

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

OVULATUAR İNFERTİL HASTALARIN TEDAVİSİNDE
KLOMİFEN SİTRAT VE İNTRAUTERİN İNSEMINASYONUN
BAŞARIYA ETKİSİ

Dr. Çağnay SOYSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN

ZONGULDAK
2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Ovulatuvar İnfertil Hastaların Tedavisinde Klomifen Sitrat Ve İntrauterin İnseminasyonun Başarıya Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Çağrı SOYSAL

Tez Savunma Tarihi: 23.02.2015

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Ülku ÖZMEN

Prof. Dr. Mehmet İbrahim HANMA
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Hülent BERKER
Üye

Prof.Dr. Ülku ÖZMEN
Üye



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgisi, tecrübesi ve cerrahisi ile bana yol gösteren, tezimin seçilmesi, yürütülmesi ve şekillenmesinde hoşgörü ve sabırla bana sonsuz destek olan, gebeliğim boyunca ilgisini hiç eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN' e çok teşekkür ederim. Her konuda yardımını, bilgisini ve zamanını esirgemeyen, iyi bir uzman olmam konusunda bana destek olan, yeri geldiğinde baba şefkati ile yaklaşan değerli hocam anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet HARMA'ya; yanında çalışmaktan gurur duyduğum, klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük emeği olan Prof. Dr. Müge HARMA' ya; iyi bir hekim olarak yetişebilmem için bilgi, emek ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Aykut BARUT' a; tecrübe ve bilgi birikimi ile bana katkıda bulunan, deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. İlker ARIKAN'a; cana yakın tavırlarıyla ablalığını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hatice IŞIK' a, desteklerini eksik etmeyen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ahmet ŞAHBAZ ve Yrd. Doç. Dr. Öner AYNIOĞLU' na çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığımız ve eğitimime büyük katkısı olan tüm asistan arkadaşlarıma, iyi bir ekip olarak çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarıma, personel ve bölüm sekreterlerimize teşekkür ederim.

Bu günlere gelirken hep yanımda olan, bana zorluklarla başatmayı öğreten anneme ve sonsuz destek olan aileme çok teşekkür ederim.

Bu zorlu süreci benimle paylaşan, her türlü fedakârlığı gösterip desteğini esirgemeyen, yol arkadaşım sevgili eşim Uzm. Dr. Yalçın SOYSAL' a ve tezimi yazarken bana karnımda eşlik eden, kıymetli güzel kızım Defne SOYSAL' a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Çağınay SOYSAL

Zonguldak, 2014

ÖZET

Çağnay Soysal, Ovulatuar infertil hastaların tedavisinde klomifen sitrat ve intrauterine inseminasyonun başarıya etkisi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2014

AMAÇ: Bu çalışmada, Mart 2012 - Mart 2014 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran klomifen sitrat kullanılarak ovülasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda, zamanlanmış ilişki ile intrauterin inseminasyon (IUI) sonuçlarının karşılaştırılmasını prospektif olarak incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Klomifen sitrat kullanılarak ovülasyon indüksiyonu yapılan 100 hastada, zamanlanmış ilişki veya İÜİ uygulanmış toplam 265 siklus prospektif olarak tarandı. Çalışma ve kontrol grubu hastalarına, adet 3. günü 50 mg/gün başlangıç dozundan 5 gün ard arda kullanmak üzere klomifen sitrat ile tedavi başlandı. Tüm hastalar adet 13. günü kontrole çağrıldı ve transvajinal ultrasonografi ile folikülometri yapıldı. Folikül büyüklüğü yeterli boyuta ulaşan (18-20 mm) tüm hastalara HCG uygulandı. Çalışma grubu hastalarına HCG uygulanmasından 36 saat sonra intrauterin inseminasyon uygulandı. Kontrol grubu hastalarına ise HCG uygulanmasından sonra bir hafta süresince sık koitus önerildi.

BULGULAR: Toplam 100 hastaya uygulanan 265 indüksiyon sonucunda 28 klinik gebelik elde edildi. Çalışma grubunda hasta başına gebelik oranı % 44, siklus başına gebelik oranı % 18.03 olarak belirlendi. Kontrol grubunda hasta başına gebelik oranı % 12, siklus başına gebelik oranı % 4.19 olarak belirlendi. Çalışma ve kontrol grubu arasında klinik gebelik oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Hastalar arasında; yaş, menstrüasyonun 3. günü FSH, LH, E₂, prolaktin, TSH değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ: Klomifen sitrat kullanılarak ovülasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, intrauterin inseminasyon uygulaması ile elde edilen gebelik oranı, zamanlanmış ilişki uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Klomifen sitrat, Ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon.

ABSTRACT

Çağnay SOYSAL, Treatment of ovulatory infertile patients with clomiphene citrate and effect of intrauterine insemination success. Bülent Ecevit University Faculty Of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology. Zonguldak, 2014

AIM: In this study, our aim was to investigate comparison of results between patients who were administered clomiphene citrate to induce ovulation in undergoing scheduled intercourse and intrauterine insemination (IUI) prospectively in Bulent Ecevit University Faculty of Medicine Infertility Clinic of Obstetrics and Gynecology Department between March 2012 and March 2014.

METHODS: 100 patients with a total of 265 cycles whose ovulation were induced by clomiphene citrate with timed intercourse or IUI were prospectively screened.

The study and control group patients were treated with 50mg/day initial dose of clomiphene citrate at the 3th menstrual day and repeated to use 5 days. All patients were recalled after 13 day and performed folikülometry with transvaginal ultrasound. When the follicule size reached sufficient size (18-20 mm), HCG was given to the patients. In the study group, intrauterine insemination was performed 36 hours after administration of HCG. The control group patients was recommended to make frequent sexual intercourse during a week after the HCG.

RESULTS: 100 patients who underwent 265 inductions resulted in 28 clinical pregnancies. In the study group, the pregnancy rate per patient was 44% and the pregnancy rate per cycle was determined to be 18.03%. In the control group, pregnancy rate per patient was 12% and the pregnancy rate per cycle was determined to be 4.19%. The comparison between clinical pregnancy rates of the control and the study group have shown a statistically significant difference. The test results that were taken on the menstruation's third day FSH, LH, E₂, prolactin, TSH and the patients' age did not have any significant difference in both the study and the control group.

CONCLUSION: In conclusion, using clomiphene citrate in patients undergoing ovulation induction, timed intercourse and IUI pregnancy outcomes scheduled for the relationship of the results were found statistically significant.

Key words: Clomiphene citrate, ovulation induction, intrauterine insemination.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi.....	5
2.1.1. Kadın Hastanın Değerlendirilmesi.....	5
2.1.1.1. Over Rezervi Testleri	7
2.1.2. Erkek Hastanın Değerlendirilmesi.....	10
2.2. İnfertilite Nedenleri	13
2.2.1. Kadına Ait Nedenler	14
2.2.1.1. Ovulatuvar Bozukluklar	14
2.2.1.2. Tubal Faktörler	18
2.2.1.3. Servikal ve İmmünolojik İnfertilite Nedenleri.....	20
2.2.1.4. Uterin Faktör	20
2.2.2. Erkeğe Ait İnfertilite Nedenleri	22
2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite	24
2.3. Ovulasyon İndüksiyonu	25
2.3.2. Klomifen Sitrat ve Ek İlaç Etkileri	29
2.4. İntra Uterin İnseminasyon	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	51
8. EKLER.....	79
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	79
Ek 2: Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu Örneği	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AE-PKOS: Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği
- AMH: antimülleryan hormon
- ASRM: Üreme Tıbbı İçin Amerikan Derneği
- ESHRE: İnsan Üreme ve Embriyoloji İçin Avrupa Derneği
- FDA: American Food and Drug Administration
- FSH: Folikül stimüle edici hormon
- GnRH-a: Gonadotropin-releasing hormon agonistleri
- HCG: Human chorionic gonadotropin
- HMG: Human menopausal gonadotropin
- HSG: Histerosalpingografi
- ICI: İntraservikal inseminasyon
- IPI: İntraperitoneal inseminasyon
- IVF: İn vitro fertilizasyon
- İÜİ: İntrauterin inseminasyon
- KOH: Kontrollü overyan hiperstimülasyon
- KS: Klomifen sitrat
- LFY: Luteal faz yetmezliği
- LH: Luteinizan hormon
- NICHD: Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Ulusal Enstitüsü
- OHSS: Overyan hiperstimülasyon sendromu

Oİ: Ovulasyon indüksiyonu

PG: Prostaglandin

PGnRH: Pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon

PKOS: Polikistik over sendromu

PKT: Post koital test

POY: Prematür overyan yetmezlik

SERM: Selektif estrogen reseptör modölatörleri

TVUS: Transvajinal ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YÜT: Yardımcı üreme teknikleri

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Tedavi şekline göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması.....	4
Tablo 2: Semen Analizi: Normal Referans Değerleri	11
Tablo 3: Semen Analizi: Fertil Erkekte Alt Sınır Değerleri (%95 güven aralığı)	11
Tablo 4: İnfertilite Nedenleri	13
Tablo 5: Primer-sekonder infertil olguları	41
Tablo 6: Grupların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 7: Hasta sayısına göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	42
Tablo 8: Siklus sayısına göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	42
Tablo 9: Kaçınıcı tedavi siklusunda gebe kalındığı açısından gruplar arasındaki farkın karşılaştırılması	43
Tablo 10: Çalışma ve kontrol grubunun gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite tüm dünyada yıllardan beri evli çiftlerin en yaygın sorunu olarak bilinmektedir. Bu soruna çözüm bulmak için çok sayıda araştırma yapılmış ve önemli gelişmeler elde edilmiştir (1). Sorunların aşılmasına yönelik tedavi yöntemleri arasında ovulasyon indüksiyonu (OI), intrauterin inseminasyon (İÜİ) ile birlikte infertilite tedavisinin temelini oluşturur. OI kapsamında kontrollü overyan stimülasyon için genellikle klomifen sitrat (KS) kullanılır (2).

Klomifen sitrat anovulatar veya normal ovulasyonu gerçekleştiren ama yetersiz foliküler ve lüteal gelişmesi olan hastalarda infertilite tedavisinde ilk seçenek olarak yerini almıştır. Klomifen sitrat tedavisine yanıt vermeyen hastalara bir üst basamak olarak gonadotropin tedavisi denenmektedir. Gonadotropik ajan olarak Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Luteinizan Hormon (LH) kombinasyonu (Human Menapousal Gonadotropin (HMG)) kullanıldığı gibi tek başına FSH da kullanılabilir.

Hasta seçim kriterleri, çeşitli kadın infertilite faktörlerinin varlığı, ovulasyon indüksiyonu metodlarının ve monitorizasyonunun farklılığı, uygulanan siklus sayısı ve sperm parametrelerindeki farklılıklar İÜİ başarısını etkileyen faktörler olarak dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada, Mart 2012 - Mart 2014 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran, klomifen sitrat kullanılarak ovülasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda, zamanlanmış ilişki ile İÜİ sonuçlarının karşılaştırılmasını prospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite; bir yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumunu ifade eder (3). Genel infertilite insidansı % 10-15 olarak bildirilmiştir (4). İnfertilite insidansı, 20-24 yaş arasında % 6 olmakla birlikte, 35 yaş üstünde % 30'lara kadar çıkmaktadır (5). Fekundabilite, bir menstrüel sıklüsta gebelik oluşma olasılığını belirtir ve normal çiftlerde % 20-25 olarak bildirilmiştir (4). Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır (4).

Günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile açıklanamayan infertilite oranı infertil çiftlerde %10-15'tir (6, 7). Son 20 yılda infertilite alanında çarpıcı gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Bunlardan birisi Yardımcı Üreme Tekniklerinin (YÜT) gelişmesi, diğeri ise YÜT hakkında medya tarafından bilgilendirilen ve buna paralel olarak yardım arayışı içinde olan çiftlerin başvurularındaki artıştır (8).

Açıklanamayan infertil hastalarda, klomifen sitratın zamanlı ilişki ile birlikte kullanıldığı iki meta-analizin sonuçları, klomifen sitratın gebelik başarısında hafif bir olumlu etkisinin olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı yönündedir (9, 10).

Doğal sıklüsta zamanlı ilişki veya ona eşdeğer olabilecek intraservikal inseminasyon ile İÜİ'nin kontrollü olarak karşılaştırıldığı Kirby ve ark. (11) ile Guzick ve ark.'a (12) ait 2 çalışmadan elde edilen sonuçlar, açıklanamayan infertil hastalarda doğal sıklüsta yapılan İÜİ'nin sadece ilişkiye göre gebe kalma şansını hafif artırdığını (OR=2.7, 95% CI 1.0-4.4) göstermektedir. Bu çalışmalardan Guzick ve ark. tarafından ve toplam 932 açıklanamayan infertil çift ile yapılan çok merkezli prospektif randomize kontrollü geniş çalışmanın sonuçları hem İÜİ hem de kontrollü overyan hiperstimülasyonun (KOH) terapötik etkinliğinin birlikte değerlendirilmesi açısından önemli veriler vermektedir. Bu çalışmanın sonucuna göre, açıklanamayan infertilite tanısı ile gonadotropinlerle KOH ve İÜİ yapılan bir çiftin gebe kalma şansı, doğal ilişkiyi yansıtan sadece intraservikal inseminasyon yapılanlara göre 3.2 kat daha fazla bulunurken, KOH'suz İÜİ yapılanlardan da 1.7 kat daha fazla bulunmuştur. Bu da açıklanamayan infertil çiftlerde KOH ve İÜİ'nin beraber uygulanmasının en yüksek terapötik etkinliği sağladığını düşündürmektedir (13).

KOH uygulanan siklularda İÜİ ile zamanlı ilişkinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, erkek subfertilitesi gruplarında olduğu gibi, açıklanamayan infertil çiftlerde de İÜİ'nin gebelik şansını zamanlı ilişkiye göre belirgin olarak artırdığı görülmektedir (14). Zeyneloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde KOH siklullarında İÜİ ile zamanlı ilişkinin karşılaştırıldığı 7 prospektif randomize çalışma değerlendirilerek toplam 980 gonadotropin siklusunda İÜİ için siklus başı gebelik oranı % 20 iken, bu oran zamanlı ilişki siklullarında % 11 olarak bulunmuştur (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21). Bu meta-analizde değerlendirilen 7 çalışmanın tümünün meta-analizi sonucunda açıklanamayan infertil iftlerde KOH siklusuna İÜİ eklenmesinin gebelik şansını belirgin olarak artırdığı görülmektedir (OR=1.84, 95% CI 1.3-2.6).

Açıklanamayan infertil çiftlerde az sayıda çalışmada doğal siklulur ile İÜİ yapılan siklulur karşılaştırılarak KOH'un inseminasyon uygulamasından bağımsız olarak gebelik elde etme şansını ek olarak artırıp artırmadığı incelenmiştir. Hem KS hem de gonadotropin uygulanarak yapılan KOH ile İÜİ uygulamasında doğal siklularda yapılan İÜİ'ye göre daha yüksek gebelik oranları elde edildiği görülmektedir (22,23). Benzer sonuçlar Guzick ve arkadaşlarının yaptığı geniş prospektif ve randomize çalışmada da teyit edilmektedir (13). Guzick ve arkadaşları tarafından yapılan ve 45 çalışmanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir yayında, açıklanamayan infertilitede değerşik tedavi alternatiflerinin etkinlikleri incelenmiştir (9). Bu çalışmanın sonuçlarına göre açıklanamayan infertil çiftlerde tedavisiz siklularda % 1.3-4.1 arasında seyreden aylık konsepsiyon şansının tek başına İÜİ için % 3.8, tek başına KS için % 5.6, KS + İÜİ için % 8.3, tek başına gonadotropin için % 7.7, gonadotropin + İÜİ için % 17.1 ve İVF için % 20.7 oranlarına yükseldiği görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Tedavi şekline göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

	Siklus başına gebelik oranları
Tedavi yok	% 1.3-4.1
İÜİ (stimulasyonsuz)	% 3.8
Klomifen sitrat	% 5.6
Klomifen sitrat & İÜİ	% 8.3
Gonadotropin	% 7.7
Gonadotropin & İÜİ	% 17.1
İVF	% 20.7

Bu çalışmanın sonuçları gonadotropinlerle KOH ile birlikte İÜİ tedavisinin açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda, İVF sikluslarına yakın siklus başı gebelik oranları ile en etkili tedavi alternatiflerinden biri olduğunu vurgulamaktadır. Ancak bu çalışmanın yazarları maliyet ve etkinlik analizinde en etkili ve maliyeti az tedavi alternatifi olarak KS ve İÜİ tedavisini göstermiştir.

Açıklanamayan infertil çiftlerde İÜİ'nin terapötik etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinin yapıldığı bir Cochrane veritabanı çalışmasında sadece KOH ile zamanlı koite göre KOH ile İÜİ'nin gebelik oranını artırdığı (OR 1.68, % 95 CI 1.13-2.50), İÜİ'nin KOH siklusunda uygulanmasının doğal siklusta uygulanmasına göre canlı doğum hızını artırdığı (OR 2.07, % 95 CI 1.22-3.50) bildirilmiştir (24). Yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçlarında açıklanamayan infertil çiftlerde, KOH ve İÜİ'nin beraber uygulanmasının en yüksek terapötik etkinliği sağladığı görülmektedir.

