. Dubuisson JB, Bouquet de Joliniere J, Aubriot FX, Darai E, Foulot H, Mandelbrot L, Terminal tuboplasties by laparoscopy: 65 consecutive cases, *Fertil Steril* 54: 401, 1990.
49. Daniell JF, Diamond MP, McLaughlin DS, Martin DC, Feste J, Surrey MW, Friedman S, Vaughn WK, Clinical results of terminal salpingostomy with the use of the CO2 laser: report of the Intraabdominal Laser Study Group, *Fertil Steril* 45: 175, 1986.
50. Audebert AJ, Pouly JL, Von Theobald P, Laparoscopic fimbrioplasty: an evaluation of 35 cases, *Hum Reprod* 13: 1496, 1998.
51. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial, *Hum Reprod* 16: 2403, 2001.
52. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW, Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation, *Cochrane Database Syst Rev*: CD002125, 2010.

53. Woolcott R, Fisher S, Thomas J, Kable W, A randomized, prospective, controlled study of laparoscopic dye studies and selective salpingography as diagnostic tests of fallopian tube patency, *Fertil Steril* 72: 879, 1999.
54. Honore GM, Holden AE, Schenken RS, Pathophysiology and management of proximal tubal blockage, *Fertil Steril* 71: 785, 1999.
55. Papaioannou S, Afnan M, Girling AJ, Coomarasamy A, Ola B, Olufowobi O, McHugo JM, Hammadieh N, Sharif K, The effect on pregnancy rates of tubal perfusion pressure reductions achieved by guide-wire tubal catheterization, *Hum Reprod* 17: 2174, 2002.
56. Gleicher N, Confino E, Corfman R, Coulam C, DeCherney A, Haas G, Katz E, Robinson E, Tur-Kaspa I, Vermesh M, The multicentre transcervical balloon tuboplasty study: conclusions and comparison to alternative technologies, *Hum Reprod* 8: 1264, 1993.
57. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfaluzi E, Rubin B, Unexplained infertility, *Hum Reprod* 8: 977, 1993.
58. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S, Effect of female age on the diagnostic categories of infertility, *Hum Reprod* 23: 538, 2008.
59. Conner SJ, Lefievre L, Hughes DC, Barrant CL. Cracking the egg: increased complexity in the zona pellucida, *Hum Reprod* 20: 1148, 2005.
60. Moomjy M, Sills ES, Rosenwaks Z, Palermo GD. Implications of complete fertilization failure after intracytoplasmic sperm injection for subsequent fertilization and reproductive outcome. *Hum Reprod* 13: 2212. 1998.
61. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC, Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss, *Hum Reprod Update* 8: 333, 2002.
62. Tapia A, Gangi LM, Zegers Hochschild F, Balmaceda J, Pommer R, Trejo L, Pacheco IM, Salvatierra AM. Differences in the endometrial transcript profile during the receptive period between women who were refractory to implantation and those who achieved pregnancy. *Hum Reprod* 23:340, 2008.
63. Collins JA, Van Steirteghem A. Overall prognosis with current treatment of infertility. *Hum Reprod Update* 10: 309, 2004.

64. Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, 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* 19: 2019, 2004.
65. Evers JL, Female subfertility, *Lancet* 360: 151, 2002.
66. Fujii S, Fukui A, Fukushi Y, Kagiya A, Sato S, Saito Y, The effects of clomiphene citrate on normal ovulatory women, *Fertil Steril* 68: 997, 1997.
67. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, 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, Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial, *Br Med J* 337: a716, 2008.
68. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor- Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L Jr, Buster JE, Nakajimi ST, Vogel DL, Canfield RE, for the National Cooperative Reproductive Medicine Network, Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility, *New Engl J Med* 340:177, 1999.
69. American Society for Reproductive Medicine, Report on optimal evaluation of the infertile male, *Fertil Steril* 86: S202, 2006.
70. Pellestor F, Girardet A, Andreo B, Effect of long abstinence periods on human sperm quality, *Int J Fertil Menopausal Stud* 39: 278, 1994.
71. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, Redmon JB, Wang C, Overstreet JW, Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males, *Environ Health Perspect* 111: 414, 2003.
72. World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 2nd ed. 1987: Cambridge University Press.
73. World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th ed. 1999: Cambridge University Press.

74. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkamp MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL, Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men, *New Engl J Med* 345: 1388, 2001.
75. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM, World Health Organization reference values for human semen characteristics, *Hum Reprod Update* 16: 231, 2010.
76. Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, Lebovic DI, Ohl DA, Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination, *Urology* 60: 497, 2002. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S, Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization, *Fertil Steril* 49: 112, 1988.
77. Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA, The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria, *Hum Reprod* 5: 586, 1990.
78. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Veeck LL, Morshedi M, Brugo S, New method of evaluating sperm morphology with predictive value for human in vitro fertilization, *Urology* 30: 248, 1987.
79. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA, Smith K, Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization, *Fertil Steril* 46: 1118, 1986.
80. Keegan BR, Barton S, Sanchez X, Berkeley AS, Krey LC, Grifo J, Isolated teratozoospermia does not affect in vitro fertilization outcome and is not an indication for intracytoplasmic sperm injection, *Fertil Steril* 88: 1583, 2007.
81. Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, Cox A, Vlasselaer J, Gyselaers W, Vandeput H, Gielen J, Pollet H, Maes M, Steeno O, Kruger T, Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing, *Hum Reprod* 12: 987, 1997.

82. Ford WC, Mathur RS, Hull MG, Intrauterine insemination: is it an effective treatment for male factor infertility?, *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 11: 691, 1997.
83. Pittrof RU, Shaker A, Dean N, Bekir JS, Campbell S, Tan SL, 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* 13: 310, 1996.
84. Sigman M, Howards SS, Male infertility; in *Campbell's Urology*. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, 7th edition. Vol 2. Chapter 43. 1287-1330, Saunders Comp, 1998.
85. Yavas Y, Selub MR, Intrauterine insemination pregnancy outcome is enhanced by shorter intervals from semen collection to sperm wash, from sperm wash to IUI time, and from semen collection to IUI time. *Fertil Steril*. 82: 1638-1647, 2004.
86. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J, Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization, *Fertil Steril* 75: 661, 2001.
87. Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM, Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters, *J Assist Reprod Genet* 15: 359, 1998.
88. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D, 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* 11: 732, 1996.
89. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA, A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility, *Obstet Gynecol* 82: 780, 1993.
90. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT, Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination, *Int J Androl* 25: 277, 2002.
91. Dickey RP, Holtkamp DE, Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate, *Hum Reprod Update* 2: 483, 1996.

92. American Society for Reproductive Medicine, Use of clomiphene citrate in women, *Fertil Steril* 86: S187, 2006.
93. Meyer WR, Fritz MA, Empiric clomiphene treatment: when and why., *Contemp OB/GYN* 40: 13, 1995.
94. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP, Efficacy of treatment for unexplained infertility, *Fertil Steril* 70: 207, 1998.
95. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR, A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis, *Fertil Steril* 54: 1083, 1990.
96. Homburg R, Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review, *Hum Reprod* 20: 2043, 2005.
97. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC, A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility, *Fertil Steril* 77: 91, 2002.
98. Kurachi K, Aono T, Minagawa J, Miyake A, Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation, *Fertil Steril* 40: 187, 1983.
100. Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G, Use of dexamethasone a clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, doubleblind, placebo-controlled trial, *Fertil Steril* 78: 1001, 2002.
101. Miller PB, Soules MR, The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women, *Obstet Gynecol* 87: 13, 1996.
102. 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* 68: 43, 1997.
103. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P, Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intra uterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-

