

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

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE VE HAFİF ERKEK FAKTÖRÜ
OLAN ÇİFTLERDE KLOMİFEN SİTRAT VE GONADOTROPİNLER
İLE YAPILAN İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SIKLIKLARINDA
GEBELİK ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI:
PROSPEKTİF RANDOMİZE ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SERAF ABAY**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ERDEM**

**ANKARA
İUBAT 2011**

TELEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince çok değerli tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki eğitimime büyük katkıları olan tüm saygıdeğer hocalarıma ve sevgili aileme, değerli çalışma arkadaşlarıma telekkür ederim.

SAYGILARIMLA

Dr. Seraf Abay

İubat 2011

KISALTMALAR

BMI: Body Means ndeksi

•-hCG: •eta Human Chorionic Gonadotropin

CC: Klomifen Sitrat

E2: Östradiol

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embriology

FSH: Folikül Stimulan Hormon

HSG: Histerosalpingografi

ıUı ıtrauterin ıseminasyon (homolog)

ıVF: ı vitro Fertilizasyon

KOH: Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon

LH: Lüteinizan Hormon

OHSS: Ovaryan Hiperstimölasyon Sendromu

rFSH: Rekombinant FSH

TPMSS: Total Progresif Motil Sperm Sayış

TV-USG: Transvajinal Ultrason

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YÜT: Yardıncı Üreme Teknikleri

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kısaltmalar

İçindekiler

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
A. İnfertilite Tanınması ve Etiyolojisi	4
A.1. Tanınma ve İnfertilite	4
A.2. Etiyoloji	4
A.3. Açıklanamayan infertilite	5
A.3.1. Açıklanamayan infertilite Tanınması İçin Önerilen Testler	5
A.3.2. Açıklanamayan infertilitenin Tedavisi	6
A.4. Erkek infertilitesi	12
A.4.1. Erkek infertilitesinin Tedavisi	13
B. İntrauterin İmplantasyon	15
B.1. İntrauterin İmplantasyon İçin Ovaryan Siklus Yönetimi	16
B.1.1. Doğal Ovaryan Siklus	16
B.1.2. Klomifen Sitrat (CC)	17
B.1.3. Klomifen Sitrat Ve Gonadotropinler	17
B.1.4. Gonadotropinler	17
B.2. İntrauterin İmplantasyonda Prognostik Faktörler	18
B.2.1. İmplantasyonda Prognoza Etki Eden Faktörler	19

B.2.2. kUkUygulamasında Prognozu Etkileyen kinfertil Çifte Ait Faktörler	23
B.3. kUk için Sperm Hazırlanması	26
B.3.1. Semen Analizi	26
III. MATERYAL VE METOD	30
A. Hasta Seçimi	30
B. Ovulasyon knduksiyon Protokolü	32
C. Sperm Hazırlama Yöntemi	33
D. Çalışmamızda Kullanılan Yöntemler	33
E. Swim-Up	33
F. Gradient Yöntemi	34
G. Gebeliğin Değerlendirilmesi	34
H. İstatistiksel Değerlendirme	35
IV. BULGULAR	36
V. TARTILMA	48
VI. SONUÇLAR	61
VII. ÖZET	64
VIII. SUMMARY	66
IX. KAYNAKLAR	67
X. EKLER	
Ek 1: Etik Kurul Onayı	
Ek 2: Tez Değişikliği için Etik Kurul Onayı	

I. GİRİŞ

İnfertilite evli çiftleri belirli oranda etkileyen bir sorun olarak önemini sürdürmektedir. Günümüzde evlenme çağı ve yaşı daha ileriye gitmesi ile çok sayıda çift çocuk isteği ile balı vurmakta; yardımcı üreme tekniklerindeki ilerlemelere bağlı olarak ta inseminasyon ve in vitro fertilizasyon tedavileri yaygın olarak uygulanmaktadır.

Intrauterin inseminasyon; açıklanamayan infertilite, hafif-orta derece erkek faktör infertilitesi, ovulatuvar disfonksiyon, hafif endometriozis ve servikal faktör infertilite olgularında kullanılan popüler bir yöntemdir. Açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü olan infertil çiftlerde intrauterin inseminasyon tedavide ilk tercih edilen yöntemlerden biridir. [1-3]

İnseminasyon tedavisi çok uygulanan bir yöntem olmakla birlikte gebelik başarıları ile ilgili literatür verileri farklılık göstermektedir. Çok düşük [% 4] ve çok yüksek (% 40) gebelik oranları bildirilmektedir. [4,5]. Bu büyük farklılıkların sebebi muhtemelen çalışılan popülasyonların küçük olması, inseminasyon tekniklerinin, ovaryan hiperstimülasyon protokollerinin ve seçilen hasta gruplarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. IUI tedavisinde aynı zamanda kontrollü ovaryan hiperstimülasyon ile overlerin uyarılması genel kabul gören bir uygulama olmakla beraber hangi ilacın ilk tercih olduğu hakkında hala tam bir konsensus oluşmamıştır. Bu konudaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. 2007'de Cochrane veri tabanında yayınlanan FSH/İnseminasyon ve CC/İnseminasyon karşılaştırılan 6 çalışmaya içeren bir meta-analizin sonucunda gebelik oranları arasındaki FSH/IUI lehine % 5,7 farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir [6].

Guzick ve ark. tarafından yapılan 45 çalışmanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir yayında açıklanamayan infertil çiftlerde tedavisiz sikluslarda % 1.3-4.1 arasında seyreden aylık konsepsiyon hızının tek bala için % 3.8, tek bala klomifen sitrat için % 5.6, klomifen sitrat + için % 8.3, tek bala gonadotropin için % 7.7, gonadotropin + için % 17.1 ve iVF için % 20.7 oranlarına yükseldiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları gonadotropinlerle KOH ile birlikte için tedavisinin açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda iVF sikluslarına yakın gebelik oranları ile en etkili tedavi alternatiflerinden biri olduğunu vurgulamaktadır. Ancak bu çalışmanın yazarları maliyet-etkinlik analizinde en etkili ve maliyeti az tedavi alternatifi olarak klomifen sitrat ve için tedavisini göstermiştir.

Klomifen sitrat ucuz ve kullanılan pratikliği olması nedeniyle genel kadın doğum pratiğinde ampirik olarak en sık kullanılan ilaçlardan biridir. Gonadotropinlere göre OHSS ve çoklul gebelik riski daha düşüktür. Gonadotropinler için sikluslarında KOH için yaygın olarak kullanılmaktadır. için sikluslarında gonadotropin ve klomifen sitratın karşılaştırıldığında az sayıda iyi tasarlanmış çalışma bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar dışında hem erkek infertilitesi hem de açıklanamayan infertilitede yapılan için uygulamalarında KOH için gonadotropinlerin kullanımının gebelik şansını artırmada etkinliği belirgin olarak görülmekle beraber gonadotropin tedavisinin maliyeti ve tedavi sırasında ortaya çıkan nispeten yüksek çoklul gebelik oranları KOH için daha az maliyetli alternatifler için arayışların devam etmesine neden olmaktadır. Bu konuda her iki hasta

grubunda da CC ile gonadotropinin karlıđaltıddđē iyi tasarlanmđ ħalımalara ihtiyaċ vardē (FSH + κUκ / CC + κUκ).

Bu çalışmanın amacı rFSH ve CC ile indüklenerek KOH yapılan kük sikluslarında gebelik oranlarını prospektif randomize bir çalışma düzeninde etkinlik açısından karşılaştırmaktır.

Sperm parametrelerinin değilken olmasđ nedeniyle ağklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü infertilitesi şoku zaman içiçe geçmektedir. Tedavinin balđnda ağklanamayan infertilite olarak tanđnlanan çiftlerin ıUk esnasđda elde edilen semen örneklerinde hafif erkek faktörü infertilitesi kriterlerine uyan sonuçlar görülebilmektedir. Bunun yanđda zaman zaman tam tersi de ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden alđma gruplarđ oluğturulurken sadece ağklanamayan infertilite değil hafif erkek faktrde bir grup olarak ele alđnmđtđ.

II. GENEL BİLGİLER

A. İNFERTİLİTE TANIMI, İNSİDANSI VE ETYOLOJİK

A1. TANIM ve İNSİDANS

İnfertilite; bir yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumunu ifade eder [7]. Genel infertilite insidansı % 10-15 olarak bildirilmiştir [7]. İnfertilite insidansı 20-24 yaş arası % 6 iken, 35 yaş üstünde % 30'dan fazla olmaktadır [8]. Fekundabilite, bir menstrüel siklusla gebelik oluşma olasılığını belirtir ve normal çiftlerde % 20-25 olarak bildirilmiştir [7]. Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır [7].

A2. ETYOLOJİK

1 yıldan fazla bir süredir korunmasız cinsel birlikteliğe rağmen henüz bir gebelik gelişmedi ise doğal mekanizmalarda aksayan bir takım sorunların olması söz konusudur. Bu sorunların, eğerlerin herhangi birinden kaynaklanması söz konusu olabileceği gibi her ikisinde de gebeliğin gelişmesi ve devam etmesine engel olabilecek birden fazla problem olabilir.

Son otuz yılda infertilite insidansı değişmeden kalmıştır. Ancak infertilite değerlendirme ve tedavisinde bu süre içinde önemli ilerlemeler olmuştur. Balıca infertilite nedenleri erkek faktör (% 35), tübal ve pelvik faktör (% 35), ovulatuvar disfonksiyondur (% 15); geriye kalan % 15'inde ise yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamadığı için açıklanamayan infertilite olarak tanımlanan grubu oluşturmaktadır [9].

A3. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Açıklanamayan infertilite bir yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftlerde yapılan tanışal testler sonucu herhangi bir nedeninin bulunamaması durumudur [7,9]. Açıklanamayan infertilitenin ortalama insidansı infertilite nedenleri içinde % 15 olarak bildirilmektedir [7,9,10]. Açıklanamayan infertilitenin insidansının kullandın tanışal kriterlerin farklı olmasına bağılı olarak % 10-30 arasında değıştiğı bildirilmiştir [9,10,11]. Açıklanamayan infertilite hastalarında siklus bağına fekunditenin fertil çiftlere göre belirgin azaldığı ve uzadığı bilinmektedir. Açıklanamayan infertil çiftlerde değışik tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı retrospektif bir incelemede tedavi edilmeyen çiftlerde siklus bağına spontan fekundite ortalaması randomize olmayan çalışmalarda % 1.8, randomize çalışmalarda ise % 3.8 olarak bildirilmektedir. [12]. Açıklanamayan infertilite tanışkonabilmesi için tam bir infertilite araştırılması yapılmalıdır. Tanı için çeşitli çalışmalarda farklı tanışal illemler önerilmesine rağmen hangi testlerin daha önemli ve gerekli olduğuna dair bir görüş olulmamıştır.

A.3.1. Açıklanamayan infertilite tanışi için önerilen testler [13]:

İnfertilite tanışi için öneriler tanışal testlerin uygulanmasında bugün için kabul edilen genel görüş pahalı ve gereksiz test, prosedür ve tedavilerden sakınmasına özen gösterilmesi olarak bildirilmektedir [1,2,3,13,14].

2000 ESHRE Capri Workshopunda semen analizinin yanı sıra ovulasyonu doğrulamada en iyi testin progesteron ölçümü olduğu, uterus ve tüplerin yapışının primer araştırılmasının HSG ile yapılması gerektiği;

laparoskopinin ise endoskopik cerrahide yada daha ileri tanışal illemler için saklanması gerektiği bildirilmiştir [3,13].

A.3.2 Açıklanamayan infertilitenin tedavisi:

Açıklanamayan infertilitede fekundabiliteyi bozan faktörler standart testlerle açığa çıkartımadık ve düzeltilebilir bir bozukluk olmaması nedeniyle tedavide standart bir yöntem yoktur. Tedavide genellikle fekunditenin artırılmasına yönelik ampirik metotlar uygulanmaktadır.

Açıklanamayan infertilite için yapılan tedavi yöntemlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi hastalarda spontan gebelik ihtimali nedeniyle oldukça kompleks hale gelmektedir. Açıklanamayan infertilitesi olan ve tedavi edilmeyen kadınlarda gözlenen ortalama siklus fekunditesi yaklaşık % 2-4'tür. Bu değerler normal fertil çiftlerden (% 20-25) yaklaşık % 80-90 daha düşüktür [12]. Tedaviden bağımsız gebelik olasılığının infertilite süresi ve kadının yaşı ile ters orantı olduğu ve progresif olarak azaldığı gösterilmiştir [15,16].

Açıklanamayan infertilitenin kesin etyolojisi bilinmemekle beraber folikülogenez, gamet gelişimi, fertilizasyon ya da implantasyon kusurları olası nedenler olarak düşünülmektedir. Açıklanamayan infertilitenin tedavisinde kullanılan yöntemler teorik olarak folikülogenezisi düzelterek fertilizasyon yerinde artırarak gamet konsantrasyonunu sağlayarak yada implantasyon sırasında hormonal çevreyi düzelterek etkili oluyor olabilirler. Açıklanamayan infertilitede bugün için önerilen tedaviler; intrauterin inseminasyon (IUI), klomifen sitrat veya ekzojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu, kontrollü ovaryan

hiperstimulasyon (KOH), KOH ile birlikte klük ve yardımcı üreme teknikleridir (YÜT). Bununla birlikte açıklanamayan infertilite için tedavi etkinliği değerlendirilecek ya da karığalı tıracak uygun planlanmığ çok az randomize klinik çalış ma vardı.

Klomifen sitratın zamanlı koitus ile birlikte kullanılmığın kontrol grubu ile kıyaslandığı az sayıdaki çalış manın verilerinin birlikte değerlendirildiği iki meta-analizin sonuçları açıklanamayan infertil hastalarda zamanlı koitus ile birlikte ampirik olarak klomifen sitrat kullanılmığın gebelik başarığına istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir olumlu etki yapabildiği yönündedir [12,17].

Açıklanamayan infertilitenin ampirik tedavisinde en yaygın tedavi alternatifini olan klükün terapotik etkinliği ile ilgili çalış malarda hemen daima KOH sikluslarında klük ile zamanlı iliğinin karığalı tırdığı görülmektedir [18]. Doğal siklusta zamanlı iliği veya ona el değ er olabilecek intraservikal inseminasyon ile klük ün kontrollü olarak karığalı tırdığı Kirby ve ark. [19] ile Guzick ve ark.ı [10] ait 2 çalış mada elde edilen sonuçlar açıklanamayan infertil hastalarda doğal siklusta yapığan klük ün sadece iliğiye göre gebe kalma İansını hafif arttırdığı (OR=2.7, 95% CI 1.0-4.4) göstermektedir. Bu çalış malardan Guzick ve ark. tarafından ve toplam 932 açıklanamayan infertil çift ile yapığan çok merkezli prospektif randomize kontrollü genil çalış manın sonuçları hem klük hem de KOHün terapotik etkinliğinin birlikte değerlendirmesi açısından önemli veriler vermektedir [20]. Bu çalış manın sonucuna göre, açıklanamayan infertilite tanısı ile gonadotropinlerle KOH ve klük yapığan bir çiftin gebe kalma İansı doğal iliğiyi yansığan sadece intraservikal

inseminasyon yapılanlara göre 3.2 kat daha fazla bulunurken, KOH'suz κ Uk yapılanlardan da 1.7 kat daha fazla bulunmuştur. Bu da açıklanamayan infertil çiftlerde KOH ve κ Uk'nın beraber uygulanmasının en yüksek terapötik etkinliği sağladığını düşündürmektedir.