Üremeyle ilgili hormonları etkileyen (FSH, FSHR, LH, LHR, CYP17, CYP19) ve primordiyal foliküllerin başlangıç büyümesinde rol oynayan genler (BMP15, GDF9, GPR3) folikül işlevlerini etkilemektedir. Mutasyonlar insanlarda nadirdir, ama polimorfizmler folikül seçim hızı ve tüketim üzerinde etki gösterebilmektedir ve bu nedenle de üremeyle ilgili yaşam süresini etkileyebilmektedir. Oogenez sırasında eksprese edilen DNA bağlayıcı proteinleri, transkripsiyon faktörlerini (NOBOX, LHX8) ve RNA bağlayıcı proteinleri (NANOS) kodlayan diğer genlerdeki değişiklikler germ hücre oluşumunu etkileyebilmektedir, prematür overyan yetmezliğe (POY) neden olan mutasyonlar az sayıda kadında

saptanmıştır. POY'la bağlantısı olan diğer genlerdeki değişiklikler de normal kadınlarda folikül tüketim hızını etkileyebilmektedir (ADAMts9, FOXL2) (25, 26). Hollanda'da yapılan bir kohort çalışmasında, antimülleryan hormon reseptörünü (AMHR2) kodlayan genin sık görülen polimorfizmleri, menopoza yaşı ile ilişkili bulunmuştur (27). Bu, primordiyal folikül seçiminin parakrin inhibisyonunu zayıflatan ve sonuçta daha hızlı bir folikül tüketimine yol açan AMH uyarımında azalmaya sebep olmaktadır. Bu ve genom çalışmalarında belirlenen diğer aday genlerin dikkatli bir şekilde incelenmesi, yeni bilgiler edinmemizi sağlayacak ve üreme sisteminde yaşlanmayı yöneten mekanizmalarla ilgili bilgilerimizi ilerletecektir.

2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

2.1.1. Kadın Hastanın Değerlendirilmesi

Anamnezde detaylı olarak yaş, gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar; siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti, infertilite süresi, ilave sorumlu olabilecek medikal faktörler, koitus sıklığı, koitus ile ilgili alışkanlıkları, geçirmiş olduğu hastalıklar, geçirmiş olduğu operasyonlar (özellikle pelvik operasyonlar), sigara, alkol veya diğer madde kullanımları, tiroid hastalık semptomları, pelvik ve abdominal ağrı, galaktore, hirsutismus ve disparoni sorgulanır (8).

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

Genel olarak, doğurganlık oranları 25-29 yaş kadınlarda %4-8, 30-34 yaş kadınlarda %15-19, 35-39 yaş kadınlarda %26-46 ve 40-45 yaş kadınlarda %95 daha düşüktür (28, 29). Doğal konsepsiyon sikluslarında düşük oranları da 30 yaştan önce genel olarak daha az görülmektedir (%7-15) ve yaşla artmaktadır; bu artış 30-34 yaşlarda azdır (%8-21), ancak 35-39 yaşlar (%17-28) ve 40 yaş üzerinde (%34-52) daha yüksek orandadır. Eldeki kanıtlar kadın doğurganlığındaki yaşla ilişkili azalmanın ve düşük riskindeki yaşla ilişkili artışın her ikisinin de, yaşlanan ve küçülen folikül havuzundaki anormal oositlerin oranındaki artışa bağlanabileceğini

göstermektedir. Düşük riski ve anöploid oositlerin yaygınlığı yaklaşık 35 yaşa kadar azdır ve çok az oranda değişmektedir (yaklaşık %10), bundan sonra ilerleyici şekilde artmakta ve 40 yaşta %30'a, 43 yaşta %50'ye ve 45 yaştan sonra hemen hemen %100'e yakın oranlara ulaşmaktadır (30). Trizomiler en sık görülen anormalliklerdir ve bunları polipoidler ve monozomi X (45,X) izlemektedir. Özet olarak kanıtlar, fekundabilededeki yaşa bağlı azalmanın ve düşük sıklığındaki yaşa bağlı artışın birincil nedeninin, mayozdaki iğ oluşumunu yöneten düzenleyici mekanizmaların bozulması ve yaşlanan oositlerde anöploidi yaygınlığının artması olduğunu öne sürmektedir.

Obezite, vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m²'nin üzerinde olmasıdır ve VKİ'nin 25 kg/m² ve 30 kg/m²'nin arasında olması da fazla kilolu olma olarak tanımlanmaktadır. Obezite kadınlarda menstrüel işlev bozuklukları, doğurganlığın azalması, düşüklükler, obstetrik ve neonatal komplikasyonlarda riskin artması ile ilişkilidir (31, 32).

Sigara içmenin gebelik sonuçları üzerinde iyi bilinen olumsuz etkileri vardır. Sigara içen erkekler ve kadınlarda infertilite yaygınlığı daha fazladır ve fekundabilite daha düşüktür (33). Konsepsiyona kadar geçen süre sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre daha uzundur. Eldeki kanıtlar sigara içmenin doğurganlık üzerine olan etkilerinin doza bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Rol oynayan mekanizmalar hızlanmış folikül tüketimi, menstrüel siklus anormallikleri veya sigara dumanındaki toksinlerin yol açtığı gamet veya embriyo mutagenizleridir (34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42).

Madde bağımlılığının diğerk şekilleri de doğurganlığı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Marihuana GnRH salınımını inhibe etmekte ve hem kadınlarda hem de erkeklerde üremeyle ilgili işlevleri baskılayabilmektedir. Marihuana kadınlarda ovulatuvar işlevleri engelleyebilmektedir. Kokain kullanımı, kadınlarda tubal hastalık riskini artırmaktadır ve erkeklerde spermatogenezi bozabilmektedir (43).

Çok miktarda alkol tüketimi kadınlarda doğurganlığı azaltabilmektedir, erkeklerde ise semen kalitesinde azalma ve impotans ile ilişkili bulunmuştur (44, 45). Az miktarlarda alkol tüketimi bile İVF sikluslarında daha düşük gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur (46).

Orta derecede kahve alımının (günlük ≤ 250 mg) doğurganlık üzerine olumsuz bir etkisi yok gibi görünmesine rağmen, daha yüksek miktarda tüketimi konsepsiyonu geciktirebilmekte (47, 48) veya gebelik kaybı riskini arttırabilmektedir (49). Bu nedenle kafein alımı 250 mg/gün'den az miktarlarla sınırlanmalıdır.

Diğer zararlı olması olası mesleki veya çevresel maruziyetler sık olmamakla birlikte saptanabilmektedir. Kuru temizleme işinde perkloretilene, baskı işinde tolüene, etilen oksit ve karışık çözücülere maruziyetler azalmış fekundite ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek ısıya veya ağır metallere maruz kalan erkeklerde semen anormallikleri tanımlanmıştır. Kadınlarda, bitkileri veya mantarları öldüren ilaçlara çevresel maruziyet doğurganlığın azalması ve böcek ilaçlarına veya diğer klorine hidrokarbonlara maruziyet de düşük riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur (50).

2.1.1.1. Over Rezervi Testleri

Doğurganlığı öngörmek veya infertil kadınlarda başarılı tedavi olasılığı ile ilgili prognostik bilgi sağlamak için birkaç yöntem tanımlanmıştır. Bu testler stimülasyona zayıf yanıt göstermesi daha olası olan ve tedavi ile gebelik elde edilme olasılığı daha düşük olan kadınları saptamaktadır.

Over rezervi testleri, overyan folikül havuzunun büyüklüğünün ve kalitesinin biyokimyasal ve ultrasonografik ölçümlerini (antral folikül sayısı ve over hacmi) içermektedir. Biyokimyasal testler FSH, östradiol, inhibin B ve antimülleryen hormon (AMH) gibi hem bazal ölçümleri, hem de klomifen sitrat testi gibi provokatif testleri içermektedir.

Bazal FSH ve Östradiol Düzeyleri:

Yükselen FSH düzeyleri kadınlarda üremeyele ilgili yaşlanmanın en erken göstergelerinden biri olduğu için, 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 foliküler fazdır (siklusun 2-4. günleri). 10 IU/L'den daha yüksek FSH düzeyleri (10-29 IU/L)

stimülasyona kötü yanıtı öngörmede yüksek özgüllüğe sahiptir (%80-100), ancak bu kadınları saptamada duyarlılıkları genel olarak düşüktür (%10-30) (51).

Bazal serum östradiol düzeylerinin tek başına over rezervi testi olarak değeri düşüktür, ancak bazal FSH düzeylerinin yorumlanmasında ek bilgi sağlayabilmektedir (52, 53, 54, 55). Serum östradiolünde erken bir yükselme ilerlemiş folikül gelişimini ve dominant folikülün erken seçilmesini yansıtmaktadır ve FSH düzeylerini baskılayacak, dolayısıyla da azalmış over rezervini gösteren ve normalde açık olarak yüksek bir FSH düzeyini olasılıkla gizleyecektir. Bazal FSH normal ve östradiol düzeyi yüksekse (>60-80 pg/mL), stimülasyona kötü yanıt alma olasılığı artmakta ve gebelik şansı azalmaktadır (56, 57, 58, 59). FSH ve östradiolün her ikisi de yükselmişse, stimülasyona over yanıtı olasılıkla çok zayıf olacaktır.

Klomifen Sitrat ile Uyarma Testi:

Over rezervi için daha duyarlı provokatif bir testtir. Siklusun endokrin dinamiklerini hem bazal hem de uyarılmış durumlarda, klomifen sitrat ile tedaviden (100 mg/gün, silkusun 5-9. günlerinde) önce (siklusun 3. gününde FSH ve östradiol) ve sonra (siklusun 10. gününde FSH) araştırmaktadır.

Yaşlanan kadınlardaki daha küçük folikül kohortları daha az inhibin B ve östradiol üretmekte; bu da klomifenin uyardığı hipofizer FSH salınımı üzerindeki negatif geri besleme inhibisyonunun daha az olması ile sonuçlanmakta ve FSH düzeylerinde abartılı bir yükselmeye neden olmaktadır (60, 61). 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 (62, 63).

İnhibin B:

İnhibin B foliküler faz sırasında küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınmaktadır. Serum inhibin B düzeyleri ekzojen GnRH veya FSH uyarımına yanıt olarak yükselmekte ve menstrüel sikluslar arasında ve menstrüel siklus sırasında büyük değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle de inhibin B genellikle over rezervinin güvenilir bir ölçümü olarak kabul edilmemektedir (64, 65).

Antimülleryen Hormon:

Antimülleryen hormon (AMH), primordiyal foliküller gelişmeye başladığında ve 2-6 mm çapa ulaşmış gelişmeleri bittiğinde, preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilmektedir (66, 67, 68, 69). AMH serumda ölçülebilir miktarlarda bulunmaktadır (70). Küçük antral foliküllerin sayısı kalan folikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkilidir ve AMH düzeyleri ilerleyici şekilde düşerek, menopoza yakın saptanamaz hale gelmektedir (71-74). AMH preantral ve küçük antral foliküllerden köken aldığı için düzeyleri gonadotropinden bağımsızdır ve sikluslar sırasında ve arasında az değişkenlik göstermektedir (75, 76, 77). Düşük AMH düzeyleri (0.2-0.7 ng/ml) overyan stimülasyona kötü yanıt ve düşük sayıda oosit, embriyo elde edilmesi ve düşük gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur (52, 78, 79, 80).

Antral Folikül Sayısı:

Üreme çağındaki kadınların overlerinde herhangi bir zamanda büyüyen tahminen 20-150 folikül vardır, ancak sadece çok azı transvajinal ultrasonografi ile görüntülenebilecek kadar büyüktür (>2 mm). Bu boyuttaki foliküller, daha ileri gelişim evrelerine ulaşmalarını uyararak ve destekleyen FSH'ya duyarlı oldukları bir evreye ulaşmıştır. Histolojik çalışmalar overlerdeki küçük antral folikül sayılarının kalan primordiyal foliküllerle orantılı olduğunu ortaya koymuştur (81). Primordiyal foliküller azaldıkça, görülebilir küçük antral foliküller de azalmaktadır. Bu nedenle antral folikül sayısı (her iki overde 2-10 mm ölçülen antral foliküllerin toplam sayısı) over rezervinin dolaylı ama yararlı bir ölçümüdür (82, 83, 84).

Over Hacmi:

Over hacmi folikül tüketiminin artması ile azalmaktadır. Over hacmi ile ilgili çoğu çalışma endometriyoma ve polikistik over sendromu gibi over patolojisi olan kadınları dahil etmediği için, sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Over hacmi (uzunluk x genişlik x derinlik x 0.52 = hacim) genellikle toplanan oosit sayısı ile ilişkilidir (85-90). Genel olarak over hacmi, bir over rezerv testi olarak çok sınırlı klinik yarara sahiptir.

2.1.2. Erkek Hastanın Değerlendirilmesi

Erkeğe bağlı infertilitenin araştırması nispeten daha kolay olup hikaye, fizik muayene ve semen analizine dayanır. Sonuca göre infertilitenin etyolojisine göre ek testler istenebilir. Bu testleri; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, post ejakulatuvar idrar analizi, ultrasonografi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sayabiliriz. Erkeklerde ilerleyen yaş ile fekunditenin azalması cinsel ilişki sıklığında azalma ve çevresel toksinlere temastaki kümülatif birikim ile ilişkilidir. Hastanın öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır. İnfertilite öyküsü, cinsel yaşam öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişim öyküsü, enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar, gonadal toksinlere maruz kalma, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve aile öyküsü alınmalıdır.

Klasik Semen Analizi

Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış 2 semen analizi olmalıdır (91).

Klasik semen analizi için incelenecek ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon ile steril bir kaba alınmalı ve cinsel perhiz 7 günü geçmemelidir. Örnek laboratuarda alınmalı veya en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuara getirilmiş olmalıdır. Ejekülatın makroskopik muayenesinde görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve pH'sı değerlendirilir. İlk değerlendirme için iki örnek alınmalıdır. İki örnek arası geçen zaman en az 4 hafta olmalıdır.

Semen analizi konusunda detaylı prosedürler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirtilmiştir. WHO aşağıdaki referans değerlerini önerir (92, 93, 94).

Tablo 2: Semen Analizi: Normal Referans Değerleri

Hacim	1,5-5,0 ml
pH	>7.2
Viskozite	<3 (0-4 arasında derecelendirilir)
Sperm konsantrasyonu	>20 milyon/ml
Total sperm sayısı	>40 milyon/ejekülat
Motilite yüzdesi	>%50
İleri hareket	>2 (0-4 arasında) (derece 0-1: progresif olmayan derece 2: yavaş derece 3-4: hızlı hareket eden)
Normal morfoloji	>% 14 normal
Yuvarlak hücre	<5 milyon/ml
Sperm aglütinasyonu	<2 (0-3 arasında)

2010 yılında WHO sperm analizi için alt referans değerlerini tanımlamıştır (95).

Tablo 3: Semen Analizi: Fertil Erkekte Alt Sınır Değerleri (%95 güven aralığı)

Volüm	1,5 ml (1.4-1.7)
Sperm konsantrasyonu	15 milyon/ml (12-16)
Total sperm sayısı	39 milyon/ejekülat (33-46)
Total motilite	%40 (38-42)
Progresif motilite	%32 (31-34 arasında)
Normal morfoloji	%4 (3-4)
Vitalite	%58 (55-63)

Bazı semen değişkenleri için terminoloji şu şekildedir:

- Normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
- Oligozoospermi: Sperm sayısının 15 milyon/ml'den az olması
- Astenozoospermi: İleriye doğru hareketli sperm oranının % 32'den az olması
- Teratozoospermi: Normal morfolojideki spermlerin oranının % 4'den az olması

- Astenooligozoospermi: Hareketli spermelerin azlığı ve sayısının 15 milyon/ml'den az olması
- Azospermi: Ejekülatta hiç spermatozoa bulunmaması
- Aspermi: Hiç ejakulat bulunmaması

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

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

Hareketlilik: Dünya Sağlık Örgütü hareketliliği 4 sınıfta değerlendirmektedir:

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

Morfoloji: Spermin fertilité kapasitesinin morfolojik inceleme ile etkin bir indeks olarak değerlendirilmesi 1951 yıllarına kadar uzanır. Kruger ve arkadaşları tarafından tanımlanan Strict kriterleri ile morfoloji değerlendirilmesi giderek artan bir önem kazanmıştır. Bu yöntem ilk kez 1986 yılında yayınlanmış ve 1990 yılında Menkveld ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir (96). Kısa süre içerisinde rutin incelemede yerini alan bu yöntemin, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre morfoloji değerlendirilmesi yöntemine olan üstünlüğü de gösterilmiştir. Kruger'e göre morfoloji % 4'ten az, % 4-14 ve % 14'ten fazla olarak sınıflandırılmaktadır. Normal morfoloji % 4'ten az olduğunda İVF ile her oosit başına fertilizasyon oranı % 7.6 iken, % 14'ten büyük olanlarda oran % 63.9'a yükselmektedir (97, 98). Sonuç olarak strict sperm morfolojisi şu anda bilinen en etkin sperm fonksiyon öngörücüsüdür (matür oositi fertilize etme kapasitesi açısından).

2.2. İnfertilite Nedenleri

İnfertilitenin en sık sebepleri; ovulatuvar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir; uterin patoloji genellikle seyrek görülmektedir ve geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir (Tablo 4). İnfertilite nedenlerinin yaygınlığı yaşla birlikte değişmektedir. Ovulasyon bozuklukları genç yaştaki çiftlerde daha sıktır; tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlı çiftlerde eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (99, 100).