- analysis, *Fertil Steril* 87: 607, 2007.
104. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT, Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis, *Obstet Gynecol* 111: 959, 2008.
105. Lord JM, Flight IH, Norman RJ, Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis, *Br Med J* 327: 951, 2003.
106. Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ, Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for firstline ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial, *Fertil Steril* 91: 514, 2009.
107. Hwu YM, Lin SY, Huang WY, Lin MH, Lee RK, Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome, *Int J Gynaecol Obstet* 90: 39, 2005.
108. Forman R, Gill S, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R, Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction, *J Obstet Gynaecol Can* 29: 668, 2007.
109. Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, Mendelson CR, Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans, *Trends Endocrinol Metab* 13: 122, 2002.
110. Badawy A, Mosbah A, Tharwat A, Eid M, Extended letrozole therapy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol, *Fertil Steril* 92: 236, 2009.
111. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T, A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation, *Fertil Steril* 82: 1561, 2004.
112. Badawy A, Mosbah A, Shady M, Anastrozole or letrozole for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial, *Fertil Steril* 89: 1209, 2008.
113. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF, Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation, *Am J Obstet Gynecol* 192: 381, 2005.
114. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, Parmegiani L, Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone, *Fertil Steril* 80: 390, 2003.

115. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, Papadimas J, Bontis J, Tarlatzis BC, Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod Update* 13: 445, 2007.
116. Bayram N, van Wely M, Van Der Veen F, Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*: CD002121, 2001.
117. Egbase PE, Al Sharhan M, Berlingieri P, Grudzinskas JG, Serum estradiol and progesterone concentrations during prolonged coasting in 15 women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome following ovarian stimulation for assisted reproduction treatment, *Hum Reprod* 15: 2082, 2000.
118. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Spettoli D, Taraborrelli S, Ciampaglia W, Modulation of folliculogenesis and steroidogenesis in women by graded menotrophin administration, *Hum Reprod* 17: 2009, 2002.
119. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Giroto S, Barbato M, Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 91: 59, 2000.
120. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Ovarian hyperstimulation syndrome, *Fertil Steril* 90: S188, 2008.
121. Fluker MR, Urman B, MacKinnon M, Barrow SR, Pride SM, Ho Yuen B, Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization Groups I and II ovulatory disorders, *Obstet Gynecol* 83: 189, 1994.
122. Gill S, Taylor AE, Martin KA, Welt CK, Adams JM, Hall JE, Specific factors predict the response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in polycystic ovarian syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2428, 2001.
123. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000056.
124. Aboulghar MA, Amin Y, Mansour RT, Abbas AM, Serour GL, Salah IM. Ovarian superstimulation and intrauterine insemination for the treatment of unexplained

- infertility. *Fertil Steril* 1993; 60: 303-6.
125. Guzik DS, Carson SA, Coutilaris C, Overstreet JW, Factor Litvak et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N. Engl J Med.* 1999; 340(3): 177-83.
126. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2006: Issue 4.
127. Abdelkader AM, Yeh J. The potential use of intrauterine insemination as a basic option for infertility: a review for technology-limited medical setting. *Obstet Gynecol Int* 2009; 2009: 584837.
128. Wainer R, Merlet F. Indications des inseminations intrauterines intraconjugales en cas d'oligo-asthenoteratospermie. In *Les Traitements Actuels de la Sterilite Masculine*. John Libbey Eurotext, Montroge, France 1998.
129. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod* 2016;31 (8):1638-52.
130. Nupjua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14(3): 698-703.
131. Gwang Y, Byung Chul Jee, Chang Suk Suh, Seok Hyun Kim. Stimulated intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion. Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National Bundang Hospital 2012.
132. Mahbod E, Firoozeh A, Azizeh G. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination cycles in patients with unilateral tubal blockage diagnosed by hysterosalpingography. Department of Obstetrics and Gynecology, Mirza Koochak Khan Hospital 2010; 23(8): 15-20.
133. Berker B, Şükür E, Kahraman K, Atabekoğlu S, Sönmezer M, Özmen B. Impact of unilateral tubal blockage diagnosed by hysterosalpingography on the success rate of treatment with controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 34:2, 127-130.