KOH uygulanan sikluslarda κ Uk ile zamanlı ilişkisinin karıldaştırıldığı çalışmalarda, erkek subfertilitesi gruplarında olduğu gibi, açıklanamayan infertil çiftlerde de κ Uk'nın gebelik şansına zamanlı ilişkiye göre belirgin olarak arttığı görülmektedir [21]. Zeyneloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde KOH sikluslarında κ Uk ile zamanlı ilişkisinin karıldaştırıldığı 7 prospektif randomize çalışma değerlendirilerek toplam 980 gonadotropin siklusunda κ Uk için siklus başı gebelik oranı % 20 iken, bu oran zamanlı ilişkisi sikluslarında % 11 olarak bulunmuştur [4, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Bu meta-analizde değerlendirilen 7 çalışmadan sadece Crosignani ve ark. ile Gregoriu ve arkadaşın yaptıkları çalışmalarda KOH'a κ Uk eklenmesinin gebelik şansını arttıracak şekilde bildirilmişken, 7 çalışmanın tümünün meta-analizi sonucunda açıklanamayan infertil çiftlerde KOH siklusuna κ Uk eklenmesinin gebelik şansını belirgin olarak arttığı görülmektedir (OR=1.84, 95% CI 1.3-2.6).

Açıklanamayan infertil çiftlerde az sayıda çalışmada doğal sikluslar ile κ Uk yapılan sikluslar karıldaştırılarak KOH'un inseminasyon uygulamasından bakımsız olarak gebelik elde etme şansını ek olarak artırıp artırmadığı incelenmiştir. Hem CC hem de gonadotropin uygulanarak yapılan KOH ile κ Uk uygulamasıyla doğal sikluslarda yapılan κ Uk'a göre daha yüksek gebelik oranları

elde edildiği g r lmektedir [28,29]. Benzer sonuçlar Guzick ve ark. n n yapt ğ  geni  prospektif ve randomize  al mada da teyit edilmektedir [20].

Hughes ve ark. tarafından yapıdan bir meta-analizde 22  al mada toplam 5214 siklusa ait veriler değerlendirilmiştir [17]. Bu meta-analizdeki çalıma grupları hem açıklanamayan infertilite hem de erkek subfertilitesi olan çiftlerden oluşmaktaydı Bu  al malarda CC ve gonadotropinlerin tek ba larına uygulandıkları sikluslarda   k ile zamanlı ilişki kar  alt mas  yanında CC ve FSH sikluslarında     n etkinliği de kar  alt  m t . Bu meta-analizdeki  al malar n verilerinin kaba toplamalar de erlendirildiğinde herhangi bir ovaryan stimulasyon veya     n yap mad ğ  kontrol sikluslarında % 2 olan aylık konsepsiyon h   n n gonadotropinlerle KOH ve     n birlikte uygulandığı sikluslarda % 15 e çıktığı g r lmektedir. Bu  al mada siklus ba ına elde edilen gebelik oranlarına etki eden ba  ns z de il kenlerin değerlendirilmesi sonucunda hem   k hem de gonadotropinler (FSH) ile KOH n aylık konsepsiyon h   n n birbirinden ba  ns z olarak 2  er katın üstünde art dd klar  g r lmektedir . Buna göre, infertil  ifte gonadotropinli KOH ile birlikte   k beraber uygulandığında aylık gebelik şansı hiç tedavi almayan bir  ifte göre 4 katın üstünde artmaktadır. Bunun yanında, infertil  ifte semen analizinin bozukluğu veya endometriozis varlığı siklus ba ına gebelik şansında her bir de il ken için birbirinden ba  ns z olarak yarı yarıya bir d  meye neden olmaktadır. Bu  al man n sonuçları persistan infertil çiftlerin KOH ve   k siklusları ile siklus ba   elde edilebilecek oranlar hakkında bilgilendirilmesinde kullan abilir.

Guzick ve ark. tarafından yapılan ve 45 çalışmanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir yayında açıklanamayan infertilitede dekilik tedavi alternatiflerinin etkinlikleri incelenmiştir [12]. Bu çalışmanın verilerine göre açıklanamayan infertil çiftlerde tedavisiz sikluslarda % 1.3-4.1 arasında seyreden aylık konsepsiyon şansının tek bala kUk için % 3.8, tek bala CC için % 5.6, CC + kUk için % 8.3, tek bala gonadotropin için % 7.7, gonadotropin + kUk için % 17.1 ve kVF için % 20.7 oranlarına yükseldiği görülmektedir. (Tablo 1)

Tablo 1. Unexplained infertilite tedavisinde dekilik tedavi alternatiflerinin tedavi verilmeyenlere göre karşılaştırılmalı değerlendirildiği 45 çalışmanın retrospektif analiz sonuçları (Guzick 1998) [15].

Siklus bala gebelik oranları		
Tedavi yok	%	1.3-4.1
kUk (stimulasyonsuz)	%	3.8
Klomifen	%	5.6
Klomifen & kUk	%	8.3
Gonadotropin	%	7.7
Gonadotropin&kUk	%	17.1
kVF	%	20.7

Bu çalışmanın sonuçları gonadotropinlerle KOH ile birlikte kUk tedavisinin açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda kVF sikluslarına yakın siklus bala gebelik oranları ile en etkili tedavi alternatiflerinden biri olduğunu vurgulamaktadır. Ancak bu çalışmanın yazarları maliyet-etkinlik analizinde en etkili ve maliyeti az tedavi alternatifi olarak CC ve kUk tedavisini göstermiştir.

Açıklanamayan infertilitede klomifen sitratın tek bağına veya klk ile birlikte etkinliğinin değerlendirildiği 5 çalışmanın meta-analizinde Hughes ve ark. klomifen sitratın plaseboya göre genel gebelik hızını arttırdı (OR=2.38, 95 % CI 1.22-4.62), çokl gebelik hızındaki artış etkisinin oldukça düşük olduğunu (OR=1.34, 95 % CI 0.43-4.22) bildirmişlerdir [30]. Bu meta-analizde klomifen sitratın klk sız sikluslarda kontrol grubuna göre aylık gebelik hızını arttırdığı görölürken, aynı etki klomifen sitratın klk ile beraber uygulandığı sikluslarda gösterilmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda, klomifen sitrat, gerçek tedavi etkisi küçük olsa da düşük fiyat ve kullanım kolaylığı nedeniyle, açıklanamayan infertilite tedavisinde ilk seçim olarak kabul edilmiştir [30].

Subfertil hastalarda ampirik olarak siklus bağına gebelik oranında klVF-ET dğinde en önemli artış gonadotropinlerle birlikte klk sikluslarında elde edilebilmektedir. Açıklanamayan infertilite vakaları için klk tedavisi tek bağına uygulandığında % 4-6 olan siklus bağına gebelik oranlarının gonadotropinle superovulasyon ile beraber uygulandığında % 15-18'e ulaştığı bilinmektedir [12,17,20].

Yukarıda belirtilen toplam 932 açıklanamayan infertil çift ile yapılan çok merkezli prospektif randomize kontrollü geniş çalışmanın sonuçları açıklanamayan infertilite tanısı ile gonadotropin sikluslarında klk yapılan bir çiftin gebe kalma şansına göre 3.2 kat daha fazla bulunurken, bu oran KOHsuz klk yapılanlardan da 1.7 kat daha fazla bulunmuştur [20]. Açıklanamayan infertil çiftlerde klkın terapötik etkinliğinin karılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinin yapıldığı bir Cochrane veritabanı çalışmasında

sadece KOH ile zamanlı koite göre KOH ile kUkÖn gebelik oranını hafif arttırdığı (OR 1.68, % 95 CI 1.13-2.50), kUkÖnün KOH siklusunda uygulanmasını doğal siklusta uygulanmasına göre canlı doğum hızını arttırdığı (OR 2.07, % 95 CI 1.22-3.50) bildirilmiştir [31]. Açıklanamayan ve hafif erkek faktörü tanısıyla kliniğimizde tedavi edilen 456 kadına ait 838 kUk siklusunun verilerini topladığımız bir çalışmada, hastaların tümüne superovulasyon için günlük 75 ünite rekombinant FSH kullanılmıştır [32]. Bu çalışmada hasta başına % 21.1 ve siklus başına % 11.4 canlı doğum oranları elde edilirken; açıklanamayan infertilite alt grubunda hasta başına canlı doğum hızı % 25.2 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, yukarıda belirtilen çalışmaların verileri açıklanamayan infertilite çiftlerinde KOH ve kUkÖn beraber uygulanmasının en yüksek terapötik etkinliği sağladığını göstermektedir.

A4. ERKEK İNFERTİLİTESİ

Geçmişte kadın faktörü ilginin odak noktası idi ve erkekten kaynaklanan faktörlerin infertilitenin nadir rastlanan nedenlerinden biri olduğu düşünülürdü. Günümüzde infertil çiftlerin % 30-50'inde erkekteki anormalliklerin tek neden olduğu; % 20'inde ise önemli bir etken olarak infertilitesinin etkili olduğu bilinmektedir [33].

A.4.1 Erkek infertilitesinin tedavisi:

Erkek infertilitesinde klomifen sitratın etkinliği de tartışılmalıdır. Daha önce belirtildiği gibi KOH için kullanılan klomifen sitratın doğal siklusta kUk ile karlıđatıldıkđe 2 randomize kontrollü çalıma beraber incelendiğinde erkek infertilitesinde kUk sikluslarında KOH için klomifen sitratın kUk ın etkinliğini arttırmakta etkili olmadıkđe gösterilmiştir [28,34]. Erkek infertilitesinde kUk sikluslarında KOH yöntemi olarak klomifen sitrat ile gonadotropinlerin karlıđaltıldıkđe az sayıda çalımada da gonadotropinlerin klomifen sitrata göre daha etkin olduğu görölmektedir [35,36]. Sonuç olarak; hem erkek subfertilitesi hem de açıklanamayan subfertilite gruplarında uygulanan kUk sikluslarında KOH için klomifen sitratın kullanıldıkđe çalımalardan elde edilen veriler gebelik İansınė arttıřcė terapeutik etkinliğinin yeterli olmadıkđınė göstermektedir. Açıklanamayan infertilitede klomifen sitrat kullanıacak ise en uygun algoritmanın kUk ıncesinde tek bağına uygulanmasė eklinde olduğu görölmektedir. Bununla birlikte, maliyet-etkinlik analizi yönünden gonadotropinli ve klomifen sitratlı kUk siklusları arasında karlığaltıma yapmak üzere daha iyi planlanmığ kontrollü çalımalara halen ihtiyaç olduğu düğünölmektedir.

kUk ile artan gebelik İansına o siklusta uygulanan KOH ın da ek katkı sağlayarak, doğal siklusa göre KOH uygulanan sikluslarda yapığan kUk uygulamasında fekundabilitenin daha yüksek olmasė beklenebilir. Erkek infertilitesi serilerinde kUk ın terapeutik etkinliğinin değerlendirildiği ve KOH uygulamasė ile doğal siklusalardaki kUk illeminin terapeutik etkinliğinin karlıđaltıldıkđe 4 çalımanın [29,37] verilerinin beraber incelenmesi sonucunda (Tablo 2) erkek infertilitesinde kUk sikluslarında KOH ın gebelik İansınė doğal

sikluslara göre arttırdı, ancak istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşamadı (OR=1.79, 95% CI 0.98-3.25) görülmüştür [38]. Ancak bu 4 çalışmanın ikisinde KOH amacıyla klomifen sitrat ve diğer ikisinde de gonadotropin kullanıldığı için çalışma gruplarının heterojen olduğu görülmektedir. Erkek infertilitesinde κ Uk sikluslarında KOH için gonadotropin kullanan 2 randomize kontrollü çalışma sonucunda κ Uk siklusunda gonadotropin ile KOH yapmasının gebelik şansını arttırdı (OR=2.0, 95% CI 1.1-3.8) görülmüştür [38]. Ancak, gonadotropinle indüklenmiş κ Uk sikluslarında hastalar sperm parametrelerine göre alt gruplara ayrıldığında gonadotropin tedavisine bakla gebelik artışının özellikle total progresif motil sperm sayla 10 milyonun üzerinde olan hafif erkek faktörü vakalarında olduğu görülmektedir [29].

Tablo 2. Erkek Subfertilitesinde dokal siklus veya süperovulasyonlu siklularda κ Uk tedavisinin karlıla tırdı, çalışmalara sonuçları

	Tedavi	Gebelik/siklus		
		DOKAL SIKLUS	KOH SIKLUSU	
Martinez, 1990 ³²	CC	0.09	0.14	FY*
Arici, 1994 ³⁴	CC	0.04	0.04	FY
Nulsen, 1993 ³³	HMG	0.13	0.02	FY
Cohlen, 1998 ³⁵	HMG	0.14	0.08	FY

*FY : Fark Yok, Cochrane Review, 1999, Cohlen BJ [31].

B. İNTRAUTERİN İNSEMINASYON

İntrauterin inseminasyon son yıllarda infertilite pratiğinde en yaygın uygulanan tedavi alternatiflerinden biridir. Bu yöntem, en sık erkek faktörü ve açıklanamayan infertil çiftlerin tedavisinde kullanılır. Hastanın CC veya gonadotropinlerle stimülasyonu (superovulasyon), siklusun ovulasyon dönemine kadar monitorizasyonu, ovulasyonun hCG ile ovulasyonun tetiklenmesi ve ovulasyon ile senkron olarak yakınlık ve hazırlanmış spermin inseminasyonu çok sikluslarda en sık uygulanan klinik ve laboratuvar teknikleridir.

Çok sikluslarda fekundabiliteyi artıran mekanizmalar sadece inseminasyon işlemine bağlı değildir; sperm yakınlık ve çok siklusunda uygulanan süperovulasyon işlemlerinin de önemli katkıları vardır. İnseminasyon için semen hazırlama yöntemleri ile seminal plazma ve içindeki sitokinler, prostoglandinler, oksijen radikalleri, antijen ve enfeksiyon ajanları yanında kötü kaliteli spermatozoa, lökosit ve hücre artıkları ayrılır. Seminal plazmanın ayrılması ve kavite içine erkeğe ait proteinlerin verilmesinin engellenmesi ile uterus krampları önlenirken, enfeksiyon riski de azalır. Aynı zamanda, sperm yakınlık işlemi spermatozoanın oositi dölleyebilmesi için gerekli olan ve invivo olarak servikal kanal ve uterus kavitesi içinde kazanılan kapasitasyon yeteneğini sağlar. Sperm hazırlama tekniği ile yakınlık olarak ayıklanmış olan çok sayıda hareketli spermatozoanın intrauterin inseminasyonu ile servikal mukusun filtrasyon etkisi önlenerek kavite içine daha fazla sayıda progresif hareketli sperm verilir. Böylece koitus sonrasında tubanın ampullasında yaklaşık 100-300 arasında bulunabilen fertilizasyon için gerekli kaliteli spermatozoa sayısı artmış olur. Son olarak,

İk sikluslarında uygulanan süperovulasyon ile invivo sperm ile karlıan ovum sayıartılmı olur.

B.1 İNTRAUTERİN İNSEMINASYON İÇİN OVARYAN SIKLÜS YÖNETİMİ

İk için ovaryan hazırlık ve ovulasyon zamanı tespiti İarttır. İntrauterin inseminasyon doğal ovarian siklusta ya da ovulasyon indükasyonunu takiben yapılabilir. Ovulasyon indüksiyonu için; klomifen sitrat (CC), klomifen sitrat + gonadotropin, gonadotropinler, GnRH analogları + gonadotropinlerden biri kullanılabilir.