İnsanlarda üreme süreci belirli aşamalarla seyretmektedir;

- Sperm, ovulasyon zamanında veya ovulasyona yakın zamanda servikse yakın yerde toplanmalı, fallop tüplerine çıkmalı ve oositi dölleme kapasitesine sahip olmalıdır (erkek faktörü).
- Matür bir oositin ovulasyonu gerçekleşmelidir ve ideal olarak düzenli ve öngörülebilir şekilde olmalıdır (overyan faktör).
- Serviks spermi yakalamalı, süzmeli, beslemeli ve uterus ve fallop tüplerine salmalıdır (servikal faktör).
- Uterus embriyo implantasyonu için reseptif olmalıdır ve takip eden normal büyüme ve gelişmeyi destekleyebilir olmalıdır (uterin faktör).
- Fallop tüpleri ovüle olan yumurtaları yakalayabilmeli ve sperm ve embriyoları etkin bir şekilde taşıyabilmelidir (tubal faktör).

Tablo 4: İnfertilite Nedenleri

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

2.2.1. Kadına Ait Nedenler

2.2.1.1. Ovulatuvar Bozukluklar

Kadına bağılı infertilitenin %20-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. Düzenli adet öyküsü büyük ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

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

b) Bazal vücut ısı ölçümü: Bazal vücut ısı foliküler fazda düşüktür, ovulasyondan sonra luteal fazda vücut sıcaklığı foliküler faza oranla 0.2-0.5 °C artar. Ovulatuvar kadında bazal vücut sıcaklığında izlenen bu bifazik patern siklusun ilk gününden itibaren, her sabah aynı saatte yapılan ölçümlerle kolaylıkla tespit edilebilir. Bazal vücut sıcaklığının en düşük seviyesi ovulasyondan bir gün önce ya da ovulasyon günü izlenir. Ovulasyondan sonra oluşan korpus luteum tarafından salgılanan progesteronun hipotalamusa termojenik etkisi vardır. Vücut ısısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu >5ng/ml. olduğunda gerçekleşir. En fertil dönem bazal vücut sıcaklığının midsiklus pikinden 7 gün önceki dönemdir. Ancak ısı artışı görünür hale geldiğinde en doğurgan aralık geçmiş olmaktadır.

c) LH monitorizasyonu: Ovulasyon genellikle LH yükselmesi saptandıktan 14-26 saat sonra ve hemen her zaman 48 saat içinde olmaktadır. Bu nedenle doğurganlığın en yüksek olduğu aralık, yükselmenin olduğu ve bunu takip eden 2 gün içindedir (101). LH'nın yarı ömrü kısadır ve idrarla hızla atılmaktadır. LH kitleri, siklus ortasında ani LH yükselmesini idrarda saptamak üzere tasarlanmıştır. Beklenen LH yükselmesinden 2 veya 3 gün önce başlanarak testin günlük olarak yapılması gerekmektedir.

d) Midluteal serum progesteron ölçümü: Serum progesteron düzeyi genelde foliküler fazda 1 ng/ml'nin altında, LH artışının olduğu gün hafif artış olmakta (1-2 ng/ml) ve ovulasyondan 7-8 gün sonra en yüksek düzeye ulaşmakta, daha sonra da menstruasyon öncesi günlerde düşüş olmaktadır. Genel olarak 3 ng/ml'nin altındaki

düzeyle anovulasyonu düşündürür. 10 ng/ml'den yüksek progesteron seviyesi kesin olarak normal bir luteal fazı gösterir. İdeal olarak serum progesteron düzeyine, beklenen adet tarihinden yaklaşık 1 hafta önce, progesteron düzeyinin en yüksek veya buna yakın olduğu zamanda bakılmalıdır. Siklusun 21. günü bakılması , siklusları yaklaşık 28 gün olan kadınlarda iyi bir seçenektir. Luteal fazın ortasında bakılan serum progesteron düzeyi ovulasyonu gösterebilir ancak luteal işlevin kalitesini tanımlayamamaktadır. Eğer zamanı tam olarak belirlenebilir ise serum progesteron testi en basit ve en güvenilir ovulasyon fonksiyon testidir.

e) Endometriyal biyopsi: Endometriyal biyopsi, progesteronun oluşturduğu tipik histolojik değişikliklere dayanarak bir ovulasyon testi olarak kullanılabilir. Siklusun foliküler fazı sırasında, endometriyum proliferatif bir patern göstermekte ve birincil olarak dominant folikülden köken alan, artan östrojen düzeylerinin uyardığı büyümeyi yansıtmaktadır. Luteal faz sırasında, korpus luteumdan salınan progesteron, endometriyumun sekretuar dönüşümünü uyarmaktadır. Anovuluar kadınlar her zaman foliküler fazdadır; endometriyumları her zaman proliferatif ve hatta sabit bir östrojen uyarımına uzamış bir maruziyetle hiperplastik hale gelebilmektedir. Ekzojen progesteron yokluğunda sekretuar endometriyumun saptanması yakın zamanda olmuş ovulasyonu göstermektedir. Yakın zamana kadar endometriyal biyopsi luteal faz yetmezliğinin tanısı için temel infertilite değerlendirmesinin temel bir ögesi iken, artık değildir. Özet olarak; endometriyal tarihlemenin üreme başarısızlığı olan kadınlarda klinik yaklaşımda ve infertilitenin tanısız değerlendirilmesinde yeri yoktur. Ancak birkaç endometriyal protein, endometriyal reseptivitenin belirteçleri olarak görev yaptıklarını düşündürecek şekilde, varsayılan implantasyon penceresi sırasında ekspresyon veya gen regülasyonu paternleri göstermektedir. Bu proteinler, sitokinleri (lösemi inhibe edici faktör, koloni-stimüle edici faktör-1 ve interlökin-1), hücre adezyon moleküllerini (av β 3 integrin), glikodelini, polimorfik müsin-1'i (102, 103), osteopontini (104, 105, 106), N-asetilglukozamin-6-O-sulfotransferazı (L-selektin ligandlarının sentezinde önemli) ve L-selektin ligandı içermektedir (107). Endometriyal işlevin ya da reseptivitenin güvenilir bir ölçümü olduğu konusunda henüz bu proteinlerden hiçbirisi geçerlilik kazanmamıştır ama eğer geçerlilik kazanırsa işlevsel bir belirteç olarak luteal faz yetmezliği (LFY) tanısında temel

olabilecektir ve endometriyal biyopsiye yeniden diğer ovulasyon testlerinin sağladığı bilginin ötesinde değerli bilgiler sağlayan bir yöntem gözüyle bakılabilecektir.

f) Ultrasonografik monitörizasyon: Seri USG takibiyle dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra folikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon varlığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar günde yaklaşık 2 mm (1-3 mm/gün) büyüme gösterir. Ovulasyon genelde folikül çapı 21-23 mm olunca gerçekleşir (108).

Anovulasyonun Sınıflandırılması:

Anovulasyonun sebeplerine yönelik genel değerlendirme yapıldıktan sonra bütün kadınlar WHO'nun belirli tanı kriterlerine göre sınıflandırılırlar. Hiperprolaktinematik anovulasyon dördüncü ve kendine has bir durum olarak değerlendirilmektedir.

WHO Grup I Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon: Grupların %5-10 kadarını kapsar. GnRH salgılanması yok ya da anormaldir veya hipofiz GnRH'ya karşı duyarsızdır. Düşük ya da düşük-normal FSH seviyeleri ile düşük östradiol seviyeleri mevcuttur. Bu sınıf; stres, kilo kaybı, egzersiz, anoreksia nervosa ve variantları, Kallmann sendromu ve izole gonadotropin defektini içeren hipotalamik amenoreyi kapsar; ancak, hipotalamik veya hipofizer lezyonları olanları içermemektedir. Bu gruptaki kadınlarda yer kaplayan kitleleri dışlama için hipotalamik-hipofizer görüntüleme şarttır.

WHO Grup II Ögonadotropik östrojenik anovulasyon: Bu grup en geniş olanıdır ve anovulatar kadınların %75-85'ini kapsar. Normal serum FSH ve östradiol seviyeleri ve normal ya da artmış LH konsantrasyonları ile karakterizedir (114). En sık görülen örnek nadiren ovule olabilen PKOS'lu kadınlardır. PKOS'a sahip kadınlar tip 2 DM açısından taranmalıdırlar, çünkü tedavi edilmez ise gebelikte fetal risklerle ilişkilidir (115). Obez olanlarda kilo vermek en iyi başlangıç tedavisidir; çünkü tek başına ovulasyonu onarabilir (116, 117, 118).

WHO Grup III Hipergonadotropik anovulasyon: Anovulatar kadınların yaklaşık %10-20'sini temsil eder ve yüksek serum FSH konsantrasyonları vardır, hepsinde olmasa bile amenore mevcuttur. Klasik örneği foliküler tükenmeye bağlı erken overyan yetmezlik olanlardır ve ovulasyon indüksiyonuna çok az cevap verirler.

Hiperprolaktinematik anovulasyon: Anovulatuvar kadınların yaklaşık %5-10'unda gonadotropin salgılanmasını inhibe eden hiperprolaktinemi vardır. Sonuç olarak serum FSH seviyeleri genelde düşük ya da düşük-normal seviyelerdedir ve serum östradiol seviyeleri düşük olmaya eğilimlidir. Çoğu hiperprolaktinematik kadın oligomenoreik ya da amenoreiktir. Hiperprolaktinemi, eşlik edebilen hipotiroidizmle veya ilaçlarla ilişkilendirilemezse, yer kaplayan kitleyi dışlamak için hipotalamik-hipofizer görüntüleme endikedir.

Polikistik over sendromu (PKOS): PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (109). Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşır. Sendromun prevalansı yaklaşık % 6-8 olarak bildirilmektedir. İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik over ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (110). Günümüzde halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. PKOS tanı kriterlerini belirlemek için üç ayrı farklı ve ana çalışmalar mevcuttur.

İlk kez 1990 yılında Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Ulusal Enstitüsü (NICHD) tarafından desteklenen bir konferans yapıldı. Buna göre PKOS tanısında en önemli kriterler (111);

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Menstrüel disfonksiyon
3. Benzer klinik tabloya sahip olan diğer hastalıkların dışlanması

İkinci bir konferans İnsan Üreme ve Embriyoloji İçin Avrupa Derneği (ESHRE) ve Üreme Tıbbı İçin Amerikan Derneği (ASRM) tarafından 2003'te Rotterdam-Hollanda'da yapıldı. Buna göre polikistik over sendromu tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile konulması önerilir (112).

Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri (2003):

1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik görünümdeki overler ve diğer androjen fazlalığına sebep olan bozuklukların ekarte edilmesi

Üçüncü toplantı da 2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği (AE-PKOS) tarafından yapıldı (113).

Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği (AE-PKOS 2006):

1. Hiperandrojenizm (hirsütizm ve/veya hiperandrojenemi)
2. Over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler)
3. Diğer androjen fazlalığı ile ilgili hastalıkların dışlanması

2.2.1.2. Tubal Faktörler

Tubal faktörler kadın infertilitesinin % 30-40'ından sorumludur (119, 120). Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem olan histerosalpingografi (HSG), siklusun 6-10. günleri arasında yapılır.

HSG'nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi % 80'lerde iken spesivitesi % 90'a yakındır. HSG'de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir (120). Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında en iyi tetkik laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. YÜT'teki başarı oranlarının giderek artmasıyla, tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır.

Tube-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojileri şu şekilde sıralayabiliriz;

1. Pelvik adezyonlar
2. Pelvik İnflamatuar Hastalık
3. Pelvik Operasyonlar
4. Ekstragenital Orjinli Enfeksiyonlar
5. Genital Tüberküloz
6. Endometriozis
7. Tubal Nedenler
 - Tubal Polipler (sadece tubal infertiliteye neden olur)
 - Hidrosalpenks

HSG ve laparoskopi infertil çiftlerde tüplerin açıklığını değerlendirmede kullanılan iki klasik yöntemdir ve tamamen ayrı ya da tek yapılmaktan ziyade birbirini tamamlayıcıdır. HSG uterin kaviteyi görüntülemektedir ve tubal lümenin iç

yapısını ortaya koymaktadır ki hiçbiri laparoskopi ile değerlendirilememektedir. Laparoskopi; yapışıklıklar, endometriyozis ve over patolojileri gibi, pelvik anatomi ile ilgili HSG'nin sağlayamadığı detaylı bilgiyi sağlamaktadır. Laparoskopiye genel olarak tubal faktör infertilitesini değerlendirmede kullanılan kesin tanı testi olarak bakılmaktadır. HSG hastaneye yatışı gerektirmeden ayaktan yapılabilmektedir, laparoskopiden çok daha ucuzdur ve tedavi edici değeri olabilmektedir (121); aynı zamanda rahatsızlık verici ve de ağırlıdır, radyasyona maruziyete neden olmaktadır ve enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar görülebilmektedir. Laparoskopi daha invazivdir, anestezi gerektirmektedir, uterin kaviteye ilişkin bilgi sağlamamaktadır (eş zamanlı histeroskopi yapılmadığı sürece) ve cerrahinin getirdiği olağan riskleri taşımaktadır. Sonohisterosalpingografi, HSG ile benzerdir; floroskopi ve kontrast madde yerine steril salin ve ultrasonografi kullanılmaktadır ve tubal faktörü değerlendirmede bir diğer, daha nadir kullanılan yöntemdir.

Klamidya antikor testleri tubal faktörü değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntemdir ve göreceli olarak ucuz ve minimal invazivdir (122-125). Klamidya antikor testleri esas olarak tubal hastalık olma riski yüksek olan ve laparoskopi ile değerlendirilmeyi hak eden infertil kadınları saptamak için taramada kullanılmaktadır.

Yağda ve suda çözünen kontrast maddelerin göreceli avantajlarına ve dezavantajlarına ilişkin tartışma yıllardır sürmektedir. Suda çözünen kontrast maddelerin savunucuları, yağda çözünen maddelerin tüplerin iç yapısını ortaya koymak için çok kalın-koyu kıvamlı olduğunu (126), pelviste dağılımının kötü olduğunu (ve bu nedenle de yapışıklıkları saptayamadığını), ve belirgin riskleri olduğunu (granulomatöz reaksiyon, damar içine geçiş ve emboli) vurgulamaktadır (127, 128). Yağda çözünen kontrast maddeleri savunanlar granüloamatöz reaksiyonların nadir olduğunu, damar içine geçişin ve embolinin sık olmadığını ve hemen hemen tamamen benign olduğunu iddia etmekte ve yağda çözünen maddelerin, tüpleri açık olan kadınlarda HSG yapılmasını takip eden aylarda doğurganlığı artırdığını gösteren kanıtlara atıfta bulunmaktadır (121). 2079 kadını içeren 12 çalışmanın 2007 yılına ait bir sistematik derlemesi, yağda çözünen kontrast maddelerle tubal perfüzyonun, herhangi bir girişim yapılmayanlara göre gebelik olasılığını anlamlı olarak artırdığı, ancak suda çözünen kontrast maddelere göre artırmadığı sonucuna varmıştır. Bu nedenle de her iki maddenin seçilmesi de uygundur.

2.2.1.3. Servikal ve İmmünolojik İnfertilite Nedenleri

İnfertil çiftlerin % 1-2'sinde saptanan infertilite nedenidir. Servikal mukusun yapısı, sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini artırırken, progesteron baskılar. Ovulasyona yakın dönemde servikal mukus miktarı artar, sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun elastikiyeti, uzama özelliği artmıştır. Bu özellik Spinnbarkeit testi ile değerlendirilir. Ayrıca mukusun kalitesini gösteren ve östrojen etkisini yansıtan Fern testi pozitifdir.

Servikal faktörün, infertilite üzerine etkisini değerlendiren klasik yöntem post koital testtir (PKT). PKT, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkik olmakla birlikte, testin yapılışında ve değerlendirilmesinde, kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur. Yapılan çalışmalarda prognostik değerinin de düşük olduğu gösterilmiştir (129). Ayrıca günümüzde yaygın olarak kullanılan intrauterin inseminasyonla servikal faktör ortadan kaldırılmaktadır. Postkoital testin etkinliğini araştıran, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası PKT yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (130). Servikal faktör tanısı için postkoital test artık önerilmemektedir (129).

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı (%15-45) fertil kadınlardan (%1-4) çok daha fazla bulunmuştur (131). İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikörlerin tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak, bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır.

2.2.1.4. Uterin Faktör

Uterusun anormallikleri infertilitenin daha nadir bir nedenidir. Doğurganlığı olumsuz olarak etkileyebilecek uterin anormallikler; doğumsal anomaliler, leiomyomlar ve intrauterin yapışıklıklardır, endometriyal polipler de buna dahil edilmiştir. Uterin kavitenin değerlendirilmesinde üç temel yöntem vardır; histerosalpingografi, transvajinal ultrasonografi veya salin histerosonografi ve histeroskopi.

HSG' de normal uterin kavite simetriktir, kabaca üçgen şeklindedir, fundusta kornual açıklıkların seviyesinde en geniştir ve dış hatları göreceli olarak pürüzsüzdür. Gelişimsel uterin anomalilerin HSG'deki görüntüleri genellikle oldukça tipiktir. Unikornuat bir uterus tipik olarak kısmen tübüler yapıdadır, sağa veya sola doğru yatıktır ve tek bir fallop tüpü vardır. Hem septat hem de bikornuat uteruslar, tipik olarak Y şekilli bir görünüm elde edecek şekilde iki ayrı boynuza bölünen, ortak bir alt segmente sahiptir (132). Septat uterus en sık görülen anomalidir (%35) ve bunu bikornuat (%26), arkuat (%18) uterus, uterus didelfis (%8) ve uterin agenezis (%3) izlemektedir (133). Miyomlar ve büyük polipler genelde değişik boyut ve şekillerde eğriler halinde dolma defektleri oluşturmaktadır. HSG, intrauterin yapışıklıkları olan kadınlarda düzensiz bir kaviteyi ve dolma defektlerini ortaya koymaktadır ve ciddi yapışıklıkları olanların çoğunda kavite hiç görülememektedir.