134. Fahri J, Ben-Haroush A, Lande Y, Fisch B. Role of treatment with ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unilateral tubal occlusion diagnosed by hysterosalpingography. *Fertil Steril* 2007;88: 396-400.
135. Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A 2004. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology? *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 114:64-68.
136. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR, The prognosis for live birth among untreated infertile couples, *Fertil Steril* 64:22, 1995.
137. Sundstrom I, Ildgruben A, Hogberg U, Treatment-related and treatment-independent deliveries among infertile couples, a longterm follow-up, *Acta Obstet Gynecol Scand* 76:238, 1997.
138. Scott RT Jr, Leonardi MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal GS Navot D, A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population, *Obstet Gynecol* 82:539, 1993.
139. Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktawski-Wende J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2001; 80(2):328-35.
140. Tomlinson MJ, Amisshah-Arthur JB, Thompson KA. Prognostic indicators for Intrauterine insemination: statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996;11:1892-6.
141. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, et al. Predictive factors for pregnancy after IUI: an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010; 93(1): 79-88.
142. Botchan A, Hauser R, Gamzu R, et al: Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod.* 16: 2298-2304, 2001.
143. Pittrof RU, Shaker A, Dean N, et al: 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.* 13: 310-314, 1996.
144. Daitch JA, Bedaiway MA, Pasqualotto EB et al: Varicocelectomy improves intrauterine insemination success rates in men with varicocele. *J Urol.* 165: 1510-1513,

- 2001.
- 145.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.
- 146.Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, et al: Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 80: 74-81, 2001.
- 147.Kang BM, Wu TC: Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *Obstet Gynecol.* 88: 93-98, 1996.
- 148.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.* 79 (Sup 3): 1625-1632, 2003.
- 149.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.
- 150.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.
- 151.Grigoriou O. Impact of isolated teratozoospermia on the outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2005;83:773-5.
- 152.Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W: Predictive value of normal Sperm morphology in intrauterine insemination : a structures literature review. *Hum Reprod Update* 2001;7:495-500.
- 153.Francavilla F, Romano R, Santucci R. Effect of sperm morphology and motil Sperm count on outcome of intrauterine insemination in oligozoospermia and/or asthenospermia. *Fertil Steril* 1990;53:892-7.
- 154.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.
- 155.Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. IUI

- With donor sperm. An evaluation of prognostic factors based on review of 1131 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80(4): 342-8.
156. Merviel P, Claeys C, Heraud MH, Lourdel E, Lanta S, Barbier F, Nasreddine A. Coasting and ovarian stimulation protocols in high-responder patients undergoing assisted conception. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005 Sep; 33(9):703-12.
157. Augood C, Duckitt K, Templeton AA, Smoking and female infertility: systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod* 13:1532,1998.
158. Berker B, Kahraman K, Taşkın S, Sükür YE, Sönmezer M. Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. *Atch Gynecol Obstet* 2011; 284(6):1561-1566.
159. Balash J, Balasca J, Primentel C, Creus M, Fabrequis F, Vsnrell JA. Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in IUI cycles. *Hum Reprod* 1994;9 (10):1863-1866.
160. Ecochard R, Mathieu C, Royere D, Blache G, Rabilloud M, Czyba C. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene and hMG before IUI. *Fertil Steril* 2000;73 (1):90-93.
161. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and IUI. *Aust N Z. Obstet Gynecol* 2004;44 (2): 93-102.
162. Cantineau AE, Cohlen B, Heineman M. Ovarian stimulation protocols (gonadotropins with and without GnRH agonists/antagonists) for IUI in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2: CD005356.
163. Aromatase inhibitors for subfertile women with PCOS. Frank S, Kremer JAM, Nelen W, Farquhar C. *Cochrane Database Syst Rev.* Issue 2: CD010287.
164. Gonadotropins for ovulation induction in women with PCOS. Weiss N, Nahuis M, Bayram N, Mol BWJ, Van Der Veen F, Van Wely M. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. Issue 9. Art No: CD10290.