B.1.1. Doğal ovarian siklus

Siklus ortasında artan LH ovulasyonun bir belirteci olabilir. LH zirvesini yakalamayı ve bu dönemde inseminasyon yapmayı amaçlayan bir yöntemdir. Düzenli transvajinal ultrason (TvUSG) ile folikülometri İart değildir. Adetin 9.gününde folikülometri yapılır. Folikül boyutuna göre seri ultrason planlanabilir. En önemli belirteç LH surgeünü yakalamaktır; genelde gece ile sabah 08.00 arasında olur. Sabah alınan idrarda LH'da yükselme saptandıkça zaman bir önceki gece ovulasyon olduğu anlaşılr. İnseminasyon LH surge günü ve tercihen 24 saat sonra bir daha olmak üzere bir veya iki kez yapılabilir [39].

B.1.2. Klomifen sitrat (CC)

Adetin 3-7.günlerinde 50-100 mg klomifen sitrat oral olarak verilir. Bu doza yanđ olmaz ise doz 250 mgöa kadar çēkēdabilir. Adetin dokuzuncu gününden sonra TvUSG ile monitorizasyon yapēđ foliköl büyüklükü 18-22 mm olduğu dönemde, ovulasyon için hCG (10.000 IU tek doz IM) veya recombinant hCG yapēdabilir veya LH zirvesini takip edilerek kēk zamanlamasē yapēdabilir [39].

B.1.3. Klomifen sitrat ve gonadotropinler

Klomifen sitrat adetin 3-7önci günlerinde 50-100 mg oral olarak verilir. Adetin 5. veya 7önci günlerinden itibaren gonadotropin eklenir. Tek doz gonadotropin 150 IU IM adetin 5. ve/veya 7. günlerinde uygulanabileceği gibi, düölük doz (75 IU) günlük verilebilir. Adetin dokuzuncu günü TvUSG ile folikölometri yapēđ, foliköl boyutu ve büyümesine göre 9. günden sonra uygun dozda gonadotropin verilebilir. Gonadotropin dozu hastanēn daha önceki hikayesine, over yanēđna göre arttēdabilir veya azaltēdabilir iken CC dozu sabit olarak 100 mg verilir. Foliköl büyüklükü 18-22 mm olduğu dönemde, ovulasyon için hCG (10.000 IU tek doz IM) yapēdabilir veya recombinant hCG veya spontan LH surgeöü beklenerek kēk zamanlanabilir [39].

B.1.4. Gonadotropinler:

Gonadotropinlerle yapēdan ovulasyon indüksiyonu, serum E₂ ve TvUSG ile yakēn monitorize edilmelidir. Yakēn monitorize edilmeyen olgularda ađē komplikasyonlarēn geliēebileceđi unutulmamalēdē. Stimulasyona baēlamadan

önce, menstruasyonun 2-4. gününde TvUSG yapılarak bazal folikül sayısı görülür. 15 mm'den büyük rezidü kist(ler)de işlem ertelenir. Başlama dozu, bayan yaşı, over rezervi, BMI ve daha önce var ise gonadotropin doz yanıtına göre karar verilir. Günümüzde genellikle düşük doz gonadotropin kullanılır, seri TvUSG, serum E₂ ile monitorizasyon yapılır [32]. En büyük folikül 18 mm ulaştığında hCG 10.000 IU iM veya recombinant hCG uygulanır ve 36 saat sonra kütyapılır [39].

B2. İNTRAUTERİN İNSEMİNASYONDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Küda başarıyı etkileyen olası prognostik faktörler aşağıdakilerdir:

A. İlelele ait faktörler:

- Doğal veya stimule siklus
- Ovaryan stimulasyon protokolü (CC veya gonadotropin)
- Stimulasyon sonucu elde edilen folikül sayısı
- Sperm hazırlama tekniğı
- İnseminasyon/ovulasyon zamanlaması
- Küuygulama kateteri
- İnseminasyon sonrası dinlenme
- İnseminasyon sonrası koitus

B. Kadın ve erkeğe ait faktörler:

- İnfertilite süresi

C. Kadına ait faktörler:

- Kadın yaşı
- Tubal faktör varlığı
- Endometriozis varlığı

D. Erkeğe ait faktörler:

- Semen değilkenleri
- Konsantrasyon
 - Hazırlama öncesi, sonrası TPMSS,
 - Morfoloji

B.2.1. İUkuygulasında prognoza etki eden illeme ait faktörler

Doğal veya stimüle siklus (CC vs Gonadotropin):

İUk prognozunu belirleyen doğal veya stimüle siklus açıklanamayan ve erkek infertilitesi bölümünde özetlenmiştir.

Erkek Subfertilitesi:

IUI prognozunu belirleyen erkek subfertilitesi erkek infertilitesi bölümünde özetlenmiştir.

Açıklanamayan infertilite:

IUI prognozunu belirleyen açıklanamayan infertilite açıklanamayan infertilite tedavisi bölümünde özetlenmiştir.

Stimulasyon sonrası elde edilen folikül sayısı

κUκ sikluslarında süperovulasyonun terapötik etkinliğinin teorik olarak inseminasyon anında sperm ile karığılan ovum sayışının artđına bağlı olduğu varsaydırsa süperovulasyon ile elde edilen dominant folikül sayış ile κUκ siklusundaki gebelik hēē arasında doğrudan bir ilişkinin mevcut olmasē gerekir. Stone ve ark.ın 3200 hastaya ait 9963 siklusta yaptıkları bir retrospektif çalışmanın sonuçlarına göre tedavi siklusunda gebelik oluşumunu belirleyen en önemli parametreler KOH ile elde edilen dominant folikül sayış kadın yaşı ve yēkama sonrası motil sperm sayış olarak belirlenmiştir [32]. Buna göre, tek dominant folikülde % 7.6 olan siklus bağına gebelik hēēın 2 folikülde % 10.1ē, 4 folikülde % 14ē ve 6 folikülde % 16.9ā çıktđı görölmektedir ($P<0.01$). Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yapılan çalışmanın verileri de stimülasyon sonucu elde edilen dominant folikül sayışın canlı doğum İansē belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğunu desteklemektedir [32].

Sperm hazırlama (yēkama) tekniği:

κUκ ün klinik etkinliği ile çok sayıda çalışmada arasından çok azında inseminasyon için semen hazırlama (sperm yēkama) yöntemlerinin klinik sonuçlara etkinliği karığaltılmıştı. inseminasyon için semen hazırlama (sperm yēkama) yöntemleri içinde en yaygın kullanılanlarē semenin kültür mediumunda basit olarak yēkanmasē yanında saf sperm popülasyonlarına ayırma da daha iyi olan yüzdürme (swim-up) ve dansite gradient santrifüjasyon yöntemleridir [41,42]. Carrel ve ark. çok merkezli bir randomize çalışmada heterojen bir hasta popülasyonunda basit yēkama, Percoll dansite gradient santrifüjasyon, swim-up,

swim-down ve refrigeration/heparin yöntemlerini karşılaştırmıştır [43]. Bu çalışmada swim-up (% 14.7) ve Percoll dansite gradient santrifügasyon (% 16.1) yöntemlerinde diğer yöntemlerine göre daha yüksek gebelik oranları elde edildiği bildirilmiştir. Dodson ve ark ise çift santrifüj ile yöntem, swim-up ve Percoll dansite gradient santrifügasyon yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarıda semen hazırlama yöntemleri arasında siklus başı gebelik oranları açısından anlamlı bir fark gösterememişlerdir [44]. Bu iki çalışmanın sonuçlarının da beraber değerlendirildiği bir meta-analizde dansite gradient santrifügasyon yöntemi lehine çok az bir etkinlik farkı olduğu (OR=1.7, 95% CI 1.0-2.9) gösterilmiştir [45]. Sonuç olarak, hastalara sperm parametrelerine göre uygun saf sperm popülasyonu ayırabilen bir yöntemle hazırlanmış semen ile IVF uygulaması muhtemelen tedavi siklusundaki gebelik başarılarını belirleyen önemli parametrelerden biridir.

inseminasyon/ovulasyon zamanlaması

in vivo konsepsiyonda ovum periovulatuar dönemde oldukça kısa bir zaman penceresinde döllenebilmektedir. insanda spontan sikluslarda gebelik başarısının ovulasyondan önceki birkaç günlük dönemde yapılan cinsel ilişkilerde daha fazla olduğu bilinmektedir [46]. Özellikle doğal sikluslarda inseminasyon zamanlamasının periovulatuar fertil döneme denk getirilebilmesi için LH zirvesinin değişik yöntemlerle tespiti uygun olacaktır. Bir diğer yöntemde ovulasyonun hCG ile tetiklenmesi olabilir. Bu iki yöntem arasında etkinlik yönünden birbirine göre bir üstünlük gösterilememiştir [47]. Bununla birlikte,

KOH sikluslarında pratik olarak ovulasyonun hCG ile tetiklenmesi genellikle tercih edilmektedir. Bu yöntem ayrıca inseminasyon zamanının ayarlanmasına da olanak sağlamaktadır.

inseminasyon sayışı

Birden fazla inseminasyon yapılmasının gebelik başarısına olumlu etkisi olabileceği varsayımından yola çıkarak pek çok çalışmada tek inseminasyon ile çift inseminasyon uygulaması karşılaştırılmıştır [48,49,50,51,52]. Bu çalışmaların hemen tamamında hCG'den 34 saat sonraki bir inseminasyon ile buna ek olarak yapılan hCG'den 12-18 saat sonraki bir erken μ U veya 42-60 saat sonraki bir geç μ U karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar içinde sadece 2 çalışmada çift inseminasyonun daha etkili olduğu yönünde veri elde edilmiştir [48,49,50]. 34.saatte yapılan tek inseminasyon ile 18 ve 34.saatte yapılan çift inseminasyonun karşılaştırıldığı Silverberg ve ark tarafından yapılan çalışmada 34. saatte yapılan bir inseminasyon ile 12. ve 34. saatte yapılan veya 34. ve 60. saatte yapılan iki ayrı çift inseminasyon yönteminin karşılaştırıldığı ve Ragni ve ark tarafından yapılan diğer çalışmada ovulasyon öncesi yapılan çift inseminasyonun gebelik üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu iki çalışma değerlendirmeye alınarak yapılan eski bir Cochrane meta-analizinde çift inseminasyonun daha etkili olduğu yönündeki sonuç yeni revize edilen analizde Ragni ve ark ile Zeyneloğlu ve ark'ın çalışmalarıyla sonuçlarının değerlendirilmesi sonucunda çift μ U'nun daha etkin olmadığı şeklinde tekrar yorumlandırılmıştır [53].

inseminasyon sonrası istirahat:

İUİ işlemi sonrası genel uygulama hastanın inseminasyon yapılan muayene masasında bir süre dinlendirilmesi şeklindedir. Ampirik olarak genellikle 15-30 arası uygulanan bu istirahatın gebelik elde etme şansına katkısı konusunda elde mevcut tek kontrollü çalışmanın sonuçları IUİ işleminden hemen sonraki dönemde yapılan istirahatın gebelik şansına olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir [54].

inseminasyon sonrası koitus:

Birçok hekim hastalara inseminasyon sonrası koitus önermekle birlikte bu ampirik uygulama ile ilgili olarak kanıda dayalı tartışılardan elde yeterli bir veri yoktur. Bu konu ile ilgili yapılmış tek prospektif randomize çalışmadan elde edilen sonucu da IUİ ile beraber ilk önerilmesinin tek başına IUİ'ye üstün olduğunu tam olarak göstermemektedir [55]. Bununla birlikte, özellikle insemine edilen hareketli sperm sayısı düşük olan hasta grubunda inseminasyon sonrası ilkinin gebelik oranının belirgin olarak arttığı değerlendirilebilir.

B.2.2. IUİ uygulamasında prognozu etkileyen infertil çiftte ait faktörler

Kadına ait parametreler

Kadın yaşı

İnfertilitede tedavi alternatiflerinin tümünde olduğu gibi çiftte ait prognostik faktörlerden gebelik şansına olumsuz etkileyen kadına ait faktör yaşıdır. Yardımcı üreme teknikleri ile tedavi edilen hastalardan elde edilen veriler kadın partnerin

yalıññ oosit kalitesini indirekt olarak yansđan bir faktör olduğunu göstermiğtir. Hem erkek subfertilitesi hem de açđklanamayan subfertilite tedavisinde kUk ve kVF uygulamalarññ maliyet-etkinlik analizinin yapıđđđđđ prospektif randomize bir çalıđmanñ verileri kadñ partnerin yalıññ kVFde olduğu gibi kUk sikluslarñda da prognostik bir değilken olduğunu göstermektedir [56]. Bu çalıđmanñ verilerinin multipl lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi sonucunda her iki tedavi programña alñan çiftler için siklus balıña gebelik balarşññ etkileyen tek klinik parametre kadñ partnerin yalı (p =0.03) olarak bulunmuğtur. Buna göre, kUk veya kVF tedavisine girsin 38 yalıñdaki bir kadññ tedavi sonucu gebe kalma íansė 28 yalıñdaki bir kadña göre % 50 azalmığ olduğu görülmektedir.

Stone ve ark.ññ 9963 siklusta yaptıklarėretrospektif çalıđmanñ sonuçlarė da yukarıdaki çalığmaya benzerdir; Bu çalığmada da kadñ partnerin yalı tedavi siklusunda gebelik oluğumunu belirleyen en önemli parametrelerden biri kadñ yalı olarak belirlenmiğtir [47]. Bu çalıđmanñ sonuçlarña kUk sikluslarñda gebe kalma íansė en yüksek hasta grubu kadñ yalı <26 olanlardđ; <26yalı olan bir kadñda siklus balı % 18.9 olan gebelik oranė36-40 yalı arasėnda % 11.1ė ve >40 yalıñda % 4.7ė dül mektedir.

Kadñda infertilite etyolojisi:

Kadñdaki infertilite faktörlerinin kUk tedavisine etkisini gösteren veriler ancak geniğ retrospektif çalığmalarda yapığan lojistik regresyon analizlerinden elde edilebilmektedir. Bu retrospektif çalıđmalarñ verilerinin toplu olarak

değerlendirilmesinde siklus balına gebelik prognozuna etkisi olumlu olarak değerlendirilebilecek faktörler anovulasyon veya açıklanamayan infertilite mevcudiyeti iken, endometriozis ve tubal faktör mevcudiyeti «Uk sonuçlarına en olumsuz yansıyan kadına ait infertilite faktörleri olarak görülmektedir [40,57,58]. Klinikimizde yapılan çalışmanın verileri ise, sekonder infertilite ve açıklanamayan infertilite varlığına klinik gebelik İansına arttıkça bakışsız dekilkenler olduğunu göstermekle birlikte bu faktörlerin canlı doğum elde etmede etkili faktörler olmadığı görülmektedir [32]. Bu çalışmanın verilerine göre, multiple lojistik regresyon analizinde tedavi başarısının en önemli göstergesi olan canlı doğumu belirleyen en önemli parametreler infertilite süresi, stimulasyon sonrası dominant folikül sayısı ve tedavi yapılan siklus sayısı olarak bulunmuştur [32].

Erkeğe ait parametreler:

Eldeki veriler, erkek infertilitesi vakalarında bazal veya hazırlama sonrası insemine edilen sperm parametreleri sayısı ve motilite yönünden kötüleltikçe «Uk etkinliğinin azaldığına göstermektedir. Genil serilerde ejakulattaki total motil sperm sayısı göz önüne alındığında $5-10 \times 10^6$ altındaki değerlerde [29,59], ykama sonrası insemine edilen total motil sperm sayısı göz önüne alındığında ise 5×10^6 altındaki değerlerde [57, 59] gebelik İansının belirgin dülık olduğu gösterilmiştir. Gebelik bildirilen en dülık sperm parametreleri ise hazırlama öncesi 2×10^6 / mL total motil sperm [34], ykama sonrası ise 1×10^6 / mL insemine edilen total motil spermdir [60].