Transvajinal ultrasonografi, infertil kadınlarda uterin faktörlerin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntemdir. Salin sonohisterografi, bu amaca uygun olarak tasarlanmış bir kateterle steril salin verilirken ya da verildikten sonra TVUS yapılmasını gerektirmektedir; kavitenin ana hatlarını kesin olarak tanımlamakta ve küçük lezyonları bile göstermektedir.

Histeroskopi, doğurganlığı olumsuz yönde etkileyebilecek olan intrauterin patolojilerin hem tanısında hem de tedavisinde kullanılan altın standart yöntemdir. Uterusun edinsel anomalileri miyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır.

Miyomlar üreme çağındaki bütün kadınların %20-40'ında ve infertil kadınların %5-10'unda saptanabilmektedir (134). Miyomlarla ilişkili infertilite bazı mekanizmalara bağlanmıştır; serviksin yer değiştirmesi, sperme maruziyetin azalması, uterin kavitenin genişlemesi ya da şeklinin bozulması, fallop tüplerinin interstisyel segmentinin tıkanması, adneksiyel anatomisinin bozulması, ovumun yakalanmasının engellenmesi, uterin kaviteye bası ya da artmış veya anormal miyometriyal kontraksiyonlar, sperm veya embriyo taşınmasının engellenmesi, uterin kan akımının bozulması veya kronik endometrit, implantasyonun bozulması gibi.

Özet olarak, kanıtlar İVF başarısını submüköz miyomların yaklaşık %70, intramural miyomların yaklaşık %30 azalttığını ve subseröz miyomların sonuçlar üzerine bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Endometrial polip, prevalansı %3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının %10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (135). Kanıtlar polipektominin infertil kadınlarda üremeyle ilgili performansı artırabileceğini düşündürmektedir (136, 137).

İntrauterin yapışıklıklar (Ashermann Sendromu), embriyo implantasyonunu engelleyebilir. Olguların yaklaşık %90'ında intrauterin yapışıklıklar, missed veya inkomplet abortuslar ya da konsepsiyon ürünlerinin resti gibi gebelik komplikasyonları nedeniyle yapılan küretajlarla ilişkilidir (138). Yapışıklıklar aynı zamanda miyomektomi, septum rezeksiyonu veya diğer uterin cerrahiler sonrasında da gelişebilmektedir. Genital tüberküloz da önemli bir intrauterin yapışıklık nedenidir.

2.2.2. Erkeğe Ait İnfertilite Nedenleri

1. Hipotalamik Hipofizer Nedenler (%1-2)

İdiopatik izole gonadotropin eksikliği

Kallman sendromu

Tek gen mutasyonları

Hipotalamik ve hipofizer tümörler

İnfiltratif hastalıklar

Hiperprolaktinemi

İlaçlar (örn. GnRH analogları, androjenler, östrojenler, glukokortikoidler, opiatlar)

Yaralanma

Kronik hastalık veya malnütrisyon

Enfeksiyonlar (örn. menenjit)

Obezite

2. Primer Gonadal Bozukluklar (%30-40)

Kleinfelter sendromu

Y kromozom delesyonu

Tek gen mutasyonları ve polimorfizmler

Kriptoorşidizm

Varikosel

Enfeksiyonlar (viral orşit, lepra, tüberküloz...)

İlaçlar (alkilleyici ajanlar, alkol, antiandrojenler, simetidin...)

Radyasyon

Çevresel toksinler (sıcaklık, sigara, metaller, solventler, pestisidler...)

Kronik hastalıklar

3. Sperm Transport Bozuklukları (%10-20)

Epididimal obstrüksiyon veya disfonksiyon

Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu

Vaz deferens obstrüksiyonuna neden olan enfeksiyonlar (gonore, klamidy, tüberküloz...)

Vazektomi

Kartagener sendromu (primer siliar diskinezi)

Young sendromu

Ejekülatuar disfonksiyon (spinal kord hastalığı...)

4. İdiopatik (%40-50)

Erkek faktörü olguların %30-40'ından sorumludur. Son 50 yıl içerisinde sperm sayısında giderek bir düşme olduğu bilinmektedir. Bu alanda yapılan pek çok çalışma olmasına rağmen evli erkeklerde bu sorun büyük bir problem olarak sürmektedir.

Reproduktif yaştaki erkeklerin %6'sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık %90'ında da bozulmuş spermatogenez vardır.

Paternal yaş artışı sayısal ve yapısal kromozom anomalilerinde (139-143), DNA fragmentasyonunda (144) ve nokta mutasyonlarında (145) artışa neden olur. Bazı çalışmalarda artan erkek yaşının artmış sıklıkla doğum deformiteleri (nöral tüp defektleri, kardiyak ve uzuv anomalileri) ve konjenital hastalıklar (Willms tümörü) (146-149), otozomal dominant mutasyonlar (akondroplazi, Marfan sendromu) ile (150) ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bir çalışmaya göre artmış baba yaşı çocukta artmış şizofreni riski (151-153) ve benzer olarak genetik imprinting sırasında gelişen hatalar, de novo mutasyonlar nedeniyle artmış otizm oranları (154-158) ile ilişkilidir.

2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, kapsamlı bir infertilite değerlendirmesinden sonra tanımlanabilen bir etyolojinin olmadığı çiftlere konulan tanıdır. Açıklanamayan infertilite tanısı normal semen kalitesi, ovulasyonla ilgili işlev, normal bir uterin kavite ve tüplerin çift taraflı açık olmasını gerektirmektedir. Geçmişte, bu tanı aynı zamanda pozitif bir postkoital testi (servikal faktör infertilitesini dışlayan) ve gününe uygun bir endometriyal tarihlemeyi (luteal faz yetmezliğini dışlayan) gerektirmekteydi, ancak artık gerektirmemektedir, çünkü bu testlerin geçerliliği olmadığı kanıtlanmıştır. Geçmişte tanı 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 etkisi olduğunu göstermektedir. Bunların sonucunda da, daha önceleri servikal faktör infertilitesine, luteal faz yetmezliğine ve hafif endometriyozis ya da yapışıklıklara bağlanan infertilitenin çoğu günümüzde açıklanamayan infertilitedir.

Açıklanamayan infertilitenin büyük kısmı artan yaşla birlikte doğurganlıkta görülen azalma ile ilişkilidir, 35 yaş üstü kadınlarda daha sık görülmektedir. Mantıksal olarak, açıklanamayan infertilitenin en olası gizli nedenleri, geçerli bir tanı testi olmayan gametlerdeki veya implantasyondaki anormalliklerle ilgilidir (159). Endometriyal işlev ve reseptivitedeki genetik anormallikler embriyonun apozisyon, adezyon, tutunma veya invazyonunu bozabilmekte ve implantasyon başarısızlığına neden olabilmektedir (160-162).

Açıklanamayan infertilite insidansı, bütün infertil çiftlerin % 10-15' i olarak tahmin edilmektedir. Bu çiftlerin tedavisindeki amaç, siklus fekunditesini artırmaya yöneliktir. Bu hastalardan tedavi almayanlar iki yıllık bir gözlem sonrasında % 35-50 ve üç yıl sonunda ise % 40-70'lik kümülatif gebelik oranlarına ulaşmaktadır. Ancak spontan gebelik için kadının yaşı ve infertilite süresi gözardı edilmemelidir.

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 olduğandan daha fazla sayıda sperm ve oositi bir araya getirmektir. Bu amaçla, en sık uygulanan tedaviler klomifen veya gonadotropinlerle overyan uyarım, İÜİ ve İVF'dir.

2.3. Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonu (Oİ), anovulasyonun tedavisinde ilk basamaktır. Tedavinin başarısı; hasta seçimi, anovulasyonun türü, diğer infertilite faktörlerinin varlığı ile ilgilidir. Kadının yaşı ve daha önceki başarısız Oİ denemeleri de prognozu etkileyen faktörler arasındadır.

Tedavi öncesi araştırma ovulasyonun olup olmadığını anlaşılması ile başlamalıdır. Adet düzeni öyküsü, bazal vücut ısı eğrileri veya luteal faza zamanlanmış progesteron ölçümleri ile ovulasyon anlaşılabilir. Siklusu 28 gün süren bir hastada 21. gün (menstruasyon gününden 1 hafta önce) serum progesteron değerinin <3 ng/ml olması anovulasyonun varlığını göstermektedir (163). Hormon profili ve semen analizinden sonra daha girişimsel incelemelere gereksinim olup olmadığına hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları ile karar verilir. Öyküsü ve pelvik muayene bulguları negatif olan kadınlarda, KS gibi ilk basamak ovulasyon indüksiyon ajanlarının kullanılmasından önce tubal açıklığın gösterilmesi çok şart değildir. Ancak bu ajana yanıt vermeyen hastalarda eksojen gonadotropin tedavisine geçmeden önce en azından bir HSG veya laparoskopi incelemesi gereklidir. 2000 European Society of Human Reproduction and Embryology'nin (ESHRE) Capri Workshop'unda ovulasyonu doğrulamada en iyi testin progesteron ölçümü olduğu, uterus ve tüplerin yapısının primer araştırılmasının HSG ile yapılması gerektiği; ultrasonun önemli bilgi verebileceği; laparoskopinin ise ileri tanısal işlemler için saklanması gerektiği bildirilmiştir (165).

Oİ'de amaç 18-20 mm'lik folikül elde etmektir. Ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat, tamoksifen, aromataz inhibitörleri, gonadotrop hormonlar, HMG, FSH ve LH kullanılan ajanlardandır. En sık kullanılan ajan klomifen sitrattır.

Hastaya adet 3-5. günleri medikal tedavi başlanır. Tedavi esnasında takip ultrasonografi ile yapılır. Folikül büyüklüğü 18 mm'yi bulduğunda Human Chorionic Gonadotropin (HCG) yapılarak ovulasyon sağlanır. Hastanın eşinden alınan sperm hücreleri seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra uterus içine verilerek İÜİ yapılır.

2.3.1. Klomifen Sitrat

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

Klomifen sitrat gastrointestinal yoldan iyi absorbe olmakta ve büyük oranda feçesle atılmaktadır. KS, tek doz oral alımından bir ay sonra bile plazmada önemli konsantrasyonlarda saptanmıştır. KS kullanacak hastalarda hipotalamik-pitüiteroveryan yolun fonksiyonel olması gerekmektedir. Hipotalamusta KS östrojen reseptörlerine uzun süre bağlanarak ve bloke ederek, normal overyan hipotalamik feedback yolun fonksiyonunu azaltır. Bu etki mekanizmasının bazı anovulatuvar hastalarda GnRH salınımını artırdığı gözlenmiştir. Artan GnRH hipofizden gonadotropin salınımını uyarır. Ayrıca klomifen sitrat direk olarak hipofiz ve over üzerinde etki göstererek ovulasyonu uyarması (165, 166).

Klomifen sitratın endometriyum ve serviks üzerindeki antiöstrojenik etkileri tartışmalıdır. Vajende kornifikasyon yavaşlar ve servikal mukus ve endometriyumdaki östrojen etkisini antagonize eder. Bunlar sperm transportu, implantasyon ve erken gelişmeyi etkileyen önemli faktörlerdir. Östrojenden farklı olarak KS östrojen reseptörlerini saatlerce değil haftalarca süren bir periyotta işgal eder. KS’nin major etkisi hipotalamusta hücre içi östrojen reseptörlerinin konsantrasyonunu etkileyerek, hipotalamik aktiviteyi düzenlemesi ile görülür (167). KS ile östrojen reseptörlerinin işgal edilmesi sonucu reseptör kapasitesi azalarak gerçek östrojen uyarıları azalmış olarak algılanır, böylece östrojenin hipotalamus üzerindeki negatif feedback etkisi ortadan kalkarak GnRH salgılanması aktive edilir. KS, normal ovulasyonlu kadınlara verildiğinde hipotalamustan GnRH salgısının artışına ve hipofizden LH ve FSH salgılarının miktarında değişiklik yapmadan salgılanma sıklıklarının artışına neden olur. Anovulatuvar kadınlarda ise GnRH salgısının maksimal sıklıkta gerçekleşmesine bağlı olarak zaten artmış olan LH ve FSH salgılanma sıklığına ek olarak salgılanma miktarında da artış olur. KS doğrudan

ovulasyonu uyarmaz. Normal menstrüel siklusun fizyolojik değişikliklerini gerçekleştirerek ovulasyon oluşumuna yardım eder. Overler üzerine doğrudan etki ile granülosa hücrelerini gondotropinlere karşı hassas kılar. Hücrelerdeki LH reseptörlerinin FSH tarafından uyarılması ve aromatzasyonunu artırır.

Endikasyonları: Klomifen sitrat, kullanımı kolay ve yan etkileri az olduğu için ilk seçilen ilaçtır. İnseminasyon yapılacak hastalarda ovulasyon zamanını düzenlemek için kullanılır. Başlıca endikasyonu hipotalamo-hipofizer aksı normal çalışan, varolan endojen östrojen üretimine bağlı olarak progesteronlara normal çekilme kanaması ile cevap verebilen oligoanovulatuvar hastalardır. WHO Grup 2 hasta grubunda (bkz. syf. 19) klomifen sitratın etkilerini gösterebileceği yeterli düzeyde endojen östrojen vardır. Bu hastalara KS verildiği zaman hipotalamo-hipofizer seviyede östradiolun negatif feedback etkisi ortadan kalkmakta ve gonadotropin salgılanımı artmaktadır. Gonadotropinlerin artması ile folikül gelişimi uyarılmakta ve ovulasyonun sağlanmasında ilk tetik çekilmektedir. Progestasyonel bir ajanla yapılan Progesteron Challenge Test'e çekilme kanaması ile cevap vermeyen overyan yetersizlik olguları KS' a da cevapsız kalacaktır (168).

Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerde klomifen sitratın etkinliği, süperovulasyonun sağlanması olarak açıklanabilir. Ampirik klomifen sitrat tedavisi daha çok hem sperm hem de oosit sayısının artırılmaya çalışıldığı İÜİ yöntemi ile birleştirildiği zaman daha etkili olmaktadır (169, 170).

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

Uygulanımı: İlaç 50 mg'lık tabletler halinde bulunmaktadır, genellikle 50 mg/gün dozu ile başlanır. Tedaviye tipik olarak spontan veya progesteronla uyarılan siklusun 3. veya 5. günü başlanır. Beş gün kullanılır. Ovulasyon olup olmadığı luteal fazda (adetin 21-23. günü) alınan progesteron düzeyi (5 ng/dl'den büyük) veya endometriyal biyopsi ile saptanabilir. Eğer ovulasyon olmadı ise bir sonraki siklуста doz 50 mg daha artırılır. FDA (American Food and Drug Administration) bu konuda max.100 mg/gün dozu önermekle birlikte, %11.8 hastada 150 mg/gün ve üzerinde doz ile ovulasyon sağlanabilmektedir (171). Beş gün KS kullanımından sonra, son

dozun alımından beş ila on gün arasında herhangi bir zamanda ovulasyon gerçekleşebilir. Bu nedenle adetın 12. gününden itibaren 10 gün süre ile gūnaşırı cinsel ilişki önerilir.

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

Klomifen sitrat ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda başarı oranları oldukça iyi olup % 80 oranında ovulasyon bildirilmiştir (172). Ovulasyon oranları ve gebelik oranları arasındaki bu farklılık büyük oranda ek olarak ovulasyon dışı faktörlerin olmasına bağlıdır. Gebeliklerin çoğu ilk 6 ayda elde edilmektedir. KS sonucu oluşan gebeliklerde abortus oranı ve konjenital malformasyon oranı artmaz (173, 177). Yenidoğanların izleminde büyüme ve gelişme açısından da normal yenidoğanlardan elde edilen sonuçlara yakın veriler elde edilmiştir (174).

Yan etkileri: Klomifen sitrat kullanımına bağlı; vazomotor kızarıklıklar (%10), bulantı (%2.2), pelvik ağrı (%5), göğüslerde ağrı (%2), görme bozuklukları (%1.5), baş ağrısı (%1.3) ve saçlarda dökülme (% 0.3) görülebilir (175).

Klomifen sitrat kullanıldığında %35-60 oranında multifoliküler gelişim elde edilmesine karşın çoğul gebelik oranı %7-10 olup bunların büyük bölümü ikiz gebeliktir (176).

Overlerde kist gelişmesi % 5.7 ve overlerde büyüme %13.5 oranında görülür. Kistler kendiliğinden geriler, devam ederse tedavi bırakılır. Eğer büyüme

semptomatikse muayene, egzersiz ve cinsel ilişki yasaklanır. Overler normal boyutlarına inince tedaviye düşük doz ile tekrar başlanır.

Görme şikayetleri görmede bulanıklık, skotom şeklindedir. Nedeni bilinmemekle birlikte, ilacın kesilmesinden sonraki birkaç günde normale döner.

KS ile ovulasyon indüksiyonunda en yüksek doz uygulandığında bile %10-20 oranında başarısızlık olabilir. Başka bir infertilite nedeni olmadığı halde tedaviye 6 ay cevap alınmazsa diğer tedavi seçeneklerine geçilir. Ancak pahalı olmaları, yan etkilerin morbidite ve mortalite açısından önem taşıması, tedavinin yakın takibinin zorunlu olmasının maliyeti artırmasından dolayı KS kullanımında alternatif bazı protokoller geliştirilmiştir.

