



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL ÇİFTLERDE
İUİ SIKLUSLARINDE BAŞARIYI ETKİLEYEN
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

NİGAR AZİZOVA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. NERMİN AKDEMİR

2023-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİL ÇİFTLERDE
İUİ SIKLUSLARINDE BAŞARIYI ETKİLEYEN PROGNOSTİK
FAKTÖRLER**

NİGAR AZİZOVA

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. NERMİN AKDEMİR

2023-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Program türü :Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı :Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Sahibi :Nigar Azizova

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Açıklanamayan İnfertil Çiftlerde İÜİ Siklüslerinde Başarıyı Etkileyen Prognostik Faktörler

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Prof. Dr. Nermin Akdemir		
Üye		-	-
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabuledilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

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

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 08/08/2022 tarih ve 155175 sayılı onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../...

Nigar AZİZOVA

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince tecrübesiyle her daim yanımda olan, sadece hocam olarak değil, aynı zamanda bir anne şefkati gördüğüm, tez sürecimin her aşamasında bana destek olan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Nermin AKDEMİR'e, emeklerinin karşılığını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim, bilgi ve deneyimlerimi artırmamda yardımcı olan, mesleğimi bana her zaman sevdiren hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN, Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU, Prof. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI, Dr. Öğretim Üyesi Osman KÖSE, Doç. Dr. Hilal Uslu YUVACI'ya teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresinde bilgilerini benimle paylaşan birlikte yeni tecrübeler kazandığım uzman abi ve ablalarım, her zaman kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, klinik ebe, hemşire, sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Bu zorlu uzmanlık eğitim sürecine beraber girdiğim, hem başarı, hem mutluluk, hem de zor dönemlerimin ortağı, çok sevgili eşkidemlim Dr. Nuray YUSİFLİ'ye teşekkür ederim.

Eğitim-öğretim hayatım boyunca her daim yanımda olan beni destekleyen, varlıkları bile bana güç ve motivasyon katan annem Mahluga AZİZOVA'ya, babam Rahat AZİZOV'a ve abim Fuad AZİZOV'a teşekkür ederim.

Sadece uzmanlık eğitimim boyunca değil hayatta benimle birlikte tüm zorlukları paylaşan, tez sürecimde de yanımda olup sevgi ve anlayışını eksik etmeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Ali İMAMALİYEV'e teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Nigar AZİZOVA

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnfertilite	2
2.3. İnfertilite Nedenleri.....	3
2.5. Kadın İnfertilitesi	5
2.6. İnfertil Çiftlerin Değerlendirilmesi	5
2.6.1. Öykü ve fizik müayene	5
2.6.2. Tanısal testler.....	6
2.6.3. Over rezervinin değerlendirilmesi.....	7
2.6.4. Antral folikül sayısı.....	8
2.7. Endometriozis	9
2.8. Tubal İnfertilite	10
2.8.1. Uterin kavite ve follop tüplerinin değerlendirilmesi	10
2.9. Erkek İnfertilitesi	11
2.9.1. Erkek hastaların değerlendirilmesi	11
2.9.2. Standart semen analizi	12
2.10. Açıklanamayan İnfertilite.....	15
2.11. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisi	15
2.11.1. Klomifen sitrat tedavisi	16
2.11.2. Aromatoz inhibitörleri ile tedavi	16
2.11.3. Gonodotropinlerle tedavi.....	17
2.11.5. İntra uterin inseminasyon (İÜİ)	17

2.11.6. İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
6. KAYNAKLAR.....	43
7. EK	53
7.1. EK-1	53
ÖZGEÇMİŞ	54



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ACOG	: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji
AFC	: Antral folikül sayımı
AMH	: Anti müllerian hormon
CC	: Klomifen sitrat
COS	: Kontrollü overyan stimülasyon
E ₂	: Östrodiol
ET	: Embriyo transferi
FSH	: Folikül stimule edici hormon
G-OS	: Gonadotropin ile overyan stimülasyon
hCG	: Human koryonik gonadotropin
hMG	: Human menopozal gonodotropin
HSG	: Histerosalpingografi
HyCoSy	: Histerosalpingo kontrast sonografi
İCSİ	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
İÜİ	: İntra uterin inseminasyon
İVF	: İn vitro fertilizasyon
LH	: Luteinize edici hormon
OHSS	: Overyan hiperstimülasyon sendromu
OS	: Overyan stimülasyon
PCOS	: Polikistik over sendromu
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
SERM	: Seçici östrojen reseptör modülatörü
TPMSS	: Total progresif motil sperm sayısı
TSH	: Tiroid stimile edici hormon
TVUSG	: Transvajinal ultrason
USG	: Ultrasonografi
VKİ	:Vücut kitle indeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Endometriozis evrelemesi.....	9
Şekil 4.1. Hastaların infertilite tiplerinin gebelik oranlarına göre dağılımı	24
Şekil 4.2. Hastaların hCG öncesi E2 düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi	29
Şekil 4.3. Hastaların bazal FSH (IU/mL) düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi	30
Şekil 4.4. Hastaların kullandıkları total gonodotropin ilaç doz düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi	31
Şekil 4.5. Açıklanamayan infertil tanılı erkeklerin İÜİ zamanı sperm konsantrasyon düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi	33
Şekil 4.6. Açıklanamayan infertilite tanılı erkeklerin TPMSS düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi.	34
Şekil 4.7. Açıklanamayan infertilite tanılı erkeklerin sperm konsantrasyon düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi	34

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Kadın ve erkek infertilitesi risk faktörleri.....	2
Tablo 2.2. İnfertilitenin değerlendirilme zamanı.....	4
Tablo 2.3. Dünya Sağlık Örgütü'nün semen analizi normal referans değerleri.....	13
Tablo 2.4. Açıklanamayan infertilite tanılı olguların tedavi seçeneklerine göre gebelik oranları.....	19
Tablo 4.1. İÜİ tedavisi sonrası elde edilen gebelik oranları.....	22
Tablo 4.2. Açıklanamayan infertil kadınların demografik ve diğer bazı özelliklerinin İÜİ başarısına etkisi.....	23
Tablo 4.3. Hastaların önceki gebelik öyküleri ile İÜİ tedavi sonuçları arasındaki ilişki.....	25
Tablo 4.4. Açıklanamayan infertil erkeklerin demografik ve diğer özelliklerinin İÜİ başarısına etkisi.....	26
Tablo 4.5. Klinik özelliklerin erkek sigara içme durumlarına göre dağılımı.....	27
Tablo 4.6. Klinik özelliklerin kadın sigara içme durumlarına göre dağılımı.....	27
Tablo 4.7. Hastaların klinik özelliklerinin İÜİ başarısı ile ilişkisi.....	28
Tablo 4.8. Açıklanamayan infertil hastaların laboratuvar tetkik sonuçlarının gebelik oranına göre dağılımı.....	30
Tablo 4.9. Tedavide kullanılan ajanların ve total gonodotropin ilaç dozunun İÜİ başarısına etkisi.....	31
Tablo 4.10. Gonodotropinlerin İÜİ başarısına etkisi.....	32
Tablo 4.11. Erkek infertil hastaların İÜİ öncesi ve İÜİ zamanı spermiyogram sonuçlarının İÜİ başarısına etkisi.....	33
Tablo 4.12. Çalışma grubunda İÜİ başarısı (gebelik) üzerine etki eden faktörler	35

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Çalışma açıklanamayan infertil hastalarda intrauterin inseminasyon (İÜİ) başarısına etki eden prognostik faktörlerini ve hastaya uygun etkin tedavi seçeneklerini araştırmakla tedavi süresini azaltmak için yeni stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Nisan 2017 - Nisan 2022 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne başvuran 967 infertil çiftin dosyası tarandı. Açıklanamayan infertil tanılı 409 çiftten dahil edilme hariç tutulma kriterlerine uyan ve İÜİ uygulanan 238 olgu verileri retrospektif incelenerek çalışmaya dahil edildi. İÜİ sonrası gebelik oluşan ve oluşmayan hasta olarak iki grup oluşturuldu. Olguların demografik ve klinik verilerinin gebelik sonuçlarına etkisi istatistiksel olarak incelendi.

BULGULAR: Açıklanamayan infertil tanılı kadınlara uygulanan İÜİ tedavisi sonucunda 238 hastanın %32,8'i (n=78) β hCG pozitifliği tespit edildi, %67,2'sinde (n=160) tedaviye yanıt alınamadı. Çalışma sonucunda sekonder infertil hastalarda gebelik başarısı primer infertil hastalara göre yüksek bulundu [sırasıyla %42,3; %28,1 (p=0,029)]. İki grup arasında bazal FSH düzeyi açısından anlamlı bir fark bulundu. Bazal FSH düzeyi gebe kalan kadınlarda gebe kalmayanlara göre düşüktü [sırasıyla $5,36 \pm 1,66$ IU/mL; $6,08 \pm 1,81$ IU/mL p=0,003]. hCG öncesi E2 düzeylerinin gebe kalan kadınlarda gebe kalmayanlara göre yüksek olduğu görülmüştür [sırasıyla $340,47 \pm 197,06$ ng/L; $253,01 \pm 165,83$ ng/L (p<0,001)]. Ovulasyon stimülasyon ajanlarından total gonadotropin ilaç doz düzeylerinin gebe kalan kadınlarda gebe kalmayanlara göre yüksek olduğu bulundu [sırasıyla $695,02 \pm 353,56$ IU; $554,89 \pm 232$ IU (p=0,004)]. Gebe kalanların eşlerinin İÜİ zamanı sperm konsantrasyonu ($61,24 \pm 33,09$ m/ml) gebe kalmayanlara ($52,25 \pm 29,62$ m/ml) göre yüksek bulundu (p=0,036). Total Progresif Motil Sperm Sayısı (TPMSS) gebelik oluşan grupta oluşmayan gruba göre daha yüksek bulundu (p=0,009).

SONUÇ: Açıklanamayan infertil hastalarda gebelik oranları değerlendirildiğinde prognostik faktörlerden bazal FSH değerinin düşüklüğü, hCG öncesi serum E2 değerinin yüksekliği, İÜİ günü sperm konsantrasyonu ve TPMSS'in yüksekliği İÜİ başarısını olumlu yönden etkilediği görüldü. Ayrıca infertilite tipi sekonder olanların primer olanlara göre 2.079 kat fazla İÜİ başarısı gerçekleştiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan infertilite, intrauterin inseminasyon, ovulasyon stimülasyonu.

ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS AFFECTING SUCCESS IN IUI CYCLES IN UNEXPLAINED INFERTILITY COUPLES

INTRODUCTION AND AIM: This study was conducted to help develop new strategies to reduce the duration of treatment by investigating the prognostic factors affecting the success of intrauterine insemination (IUI) in unexplained infertile patients and effective treatment options suitable for the patient.

MATERIAL AND METHODS: Files of 967 infertile patients who applied to Sakarya Training and Research Hospital Reproductive Assisted Therapy Clinic between April 2017 and April 2022 were scanned. Of the 409 patients with unexplained infertility, 238 patients who met the exclusion criteria and underwent IUI were included in the study. The data of the cases were scanned retrospectively. Two groups were formed as patients with and without pregnancy after IUI. The effects of demographic and clinical data of the cases on pregnancy outcomes were analyzed statistically.

RESULTS: As a result of IUI treatment applied to women with unexplained infertility, β hCG positivity was detected in 32.8% (n=78) of 238 patients, and 67.2% (n=160) did not respond to treatment. As a result of the study, pregnancy success was found to be higher in secondary infertile patients compared to primary infertile patients [42.3%, respectively; 28.1% (p=0.029)]. There was a significant difference in basal FSH levels between women who became pregnant after treatment and women who did not. Basal FSH level was lower in pregnant women compared to non-pregnant women [5.36 ± 1.66 IU/mL, respectively; 6.08 ± 1.81 IU/mL p=0.003]. As a result of treatment, pre-hCG E2 levels were found to be higher in pregnant women compared to non-pregnant women [253.01 ± 165.83 ng/L, respectively; 340.47 ± 197.06 ng/L (p<0.001)]. It was found that dose levels of gonadotropin drug, one of the ovulation stimulating agents used in the treatment, were higher in pregnant women compared to non-pregnant women [695.02 ± 353.56 IU, respectively; 554.89 ± 232 IU (p=0.004)]. IUI time and sperm concentration of the spouses of the pregnant women (61.24 ± 33.09) were found to be higher than those who did not become pregnant (52.25 ± 29.62) (p=0.036). Total Progressive Motile Sperm Count (TPMSS) was found to be higher in the group with pregnancy than in the group without pregnancy (p=0.009).

CONCLUSION: When the pregnancy rates in unexplained infertile patients were evaluated, it was seen that low basal FSH value, high serum E2 value before hCG, sperm concentration on the day of IUI and high TPMSS were found to positively affect the success of IUI. In addition, it was observed that those with secondary infertility type had 2,079 times more IUI success than those with primary infertility type.

Keywords: Unexplained infertility, intrauterine insemination, ovulation stimulation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Açıklanamayan infertilite, kovansiyonel tetkiklerle sebebi tespit edilemeyen ve infertil çiftlerin %15'inde görülen bir durumdur. Açıklanamayan infertilite tanısı için sperm analizi, ovulatuar siklusların varlığı, normal uterin kavite ve en az bir tubanın açık olduğunun gösterilmesi gerekir. Her ne kadar açıklanamayan infertilitede altta yatan bir neden tespit edilemese de, bu her zaman bir nedenin olmadığı anlamına gelmez. İnceleme yetersiz yada inceleme için seçilen yöntemin yetersizliği bir neden ola bilir. Yapılan çalışmalar, açıklanamayan infertilite tanılı çiftlerin tahmini %60'lık kısmı tedavi gördükleri süre içerisinde 3 yıl sonrasında gebelik görülmektedir. Bulgular ne kadar umut verici olsa da, açıklanamayan infertilite tanılı bir hastaya biraz daha beklemesi ve denemeye devam etmesi gerektiğini söylemek giderek zor bir durum almaktadır ve üç yıl boyunca süren infertilite durumunda öngörülen doğurganlık oranı her geçen yıl %24 oranında düşüş göstermektedir (Verkauf,1983).

Bu çalışmadaki amaç, açıklanamayan infertil hastalarda İÜİ başarısına etki eden prognostik faktörlerini ve hastaya uygun etkin tedavi seçeneklerini araştırmakla bu süreyi azaltmak için yeni stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olmaktır. Bu nedenle sperm analizi, ovulasyon testleri, tubal patolojileri değerlendiren tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanamayan olgularda İÜİ başarısını aldığımız ve alamadığımız hastaların laboratuvar düzeyleri, özgeçmiş ve tedavi seçenekleri ile İÜİ başarı sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, korunmasız düzenli ilişkiye giren çiftlerin 35 yaş altı 12 ay sürede, 35 yaş üstü ise 6 ay sürede gebe kalamaması durumudur. İnfertilite primer ve sekonder olmakla iki gruba ayrılır. Daha önceden herhangi bir gebeliği saptanmayan çiftler primer, daha önceden en az bir gebelik sapatanan çiftler ise sekonder infertildirler.

2.2. İnfertilite Risk Faktörleri

Her iki cinsiyet için birkaç ortak risk faktörü, farklı etkilerle her iki cinsiyette de doğurganlığı etkileyebilir. Doğurganlığın erkeklerde ve kadınlarda yaşla birlikte azaldığı iyi bilinir, ancak düşüş kadınlarda çok daha hızlıdır.

Kadın yaşı değiştirilebilir bir risk faktörü değildir, bu hem yumurtalık (yumurtalık rezervi) içinde bulunan oosit sayısının ilerleyici tükenmesi hem de kromozomal ve yapısallarının ilerleyici bozulması ile bağlantılıdır. Kadın ve erkek infertilitesi için risk faktörleri tablo 2.1’de özetlenmiştir (Vander ve ark., 2018).

Tablo 2.1. Kadın ve erkek infertilitesi risk faktörleri

Her iki cinsiyet için risk faktörleri:
• Ailede kısırlık öyküsü • Tekrarlayan düşüklükler • Obezite • Anabolik steroid kullanımı • Çevresel ve mesleki faktörler • Sistemik veya endokrin hastalıklar • İyatrojenik faktörler • Önceki partnerlerle infertilite • Kistik fibrozis enfeksiyonu

Tablo 2.1. Kadın ve erkek infertilitesi risk faktörleri (devamı).

Kadın için risk faktörleri:
• Yaş > 35 yaş • Azalmış yumurtalık rezervi • (AMH veya AFC sayısı) • Ovulasyon bozuklukları • Menstrüal bozukluklar • Endometriozis • PİD (bulaşıcı hastalıklara bağlı)
Erkek için risk faktörleri:
• Kriptorşidizm • Testis hipotrofisi • Testis kanseri • Bilinen genetik faktörler • Varikosel • Testis travması • Testis torsiyonu • Ergenlik bozuklukları • Testiküler mikrolitiazis • Sağlıksız beslenme ve obezite • Sigara

2.3. İnfertilite Nedenleri

İnfertil çiftlerin yaklaşık %85'inin tanımlanabilir bir nedeni vardır. Bunlardan kadın faktörü %55 oranda ovulatuvar disfonksiyon (%25), tubal hasar (%20), uterin ve peritoneal bozukluklar (%10) yer alır.

Erkek faktörü ise %30 oranı (genital sistem tıkanıklıkları, testiküler yetmezlik, varikosel, genetik hastalıklar ve ejakülasyon bozuklukları) kapsar. İnfertilite nedenlerinin %15'i açıklanamayan infertiline grubunu oluşturur.

2.4. İnfertil Çiftler Ne Zaman Değerlendirilmeli?