B.3 ERKEK İÇİN SPERM HAZIRLANMASI

B.3.1 Semen Analizi:

Erkek infertilitesinin belirlenebilmesi için semen analizinin rutin olarak yapılması ilk olarak 1902'de Edward Martin tarafından önerilmiş ve 1956'da MacLeod, sperm sayışı yanında sperm hareketliliği ve morfolojisinin de önemine dikkat çekmiştir. 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise semen analizi için çıkardığı kılavuzda konu ile ilgili standart tetkik kriterlerini belirlemiştir [61,62]. Erkek infertilitesi mevcutsa, çoğunlukla anormal semen analizi ile ortaya çıkar. Diğer erkek faktörleri (seksüel disfonksiyon) semen analizi normal olsa da dikkat edilmelidir. İnfertilitedeki erkek faktörünün değerlendirilmesinde ilk olarak en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış 2 semen analizinin olması gerekir. Fertilite problemi olmayan erkeklerde bile zaman içinde semen parametrelerinde değişiklik [63,64] olur hatta mevsimsel farklılık da gösterebilir [65,66].

Semen toplanması

Hastaya cinsel perhiz olan 2-3 günü içeren tüm semen toplama talimatları standart fakat detaylı olarak anlatılmalıdır. Daha kısa perhiz süresi semen volümünde ve yoğunluğunda azalmaya sebep olmakla beraber sperm motilite ve morfolojisine etkisi olmaz [67]. Daha uzun perhiz süresi ise semen volüm ve yoğunluğunu arttırmasına rağmen ölmüş, hareketsiz, morfolojisi anormal sperm sayısında da artış olur [68].

Normal referans değerleri:

Normalin dđđndaki tđm değerler erkek infertilitesinde ek olarak laboratuvar veya klinik değerlendirmeyi gerektirecek faktörđn olduğunu gösterir; bununla beraber her parametre bđtđnle beraber değerlendirilmelidir. Erkek infertilitesi olasđđđđ subfertil semen parametreleri sayđđđna göre artar (konsantrasyon, motilite, morfoloji); bir tanesi anormal ise 2-3 kat artar, ve eğer 3 tanesi de anormal ise 16 kat artar [69].

Semen analizi konusunda detaylı prosedürler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirtilmiştir . WHO alđđđđdaki referans değerlerini önerir (Tablo 2) [61,62].

TABLO 2. Semen analizi normal referans değerleri

Görünüm	Homojen, gri-opak
Volüm	>2 ml
Ph	7,2-8.0
Viskosite	<3 (0-4 arasındadış)
Sperm sayđđđ	>15 x 10 ⁶ spermatazoa/ml (12-16)
Total sperm sayđđđ	>39 x 10 ⁶ spermatazoa/ml (33-46)
Hareketlilik	>%40(38-42)
Progresif hareketli sperm sayđđđ	>3 x 10 ⁶ spermatazoa/ml
Morfoloji (WHO)	>%4 normal
Vitalite	>%58(55-63)

Beyaz küre	<1 x 10 ⁶ / ml
İmmünobead test	<%20 partikülle kaplı sperm
MAR testi	<%10 partikülle kaplı sperm
Bio-assayler	
Hemizona index	>%35
HOS test	>%60
Sperm penetrasyon assay	>10 penetrasyon
Diğer testler	
Alfa ñ glukozidaz (nötral)	>20 Mu
Çinko (total)	>2.4 mmol
Sitrik asit (total)	>52 mmol
Asit fosfotaz (total)	>200 U
Fruktoz (total)	>13 mmol

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan ve semen analizini standardize etmeye yönelik laboratuvar kılavuzu sperm hareketliliği a, b, c, d olmak üzere 4 kategoride değerlendirmektedir. Bunlar:

a- hızlı progressif hareketlilik.

b-yavaş ya da duraklayan hareket

c-yerinde hareketlilik

d-hareketsiz

Sağlıklı sonuç verebilmek için 2 ayrı incelemede en az 200 sperm hücresinin hareket özellikleri değerlendirilmeli ve iki sonuç arasındaki fark %5 fazla olmamalıdır.

III. MATERYAL VE METOD

Çalışma Eylül 2009- Aralık 2010 tarihleri arasında ÓGazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezine çocuk istemi ile başvuran hastalarda uygulandı. Bu çalışmada açıklanamayan ve hafif erkek infertilitesi tanışılan ve çalışma kriterlerine uyan 219 subfertil hastaya uygulanan klomifen sitrat ve gonadotropin ile yapılan KOH/KU sikluslarıprospektif randomize olarak karşılaştırıldı. Çalışma önce ÓGazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Yerel Etik Kurulu ve 9 nolu Klinik Araştırmalar Etik Kuruluına sunuldu ve etik kurul onayı alındı (Ek-1). Tüm hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi ve bilgilendirilmiş rıza formu imzalandı.

A.Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

En az 1 yıl düzenli cinsel ilişki ve korunmamaya rağmen gebe kalamamış olmak, ve infertilite incelemesinde:

1. infertil çiftten kadının yaşı 20-40 yaşı arasında olması
2. Düzenli menstrüel sikluslara sahip olması
3. Ovulasyonun midlütéal progesteron (serum progesteron ölçümü > 3 ng/dl) ölçümleri veya ultrasonografik olarak ovulasyonun gösterilmesi ile teyit edilmiş olması
4. Histerosalpingografide her 2 tuba uterinanın açık olması
5. Erkeğin semen analizinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre normal olması (sperm sayısı >15 milyon/ml, sperm motilite (a+b+c) >%40).

Bu çalışmada Kruiger kriterlerine  göre bakıdan sperm morfolojisi dikkate alınmamıştır.

6. Çalışmaya hem primer hem sekonder infertilitesi olan hastalar dahil edildi
7. Bu kriterlere uyan hastalarda açıklanamayan infertilite olarak kabul edilip çalışmaya alınmıştır. Bu kriterlere uyan hastalarda sperm sayışı <15 milyon/mL ve illem sonrası TPMSS>1 milyon/mL olan hastalar erkek subfertilitesi olarak kabul edildi ve çalışma kapsamına alındı

Çalışmanın sonunda açıklanamayan ve hafif erkek subfertil çiftlere ait sonuçlar ayrı olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada dahil edilmeme kriterleri ise ıunlardır:

1. infertil çiftten kadının yaı <20 ve >40 yaı olması
2. Endokrinolojik bozukluklar göstermesi (polikistik over sendromu, tedavi edilmemiş hipotiroidi veya hipertroidi, diabet, hiperprolaktinemi, hipogonadotropik hipogonadizm).
3. Diğer sistemik problemlerinin olması (tedavi sonrası gebe kalması durumunda gebeliğin devamının kadının yaıamını tehlikeye sokacağı sistemik hastalıklarının (kalp hastalıkları regüle olmamış diabet, böbrek hastalıkları vs.) olması
4. Tek over olması
5. Over rezervinin bozuk olması (bazal FSH >15 IU/ml)
6. Daha önce hormon tedavisi alan hastalarda, bu ilaçlara karış herhangi bir yan etki gelişmesi.

7. Erkeğin semen incelemesinde İddetli oligoastenospermisi olan hastalar (TPMSS <5 milyon/mL).

B. Ovulasyon İndüksiyon Protokolü

Ovulasyon stimulasyon için follitropin Ü (Gonal F, rec-FSH, Serono, Türkiye) kullanıldı. Ovulasyon indüksiyonuna siklusun 2-5. günlerinde yapılan bazal ultrason sonrasında kist saptanmayan hastalarda başlandı. Başlangıç dozu tüm hastalar için 75 kU olarak kabul edildi. Ovaryan stimulasyonun 5-6. günleri ultrasonografik olarak uyarılan tüm foliküllerin boyutları ölçüldü. Günlük folikül gelişimine göre doz ayarlanarak azaltıldı veya arttırıldı. 75 kU/gün doza foliküler yanıt alınmayan hastalarda doz bireysel 37.5-75 kU arttırıldı. Folikül gelişiminin takibinde E₂ ve LH ölçümleri gerektiğinde yapıldı. İndüksiyon sürecinde yapılan folikül ultrasonunda en az bir folikülün çapı 18 mm'yi aştığında ovulasyonu 250 µcg rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µcg, Serono, Türkiye) kullanılarak tetiklendi. Human koryonik gonadotropin enjeksiyonu sonrasında yaklaşık 35-36. saatte intrauterin inseminasyon uygulandı. İnseminasyon sonrasında tüm hastalara inseminasyon gününden iki gün sonra başlayarak gebelik sonucunun öğrenildiği güne kadar luteal progesteron desteği mikronize vaginal progesteron 400-600 mgr/gün (Progestan, Koçak;Türkiye) kullanılarak yapıldı. Hastalar kUk sonrasında 14. günde gebelik testi için çağırıldı ve gebelik kanda β-hCG hormonu bakılarak değerlendirildi. Gebe hastalarda progesteron desteği gebeliğin 9. haftasına kadar devam ettirildi.

C. Sperm Hazırlama Yöntemi

İnseminasyon için tüm semen örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Merkezi Androloji Laboratuvarında hazırlanmış Hastaneden 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası işlem günü laboratuvarında semen örneği alınmış Sperm yıkama yöntemi olarak tüm hastalara "Swim-up" veya "Gradient" yöntemlerinden biri uygulanmış

D. Çalışmamızda Kullanılan Yöntemler

İnseminasyon için semen örneği, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Merkezi Androloji Laboratuvarında hazırlanmış Hastaneden 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası işlem günü laboratuvarında semen örneği alınmış

E. Swim-Up

20 dakika kadar etüvde bekletilerek likefiye olması sağlanan semen örnekleri, daha sonra sperm hazırlama işlemine alınmış Bazal semen örneğinden sperm sayımı için 5 µL. alınmış ve işlem öncesi sayı ve motiliteye bakılmış Semen yapışan mikroskopik incelemesinin ardından semen swim-up yöntemi ile yapılmış Progresif motiliteye sahip spermelerin medyum içerisinde yüzdürülmesi yöntemi olan swim-up işlemine, semen örneği falkon konik tüpe konularak bağlanmış Üzerine 1/1 oranında medyum (Sperm Rinse Solusyonu, Vitro Life, "sveç") eklendi. Pipetleme işlemi sonrası örnek 900 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant pipet yardımıyla alınmış Tüp spora 45 derece açılı ile

yerleştirilip, pelet üzerine 0,25 ml medyum (Sperm Rinse Solusyonu, Vitro Life, ıveç) eklendi. Açębozulmadan 1 saat 37°Cde inkübe edildi. Supernatanödan bir miktar alęnarak, sperm sayę ve motilitesi tekrar incelendi ve kaydedildi. Son olarak, tüpün açębozulmadan pipet yardęnı ile toplam 0,3-0,5 ml olacak ıekilde tüp yüzeyinden sperm solusyonu çekilerek inseminasyon için kullanılmak üzere falcon 5 ml tüpe aktarıldı

F. Gradient Yöntemi

Gradient solüsyonu olarak bicarbonate ve hepes-tamponlanmı silane kaplı colloid silica solusyonu (Sperm Grad-125, Vitrolife) kullanıldı Solusyon önce G-IVF plus (Vitrolife, ıveç) kullanılarak % 40 ve % 90lık iki farklı konsantrasyonda hazırlandı Falcon konik tüpün dibine % 90lık, onun üzerine dikkatlice, birbirine hiç karıştırmayacak ıekilde % 40lık gradiyent solüsyonu konuldu. 37°C derecede 10-15 dakika bekletilip, üzerine pipet yardęnıyla yavaş yavaş semen ilave edildi. 1400 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Üst kısmı pipet yardęnıyla dikkatlice alınıp ve atıldı En alta kalan pellet falcon 4 ml'lik tüpe aktarıldı Üzerine ortalama 3 ml sperm yıkama solüsyonu (G-ıVF plus, Vitrolife, ıveç) eklenerek santrifujda tekrar 1400 devirde 10 dakika çevrildi. Üstte kalan süpernatant alınıp, dipte kalan 0,3-0,5 ml sperm solusyonu ıık için kullanılmak üzere pipet yardęnıyla alınıarak falcon tüpe konuldu.

G. Gebeliğin Değerlendirilmesi

Gebelik testi pozitif gelen hastalarda 2 gün sonra hCG değerindeki artı değerlendirildi. İkinci kan değeri dülen ve kanaması baılayan hastalar öbiyokimyasal gebelik olarak değerlendirildi. Kanda gebelik ölçümlerinden yaklaşık 2 hafta sonra hastalara ultrason yapılarak gebelik klinik olarak değerlendirildi; gebelik kesesi ve fetal kalp pozitif olanlar klinik gebelik olarak kabul edildi. Hastanın takibinde gebelik kesesi ve/veya fetal kalp atının izlenmesinin ardından düşük ile sonuçlanan gebelikler klinik düşük olarak kabul edildi. 24 gebelik haftasına geçen ve doğumla sonuçlanan gebelikler canlı doğum olarak kabul edildi.

H. İstatistiksel Değerlendirme

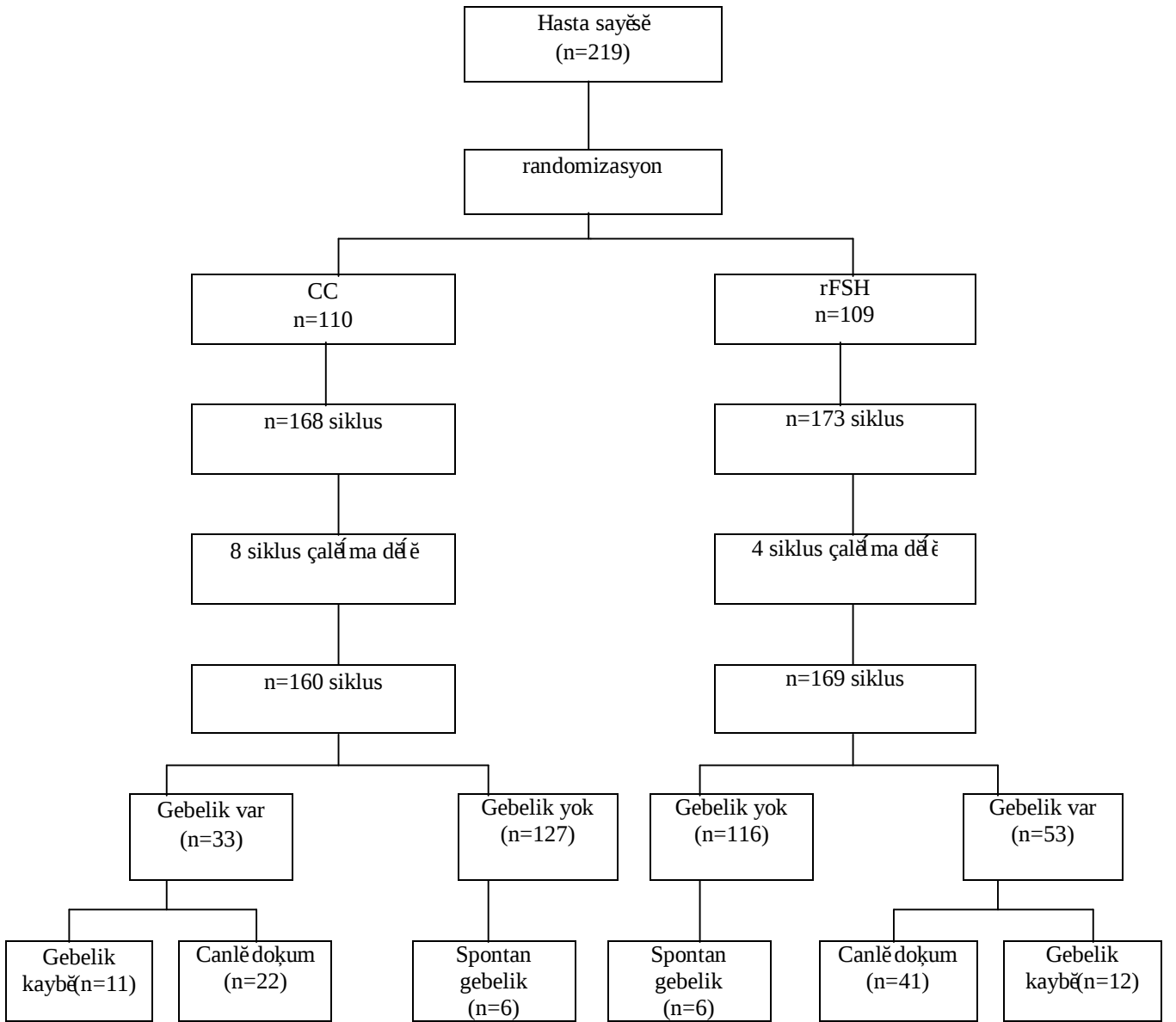
Veriler toplanarak bilgisayar ortamında SPSS istatistik veri tabanına (Statistical Package for Social Science, Version 11.5 for Windows) aktarıldı. Hasta bilgileri ve siklusa ait bilgiler iki ayrı SPSS dosyası içinde toplandı. Sonuçlardan herhangi bir etkilenme olmaması için tüm karşılaştırmalar çalışmaları tamamlandıktan sonra yapıldı. Demografik değerlerin karşılaştırılmasında Student's T testi kullanıldı. Hastalara ait gebelik oranlarının karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Bu prospektif randomize çalışmada, Eylül 2009 ve Aralık 2010 tarihleri arasında çalışma kriterlerine uyan, daha önce hiç KÜK uygulanmamış ve açıklanamayan infertilite (n:182, %83,1) veya hafif erkek infertilitesi (n:37, %16,9) tanış alan 219 hastaya uygulanan toplam 341 KOH/KÜK siklusun sonuçları değerlendirmeye alındı 219 hastanın çalışma sürecinde yapılan randomizasyon sonucunda 109 hastaya (% 49,8) gonadotropin, 110 hastaya ise (% 50,2) klomifen sitrat ile KOH uygulandı

Çalışma grubunun tedavisi ile elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. 341 siklustan 12 siklus tamamlanamadı Bu siklusların dağılımı incelendiğinde; 5 hastada şiddetli oligospermi (illem öncesi TPMSS<1 milyon), 3 hastada dominant folikül gelişmemesi, 3 hastada spontan ovulasyon olması 1 hastada spontan LH kaçak nedeniyle siklus iptal edildi. Çalışmaya katılan 219 hastadan 6 hastada ilk siklus sonrası 6 hastada 2.siklus sonrası olmak üzere 12 hastada (%5,4) tedavi sonrası spontan gebelik oldu. İlk siklus sonrası gonadotropin grubunda 10 hasta kendi isteği ile çalışma protokolüne devam etmedi, 2 hastaya kendi isteği ile IVF uygulandı 1 hastanın eîinin takip spermiogramında şiddetli erkek faktörü göstermesi üzerine çalışma protokolünden çıkartıldı 3 hastaya ise ilk siklusu son üç ay içinde yapıldığından ve çalışma süresi tamamlandığından 2.siklus yapılamadı Klomifen sitrat grubunda 12 hasta kendi isteği ile çalışma protokolüne devam etmedi, 1 hastaya kendi isteği ile IVF uygulandı 3 hastanın eîinin takip spermiogramında şiddetli erkek faktörü göstermesi üzerine çalışma protokolünden çıkartıldı 13 hastaya ilk siklusu son üç ay içerisinde yapıldığından

ve çalışma süresi tamamladıėđından 2. siklus yapılamadı Tamamlanan 329 siklustan 169 siklusta (%51,4) gonadotropin, 160 siklusta (%48,6) klomifen sitrat kullanıdıėđı çalışmayı bırakma oranı total hasta grubu için %20,5 (45/219), gonadotropin çalışma grubu için %14,6 (16/109), klomifen sitrat çalışma grubu için %26,3 (29/110) oldu.



İkil 1: İkil 1:Kontrollü ovarıan hiperstimilasyonlu intrauterin inseminasyonlarda CC ile

rFSH karlı drtran çalışmanın akışıeması

Siklus öncesi her iki grupta demografik verilerin dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. Her iki gruptaki hastaların yaşı, eğerinin yaşı BMI, infertilite süresi, bazal FSH, bazal LH, bazal E2, TSH ve antral folikül sayısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 3).

TABLO 3. Hastaların demografik özelliklerinin çalışma grupları arasında karşılaştırılması

Değişkenler		rFSH Ort (± SS)	CC Ort (± SS)	P değeri
Kadın yaşı		28,8 ± 4,4	29,2 ± 5,8	0,52
Erkek yaşı		32,2 ± 5,8	32,1 ± 6,4	0,90
BMI		24,8 ± 4,2	24,0 ± 5,4	0,35
İnfertilite tipi n(%)	Primer	102	99	0,4
	Sekonder	7	11	
Endikasyon n(%)	Açıklanamayan	94 (86.2)	88 (80)	0,2
	Erkek faktör	15 (13.8)	22 (20)	
İnfertilite süresi (yıl)		3,4 ± 2,0	3,3 ± 2,7	0,70
Bazal FSH (IU/mL)		5,7 ± 1,8	5,7 ± 1,8	0,97
Bazal LH (IU/mL)		6,3 ± 4,2	6,2 ± 3,7	0,86
Bazal E2 (pg/mL)		44,5 ± 15,6	42,4 ± 13,1	0,23
TSH (uIU/mL)		1,9 ± 1,0	1,9 ± 0,9	0,90
Bazal Antral Folikül Sayısı		12,8 ± 5,8	11,9 ± 94	0,24

Her iki çalışma grubu arasında siklus verileri karşılıştırılmıştır. (Tablo 4). Gonadotropin grubunda ortalama ilaç kullanışn süresi, $9,9 \pm 3,4$ gün olarak bulunmuştur. Klomifen sitrat grubu sabit 5 gün ilaç tedavisi almıştır. Gonadotropin grubunda ortalama siklus boyunca bir hastaya 845 ± 461 Unite rFSH kullanılmıştır. Her iki grupta hCG günü bakıdan E2, P, LH ve dominant folikül sayışı aışından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta toplam süre (ilaç tedavisinin başlandığı tarihten intrauterin inseminasyon yapıldığı tarihe kadar geçen süre), vizit sayışı (ilk muayene ve intrauterin inseminasyon günü dahil olmak üzere hastanın kontrole geldiği gün sayışı) CC grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kışa saptanmıştır. hCG günü ölçölen endometrium kalınlığı aışından da CC grubunda ortalama olarak daha ince endometrium olduğu gözlenmiş, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

TABLO 4. Ovulasyon indöksiyon protokollerinde siklus verilerinin her iki grup arasında karşılıştırılması

Değilkenler	rFSH Ort ($\pm$ SS)	CC Ort ($\pm$ SS)	P değeri
Tedavi Süresi (gün)	9,9 $\pm$ 3,4	5,0 $\pm$ 0,0	
Total ilaç dozu (IU)	845,5 $\pm$ 461	500 $\pm$ 0,0	
Toplam süre (gün)	13,1 $\pm$ 8,5	11,5 $\pm$ 2,3	0,027*
Vizit sayışı	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 0,90	0,000*
hCG günü E2 (pg/mL)	742,1 $\pm$ 619	667,4 $\pm$ 460	0,384
hCG günü progesteron (ng/dL)	1,1 $\pm$ 0,66	1,4 $\pm$ 0,64	0,436

hCG günü LH (IU/mL)	12,8± 11,6	12,0 ±7,1	0,600
hCG günü endometrium kalınlığı (mm)	10,5± 2,2	8,1± 2,0	0,000*
hCG günü dominant folikül sayısı (Ø14 mm)	1,89 ± 1,3	1,7 ± 1,0	0,249
hCG günü dominant folikül sayısı (Ø16 mm)	1,4± 0,82	1,4± 0,72	0,811

* $p<0.05$

Her iki çalışmada grubunda illem öncesi sperm parametreleri Tablo 5'de karşılaştırılmıştır. illem öncesi TPMSS, sperm sayısı/ml ve total motilite klomifen sitrat grubunda gonadotropin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır. Her iki grupta +4 ve +3 motilite oranlarından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki çalışmada illem sonrası TPMSS, total motilite gonadotropin grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı Total sperm sayısı +4 ve +3 motilite oranlarından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

TABLO 5. Sperm yakama illemi öncesi sperm parametrelerinin çalışmada gruplar arasında karşılaştırılması

Değişkenler	rFSH Ort (± SS)	CC Ort (± SS)	P değeri
illem öncesi			
TPMSS	36,5± 25,0	30,5± 21,3	0,021*
Sperm sayısı/ml	50,3± 28,7	44,1± 25,5	0,040*
Total Motilite	67,2± 15,4	63,1± 18,1	0,030*
+4 motilite	11,2± 13,1	9,4± 10,2	0,183
+3 motilite	47,5± 20,2	45,3 ±19,7	0,336

İşlem sonrası			
TPMSS	73,6 ±43,1	62,8± 42,7	0,025*
Motilite	81,3± 15,1	76,8± 17,5	0,013*
Sperm sayışı	82,1± 14,1	79,3± 15,5	0,098
+4 motilite	24,5± 17,4	21,9± 16,4	0,170
+3 motilite	56,7 ±17,4	54,7± 14,4	0,286

* $p<0.05$

HASTA BAĞINA GEBELİK ORANLARI:

Hasta bağına gebelik oranları Tablo 6'da özetlenmiştir. Tüm hastalar beraber değerlendirildiğinde hasta bağına ham gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve spontan gebelikler dahil canlı doğum oranları gonadotropin grubunda klomifen sitrat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

TABLO 6: Hasta bağına gebelik oranlarının çalışma grupları arasında karşılaştırılması

Gebelik Sonucu	rFSH n (%)	CC n (%)	P değeri
Ham Gebelik Oranı	52 /109 % 47,7	31/110 % 28,2	0,003*
Klinik Gebelik Oranı	47/109 % 43,1	31/110 % 28,2	0,024*
Canlı Doğum Oranı	41/109 % 37,6	22/110 % 20	0,005*
Canlı Doğum Oranı (Spontan Gebelikler Dahil)	47/109 % 43,1	28/110 % 25,5	0,007*

* $p < 0.05$

Açıklanamayan infertilite alt grubunda hasta bálına gebelik oranlaré Tablo 7öde özetlenmíltir. Açıklanamayan infertilite alt grubunda hasta bálına ham gebelik, canlé doğum ve spontan gebelikler dahil canlé doğum oranlaré gonadotropin grubunda klomifen sitrat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlé daha yüksek saptanmítté. Açıklanamayan infertilite alt grubunda hasta bálına klinik gebelik her iki çalıma grubu arasénda istatistiksel olarak anlamlé fark bulunmamítté (Tablo 7).

TABLO 7. Açıklanamayan infertilite alt grubunda hasta bálına gebelik oranlaréın çalıma gruplaréarasénda karlılaştırması

Gebelik Sonucu	rFSH n (%)	CC n (%)	P değeri
Ham Gebelik Orané	48/94 % 51,1	28/87 % 32,2	0,011*
Klinik Gebelik Orané	43/94 % 60,6	28/87 % 32,2	0,069
Canlé Doğum Orané	38/94 % 40,4	19/87 % 21,8	0,010*
Canlé Doğum Orané (Spontan Gebelikler Dahil)	42/94 % 44,7	25/87 % 28,7	0,031*

* $p < 0.05$.

Hafif erkek faktörü alt grubunda hasta bálına gebelik oranlaré Tablo 8öde özetlenmíltir. Hafif erkek faktörü alt grubunda hasta bálına ham gebelik, klinik gebelik, canlé doğum ve spontan gebelikler dahil canlé doğumlar her iki çalıma grubu arasénda istatistiksel olarak anlamlé fark bulunmadé (Tablo 8).

TABLO 8. Hafif erkek faktörü alt grubunda hasta balına gebelik oranlarının çalışma grupları arasında karşılaştırılması

Gebelik Sonucu	rFSH n (%)	CC n (%)	P değeri
Ham Gebelik Oranı	4/13 %30,8	3/20 %15	0,393
Klinik Gebelik Oranı	4/13 %30,8	3/20 %15	0,393
Canlı Doğum Oranı	3/13 %23,1	3/20 %15	0,659
Canlı Doğum Oranı (Spontan Gebelikler Dahil)	4/13 %30,8	3/20 %15	0,393

SİKLUS BALINA GEBELİK ORANLARI:

Tamamlanan sikluslar göz önüne alındığında; siklus balına gebelik oranları Tablo 9'da özetlenmiştir. Siklus balına ham gebelik, canlı doğum ve spontan gebelikler dahil canlı doğum oranları gonadotropin grubunda klomifen sitrat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Her iki çalışma grubu arasında siklus balına klinik gebelik istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 9).

TABLO 9. Siklus balıña gebelik oranların çalıma grupları arasında karlılaştırılması

Gebelik Sonucu	rFSH n (%)	CC n (%)	P değeri
Ham Gebelik Oranı	53 / 169 % 31,4	33 / 160 % 20,6	0,033*
Klinik Gebelik Oranı	48 / 169 % 28,4	32 / 160 % 20	0,094
Canlı Doğum Oranı	41 / 169 % 24,3	22 / 160 % 13,8	0,017*
Canlı Doğum Oranı (Spontan Gebelikler Dahil)	46 / 169 % 27,2	28 / 160 % 17,5	0,047*

* $p < 0.05$

Tüm sikluslar göz önüne alındığında; siklus balıña gebelik oranları Tablo 10'da özetlenmiştir. Siklus balıña ham gebelik, canlı doğum ve spontan gebelikler dahil canlı doğum oranları gonadotropin grubunda klomifen sitrat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Her iki çalıma grubu arasında siklus balıña klinik gebelik istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 10)

TABLO 10. Siklus balıña gebelik oranların çalıma grupları arasında karlılaştırılması

Gebelik Sonucu	rFSH n (%)	CC n (%)	P değeri
Ham Gebelik Oranı	53 / 173 % 30,6	33 / 168 % 19,6	0,025*
Klinik Gebelik Oranı	48 / 173 % 27,7	32 / 168 % 19	0,073
Canlı Doğum Oranı	41 / 173 % 23,7	22 / 168 % 13,1	0,012*
Canlı Doğum Oranı (Spontan Gebelikler Dahil)	47 / 173 % 27,2	29 / 168 % 17,3	0,037*

İLK SIKLUS GEBELİK ORANLARI:

İlk siklus bálına gebelik oranlarė Tablo 11öde özetlenmiłtir. İlk siklusta recFSH grubunda 37 hasta (%34.9), CC grubunda 26 hasta (%25.2) gebe kalmığtır. İlk siklus bálına ham gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve spontan gebelikler dahil canlı doğumlar her iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

TABLO 11. İlk siklus bálına gebelik oranlarının çalışma grupları arasında karlılılığması

Gebelik Sonucu	rFSH n (%)	CC n (%)	P değeri
Ham Gebelik Oranı	37 / 106 % 34,9	26 / 103 % 25,2	0,135
Klinik Gebelik Oranı	33 / 106 % 31,1	25 / 103 % 24,3	0,283
Canlı Doğum Oranı	26 / 106 % 24,5	18 / 103 % 17,5	0,237
Canlı Doğum Oranı (Spontan Gebelikler Dahil)	29 / 106 % 27,4	20 / 103 % 19,4	0,194

GEBELİK PROGNOZU:

Tüm sikluslar beraber değeriendirildiğinde toplam 86 gebelikten 23 gebelik kaybė geliłti (%26,7). Total 17 klinik abortus (%19,8), 6 biyokimyasal gebelik (%7) olıłtu. Gonadotropin grubunda 53 gebelikten 12 gebelik kaybė %22,6 (7 klinik abortus, %13,2 ve 5 biyokimyasal gebelik, %9,4), klomifen sitrat grubunda 33 gebelikten 11 gebelik kaybė %33,3 (10 klinik abortus %30,3 ve 1 biyokimyasal gebelik %3) olıłtu. Her iki çalışma grubu arasında gebelik kaybė

oranında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (%22,6 vs %33,3 $p=0,321$)

(Tablo 12)

TABLO 12. Gebelik prognozu

	rFSH n %	CC n %
Spontan Abortus	7 / 53 % 13,2	10 / 33 % 30,3
Biyokimyasal Gebelik	5 / 53 % 9,4	1 / 33 % 3

ÇOKUL GEBELİK:

Tüm sikluslar beraber değerlendirildiğinde toplam 80 klinik gebelikten 71 tekiz gebelik (%88,8), 9 çokul gebelik oldu (%11,2). Bu çokul gebeliklerden 7 gebelik ikiz gebelik (%8,8), 2 gebelik üçüz gebelik (%2,5) idi. Gonadotropin grubunda 48 klinik gebelikten 43 tekiz gebelik (%89,6), 5 çokul gebelik (%10,4) oldu. Bunlardan 3 ikiz gebelik (%6,2), 2 üçüz gebelik (%4,2) oldu. Kломifen sitrat grubunda 32 klinik gebelikten 28 tekiz gebelik (%87,5), 4 çokul gebelik (%12,5) oldu. Hepsi ikiz gebelik (%12,5) idi. Üçüz gebelik olmadı Her iki çalışma grubu arasında total çokul gebelik oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (% 10,4 vs % 12,5 $p=1$) (Tablo 13).

TABLO 13. Her iki çalışmada grubunda çoklul gebelik oranları

	rFSH n %	CC n %
İkiz gebelik	3 / 48 % 6,2	4 / 32 % 12,5
Üçlul gebelik	2 / 48 % 4,2	0 / 32 % 0

TARTÍLMA :

κ U κ infertilite tedavisinde en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisidir. Açıklanamayan ve hafif erkek faktörü olan olan ve aylık gebe kalma hızları düşük ancak spontan gebe kalma ihtimali olan subfertil hastalarda genellikle kontrollü ovaryan hiperstimülasyon ile birlikte yapılan κ U κ ilk tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmektedir. IUI tedavisinde KOH eklenmesi genel kabul gören bir yaklaşımla olmasına rağmen farklı KOH protokollerini karşılaştıran fazla çalışma bulunmamaktadır. Literatür araştırması sonrasında açıklanamayan ve hafif erkek faktörü infertilitesi olan çiftlerde rFSH ve CC ile yapılmış KOH sonrası κ U κ programına karşılaştırılan prospektif randomize bir çalışma saptanmıştır [73]. IUI'da CC ile FSH'nin karşılaştırıldığında gözlemsel veya non-randomize çalışmalar da mevcut değildir. Bu verilerin azlığı nedeniyle açıklanamayan ve hafif erkek faktörü infertilitesi olan çiftlerde KOH'du κ U κ programında rFSH ile CC'nin etkinliğini karşılaştıran prospektif ve randomize olarak tasarlanmış bu çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada; KOH/KUk sikluslarında çalışma grubu olarak çokunluğu açıklanamayan infertilite ve hafif erkek infertilitesi grubu hastaların bulunduğu homojen bir populasyon seçilmiştir. Böylece, diğer dekilkenlerin tedavi sonuçlarına etkisi en aza indirilmeye çalışılmıştır. Gonadotropin ve klomifen sitrat çalışma grupları içerisindeki hastaların yaşı, eının yaşı BMI, infertilite süresi, bazal hormon düzeyleri (FSH, LH, E2), TSH ve antral folikül sayısı gibi demografik verilerin dekilken benzer olduğu görülmüştür. Tedavi sikluslarında gebelik oranlarının düşük olduğu bilinen 40 yaşı üstü hastalar çalışmaya dahil

edilmemiştir. Ayrıca ovaryan monitörizasyon, hCG zamanlanması ve bunun için kullanılan ilaç, kük zamanlanması sperm hazırlama tekniği, kük sonrası istirahat, kük sonrası koitus ve kük sonrası kullanılan progesteron için her iki grupta aynı protokoller uygulanmıştır. Böylece her iki çalışma grubu arasında homojenite sağlanmaya çalışılmıştır.

Bizim hipotezimiz rFSH ile indüklenmiş IUI sikluslarında gebelik oranlarının CC ile uyarılmış sikluslara göre daha yüksek olacaktıydı. Çalışma grupları arasında ham gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve spontan gebeliklerle beraber canlı doğumlar karşılaştırıldığında Tüm çiftler için ana sonuç ölçüsü olarak hasta başına canlı doğum kabul edildi. Bizim analizimizde hasta başına canlı doğum oranları gonadotropin grubunda (%37,6), klomifen sitrat grubuna (%20) göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Alt grupların analizinde, bu istatistiksel olarak anlamlı fark açıklanamayan infertilite alt grubunda saptanmasına rağmen (%40,4 vs %21,8), hafif erkek faktörü infertilitesi alt grubunda gösterilememiştir (%23,5 vs %15). Siklus başına canlı doğum oranları gonadotropin grubunda klomifen sitrat grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Her iki grup arasında ilk siklus başına canlı doğum oranları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir.

Literatürde açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü infertilitesi için tedavi etkinliği değerlendirecek ya da karşılaştıracak uygun planlanmış çok az randomize klinik çalışma vardır. Çalışmaların çoğu retrospektif veya homojen olmayan gruplar içerisinde yapılmıştır. En yaygın tedavi alternatifi olan kükün terapötik etkinliği ile ilgili çalışmalarda hemen daima KOH

sikluslarında κUκ ile zamanlı ilişkinin karřılařtırıldıkē gör÷lmektedir [18]. Zeyneloğlu ve ark tarafından yapılan meta-analizde KOH sikluslarında κUκ ile zamanlı ilişkinin karřılařtırıldıkē 7 prospektif randomize çalıřmayē değerlendirilmiş ve toplam 980 gonadotropin siklusunda κUκ için siklus balē gebelik oranē %20 iken, bu oran zamanlı ilişki sikluslarında % 11 olarak bulunmuştur [4,22,23,24,25,26,27]. Guzick ve ark. tarafından yapılan ve 45 çalışmanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir yayında ise ağklanamayan infertilitede değiliş tedavi alternatiflerinin etkinlikleri incelenmiştir [12]. Bu çalışmanın verilerine g÷re ağklanamayan infertil çiftlerde tedavisiz sikluslarda % 1.3-4.1 arasında seyreden aylık konsepsiyon İansının tek balēna κUκ için %3.8, tek balēna klomifen sitrat için %5.6, klomifen sitrat + κUκ için % 8.3, tek balēna gonadotropin için %7.7 olduğu; gonadotropin + κUκ için aylık konsepsiyon İansının % 17.1ē yükseldiği gösterilmiştir.

Açıklanamayan infertil çiftler için, CC ile yapılmış sikluslarda tedavi almamış veya doğal sikluslarla yapılmış sikluslara göre daha yüksek gebelik oranları bulunmuştur [28, 85]. Bhattacharya ve arkadaşlarının yaptığı stimüle edilmemiş IUI siklusları ile tek bala CC'nin bekleme tedavisi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; her iki tedavi alternatifinin açıklanamayan infertil hastalarda tek bala bekleme tedavisine üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir [72]. Bu veriler tek bala verilen CC ile stimülasyon verilmeden yapılan IUI'nin etkili tedavi yöntemleri olmadığını göstermektedir. Wordsworth S. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada açıklanamayan infertil hasta popülasyonunda maliyet-etkinlik açısından sadece CC veya sadece IUI'nin bekleme tedavisine göre daha

etkin olmadık  sonucuna var  m  t   [80]. Hughes E. ve arkadaş  ları  n yapt  k   bir Cochrane meta-analizinde , açıklanamayan infertilite grubunda klomifen sitratın tek ba  na plaseboya göre canl  do  um elde etmede veya IUIde veya IUI     klinik gebelik elde etmede g  sterilm   klinik etkinliğinin olmad  k   sonucuna var  m  t   [86]. Ayrıca 12 siklustan fazla kullan  dd  k   zaman 3 kat artmış over kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur [30]. Whittemore ve ark. fertilite ila  ları   ile over kanseri arasında artmış bir ilişki olabileceği sonucuna varmışlar. Ancak ara  t  mac  lar spesifik bir ilacı belirtmemişlerdir [81]. Bir olgu-kohort çalışmasında 12 aydan daha fazla kullan  dd  k  nda over kanserinin klomifen sitrat ile ilişkili olabileceği g  sterilm  tir [82]. Bunların       nda ovulasyon indüksiyonu için etken madde seçiminde potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Alt  dokuz ay sonrasında klomifen sitrat ile ba  ar     olunması durumunda klomifen sitrat tedavisi kesilmesi d    n  lmelidir. Klomifen sitrat yanında gonadotropinlerle stimulasyonu takiben yapıdan IUI en sık kullan  dan tedavi alternatiflerinden biridir. Guzick ve arkadaş  ları   açıklanamayan infertilite için saflaıtığmğ FSH ile yap  m   ovarian stim  lasyonlu      programlarının etkin bir tedavi olduğu g  stermi  tir [20].

Bizim çalışmamıza benzer bir   ekilde Dankert T. ve arkadaş  ları   açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü olan çalışma popülasyonunda,      sikluslarında düşük doz gonadotropin ile klomifen sitratın gebelik oranları üzerindeki etkinliğini kar  da  t  m  lar [73]. Onların çalışmasının sonucunda hem gonadotropin hem de CC grubunda benzer gebelik oranları elde edilmştir. Bizim   al  mam  zda hasta ba  na ve siklus ba  na gebelik oranları CC grubuna göre

gonadotropin grubunda daha yüksek bulunmuştur. Her iki çalışma temelde benzer olmakla beraber birkaç noktada farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar; Bu çalışma çok merkezli (toplam 5 merkez) olarak yapılmıştır. Bizim çalışmamız ise tek merkezli yürütülmüştür. Dankert ve ark.larının çalışmasında 138 çift toplam 406 siklus uygulanmış ve primer sonlanan noktası olarak hasta başı 4 siklus kabul edilmiştir (70 hafif erkek faktörü, 68 açıklanamayan infertilite). Bizim çalışmamızda 219 çift toplam 341 siklus uygulanmış. Primer sonlanan noktası olarak hasta başı 2 siklus kabul edilmiştir. (37 hafif erkek faktörü, 182 açıklanamayan infertilite). Belki de çalışma sonuçlarının bizimkimizden farklı olarak CC ve gonadotropin gruplarında benzer çıkmasının sebebi Dankert ve ark.larının çalışmasında daha fazla hafif erkek faktörü hastasının bulunmasıdır. Çünkü bizim çalışmamızda az sayıdaki hafif erkek faktörü alt grubunda hasta başına gebelik oranları istatistiksel olarak her iki grupta benzer çıkmıştır. Ayrıca Dankert ve arkadaşlarının çalışmasında sperm analizi referans değerleri 1992 WHO (dünya sağlık örgütü) sperm analizi referans değerlerine göre yapılmıştır. 1992 WHO semen analizi referans değerlerinde normal alt sınır değerleri olarak sperm sayısı/ ml $>20 \times 10^6$, hareketlilik $> \% 50$ olarak tanımlanmaktayken; bizim çalışmamız 2009 WHO semen analizi referans değerleri kabul edilmiştir. Normal alt sınır değerleri sperm sayısı/ ml $> 15 \times 10^6$, hareketlilik $> \% 40$ olarak değildiği için bizim çalışmamızdaki hafif erkek faktörü popülasyonu bir miktar küçülmüştür. Dankert ve arkadaşlarının çalışmasında çoklu gebelik oluşumunu önlemek amacıyla ≥ 14 mm'den büyük 3 ten fazla folikül geliştiğinde siklus iptal edilerek inseminasyon uygulanmamıştır. Bizim

çalđmamızda 14 mm büyük 3 ten fazla folikül geliŒen 27 siklus gerekleđmiŒ (ortalama 5,2 folikül) ve bu sikluslar iptal edilmemiŒtir. 27 siklustan 6 gebelik (% 22,2) elde edilmiŒtir. Sadece bir hastada (% 16) ikiz gebelik olulmuŒtur. Her iki alđmada alđmaya dahil edilme ve dđlanma kriterleri okunlukla benzer olduğu gđrđlmektedir; benzer ekilde iki alđmada da sperm yđkama ılımi sonrasında total motil sperm sayđŒı $< 1 \times 10^6$ olan sikluslar iptal edilmiŒ; CC grubuna 100 mg /gđn 5 gđn boyunca, gonadotropin grubuna rFSH 75 kU / gđnlđk bağlangı dozu olarak verilmiŒ, TvUSG ile ovaryan monitđrizasyon ve endometrial kalınlık izlenmiŒ; 18-22 mm dominant folikül elde edildiğinde hCG uygulanmđđđ. İstatistiksel analizler de benzer ekilde yapđđđđđ (karđđalđđđđđlar Chi-square ve Student's t-test'i kullanarak yapđđđđđ).

Erkek infertilitesinde kUk sikluslarında KOH yđntemi olarak klomifen sitrat ile gonadotropinlerin karđđalđđđđđđ az sayđda alđmada da gonadotropinlerin klomifen sitrata gđre daha etkin olduğu gđrđlmektedir [35,36]. Bir meta-analizde, Hughes ve ark. ovaryan hiperstimđlasyon yapđđmayan kUk sikluslarında gđre gonadotropin ile yapđđđ ovaryan stimđlasyonlu kUk sikluslarında daha yđksek gebelik oranlarındđ olduğunu gđstermiŒtir [86]. Bir bağka meta-analizde Cohlen ve arkadaşları sperm sayđŒı 10-20 milyon arasđ olan çiftlerde gonadotropinle yapđđđ hafif ovaryan hiperstimđlasyon tedavisini nermiŒtir[87].