2.3.2. Klomifen Sitrat ve Ek İlaç Etkileri

Klomifen sitrat + glukokortikoidler: Tek başına klomifene dirençli vakalarda glukokortikoid ile beraber kullanıldığında ovulasyon başarısını gösteren bir çok çalışma mevcuttur (178-180). Tedavi rejimlerinde siklusun 5-14. günü, prednisolon (5 mg/gün) veya deksametazon (0.5-2 mg/gün) kullanımı tanımlanmıştır. 200'den fazla klomifen randomize anovulatuvar kadını içeren geniş bir randomize çalışmada, kombine klomifen (siklusun 5-9. Günü 200 mg) ve deksametazon (siklusun 5-14. günü, 2 mg/gün) alanların %80'nde ovulasyon olduğu, klomifen ve plasebo verilen kontrol grubunda ise bu oranın %20'de kaldığı, toplam gebelik oranının deksametazon alan grupta (%40) plasebo alan (%4) gruba göre 10 kat fazla olduğu görülmektedir (181).

Özellikle PKOS olgularında artmış androjen üretiminin follikülogenez ve aromataz aktivitesini bozmasından dolayı KS'ye ovulatuvar cevap oluşmaz. Bu amaçla KS tedavisine adrenal androjen üretimini baskılamak için glukokortikoidler eklenebilir.

Başarılı olduğunda glukokortikoidlerle adjuvan tedavi 3-6 siklus verilmeli; ancak, başarısızlık durumunda hemen kesilmelidir.

Klomifen sitrat + prolaktin inhibitörleri: Yüksek prolaktin değerleri veya galaktore prolaktin inhibitörleri kullanımı için endikasyon oluşturur. Prolaktin düzeyi normal olan ve galaktoreesi bulunmayan, KS'ye cevapsız hastalarda KS'ye prolaktin

inhibitörleri eklenmesinin ovulasyon indüksiyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (182).

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

Klomifen sitrat + Metformin: İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'un önemli bir özelliği olmakla birlikte hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonda önemlidir. PKOS ve hiperinsülinemisi olan kadınlar klomifen tedavisine çok daha dirençlidir.

Metformin biguanid sınıfından bir oral hipoglisemiktir ve asıl olarak hepatik glukoneogenezi azaltır; ayrıca glukozun barsaklardan emilimini azaltır ve periferik insülin alımını ve kullanımını artırır. Metformin PKOS'lu kadınlarda ovulasyonu sağlayabilir (183, 184), ama kimin cevap vereceğini öngören bir yöntem mevcut değildir.

Klomifene dirençli anovulatuvar PKOS'lu kadınlarda klomifen sitrat ve metformin ile kombine tedavi, tek başına klomifen sitrata göre ovulasyon ve gebelik oranlarını artırmıştır (184, 185, 186).

Sonuç olarak, metformin ve klomifen sitrat kombine tedavisi, klomifen sitrata dirençli kadınlarda, ovaryan drilling veya gonadotropinlerle tedavi öncesi denenmeyi hak eder.

Aromataz inhibitörleri: Aromataz inhibitörleri asıl olarak postmenapozal meme kanserinin tedavisinde kullanılırlar ama giderek artan bir hızla yeni bir ovulasyon ajanı olma yolunda ilerlemektedir. Ancak ovulasyon indüksiyonu endikasyonu ile kullanımı onaylanmamıştır. İki çalışmada letrozol sonrası gebe kalınan fetüslerde doğumsal defektlerin doğal yollarla ya da klomifen sitrat sonrası gebe kalınan bebeklere göre bir farklılık olmadığını ortaya koymuş olsa da (187, 188), erken gebelik haftasında maruziyet ve hayvan çalışmalarındaki potansiyel teratojenik etkiler nedeniyle endişeler halen devam etmektedir (189).

Anastrazol ve letrozol östrojen sentezindeki hız kısıtlayıcı enzimi inhibe ederler (190). Östrojen sentezini bloke ederler ve hipofizer gonadotropin sekresyonuna yol açarak overyan follüküler gelişimi uyarırlar (191). Hatta aromataz inhibitörleri, klomifen sitratın yaptığı gibi östrojen kaynaklı mukus yapımını ve endometrial proliferasyonu inhibe etmez.

Özmen Bayar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; sınırda erkek faktörü, erken evre endometriozis ve açıklanamayan infertilitesi olan ovulatuvar hastalarda, letrozol ve klomifen sitratın etkinliği karşılaştırılmıştır. HCG uygulandığı günde bakılan ortalama serum östradiol düzeyleri letrozol grubunda 191.5 pmol / L, klomifen sitrat grubunda 476.0 pmol / L'dir. HCG gününde ortalama endometrial kalınlık, her iki grupta da 8 mm saptanmıştır. Letrozol grubunda ovulasyon oranı 81% (42/52), siklus başına gebelik oranı 9% (5/52); klomifen sitrat grubunda ise ovulasyon oranı 85% (57/67), siklus başına gebelik oranı 12% (8/67) bulunmuştur (192).

Sonuç olarak aromataz inhibitörleri özellikle daha düşük çoğul gebelikler nedeniyle gelecek vaat etmektedir. Kullanımları muhtemelen daha da artacaktır ama anovulatuvar infertil kadınlarda kullanımı için daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (pGnRH): Fizyolojik prensiplere uygun olarak pulsatil şekilde verilen eksojen GnRH için en uygun hastalar hipotalamik yetmezliğe bağlı ovulatuvar faktör infertilitesi olan hastalardır. Travma, strese bağlı sekonder hipotalamik amenorede de kullanılır. Hiperprolaktinemi, LFY, PKOS diğer endikasyonları oluşturur (193). Ancak pahalı infüzyon pompalarına gereksinim göstermesi ve doktorların bu konuda pratiklerinin çok olmaması nedeni ile yaygın kullanılmamaktadır. Pulsatil GnRH tedavisi ile çoğul gebelik ve hiperstimulasyon oranları klomifen sitrat tedavisine benzerlik gösterir. Çoğul gebelikler %7 oranındadır. Hiperstimulasyon riski %1'in altındadır. Spontan abortus, gebelik komplikasyonları ve konjenital anomalilerde artma bildirilmemiştir.

Human menopozal gonadotropin: Menopozdaki kadın idrarından elde edilen 75 IU FSH ve 75 IU LH içeren gonadotropinlerdir. HMG'ler oral yoldan inaktif olup intramüsküler kullanılırlar. 75 IU FSH ve 75 IU LH içeren ampüllerde bulunurlar. WHO'nun yaptığı sınıflandırmaya göre gonadotropinler ile ovulasyon

indüksiyonu endikasyonu olan iki hasta grubu vardır. WHO grup 1 düşük gonadotropin düzeyleri, düşük veya saptanamayan östrojen üretimi ve normal PRL düzeyi ile karakterize hipogonadotropik hipogonadizm olgularından oluşur. WHO grup 2 ise normal gonadotropin düzeyleriyle endojen östrojen üretimine ve normal PRL düzeyine sahip olan normogonadotropik normogonadizm veya hipotalamo hipofizer disfonksiyon vakalarını içerir.

Diğer endikasyonlar arasında açıklanamayan infertilite, luteal faz yetersizliği, erkek infertilitesinde intrauterin inseminasyona adjuvan olarak kullanım, minimal ve hafif endometrioziste ampirik olarak kullanım, YÜT'te kontrollü overyan hiperstimulasyon oluşturmak amacı ile kullanım bulunmaktadır (193). Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda spontan LH piki % 20 olguda gerçekleştiğinden ovulasyon için LH piki oluşturmak amaçlı tedaviye HCG eklenmelidir. HCG'nin yarı ömrü 24-36 saat iken LH'nin ise 1 saattir. Bu nedenle indüksiyonda HCG tercih edilir.

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

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

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu protokollerinde GnRH-a uygulamasının iki yöntemi vardır. Birincisi kısa protokol, ikincisi uzun protokol olarak adlandırılır.

Gonadotropin-releasing Hormon Antagonistleri: GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder ve gonadotropin salınımını inhibe eder. GnRH antagonisti ile tedavi süresi agoniste göre daha kısadır. GnRH antagonistleri eklendiğinde folikül kisti oluşma ihtimali ve overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski daha düşüktür.

Klinik kullanımda iki tip GnRH antagonisti mevcuttur. Bunlar setroreliks ve ganirelikstir. Her ikisi de eşit etkinlik ve potansiyele sahiptir. Tedaviye genellikle gonadotropin tedavisi başlandıktan 5-6 gün sonra başlanır veya en büyük folikül 13-14 mm çapına ulaştığında verilir. Alternatif bir tedavi olarak, tek ve yüksek dozda setroreliks enjeksiyonu (3.0 mg), erken LH artışını 96 saat kadar geciktirebilir.

2.4. İntra Uterin İnseminasyon

Sperm hücrelerinin seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra uterus içerisine verilmesi olup ‘aşılama’ olarak da adlandırılmaktadır. İÜİ seminal plazma içerisindeki prostaglandinler, şiddetli uterus kasılmalarına neden olabilir. Bu nedenle İÜİ işlemi seminal plazmadan arındırılmış, hareketli sperm ile yapılmalıdır.

İnseminasyon için semen hazırlama yöntemleri ile seminal plazma ve içindeki sitokinler, prostaglandinler, oksijen radikalleri, antijen ve enfeksiyon ajanları yanında kötü kaliteli spermatozoa, lökosit ve hücre artıkları ayrılır. Seminal plazmanın ayrılması ve uterin kavite içine erkeğe ait proteinlerin verilmesinin engellenmesi ile uterus krampları önlenirken, enfeksiyon riski de azalır. Aynı zamanda, sperm yıkama işlemi spermatozoanın oositi dölleyebilmesi için gerekli olan ve invivo olarak servikal kanal ve uterus kavitesi içinde kazanılan kapasitasyon yeteneğini sağlar. İÜİ ile servikal mukusun filtrasyon etkisi önlenerek, kavite içine daha fazla sayıda progresif hareketli sperm verilir. Böylece koitus sonrası tubanın ampullasındaki fertilizasyon için gerekli kaliteli spermatozoa sayısı artırılmış olur. İÜİ sikluslarında uygulanan süperovulasyon ile invivo sperm ile karşılaşan ovum sayısı da artırılmış olur.

İÜİ'nin başarı oranını etkileyen en önemli kriter kruger strict kriterleri ile değerlendirilmiş sperm morfolojisi olup, İÜİ için limit, % 4 ve üzeri normal morfolojide sperm olmasıdır.

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

İÜİ'de başarıyı etkileyen bazı olası prognostik faktörler:

A. İşleme ait faktörler:

- Doğal veya stimule siklus
- Overyan stimülasyon protokolü (KS veya gonadotropin)
- Stimülasyon sonucu elde edilen folikül sayısı
- Sperm hazırlama tekniği
- İnseminasyon/ovulasyon zamanlaması
- İÜİ uygulama kateteri
- İnseminasyon sonrası dinlenme
- İnseminasyon sonrası koitus

B. Kadın ve erkeğe ait faktörler:

- İnfertilite süresi

C. Kadına ait faktörler:

- Kadın yaşı
- Tubal faktör varlığı
- Endometriozis varlığı

D. Erkeğe ait faktörler:

- Semen değişkenleri
- Konsantrasyon
- Hazırlama öncesi, sonrası total progresif motil sperm sayısı

- Morfoloji

Stimulasyon sonrası elde edilen folikül sayısı:

İÜİ sikluslarında süperovulasyonun terapötik etkinliğinin teorik olarak inseminasyon anında sperm ile karşılaşan ovum sayısının artışına bağlı olduğu varsayılırsa süperovulasyon ile elde edilen dominant folikül sayısı ile İÜİ siklusundaki gebelik hızı arasında doğrudan bir ilişkinin mevcut olması gerekir.

Stone ve ark'nın 3200 hastaya ait 9963 siklusta yaptıkları bir retrospektif çalışmanın sonuçlarına göre tedavi siklusunda gebelik oluşumunu belirleyen en önemli parametreler KOH ile elde edilen dominant folikül sayısı, kadın yaşı ve yıkama sonrası motil sperm sayısı olarak belirlenmiştir (194). Buna göre, tek dominant folikülde % 7.6 olan siklus başına gebelik hızının 2 folikülde % 10.1'e, 4 folikülde % 14'e ve 6 folikülde % 16.9'a çıktığı görülmektedir (P<0.01).

Yapılan bir çalışmaya göre stimulasyon sonucu elde edilen dominant folikül sayısı, canlı doğum şansını belirleyen önemli bir faktördür (194).

Sperm hazırlama (yıkama) tekniği:

Inseminasyon için semen hazırlama (sperm yıkama) yöntemleri içinde en yaygın kullanılanlar konvansiyonel yıkama, swim up tekniği, yoğunluğa bağlı santrifüj tekniğidir.

Konvansiyonel yıkama, en basit sperm yıkama metodudur. Sperm yıkanmasında son örnek ölü, anormal spermleri ve hücrel debrisleri de içerir.

Swim up metodunda son pellet nazikçe 0.5-1 ml taze vasata yayılır ve 30-60 dakika 37°C'de inkübe edilir, en motil spermin supernatan içinde yukarı yüzmesi sağlanır. Bu metod daha temiz örnek oluşturulmasını sağlar, ölü spermler ve diğer hücrel artıklardan arındırır. Bununla beraber daha az miktarda sperm elde edilir.

Yoğunluğa bağlı santrifüjde, 15-30 dakikalık düşük hızlı santrifüj sonrasında yüksek dansiteli vasatın üzerine yayılır ve en hızlı hareketli sperm yoğunluk farklarını daha hızlı şekilde geçer. En alttaki pellette bunlar toplanır. Bu metodla normal morfolojisi olan spermler seçilir ancak daha az sayıda sperm elde edilir.

İnseminasyon/ovulasyon zamanlaması:

İnvivo konsepsiyonda ovum periovulatar dönemde oldukça kısa bir zaman penceresinde döllenebilmektedir. İnsanda spontan sikluslarda gebelik şansının ovulasyondan önceki birkaç günlük dönemde yapılan cinsel ilişkilerde daha fazla olduğu bilinmektedir (195). Özellikle doğal sikluslarda inseminasyon zamanlamasının periovulatar fertil döneme denk getirilebilmesi için LH zirvesinin değişik yöntemlerle tespiti uygun olacaktır. Bir diğer yöntemde ovulasyonun HCG ile tetiklenmesi olabilir. Bu iki yöntem arasında etkinlik yönünden birbirine göre bir üstünlük gösterilememiştir (196). Bununla birlikte, KOH sikluslarında genellikle ovulasyonun HCG ile tetiklenmesi tercih edilmektedir. Bu yöntem ayrıca inseminasyon zamanının ayarlanmasına da olanak sağlamaktadır.

İnseminasyon sayısı:

Birden fazla inseminasyon yapılmasının gebelik başarısına olumlu etkisi olabileceği varsayımından yola çıkılarak pek çok çalışmada tek inseminasyon ile çift inseminasyon uygulaması karşılaştırılmıştır (197-201). Tek İÜİ, HCG'den 34 saat sonra; çift İÜİ, HCG'den 12-18 saat sonra ve 42-60 saat sonra yapılmıştır. Bu çalışmalar içinde sadece 2 çalışmada çift inseminasyonun daha etkili olduğu yönünde veri elde edilmiştir (197-199). Silverberg ve ark tarafından yapılan çalışma ile 34. saatte yapılan tek inseminasyon ile 18 ve 34. saatte yapılan çift inseminasyon karşılaştırılmış, çift inseminasyonun başarı oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ragni ve ark tarafından yapılan diğer çalışmada 34. saatte yapılan bir inseminasyon ile 12. ve 34. saatte yapılan veya 34. ve 60. saate yapılan iki ayrı çift inseminasyon yöntemi karşılaştırılmış, ovulasyon öncesi yapılan çift inseminasyonun gebelik üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Bazı yayınlar iki inseminasyonun (HCG ile stimüle edilen ovulasyon sonrasında 12. ve 34. saatlerde) tek inseminasyona göre daha fazla siklus fekundabilitesi olduğunu öne sürmektedir (202), diğer çalışmalarda ise böyle bir avantaj olduğu gösterilememiştir (203-205).

İnseminasyon sonrası istirahat:

İÜİ işlemi sonrası genel uygulama hastanın inseminasyon yapılan muayene masasında bir süre dinlendirilmesi şeklindedir. Ampirik olarak genellikle 15-30 dk arası uygulanan bu istirahatin gebelik elde etme şansına katkısı konusunda mevcut

olan tek kontrollü çalışmanın sonuçları İÜİ işleminden hemen sonraki dönemde yapılan istirahatin gebelik şansına olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir (206).