İnfertilite değerlendirilmesine 12 ay korunmasız ve düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edilmediği durumlarda başlanmalıdır. Ancak herhangi bir medikal ve infertilite öyküsü varsa ve fizik müayene bulgularında her hangi bir patoloji varsa ve ya kadın yaşı 35'den büyük ise değerlendirmeye daha erken dönemde başlanabilir.

Ayrıca oligomenore ve ya amenore, her hangi anatomik veya peritoneal hastalık tanısı veya şüphesi, ileri evre endometriozis tanısı ve spermiyogram değerlerinde patoloji saptanan eş durumlarından en az biri varsa acil değerlendirme gerekmektedir.

İnfertil değerlendirme endikasyonları ve değerlendirmeye başlama zamanı detaylı bir şekilde tablo 2.2'de özetlenmiştir (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee, 2019).

Tablo 2.2. İnfertilitenin değerlendirme zamanı (ACOG, 2019).

1. En az 12 ay süre ile korunmasız ilişki sonrası değerlendirme:
35 yaş altında herhangi bir risk faktörü bulunmayan kadınlar
2. En az 6 ay sürede korunmasız ilişki sonrası değerlendirme:
35 ila 40 yaş arasında herhangi bir risk faktörü olmayan kadınlar
3. Başvuru anında değerlendirme gereken durumlar:
40 yaşın üzerindeki kadınlar - Oligomenore veya amenoresi olan kadınlar - Kemoterapi veya radyasyon öyküsü veya ileri evre endometriyozisi olan kadınlar - Uterin faktör ya da tubal faktör saptanan kadınlar - Erkekde bilinen ya da şüphe edilen infertiliteye neden olan patolojiler

2.5. Kadın İnfertilitesi

Genelde 20 haftalıkken bir dişi fetüste oosit sayısı 6-7 milyon teşkil eder. Doğum zamanında bu sayı yaklaşık 1-2 milyona düşerken puberteye gelindiğinde ise oosit sayısı 400.000, 37 yaşına geldiğinde sayı 25.000 civarındadır (Block, 1952). Her menstruel siklusta 5-15 follikül gelişmeye başlar ki, genelde 1'i dominant foliküle dönüşerek ovüle olur. Puberteden menapoza kadar sürede 400-500 follikül ovule olabiliyor (Kuyucu ve Tap, 2009). Fertil aktivite 20-30 yaşlarında en yüksek seviyelerde iken 32 yaşından sonra azalmaya doğru gider, 37 yaşından sonra hızlı bir düşüş dönemine girer (ACOG, 2014). Menopoz ise folikül sayı 1000'in altına indiği zamanda gerçekleşir. Bu sebeple detaylı anamnez sonrasında fizik muayene ve gerekli tetkik testleri yapılmalıdır.

2.6. İnfertil Çiftlerin Değerlendirilmesi

2.6.1. Öykü ve fizik müayene

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde öykü ve fizik müayene infertilite nedenini ortaya çıkarmada yardımcı olabilir. Öykü alınırken infertilite süresi, menstrüel siklus değerlendirilmeli, obstetrik ve jinekolojik öykü dikkate alınmalı, daha önce tedavi almışsa tedavi ve tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmeli, yaşı, mesleği ve fiziksel aktivite sorgulanmalı, aile öyküsü dikkate alınmalı, kilo, VKİ, sigara ve alkol kullanımı gibi yaşam şekli ile ilgili öykü detaylandırılmalı, koit sıklığı ve cinsel disfonksiyon sorgulanmalıdır. Özellikle beden kitle indeksinin yüksekliği düşük fertilityle ve obezitenin insülin direnci ile bağlantısı bilinmektedir.

Tiroid fonksiyon bozuklukları, hirsutizm, akne, galaktore, erkek tipi saç dökülmesi, sesin kalınlaşması gibi androjen yüksekliğinden haber eden bulgular hipertiroidizm veya hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, adrenal bozukluklar veya polikistik over sendromu gibi endokrinopati olduğunu gösterir.

Manuel muayene sırasında douglas poşunda ele gelen kitle veya sertlik varlığı endometriozis veya kronik pelvik enflamatuvar hastalık işaretçisi olabilir. Uterus ölçümlerinin fazla olması ve sınırlarının düzensizliği, manuel muayenede uterus

hareketlerinin kısıtlanması uterus anomalisi, endometriozis, adenomyozis ya da pelvik yapışıklık şüphesi doğurur.

35 yaş altı kadınlarda 12 ay korunmasız ilişki sonrası infertilite nedenlerinin araştırılmasını öneriliyor. 35 yaş üzeri kadınların yaş ile bağlantılı olarak doğurganlığın ve yardımcı üreme tekniklerinin başarılı sonuçlarının azalması nedeniyle 6 ay korunmasız ilişki sonrası erken dönem araştırılması, 40 yaş sonrası kadınların hemen araştırılması öneriliyor (ACOG, 2014). Bununla birlikte oligomenore ya da amenore, herhangi uterus, tübal veya peritoneal hastalık tanısı veya şüphesi, evre 3 - 4 endometriozis ve düşük sperm sayısı olan eş durumlarından en az biri varsa acil değerlendirme endikasyonudur (Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781, 2019).

Ayrıca infertil kadınlar kızılamıkçık, diyabet, polikistik over sendromu (PCOS) açısından da değerlendirilmelidir. Düzenli folik asit kullanımı tavsiye edilmelidir. İnfertil çiftler HIV, hepatit B ve C için de değerlendirilmelidir.

2.6.2. Tanısal testler

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde kullanılan tanısal testler içerisinde erkek faktörünü belirlemek için semen analizi, over fonksiyonunun normal olup olmamasını tespit etmek için adet düzeninin belirlenmesi, tübal faktörleri dışlamak ve intrauterin kaviteyi incelemek için histerosalpingografi (HSG) gibi testler var. Bunlardan başka over rezervini belirlemek için siklusun ikinci veya üçüncü gününde bakılan östrodiol, FSH, AMH ölçümü veya antral folikül sayımı da kullanılabilir. Kadınlarda ovulasyonu belirlemek için, beklenen adet döneminden bir hafta önce alınması gereken midluteal faz serum progesteron seviyesi vardır ki, bu genel olarak 28 günlük sabit bir siklus için 21. güne denk gelir. Eğer kandaki progesteron değeri 3 ng/mL üstünde ise ovulasyon olmuş demektir, aksine progesteron değeri 3 ng/mL altında olduğunda ise hastanın anovulasyon nedenleri açısından incelenmesi gereklidir. Bu sebeple ilk basamakta serum prolaktin, TSH, FSH düzeyleri bakılmalı ve PCOS yönünden değerlendirilme gerekmektedir. Ovulasyonu değerlendirmek için endometrial biyopsi ve histolojik inceleme kullanılır. Ancak sonuçlar doğurganlıkla doğrudan ilişkili değildir. Bu nedenle kullanımı sınırlıdır. Ultrasonografi (USG) ovulasyonu doğrulamada rol alır, ancak zaman alıcı ve

maliyetlidir. Seri USG ölçümlerinde folliküler büyüme, corpus luteumun görüntüsü, endometrial değişiklikler ovulasyonun indirekt göstergesidir.

2.6.3. Over rezervinin değerlendirilmesi

Azalmış over rezervi, oosit kalitesinin azalması, oosit miktarının veya üreme potansiyelinin azalması anlamına gelir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015). Azalmış over rezervinin belirlenmesi, tanısal bir değerlendirme sunduğu için başlıca infertilite değerlendirmesinde önemli rol oynamaya başlamıştır. Bu nedenle azalmış over rezervini belirlemede farklı rehberler yayınlamış olsa da rezervi belirlemek için ideal standar bir test yoktur. Bir sıra tarama testleri kullanılsa da yüksek güvenilirlikli bir test yoktur. Bu nedenle bir hastada birden fazla testin uygulanması hala en güvenilir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Serum FSH ve E2 seviyeleri, infertiliteyi öngörmeye yardımcı olabilir. FSH, E2 tarafından negatif feedback olarak düzenlenir. Bu hormonal belirteçler beraber değerlendirilmelidir. Erken foliküler faz FSH over rezervinin indirekt göstergesidir ve siklus içerisinde değişkenlik gösterir. Üst FSH değeri 8,9-25 IU/L arasında değişmektedir.

Mensin 3. günü (erken foliküler fazda) yüksek serum FSH düzeyi, İVF tedavisinde başarıyı kötü etkiler. Aynı zamanda serum FSH her siklusta farklı değerde olabileceği için tek ölçüm yeterli değildir. Yapılan bir çalışmada, yüksek erken foliküler faz FSH seviyesi (>20 mIU/mL) ve bir sonraki siklularda normal düzeylerde olan FSH seviyelerine sahip hastaların %6'sında tedavi gebelikle sonuçlanırken iki ve daha fazla siklusta yüksek FSH seviyelerindeki hiçbir hastada gebelik oluşmadığı görülmüştür (Chuang ve ark., 2003). 21 çalışmayı içinde barındıran bir meta-analizde de gebeliği veya düşük ovaryen rezervi öngörmeye bir tarama testi olarak FSH'ın yalnızca çok yüksek konsantrasyonlarda (üst sınır normalden iki ya da daha fazla katı) klinik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır (Bancsi ve ark., 2003).

Erken foliküler fazdaki yüksek görülen östradiol değerleri de tedavi sonrasında

gebelik sonuçları azalması ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada serum östradiol değerinin 75 pg/mL'den yüksek olan kadınlarda gebelik saptanmamıştır (Licciardi ve ark., 1995). FSH seviyeleri gibi E2 seviyeleri de aynı serumdan yapılan farklı testlerde değişik sonuçlar verebilir. Bazal E2 değeri zayıf over cevabını öngörmede düşük prediktif değere sahip olduğundan over rezervini değerlendirmede tek başına yeterli olmayıp FSH ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

Antimüllerian hormon (AMH) preantral (8 mm'den küçük) ve erken antral foliküllerden salınır ve over fonksiyonlarının belirlenmesinde tanılal ve biyokimyasal bir markerdir (Dewailly ve ark., 2014). Kadınlarda yaş arttıkça primordial folikül havuzu azalır, sonuç olarak AMH seviyelerinde de giderek azalma görülür (Seifer ve ark., 2011). Kadınlarda 21 yaştan itibaren ortalama yıllık AMH'da düşüş %5,6 olarak hesaplanmıştır (Bentzen ve ark., 2013) ve artık menopoz döneminde AMH değerine saptanamaz (de Vet ve ark., 2002). AMH salgılayan preantral foliküllerin büyümesi devamlı (siklik değil) olduğundan AMH menstrüal döngünün tüm zamanlarında değerlendirilebilir. AMH değerinin 0,5 ng/mL'nin altında olması düşük over rezervinin habercisidir. AMH 1-3,5 ng/mL değerleri arasındaysa normal sınırlar kabul edilir ve stimülasyona iyi cevap alınacağını düşündürür. Ancak bunun aksine AMH'ın 3,5 ng/mL üzerindeki değerlerinde ise şiddetli bir yanıt ile overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişme riski gözlenmektedir (Toner ve ark., 2013). 2017 yılında sonuçlanan ve 60 açıklanamayan infertil kadının dahil edildiği bir retrospektif çalışmada (kadınların ortalama yaşı 30,56±4,77; ortalama infertilite süresi 4,17±3,31 yıl; ortalama AMH değerleri 3,25±2,82) AMH değerlerinin açıklanamayan infertil hasta gruplarındaki gebelik oranları ile anlamlı bir ilişki olmadığını saptandı (Babayeva, 2017).

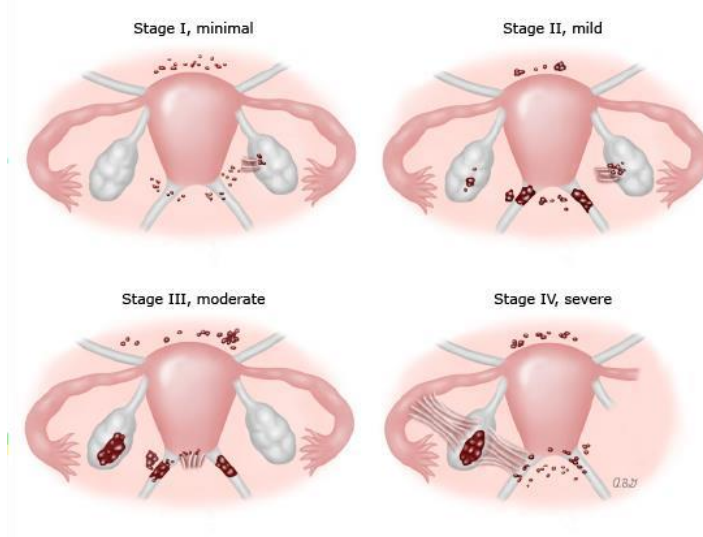
2.6.4. Antral folikül sayısı

Antral folikül sayısı 2-10 mm arasındaki tüm foliküllerin toplamı olarak tanımlanmıştır ve yumurtalık rezervinin doğrudan bir göstergesidir. Ölçüm erken foliküler fazda yapılmalıdır. PCOS Rotterdam kriterinden biri, over başına 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla antral folikül bulunmasıdır. NICE (National Institute for Health and Care Excellence)'a göre, 16'dan büyük antral folikül sayı,

yumurtalık stimülasyonuna yüksek bir yanıtın göstergesi, 4'ten düşük antral folikül sayısı, düşük bir yanıtın öngörüsüdür.

2.7. Endometriozis

Endometriozis, endometriyal dokunun uterus boşluğu dışında bulunmasıdır ve infertilitesi olan kadınların %25 ila %40'ını etkiler (Ozkan ve ark., 2008). Anatomik distorsiyon, örneğin fallop tüplerini obstrakte eden adezyonların varlığı veya yumurtalık kitleleri (örn, endometriomalar) tubal açıklığı, oosit kalitesini ve tubal fimbria ile oositlerin alınmasını bozabilir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012). Genel kadın popülasyonunun %6-10'unun endometriozisten muzdarip olduğunu tahmin edilmektedir. İnfertil kadınlarda prevalansın %25 ila %30 arasında olduğu tahmin edilirken, evresinden bağımsız olarak endometriozisli hastaların %30-50'i infertildir. Hughes ve arkadaşları endometriozisi olan hastalarda aylık doğurganlık hızının %2 ile %10 arasında olduğunu ve bu oranın genel popülasyonun %15 ile %20 arasında olduğunu bildirmiştir (Hughes ve ark., 1993). Endometriozis şekil 2.1'de gösterildiği gibi milimetrik implantlardan, derin implantlara, ciddi anatomik bozukluklara yol açabilecek kadar farklı evrelerde izlenebilir.



Şekil 2.1. Endometriozis evrelemesi (UpToDate.com Erişim tarihi: 18/06/2023)

2.8. Tubal İnfertilite

Fallop tüplerinin obstruksiyonu veya pelvik adezyonlar nedeniyle tüplerin oosit toplayamaması olarak tanımlanan tubal infertilite, infertilite nedenlerinin %11 ila %67'ini oluşturur (Audu ve ark., 2009). Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (tubal hastalığın en yaygın nedeni), servikal displazi, batin cerrahi veya önceden geçirilmiş intraabdominal enfeksiyon (örn., rüptüre apendiks) öyküsü olan kadınlarda tubal infertiliteden şüphelenilmelidir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015). Fallop tüplerinin değerlendirilmesinde HSG'nin sensitive oranı %65, spesifite oranı %83'tür. Tubal infertilite için birinci basamak tanı aracıdır (Broeze ve ark., 2011). HSG proksimal oklüzyonları saptamada distal oklüzyonları saptamaya göre daha spesifiktir (%60) ve laparoskopik bulgularla yüksek korelasyona sahiptir (%90). Yakın tarihli bir sistematik inceleme ve 6 RKÇ'nin meta-analizleri, yağda çözünen kontrast madde kullanımının, HSG'den sonra önemli ölçüde daha yüksek gebelik oranları (12 haftalık gebelikten sonra ultrasonografik muayenede pozitif fetal kalp atışı olarak tanımlanır) ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (Fang ve ark., 2018).

Fallop tüpleri değerlendirmek için diğer bir seçenek ise histerosalpingokontrast sonografidir (HyCoSy). Bu iki yöntem genelde iyi tolere edilirler ve ucuzdurlar. Aynı zamanda %80 oranında tubal açıklık sergilenmektedir. Bu iki teknik arasında seçim ise kullanılabilirlik, operatör deneyimi ve hastanın kontrast madde/iyot toleransı bakılarak karar verilir (Deichert ve ark., 1989).

2.8.1. Uterin kavite ve follop tüplerinin değerlendirilmesi

Uterin anormallikler (endometrial polip dahil), adezyonlar, uterin septum, leiomyomlar, intrauterin sineşiler ve konjenital uterin malformasyonlar gebe kalma durumunu ve yardımcı üreme tekniklerinin başarı oranlarını olumsuz yönde etkiler.

İntrauterin kaviteyi değerlendirmek için birinci basamak, ucuz, uygulaması kolay olan ve hastalar tarafından tolere edilenbilen yöntem transvajinal ultrosonografidir. İntauterin lezyonları tespit etmedeki etkinliği %56 ile %89

arasındadır.

Uterin kavitenin değerlendirilmesinde diğer kullanılan ve ultrasona göre invazif yöntemler salin infüzyon sonohisterografi, histeroskopi ve histerosalpingografidir. HSG aynı zamanda follap tüplerinin geçirgenliğinin değerlendirilmesinde ilk basamakta kullanılan tanısal yöntem olmakla yanaşı hem de tedavide kullanılabilir (Luttjeboer ve ark., 2007). Tanının kesinleşmediği durumlarda daha invazif yöntemler kullanılabilir. Bunlar arasında yer alan yöntemlerden biri laparoskopik kromopertubasyondur.

309 kadını içeren 2 RKÇ'ye dayanan bir 2018 Cochrane incelemesinde, uterin fibroidler, endometrial polipler, intrauterin adezyonlar ve uterin septum dahil şüpheli uterin kavite anormallikleri için operatif histeroskopi ile kontrolü karşılaştırdı. Endometrial poliplerin çıkarılmasının gebelik oranlarını artırabileceği, ancak diğer yapısal uterin anormallikler üzerinde cerrahinin etkinliğini ölçmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı (Bosteels ve ark., 2018).

2.9. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesi çeşitli nedenler sonucunda ortaya çıkar ve infertil çiftlerin %20'sinde tek neden erkekteki anormalliklerin olduğu, %20-40'ında ise erkek infertilitesi önemli bir etken olarak bilinmektedir (Thonneau ve ark., 1991).

2.9.1. Erkek hastaların değerlendirilmesi

Erkek hastaların değerlendirilmesi hikaye ve anamnezle başlar, fizik müayene, semen analizi, endokrin ve genetik testlerle bütünleşir. Hasta sistematik olarak sorgulanmalıdır (Örn: Akciğer hastalığı ve üst solunum yolu genetik durumlara işaret edebilir. Kartagener send., Kistik Fibrozis ve b.). Sorgulanması gereken parametreler içerisine özellikle pubertal gelişim, kronik hastalıklar, kabakulak orşiti, seksüel bulaşıcı hastalıklar, testis yada skrotal operasyonlar, ilaç kullanımı, koitus sıklığı dahildir. Fizik mayene sırasında infertiliteyle alakalı olabileceği için androjen eksikliğine dikkat etmeli ve klinik bulguları gözardı edilmemelidir. Bu klinik bulgular başlangıç yaşıyla bağlıdır. Erken gebelikte başlayan androjen

eksikliğinde ambigus genitalya, ilerleyen gebelik haftalarında başlarsa mikropenis, çocukluk çağlarında pubertede gecikme, erişkin yaşlarda başlarsa cinsel fonksiyonlarda azalma, infertilite, sonuç olarak sekonder seks parametrelerinde kayıpla sonuçlanır.

2.9.2. Standart semen analizi

Standart semen analizi infertilite değerlendirilmesinde önemli parametrelerden olup bu analize sperm volümü ve Ph değeri, sperm konsantrasyonu, hareketlilik derecesi ve morfolojisinin değerlendirilmesi içerir. Semen numunesi 2 ila 5 günlük bir cinsel perhizden sonra toplanır ve bu semen analizinin parametrelerinin %10'u anormal olarak sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle en az bir ay sonra tekrarlanmalıdır. Bakteriyolojik semen analizi genellikle aynı zamanda yapılır. Yardımcı üreme tekniklerini bozabilecek bir enfeksiyonu engellemek için C.trachomatis taraması yapılmalı ve tanımlanmalıdır. Enfeksiyon varlığında tedavi edilmelidir.

Bakteriyel semen enfeksiyonlarının yanı sıra erkek partnerde HPV varlığı artık hem doğal hem de yardımcı üreme sonucu için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Depuydt ve ark., 2019; Garolla ve ark., 2016). Hatta sperimde enfeksiyon mevcut olduğunda, devam eden gebelik oranı ve canlı doğum oranı üzerinde olumsuz bir etki olduğu gibi, düşük oranlarında da bir artış görülmektedir (Siristatidis ve ark., 2018).

Dünya Sağlık Örgütünün 1993'ten itibaren yaptığı değerlendirmede infertil deneklerin %15-20'sinin semen enfeksiyonundan etkilendiğini bildirilmiştir. Semen parametreleri dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Düşük semen hacmi bir toplama sorununun yanında androjen eksikliği, ejakülasyon kanallarında tıkanıklık veya kısmi retrograde boşalma nedeniyle olabilir.

Semenin oluşturulduğu aksesuar bez salgıları ve seminal vesikül salgısı alkali, prostat salgısı asidiktir. Semen pH'ı bu salgılar tarafından belirlenir. Düşük hacimli ve azospermi içeren bir numunede pH'ı 7 den düşük bir semen numunesi

ejakülasyon kanalı tıkanıklığını veya konjenital bilateral vas deferens agenezisini düşündürür. Herhangi bir obstrüksiyon yokluğunda ise testisin sperm üretim kapasitesini yansıtabilir. Yüksek semen hacmi inflamasyon durumunu yansıtabilir.

2021 Dünya Sağlık Örgütü spermiyogram kriterleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir (Kliesch., 2021).

Tablo 2.3. Dünya Sağlık Örgütü'nün semen analizi normal referans değerleri.

Parametre	Normal değerler
pH	7,2-7,8
Hacim	1,4cc
Toplam sayım	39 milyon
Konsantrasyon	16 milyon sperm/mL
Morfoloji	%4
Beyaz küre sayısı	1 milyon/mL
Haraketlilik	%42

Oligoazospermi toplam sperm sayısının 5 milyon/mL altında olması olarak genel kabul görmüştür. Azospermi sperm hücresinin yokluğu olarak tanımlanır. Azospermi etyolojisine göre obstrüktif azospermi veya obstrüktif olmayan azospermi olarak sınırlandırılır. Astenospermi sperm hareketliliğinin normal değerlerden düşük olması durumudur. Semen analizi düşük bir sayıyı veya konsantrasyonu gösyeriyorsa daha ileri hormon testleri istenmelidir. Tüm oligoazospermi olgularında serum FSH ve total testesteron ölçümleri yapılmalıdır. Bu sonuçlar bize mevcut durumun hipofiz-hipotalamik aks disfonksiyonu, testiküler disfonksiyon ve üriner sistem obstrüksiyonu açısından değerlendirmesinde yardımcı olur.

Spesifik bir patoloji ve klinik bulgular düşünülüyorsa LH, prolaktin, TSH istenmelidir. Düşük FSH, LH ve testesteron düzeyleri hipogonadotropik hipogonadizm belirtisi olabilir. Bu durum nadir de olsa erkek infertilitesinin sebebi olabilir. Testiküler yetmezlik esas olarak spermatogenezi bozarken endokrinolojik bir bozukluğa sebep olmaz. FSH ve LH seviyeleri normal sınırlarda olabilir. Komplet testiküler yetmezlik durumunda FSH ve LH yükselirken ve testosteron

normal veya düşüktür.

Sperm kromatin kalitesi veya bütünlüğü spermatogenez ve taşınması esnasında değişebilir. Sperm DNA'sında hasar meydana getiren durumlar ısıya maruz kalma, gonodotoksik ajan maruziyeti, radyasyon ve varikoseldir. DNA hasarı olan erkeklerde genellikle düşük semen parametrelerine sahiptirler. Fakat normal parametrelere de sahip olabilirler. Düşük DNA fragmentasyonu invivo ve invitro gebelik oluşumuyla önemli ölçüde ilişkilidir. Sperm DNA bütünlüğünün hasar görmesi fertilizasyon oranının düşmesine ve tekrarlayan düşük riskine neden olabilir. Fakat bu testin İVF dahil yardımcı üreme tekniklerinin sonuçlarının tahmin edilmesinde rutin olarak kullanımı önerilmemektedir.

Total sperm sayısı dedikte basit bir dilde sperm hacmi ile sperm konsantrasyonunun çarpımı demektir, oligospermik erkeklerde eğer sperm hacmi fazla ise normal değerde olabilir. Bir çok yapılan çalışmada geçmiş yıllara göre, ortalama sperm sayısında azalma görüldüğü öne sürülmüştür (Carlsen ve ark., 1992, Auger ve ark., 1995).

Semende total motil sperm sayısının 10 milyondan az olduğu olgularda gebelik başarısının düşük olduğu bildirilmiştir. İnseminasyon için ise motil sperm sayısının alt limiti bir çok çalışmada 3 milyon ile 10 milyon arasında değişmektedir. Kesin değerler olmasa da total motil sperm sayısı 2 milyondan az olan olgularda gebelik şansı neredeyse imkansızdır (Dickey ve ark., 1999).

Total progresif motil sperm sayısı İÜİ başarısını belirleyen önemli bir parametrelerden biridir. TPMSS 10 milyonun altında olduğunda gebelik oranını anlamlı derecede düşürmektedir (Ok ve ark., 2013). Diğer bir retrospektif kohort çalışmasında açıklanamayan inferti tanılı çiftlerde TPMSS'in İÜİ başarısında çok az anlamlı olduğu belirtilmiştir (Lin ve ark., 2021). Yapılan retrospektif başka bir çalışmada TPMSS'in 5 milyonun altında olması daha düşük İÜİ başarısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Gubert ve ark., 2019).

2.10. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertil hastaların yaklaşık %10-20'si açıklanamayan infertilite grubuna dahildir. Çiftlerin infertilite ile ilgili değerlendirmesinden sonra herhangi bir sebep yoksa açıklanamayan infertilite tanısı konulur. Standart infertilite değerlendirilmesi yapılan infertil çiftlerin tümünün %10-20'si açıklanamayan infertil grubunu kapsadığı tahmin edilmiştir. Standart infertilite değerlendirmesi dedikte, buraya over rezervinin ve ovulasyonun normal olması, normal sınırlarda spermiogramın olması ve çekilen histerosalpingografide patoloji olmaması dahildir (Köroğlu ve ark., 2016). Açıklanamayan infertil çiftler için daha detaylı ve ileri çalışmalar gerekiyorki, bu konuda en çok çalışma erkek partnerin değerlendirilmesidir. Çünkü erkek infertilitesine etki eden faktörler incelendiğinde %40 oranında açıklanamayan infertilite nedeni olduğu ve erkek infertilitesinin başlıca nedenleri arasında yer aldığı görülmektedir. Bu sebeple en yaygın çalışılan patolojilerden biri sperm deoksiribonükleik asit fragmentasyonudur (SDF). Kaliteli sperm gebeliğin oluşumu ve devamlılığı için mühim önem taşımaktadır (Bayram ve ark., 2020). Aynı zamanda açıklanamayan infertil çiftlerin tedavi protokolleri de halen tartışılmaktadır. Açıklanamayan infertil çiftler için tedavi yöntemleri olarak yardımcı üreme tekniklerinden gamete intrafallopian transfer (GIFT) ve in vitro fertilizasyon vardır. Bunlar oosit sayısını artırmak, sperm ve sperm kalitesini artırmak ve aynı zamanda spermin kat ettiği yolu kısaltmak gibi amaçlarla uygulanmaktadır (Koyuncu ve ark., 1995).

2.11. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisi

Açıklanamayan infertilitede tedavi yaklaşımı bu olgularda neden tam ortaya konulamadığı için tamamen ampiriktir. Tedaviler; ekspektan yaklaşım, oral veya enjekte edilebilir ilaçlarla ovülasyon indüksiyonu, normal siklusta İÜİ veya ovülasyon indüksiyonu ile beraber İÜİ, İVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (İCSİ) olup, kanıta dayalı tedavi seçenekleridir. Açıklanamayan infertilite çiftlerde ovülasyon indüksiyonu ve İÜİ ilkin basamak tedavi seçeneği olup, ovulasyon indüksiyonu için başlıca klomifen sitrat (CC), gonadotropinler ve aromataz inhibitörleri (letrozol) kullanılır.

2.11.1. Klomifen sitrat tedavisi

Klomifen sitrat Selektif Estrojen Reseptör Modölatörleri (SERM) grubunda tanımlanan infertil hastalarda tedavide kullanılan birinci basamak ilaçtır (Kousta ve ark., 1997).

Farklı dokularda hem östrojenik hem de antiöstrojenik olarak etki edebilse de net etkisi antiöstrojeniktir. Karaciğerde metabolize olur ve feçes ile atılır. İlacın %85'lik kısmı bir hafta içinde dolaşımdan temizlenir (Schipper ve ark., 1998).

Klomifen sitratın etki mekanizmi, dokulardaki östrojen reseptörlerine bağlanarak reseptör blokajı ve östrojenin etkisini durdurmaktır. Bu nedenle daha düşük östrojen seviyesi algılanıp negatif feedback etkisi azalır, GnRH ın salınımını aktive ederek hipofizden gonodotropinlerin salınımını artırır. Sonuç olarak, folikül gelişimi ve ovulasyon gerçekleşir. Klomifen sitratla tedavi sonucunda dolaşımdaki FSH ve LH değerleri ve aynı zamanda östrojen düzeyleri yükselir, LH pikini sağlayarak ovulyasyonu tetikler.

İleri yaş, yüksek vücut kitle indeksi, hiperandrojenemik ovulatuar disfonksiyonu olan infertil hastalarda klomifen sitratla tedavi başarısı düşük olsa da uygun hasta seçiminde yaklaşık %70-80'lerde ovulyasyon elde edilmektedir (Mitwally ve Casper, 2004).

CC tedavisi menstrüel siklusun 3-5. günleri arasında başlanabilir. İlk siklusta tedaviye 50 mg/gün olarak başlanır, oral alınır ve tedavi süresi 5 gün olarak belirlenmiştir. Ovulasyon olmaması halinde takip eden siklularda ilacın dozu gerekirse 50mg/gün arttırılır.

2.11.2. Aromatoz inhibitörleri ile tedavi

Aromataz enzimi polipeptit yapıda olup kadınlarda menopoö öncesi overden salgılanır. Menopoö sonrasında yağ dokudan salınmaya devam eder. Aromataz inhibitörleri uzun yıllardır meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda endometriozis ve endometrium kanserinde de kullanımı mevcuttur. Aromataz inhibitörleri açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda, klomifene

dirençli hastalarda, yardımcı üreme tekniklerinde ise destek tedavi amaçlı kullanılabilir.

Üçüncü jenerasyon aromatoz inhibitörlerinden olan letrozol infertilite tedasında sık kullanılan ilaçlardandır. Letrozol ovulasyon indüksiyonunu östrojeni kanda azaltarak sağlanmaktadır. Östrojenin azalması ile negatif feedback etkisi azalıyor ve sonuç olarak GnRH seviyesi artar. Santral sinir sistemindeki östrojenin negatif feedback etkisi de azaltılarak aktivin yapımında artış, buna bağlı FSH salınımında artar. Granüloza hücrelerindeki FSH sensitivitesi artar.

Menstrüel siklusun 3. ve 7. günleri arasında 2,5 mg/gün kullanılabilir. Klomifen sitrata rezistan hastalarda yapılan çalışmalarda ovulasyon oranı %54-75, ovulasyon sağlanan hastalar da ise %10-25’inde gebelik başarısı elde edilmiştir (Elnashar ve ark., 2006; Mitwally ve ark., 2003, 2019).

2.11.3. Gonodotropinlerle tedavi

Klomifen sitrat ile tedavi sonrasında başarı elde edilmezse ikinci basamak tedavi olarak gonodotropinler ovulasyon indüksiyonunda kullanılır. Hatta hasta ile riskler ve maliyet paylaşılıp birinci basamak tedavide de kullanılabilir (Cantineau ve ark., 2003). Ovulasyon indüksiyonu amacıyla postmenopozal kadınların idrarı kökenli human menapozal gonadotropin (hMG) ve rekombinant olarak üretilen Folikül Stimulan Hormonlar (follitropin alfa ve follitropin beta) olmak üzere günümüzde iki formu kullanılmaktadır (The ESHRE Capri Workshop Group. Human reproduction, Oxford, England. 2000). Bu ajanlar yüksek maliyete sahip olmaları yanı sıra oldukça etkilidirler. İÜİ ile birlikte kombine uygulama zamanı her siklüste %9-16 oranda gebelik başarısı elde edilebilir. Aynı zamanda gonodotropinle tedavide %14-39 oranında çoğul gebelik ve overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) risklerinin görülmesi mevcuttur (Guzick ve ark., 1998; Veltman-Verhulst ve ark., 2016). Bu nedenle transvajinal ultrason yardımı ile folikül takibi mutlak önerilmektedir (Sher ve ark., 1991).

2.11.5. İntra uterin inseminasyon (İÜİ)

İÜİ spermin alerjenik prosesleri tetikleyen prostoglandinlerden ve

proteinlerden temizlenip arındırılarak, konsantre çok sayıda spermin katater aracılığı ile uterin kavite içine enjeksiyonudur. Açıklanamayan infertilite tanıılı çiftlerde sadece İÜİ tedavisi ile her siklus başına gebelik oranı tahmini %5'dir ve bu oran expektant yönetimden daha yüksektir (Guzick ve ark., 1999). Gebelik başarısını arttırmak için İÜİ spontan ovulasyon veya indüklenmiş ovulasyon zamanı ile benzer zamanda yapılmalıdır. Normalde sperm fertilizasyon yeteneğini koruyarak kadın genital sisteminde 72 saat kalır. Oosit için ise bu süre 12-24 saattir.

İÜİ zamanının en iyi tespiti ovulasyondan 3 gün önce başlanan üriner LH monitörizasyonu ile olur. LH artışından bir gün sonra İÜİ yapılması önerilir. Gonadotropin tedavisine yanıt transvajinal ultrasonografi ile takip edilir ve folikül boyutu 15-18 mm'ye ulaştığında ovulasyonu tetiklemek için 5000-10000 ünite insan koryonik gonadotropin subkutan veya intramusküler olarak yapılır. İÜİ ovulasyon hCG ile uyarıldıktan 36 saat sonra yapılmalıdır (Matorras ve ark., 2002).

Yardımcı üreme teknikleri, açıklanamayan infertilite için yaygın ve etkili tedavi yöntemidir. Açıklanamayan infertil olguların tedavisinde İÜİ ekonomikliğı ve güvenilirliğı nedeniyle birinci basamak tedavi olarak kabul edilmiştir (Cahlen ve ark., 2018). İÜİ'nin gebelik sonuçları ile ilişkisi bir çok faktörler kadın yaşı, infertilite süresi, siklus sayısı, dominant preovulayuar foliküller ve başkaları bildirilmiştir (Atalay ve ark., 2019). Günümüzde açıklanamayan infertil olgular için İÜİ ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen ortak bir sonuca varılamamıştır.

2.11.6. İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi

İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi (İVF-ET), şu anda bir yardımcı üreme teknolojisi olarak infertilite için son tedavi seçeneklerinden biridir. İVF-ET uzun zamandır açıklanamayan infertilite için de etkili tedavi olarak kabul edilmektedir ve uluslararası kılavuzlar açıklanamayan infertilite tedavisinde İVF-ET önermektedir (Buckett ve ark., 2019).

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonun ardından oositler ultrasonografi eşliğinde toplanır ve İVF işlemi gerçekleşir. Embriyolar inkübasyon süreci (3-5 gün) geçtikten sonra uygun embriyolar uterin kavite içine transfer edilir. Kalan sağlıklı embriyolar ise dondurulabilir. İmplantasyon oranını arttırmak sebebiyle luteal faz desteği olarak gebelik doğrulanana kadar progesteron kullanılabilir (Thurston ve ark., 2019).

Açıklanamayan infertil olgularda başlangıçta 3 ila 4 döngü yumurtalık stimülasyonu yapılabilir, bu yaklaşıma rağmen gebelikle sonuçlanmazsa İVF düşünülmelidir. Kadın fertilitesi yaşla birlikte azaldığından, bu faktör karar vermeye rehberlik etmelidir. İVF, yaşı 38 ila 40 dan büyük kadınlarda ilk basamak tedavi kabul edilebilir.

Açıklanamayan infertilite çiftlerde tubal faktör nedenli infertil çiftlere göre İVF sonrası fertilizasyon başarısızlığı daha yüksektir (%6'ya %3 oranla). Buna sebep büyük ihtimalle açıklanamayan infertil çiftlerin sperm ve/veya oosit fonksiyonunda belirli hafif düzeyde fonksiyonel patolojiye sahip olduğunu göstermektedir. Herhangi bir tedavi olmadan açıklanamayan infertil çiftlerin her ay, her siklus başına %1-3'ü gebe kalmaktadır. Bu nedenle, açıklanamayan infertil çiftler için etkili tedavi, gebelik oranlarında tedavisiz başlangıçtaki fertilitite oranı üzerinde bir artım göstermelidir. Açıklanamayan infertil olguların yardımcı üreme tedavileri ile oluşan gebelik oranları Tablo 2.4'de özetlenmiştir (Guzick ve ark., 1999).

Tablo 2.4. Açıklanamayan infertilite tanılı olguların tedavi seçeneklerine göre gebelik oranları

Tedavi Uygulanmamış	%1,3-1,4
İntrauterin İnseminasyon(İÜİ)	%3,8
Klomifen Sitrat	%5,6
Klomifen Sitrat + İÜİ	%8,3
Gonodotropinler	%7,7
Gonodotropinler +İÜİ	%17,1
İVF	%20,7

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.04.2017 ile 01.04.2022 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'nde İUI tedavisi alan açıklanamayan infertil çiftlerin dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışma öncesinde çalışmanın yapılacağı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan 22.07.2022 tarih ve 155175 sayılı etik kurul onayı alındı.

Bu süreçte toplam 967 hasta dosyası tarandı ve 409 sayıda hastanın açıklanamayan infertil tanılı olduğu saptandı. Polikistik over sendromu tanılı, VKİ 30'un üstünde ve 19'un altında olan, HSG de her iki tubası kapalı olan, AMH değeri 1,2 ng/ml'den düşük ve 4,0 ng/ml'den yüksek olan kadınlar, spermiyogram analizi anormal olan erkekler, yaşı 18'in altında, yaşı 40 ve üstünde olan, genetik hastalığı olan, tedavi, takip ve sonucuna ulaşamayan çiftler çalışmaya dahil edilmedi. Tam bilgi içermeyen döngüler veya iptal edilmiş İUI döngüleri hariç tutuldu. Sonuç olarak en az 1 yıldır infertil olan, açıklanamayan infertil tanılı çiftlerin 238'inin tüm bilgilerine ulaşılabildi. Tüm açıklanamayan infertil kadınların yaş, boy-kilo-VKİ, sosyoekonomik durumu, infertilite süresi, önceki gebelik öyküsü (gravida, partite, abort, yaşayan sayısı), mevcut ek hastalık, infertilite nedenleri, sigara-alkol kullanımı öyküsü gibi demografik bilgileri, ilaç kullanımı, soygeçmiş, operasyon öyküsü, HSG bulguları, varsa laporoskopi ve histeroskopi sonuçları, menstrüasyonun 1-3. günü hormon profili (FSH, LH, E2, PRL), tiroid fonksiyon değerleri (TSH ,T4), antimüllerian hormon, hemogram değeri ve varsa daha önce uygulanan infertilite tedavisi toplandı. Çalışmaya dahil edilen açıklanamayan infertil tanılı erkeklerin çalışma protokolünde ise yaşı, sigara ve alkol kullanım, özgeçmiş (varikosel ve b.), İUI öncesi ve İUI zamanı spermiyogram değerleri (sperm hacmi, konsantrasyonu, motilitesi, ileri hızlı hareket (%A), ileri yavaş hareket (%B), morfolojisi) toplandı ve TPMSS hesaplandı. Bu çalışma protokolünde aynı zamanda İUI tedavisinde uygulanan ilaç , ilaç dozu, stimülasyon zamanı (gün), hCG gününde folikül sayı ve folikül çapı, hCG gününde endometrium kalınlığı, endometrial trilaminer pozitifliği varlığı, hCG uygulama öncesi serum E2 düzeyi

toplandı. Ovulasyon, 21. gün progesteron düzeyine ve siklus düzenine bakılarak kanıtlanmıştı. Ovulasyon indüksiyon ajanlar ve başlangıç dozları infertil olguları VKİ, yaşı ve over rezervine göre bireyselleştirilmişti. Olgularda OS amacıyla klomen sitrat, letrazol ve gonodotropin kullanılmıştı. Gonadotropin preparatı olarak ise hMG veya follitropin alfa kullanılmıştı. TVUSG’de 17 mm ve üstünde bir adet folikül saptandıktan sonra bütün olgulara 250 mcg/0,5 ml subkutan rekombinant hCG uygulanmıştı (Nandi ve ark.,). hCG enjeksiyonundan 32-36 saat sonra inseminasyon kateteri yardımıyla 0,2-0,5 ml sperm süspansiyonu uterusu enjekte edilip İÜİ uygulaması yapıldıktan sonra 12. gün olguların serum β hCG düzeylerine bakılmıştı. Çalışmaya dahil edilen açıklanamayan infertil tanılı hastalarda İÜİ için yumuşak kateter kullanılmış ve İÜİ işleminden sonra hastalar 30 dakika yatak istirahati almıştı. Olgulara ait tüm veriler olgu formuna kaydedildi. Tedavi sonucunda gebelik oranı, klinik gebelik, abortus, biyokimyasal gebelik ve canlı doğum sayısı hesaplandı. Biyokimyasal gebelik β hCG pozitifliği olması ancak fetusun oluşamaması durumuna, klinik gebelik ise yedinci gebelik haftasında USG’le fetal kardiyak aktivitesinin belirlenmesi; abortus, yirminci gebelik haftasından daha önce fetus kaybı; canlı doğum, 28 haftalık gebelikten sonra canlı doğum olarak tanımlandı (Aflatoonian ve ark., 2010).

3.1. İstatistiksel Analiz

Retrospektif kohort tipteki araştırmada İÜİ başarısına etki eden prognostik faktörler ve gebelik sonuçları retrospektif olarak kayıtlardan alındı. Elde edilen verinin analizinde sayısal değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Buna göre; gebe ve gebe olmayan hastalar arasında, normal dağılıma sahip sayısal değişkenler yönünden yapılan karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Sayısal değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler yönünden gebe ve gebe olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda ki-kare testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. Tedavi sonucunda gebelik sonucu üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi uygulandı. p değerleri 0.05’den küçük olması durumunda istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Analizler hazır istatistiksel yazılım kullanılarak yapıldı (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. BULGULAR

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'nde 01.04.2017-01.04.2022 tarihleri arasında toplam 238 açıklanamayan infertilite tanılı, İÜİ uygulanan, dahiletleme kriterlerini doğrulayan olgu çalışma kapsamına alındı. İÜİ tedavisi uygulanan 238 hastanın %32,8'i (n=78) β hCG pozitifliği tespit edilmiş olup, %67,2'sinde (n=160) tedaviye yanıt alınamamıştır. β hcg pozitifliği tespit edilen 78 olgunun %87,2 si (n=68) canlı doğum, %1,3'ü (n=1) biyokimyasal gebelik, %10,3'ü (n=8) abort, %1,3'ü (n=1) ektopik gebelikti. Canlı doğumların %95,6'sı (n=65) tekil, %4,41 (n=3) çoğul gebelikti. Çoğul gebeliklerin tümü ikiz gebelikti, üçüz gebelik yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. İÜİ tedavisi sonrası elde edilen gebelik sayıları

		n (%)
Gebelik Sonuçları	Canlı Doğum	68 (87,2)
	Biyokimyasal Gebelik	1 (1,3)
	Abort	8 (10,3)
	Ektopik Gebelik	1 (1,3)
Canlı Doğum	Tekil Doğum	65 (95,6)
	Çoğul Doğum	3 (4,41)

İstatistikler sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

Olguların %67,2si (n=160) primer, %32,8i (n=78) ise sekonder infertildi. Gebe kalan ve kalmayan kadınlar arasında kadınların demografik ve diğer özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda sadece infertilite tipi yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur. Özellikle İÜİ tedavisi sonrası başarı elde edilemeyen kadınlarda infertilite tipinin daha yüksek oranda (%71,9 n=115) primer olduğu görülmüştür (p=0,029). Sekonder infertil hastalarda gebelik başarısı primer infertil hastalara göre daha yüksek bulundu [sırasıyla %42,3; %28,1 (p=0,029)] (şekil 4.1). Gebelik oluşan ve oluşmayan gruplar arasında kadın yaşı, VKİ, öğrenim düzeyi, sigara kullanım düzeyi, kadın kronik hastalık ve operasyon öyküsü, infertilite süresi, infertilite öyküsü, daha önce infertilite tedavi öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.2).

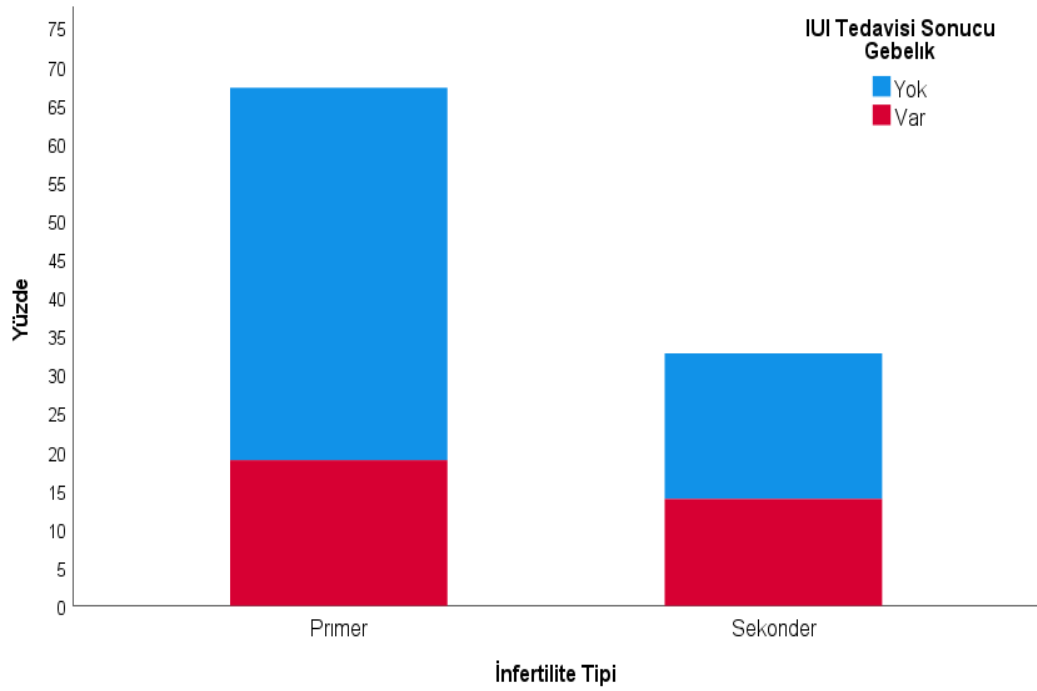
Tablo 4.2. Açıklanamayan infertil kadınların demografik ve diğer bazı özelliklerinin İÜİ başarısına etkisi.

		Toplam (n=238)	Gebelik Yok (n=160)	Gebelik Var (n=78)	P
Kadın Yaşı		28,77±4,27	28,44±4,3	29,45±4,15	0,088
Kilo (kg)		63,37±9,29	63,28±9,6	63,56±8,66	0,824
Boy (cm)		162,14±5,82	162,43±5,75	161,55±5,94	0,278
VKİ (kg/m ²)		24,78±12,24	23,99±3,04	26,4±20,93	0,155
Kadın Öğrenim Düzeyi	İlkokul	15 (6,3)	11 (73,3)	4 (26,7)	0,509
	Lise	181 (76,1)	118 (65,2)	63 (34,8)	
	Üniversite	42 (17,6)	31 (73,8)	11 (26,2)	
Sosyoekonomik Durum	Düşük	10 (4,2)	9 (90)	1 (10)	0,264
	Orta	161 (67,6)	108 (67,1)	53 (32,9)	
	Yüksek	67 (28,2)	43 (64,2)	24 (35,8)	
Kadın sigara kullanımı	Yok	216 (90,8)	146 (67,6)	70 (32,4)	0,890
	Var	22 (9,2)	14 (63,6)	8 (36,4)	
Sigara kullanımı varsa sayı (adet/gün)		12,33±5,92	13,07±6,6	10,86±4,3	0,369
Kadın alkol kullanımı	Yok	237 (99,6)	159 (99,4)	78 (100)	1,000
	Var	1 (0,4)	159 (67,1)	78 (32,9)	
Kronik sistemik hastalık	Yok	219 (92)	1 (100)	0 (0)	0,128
	Var	19 (8)	144 (65,8)	75 (34,2)	
Kronik hastalık var ise	Hipotiroidi	15 (88,2)	12 (80)	3 (20)	1,000
	AAA hastalığı	2 (11,8)	2 (100)	0 (0)	
İlaç kullanımı	Yok	223 (93,7)	148 (66,4)	75 (33,6)	0,397
	Var	15 (6,3)	12 (80)	3 (20)	
Erken menopoz öyküsü	Yok	237 (99,6)	159 (67,1)	78 (32,9)	1,000
	Var	1 (0,4)	1 (100)	0 (0)	
Operasyon öyküsü	Yok	182 (76,5)	127 (69,8)	55 (30,2)	0,177
	Var	56 (23,5)	33 (58,9)	23 (41,1)	
Operasyon öyküsü varsa	Küçük Operasyonlar, Histereskopi	10 (17,9)	7 (70)	3 (30)	0,762
	L/S Diagnostik, Operatif	15 (26,8)	8 (53,3)	7 (46,7)	
	L/T Batın Cerrahisi (Cs, Apendektomi vs.)	31 (55,4)	18 (58,1)	13 (41,9)	
İnfertilite tipi	Primer	160 (67,2)	115 (71,9)	45 (28,1)	0,029
	Sekonder	78 (32,8)	45 (57,7)	33 (42,3)	
İnfertilite süresi (yıl)		3,65±2,64	3,69±2,7	3,57±2,53	0,749

Tablo 4.2. Açıklanamayan infertil kadınların demografik ve diğer bazı özelliklerinin İÜİ başarısına etkisi (devamı).

İnfertilite öyküsü	Yok	237 (99,6)	159 (67,1)	78 (32,9)	1,000
	Var	1 (0,4)	1 (100)	0 (0)	
Daha önce infertilite Tedavisi	Yok	98 (41,2)	65 (66,3)	33 (33,7)	0,889
	Var	140 (58,8)	95 (67,9)	45 (32,1)	
Daha önce infertilite tedavisi varsa	COS+ZCT	32 (22,7)	19 (59,4)	13 (40,6)	0,249
	COS(CC,letrozol)+İÜİ	26 (18,4)	20 (76,9)	6 (23,1)	
	G-OS+İÜİ	78 (55,3)	55 (70,5)	23 (29,5)	
	İVF	5 (3,5)	2 (40)	3 (60)	

İstatistikler ortalama $\pm$ standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir



Şekil 4.1. Hastaların infertilite tiplerinin gebelik oranlarına göre dağılımı.

Tedavi sonucunda gebe kalan kadınlar ile kalmayan kadınlar arasında kadınların gebelik öyküleri yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda gravide ve abort yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur. Gravide ve abort sayılarının gebe kalan kadınlarda daha fazla olduğu görülmüştür. gravide ve parite sayısı arttıkça gebelik başarı oranında da artım görüldü (sırasıyla $p=0,024$; $p=0,011$).

Diğer gebelik öyküleri yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır. Hastaların önceki gebelik öyküleri ile İÜİ tedavisi sonuçları arasındaki ilişki tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.3. Hastaların önceki gebelik öyküleri ile İÜİ tedavisi sonuçları arasındaki ilişki.

		Toplam (n=238)	Gebelik Yok (n=160)	Gebelik Var (n=78)	P
Gravide	0	156 (65,5)	111 (71,2)	45 (28,8)	0,024
	1	60 (25,2)	41 (68,3)	19 (31,7)	
	2	13 (5,5)	5 (38,5)	8 (61,5)	
	3	5 (2,1)	2 (40)	3 (60)	
	4	2 (0,8)	0 (0)	2 (100)	
	5	2 (0,8)	1 (50)	1 (50)	
Parite	0	185 (77,7)	130 (70,3)	55 (29,7)	0,053
	1	51 (21,4)	29 (56,9)	22 (43,1)	
	2	1 (0,4)	1 (100)	0 (0)	
	3	1 (0,4)	0 (0)	1 (100)	
Abort	0	196 (82,4)	137 (69,9)	59 (30,1)	0,011
	1	31 (13)	19 (61,3)	12 (38,7)	
	2	7 (2,9)	3 (42,9)	4 (57,1)	
	3	2 (0,8)	1 (50)	1 (50)	
	4	2 (0,8)	0 (0)	2 (100)	
Yaşayan	0	185 (77,7)	130 (70,3)	55 (29,7)	0,063
	1	49 (20,6)	28 (57,1)	21 (42,9)	
	2	3 (1,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	
	3	1 (0,4)	0 (0)	1 (100)	
Ektopik	0	235 (98,7)	158 (67,2)	77 (32,8)	1,000
	1	3 (1,3)	2 (66,7)	1 (33,3)	
Varsa önceki doğum şekli	Vajinal doğum	32 (61,5)	18 (56,3)	14 (43,8)	1,000
	Sezaryan ile doğum	20 (38,5)	12 (60)	8 (40)	

İstatistikler sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

Tedavi sonucunda İÜİ başarısına etki eden açıklanamayan infertil erkeklerin demografik ve diğer özellikler (yaş, öğrenim düzeyi, sigara ve alkol kullanımı, inmemiş testis veya atrofik testis öyküsü, varikosel öyküsü) yönünden yapılan

karşılaştırmalar sonucunda istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır (Tablo 4.4).

Ayrıca sigara içen ve içmeyen kadınlar ve erkekler arasında klinik özellikler yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda önemli fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Tablo 4.4. Açıklanamayan infertil erkeklerin demografik ve diğer özelliklerinin İÜİ başarısına etkisi.

		Toplam (n=238)	Gebelik Yok (n=160)	Gebelik Var (n=78)	P
Erkek yaş		31,94±4,28	31,68±4,23	32,47±4,35	0,180
Erkek öğrenim düzeyi	İlkokul	2 (0,8)	2 (100)	0 (0)	0,531
	Lise	180 (75,9)	123 (68,3)	57 (31,7)	
	Üniversite	55 (23,2)	35 (63,6)	20 (36,4)	
Erkek sigara kullanımı	Yok	128 (53,8)	84 (65,6)	44 (34,4)	0,583
	Var	110 (46,2)	76 (69,1)	34 (30,9)	
Erkek sigara kullanımı varsa adet/gün		15,86±8,17	16,53±8,69	14,38±6,75	0,205
Erkek alkol kullanımı	Yok	233 (97,9)	155 (66,5)	78 (33,5)	0,175
	Var (Sosyal)	5 (2,1)	5 (100)	0 (0)	
İnmemiş testis veya atrofik testis	Yok	236 (99,2)	158 (66,9)	78 (33,1)	1,000
	Var	2 (0,8)	2 (100)	0 (0)	
Varikozel öyküsü	Yok	199 (83,6)	132 (66,3)	67 (33,7)	0,633
	Var	39 (16,4)	28 (71,8)	11 (28,2)	
Varikozel öyküsü varsa	Takip, tedavi	16 (41)	11 (68,8)	5 (31,3)	0,874
	Tek taraflı varikosektomi	20 (51,3)	15 (75)	5 (25)	
	Çift taraflı varikosektomi	3 (7,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	

İstatistikler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Klinik özelliklerin erkek sigara içme durumlarına göre dağılımı

	Erkek Sigara Kullanımı		P
	Hayır (n=128)	Evet (n=110)	
Sperm konsantrasyonu (m/ml)	60,46±33,31	54,08±31,06	0,130
İÜİ zamanı sperm konsantrasyonu (m/ml)	55,46±29,88	54,88±32,43	0,886
TPMSS (milyon)	119,95±96,31	117,38±98,81	0,839

İstatistikler ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

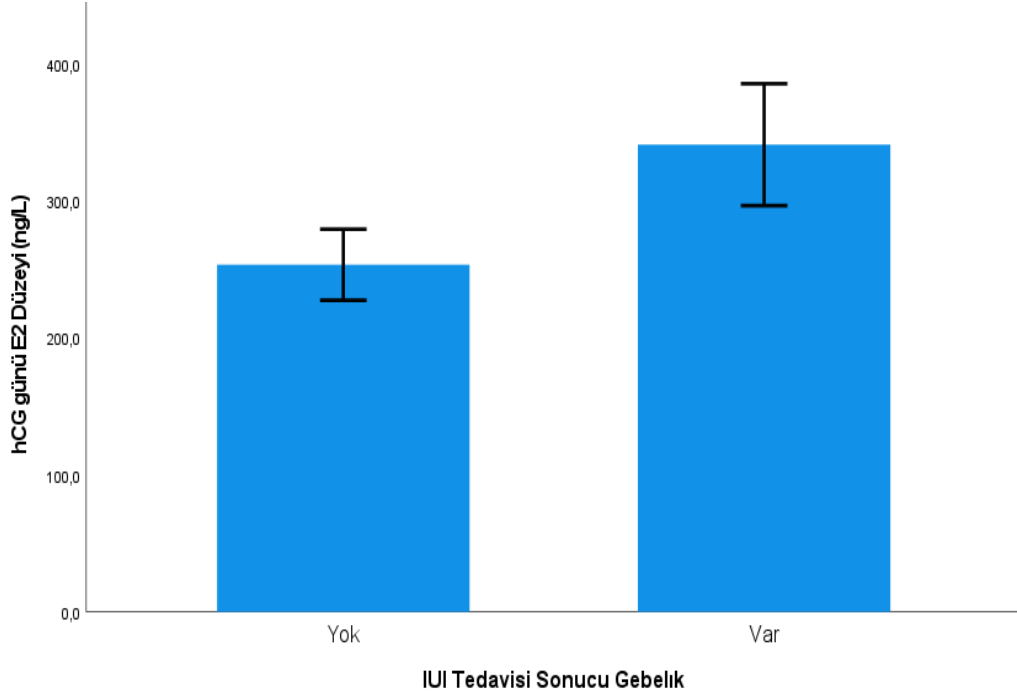
Tablo 4.6. Klinik özelliklerin kadın sigara içme durumlarına göre dağılımı.

		Kadın Sigara Kullanımı		P
		Hayır (n=216)	Evet (n=22)	
İnfertilite Tipi	Primer	144 (90)	16 (10)	0,735
	Sekonder	72 (92,3)	6 (7,7)	
Gravide	0	142 (91)	14 (9)	0,462
	1	54 (90)	6 (10)	
	2	12 (92,3)	1 (7,7)	
	3	5 (100)	0 (0)	
	4	1 (50)	1 (50)	
	5	2 (100)	0 (0)	
Parite	0	168 (90,8)	17 (9,2)	0,144
	1	47 (92,2)	4 (7,8)	
	2	1 (100)	0 (0)	
	3	0 (0)	1 (100)	
Abort	0	178 (90,8)	18 (9,2)	0,745
	1	27 (87,1)	4 (12,9)	
	2	7 (100)	0 (0)	
	3	2 (100)	0 (0)	
	4	2 (100)	0 (0)	
İnfertilite tedavisi kullanılan ilaç	Klomifen Sitrat	18 (94,7)	1 (5,3)	0,278
	Letrazol	18 (81,8)	4 (18,2)	
	Gonodotropin	180 (91,4)	17 (8,6)	
İnfertilite süresi (yıl)		3,64±2,64	3,73±2,75	0,885
İÜİ zamanı dominant folikül (sayı)		1,24±1,41	1,09±0,29	0,620
hCG Öncesi E2 Düzeyi (ng/L)		282,42±176,06	274,36±228,63	0,843
Bazal FSH (IU/mL)		5,88±1,8	5,47±1,67	0,308

Tedavi sonucunda gebe kalan kadınlar ile kalmayan kadınlar arasında kadınların klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda hCG öncesi E2 düzeyi yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur. hCG öncesi E2 düzeylerinin gebe kalan kadınlarda gebe kalamayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür [sırasıyla 253,01±165,83 ng/L; 340,47±197,06 ng/L ($p<0,001$)] (şekil 4.2). Bu karşılaştırmada endometrial kalınlık, endometrial trilaminer varlığı, stimülasyon süresi, İÜİ zamanı dominant folikül sayısı, dominant folikül çapı yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Hastaların klinik özelliklerin İÜİ başarısı ile ilişki.

		Toplam (n=238)	Gebelik Yok (n=160)	Gebelik Var (n=78)	P
HSG	Normal	226 (95)	152 (67,3)	74 (32,7)	1,000
	tek tuba				
	uterinadan geçiş pozitifliği	12 (5)	8 (66,7)	4 (33,3)	
Endometrial	Negatif	1 (0,4)	1 (100)	0 (0)	1,000
Trilaminer	Pozitif	237 (99,6)	159 (67,1)	78 (32,9)	
Stimülasyon süresi (gün)		8,62±3,62	8,36±3,15	9,17±4,39	0,105
İÜİ zamanı dominant folikül (sayı)		1,23±1,35	1,24±1,61	1,19±0,46	0,783
İÜİ zamanı folikül çapı (mm)		18,19±1,3	18,28±1,27	18±1,33	0,113
İÜİ zamanı endometrial kalınlık (mm)		9,26±2,26	9,31±2,32	9,14±2,15	0,590
hCG öncesi E2 düzeyi (ng/L)		281,67±180,99	253,01±165,83	340,47±197,06	<0,001
İstatistikler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir					



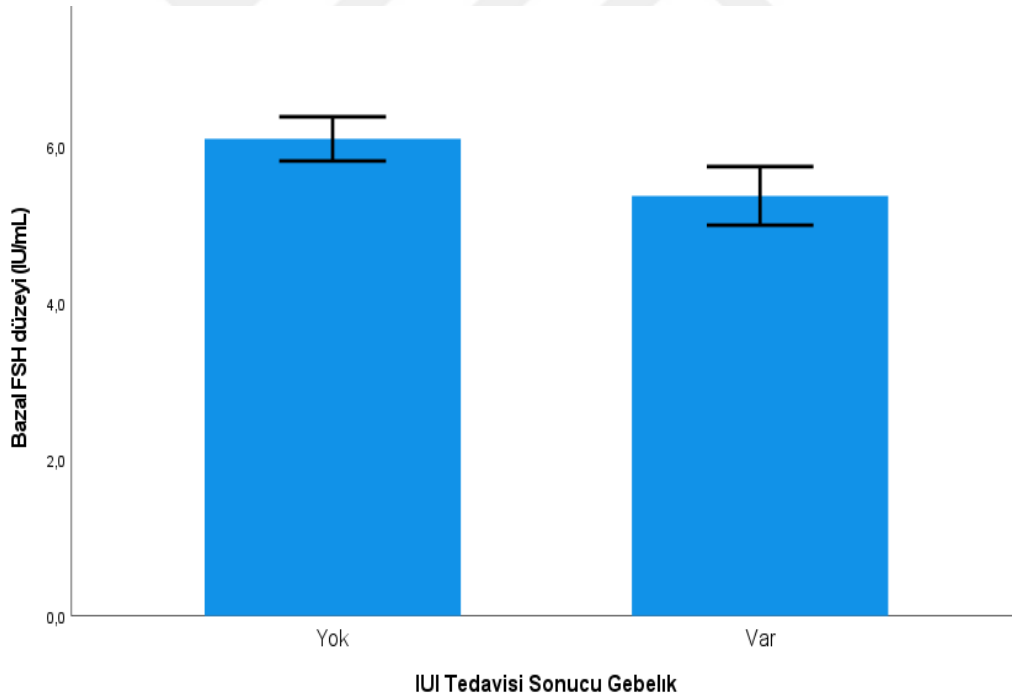
Şekil 4.2. Hastaların hCG öncesi E2 düzeylerinin İUI tedavisi başarısına etkisi.

Tedavi sonucunda gebe kalan kadınlar ile kalmayan kadınlar arasında laboratuvar tetkik sonuçlarından bazal FSH düzeyi açısından anlamlı bir fark bulundu (şekil 4.3). Bazal FSH düzeyi gebe kalan kadınlarda gebe kalmayanlara göre daha düşük bulundu [$5,36 \pm 1,66$ IU/mL; $6,08 \pm 1,81$ IU/mL $p=0,003$]. Gebe kalan kadınlarda bazal LH, bazal E2, prolaktin, progesteron, TSH, T4, AMH, hemogram değerleri yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Açıklanamayan infertil hastaların laboratuvar tetkik sonuçlarının gebelik oranına göre dağılımı.

	Toplam (n=238)	Gebelik Yok (n=160)	Gebelik Var (n=78)	P
Bazal FSH (IU/mL)	5,85±1,79	6,08±1,81	5,36±1,66	0,003
Bazal LH (IU/mL)	4,71±2,02	4,66±1,79	4,82±2,45	0,567
Bazal E2 (ng/L)	40±18,06	39,25±18,9	41,53±16,21	0,360
Prolaktin (µg/L)	17,03±9,4	17,48±10,2	16,11±7,47	0,290
Progesteron (ng/mL)	7,51±6,16	7,51±5,94	7,5±6,65	0,990
TSH (µIU/mL)	2,39±2,53	2,49±2,1	2,19±3,24	0,388
T4 (pmol/L)	11,29±3,84	11,11±3,95	11,65±3,6	0,304
AMH (ng/mL)	2,92±0,92	2,91±0,92	2,95±0,92	0,780
Hg (g/dL)	12,51±1,07	12,5±1,12	12,53±0,97	0,840

İstatistikler ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Hastaların bazal FSH (IU/mL) düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi.

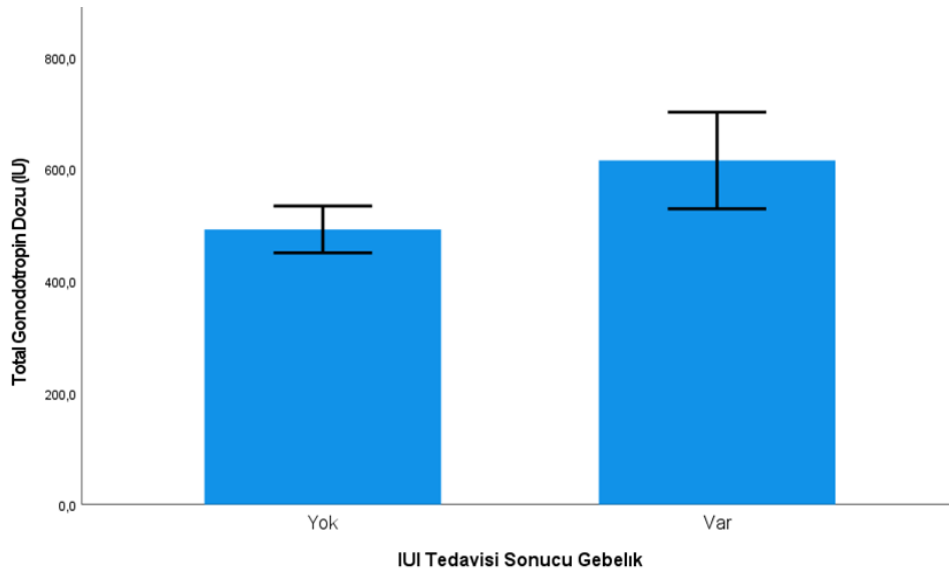
Tedavi sonucunda gebe kalan kadınlar ile kalmayan kadınlar arasında kadınların tedavisinde kullanılan ilaçlar ve ilaç doz düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavide kullanılan ovulasyon stimülasyon ajanların gebelik başarısına etkisi yönünden

istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Klomifen sitrat kullanan kadınlarda İÜİ başarısı %31,6, letrazol kullananlarda %27,3, gonodotropin kullananlarda ise İÜİ başarısı %33,5 olarak hesaplandı ($p=0,863$). Ancak total gonodotropin ilaç doz düzeylerinin gebelik oranı ile ilişkisi karşılaştırıldığında gebe kalan kadınlarda gebe kalmayanlara göre kullanılan total gonodotropin dozunun yüksek olduğu bulundu [sırasıyla $695,02 \pm 353,56$ İU; $554,89 \pm 232$ İU ($p=0,004$)]. Sonuçlar tablo 4.9 ve şekil 4.4’de özetlenmiştir.

Tablo 4.9. Tedavide kullanılan ajanların ve total gonodotropin ilaç dozunun İÜİ başarısına etkisi

		Toplam (n=238)	Gebelik Yok (n=160)	Gebelik Var (n=78)	P
OS için	Klomifen Sitrat	19 (8,0)	13 (68,4)	6 (31,6)	0,863
kullanılan	Letrazol	22 (9,2)	16 (72,7)	6 (27,3)	
Ajanlar	Gonodotropin	197 (82,8)	131 (66,5)	66 (33,5)	
Total Gonodotropin İlaç Dozu (IU)		601,84 $\pm$ 286,00	554,89 $\pm$ 232,8	695,02 $\pm$ 353,56	0,004

İstatistikler ortalama $\pm$ standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir



Şekil 4.4. Hastaların kullandıkları total gonodotropin ilaç doz düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi.

Aynı zamanda kullanılan gonodotropin formları; follotropin alfa (n=163) ve hMG'in (n=34) gebe kalan ve kalmayan gruplar arasında İÜİ başarısına olan etkisi değerlendirildi. Her iki gonodotropin formunun İÜİ başarısında etkisinin istatistiksel olarak önemli olmadığı bulundu (sırasıyla p=0,130; p=0,707) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Gonodotropinlerin İÜİ başarısına etkisi.

		Toplam (n=197)	Gebelik Yok (n=131)	Gebelik Var (n=66)	P
Gonodotropinler	Follitropin alfa	163 (82,7)	114 (70)	49 (30)	0,130
	Hmg	34 (17,3)	17 (50)	17 (50)	0,707

İstatistikler ortalama $\pm$ standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir

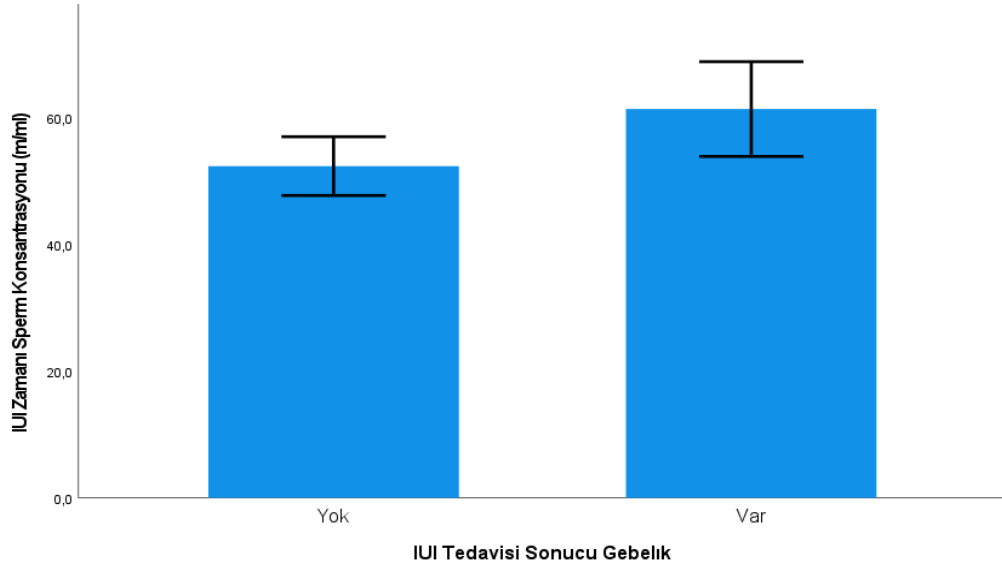
Tedavi sonucunda gebe kalan kadınlar ile kalmayan kadınlar arasında erkek infertil hastaların İÜİ öncesi ve İÜİ zamanı spermiyogram sonuçları yönünden yapılan karşılaştırmalar sonucunda İÜİ zamanı sperm konsantrasyonu ve TPMSS yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur (şekil 4.5 ve şekil 4.6). Gebe kalanların eşlerinin İÜİ zamanı sperm konsantrasyonu ($61,24 \pm 33,09$ m/ml) gebe kalmayanlara ($52,25 \pm 29,62$ m/ml) göre daha yüksek bulundu (p=0,036). TPMSS gebelik oluşan grupta oluşmayan gruba göre daha yüksek bulundu [sırasıyla $146,18 \pm 124,92$ milyon; $105,4 \pm 77,45$ milyon (p=0,009)]. Diğer biyomarkerlar yönünden istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır (Tablo 4.11).

Ancak açıklanamayan infertil erkeklerin İÜİ öncesi sperm konsantrasyonunun İÜİ başarısına etkisi yönünden gebe kalan ve gebe kalmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmasa da (p=0.054), sonuçlara göre gebe kalan grupta sperm konsantrasyonu gebe kalmayan gruba göre yüksek bulundu (sırasıyla $63,3 \pm 34,39$ m/mL; $54,69 \pm 31,07$ m/mL) (şekil 4.7). İÜİ başarısızlığında diğer nedenler dışlandıktan sonra İÜİ öncesi sperm konsantrasyonu düzeyleri anlam ifade edebilir.

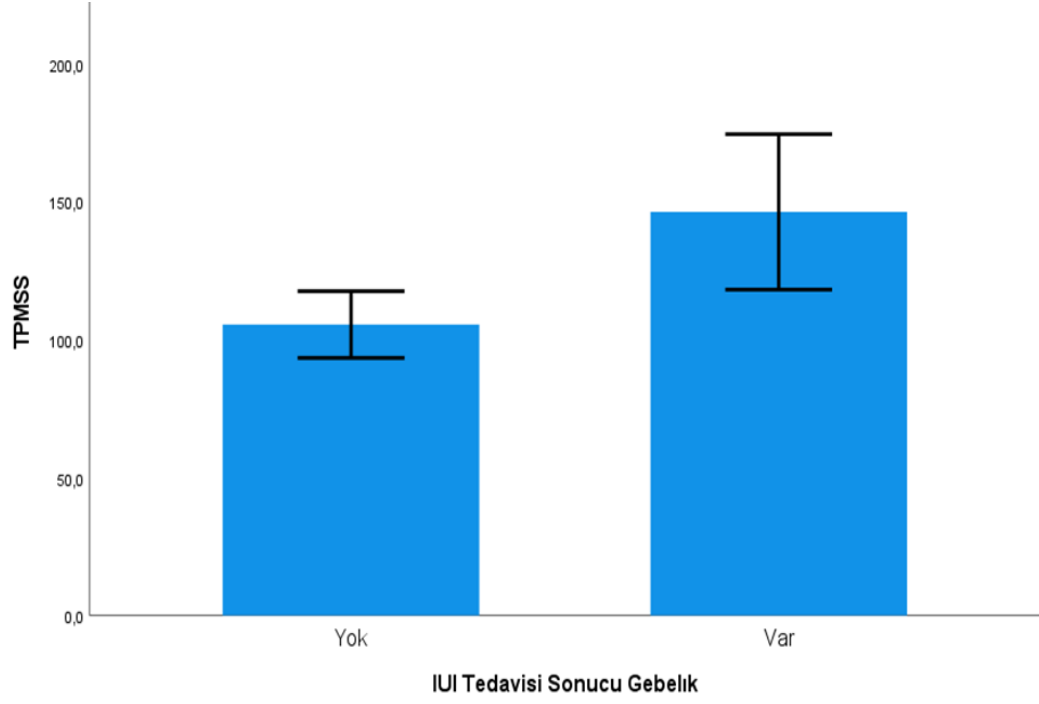
Tablo 4.11. Erkek infertil hastaların İÜİ öncesi ve İÜİ zamanı spermiyogram sonuçlarının İÜİ başarısına etkisi.

	Toplam (n=238)	Gebelik Yok (n=160)	Gebelik Var (n=78)	P
Sperm hacmi (ml)	2,92±1,14	2,88±1,06	3±1,29	0,424
Sperm konsantrasyon (m/ml)	57,52±32,38	54,69±31,07	63,3±34,39	0,054
Sperm motilitesi (%)	53,08±12,17	52,43±11,75	54,41±12,97	0,242
Spermiyogram A (%)	42,62±13,27	42,33±12,23	43,2±15,25	0,660
Spermiyogram B (%)	15,19±71,61	17,13±87,16	11,22±8,52	0,552
Sperm morfoloji (%)	4,26±1,39	4,23±1,41	4,32±1,35	0,620
İÜİ zamanı sperm konsantrasyonu (m/ml)	55,2±31,02	52,25±29,62	61,24±33,09	0,036
İÜİ zamanı sperm yıkama konsantrasyonu (m/ml)	65,03±36,23	62,1±36,96	71,02±34,12	0,075
İÜİ zamanı sperm motilite (%)	66,27±20,65	65,48±20,26	67,9±21,49	0,396
İÜİ zamanı sperm hacmi (ml)	3,14±1,33	3,05±1,35	3,31±1,28	0,157
İÜİ zamanı sperm morfoloji (%)	4±1,42	3,95±1,44	4,1±1,36	0,437
TPMSS (milyon)	118,76±97,27	105,4±77,45	146,18±124,92	0,009

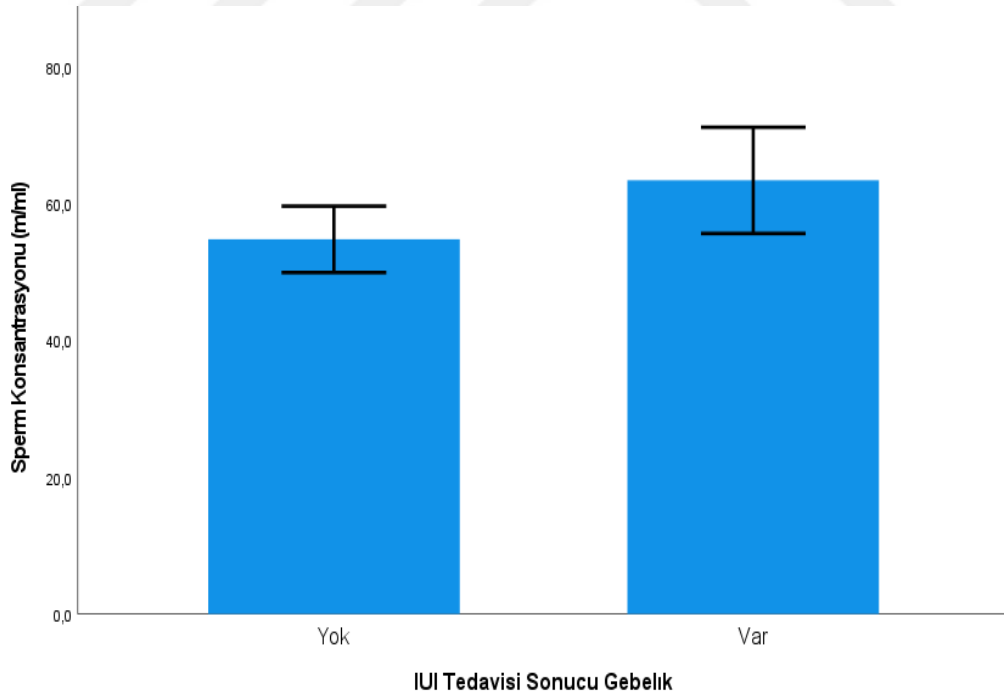
İstatistikler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Açıklanamayan infertil tanılı erkeklerin İÜİ zamanı sperm konsantrasyon düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi



Şekil 4.6. Açıklanamayan infertilite tanılı erkeklerin TPMSS düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi.



Şekil 4.7. Açıklanamayan infertilite tanılı erkeklerin sperm konsantrasyon düzeylerinin İÜİ başarısına etkisi.

Açıklanamayan infertil kadınlara uygulanan İÜİ tedavisi sonucu gebelik üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla oluşturulan çoklu lojistik regresyon modeline göre; gebelik üzerine özellikle infertilite tipi, hCG öncesi E2 düzeyleri, bazal FSH düzeyleri ve TPMSS düzeylerinin önemli etkisi olduğu bulundu. İnfertilite tipi sekonder olanların primer olanlara göre 2,079 kat, hCG öncesi E2 düzeylerindeki 1 birimlik artışla 1,002 kat, bazal FSH düzeylerindeki 1 birimlik artışla 1,298 (1/0,770) kat ve TPMSS düzeylerindeki 1 birimlik artışla 1,004 kat daha fazla tedavi başarısı (gebelik) gerçekleştiği görüldü (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Çalışma grubunda İÜİ başarısı (gebelik) üzerine etki eden faktörler

	B	SH (β)	P	OR	%95 GA (OR)
İnfertilite Tipi	0,732	0,318	0,021	2,079	1,114 - 3,880
hCG öncesi E2 düzeyi	0,002	0,001	0,008	1,002	1,001 - 1,004
Bazal FSH (IU/mL)	-0,261	0,091	0,004	0,770	0,644 - 0,922
Sperm Konsantrasyonu	0,009	0,005	0,064	1,009	1,000 - 1,018
TPMSS	0,004	0,002	0,008	1,004	1,001 - 1,007
Constant	-1,218	0,673	0,070	0,296	

β : Regresyon katsayısı, SH: Standart hata, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm dünyada çiflerin yaygın sorunu olan infertilite toplumun yaklaşık %15'ini ilgilendirmektedir (Tuarnaye ve ark., 2002). Toplumun bu yaygın sorununa çözüm bulmak için bir çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. İnfertilite tedavisinde ilk tercih olarak uygulanan İÜİ günümüzde en fazla açıklanamayan infertilite, servikal faktörler, PCOS, endometriozis, immunolojik nedenler varlığında uygulanmakta olup diğer yardımcı üreme yöntemlerine göre daha az maliyetli, daha basit ve az invazyon gerekmektedir (Chaffkin ve ark., 1991; Hurst ve Wallach, 1990). Bu nedenle yaygın uygulanmakta olan İÜİ tedavisinin başarısını artıran prognostik faktörlerin incelemesine dair farklı çalışmalar yapılmıştır.

Romada 276 açıklanamayan infertil kadının dahil edildiği bir retrospektif çalışmada VKİ ($p=0,08$), yaş ($p=0,113$), infertilite süresi ($p=0,335$), stimülasyon süresinin ($p=0,998$) ve bazal E2 düzeyi ($p = 0,195$) İÜİ başarısını öngörmeye etkili olmadığı saptanmıştır (Moro ve ark., 2016). Hong Kong'da 243 hastanın dahil edildiği retrospektif bir diğer çalışmada canlı doğum yapan ve canlı doğum yapmayan grup arasında VKİ ($p=0,229$), yaş ($p=0,621$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Li ve ark., 2010). Yine yapılan başka bir çalışmada 84 açıklanamayan infertil olguda yaş ($p=0,781$), VKİ ($p=0,266$), infertilite süresi ($p=0,946$), bazal östradiol ($p=0,703$) düzeyi ve bazal LH ($p=0,851$) düzeyinin, stimülasyon süresinin ($p=0,741$) İÜİ başarısına etki eden prediktif değerinin olmadığını tespit etmiştir (Seckin ve ark., 2019). Çalışmamızda da benzer şekilde gebelik olan ve olmayan gruplar arasında VKİ ($p = 0,115$), yaş ($p = 0,088$), infertilite süresi ($p=0,749$), bazal östradiol düzeyi ($p = 0,721$), bazal LH düzeyi ($p=0,567$) ve tedavi süresinin ($p = 0,885$) dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda da demografik özelliklerin, bazal LH düzeyinin, bazal E2 düzeyinin ve tedavi (stimülasyon) süresinin İÜİ başarısını etkilemediğini göstermiştir.

Türkiyede yapılan retrospektif bir çalışmada İÜİ sonrası gebe kalan ve kalamayan kadınlar karşılaştırıldığında bazal FSH değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı [$7,4\pm1,3$ IU/L, $7,4\pm1,9$ IU/L ($p>0,05$)] (Seckin ve ark., 2019).

Yunanistanda başka bir çalışmada İÜİ başarısında bazal FSH değerinin anlamlı bir değer olmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$) (Bakas ve ark., 2015). Ancak bu çalışmaların aksine ABD’de yapılan, 209 olgunun dahil edildiği bir çalışmada, İÜİ sonrası gebe kalan kadınlarda bazal FSH değeri istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,013$) (Dondik ve ark., 2017). Diğer bir çalışmada İÜİ sonrası canlı doğum gerçekleşen grupta bazal FSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p = 0,036$) (Li ve ark., 2010). Kendi çalışmamızda da bazal FSH düzeğinin İÜİ başarısında anlamlı bir değer olduğu tespit edildi ($p=0.003$). Gebe kalmayan kadınlara göre gebe kalan kadınlarda bazal FSH değeri anlamlı derecede düşük izlendi (sırasıyla $6,08\pm1,81$ ve $5,36\pm1,66$).

Sigara kullanımının kadın ve erkek infertilitesinin her ikisini de etkilediği düşünülmektedir. Bazal FSH düzeyleri aktif sigara içenlerde içmeyenler göre %66, pasif içicilerde sigara içmeyenlere göre %39 daha yüksek bulunmuştur (Cooper ve ark., 1995). 38 ila 50 yaş arasında 284 kadının dahil edildiği bir çalışmada AMH seviyelerinin sigara içenlerde sigara içmeyenlere kıyasla %44 daha düşük olduğu bulunmuştur (Plante ve ark., 2010). Sigara kullanımının sperm hacmi, hareketliliği ve morfolojisi üzerine olası bir olumsuz etki gösterdiği bildirilmiştir (Pasqualotta ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda ise hem erkek hem kadın sigara kullanımının İÜİ başarısına etkisi arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sekonder infertilite, bir kez gebe kaldıktan sonra yeniden çocuk sahibi olmak için düzenli şekilde bir yıl korunmasız ilişkisi olmasına rağmen gebe kalınamaması durumudur. Sekonder infertil hastalarda primer infertiliteye göre gebelik başarısı daha yüksek saptanmaktadır. Yapılan bir çalışmada üç yıl takibinde olan 1297 infertil olgulardan sekonder infertilite %55,8, primer infertilite %44,3’ünde gebelik elde edildiği bulunmuştur (Collins ve ark., 1986). Bizim çalışmada da benzer şekilde sekonder infertil tipe sahip olgularda primer infertiliteye kıyasla İÜİ sonrası gebelik oranı yüksek bulunmuştur [sırasıyla %42,3; %28,1 ($p=0,029$)].

Hastaların infertilite süreleri uzadıkça sosyal, maddi ve psikolojik etkiler artmakta ve bu durum haliyle gebelik oranlarını olumsuz yönde etkilemektedir. İnfertilite süresi uzadıkça stres artar ve aynı zamanda anksiyete bozuklukları, depresyon gibi duygu durumlar ortaya çıkmaktadır. Finlandiyada yapılan bir çalışmada infertilite

süresi 3 yılı geçtiğinde yaştan bağımsız olarak İÜİ başarı oranlarının düştüğü saptanmıştır (Nuojua-Huttunen ve ark., 1999). Bizim çalışmamızda ise gebelik olan ve olmayan gruplar arasında infertile süresi benzer olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır [sırasıyla $3,57 \pm 2,53$ yıl ve $3,69 \pm 2,7$ yıl ($p=0,749$)].

Endometriyal kalınlık, endometrial reseptivitenin güçlü bir göstergesi olup, embriyo transferi için foliküler fazın sonunda endometriyal kalınlığın minimum 7 mm olduğu bildirilmiştir (Khalifa ve ark., 1992). Endometrial kalınlık hem İVF, hem de İÜİ başarısına etki gösteren bir faktör olarak bilinmektedir. Endometrial kalınlık arttıkça hem İVF, hem de İÜİ ile yapılan indüksiyonlarda başarı oranının arttığı bildirilen çalışmalar mevcuttur (Dickey ve ark., 1992). Ancak güncel yayınlar endometrial kalınlığı baz alarak siklus iptali yapılmamasını savunuyorlar. Ayrıca endometrial kalınlık aynı kişi tarafından ölçülse bile farklı değerler elde edilebildiği bildirilmiştir (Shakerian ve ark., 2021). 22 çalışmayı kapsayan bir sistematik inceleme ve meta-analizde, İVF sikluslarında endometrial kalınlık 7 mm ve altında olduğu olgularda gebelik olasılığının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir [%23.3'e karşılık 48.1%, OR 0.42 (95% CI 0.27-0.67)] (Kasius ve ark., 2014). Bu çalışmadan farklı olarak 23 çalışma, toplam 3846 olgunun dahil edildiği, İÜİ uygulanan hastaların pre-ovulatuvar endometrial kalınlık değerlendirilmesi yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, gebe kalan ve kalmayan olgular arasında endometrial kalınlık açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (Weiss ve ark., 2017). Başka bir çalışmada İÜİ sikluslarında gebe kalan ve gebe kalmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Bakas ve ark., 2015). Açıklanamayan infertil tanılı 101 çiftin dahil edildiği bir çalışmada hCG günü endometrial kalınlığın İÜİ başarısına etkisini araştırmışlar ve gebelik oluşan grupta endometrial kalınlık $9.8 \pm 1,1$ mm ve gebelik oluşmayan grupta ise $9,6 \pm 3,5$ mm olduğu görülmüştür. Sonuç olarak her iki grup karşılaştırılmasında endometrial kalınlığın istatistiksel anlamlı olmadığı ve gebelik oranlarını etkilemediği bulunmuştur (Türkyılmaz ve ark., 2018). Kendi çalışmamızda da, bu çalışmaya benzer şekilde hCG uygulanma zamanı endometrium kalınlığının gebelik olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $9,14 \pm 2,15$ ve

9,31±2,32; p=0,590).

İnfertilite tedavisi alan çiftlere doğru tedavi doğru zamanda uygulanırsa, başarıya kısa sürede ulaşılır ve çiftlerin maddi, manevi kaygıları azalmış olur. Eğer tedaviden fayda görebilecek grup belirlenebilirse, gebelik oranlarının arttırmak mümkün gözükmemektedir.

Bu anlamda AMH antral folikül göstergesi olduğu için tedaviden etki görecektir grubu belirlemede yararlı belirteç olabilir. Hatta bazı çalışmalarda AMH'nın gebeliği öngörmeye yararlı olduğu bildirilmiştir. Romada yapılan bir çalışmada açıklanamayan infertilite tanısı ile gonadotropinlerle OS+İÜİ uygulanan kadınlarda, gebeliği öngörmeye AMH'nın etkili olduğunu tespit edilmiştir ve AMH değeri 2,3 ng/mL'den yüksek olan kadınların İÜİ başarı olasılığı yüksek bulmuştur (p<0,001) (Moro ve ark., 2016). Diğer bir çalışmada ise İÜİ başarısı için serum AMH konsantrasyonunun ortama değerini 1,82 ng/mL (sensitivite %77, spesifite %44) olarak belirlemiştir (Li ve ark., 2010). Yunanistanda yapılan 195 olgunun dahil edildiği başka bir çalışmada İÜİ başarısı için AMH cut-off değeri 2,3 ng/mL (%75 spesifite ve %78 sensitivite) olarak bulunmuştur (Bakas ve ark., 2015). Bu çalışmalardan farklı olarak bazı çalışmalar AMH'nın İÜİ başarısında değerli bir belirteç olmadığı göstermiştir. Örneğin yapılan bir çalışmada açıklanamayan infertilite tanılı olguların İÜİ sonrası gebelik başarısında AMH'nın anlamlı bir değer olmadığı belirtilmiştir (Seçkin ve ark., 2019). Ayrıca Avustralyada yapılan İÜİ tedavisi uygulanan 244 kadının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada AMH'nın tedavi başarısı ve canlı doğum ile alakalı olmadığını saptamıştır (Tremellen ve ark., 2010). ABD'de 900 açıklanamayan infertil tanılı kadının dahil edildiği başka bir çalışmada ise serum AMH değeri ile İÜİ sonrası gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Hansen ve ark., 2016). 19 çalışma ve toplam 5373 olgunun dahil edildiği bir meta-analizde AMH'nın implantasyonda ve gebelik başarısı ile zayıf ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tal ve ark., 2015). Biz çalışmamızda da AMH'nın İÜİ başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit ettik. AMH değerleri, gebelik oluşan ve oluşmayan grupta benzer sonuçlardaydı [sırasıyla; 2,95±0,92 ng/mL, 2,91±0,92 ng/mL, (p=0,780)].

İÜİ başarısını belirleyen önemli bir parametrelerden biri de total progresif motil

sperm sayısıdır. TPMSS 10 milyonun altında olduğunda gebelik oranını anlamlı derecede düşürmektedir (Ok ve ark., 2013). Başka bir retrospektif kohort çalışmasında açıklanamayan infertil hastalarda TPMSS'in İÜİ başarısında çok az anlamlı olduğu belirtilmiştir (Lin ve ark., 2021). Kanadada yapılan retrospektif diğer bir çalışmada TPMSS'in 5 milyonun altında olması daha düşük İÜİ başarısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Gubert ve ark., 2019). Yine farklı bir gözden geçirme çalışmada ise bir çok veri, toplam progresif motil sperm sayısı 5 milyonun üstünde olan erkekler için İÜİ başarısını olumlu etkilediği bulunmuştur (Anabel ve ark., 2020). Çalışmamızda da TPMSS'in gebelik oluşturan ve oluşmayan grup karşılaştırılmasında İÜİ başarısında anlamlı progresif değer olduğu bulundu (sırasıyla $146,18 \pm 124,92$; $105,4 \pm 77,45$) ($p=0,009$).

Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve 1676 siklusu içeren bir retrospektif kohort çalışmasında folikül büyüklüğünün İÜİ başarısına etkisi incelenmiş ve yüksek gebelik oranlarına; foliküllerin 21,1-22 mm ve $>22,1$ mm olduğu siklularda ulaşılmıştır. 21,22 mm'lik dominant folikül çapı saptandığında gebelik oranı %16,4, dominant folikül çapı >21 mm olduğunda ise %15,7 olarak bildirilmiştir (Kolbe ve ark., 2021). Suudi Arabistanda açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda 516 siklusu analiz ettiği prospektif bir çalışmada İÜİ sonrası gebelik oranları dominant folikül boyutu 19-20 mm olanlarda diğer folikül boyutlarına göre daha yüksek çıkmıştır (Mohammad ve ark., 2017). Teksasda yapılan 122 siklusu içeren bir retrospektif çalışmada ise hCG günü dominant folikül boyutu 16 mm olan olgularla, folikül boyutu 16 mm üstünde olan olgular karşılaştırılmış ve gebelik sonucu açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Silverberg ve ark., 1991). Kломifen sitrat ile tedavi edilen polikistik over sendromlu hastalarda hCG gününde dominant folikül boyutu ile gebelik oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada en yüksek gebelik oranlarının 18-22 mm arasında olduğunu göstermişlerdir (Farhi ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda ise tüm olguların dominant folikül boyut ortalaması $18,19 \pm 1,3$ mm olarak değerlendirildi. İÜİ sonrası gebe kalan ve kalmayan gruplar arasındaki karşılaştırılmada gebelik oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı [sırasıyla $18 \pm 1,33$; $18,28 \pm 1,27$ ($p=0,113$)].

COS+İÜİ tedavisinde kullanılan ovulasyon stimulasyon ajanlarına göre gebelik başarısına baktığımızda; çok merkezli, randomize bir çalışmada klomen sitrat ile OS+İÜİ, letrozolle OS+İÜİ, G-OS+İÜİ uygulaması ardından klinik gebelik oranları sırasıyla %28,3; %22,3; %35,5 olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (Diamond ve ark., 2015). Başka bir çalışmada ise 822 olgu değerlendirilmiş ve G-OS+İÜİ sonrasında klinik gebelik oranı %57 bulunmuştur (Bensdorp ve ark., 2015). Hollandada yapılan RKÇ'da, CC-OS+İÜİ ve G-OS+İÜİ sonrası klinik gebelik oranları sırasıyla %26 ve %32 olarak bulunmuştur (Donhaf ve ark., 2018). Türkiye'de yapılan prospektif bir çalışmada CC-OS+İÜİ ve G-OS+İÜİ'yı karşılaştırılmış, canlı doğum oranları klomen sitrat kullananlarda %13,8; gonodotropin kullananlarda ise %24,3 olarak bulunmuştur ($p<0,05$) (Erdem ve ark., 2015). Açıklanamayan infertilite tanılı 172 kadının dahil edildiği bir RKÇ'de yumurtalık stimülasyonu için CC ile letrozol karşılaştırılmıştır. CC ile letrozol karşılaştırıldığında, devam eden gebelik oranları sırasıyla 7/86 (%8,1) ve 11/86 (%12,7) olarak bulunmuştur (Harira, 2018). Açıklanamayan infertilite tanılı 270 kadını içeren başka bir RKÇ'de ovulasyon stimulasyonunda CC ile letrozol karşılaştırılmış ve klinik gebelik oranı letrozol grubunda anlamlı olarak daha yüksek (%23,07'ye karşılık %10,68) bulunmuştur. Sistemik bir incelemede açıklanamayan infertilitede tek başına letrozol ve tek başına klomifen sitrat kullanımını karşılaştırılmıştır. Randomize çalışmalarda letrozol kullanımı ile (%24,5), klomifen sitrat kullanımı ile (%20,8) gebelik oranı elde edilmiştir (Liu ve ark., 2014). Yeni Zelandada gerçekleştirdikleri bir çalışmada; 201 infertil çift çalışmaya dahil edilmiş ve bunlardan 101'i 3 siklus oral ajanlar ile OS ve İÜİ, 100 infertil çift ise ekspektan yaklaşımla takip edilmiştir (yaş ortalaması 34, ortalama infertilite süresi ise 3,5 yıl). Canlı doğum OS/İÜİ tedavi grubunda %31 oranda, ekspektan yaklaşım ile takip edilen grupta ise %9 oranda bulunmuştur (Farquhar ve ark., 2018). Gebelik oranının gonadotropinlerle OS veya İÜİ tedavisi ile %8,7-11,4 olduğu bildirilmiştir (Köroğlu ve ark., 2016). CC+İÜİ ile letrozol+İÜİ tedavilerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü iki çalışma sonuçlarına bakarsak, ilk çalışmada açıklanamayan infertilite tanılı 214 çiftin gebelik oranı letrozol ile İÜİ tedavisinde %18, CC ile İÜİ tedavisinde ise %11 oranda bulundu (Fouda ve Sayed, 2011). Diğer çalışmada ise dahil edilen 412 çift içerisinde toplam gebelik oranı; letrozol

ile İÜİ'da %37, CC ile İÜİ'da %36 oranda bulundu (Badawy ve ark., 2009).

Yukarıda belirtilen çalışmalara göre açıklanamayan infertil çiftlerde letrozol ile İÜİ ve CC ile İÜİ tedavilerini karşılaştıran bir kaç çalışma olmasına rağmen bu tedavi protokolleri arasında bir-birine karşı üstünlük kanıtlanamamıştır. Bizim çalışmamızda ise klomifen sitrat, letrozol, gonodotropinlerle ovulasyon indüksiyonunun gebelik başarısına etkisi karşılaştırıldı ve klomifet sitratta gebelik başarısı %31,6, letrozolde %27,3, gonodotropinlerde ise %33,5 olarak bulundu. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanların gebelik başarısına olan etkilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,863$). Literatürde gonodotropinle yapılan İÜİ başarısının daha yüksek olduğuna dair veriler mevcut olsa da bizim çalışmamızdaki sonucun üç farklı OS tedavi grubunun hasta sayılarındaki ciddi farklardan kaynaklandığının kanaatindeyiz.

Çalışmamız tek merkezli, ayrıca ulaşılamayan hasta verileri ve sonuçları nedeniyle küçük hasta grubu ile yapıldığı için istatistiksel olarak anlamlı çıkmayan noktalar oldu. Bu çalışma retrospektif çalışmanın getirdiği eksikler nedeniyle daha büyük örnekleme veya meta-analizlere sahip prospektif randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Veri kaybının olmayacağı ve daha çok hasta ile daha kapsamlı bulgular elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda açıklanamayan infertil hastalarda gebelik oranları değerlendirildiğinde prognostik faktörlerden bazal FSH değerinin düşüklüğü, hCG ile tetikleme günü (trigger) serum E2 değerinin yüksekliği, İÜİ günü sperm konsantrasyonu ve TPMSS'in yüksekliği İÜİ başarısını olumlu yönden etkilediği görüldü. Ayrıca infertilite tipi sekonder olanların primer olanlara göre 2,079 kat fazla İÜİ başarısı (gebelik) gerçekleştiği görüldü. İÜİ ile prosedürün invazivliği ve maliyetler oldukça düşük olduğundan açıklanamayan infertil çiftlerde hala birinci basamak tedavi olarak görülmektedir. İÜİ başarısına olumlu ve olumsuz etki eden prognostik değerler göz önünde bulundurularak gebelik oranlarının arttırılması kolaylaştırılabilir.

6. KAYNAKLAR

Aflatoonian, A., Mansoori Moghaddam, F., Mashayekhy, M., & Mohamadian, F. (2010). Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 27(12), 695–700.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee (2014). Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertility and sterility*, 101(3), 633–634.

Atalay, E., Ozaksit, M. G., Tokmak, A., & Engin-Ustun, Y. (2019). Intrauterine insemination versus timed intercourse in ovulation induction cycles with clomiphene citrate for polycystic ovary syndrome: A retrospective cohort study. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 48(10), 805–809.

Audu, B. M., Massa, A. A., Bukar, M., El-Nafaty, A. U., & Sa'ad, S. T. (2009). Prevalence of utero-tubal infertility. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 29(4), 326–328.

Auger, J., Kunstmann, J. M., Czyglik, F., & Jouannet, P. (1995). Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *The New England journal of medicine*, 332(5), 281–285.

Babayeva G. (2017). Açıklanamayan İnfertilitesi Olan Hastalarda Serum AMH Seviyeleri İle Tedavi Cevabı Ve Fertilite Sonuçları İlişkisi. İstanbul Bakırköy Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2017, İstanbul (Danışman: Op.Dr.C Kaya).

Badawy, A., Elnashar, A., & Totongy, M. (2009). RETRACTED: Clomiphene citrate or aromatase inhibitors for superovulation in women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a prospective randomized trial. *Fertility and sterility*, 92(4), 1355–1359.

Bakas, P., Boutas, I., Creatsa, M., Vlahos, N., Gregoriou, O., Creatsas, G., & Hassiakos, D. (2015). Can anti-Mullerian hormone (AMH) predict the outcome of intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation?. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 31(10), 765–768.

Bancsi, L. F., Broekmans, F. J., Mol, B. W., Habbema, J. D., & te Velde, E. R. (2003). Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 79(5), 1091–1100.

Bayram H, Cıncık M. (2020). Açıklanamayan İnfertil Çiftlerde Erkek Faktörü: Sperm DNA Fragmantasyonu Değerlendirmesi. Tıp Fakültesi Klinikleri, 3(3):109-113.

Bensdorp, A. J., Tjon-Kon-Fat, R. I., Bossuyt, P. M., Koks, C. A., Oosterhuis, G. J., Hoek, A., Hompes, P. G., Broekmans, F. J., Verhoeve, H. R., de Bruin, J. P., van Golde, R., Repping, S., Cohlen, B. J., Lambers, M. D., van Bommel, P. F., Slappendel, E., Perquin, D., Smeenk, J. M., Pelinck, M. J., Gianotten, J., ... van Wely, M. (2015). Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, g7771.

Bentzen, J. G., Forman, J. L., Johannsen, T. H., Pinborg, A., Larsen, E. C., & Andersen, A. N. (2013). Ovarian antral follicle subclasses and anti-müllerian hormone during normal reproductive aging. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(4), 1602–1611.

Block E. (1952). Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different ages. *Acta anatomica*, 14(1-2), 108–123.

Bosteels, J., van Wessel, S., Weyers, S., Broekmans, F. J., D'Hooghe, T. M., Bongers, M. Y., & Mol, B. W. J. (2018). Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD009461.

Broeze, K. A., Opmeer, B. C., Van Geloven, N., Coppus, S. F., Collins, J. A., Den Hartog, J. E., Van der Linden, P. J., Marianowski, P., Ng, E. H., Van der Steeg, J. W., Steures, P., Strandell, A., Van der Veen, F., & Mol, B. W. (2011). Are patient characteristics associated with the accuracy of hysterosalpingography in diagnosing tubal pathology? An individual patient data meta-analysis. *Human reproduction update*, 17(3), 293–300.

Buckett, W., & Sierra, S. (2019). The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reproductive biomedicine online*, 39(4), 633–640.

Cantineau, A. E., Heineman, M. J., & Cohlen, B. J. (2003). Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Human reproduction (Oxford, England)*, 18(5), 941–946.

Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., & Skakkebaek, N. E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ (Clinical research ed.)*, 305(6854), 609–613.

Chaffkin, L. M., Nulsen, J. C., Luciano, A. A., & Metzger, D. A. (1991). A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human

menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertility and sterility*, 55(2), 252–257.

Chuang, C. C., Chen, C. D., Chao, K. H., Chen, S. U., Ho, H. N., & Yang, Y. S. (2003). Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 79(1), 63–68.

Cohlen, B., Bijkerk, A., Van der Poel, S., & Ombelet, W. (2018). IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Human reproduction update*, 24(3), 300–319.

Collins, J. A., Rand, C. A., Wilson, E. H., Wrixon, W., & Casper, R. F. (1986). The better prognosis in secondary infertility is associated with a higher proportion of ovulation disorders. *Fertility and sterility*, 45(5), 611–616.

Cooper, G. S., Baird, D. D., Hulka, B. S., Weinberg, C. R., Savitz, D. A., & Hughes, C. L., Jr (1995). Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obstetrics and gynecology*, 85(3), 407–411.

Danhof, N. A., van Wely, M., Repping, S., Koks, C., Verhoeve, H. R., de Bruin, J. P., Verberg, M. F. G., van Hooff, M. H. A., Cohlen, B. J., van Heteren, C. F., Fleischer, K., Gianotten, J., van Disseldorp, J., Visser, J., Broekmans, F. J. M., Mol, B. W. J., van der Veen, F., Mochtar, M. H., & SUPER study group (2018). Follicle stimulating hormone versus clomiphene citrate in intrauterine insemination for unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*, 33(10), 1866–1874.

de Vet, A., Laven, J. S., de Jong, F. H., Themmen, A. P., & Fauser, B. C. (2002). Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and sterility*, 77(2), 357–362.

Deichert, U., Schleif, R., van de Sandt, M., & Juhnke, I. (1989). Transvaginal hysterosalpingo-contrast-sonography (Hy-Co-Sy) compared with conventional tubal diagnostics. *Human reproduction (Oxford, England)*, 4(4), 418–424.

Depuydt, C. E., Donders, G. G. G., Verstraete, L., Vanden Broeck, D., Beert, J. F. A., Salembier, G., Bosmans, E., & Ombelet, W. (2019). Infectious human papillomavirus virions in semen reduce clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 111(6), 1135–1144.

Dewailly, D., Andersen, C. Y., Balen, A., Broekmans, F., Dilaver, N., Fanchin, R., Griesinger, G., Kelsey, T. W., La Marca, A., Lambalk, C., Mason, H., Nelson, S. M., Visser, J. A., Wallace, W. H., & Anderson, R. A. (2014). The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human reproduction update*, 20(3), 370–385.

Diamond, M. P., Legro, R. S., Coutifaris, C., Alvero, R., Robinson, R. D., Casson, P., Christman, G. M., Ager, J., Huang, H., Hansen, K. R., Baker, V., Usadi, R.,

Seungdamrong, A., Bates, G. W., Rosen, R. M., Haisondeder, D., Krawetz, S. A., Barnhart, K., Trussell, J. C., Jin, Y., ... National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Reproductive Medicine Network (2015). Assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial: baseline characteristics. *Fertility and sterility*, 103(4), 962–973.e4.

Dickey, R. P., Olar, T. T., Curole, D. N., Taylor, S. N., & Rye, P. H. (1992). Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Human reproduction (Oxford, England)*, 7(3), 418–421.

Dickey, R. P., Pyrzak, R., Lu, P. Y., Taylor, S. N., & Rye, P. H. (1999). Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertility and sterility*, 71(4), 684–689.

Dreyer, K., van Rijswijk, J., Mijatovic, V., Goddijn, M., Verhoeve, H. R., van Rooij, I. A. J., Hoek, A., Bourdrez, P., Nap, A. W., Rijnsaardt-Lukassen, H. G. M., Timmerman, C. C. M., Kaplan, M., Hooker, A. B., Gijsen, A. P., van Golde, R., van Heteren, C. F., Sluijmer, A. V., de Bruin, J. P., Smeenk, J. M. J., de Boer, J. A. M., ... Mol, B. W. J. (2017). Oil-Based or Water-Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women. *The New England journal of medicine*, 376(21), 2043–2052.

Elnashar, A., Fouad, H., Eldosoky, M., & Saeid, N. (2006). Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio. *Fertility and sterility*, 85(2), 511–513.

Erdem, M., Abay, S., Erdem, A., Firat Mutlu, M., Nas, E., Mutlu, I., & Oktem, M. (2015). Recombinant FSH increases live birth rates as compared to clomiphene citrate in intrauterine insemination cycles in couples with subfertility: a prospective randomized study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 189, 33–37.

Erol Türkyılmaz Ş, Türkyılmaz G, Api M. (2018). Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon yapılan açıklanmayan infertil çiftlerde hcg günü endometrial kalınlık ve paterninin tedavi başarısına etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*.

Fang, F., Bai, Y., Zhang, Y., & Faramand, A. (2018). Oil-based versus water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility*, 110(1), 153–160.e3.

Farhi, J., Orvieto, R., Gavish, O., & Homburg, R. (2010). The association between follicular size on human chorionic gonadotropin day and pregnancy rate in clomiphene citrate treated polycystic ovary syndrome patients. *Gynecological*

endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 26(7), 546–548.

Farquhar, C. M., Liu, E., Armstrong, S., Arroll, N., Lensen, S., & Brown, J. (2018). Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet (London, England)*, 391(10119), 441–450.

Fouda, U. M., & Sayed, A. M. (2011). Extended letrozole regimen versus clomiphene citrate for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a randomized controlled trial. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 9, 84.

Garolla, A., Engl, B., Pizzol, D., Ghezzi, M., Bertoldo, A., Bottacin, A., Noventa, M., & Foresta, C. (2016). Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertility and sterility*, 105(1), 65–72.e1.

Gubert, P. G., Pudwell, J., Van Vugt, D., Reid, R. L., & Velez, M. P. (2019). Number of motile spermatozoa inseminated and pregnancy outcomes in intrauterine insemination. *Fertility research and practice*, 5, 10.

Guzick, D. S., Carson, S. A., Coutifaris, C., Overstreet, J. W., Factor-Litvak, P., Steinkampf, M. P., Hill, J. A., Mastroianni, L., Buster, J. E., Nakajima, S. T., Vogel, D. L., & Canfield, R. E. (1999). Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *The New England journal of medicine*, 340(3), 177–183.

Guzick, D. S., Sullivan, M. W., Adamson, G. D., Cedars, M. I., Falk, R. J., Peterson, E. P., & Steinkampf, M. P. (1998). Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertility and sterility*, 70(2), 207–213.

Hancock, K. L., Pereira, N., Christos, P. J., Petrini, A. C., Hughes, J., Chung, P. H., & Rosenwaks, Z. (2021). Optimal lead follicle size for human chorionic gonadotropin trigger in clomiphene citrate and intrauterine insemination cycles: an analysis of 1,676 treatment cycles. *Fertility and sterility*, 115(4), 984–990.

Hansen, K. R., He, A. L., Styer, A. K., Wild, R. A., Butts, S., Engmann, L., Diamond, M. P., Legro, R. S., Coutifaris, C., Alvero, R., Robinson, R. D., Casson, P., Christman, G. M., Huang, H., Santoro, N., Eisenberg, E., Zhang, H., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network (2016). Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation-intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 105(6), 1575–1583.e2.

Harira M. (2018). Use of Letrozole versus clomiphene-estradiol for treating infertile women with unexplained infertility not responding well to clomiphene alone, comparative study. *Middle east fertility society journal*, 23, 384-387.

Hughes, E. G., Fedorkow, D. M., & Collins, J. A. (1993). A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertility and sterility*, 59(5), 963–970.

Hurst, B. and E. Wallach. (1990). Superovulation with intrauterine insemination: empiric therapy for infertile couples. *Postgraduate Obstetrics and Gynecology*, 10, 1-6.

Ibrahim, M. I., Moustafa, R. A., & Abdel-Azeem, A. A. (2012). Letrozole versus clomiphene citrate for superovulation in Egyptian women with unexplained infertility: a randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, 286(6), 1581–1587.

Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. (2019). *Obstetrics and gynecology*, 133(6), e377–e384.

Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. (2019). *Obstetrics and gynecology*, 133(6), e377–e384.

Khalifa, E., Brzyski, R. G., Oehninger, S., Acosta, A. A., & Muasher, S. J. (1992). Sonographic appearance of the endometrium: the predictive value for the outcome of in-vitro fertilization in stimulated cycles. *Human reproduction (Oxford, England)*, 7(5), 677–680.

Kliesch S. (2021). Practical spermogram-semen analysis according to WHO recommendations. *Der Urologe Ausg A*, 60(5):647-56.

Kousta, E., White, D. M., & Franks, S. (1997). Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Human reproduction update*, 3(4), 359–365.

Koyuncu F, Önoğlu A, Isparta T, Özgenç Y, Çetintaş N ve Demir N. (1995). Açıklanamayan İnfertilite Olgularında Fallopian Sperm Perfüzyonu ve İntrauterin İnseminasyon Uygulamalarının Karşılaştırılması. *SSK Tepecik Hastanesi Dergisi*, 5(2-3):139.

Köroğlu N, Yetkin Yıldırım G, Türkgeldi, L, Polat İ. (2016). Predictive Factors for Pregnancy in Unexplained Infertility Following Ovulation Induction with Gonadotropins and Intrauterine Insemination. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 8(3):154-158.

Kuyucu, Y., & Tap, Ö. (2009). Oosit Olgunlaşma Süreci ve Düzenleyici Faktörler. *aktd.* 18(4), 227-240.

Li, H. W., Yeung, W. S., Lau, E. Y., Ho, P. C., & Ng, E. H. (2010). Evaluating the performance of serum antimüllerian hormone concentration in predicting the live birth rate of controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 94(6), 2177–2181.

Licciardi, F. L., Liu, H. C., & Rosenwaks, Z. (1995). Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy

outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 64(5), 991–994.

Lin, H., Li, Y., Ou, S., Jiao, X., Wang, W., Humaidan, P., & Zhang, Q. (2021). Role of the total progressive motile sperm count (TPMSC) in different infertility factors in IUI: a retrospective cohort study. *BMJ open*, 11(2), e040563.

Liu, A., Zheng, C., Lang, J., & Chen, W. (2014). Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 40(5), 1205–1216.

Luttjeboer, F., Harada, T., Hughes, E., Johnson, N., Lilford, R., & Mol, B. W. (2007). Tubal flushing for subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD003718.

Maher, M. A., Abdelaziz, A., & Shehata, Y. A. (2017). Effect of follicular diameter at the time of ovulation triggering on pregnancy outcomes during intrauterine insemination. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 139(2), 174–179.

Maheux-Lacroix, S., Boutin, A., Moore, L., Bergeron, M. E., Bujold, E., Laberge, P., Lemyre, M., & Dodin, S. (2014). Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 29(5), 953–963.

Matorras, R., Diaz, T., Corcostegui, B., Ramón, O., Pijoan, J. I., & Rodriguez-Escudero, F. J. (2002). Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Human reproduction (Oxford, England)*, 17(8), 2107–2111.

Mitwally, M. F. M., & Casper, R. F. (2019). Reprint of: Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and sterility*, 112(4 Suppl1), e178–e182.

Mitwally, M. F., & Casper, R. F. (2003). Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*, 18(8), 1588–1597.

Mitwally, M. F., & Casper, R. F. (2004). Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Seminars in reproductive medicine*, 22(1), 61–78.

Moro, F., Tropea, A., Scarinci, E., Leoncini, E., Boccia, S., Federico, A., Alesiani, O., Lanzone, A., & Apa, R. (2016). Anti-Müllerian hormone concentrations and antral follicle counts for the prediction of pregnancy outcomes after intrauterine insemination. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official*

organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 133(1), 64–68.

Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. (2000). Human reproduction (Oxford, England), 15(8), 1856–1864.

Nandi, A., Bhide, P., Hooper, R., Gudi, A., Shah, A., Khan, K., & Homburg, R. (2017). Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial. Fertility and sterility, 107(6), 1329–1335.e2.

Nuojua-Huttunen, S., Tomas, C., Bloigu, R., Tuomivaara, L., & Martikainen, H. (1999). Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. Human reproduction (Oxford, England), 14(3), 698–703.

Ozkan, S., Murk, W., & Arici, A. (2008). Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. Annals of the New York Academy of Sciences, 1127, 92–100.

Pasqualotto, F. F., Umezu, F. M., Salvador, M., Borges, E., Jr, Sobreiro, B. P., & Pasqualotto, E. B. (2008). Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. Fertility and sterility, 90(2), 278–283.

Plante, B. J., Cooper, G. S., Baird, D. D., & Steiner, A. Z. (2010). The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. Menopause (New York, N.Y.), 17(3), 571–576.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2015). Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. Fertility and sterility, 103(6), e37–e43.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2015). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertility and sterility, 103(3), e9–e17.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012). Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertility and sterility, 98(3), 591–598.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertility and sterility, 89(6), 1603.

Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. (1992). World Health Organization technical report series, 820, 1–111.

Schipper, I., Hop, W. C., & Fauser, B. C. (1998). The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle:

duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(4), 1292–1298.

Seckin, B., Tokmak, A., & Yumusak, O. H. (2019). The role of anti-Müllerian hormone in prediction of pregnancy in young and older women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 82(4), 300–304.

Seifer, D. B., Baker, V. L., & Leader, B. (2011). Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertility and sterility*, 95(2), 747–750.

Shakerian, B., Turkgeldi, E., Yildiz, S., Keles, I., & Ata, B. (2021). Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff. *Fertility and sterility*, 116(1), 130–137.

Sher, G., Herbert, C., Maassarani, G., & Jacobs, M. H. (1991). Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Human reproduction (Oxford, England)*, 6(2), 232–237.

Silverberg, K. M., Olive, D. L., Burns, W. N., Johnson, J. V., Groff, T. R., & Schenken, R. S. (1991). Follicular size at the time of human chorionic gonadotropin administration predicts ovulation outcome in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Fertility and sterility*, 56(2), 296–300.

Siristatidis, C., Vaidakis, D., Sertedaki, E., & Martins, W. P. (2018). Effect of human papilloma virus infection on in-vitro fertilization outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 51(1), 87–93.

Tal, R., Tal, O., Seifer, B. J., & Seifer, D. B. (2015). Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 103(1), 119–30.e3.

Thonneau, P., Marchand, S., Tallec, A., Ferial, M. L., Ducot, B., Lansac, J., Lopes, P., Tabaste, J. M., & Spira, A. (1991). Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Human reproduction (Oxford, England)*, 6(6), 811–816.

Thurston, L., Abbara, A., & Dhillo, W. S. (2019). Investigation and management of subfertility. *Journal of clinical pathology*, 72(9), 579–587.

Toner, J. P., & Seifer, D. B. (2013). Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertility and sterility*, 99(7), 1825–1830.

Tremellen, K., & Kolo, M. (2010). Serum anti-Müllerian hormone is a useful measure of quantitative ovarian reserve but does not predict the chances of live-

birth pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 50(6), 568–572.

Tuarnaye, H. (2002). Gamete source and manipulation. in *Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction: Report of a WHO Meeting* (Vayana E, Rowe PS and Griffin PD, eds.). WHO (World Health Organization), Geneva.

Vander Borght, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*, 62, 2–10.

Veltman-Verhulst, S. M., Hughes, E., Ayeleke, R. O., & Cohlen, B. J. (2016). Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2, CD001838.



7. EK

7.1. EK-1

	T.C. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu	
Sayı : E-71522473-050.01.04-155175 - 237		08.08.2022
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.		
Sayın Prof. Dr. Nermin AKDEMİR Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı		
İlgi : 22.07.2022 tarihli 237 sayılı başvurunuz. Destekleyicisi olduğunuz "Açıklanamayan İnfertil Çiftlerde İUİ Sikluslerinde Başarıyı Etkileyen Prognostik Faktörler" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir. Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir. Bilgilerinize rica ederim.		
	Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ Etik Kurulu Başkanı	
Hasan KONAK Etik Kurulu Sekr.	Güvenli Elektronik İmzalı Aslı ile Aynıdır 08.08.2022	
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. Doğrulama Kodu : BSD5T6570B Pin Kodu : 11132 Belge Takip Adresi : https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5783&eD=BSD5T6570B&eS=155175 Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocuk Kampüsü, Kocuk, Adapazarı/Sakarya Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629 e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr Bilgi için: Yücel Demir Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu Telefon No: 2953129		

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Nigar	Soyadı	AZİZOVA
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-Mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı	
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)	
1- Stajyer Hekim (denklik)			
2- Asistan Hekim/ Kadın Hastalıkları ve Doğum			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce			
Rusca			

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.