CC ile gonadotropinlerin karđđalđđđđđđ prospektif randomize olmayan veya farklı popđlasyonlarda karđđalđđđđđđđ yapđđđđđ alđmalarđn sonuçları ise

oldukça değilkenlik göstermektedir. Matorras ve arkadaşları donör spermiler ile yapıldı kUk sikluslarında CC ve yüksek saflaıtıđmđ üriner FSH karlığalıttıran prospektif randomize bir çalığmada; CCöye göre (% 31), FSH ile uyarđmanđn (%61) istatistiksel olarak daha yüksek gebelik oranları ile sonuçlandıđđđ göstermiğlerdir [94]. Bu çalığma donör sikluslarında yapıldımasđna rağmen crossover çalığma düzeninde toplam 6 siklusa CCöye göre FSHöğn daha etkili olduğunu gösteren önemli bir çalığmadı. Karlström ve arkadaşları açıklanamayan infertil çiftler için, hMG ile uyarđmđ kUk siklusları (%20) ile CC ile uyarđmđ kUk siklusları (%6) arasında gebelik oranları açđđndan istatistiksel olarak önemli olmayan bir fark olduğunu göstermiğtir [4]. Bu farklıđđ, bir çalığmada çeğitli nedenlerle subfertilitesi olan çiftlerde CC ve hMG ile yapıldı ovaryan stimölasyon sikluslarında ise gösterilememiğtir [88]. Balasch ve arkadaşları da kUk sikluslarında CC ile stimölasyona göre (%4) saflaıtıđmđ FSH ile yapıldı stimölasyonlarda (%13) daha yüksek gebelik oranları olduğunu göstermiğlerdir [89]. Açđklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü tanđđyla kliniğimizde tedavi edilen 456 kadđna ait 838 kUk siklusunun verilerini topladıđđđđ bir çalığmada, hasta balı % 21.1 ve siklus balı 11.4 canlı doğum oranları elde edilirken; açıklamayan infertil alt grubunda hasta balđna canlı doğum hđđ % 25.2 olarak tespit edilmiğtir [32]. Bu yüksek oranlar FSH ile stimölasyonun IUI sikluslarında balarıđđ artđđan en önemli komponentlerden biri olduğunu göstermektedir.

Öte yandan, Reindollar ve arkadaşları yaptıđđ ve açıklanamayan infertil hastalarda CC + kUk, gonadotropin + kUk ve kVF tedavilerinin ardı sıra

uygulandığı bir çalışmada CC + κ Uk sikluslarından elde edilen gebelik oranlarının (siklus başına %7,6) gonadotropin + κ Uk siklusları ile elde edilen gebelik oranlarına (%9,8) yakın olması nedeniyle maliyet yönünden κ VF öncesi κ Uk sikluslarının CC ile indüklenmesinin daha uygun olacağı gösterilmiştir [90]. Ancak, κ Uk ile gebelik oranlarının ilk 3 siklusa daha fazla olduğu bilindiğinden, bu çalışmada gonadotropin ile κ Uk'ün CC ile yapılan κ Uk öda gebe kalamayan hastalarda 3-6. sikluslarında yapılmaması nedeniyle çalışmanın gonadotropin aleyhine önyargı ile planlandığı izlenimini uyandırmaktadır.

Çalışmaların sonuçlarının farklı olmasının muhtemel sebebi farklılık hasta gruplarında farklı protokollerin uygulanması ve sonuçların az sayıda prospektif, randomize çalışma ile karşılaştırılması olabilir [83]. Althaulah ve arkadaşları yaptıkları bir meta-analizde birçok çalışmada sadece stimülasyon protokollerinin farklı olmadığı örneklerin ovulasyon için HCG zamanlamasının da farklı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada CC stimülasyonu ile gonadotropin stimülasyonu sonrasında benzer gebelik oranları elde edilmiştir. [84].

KOH'da κ Uk sikluslarında çoklu gebelikler tedavinin en istenmeyen yan etkileridir ve mutlaka önlenmesi gereklidir. Gonadotropinle indüklenmiş κ Uk sikluslarında gebelik oranlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilse de; bu tedavi yaklaşımına yöneltilen en büyük itiraz kimi zaman %30'dan fazla varan oranlarda bildirilen çoklu gebelik oranlarıdır. Multifoliküler gelişim yüksek gonadotropin dozları nedeniyle olabilir. Bu nedenle çalışmamızda gonadotropin grubunda FSH dozu açısından düşük doz FSH (75 κ U/gün) kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalara göre daha düşük çoklu gebelik

(%11,2) oranları bulunmuştur. [4, 20, 83, 91]. Bizim  al mam zda CC ile gonadotropin arasında  ok l gebelik a   ndan da istatistiksel fark olmadığı gözlenmiştir. Guzick ve arkadaşlarının  al mas nda hasta ba  na %33 l k bir gebelik oranı olduğu ve bunlarda oluşan  ok l gebeliklerden hasta ba  na %19,8   dördüz ve    z gebelik (bunların içinde 4 adet    z ve 3 adet dördüz gebelik var) olduğu gösterilmiştir [20]. Hatta s perovulasyonlu siklus ba  na  ok l gebelik oranının %30 (24/80) olduğu bildirilmiştir [20]. Açıklanamayan ve hafif erkek faktörü tan  yla kliniğimizde tedavi edilen 456 kad na ait 838  Uk siklusun verilerinin toplandığı bir  al mada, hastaların tümüne 75  U/g n FSH verilmiş ve  ok l gebelik %7,1 gibi kabul edilebilir oranlarda ortaya   km t  [20]. Dankert T. ve arkadaşlarının yapt    bizim  al mam za benzer  al mada , 14 mm büyük 3 ten fazla folikülün bulunduğu sikluslar iptal edilmiş ve %6    gibi d l k bir  ok l gebelik oranı elde edilmi tir [73]. Buna kar  n, gebelik oranları arasında fark saptanamaması multifolik ler gelişme görülen FSH siklusların daha fazla iptal edilmesinden dolayı olabilir.

 el itli  al malarda CC ile gonadotropin arasında gebelik oranlarında gözlenen fark, foliküler gelişimler arasında iki rejim arasındaki farkl   lar ile ilgili olabilir. Birçok prospektif ve retrospektif  al mada folikül say nda artı olması ile beraber gebelik oranları kadar  ok l gebelik oranlarının da art   n  göstermektedir [91, 92, 93]. Bizim  al mam zda, 16 mm den büyük dominant folikül say   her iki çalıma grubu arasında benzer olarak bulunmuştur. Bizim  al mam za benzer Dankert T. ve arkadaşlarının yapt     al madaki gibi [73] dominant folikül alt     n  14 mm kabul edersek yine dominant folikül say  

benzer bulunacaktır (rFSH ort: 1,89 $\pm$ 1,3 CC ort: 1,7 $\pm$ 1,0 $p=$ 0,249). Bu bulgular bize KOH/ κ Uk sikluslarında düşük doz gonadotropin kullanmanın ve fazla sayıda dominant folikül gelişen siklusların iptal edilmesinin çoklul gebeliklerin önlenmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir

Yeterli proliferatif ve sekretuar değişiklikler balarde bir implantasyon gerçekleşebilmesi için gereklidir. intrauterin patoloji yokluğunda endometrial kalınlık endometrial proliferasyon derecesinin bir yansıması olarak kabul edilebilir. Çalışmamızda CC çalışma grubuna göre gonadotropin grubunda gebelik oranlarının daha yüksek olmasının sebebi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek endometrial kalınlık olabilir. Literatürde bu konu ile ilgili çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Kovacs ve ark. en az 10 mm artmış endometrium kalınlığı daha yüksek gebelik oranı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [74]. Tsai ve ark. endometriumu trilaminar görünümüne sahip kadınlarda κ Uk ile gebelik oranlarının daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır [75]. Ancak bazı çalışmalarda endometrial kalınlık ile gebelik oranları arasındaki bu ilişki gösterilememiştir [76, 77, 78, 79]. Bizim çalışmamızda CC çalışma grubuna göre gonadotropin çalışma grubunda hCG günü TvUSG ile ölçülen endometrial kalınlık istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek çıkmıştır (10,5 mm vs 8,1 mm).

Bilinen gebeliklerin yaklaşık %15-20'si spontan abortus ile sonuçlanır. Erken subklinik gebelik kayıplarını saptamak için seri HCG ölçümleri yapıldığında bu oran %30'a çıkar (70, 71). Dankert T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada , KOH/ κ Uk sikluslarında abortus oranı CC grubunda %26, gonadotropin grubunda %21,7 olarak bulunmuştur [73] . Paul D. ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada KOH/ıUk sikluslarında abortus oranı CC grubunda %12,2 ve hMG grubunda %11,8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tüm klinik gebelikler göz önüne alındığında gebelik kaybı (biyokimyasal gebelik + klinik abortus) % 26,7 olarak bulunmuştur. CC grubu (% 33,3) ve gonadotropin grubu (% 22,6) arasında gebelik kaybı ağışından istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark izlenmiştir. Elde ettiğimiz bulgularla gebelik kaybı hışnız doğal sikluslar sonrasında olan gebelik kaybından daha fazla değildir. KOH için ister CC kullanışsın isterse de gonadotropin kullanışsın gebelik kaybı hışı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Bizim çalışmamızın dezavantajlarına bakıldığında açık randomizasyon yapılmadığı çalışma grupları arasında sperm yıkama illemi öncesi ve sonrasında bazı sperm verilerinin istatistiksel farklılık olması gösterilebilir. illem öncesi sperm sayısı / ml, TPMSS, ve motilite oranı CC grubuna göre gonadotropin grubunda anlamlı daha yüksek çıkmıştır. Yıkama sonrasında sperm sayısı iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık göstermezken TPMSS ve motilite oranı yine CC grubuna göre gonadotropin grubunda istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır. Her ne kadar istatistiksel olarak farklılık çıksa da her iki gruptaki değerler normal alt sınırın çok üstündedir (illem öncesi sperm sayısı / ml rFSH grubunda ortalama $50,3 \times 10^6$, CC grubunda ortalama $44,1 \times 10^6$ ve illem sonrasında TPMSS rFSH grubunda ortalama $73,6 \times 10^6$, CC grubunda ortalama $62,8 \times 10^6$). Bu da bu bulgunun sonuçlara etkisinin olmayabileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada 412 çiftin toplam 1100 ıUk siklusunun retrospektif değerlendirilmesi sonucunda yıkama sonrasında semen analizinde total motil sperm sayısı $< 3 \times 10^6$ ise

gebelik İansının belirgin olarak dđltđkđ ancak bu değerlerin üzerindeki sperm değerlerinin gebelik oranlarının sperm özellikleri normal olanlar ile farklı olmadığı bildirilmiştir [36]. Bir başka retrospektif çalışmada ise 893 infertil çiftin 2473 siklusunda insemine edilen total sperm sayısı $< 5 \times 10^6$ olduğunda gebelik İansının dđltđkđ belirtilmiştir [57]. Yine 1841 çifte uygulanan 4056 siklusu içeren başka bir çalışmada en yüksek gebelik oranlarının total motil sperm sayısı $> 5 \times 10^6$ üzerinde olan hastalarda elde edildiği görđlmđ ve daha yüksek sperm değerlerinde bu artış izlenmemiştir [60]. Bunların ışığında bazı sperm verileri istatistiksel olarak farklılık gösterse de gebelik oranları üzerinde farklılığa sebep olmayacağı dđlđnđlmektedir. Başka bir dezavantaj olarak çalışmaye bırakma oranı total grupta % 20,5 olarak bulunmuştur. Bunların çoğunluğunu kendi isteği ile çalışmaye bırakanlar ve çalışma süresi tamamlandıktan 2.siklus uygulanamayan hastalar olmaktadır. Ayrıca dezavantaj olarak primer sonlanan noktası her iki çalışma grubu için 2 siklus alınmasıdır. Çünkü siklus sayısı arttıkça gebelik oranları arasındaki fark her iki yönde de değerlenebilir. Çalışmaye bırakma oranlarının yüksek olacağı ve çalışma bütçesi kapsamında uygulanabilirliğin az sayıda hastaya kapsayacağı dđlđnđldüğünden çalışma 2 siklusla sınırlanmıştır.

Yaptığımız bu prospektif ve randomize çalışma, KOH/κUκ sikluslarında CC ve gonadotropinleri karığaltılan iyi tasarlanmış az sayıda çalışma olması açısından önemlidir. Ayrıca rFSH ve CCöyi açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü gibi homojen bir grupta karığaltılan daha önce yapılmış sadece bir çalışma bulunmaktadır. Sonuç olarak; KOH / κUκ sikluslarında hasta bálına canlı

doğum açışından gonadotropinin klomifen sitrata göre daha etkin bir tedavi İekli olduğu izlenimini vermektedir.

VI. SONUÇLAR

Bu prospektif randomize çalışmada; yapılan klinik tedavilerinde klomifen sitrat ve gonadotropinin ile yapılan kontrollü hiperstimülasyon sonrasında hafif erkek ve açıklanamayan infertil çiftlerden oluşan homojen bir popülasyonda tedavi başarısına etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kriterlerine uyan ve açıklanamayan infertilite (n:182) veya hafif erkek infertilitesi (n:37) tanısı alan 219 hastaya toplam 341 siklus uygulanmış ve 329 siklus tamamlanmıştır. KOH/klinik siklusunun sonuçları değerlendirilip aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

1. Her iki çalışma grubu arasında, hastanın yaşı, eynin yaşı, BMI, infertilite süresi, bazal FSH, bazal LH, bazal E2, TSH ve antral folikül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
2. Her iki çalışma grubu arasında, hCG günü bakımından E2, LH, progesteron düzeyi ve dominant folikül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki çalışma grubu arasında, toplam süre, toplam ziyaret sayısı ve hCG günü endometrium kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).
3. Her iki çalışma grubu arasında, TPMSS, sperm sayısı/ml ve total motilite klomifen sitrat grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Her iki grupta +4 ve +3 motilite oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p<0,05$). Her iki çalışma grubunda illem sonrasında TPMSS, total motilite klomifen sitrat grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha

düşük saptandı ($p<0,05$). Total sperm sayış+4 ve +3 motilite oranı açışından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

4. Tüm popülasyonun (açıklanamayan+ hafif erkek faktör) hasta balı verilerine göre, hasta balına ham gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve spontan gebelikler dahil canlı doğum oranları gonadotropin grubunda klomifen sitrat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Açıklanamayan infertilite alt grubunda hasta balına ham gebelik, canlı doğum ve spontan gebelikler dahil canlı doğum oranları gonadotropin grubunda klomifen sitrat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Açıklanamayan infertilite alt grubunda hasta balına klinik gebelik her iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hafif erkek faktörü alt grubunda hasta balına ham gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve spontan gebelikler dahil canlı doğumlar her iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

5. Siklus balına ham gebelik, canlı doğum ve spontan gebelikler dahil canlı doğum oranları gonadotropin grubunda klomifen sitrat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek fark saptandı ($p<0,05$). Her iki çalışma grubu arasında siklus balına klinik gebelik istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

6. Tüm sikluslar göz önüne alındığında; siklus balına ham gebelik, canlı doğum ve spontan gebelikler dahil canlı doğum oranları gonadotropin grubunda klomifen sitrat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek fark

saptanmıştı ($p < 0,05$). Her iki çalışma grubu arasında siklus balına klinik gebelik istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

7.   lk siklus balına ham gebelik, klinik gebelik, canlı doğum ve spontan gebelikler dahil canlı doğumlar her iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

8. Her iki çalışma grubu arasında gebelik kayb   a    ndan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

9. Her iki çalışma grubu arasında çoğul gebelik a    ndan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

10. Toplam 12 hastada spontan gebelik oluşmuştur.

Bütün bu verilerin sonucunda bu çalışmanın homojen bir hasta grubu içerisinde yapılan KOH/  Uk sikluslarında hasta balına canlı doğum hedeflendiğinden gonadotropin grubunun gebelik oranlarını klomifen sitrat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştı.

VII. ÖZET

Bu prospektif randomize çalışmada açıklanamayan ve hafif erkek subfertilitesi olan çiftlerde KOH/κUκ siklusları için kullanılan gonadotropin ve klomifen sitratın başarıya etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla, κUκ tedavilerinde toplam 219 çiftte ait 329 siklusla gonadotropin ve klomifen sitratın etkinliği karşılaştırılmıştır.

Total gruptan (açıklanamayan ve hafif erkek faktörü birlikte) elde edilen verilere göre, gonadotropin grubunun hasta başına ham gebelik (% 47,7; 52/109), klinik gebelik (% 43,1; 47/109) ve canlı doğum (% 37,6; 41/109) oranlarının klomifen sitrat grubundaki ham gebelik (% 28,2; 31/110), klinik gebelik (% 28,2; 31/109) ve canlı doğum (% 20; 22/110) oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Gonadotropin grubunun siklus başına ham gebelik (% 31,4; 53/169), ve canlı doğum (% 24,3; 41/169) oranları klomifen sitrat grubundaki ham gebelik (% 20,6; 33/160), ve canlı doğum (% 13,8; 22/160) oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Gonadotropin grubundaki siklus başına klinik gebelik (% 28,4; 48/169) ile klomifen sitrat grubundaki siklus başına klinik gebelik (% 20; 32/160) oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Tüm hastalarda elde edilen gebelik kayıp ortalama % 26,7 olarak bulunmuştur. Gonadotropin ve klomifen sitrat grubunda düşük oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (% 33,3 vs % 22,6 $p>0,05$). Siklus başına elde edilen klinik gebelikler beraber değerlendirildiğinde çoklul gebelik oranı % 11,2 olarak bulunmuştur.

Bu çalşmanñ sonucunda KOH / κUκ sikluslarñda gonadotropin kullanññññ klomifen sitrat kullanñña göre gebelik hñññ üzerinde olumlu etki ettiği gösterilmiştir.

VII. SUMMARY

In this prospective, randomized study; the impact of gonadotrophin and clomiphene citrate on the success of COH / IUI cycles in patients with unexplained infertility and mild male subfertility was evaluated. For this purpose, we compared the use of gonadotrophin and clomifen citrate's efficiency in 329 cycles that belongs to total of 219 couples. Per patient pregnancy rates were as follows; crude, clinical and live birth rates were significantly higher in gonadotrophin group (47.7 %, 43.1 %, and 37 % , respectively) as compared to clomiphene citrate group (28.2 %, 28.2 %, 20 %, respectively), ($p < 0.05$). Per cycle pregnancy rates were as follows; crude pregnancy rate and live birth rates were significantly higher in gonadotrophin group (31.4 % and 24.3 %) as compared to clomiphene citrate group (20.6 % and 13.8 %) ($p < 0.05$). However; clinical pregnancy rate per cycle was not different between groups (28.4 % vs 20 %, respectively) ($p > 0.05$). The total average rate of pregnancy loss was 26.7 %; and the difference between the groups with regard to abortion rate was not significant (33.3 % vs. 22.6 $p > 0.05$). The multiple pregnancy rate was 11.2 %.

As a result; gonadotropins in COH / IUI cycles has favorable effects on pregnancy rates when compared to clomiphene citrate.

IX. KAYNAKLAR

1. Grosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B. Recommendation of the ESHRE workshop on "Unexplained Infertility" Anacapri, August 28-9, 1992. Hum Reprod. 1993; 8:977-980.
2. ESHRE Capri Workshop Group Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. Hum. Reprod. 1996; 11:1775-1807
3. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum. Reprod. 2000; 15:723-32
4. Karlström PO, Berg T, Lundvist O. A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menopausal gonadotropin or clomiphene citrate. Fertil Steril. 1993 Mar;59(3):554-9
5. Fanchin R, Fernandez H, Olivennes F, Frydman. Ovulation induction in 1995; A new policy. R.Hum Reprod. 1995 Sep;10(9):2224-5. No abstract available

6. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterin insemination. Hum Reprod Update. 2009 May-Jun;15(3):265-77. Epub 2009 Feb 23. Review
7. Female infertility. In Leon Speroff and Marc A. Fritz.(Eds) Clinical Gynecological Endocrinology and infertility. Seventh Edition, LWW. 2008:1114-1133
8. Abma JC, Chandra A, Mosher WD, Peterson LS and Piccinino LJ Fertility, family planning and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. Vital Health Stat 1997;23:1-114
9. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Fertil Steril. 1991; 56(2):192-193
10. Abulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-many HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. Arch Gynecol Obstet. 2003 Feb; 267(4): 177-188. Epub 2002 May 4

11. Temleton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril*. 1982; 37(2):175-182
12. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MF. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207-13
13. The ESHRE Capri Workshop, European Society for Human Reproduction and Embryology Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod*. 2000; 3:723-732
14. Jaffe SB, Jewelewicz R. The basic infertility investigation. *Fertil Steril*. Review. 1991; 56(4):599-613.
15. Collins JA, Rowe TC. Age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study. *Fertil Steril*. 1989;52(1):15-20
16. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril*. 1995;64(1):22-28

17. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1865-1872
18. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8:373-384
19. Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM, Warnes GM, Matthews CD. A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *Fertil Steril*. 1991; 56:102-107
20. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999; 340:177-183
21. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998; 69:486-491.

22. Evans J, Wells C, Gregory L, Walker S. A comparison of intrauterine insemination, intraperitoneal insemination and natural intercourse in superovulated women. *Fertil Steril*. 1991; 56:1183-1187
23. Zikopoulos K, West CP, Thong PW, et al. Homologues intra-uterine insemination has no advantage over timed natural intercourse when used in combination with ovulation induction for the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod*. 1993; 8:583-567
24. Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JP, Shoemaker J. Pregnancy rates after timed intercourse or intrauterine insemination after human menopausal gonadotropin stimulation of normal ovulatory cycles: a controlled study. *Fertil Steril*. 1991; 55:258-265
25. Melis GB, Paoletti AM, Ajossa S, et al. Ovulation induction with gonadotropins as sole treatment in infertile couples with open tubes: a randomized prospective comparison between intrauterine intercourse and timed vaginal intercourse. *Fertil Steril*. 1995; 64: 1088-1093
26. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. European Society of Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod*. 1991; 6:953-958

27. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Gargaropoulos A, Louridas C. Controlled ovarian hyperstimulation with or without intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995; 48:55-59
28. Arici A, Byrd W, Bradshaw K, Kuttah WH, Marshburn P, Carr BR. Evaluation of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin treatment: a prospective, randomized and cross-over study during intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1994; 61:314-318
29. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum Reprod.* 1998; 13:1553-1558.
30. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD000057. DOI: 10.1002/14651858.CD000057

31. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database of systematic reviews 2006, Issue 4. Art.no.:CD001838. DOI:10.1002/14651858.CD0011838
32. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Korucuoglu U, Karabacak O. Factors affecting livebirth rate in intrauterine insemination cycles with recombinant gonadotropin stimulation. Reprod Biomed Online. 2008;17:199-206
33. Male infertility. In Leon Speroff and Marc A Fritz (eds). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh Edition, LWW. 2008:1136-1166
34. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. Obstet Gynecol. 1993; 82:780-786.
35. Tarlatzis BC, Bontis J, Kolibianakis EM, Sanopoulou T, Papadimas J, Lagos S, and Mantalenakis S. Evaluation of intrauterine insemination with washed spermatozoa from the husband in the treatment of infertility. Hum Reprod. 1991; 6:1241-1246

36. Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod.* 1995; 15 (suppl): 90-102
37. Martinez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JP, Shoemaker J. Intrauterine insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors: A prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 1990; 53:847-853
38. Bensdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intrauterine Insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Art No.: CD000360, doi:10.1002/14651858.CD00360.pub4.
39. Yao M, Schust DJ. Infertility (Chapter 27). In: Berek J, (ed) Novak's Gynecology. 13th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins pres. 2002; pp.973-1067
40. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180:1522-1530
41. Mortimer D. Sperm preparation methods. *J Androl.* 2000; 21:357-366

42. Henkel RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:108-129
43. Carell DT, Kuneck PH, Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Campbell BF. A randomized, prospective analysis of five sperm preparation techniques before intrauterine insemination of husband sperm. *Fertil Steril.* 1998; 69:122-126
44. Dodson WC, Moessner J, Miller J, Legro S.R and Gnatuk C.L. A randomized comparison of the methods of sperm preparation for intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 1998; 70:574-575
45. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 4.
46. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17:1399-1403

47. Deaton JL, Clark RR, Pittaway DE, Herbst P, Bauguess P. Clomiphene citrate ovulation induction in combination with a timed intrauterine insemination: the value of urinary luteinizing hormone versus human chorionic gonadotropin timing. *Fertil Steril* 1997; 65: 43-47
48. Silverberg KM, Johnson JV, Olive DL, Burns WN, Schenken RS. A prospective, randomized trial comparing two different intrauterine insemination regimens in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1992; 57:357-61
49. Ransom MX, Blotner MB, Boher M, Corsan G, Kemmann E. Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles? *Fertil Steril* 1994; 61:303-307.
50. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, Crosignani PC. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999; 72:619-622
51. Zeyneloglu HB, Bagis T, Lembet A, Ergin T, Kuscü E. Double intrauterine inseminations (IUI) in clomiphene citrate (CC) cycles do not provide any

advantage over single IUI: a randomized controlled trial Fertil Steril 2002; 78: suppl 1:55

52. Alborzi S, Shahdokht M, Parsanezhad ME, Jannati S. Comparison of the effectiveness of single intrauterine insemination (IUI) versus double IUI per cycle in infertile patients. Fertil Steril 2003; 80:595-599
53. Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. Hum Reprod. 2003; 18:941-946
54. Saleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. Fertil Steril. 2000; 74:509-511
55. Huang FJ, Chang SY, Chang JC, Kung FT, Wu JF, Tsai MY. Timed intercourse after intrauterine insemination for treatment of infertility. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 1998; 80 : 257-261
56. Goverde AJ , McDonnell J, Vermeiden JPW, Schats R, Rutten FFH, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and costeffectiveness analysis Lancet 2000; 355:13-18

57. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex. S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80:74-81
58. Montanaro GM, Kruger TF, Coetzee K, Smith **K**, Van Der Merwe JP, Lombard CJ. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in intrauterine insemination programme. *Andrologia* 2001; 33:135-141
59. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AET, Syrop CH, Rosenthal G and Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2001; 75:661-668.
60. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil and Steril.* 1999; 71:684-689.

61. World Health Organization.(1999) WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press. Fourth Edition.
62. Trevor G.Cooper, Elizabet Noonan, Sigrid von Eckardstein, Jacques Auger, H.W. Gordon Baker, Hermann M. Behre, Trine B. Haugen, Thinus Kruger, Christina Wang, Michael T.Mbizvo, and Kirsten M, Vogelsong. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Human Reprod Update. 2009; Vol.00, No.0. pp.1-15.
63. Poland ML, Moghissi KS, Giblin PT, Ager JW, Olson JM. Variation of semen measures within normal men. Fertil Steril. 1985; 44:396-340
64. Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, Loomis D, Habbema DF. Intraindividual variability and redundancy of semen parameters. Epidemiology. 1999; 8:99-103
65. Chen Z, Toth T, Godfrey-Bailey L, Mercedat N, Schiff K, Hauser R. Seasonal variation and age-related changes in human semen parameters. J Androl. 2003; 24:226-231

66. Andolz P, Bielsa MA, Andolz A. Circannual variation in human semen parameters. *Int J Androl.* 2001; 24:226-231
67. Tyler JP, Crockett NG, Driscoll GL. Studies of human seminal parameters with frequent ejaculation. *κ Clinical characteristics, Clin Reprod Fertil.* 1982; 1:273-285
68. Pellestor F, Girardet A, Andreo B. Effect of long abstinence periods on human sperm quality. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1994; 39:278-281
69. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL. Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men, *New Engl J Med.* 2001; 345: 1388-1393
70. Zinaman MJ, Cleegg DE, Brown CC, et al: Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65:503-509
71. Chard T: Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:179-189

72. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial . *BMJ*. 2008 Aug 7;337:a716. doi: 10.1136/bmj.a716.
73. Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, Hamilton CJ, Pasker-de Jong PC, Straatman H, van Dop PA. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod*. 2007 Mar;22(3):792-7. Epub 2006 Nov 16.
74. Kovacs P, S.Z. Matyas, K. Boda and S.G. Kaali, The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome, *Hum Reprod* 18 (2003), pp. 2337-2341
75. Tsai H.D., Chang C.C., Hsieh Y.Y., Lee C.C. and Lo H.Y., Artificial insemination, role of endometrial thickness and pattern, of vascular impedance of the spiral and uterine arteries and of the dominant follicle, *J Reprod Med* 45 (2000), pp. 195-200

76. Rinaldi L., Lisi F., Floccari A., Lisi R., Pepe G. and Fishel S., Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection, *Hum Reprod* 11 (1996), pp. 1538ñ1541
77. Kolibianakis E.M., Zikopoulos K.A., Fatemi H.M., Osmanagaoglu K., Evenpoel J. and Van Steirtghem A. et al., Endometrial thickness can not predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination, *Repro Biomed Online* 8 (2004), pp. 115ñ118
78. Vlaisavljevic V., Reljic M., Gavric-Lovrec V. and Kovacic B., Subendometrial contractility is not predictive for in vitro fertilization (IVF) outcome, *Ultrasound Obstet Gynecol* 17 (2001), pp. 239ñ244
79. Yaman C., Ebner T., Jesacher K., Sommergruber M., Radner G. and Tews G., Sonographic measurement of endometrium thickness as a predictive value for pregnancy through IVF, *Ultrasound Med* 23 (2002), pp. 256ñ259.
80. Wordsworth S, Buchanan J, Mollison J, Harrild K, Robertson L, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyall H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A, Bhattacharya S. Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for

unexplained infertility: are they cost-effective? Hum Reprod. 2011 Feb;26(2):369-75. Epub 2010 Dec 2.

81. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 U.S. case controlled studies. American Journal of Epidemiology 1992;136:1184-203
82. Rossing MA, Weiss NS. Ovarian tumours in a cohort of infertile women. New England Journal of Medicine 1994;331:771-6
83. Khalil MR, Rasmussen PE; Erb K, et al. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factor based on a review of 2473 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 ; 80: 74-81
84. Athaullah N, Proctor M, Johnson NP. Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility (review). Cochrane Database Syst Rev 2002.
85. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine

insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54(6):1083-1088.

86. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12(9):1865-1872.
87. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 1999.
88. Hannoun A, Abu-Musa A, Kaspar H, Khalil A. Intrauterine insemination IUI: the effect of ovarian stimulation and infertility diagnosis on pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998;25(4):144-146.
89. Balasch J, Ballesca JL, Pimentel C, Creus M, Fabregues F, Vanrell J. Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intra-uterine insemination cycles. *Hum Reprod* 1994;9(10):1863-1866.
90. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment

for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):888-99. Epub 2009 Jun 16.

91. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999;14(3):698-703.
92. Plosker SM, Jacobson W, Amato P. Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme. *Hum Reprod* 1994;9(11):2014-2021.
93. Matorras R, Recio V, Corcostegui B, Rodriguez-Escudero FJ. Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomized in intrauterine insemination with husband's spermatozoa. *Hum Reprod* 2000;15(6):1231-1234.
94. Matorras R, Diaz T, Corcostegui B, Ramón O, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH. *Hum Reprod* 2002;17(8):2107-2111.