İnseminasyon sonrası koitus:

Birçok hekim hastalara inseminasyon sonrası koitus önermekle birlikte bu ampirik uygulama ile ilgili olarak kanıta dayalı tıp açısından elde yeterli bir veri yoktur. Bu konu ile ilgili yapılmış tek prospektif randomize çalışmadan elde edilen sonucu da İÜİ ile beraber ilişki önerilmesinin tek başın İÜİ'ya üstün olduğunu tam olarak göstermemektedir (207). Bununla birlikte, özellikle insemine edilen hareketli sperm sayısı düşük olan hasta grubunda inseminasyon sonrası ilişkinin gebelik oranını belirgin olarak artırdığı yorumu yapılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.07.2011 tarihli 2011/7 nolu kararı ile çalışma için onay (Ek 1) alındıktan sonra, Mart 2012 - Mart 2014 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran yaşları 18-35 arasında (ortanca 29 yaş) değişen hastalar arasından seçildi. Klomifen sitrat kullanılarak ovülasyon indüksiyonu ile zamanlanmış ilişki veya İÜİ uygulanmış 100 hastada prospektif olarak toplam 265 siklus tarandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; kadın yaşının 35, erkek yaşının 40'tan küçük olması, infertilite süresinin 1 yıldan fazla olması, daha önce herhangi bir infertilite tedavisi almamış olması, infertiliteye sebep olabilecek bilinen sistemik hastalığı olmaması, kadında normal hormon profili (TSH, PRL, LH, E₂) ve 3. gün FSH <12 IU / L olması, kadın ve erkekte infertilite dışında bir sağlık problemi olmaması, kadında PKOS, tubal faktör, ağır endometriozis, uterus anomalisi olmaması, erkekte sperm sayısının 10 milyon/ml ve Kruger'e göre sperm morfolojisi %4'ün altında olmamasıdır. Bu kriterlere uymayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma kriterlerine uyan hastalar polikliniğe geliş sırasına göre rastgele seçilerek, çalışma ve kontrol grubu olarak ayrıldı. 50 hasta kontrol grubuna, 50 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzası alındı. Tüm hastaların adetini 3. günü ilk değerlendirmeleri yapıldı. İlk gelişte rutin kan tetkikinde bakılan FSH, LH, E₂, prolaktin, TSH hormonları istendi ve transvajinal ultrasonografi ile herhangi bir uterin, overyan, tubal patoloji olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların genel fizik muayenesi yapılarak herhangi bir sistemik hastalık olup olmadığı açısından değerlendirildi. Bütün hastalara adetini 6.-10. günleri arasında histerosalpingografi yapılarak tubal pasaj değerlendirildi, tubal patolojisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların eşine sperm analizi yapıldı. Sperm sayısı 10 milyon/ml altındaki ve Kruger'e göre sperm morfolojisi %4'ün altında olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Rutinde yapılan infertilite ilk analizleri tamamlandıktan sonra her iki grup da adetini 3. günü tedaviye başlanmak üzere çağrıldı. Her iki gruba da adetini 3. günü 50 mg/gün başlangıç dozundan 5 gün ard arda kullanmak üzere klomifen sitrat ile

tedaviye başlandı. Tüm hastalar adetinin 13. günü kontrole çağrıldı, transvajinal ultrasonografi ile folikülometri yapıldı ve ovülasyon olup olmadığı değerlendirildi. Folikül gelişimi yeterli olmayan hastalar 2 gün ara ile folikül takibi için çağrıldı, folikül gelişimi olmayan hastalara siklus iptali yapıldı ve bu siklus çalışma dışı bırakılarak bir sonraki siklusta klomifen sitrat dozu 100 mg/gün olarak tedaviye başlandı. Folikül büyüklüğü yeterli boyuta ulaşan (18-20 mm) tüm hastalara HCG (kullanıma hazır şırınga 250 mikrogram/0.5 mL (6500 IU'ye eşdeğer) koriogonadotropin alfa içerir) uygulandı.

Çalışma grubu hastaları HCG uygulanmasından 36 saat sonra eşleri ile birlikte çağrıldı. Hastanın eşinden sperm örneği alındı ve yıkanarak hazırlandı. Hasta jinekolojik muayene masasına alınarak serviksten sokulan İÜİ kateteri ile intrauterin inseminasyon uygulandı, İÜİ sonrası düzenli cinsel ilişkilerinin sürdürülmesi istendi. Kontrol grubu hastalarına ise HCG uygulanmasından sonra bir hafta süresince sık koitus önerildi.

Hastalara herhangi bir rahatsızlık anında hemen, yoksa 2 hafta sonra kontrole gelmeleri önerildi. İntrauterin inseminasyon sonrası menstruasyon görmeyenlerde gebelik tespiti için serumda β -HCG bakıldı. β -HCG pozitifliği saptanan hastalar ultrasonografi takibine alındı. Endometriyal kavitede gebelik kesesi ve kardiyak aktivite saptanan vakalar klinik gebelik olarak kabul edildi. Aynı tedavi uygulaması hasta bu süre zarfında gebe kalamadı ise 3 ay uygulandı. Çalışma grubuna tedavinin ilk ayından itibaren intrauterin inseminasyon uygulandı, kontrol grubuna ise ilk iki tedavi siklusunda zamanlanmış ilişki, 3. tedavi ayında ise intrauterin inseminasyon uygulandı.

Semen örnekleri 3 günlük cinsel perhiz süresinden sonra, planlanan İÜİ işleminden önce masturbasyon yoluyla toplandı.

Sil-Select Plus solüsyonu kullanılarak dansite gradient zenginleştirmesine dayanan ayırma-yıkama yöntemi yapıldı. Preperasyon sonucunda semen içerisinde bulunan immotil veya anormal sperm, lökositler ve diğer tüm hücresel fazlalıklar ayrılarak sadece motil ve sağlıklı sperm elde edildi.

Kit ve örneklerle kullanılacak malzeme 37 °C ye getirildi. Steril bir santrifüj tüpüne steril bir şırınga ile 2.5 ml Sil-Select Plus upper layer kondu. Steril bir şırınga ile tüpe 3 ml Sil-Select Plus lower layer, upper layerin üst kısmından yavaşça tüpe

yerleştirildi. Lower ve upper layer arasında istenen gradient maksimum bir saat stabildi. Bir transfer pipeti kullanılarak 2.3 ml likefiye semen upper layer üstüne aktarıldı. Bu üç fazlı tüp 20 dakika 350- 450 g de santrifüj yapıldı. Santrifüj sonunda görülebilir pellet kısmı olmayan örneklere tekrar santrifügasyon yapıldı. Santrifügasyon sonunda hemen süpernatant alınarak pelletten uzaklaştırıldı. Steril bir şırınga ile 2.5-3 ml Sperm washing solusyon eklendi ve pellet çalkalanmadan çözümlenerek süspansiyon edildi. Süspansiyon edilen karışım 8-10 dakika 300 ile 400 g arasında santrifüj edildi. Süpernatant alınarak pelletten uzaklaştırıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (minium-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mart 2012 – Mart 2014 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran 100 infertil çift 265 ovulasyon siklusu boyunca takip edildi. Çalışma grubunda 122 siklus, kontrol grubunda 143 siklus oluşturuldu. 29 hasta çalışma grubunda, 37 hasta kontrol grubunda olmak üzere 66 hasta primer infertildi. 21 hasta çalışma grubunda, 13 hasta kontrol grubunda olmak üzere 34 hasta sekonder infertildi. Sonuçlar Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Primer-sekonder infertil olguları

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	
	n=50	n=50	
Primer İnfertil	29	37	66
Sekonder İnfertil	21	13	34

Çalışma ve kontrol grubu hastalar arasında; yaş, menstrüasyonun 3. günü FSH, LH, E₂, prolaktin, TSH değerleri ayrı ayrı araştırıldı. FSH, LH, E₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05); prolaktin, TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Grupların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Yaş	28.42 ± 3.823	29.70 ± 4.156	0.112
FSH	6.330 ± 1.693	6.751 ± 1.742	0.048
LH	Median=5.1 (min. 1.2–max. 18.6)	Median=5.5 (min. 2.1–max. 12.3)	0.034
E ₂	49.705 ± 11.760	46.348 ± 9.861	0.013
Prolaktin	13.727 ± 8.686	13.004 ± 5.573	0.762
TSH	Median=1.85 (min. 0.4–max. 4.7)	Median=1.74 (min. 0.28–max. 5.1)	0.699

Toplam 100 olguya uygulanan 265 indüksiyon sonucunda 28 klinik gebelik elde edildi. Çalışma grubunda hasta başına gebelik oranı % 44, siklus başına gebelik oranı % 18 olarak belirlendi. Kontrol grubunda hasta başına gebelik oranı % 12, siklus başına gebelik oranı % 4.2 olarak belirlendi. Çalışma ve kontrol grubu arasında hasta başına gebelik oranı açısından ve siklus başına gebelik oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Klomifen sitrat kullanılarak ovülasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, intrauterin inseminasyon uygulaması ile elde edilen gebelik oranı, zamanlanmış ilişki uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 7 ve 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hasta sayısına göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Total	P
Gebelik var	22 (%44)	6 (%12)	28 (%28)	0.001
Gebelik yok	28 (%56)	44 (%88)	72 (%72)	
Total	50 (%100)	50 (%100)	100 (%100)	

Tablo 8: Siklus sayısına göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Total	P
Gebelik var	22 (%18)	6 (%4.2)	28 (%10.6)	0.001
Gebelik yok	100 (%82)	137 (%95.8)	237 (%89.4)	
Total	122 (%100)	143 (%100)	265 (%100)	

Çalışma grubundaki 22 klinik gebeliğin 11’inin 1. siklus sonrası, 6’sının 2. siklus sonrası, 5’inin 3. siklus sonrası, kontrol grubunda ise 6 klinik gebeliğin 2’sinin 1. siklus sonrası, 3’ünün 2. siklus sonrası, 1’inin 3. siklus sonrası elde edildiği belirlendi. Hasta bazında analiz yapıldığında, kaçınıcı tedavi siklusunda gebe kalındığı açısından gruplar arasındaki fark anlamlı saptanmadı (p=0.586). Sonuçlar tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Kaçınıcı tedavi siklusunda gebe kalındığı açısından gruplar arasındaki farkın karşılaştırılması

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	Total	P
1. siklusta gebelik var	11 (%50)	2 (%33.3)	13 (%46.4)	0.586
2. siklusta gebelik var	6 (%27.3)	3 8(%50)	9 (%32.1)	
3. siklusta gebelik var	5 (%22.7)	1 (%16.7)	6 (%21.4)	
Total	22 (%100)	6 (%100)	28 (%100)	

Çalışma grubundaki gebeliklerin 1 tanesi ikiz gebelik, 1 tanesi de üçüz gebelik olmak üzere toplam 2 tanesi çoğul gebelikti. Çalışma grubundaki klinik gebelik olgularından 2 si abortus ile sonuçlanmıştır. Ektopik gebelik hiç görülmedi. Sonuçlar Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Çalışma ve kontrol grubunun gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Siklus sayısı	122	143
Total gebelik	22	6
Çoğul gebelik	2*	0
Abort	2	0
Ektopik gebelik	0	0

*Çoğul gebeliklerden biri ikiz, biri üçüz

5. TARTIŞMA

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

Literatürde İÜİ başarısı üzerine etkili çeşitli faktörler incelenmiştir. Bizim de burada sunmaya çalıştığımız prospektif çalışmada merkezimizde uygulanan, klomifen sitrat kullanılarak ovülasyon indüksiyonu ile zamanlı ilişki veya İÜİ uygulanmış hastaları literatür bilgileri ışığında değerlendirmeye çalıştık.

Literatürde açıklanamayan infertilite için tedavi etkinliğini değerlendirecek ya da karşılaştıracak çok az randomize klinik çalışma vardır. Çalışmaların çoğu retrospektif veya homojen olmayan gruplar içerisinde yapılmıştır. En yaygın tedavi alternatifi olan İÜİ'nin terapotik etkinliği ile ilgili çalışmalarda genellikle KOH sikluslarında İÜİ ile zamanlı ilişkinin karşılaştırıldığı görülmektedir (12). Zeyneloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde KOH sikluslarında İÜİ ile zamanlı ilişkinin karşılaştırıldığı 7 prospektif randomize çalışma değerlendirilmiş ve toplam 980 gonadotropin siklusunda İÜİ için siklus başı gebelik oranı %20 iken, bu oran zamanlı ilişki sikluslarında % 11 olarak bulunmuştur (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21). Guzick ve ark. tarafından yapılan ve 45 çalışmanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir yayında ise açıklanamayan infertilitede değişik tedavi alternatiflerinin etkinlikleri incelenmiştir (9). Bu çalışmanın verilerine göre açıklanamayan infertil çiftlerde tedavisiz sikluslarda % 1.3-4.1 arasında seyreden aylık konsepsiyon şansının tek başına İÜİ için %3.8, tek başına klomifen sitrat için %5.6, klomifen sitrat + İÜİ için % 8.3, tek başına gonadotropin için %7.7 olduğu; gonadotropin + İÜİ için aylık konsepsiyon şansının % 17.1'e yükseldiği gösterilmiştir. Açıklanamayan infertil çiftler için, KS ile yapılmış İÜİ sikluslarında, tedavi almamış veya doğal sikluslarla yapılmış İÜİ sikluslarına göre daha yüksek gebelik oranları bulunmuştur (22, 170). Bhattacharya ve arkadaşlarının yaptığı stimüle edilmemiş İÜİ sikluslarının tek başına KS'nin bekleme tedavisi ile

karşılaştırıldığı bir çalışmada; her iki tedavi alternatifinin açıklanamayan infertil hastalarda tek başına bekleme tedavisine üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (208). Bu veriler tek başına verilen KS ile stimülasyon verilmeden yapılan İÜİ'nin etkili tedavi yöntemleri olmadığını göstermektedir. Wordsworth S. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada açıklanamayan infertil hasta popülasyonunda maliyet etkinlik açısından sadece KS veya sadece İÜİ'nin bekleme tedavisine göre daha etkin olmadığı sonucuna varılmıştır (209). Genel olarak çeşitli ilaçlarla over hiperstimülasyonunun İÜİ başarısını artırdığı düşünülmeyle birlikte, daha yeni ve büyük hasta sayılı çalışmalarda doğal ve stimüle edilmiş (klomifen sitrat / HCG / klomifen sitrat + HCG / HMG ile) sikluslar arasında gebelik gelişim oranları açısından istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır (210).

Bizim çalışmamızda toplam 100 olguya uygulanan 265 indüksiyon sonucunda 28 klinik gebelik elde edildi. Çalışma grubunda hasta başına gebelik oranı % 44, siklus başına gebelik oranı % 18 olarak belirlendi. Kontrol grubunda hasta başına gebelik oranı % 12, siklus başına gebelik oranı % 4.2 olarak belirlendi. Çalışma ve kontrol grubu arasında hasta başına gebelik oranı açısından ve siklus başına gebelik oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Hughes E. ve arkadaşlarının yaptığı bir Cochrane meta-analizinde açıklanamayan infertilite grubunda klomifen sitratın tek başına plaseboya göre canlı doğum elde etmede veya İÜİ'li veya İÜİ'siz klinik gebelik elde etmede gösterilmiş klinik etkinliğinin olmadığı sonucuna varılmıştır (10). Ayrıca 12 siklustan fazla kullanıldığı zaman 3 kat artmış over kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (211). Bir olgu-kohort çalışmasında 12 aydan daha fazla kullanıldığında over kanserinin klomifen sitrat ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (212). Bunların ışığında ovulasyon indüksiyonu için etken madde seçiminde potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Altı-dokuz ay sonrasında klomifen sitrat ile başarısız olunması durumunda klomifen sitrat tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir. Klomifen sitrat yanında gonadotropinlerle stimülasyonu takiben yapılan İÜİ en sık kullanılan tedavi alternatiflerinden biridir.

Öte yandan, Reindollar ve arkadaşlarının yaptığı ve açıklanamayan infertil hastalarda KS + İÜİ, gonadotropin + İÜİ ve İVF tedavilerinin ardı sıra uygulandığı bir çalışmada KS + İÜİ sikluslarından elde edilen gebelik oranlarının (siklus başına

%7.6) gonadotropin + İÜİ siklusları ile elde edilen gebelik oranlarına (%9.8) yakın olması nedeniyle maliyet yönünden İVF öncesi İÜİ sikluslarının KS ile indüklenmesinin daha uygun olacağı gösterilmiştir (213).

Çalışmaların sonuçlarının farklı olmasının muhtemel sebebi değişik hasta gruplarında değişik protokollerin uygulanması ve sonuçların az sayıda prospektif, randomize çalışma ile karşılaştırılması olabilir (214). Althallah ve arkadaşları yaptıkları bir meta-analizde birçok çalışmada sadece stimülasyon protokollerinin farklı olmadığını; örneğin ovulasyon için HCG zamanlamasının da farklı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada KS stimülasyonu ile gonadotropin stimülasyonu sonrası benzer gebelik oranları elde edilmiştir. (215).

KOH'lu İÜİ sikluslarında çoğul gebelikler tedavinin en istenmeyen yan etkileridir ve mutlaka önlenmesi gereklidir. Gonadotropinle indüklenmiş İÜİ sikluslarında gebelik oranlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilse de; bu tedavi yaklaşımına yöneltilen en büyük itiraz kimi zaman %30'lara varan oranlarda bildirilen çoğul gebelik oranlarıdır. Multifoliküler gelişim yüksek gonadotropin dozları nedeniyle olabilir. Çoğul gebelik riski gonadotropin uygulamalarında %14-39 arasında değişmekte ve özellikle 30 yaş altı kadınlarda 6'dan fazla folikül gelişimi varsa E2 >1000 pg/ml olanlarda daha sık görülmektedir (216). Bizim çalışmamızda biri ikiz, biri üçüz olmak üzere toplam iki çoğul gebelik gelişmiştir.

Ovulasyon indüksiyonlarının en önemli istenmeyen yan etkileri OHSS ve çoğul gebeliklerdir. OHSS görülme sıklığı konusunda farklı veriler olsa da siklusların ortalama %10'unda görülür, ancak hayatı tehdit edici komplikasyonlar sadece %0.5-2 arasındadır (217). Bizim çalışmamızda OHSS gelişmemiştir.

Bilinen gebeliklerin yaklaşık %15-20'si spontan abortus ile sonuçlanır. Erken subklinik gebelik kayıplarını saptamak için seri HCG ölçümleri yapıldığında bu oran %30'a çıkar (218, 219). Dankert T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada , KOH/İÜİ sikluslarında abortus oranı KS grubunda %26, gonadotropin grubunda %21.7 olarak bulunmuştur (220) . Paul D. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOH/İÜİ sikluslarında abortus oranı KS grubunda %12.2 ve HMG grubunda %11.8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tüm klinik gebelikler göz önüne alındığında gebelik kaybı % 7.14 olarak bulunmuştur. KS sonrası inseminasyon uygulanan çalışma grubunda % 9.09 olmakla birlikte, KS sonrası zamanlanmış ilişki uygulanan

kontrol grubunda abortus gözlenmemiştir. Elde ettiğimiz bulgularla gebelik kaybı hızımız doğal sikluslar sonrası olan gebelik kaybindan daha fazla değildir.

Khalil ve arkadaşlarının çalışmasında birinci İÜİ siklusunda ulaşılan gebelik oranı takip eden 5 siklustan anlamlı olarak daha yüksektir (214). Bizim de çalışma grubumuzda elde edilen toplam 22 klinik gebeliğin 11'i (%50) 1. siklus sonrası, 6'sı (%27.27) 2. siklus sonrası, 5'i (% 22.72) 3. siklus sonrası; kontrol grubunda ise 6 klinik gebeliğin 2'si (%33.3) 1. siklus sonrası, 3'ü (%50) 2. siklus sonrası, 1'i (16.7) 3. siklus sonrası elde edildi.

Literatürdeki birçok çalışma kadın yaşının İÜİ başarısı üzerinde en etkili belirleyicilerden biri olduğunu ortaya koymaktadır (221, 222, 223). Siklus sayısı arttıkça kadın ve erkek yaşının ilerlediği ve bunun da başarıyı negatif etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca önemli bir nokta da siklus ilerledikçe hasta sayısının belirgin düzeyde düşmesidir. Yani ilerleyen her siklusta hasta kaybı çoğalmaktadır. Son 15 yılda tüm yaş gruplarında elde edilen gebelik oranları artmış da olsa Asiste Reprodüktif Teknoloji Cemiyeti ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 1989'dan beri topladığı veriler doğrultusunda yaşın, YÜT başarısını etkileyen tek ve en önemli neden olduğu bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe, elde edilen oosit ve embriyo sayısı azalır, embriyo fragmentasyon oranı artar ve implantasyon oranı azalır (224, 225). Çalışmamıza dahil edilen hastalar 18-35 yaş arası olup, ortalama yaş 28.32 ± 3.656 dır. Genel olarak bütün bu çalışmalarda, kadın yaşının 30'un altında olduğu durumlarda en yüksek gebelik oranları elde edilmiştir. Bunun en muhtemel açıklaması yaşın oosit kalitesinin indirek göstergesi oluşudur. İlerleyen yaşla birlikte kadında folikül sayısı, granülosa fonksiyonu, oosit kalitesi ve endometriyum reseptivitesinde azalma meydana gelmektedir (226). Brenda ve ark. yaptıkları çalışmada minimal stimülasyon protokol başarısını etkileyen sebepleri araştırmışlar ve en etkili faktörün anne yaşı olduğunu, özellikle 35 yaş üstü olgularda başarının düştüğünü gözlemişlerdir (227). Çalışmamızda hasta yaşı açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.123$).

Adetin üçüncü günü bakılan FSH değeri over rezervinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. 3. gün FSH değeri < 15 olduğunda gebelik oranları yaklaşık %23, > 15 olduğunda gebelik oranları yaklaşık %15.5 olarak saptanmıştır. Bizim çalışma grubumuzda ortalama FSH değeri 6.33 ± 1.693 , kontrol grubunda ortalama

FSH değeri 6.751 ± 1.742 'dir. Bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.048$).

Bütün bu çalışmaların farklı ve çelişkili sonuçlar vermesinin nedenleri arasında kliniklerdeki farklı İÜİ endikasyonlarına bağlı oluşan hasta popölasyonunun heterojenitesi, sperm parametreleri, ovulasyon indüksiyon protokolleri, sperm hazırlama yöntemleri, uygulanan siklus sayısı ve gebelik sonuçlarını etkileyebilecek başka parametrelerin farklılığı gibi birçok nedene bağlı olabilmektedir (228).

6. SONUÇLAR

Mart 2012 - Mart 2014 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran, klomifen sitrat kullanılarak ovülasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda, zamanlanmış ilişki ile İÜİ sonuçlarının karşılaştırılmasını prospektif olarak incelediğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaştık:

1. Toplam 100 hastanın 29'u çalışma grubunda, 37'si kontrol grubunda olmak üzere 66 hastanın primer infertil olduğu; 21'i çalışma grubunda, 13'ü kontrol grubunda olmak üzere 34 hastanın sekonder infertil olduğu tespit edildi.

2. Çalışma ve kontrol grubu hastalar arasında; yaş, menstrüasyonun 3. günü FSH, LH, E₂, prolaktin, TSH değerleri ayrı ayrı araştırıldı. FSH, LH, E₂ sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$); yaş, prolaktin, TSH sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). FSH ve LH değerleri ortalaması kontrol grubunda daha yüksek bulundu, E₂ değerleri ortalaması ise çalışma grubunda daha yüksek bulundu.

3. Çalışma grubundaki 22 klinik gebeliğin 11'inin 1. siklus sonrası, 6'sının 2. siklus sonrası, 5'inin 3. siklus sonrası, kontrol grubunda ise 6 klinik gebeliğin 2'sinin 1. siklus sonrası, 3'ünün 2. siklus sonrası, 1'inin 3. siklus sonrası elde edildiği tespit edildi. Hasta bazında analiz yapıldığında, kaçınıcı tedavi siklusunda gebe kalındığı açısından gruplar arasındaki fark anlamlı saptanmadı.

4. Çalışma grubundaki gebeliklerin 1 tanesi ikiz gebelik, 1 tanesi de üçüz gebelik olmak üzere toplam 2 tane çoğul gebelik tespit edildi. Çoğul gebelik açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5. Çalışma grubundaki klinik gebelik olgularından 2'sinin abortus ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda abortus görülmemiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

6. Toplam 100 olguya uygulanan 265 indüksiyon sonucunda 28 klinik gebelik elde edildi. Çalışma grubunda hasta başına gebelik oranı % 44, siklus başına gebelik oranı % 18 olarak belirlendi. Kontrol grubunda hasta başına gebelik oranı % 12, siklus başına gebelik oranı % 4.2 olarak belirlendi. Çalışma ve kontrol grubu arasında hasta başına gebelik oranı açısından ve siklus başına gebelik oranı açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Klomifen sitrat kullanılarak ovülasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, intrauterin inseminasyon uygulaması ile elde edilen gebelik oranı, zamanlanmış ilişki uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000056.
2. Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: Is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil Steril* 1996;65:759-63.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss, *Fertil Steril* 90(Suppl 5):S60, 2008.
4. Female infertility. In Leon Speroff and Marc A. Fritz.(Eds') *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility*. Seventh Edition, LWW. 2008:1114-1133
5. Abma JC, Chandra A, Mosher WD, Peterson LS and PiK Sinino LJ Fertility, family planning and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 1997;23:1-114
6. 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.
7. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G, Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility, *Hum Reprod* 18:1959, 2003.
8. Speroff L, Glass N, H. Kase R. *Clinical gynaecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005:pp.84-133.
9. Guzik DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MF. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207-13

10. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1865-1872
11. Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM, Warnes GM, Matthews CD. A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *Fertil Steril*. 1991; 56:102-107
12. Abulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-İnany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Feb; 267(4): 177-188. Epub 2002 May 4
13. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999; 340:177-183
14. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998; 69:486-491.
15. Karlström PO, Berg T, Lundvist O. A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menopausal gonadotropin or clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 1993 Mar;59(3):554-9
16. Evans J, Wells C, Gregory L, Walker S. A comparison of intrauterine insemination, intraperitoneal insemination and natural intercourse in superovulated women. *Fertil Steril*. 1991; 56:1183-1187
17. Zikopoulos K, West CP, Thong PW, et al. Homologues intra-uterine insemination has no advantage over timed natural intercourse when used in combination with ovulation induction for the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod*. 1993; 8:583-567

18. Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JP, Shoemaker J. Pregnancy rates after timed intercourse or intrauterine insemination after human menopausal gonadotropin stimulation of normal ovulatory cycles: a controlled study. *Fertil Steril.* 1991; 55:258-265
19. Melis GB, Paoletti AM, Ajossa S, et al. Ovulation induction with gonadotropins as sole treatment in infertile couples with open tubes: a randomized prospective comparison between intrauterine intercourse and timed vaginal intercourse. *Fertil Steril.* 1995; 64: 1088-1093
20. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod.* 1991; 6:953-958
21. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Gargaropoulos A, Louridas C. Controlled ovarian hyperstimulation with or without intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995; 48:55-59
22. Arici A, Byrd W, Bradshaw K, Kutteh WH, Marshburn P, Carr BR. Evaluation of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin treatment: a prospective, randomized and cross-over study during intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1994; 61:314-318
23. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum Reprod.* 1998; 13:1553-1558.
24. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database of systematic reviews* 2006, issue 4. Art.no.:CD001838. DOI:10.1002/14651858.CD0011838

25. Knauff EA, Franke L, van Es MA, van den Berg LH, van der Schouw YT, Laven JS, Lambalk CB, Hoek A, Goverde AJ, Christin-Maitre S, Hsueh AJ, Wijmenga C, Fauser BC, Genomewide association study in premature ovarian failure patients suggests ADAMTS19 as a possible candidate gene, *Hum Reprod* 24:2372, 2009.
26. Laissue P, Lakhal B, Benayoun BA, Dipietromaria A, Braham R, Elghezal H, Philibert P, Saad A, Sultan C, Fellous M, Veitia RA, Functional evidence implicating FOXL2 in non-syndromic premature ovarian failure and in the regulation of the transcription factor OSR2, *J Med Genet* 46:455, 2009.
27. Kevenaar ME, Themmen AP, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Laven JS, van Schoor NM, Lips P, Pols HA, Visser JA, A polymorphism in the AMH type II receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity, *Hum Reprod* 22:2382, 2007.
28. Maroulis GB, Effect of aging on fertility and pregnancy, *Seminars Reprod Endocrinol* 9:165, 1991.
29. 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.
30. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J, Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes, *Hum Genet* 112:195, 2003.
31. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Statistics related to overweight and obesity. 2010
32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Obesity and reproduction, *Fertil Steril* 90(Suppl 5):S21, 2008.

33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Smoking and infertility, *Fertil Steril* 90(Suppl 5):S254, 2008.
34. El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Lower AM, Grudzinkas JG, Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer, *Hum Reprod* 13:2192, 1998.
35. Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott RT Jr, Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test, *Fertil Steril* 62:257, 1994.
36. Rowland AS, Baird DD, Long S, Wegienka G, Harlow SD, Alavanja M, Sandler DP, Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle, *Epidemiology* 13:668, 2002.
37. Zenzes MT, Wang P, Casper RF, Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes, *Hum Reprod* 10:3213, 1995.
38. Zenzes MT, Reed TE, Wang P, Klein J, Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in in vitro fertilization therapy, *Fertil Steril* 66:614, 1996.
39. Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B, Zhang H, Casper RF, Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers, *Fertil Steril* 64:599, 1995.
40. Zenzes MT, Bielecki R, Reed TE, Detection of benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke, *Fertil Steril* 72:330, 1999.
41. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE, Detection of benzo[a] pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa, *Mol Hum Reprod* 5:125, 1999.

42. Fiore MC, US public health service clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence, *Respir Care* 45:1200, 2000.
43. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Recreational drug use and the risk of primary infertility, *Epidemiology* 1:195, 1990.
44. Tolstrup JS, Kjaer SK, Holst C, Sharif H, Munk C, Osler M, Schmidt L, Andersen AM, Gronbaek M, Alcohol use as predictor for infertility in a representative population of Danish women, *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:744, 2003.
45. Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH, Risk factors for female infertility in an agricultural region, *Epidemiology* 14:429, 2003.
46. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C, Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer, *Fertil Steril* 79:330, 2003.
47. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Bisanti L, Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity, *Am J Epidemiol* 145:324, 1997.
48. Caan B, Quesenberry CP Jr, Coates AO, Differences in fertility associated with caffeinated beverage consumption, *Am J Public Health* 88:270, 1998.
49. Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, Blot WJ, McLaughlin JK, Petersson G, Rane A, Granath F, Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion, *New Engl J Med* 343:1839, 2000.
50. Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH, Risk factors for female infertility in an agricultural region, *Epidemiology* 14:429, 2003.

51. 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.
52. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P, Serum antimullerian hormone/mullerian-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.
53. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ, Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome, *Hum Reprod* 20:3178, 2005.
54. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL, Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population, *Hum Reprod* 22:778, 2007.
55. Phophong P, Ranieri DM, Khadum I, Meo F, Serhal P, Basal 17beta-estradiol did not correlate with ovarian response and in vitro fertilization treatment outcome, *Fertil Steril* 74:1133, 2000.
56. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA, Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 69:1010, 1998.
57. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ, Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome, *Fertil Steril* 64:1136, 1995.
58. LiKSiardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z, Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 64:991, 1995.

59. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR, Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy, *Fertil Steril* 68:272, 1997.
60. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB, Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening, *Fertil Steril* 69:474, 1998.
61. Yong PY, Baird DT, Thong KJ, McNeilly AS, Anderson RA, Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation, *Hum Reprod* 18:35, 2003.
62. 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.
63. Csemiczky G, Harlin J, Fried G, Predictive power of clomiphene citrate challenge test for failure of in vitro fertilization treatment, *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:954, 2002.
64. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL, Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population, *Hum Reprod* 22:778, 2007.
65. 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.

66. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP, Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary, *Endocrinology* 140:5789, 1999.
67. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP, Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary, *Endocrinology* 142:4891, 2001.
68. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP, Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment, *Mol Hum Reprod* 10:77, 2004.
69. Catteau-Jonard S, Pigny P, Reyss AC, Decanter C, Poncelet E, Dewailly D, Changes in serum anti-mullerian hormone level during low-dose recombinant follicular-stimulating hormone therapy for anovulation in polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 92:4138, 2007.
70. Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, van de Lang-Born BM, de Jong FH, Groome NP, Themmen AP, Visser JA, Serum anti-mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice, *Endocrinology* 147:3228, 2006.
71. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, MKSonnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF Jr, Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3478, 2008.
72. Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, Themmen AP, te Velde ER, Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition, *Menopause* 11:601, 2004.

73. Van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER, Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study, *Fertil Steril* 83:979, 2005.
74. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC, Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging, *Fertil Steril* 77:357, 2002.
75. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J, High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status, *Hum Reprod* 20:923, 2005.
76. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y, Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women, *Hum Reprod* 22:1837, 2007.
77. 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.
78. 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.
79. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM, Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles, *Fertil Steril* 77:468, 2002.
80. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP, Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve, *Hum Reprod* 17:3065, 2002.

81. 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.
82. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER, Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 81:35, 2004.
83. Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, Soules MR, Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting, *Fertil Steril* 80:577, 2003.
84. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Habbema JD, Looman CW, Te Velde ER, Quantitative transvaginal two- and threedimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts, *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:270, 2002.
85. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER, Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve, *Fertil Steril* 77:328, 2002.
86. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S, Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age, *Fertil Steril* 79:190, 2003.
87. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G, Quantification of ovarian power Doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in vitro fertilization, *Obstet Gynecol* 102:816, 2003.
88. Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, van der Ven H, Hansmann M, The role of ovarian volume in an in vitro fertilization programme as assessed by 3D ultrasound, *Arch Gynecol Obstet* 265:67, 2001.

89. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization, *Reprod Biol Endocrinol* 5:9, 2007.
90. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano JM, Prediction of ovarian response and IVF/ICSI outcome by three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 132:93, 2007.
91. American Society for Reproductive Medicine, Report on optimal evaluation of the infertile male, *Fertil Steril* 86:S202, 2006.
92. World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 2nd ed. 1987: Cambridge University Press.
93. World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 3rd ed. 1992, Cambridge: Cambridge University Press.
94. World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th ed. 1999: Cambridge University Press.
95. 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.
96. Menkveld R, Stander FSH, Kotze TJW, Kruger TF, Van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristic of human spermatozoa according to the strict criteria. *Hum Reprod* 1990;27(5):586-92.

97. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998;352:1172-8
98. 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.
99. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S, Effect of female age on the diagnostic categories of infertility, *Hum Reprod* 23:538, 2008.
100. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR, The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age, *Am J Obstet Gynecol* 181:952, 1999.
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. Lessey BA, Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity, *Hum Reprod* 13 Suppl 3:247, 1998.
103. Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, Islin H, Hviid T, Rex S, Bangsboll S, Sorensen S, Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation, *Fertil Steril* 78:221, 2002.
104. Apparao KB, Murray MJ, Fritz MA, Meyer WR, Chambers AF, Truong PR, Lessey BA, Osteopontin and its receptor α v β 3 integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially, *J Clin Endocrinol Metab* 86:4991, 2001.

105. Carson DD, Lagow E, Thathiah A, Al-Shami R, Farach-Carson MC, Vernon M, Yuan L, Fritz MA, Lessey B, Changes in gene expression during the early to mid-luteal (receptive phase) transition in human endometrium detected by high-density microarray screening, *Mol Hum Reprod* 8:871, 2002.
106. Allan G, Campen C, Hodgen G, Williams R, Charnock-Jones DS, Wan J, Erlander M, Palmer S, Identification of genes with differential regulation in primate endometrium during the proliferative and secretory phases of the cycle, *Endocr Res* 29:53, 2003.
107. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS, Yang ZQ, Kiessling LL, Rosen SD, Fisher SJ, Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface, *Science* 299:405, 2003.
108. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Girotto S, Barbato M, Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 91:59, 2000.
109. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
110. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
111. Zawadzki JK, Dunaif A, Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach., in *Polycystic ovary syndrome*, J.R. Givens, F.P. Haseltine, and G.R. Merriam, Editors. 1992, Blackwell Scientific Publications: Boston. p. 377.
112. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.

113. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF, The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, *Fertil Steril* 91:456, 2009.
114. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC, New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility, *Obstet Gynecol Surv* 57:755, 2002.
115. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS, A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod Update* 12:673, 2006.
116. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ, Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome, *Reprod Biomed Online* 12:569, 2006.
117. Moran C, Azziz R, 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender, *Seminars Reprod Med* 21:295, 2003.
118. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G, Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet, *Hum Reprod* 18:1928, 2003.
119. Mol BWJ, Swart P, Bossuyt PMN, van der Veen F. Is hysterosalpingography an important tool in predicting fertility outcome? *Fertil Steril* 1997;67:663-6.
120. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64:486-90.
121. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol BW, Tubal flushing for subfertility, *Cochrane Database Syst Rev*:CD003718, 2007.

122. Dabekausen YA, Evers JL, Land JA, Stals FS, Chlamydia trachomatis antibody testing is more accurate than hysterosalpingography in predicting tubal factor infertility, *Fertil Steril* 61:833, 1994.
123. Mol BW, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, van der Veen F, Bossuyt PM, The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis, *Fertil Steril* 67:1031, 1997.
124. Thomas K, Coughlin L, Mannion PT, Haddad NG, The value of Chlamydia trachomatis antibody testing as part of routine infertility investigations, *Hum Reprod* 15:1079, 2000.
125. Veenemans LM, van der Linden PJ, The value of Chlamydia trachomatis antibody testing in predicting tubal factor infertility, *Hum Reprod* 17:695, 2002.
126. Lindequist S, Justesen P, Larsen C, Rasmussen F, Diagnostic quality and complications of hysterosalpingography: oil- versus water-soluble contrast media—a randomized prospective study, *Radiology* 179:69, 1991.
127. Moore DE, Segars JH Jr, Winfield AC, Page DL, Eisenberg AD, Holburn GE, Effects of contrast agents on the fallopian tube in a rabbit model, *Radiology* 176:721, 1990.
128. Grosskinsky CM, Clark RL, Wilson PA, Novotny DB, Pelvic granulomata mimicking endometriosis following the administration of oil-based contrast media for hysterosalpingography, *Obstet Gynecol* 83:890, 1994.
129. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Optimal evaluation of the infertile female, *Fertil Steril* 86(5Suppl):S264, 2006.
130. Guidice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.

131. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;129:4177-88.
132. Pellerito JS, MKSarthy SM, Doyle MB, Glickman MG, DeCherney AH, Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography, *Genitourin Radiol* 183:795, 1992.
133. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P, Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results, *Hum Reprod Update* 7:161, 2001.
134. Donnez J, Jadoul P, What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?, *Hum Reprod* 17:1424, 2002.
135. Shalev J, Meizner I. Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* 2000;73:412-7.
136. Afifi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya TA, Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151:117, 2010.
137. Lieng M, Istre O, Qvigstad E, Treatment of endometrial polyps: a systematic review, *Acta Obstet Gynecol Scand* 89:992, 2010.
138. Schenker JG, Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 65:109, 1996.
139. Martin RH, Spriggs E, Ko E, Rademaker AW, The relationship between paternal age, sex ratios, and aneuploidy frequencies in human sperm, as assessed by multicolor FISH, *Am J Hum Genet* 57:1395, 1995.

140. Egozcue J, Blanco J, Anton E, Egozcue S, Sarrate Z, Vidal F, Genetic analysis of sperm and implications of severe male infertility: a review, *Placenta* 24 (Suppl 2):S62, 2003.
141. Mc Innes B, Rademaker A, Martin R, Donor age and the frequency of disomy for chromosomes 1, 13, 21 and structural abnormalities in human spermatozoa using multicolour fluorescence in-situ hybridization, *Hum Reprod* 13:2489, 1998.
142. Sartorelli EM, Mazzucatto LF, de Pina-Neto JM, Effect of paternal age on human sperm chromosomes, *Fertil Steril* 76:1119, 2001.
143. Bosch M, Rajmil O, Egozcue J, Templado C, Linear increase of structural and numerical chromosome 9 abnormalities in human sperm regarding age, *Eur J Hum Genet* 11:754, 2003.
144. Singh NP, Muller CH, Berger RE, Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm, *Fertil Steril* 80:1420, 2003.
145. Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW, The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm, *Am J Hum Genet* 73:939, 2003.
146. McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA, Paternal age and the risk of birth defects in offspring, *Epidemiology* 6:282, 1995.
147. Olshan AF, Schnitzer PG, Baird PA, Paternal age and the risk of congenital heart defects, *Teratology* 50:80, 1994.
148. Olson JM, Breslow NE, Beckwith JB, Wilms' tumour and parental age: a report from the National Wilms' Tumour Study, *Br J Cancer* 67:813, 1993.

149. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J, Paternal age and congenital malformations, *Hum Reprod* 20:3173, 2005.
150. Auroux M, [Age of the father and development], *Contracept Fertil Sex* 21:382, 1993.
151. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, Susser ES, Advancing paternal age and the risk of schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry* 58:361, 2001.
152. Sipos A, Rasmussen F, Harrison G, Tynelius P, Lewis G, Leon DA, Gunnell D, Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study, *Br Med J* 329:1070, 2004.
153. Tsuchiya KJ, Takagai S, Kawai M, Matsumoto H, Nakamura K, Minabe Y, Mori N, Takei N, Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population, *Schizophr Res* 76:337, 2005.
154. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, Rabinowitz J, Shulman C, Malaspina D, Lubin G, Knobler HY, Davidson M, Susser E, Advancing paternal age and autism, *Arch Gen Psychiatry* 63:1026, 2006.
155. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Miyachi T, Tsujii M, Nakamura K, Takagai S, Kawai M, Yagi A, Iwaki K, Suda S, Sugihara G, Iwata Y, Matsuzaki H, Sekine Y, Suzuki K, Sugiyama T, Mori N, Takei N, Paternal age at birth and high-functioning autistic-spectrum disorder in offspring, *Br J Psychiatry* 193:316, 2008.
156. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cunniff CM, Daniels JL, Kirby RS, Leavitt L, Miller L, Zahorodny W, Schieve LA, Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder, *Am J Epidemiol* 168:1268, 2008.

157. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK, Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders, *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:334, 2007.
158. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB, Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study, *J Child Psychol Psychiatry* 46:963, 2005.
159. Conner SJ, Lefi evre L, Hughes DC, Barratt CL, Cracking the egg: increased complexity in the zona pellucida, *Hum Reprod* 20:1148, 2005.
160. Mardon H, Grewal S, Mills K, Experimental models for investigating implantation of the human embryo, *Seminars Reprod Med* 25:410, 2007.
161. Fazleabas AT, Physiology and pathology of implantation in the human and nonhuman primate, *Seminars Reprod Med* 25:405, 2007.
162. Tapia A, Gangi LM, Zegers-Hochschild F, Balmaceda J, Pommer R, Trejo L, Pacheco IM, Salvatierra AM, Henriquez S, Quezada M, Vargas M, Rios M, Munroe DJ, Croxatto HB, Velasquez L, 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.
163. Eden JA, Place J, Carter GD, Jone J, Alaghband-Zadeh J, Pawson ME. The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume. *Obstet Gynecol* 1989;73:187-90.
164. Grosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod.* 2000 Mar;15(3):723-32.
165. Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:255-76.

166. Kessel B, Hsueh AJW. Clomiphene citrate augments follicle-stimulating hormone-induced luteinizing hormone receptor content in cultured rat granulosa cells. *Fertil Steril* 1987;47:334-40.
167. Kettel LM, Rosef SH, Berga SL, Mortola JF. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993;59:532-8.
168. American Society for Reproductive Medicine, Use of clomiphene citrate in women, *Fertil Steril* 86:S187, 2006.
169. 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.
170. 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.
171. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 34, February 2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. American College of Obstetricians and Gynecologists, *Obstet Gynecol* 99:347, 2002.
172. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 20:2043, 2005.
173. Whiteman D, Murphy M, Hey K, O'Donnell M, Goldacre M. Reproductive factors, subfertility, and risk of neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study Register. *Am J Epidemiol* 152:823, 2000.

174. Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984;1:233-8.
175. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R, Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies, *Hum Reprod* 11:2623, 1996.
176. Correy JF, Marsden DE, Schokman FC, The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 22:18, 1982.
177. Kurachi K, Aono T, Minagawa J, Miyake A, Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation, *Fertil Steril* 40:187, 1983.
178. Isaacs JD, Jr., Lincoln SR, Cowan BD, Extended clomiphene citrate (KS) and prednisone for the treatment of chronic anovulation resistant to KS alone, *Fertil Steril* 67:641, 1997.
179. Trott EA, Plouffe Jr L, Hansen K, Hines R, Brann DW, Mahesh VB, Ovulation induction in clomiphene-resistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: beneficial effects of the addition of dexamethasone during the follicular phase, *Fertil Steril* 66:484, 1996.
180. Vital Reyes VS, Tellez Velasco S, Hinojosa Cruz JC, Reyes Fuentes A, [Clomiphene acetate and prednisone: alternative approach for the management of patients with chronic anovulation and clomiphene treatment failure], *Ginecol Obstet Mex* 68:266, 2000.
181. Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G, Use of dexamethasone and 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.

182. Porcile A, Gallardo E, Venagas E. Normoprolactinemic anovulation nonresponsive to clomiphene citrate: ovulation induction with bromocriptine. *Fertil Steril* 1990;53:50-8.
183. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN, PCOS/Troglitazone Study Group, Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebocontrolled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 86:1626, 2001.
184. Creanga AA, Bradley HM, MKSormick C, Witkop CT, Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis, *Obstet Gynecol* 111:959, 2008.
185. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE, Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene alone, *Fertil Steril* 75:310, 2001.
186. 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.
187. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF, Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate, *Fertil Steril* 85:1761, 2006.
188. 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.
189. Tiboni GM, Aromatase inhibitors and teratogenesis, *Fertil Steril* 81:1158, 2004.

190. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Chlebowski RT, Ingle JN, Edge SB, Mamounas EP, Gralow J, Goldstein LJ, Pritchard KI, Braun S, Cobleigh MA, Langer AS, Perotti J, Powles TJ, Whelan TJ, Browman GP, American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002, *J Clin Oncol* 20:3317, 2002.
191. Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, Mendelson CR, Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans, *Trends Endocrinol Metab* 13:122, 2002.
192. Bayar U¹, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoğlu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril*. 2006 Apr;85(4):1045-8. Epub 2006 Mar 9.
193. Blacker CM. Ovulation stimulation and induction. In: Moghissi KS (Ed). *Endocrinology and metabolism clinics of North America: Reproductive Endocrinology*. WB Saunders 1992;13(3):13-7.
194. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Korucuoglu U, Karabacak O. Factors affecting livebirth rate in intrauterine insemination cycles with recombinant gonadotropin stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2008;17:199-206.
195. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17:1399-1403.
196. Deaton JL, Clark RR, Pittaway DE, Herbst P, Bauguess P. Clomiphene citrate ovulation induction in combination with a timed intrauterine insemination: the value of urinary luteinizing hormone versus human chorionic gonadotropin timing. *Fertil Steril* 1997; 65: 43-47.

197. Silverberg KM, Johnson JV, Olive DL, Burns WN, Schenken RS. A prospective, randomized trial comparing two different intrauterine insemination regimens in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1992; 57:357–61
198. Ransom MX, Blotner MB, Boher M, Corsan G, Kemmann E. Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles? *Fertil Steril* 1994; 61:303–307.
199. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, Crosignani PC. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999; 72:619-622
200. Zeyneloglu HB, Bagis T, Lembet A, Ergin T, Kuscu E. Double intrauterine inseminations (IUI) in clomiphene citrate (KS) cycles do not provide any advantage over single IUI: a randomized controlled trial *Fertil Steril* 2002: suppl 1:55
201. Alborzi S, Shahdokht M, Parsanezhad ME, Jannati S. Comparison of the effectiveness of single intrauterine insemination (IUI) versus double IUI per cycle in infertile patients. *Fertil Steril* 2003; 80:595-599
202. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, Crosignani PG, Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles, *Fertil Steril* 72:619, 1999.
203. Ransom MX, Blotner MB, Bohrer M, Corsan G, Kemmann E, Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during ovulation induction cycles?, *Fertil Steril* 61:303, 1994.
204. Alborzi S, Motazedian S, Parsanezhad ME, Jannati S, Comparison of the effectiveness of single intrauterine insemination (IUI) versus double IUI per cycle in infertile patients, *Fertil Steril* 80:595, 2003.

205. Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature, *Fertil Steril* 82:17, 2004.
206. Saleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2000; 74:509-511.
207. Huang FJ, Chang SY, Chang JC, Kung FT, Wu JF, Tsai MY. Timed intercourse after intrauterine insemination for treatment of infertility. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1998; 80 : 257-261
208. 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 . *BMJ.* 2008 Aug 7;337:a716. doi: 10.1136/bmj.a716
209. Wordsworth S, Buchanan J, Mollison J, Harrild K, Robertson L, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A, Bhattacharya S. Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they cost-effective? *Hum Reprod.* 2011 Feb;26(2):369-75. Epub 2010 Dec 2.
210. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod* 2002;17: 2320-4.
211. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD000057. DOI: 10.1002/14651858.CD000057

212. Rossing MA, Weiss NS. Ovarian tumours in a cohort of infertile women. *New England Journal of Medicine* 1994;331:771-6
213. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):888-99. Epub 2009 Jun 16.
214. Khalil MR, Rasmussen PE; Erb K, et al. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factor based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 ; 80: 74-81
215. Athallah N, Proctor M, Johnson NP. Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002.
216. Valbuena D, Simon C, Romero JL, Remohi J, Pellicer A. Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:663-8.
217. Grudzinskas JG, Egbase PE. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: novel strategies. *Hum Reprod* 1998;13:2051-3.
218. Zinaman MJ, Cleegg DE, Brown KS, et al: Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65:503-509
219. Chard T: Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:179-189
220. Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, Hamilton CJ, Pasker-de Jong PC, Straatman H, van Dop PA. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod*. 2007 Mar;22(3):792-7. Epub 2006 Nov 16.

221. Botchan A, Hauser R, Gamzu R. Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod* 2001;16:2298-304.
222. Demirel C, Engin Y, Üstün Y. Erkek faktörüne bağlı infertilitede intrauterin inseminasyon başarısına etki edecek faktörlerin analizi. *T Klin Jineköl Obst* 2002;12:78-82.
223. Shenfield F, Doyle P, Valentine A. Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years. *Hum Reprod* 1993;8: 60-4.
224. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization, *Fertil Steril* 1996;65:783-6.
225. Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, et al. Embryo quality and developmental potential is compromised by age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:169-76.
226. Meldrum DR. Female reproductive ageing-ovarian and uterine factors. *Fertil Steril* 1993;59:1-5. 55
227. Brenda S, Juang MP, Soules MR, Fujimoto VY. Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/gonadotropin protocol for non assisted reproductive technology fertility treatment. *Fertil Steril* 2002;77:384-6.
228. Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod* 1995;10:90-102.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 08.03.2011
TOPLANTI NO : 2011/02

KARARLAR :

34 - Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2011-34-08/03 Protokol no'lu "Ovulatuvar İnfertil Hastaların Tedavisinde Klomifen Sitrata ve İntrauterine İnseminasyonun Başarıya Etkisi" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Üstün'.

Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu Örneği

Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu Örneği

Araştırmanın Adı / Protokol Numarası: Ovulatuvar infertil hastaların tedavisinde Klomifen Sitrat ve intrauterine inseminasyonun başarıya etkisi.

Araştırmanın Konusu: İnfertilite tedavisinde aşılamanın tedavi başarısı.

Araştırmanın Amacı: İnfertilite tedavisinde ilaç tedavisine ilaveten intrauterine inseminasyon uygulamasının tedavi başarısına etkisi.

Araştırmanın Süresi: 2 yıl

Araştırmaya Katılan Hasta Sayısı: 100 hasta

Araştırmada İzlenecek Yöntem: Rutin infertilite tedavisi alan hastalar çalışma ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılacak. Çalışma grubuna tedavinin ilk ayından itibaren intrauterine inseminasyon uygulanacak, kontrol grubuna ise 3. tedavi ayında intrauterine inseminasyon uygulanacak.

Alternatif Tedavi veya Girişimler: -

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler: Klomifen sitrat tedavisi esnasında nadiren de olsa görmede bulanıklık gibi bazı vizüel semptomlar ortaya çıkabilir. Bu durumda tedaviye ara verilmeli ve hasta oftalmolojik muayeneden geçirilmelidir.

— Tedavi sırasında her türlü anormal kanama nedeni araştırılmalıdır.

- Abdominal veya pelvik ağrılar, over kisti varlığı ya da büyümesi habercisi olabileceğinden, hastalar bu gibi durumları hekime bildirme konusunda uyarılmalıdırlar.

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri: Önerilen dozda yan etkiler çok nadir olarak görülür. Advers etkilerin insidans ve ciddiyeti dozaj ve tedavi süresi ile ilgili olup, klomifen tedavisi kesildikten sonra genellikle geri dönüşlüdür. Yaygın görülebilecek yan etkiler; vazomotor sıcak basmaları, abdominal rahatsızlık, anormal uterus kanaması, over büyümesi, memelerde hassasiyet, bulantı kusma uykusuzluk, baş ağrısı vb. semptomlar ile görme bozukluğudur.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi Adı / Soyadı / Telefonu:

Dr. Çağınay Günindi; Tel:0555 486 93 59

Dr Ülkü Bayar; Tel:0532 541 73 36

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih