



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FOLLİOTROPİN ALFA İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU ARDINDAN
İNTRAUTERİN İNSEMINASYON (IUI) YAPILAN HASTALARDA
GEBELİK BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

SÜMEYRA DÜLGER

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MEHMET SÜHHA BOSTANCI

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FOLLİOTROPİN ALFA İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU ARDINDAN
İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON (IUI) YAPILAN HASTALARDA
GEBELİK BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

SÜMEYRA DÜLGER

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MEHMET SÜHHA BOSTANCI

2025-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Sümeyra Dülger
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Folliotropin alfa ile ovulasyon indüksiyonu ardından intrauterin inseminasyon yapılan hastalarda gebelik başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

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

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

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

../../202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

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

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan 19/03/2025 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

..../..../...

Sümevra

Dölger

İmza

TEŞEKKÜR

Öncelikle, değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Sühha Bostancı'ya tüm asistanlık ve tez sürecim boyunca tecrübelerini benimle paylaştığı ve özverili, titiz çalışma prensibini öğrettiği için çok teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim boyunca mesleki becerilerini ve bilgilerini benimle paylaşan çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Selçuk Özden, Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu, Prof. Dr. Nermin Akdemir, Doç. Dr. Hilal Uslu Yuvacı ve Dr. Öğr. Üyesi Osman Köse'ye, her birinden cerrahinin başka bir yönünü keşfettiğim çok sevdiğim uzman abi ve ablalarıma bana sabırla öğrettikleri her şey için minnettarım. Bu yolculuğa birlikte başladığım eşkolarım Sena, Ayşe Ruken ve Oğuzhan'a bu zorlu yolda bana eşlik ettikleri ve zor zamanlarımda yanımda oldukları için kalpten sevgilerimi gönderiyorum. Asistanlığım boyunca servisler, poliklinik, doğumhane, ameliyathane, tüp bebek ünitelerinde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

En kıymetlilerim, canım ailem; annem Ayşegül HAVUZ, babam Niyazi HAVUZ ve kardeşim Kadir HAVUZ bana verdiğiniz emekler, koşulsuz sevgi ve her zaman yanımda olduğunuz için teşekkür ederim.

Canım eşim, hayat arkadaşım Uğur Can DÜLGER'e bu tezin oluşmasındaki emekleri, her zaman yanımda olduğu için çok teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Sümeyra Dülger

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi.....	3
2.1.1. Anamnez	3
2.1.2. Fizik muayene.....	5
2.1.3. Over rezerv testleri.....	6
2.1.4. Ovulasyon fonksiyon testleri	9
2.1.5. Tubal açıklığın değerlendirilmesi	10
2.1.6. Uterin kavitenin değerlendirilmesi	10
2.1.7. Diğer endokrin patolojiler.....	11
2.1.8. Semen Analizi.....	11
2.2. İntrauterin inseminasyon	11
2.3. Ovulasyon İndüksiyonu.....	12
2.3.1. Klomifen sitrat	12
2.3.2. Aromataz inhibitörleri (Letrozol)	13
2.3.3. Gonadotropinler	13
2.3.4. Komplikasyonlar.....	15
2.4. Sperm Hazırlama Yöntemleri.....	16
2.5. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon (KOH)+IUI Takip ve Zamanlaması ...	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta Seçimi.....	18
3.2. Verilerin Toplanması.....	19

3.3. İstatistiksel Değerlendirme	19
4. BULGULAR	20
4.1. Kadın Yaşı ve Gebelik Durumu	21
4.2. Sigara Kullanımı.....	22
4.3. İnfertilite Süresi	22
4.4. Vücut Kitle İndeksi	22
4.5. Histerosalpingografi (HSG) Bulguları	23
4.6. Laparoskopi Bulguları	24
4.7. Histeroskopi (H/S) Bulguları.....	27
4.8. AMH Düzeyleri	29
4.9. Hormonal Değişkenler	30
4.10. Erkek Yaşı ve Sperm Parametreleri	31
4.11. Antral Folikül Sayısı ve Over Görünümü	32
4.12. Değerlendirme	32
4.13. ROC Analizi	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
5.1. Kadın Yaşı.....	35
5.2. Sigara Kullanımı.....	36
5.3. İnfertilite Süresi	36
5.4. Vücut Kitle İndeksi	37
5.5. Histerosalpingografi (HSG) Bulguları	38
5.6. AMH Düzeyleri	39
5.7. Serum FSH ve E2 Düzeyleri	40
5.8. Antral Folikül Sayısı	40
5.9. TSH ve PRL	40
5.10. Sperm Parametreleri	42
5.11. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Öneriler	42
6. KAYNAKLAR	44
7. EKLER.....	55
EK-1: Etik Kurul Kararı	55
ÖZGEÇMİŞ	56

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AFC: Antral folikül sayısı

AMH: Antimüllerian hormon

CC: Klomifen sitrat

CCT: Klomifen sitrat challenge testi

E2: Estradiol

FSH: Folikül uyarıcı hormon

H/S: Histeroskopi

hCG: İnsan koryonik gonadotropini

IUI: İntrauterin inseminasyon

IVF: In vitro fertilizasyon

KOH: Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon

L/S: Laparoskopi

LH: Lüteinizan hormon

OHSS: Over hiperstimülasyon sendromu

OI: Ovulasyon indüksiyonu

PRL: Prolaktin

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. HSG bulguları	23
Şekil 4.2. ROC eğrisi ve eğri altındaki alan.....	34



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Başvuru anında over rezervinin değerlendirilmesi gereken durumlar.....	6
Tablo 2.2. Normal spermiyogram parametreleri.....	11
Tablo 2.3. IUI endikasyonları	12
Tablo 2.4. OHSS riskini artıran faktörler.....	15
Tablo 4.1. Tanımlayıcı istatistiksel veriler	20
Tablo 4.2. İnfertilite süresinin gebelik başarısı ile olan ilişkisi	22
Tablo 4.3. HSG bulguları ve gebelik ile olan ilişkisi.....	24
Tablo 4.4. Laparoskopik değerlendirme sonuçları.....	25
Tablo 4.5. HSG ve L/S bulgularının karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.6. HSG deki tubal geçiş bulguları ile L/S deki bulguların kıyaslaması.....	27
Tablo 4.7. Histeroskopi bulgularının dağılımı	27
Tablo 4.8. HSG bulgularına göre H/S bulgularının dağılımı	28
Tablo 4.9. AMH düzeylerinin gebelik durumu ve sigara kullanımına göre dağılımı	29
Tablo 4.10. AMH gruplarının gebelik durumu ve sigara kullanımı arasındaki dağılımı	30
Tablo 4.11. Gebelik durumuna göre semen hacmi (mL)	32
Tablo 4.12. Gebelik durumuna göre değişkenlerin Mann–Whitney U testi p değerleri	33
Tablo 4.13. Semen hacmi (<3,65 mL vs. ≥3,65 mL) ile gebelik sonuçları arasındaki istatistiksel ilişki.....	34

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: İnfertilite, bir yıl içinde düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır ve çiftlerin yaklaşık %10–15’ini etkiler. Ovulasyon indüksiyonu ile birlikte intrauterin inseminasyon (IUI), açıklanamayan infertilite, minimal endometriozis ve hafif erkek faktörü infertilite gibi durumlarda sıkça kullanılan etkin bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada, primer infertilite tanısı alan ve Follitropin Alfa ile IUI uygulanan hastaların gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Retrospektif olarak planlanan çalışmaya, Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2017–2025 yılları arasında primer infertilite tanısı ile Follitropin Alfa eşliğinde IUI tedavisi gören 194 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, hormonal profilleri (AMH, FSH, LH, PRL, TSH, E2, progesteron), vücut kitle indeksi, antral folikül sayısı, spermiyogram parametreleri, sigara kullanımı ve histerosalpingografi (HSG) bulguları incelendi. Gebelik başarısı, IUI sonrası 14. günde bakılan β -hCG testi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Toplam 194 olgunun 61’inde (%31,4) gebelik elde edildi. Gebelik oranı ile kadın yaşı, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Gebelik elde edilen grupta infertilite süresi anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p=0,046$). HSG bulguları ile gebelik başarısı arasında zayıf düzeyde negatif yönlü anlamlı ilişki gözlemlendi ($p=0,049$). Laparoskopi ve histeroskopi bulguları ile gebelik oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

SONUÇ: Follitropin alfa ile IUI tedavisinde gebelik başarısını en çok etkileyen parametrelerden biri infertilite süresidir. HSG’de patolojik bulguların varlığı gebelik başarısını olumsuz etkileyebilir. Ancak yaş, VKİ, sigara kullanımı ve hormon düzeyleri ile gebelik arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bu sonuçlar, hasta seçiminde infertilite süresinin dikkate alınmasının önemini vurgulamakta ve daha geniş örneklemlemlerle yapılacak ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Follitropin alfa, gebelik başarısı, histerosalpingografi, intrauterin inseminasyon, infertilite

ABSTRACT

Evaluation of factors affecting pregnancy success in patients undergoing intrauterine insemination (IUI) after ovulation induction with Folliotropin Alfa

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Infertility is defined as the inability to achieve pregnancy within one year despite regular and unprotected sexual intercourse and affects approximately 10-15% of couples. Intrauterine insemination (IUI) with ovulation induction is an effective treatment method frequently used in unexplained infertility, minimal endometriosis and mild male factor infertility. The aim of this study was to evaluate the pregnancy outcomes of patients with primary infertility who underwent IUI with Folliotropin Alfa.

METHODS: In this retrospective study, 194 patients who underwent Folliotropin Alfa-guided IUI treatment with the diagnosis of primary infertility between 2017 and 2025 at Sakarya University Gynecology and Obstetrics Clinic were included. Demographic characteristics, hormonal profiles (AMH, FSH, LH, PRL, TSH, E2, progesterone), body mass index, antral follicle count, spermogram parameters, smoking and hysterosalpingography (HSG) findings were analysed. Pregnancy success was evaluated by β -hCG test on day 14 after IUI.

FINDINGS: Pregnancy was achieved in 61 (31,4%) of a total of 194 cases. There was no significant correlation between pregnancy rate and female age, body mass index and smoking ($p>0,05$). The duration of infertility was found to be significantly shorter in the group in which pregnancy was achieved ($p=0,046$). A weak negative significant correlation was observed between HSG findings and pregnancy success ($p=0,049$). There was no statistically significant difference between laparoscopy and hysteroscopy findings and pregnancy rate.

CONCLUSIONS: Duration of infertility is one of the most important parameters affecting pregnancy success in IUI treatment with follitropin alfa. The presence of pathological findings on HSG may adversely affect pregnancy success. However, age, BMI, smoking and hormone levels were not significantly associated with pregnancy. These results emphasise the importance of considering the duration of infertility in patient selection and should be supported by further studies with larger samples.

Keywords: Folliotropin alfa, hysterosalpingography, infertility, intrauterine insemination, pregnancy success

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, bir çiftin bir yıl içinde düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi durumu olarak tanımlanır (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>, Erişim tarihi: 30.09.2025.). Toplumda görülme sıklığı %10-15 arasında değişmekte olup, çiftler üzerinde hem psikolojik hem de sosyoekonomik olarak önemli bir yük oluşturmaktadır (Guilbert, 2003). İnfertilitenin etkileri sadece çiftlerle sınırlı kalmayıp sağlık sistemini ve toplumun sosyal yapısını da kapsamaktadır. Bu çiftler, çoğunlukla depresif belirtiler, yas tutma süreci, suçluluk duygusu, utanç hissi ve çevresel izolasyon gibi zorlayıcı ruhsal durumlarla mücadele eder. Sağlıklı genç bireylerde bir döngü başına gebelik oranı %20 ila %25 civarındadır. Düzenli ve fertilitate odaklı ilişkiyle ilk altı ayda gebelik olasılığı %60'a, birinci yılın sonunda %84'e ve ikinci yıl itibarıyla %92'ye yükselmektedir (Kamel, 2010).

Son yıllarda infertiliteye yönelik tanı ve tedavi yöntemlerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, tedaviye verilen yanıtlar kişiden kişiye değişkenlik göstermekte ve gebelik başarısını etkileyen birçok faktör halen net olarak belirlenememiştir.

Ovulasyon indüksiyonu ile birlikte uygulanan intrauterin inseminasyon (IUI), özellikle açıklanamayan infertilite, servikal faktör, minimal endometriozis ve hafif erkek faktörü gibi durumlarda sıkça tercih edilen, maliyet etkinliği yüksek ve invazivliği düşük bir yardımcı üreme yöntemidir (Chronopoulou ve ark., 2024). Vakaların yaklaşık % 40'ında infertilite nedeni hem erkekte hem de kadında görülmektedir (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2013). Bu yüzden hem infertilite nedenini araştırmak hem de IUI tedavisine başlamadan önce infertil çift aynı anda değerlendirilmeye alınmalıdır.

IUI tedavisinin başarısını etkileyen faktörler arasında kadının yaşı, hormonal profil, vücut kitle indeksi, endometrial kalınlık, folikül sayısı ve boyutu, sperm kalitesi gibi birçok değişken yer almaktadır. Ancak bu faktörlerin IUI başarısı üzerindeki etkileri farklı hasta gruplarında çelişkili sonuçlar doğurabilmektedir. Bu nedenle, IUI uygulanan hastalarda tedaviye yanıtı öngörebilecek klinik ve laboratuvar parametrelerin belirlenmesi hem hasta seçimini kolaylaştırmak hem de tedavi sürecini daha etkin yönetebilmek açısından büyük önem taşımaktadır. İnfertilite nedeniyle değerlendirme yapılan çiftlerin yaklaşık dörtte biri (%28) herhangi bir somut patolojik

bulguya sahip değildir. Bu nedenle açıklanamayan infertilite, giderek daha sık karşılaşılan bir klinik tanımlamaya dönüşmektedir. Bu çiftlerin tedavi sürecindeki gebelik başarı oranları; zamanlamalı ilişki için %5, süperovülasyon eşliğindeki IUI için %10 ve yardımcı üreme teknikleriyle %15–25 civarındadır (Kamel, 2010).

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde infertilite tanısı konulan ve follitropin alfa ile intrauterin inseminasyon tedavisi gören hastaların tedavi sonrası gebelik sonuçlarını değerlendirmektir. Çalışma kapsamında, tedavi sonrası gebe kalan ve kalamayan hastaların klinik bilgileri ve laboratuvar sonuçları analiz edildi. Çalışma kapsamında yaş, infertilite süresi, hormonal değerler ; antimüllerian hormon (AMH), follikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), prolaktin (PRL), progesteron, tiroid stimüle edici hormon (TSH), östradiol (E2), vücut kitle indeksi (VKİ), spermiyogram sonuçları, antral folikül sayısı, sigara kullanımı ve histerosalpingografi (HSG) bulgularının karşılaştırılması hedeflenmektedir. Bu inceleme, IUI tedavisinin etkinliğini ve başarı oranlarını belirlemeye yönelik önemli veriler sağlayacaktır. Ayrıca, tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar arasındaki farklılıkların belirlenmesi, gelecekteki tedavi yaklaşımlarının optimize edilmesine katkıda bulunacaktır. Bu çalışma, infertilite tedavisinde kullanılan yöntemlerin etkinliğini artırmak ve hastaların tedavi süreçlerini daha iyi yönetmek amacıyla yapılmaktadır. Elde edilecek bulgular, klinik uygulamalarda yol gösterici olacak ve infertilite tedavisinde daha başarılı sonuçlar elde edilmesine yardımcı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından, bir yıl (veya daha uzun süre) içinde korunmasız ve düzenli cinsel ilişki sonrası gebelik sağlanamaması durumu olarak tanımlanır (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>, Erişim tarihi: 30.09.2025.). 35 yaş üstü kadınlarda ise 6 ay süre ile gebelik sağlanamaması durumunda daha erken değerlendirme yapılması gerekir (Zegers-Hochschild vd., 2017). Sağlıklı çiftlerin düzenli ve korunmasız ilişkiyle bir döngü için gebelik oranı %20 ila %25 civarındadır. İlk altı ayda gebelik olasılığı %60'a, birinci yılın sonunda %84'e ve ikinci yıl itibarıyla %92'ye yükselmektedir (Kamel, 2010).

Başvuru sırasında oligomenore, amenore, ileri evre endometriozis veya infertiliteye neden olabilecek önemli bir tıbbi geçmişi varsa beklenmeksizin değerlendirme önerilir ("Infertility workup for the women's health specialist: ACOG committee opinion, number 781", 2019) İnfertilite primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer infertilite, hiç gebelik yaşamamış bireyleri ifade ederken, sekonder infertilite ise geçmişte en az bir kez gebelik öyküsü olan, ancak tekrar gebe kalamayan bireyleri tanımlamak için kullanılır (Larsen, 2005). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 yılı raporuna göre, dünya çapında infertilite yaklaşık 80 milyon kişiyi etkilemekte olup, çiftlerin %10 ila %15'inde görülen bir problem olarak öne çıkmaktadır (Greil, 1997; Guilbert, 2003; Wasser ve ark., 1993).

2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftin ilk değerlendirmesinin detaylı bir anamnez ve fizik muayene için yeterli zaman tanıyacak şekilde planlanması gerekmektedir. İnfertil çiftin değerlendirilmesi kadın ve erkek için eşzamanlı olarak yapılmalıdır.

2.1.1. Anamnez

Anamnez, infertil çiftlerin değerlendirilmesinde çok önemli bir aşamadır. Kapsamlı bir anamnez alarak infertilitenin nedenlerini ve olası risk faktörlerini belirlemek mümkündür. Bu süreçte aşağıdaki faktörler detaylı olarak sorgulanmalıdır.

Yaş: Kadınlarda ve erkeklerde yaşla birlikte doğurganlık azalır, ancak kadınlarda yaşın etkileri çok daha belirgindir.

İnfertilite süresi: Çiftin ne kadar süredir gebelik elde edemediği, önceki uygulanan tedaviler ve yapılan tıbbi işlemler değerlendirilmelidir.

Kadının menstrüel öyküsü: Menarş yaşı, döngü uzunluğu ve özellikleri gibi faktörler düzensizlikleri ve hormonal problemleri anlamada yardımcı olabilir.

Gebelik öyküsü: Gravidite, parite, gebelik sonucu ve komplikasyonlar değerlendirilerek önceki gebeliklerin sağlıklı olup olmadığı araştırılmalıdır.

Kontrasepsiyon yöntemleri: Daha önce kullanılan doğum kontrol yöntemleri, hormonal dengesizlikler ve üreme sağlığı üzerinde etkili olabilir.

Koital sıklık ve cinsel işlev bozukluğu: Düzenli cinsel ilişki olup olmadığı ve çiftin cinsel sağlığı değerlendirilmelidir.

Geçmiş cerrahi operasyonlar: Özellikle pelvik ve jinekolojik cerrahiler doğurganlığı etkileyebilir.

Tiroid hastalıkları: Hipotiroidizm veya hipertiroidizm gibi hormonal hastalıklar fertilitiyi etkileyebilir.

Galaktore ve hirsutizm: Prolaktin yüksekliği ve hiperandrojenizm gibi hormonal bozukluklar araştırılmalıdır.

Pelvik ağrı ve dispareni öyküsü: Endometriozis ve diğer pelvik patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Mevcut ilaç kullanımı: Özellikle hormon tedavileri ve uzun süreli ilaç kullanımının etkisi değerlendirilmelidir.

Ailede doğum kusurları ve erken menopoz öyküsü: Genetik faktörler incelenmelidir.

Meslek ve çevresel faktörler: Çevresel toksinlere maruz kalma durumları sorgulanmalıdır.

Tütün, alkol ve madde kullanımı: Fertilitiyi olumsuz etkileyebilecek alışkanlıklar değerlendirilmelidir. Sigara kullanımının, sperm yoğunluğunda azalma, sperm hareketliliğinde (motilite) düşüş ve sperm morfolojisinde (şekil ve yapı) anormalliklere neden olduğu gözlemlenmiştir. Sigara kullanan kadınlarda menapoz yaşının 1-4 yıl kadar erken olduğu gözlenmiştir (Baron vd., 1990).

2.1.2. Fizik muayene

Fizik muayene sırasında öncelikle kişinin ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKI) değerlendirilir. Vücut kitle indeksinin 35'in üzerinde olması obeziteyi, 19'un altında olması ise zayıflığı gösterir. Her iki durumun da fertilite üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir; aşırı kilolu ya da aşırı zayıf bireylerde üreme fonksiyonlarında 2 ila 4 kat daha fazla olumsuzluk yaşanabilir (Clark vd., 1998).

Kan basıncı ve nabız ölçümü genel sağlık durumunu anlamak açısından önemlidir. Kan basıncı yüksek veya düşükse, dolaşım sisteminin sağlıklı çalışmadığını gösterebilir ve hormonal dengeyi etkileyerek fertilite üzerinde olumsuz sonuçlar yaratabilir.

Tiroid muayenesi, tiroid bezinde büyüme olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılır. Ayrıca herhangi bir nodülün varlığı veya hassasiyet olup olmadığı incelenir. Tiroid hormonları üreme sağlığında kritik rol oynadığı için bu muayene büyük önem taşır.

Meme yapısı detaylı şekilde incelenir ve herhangi bir anormal sekresyon olup olmadığı kontrol edilir. Özellikle gibi hormonal dengesizlikleri işaret edebilecek durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Hiperandrojenizm belirtileri: Bu kapsamda özellikle aşırı tüylenme (hirsutizm), akne, saç dökülmesi gibi belirtiler olup olmadığı incelenir.

Jinekolojik muayene sırasında vajinal veya servikal anormallikler, sekresyonların yapısı ve akıntılar değerlendirilir. Anormal sekresyonlar enfeksiyon, hormonal bozukluk veya diğer jinekolojik hastalıkların belirtisi olabilir.

Pelvik ve abdominal değerlendirme, herhangi bir ağrı, hassasiyet, organ büyümesi veya kitle varlığını belirlemek için yapılır. Bu muayene uterus, overler ve diğer pelvik organlar hakkında önemli bilgiler sunar.

Ultrasonografik değerlendirme: Uterus, tuba ve overlerin boyutu, şekli, pozisyonu, yer kaplayıcı lezyonlar ile ilgili bilgi sağlar.

Erkeğin muayenesi sırasında testisler, penis ve perine bölgesi dikkatlice değerlendirilmelidir. Testisler, pozisyon, büyüklük ve biçim açısından incelenerek birbirleriyle kıyaslanmalıdır. Ayrıca testislerde herhangi bir retraksiyon (çekilme)

durumu olup olmadığı kontrol edilmelidir. Varikosel açısından detaylı bir inceleme yapılmalıdır (Leaver, 2016).

2.1.3. Over rezerv testleri

Over rezervi, kadının üreme sağlığını sürdürebilmesi için gereken foliküllerin miktarını ve kalitesini belirlemek amacıyla değerlendirilir. Kadınlarda doğurganlık potansiyeli yaşla birlikte azalır ve özellikle 30 yaş üzeri kişiler için yumurtalık rezervinin tahmini önemli bir kriterdir. Ayrıca, infertil kadınlarda in vitro fertilizasyon (IVF) gibi tedavi süreçleri başlamadan önce yumurtalık rezervinin yeterli olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, klinik başarıyı artırmaya ve gereksiz ekonomik kayıpları önlemeye yardımcı olur (Kp ve ark., 2005).

Tablo 2.1’ de belirtilen hasta gruplarında over rezervinin değerlendirilmesi önerilir (Kamel, 2010).

Tablo 2.1. Başvuru anında over rezervinin değerlendirilmesi gereken durumlar

35 yaş ve üzerindeki kadınlar	Kemoterapi veya radyoterapi alan
Açıklanamayan infertilitesi olanlar	Sigara kullanımı olan
Ailede erken menopoz geçmişi olanlar	Fertilite tedavisine başlamadan önce
Geçirilmiş over cerrahisi olanlar (kistektomi, unilateral ooforektomi)	Eksojen gonadotropin uyarısına yeterli cevap vermeyen hastalar

2.1.3.1. Serum bazal folikül stimüle edici hormon ölçümü

Menstrüel döngüde dominant folikülün seçimi, geç luteal fazdaki FSH uyarısına bağlıdır. Progesteron ve inhibin seviyelerinin düşmesiyle FSH artışı gerçekleşir. Foliküller büyüdükçe östradiol ve inhibin seviyeleri yükselerek FSH seviyesini düşürür. Bu nedenle, overlerin FSH'ye duyarlılığını değerlendirmek için en uygun zaman erken foliküler dönemdir. Folikül stimüle edici hormon, siklusun 2.-3. gününde serumda ölçülür. Yüksek FSH düzeyleri, over rezervinin azaldığına işaret eder. Ancak FSH düzeyleri sikluslar arasında değişkenlik gösterebilir ve geç fazda artar, bu nedenle tek başına güvenilir değildir (Scott ve Hofmann, 1995). Folikül stimüle edici hormon seviyesinin 10 IU/L veya daha yüksek olması, over stimülasyonuna düşük yanıtı öngörmede yüksek özgüllüğe (%80-100) sahiptir. Ancak, bu durumu belirlemede

duyarlılığı (%10-30) düşük olduğu için her kadında kesin sonuç vermeyebilir. Çoğu kadın, hatta over rezervi azalmış olanlar bile normal test sonuçlarına sahip olabilir. Yine de, anormal FSH değerleri olan kişilerde over rezervinin düşük olma olasılığı yüksektir, bu yüzden test klinik olarak faydalıdır (Broekmans ve ark., 2006).

2.1.3.2. Bazal östradiol değeri

Bazal E2 seviyeleri tek başına over rezervini değerlendirmek için yeterli değildir. Ancak bazal FSH seviyelerinin analizinde ek bilgi sunarak over fonksiyonları hakkında daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmasına yardımcı olabilir. Menstrüel döngünün 3. gününde FSH ve E2'nin aynı anda ölçülmesi, yalnızca FSH testiyle ortaya çıkabilecek yanlış negatif sonuçları önleyerek daha güvenilir bir değerlendirme sağlar. Siklusun üçüncü gününde östradiol seviyeleri yüksek seviyelerde ölçülür (60-80 pg/mL). Yüksek bazal östradiol seviyesi (>60-80 pg/mL), normal FSH seviyesine rağmen overlerin tedaviye yanıt vermesini zorlaştırabilir ve gebelik şansını düşürebilir (Licciardi ve ark., 1995; Smotrich ve ark., 1995).

2.1.3.3. Kломifen sitrat challenge testi (CCT)

Menstrüel siklusun 3. gününde bazal FSH ölçümü yapılır; 5–9. günler arasında hastaya günde 100 mg kломifen sitrat uygulanır ve 10. gün FSH değeri yeniden değerlendirilir. 10 mIU/mL'nin altındaki değerler yeterli rezervi gösterirken, 10–15 mIU/mL aralığı azalmış rezerv anlamına gelir (Sills ve ark., 2009).

3. ve 10. gün FSH düzeyleriyle yapılan dinamik bir test olan CCT, yüksek özgüllük sunarken duyarlılığı düşüktür; 10. gün FSH ise testin duyarlılığını artırır (Koçak ve ark., 1999). Buna rağmen CCT, bazal FSH ve ultrasonografik olarak antral folikül sayısı (AFC) ile karşılaştırıldığında kötü over yanıtını veya gebeliği öngörme için üstün değildir (Haadsma ve ark., 2008).

2.1.3.4. Antimüllerian hormon

Overde preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından salgılanır. Ergenlikten menapoza kadar AMH seviyeleri azalarak gider ve menapozda tespit edilemeyecek hale gelir (Ficicioglu ve ark., 2006).

Antimüllerian hormon, kötü yanıtı öngörmede en iyi duyarlılığa (%87) ve özgüllüğe (%64) sahip over rezerv testidir (Muttukrishna ve ark., 2005). Serum AMH

düzeylerinin, yaş, FSH, inhibin B ve estradiol gibi diğer over rezerv parametrelerine kıyasla yardımcı üreme tedavisi başarılarını öngörmeye daha yüksek prognostik değer sunduğu saptanmıştır. Antimüllerian hormon değerlerinin 1,1 ng/mL'nin üzerinde olması daha yüksek IVF başarısı ile ilişkili bulunurken, $\leq 1,1$ ng/mL düzeylerin IVF başarısını düşürdüğü görülmüştür (Hazout ve ark., 2004).

2.1.3.5. Antral folikül sayısı

Menstrüel siklusun erken döneminde transvajinal ultrasonografi ile 2–10 mm çapındaki foliküllerin sayımı, antral folikül değerlendirmesi olarak tanımlanır. Üçüncü günde dört ya da daha az folikül saptanması, tedavi başarısızlığı ve yüksek iptal oranları açısından risk faktörü olarak kabul edilir. Bu parametre, AMH düzeyleri ile yüksek derecede ilişkilidir ve over rezervinin saptanmasında tamamlayıcı bir göstergedir (de Vet ve ark., 2002; Frattarelli ve ark., 2003).

2.1.3.6. GnRH agonist stimülasyon testi

GnRH agonist stimülasyon testi, adet döngüsünün 2. veya 3. gününde uygulanan subkutan veya intramüsküler GnRH agonistini takiben, 12–24 saat içerisinde serum östradiol düzeylerindeki değişimi analiz ederek over folikül rezervi hakkında dinamik bilgi sağlayan bir testtir (Yerushalmi ve ark., 2024).

2.1.3.7. Eksojen FSH overyan rezerv testi

Eksojen FSH overyan rezerv testi, menstrüel siklusun 3. gününde uygulanan 300 IU'luk eksojen FSH enjeksiyonunu takiben, 24 saat içinde serum estradiol veya inhibin-B düzeylerindeki değişimi analiz ederek over yanıtını değerlendirmeye yönelik dinamik bir testtir (Fanchin ve ark., 1994).

2.1.4.8 İnhibin B

Gelişmekte olan foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanan inhibin B, hipofiz kaynaklı FSH salınımını negatif feed-back mekanizması yoluyla baskılar. Serum inhibin B düzeyinin yüksekliği, üreme çağındaki kadınlarda FSH seviyesinin düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Ancak yaşa bağlı olarak folikül sayısının ve fonksiyonunun azalmasıyla inhibin B konsantrasyonu düşer; bu durum FSH üzerindeki baskılayıcı etkinin azalmasına ve serum FSH düzeylerinde ilerleyici bir yükselişe neden olur. İnhibin B seviyelerinin gün içi dalgalanmaları güvenilirliğini ve

kullanımını sınırlar. İlk basamak için kullanımı uygun bir test değildir (Wen ve ark., 2021).

2.1.4. Ovulasyon fonksiyon testleri

2.1.4.1. Serum progesteron ölçümü

Menstrüel siklusun luteal döneminde ölçülen serum progesteron düzeyleri, ovulasyonun varlığını saptamada kullanılır. Üç ng/mL'nin üzerindeki değerler, fonksiyonel korpus luteumdan kaynaklanan hormon salınımını ve başarılı folikül rüptürünü göstermektedir. Kadın infertilitesinde sık rastlanan nedenlerden biri olan ovulatuar disfonksiyon, menstrual düzensizlikler (örneğin oligomenore veya amenore) veya tekrarlayan düşük luteal faz progesteron düzeyleri (<3 ng/mL) ile tanımlanır. Ovulasyonun varlığı çoğu kadın için menstrual öykü üzerinden değerlendirilebilir (Lindsay ve Vitrikas, 2015; Wathen ve ark., 1984).

2.1.4.2. İdrarda lüteinize edici hormon

Hipofiz kaynaklı gonadotropinler (FSH, LH) ve over kaynaklı steroid hormonlar (östrojen, progesteron), serum düzeylerine paralel olarak metabolize edilir ve idrar yoluyla atılır. İdrar LH testleri, over kaynaklı LH zirvesini saptayarak olası ovulasyonun 12–48 saat öncesini tahmin etmeyi amaçlar. Genellikle siklusun 10. gününden itibaren veya beklenen ovulasyondan dört gün önce başlatılan günde çoklu ölçümlerle uygulanabilir. Her ne kadar öznel yorumlamaya açık olup hata riski taşısa da, invaziv olmaması, düşük maliyeti ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle yaygın şekilde tercih edilmektedir (A. Verma ve ark., 2024; Wegrzynowicz ve ark., 2024).

2.1.4.3. Bazal vücut sıcaklığı çizelgeleri

Postovulatuar dönemde korpus luteumdan salgılanan progesteron, hipotalamik düzeyde etki göstererek luteal fazda vücut sıcaklığında ve periferik vazodilatasyona bağlı terleme hissinde artışa yol açmaktadır. Bazal vücut sıcaklığında yaklaşık 0,2–0,5 °C (0,5–1 °F) yükselme izlenir. Her gün aynı saatte ve dinlenme sonrası ölçüm yapılması önemlidir (Steward ve Raja, 2025).

2.1.4.4. Transvajinal ultrasonografi (Foliküler monitörizasyon)

Adet döngüsü boyunca seri transvajinal ultrason ile yapılan foliküler izlem; folikül sayısı ve çapı, dominant folikül seçilimi, endometrium kalınlığı ve ovulasyon bulguları

gibi parametrelerin saptanmasını sağlar. Folikül çapında ani küçülme, ekojenitede artış, folikül duvarının düzensiz görünümü ve douglas boşluğunda serbest sıvı varlığı ovulasyona dair ultrasonografik göstergelerdendir (Moghissi ve ark., 2015; Thaker ve ark., 2023).

2.1.5. Tubal açıklığın değerlendirilmesi

Fallop tüplerine ait patolojik durumların insidansı son yıllarda belirgin bir artış göstermiş olup, bu durum primer infertilite olgularının yaklaşık %25 ila %33'ünde etiyolojik sorumlu faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlamda, tubal açıklığın doğru şekilde değerlendirilmesi, infertilite tanısının kapsamlı olarak ele alınmasında kritik bir adımı oluşturmaktadır (Rao ve ark., 2019).

Histerosalpingografi (HSG), uterin kaviteye kontrast madde (sıklıkla povidon-iyot çözeltisi) verilmesini takiben uterus ve fallop tüplerinin radyografik olarak değerlendirilmesidir (Saunders ve ark., 2011). Tanı sürecinde en sık tercih edilen yöntemler arasında histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopik kromopertubasyon yer almaktadır. Her iki yaklaşım da tubal patensiteyi belirlemede etkin olsa da, invazivlik düzeyleri, görüntüleme hassasiyetleri ve eşlik eden risk profilleri açısından farklılık arz etmektedir. Histerosalpingografi, laparoskopiyle kıyaslandığında, fallop tüplerinin açıklığını saptamada yaklaşık olarak %83 düzeyinde özgüllük düzeyine sahiptir (Christianson ve ark., 2018). Histerosalpingografi, menstrual döngünün 6. ile 11. günleri arasına planlanması önerilir. Bu zaman aralığı, olası bir gebelik durumunu dışlar ve endometriyumun proliferatif fazda bulunması nedeniyle uterin kavitenin radyolojik olarak daha net görüntülenmesine olanak tanır (Saunders ve ark., 2011).

2.1.6. Uterin kavitenin değerlendirilmesi

Salin infüzyon sonohisterografi, hem tubal patensitenin hem de endometrial kavitenin eş zamanlı olarak değerlendirilebildiği, minimal invaziv bir görüntüleme yöntemidir. İnce kalibreli bir transservikal kateter aracılığıyla steril fizyolojik salin solüsyonu intrauterin boşluğa enjekte edilirken, transvajinal ultrasonografi eşliğinde gerçek zamanlı görüntüleme gerçekleştirilir. Salin infüzyon sonohisterografi prosedürü sırasında, Douglas boşluğunda salin kaynaklı anekoik bir sıvı koleksiyonu izlenmesi, en az bir fallop tüpünün açıklığını dolaylı olarak gösteren sonografik bir bulgu olarak kabul edilmektedir (Christianson ve ark., 2018).

2.1.7. Diğer endokrin patolojiler

Serum prolaktin ve tiroid uyarıcı hormonu infertilitede önemli bir rol oynar. Bu hormonlar aynı yolak üzerinden düzenlenir. Tiroid uyarıcı hormon seviyesindeki artış FSH ve LH üretimini beraberinde artırarak overlerdeki steroid hormonların salgılanmasını etkileyerek infertiliteye neden olabilir (Kundu ve ark., 2021; I. Verma ve ark., 2012).

Yüksek PRL seviyeleri, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulsatilitesini baskılayarak gonadal steroid sekresyonunu bozar. Böylece folikül immatüritesi, anovülasyon ve infertiliteye neden olur.

Yüksek prolaktin ve tiroid stimulan hormon düzeyleriyle ilişkili infertilite, uygulanan tedavi yönteminden bağımsız olarak genellikle geri dönüşümlüdür. Bu nedenle, infertilite etyolojisinin doğru belirlenmesinde serum PRL ve TSH ölçümleri temel klinik parametreler olarak değerlendirilmelidir (Ramadras ve ark., 2024).

2.1.8. Semen Analizi

İnfertil çiftlerin %20'sinde erkek faktörü tek başına sorumludur. Semen analizi, erkek infertilitesinin değerlendirmesindeki en temel tetkiktir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan spermiyogram analizi kılavuzunda tanımlanan normal parametrelere göre değerlendirme yapılır (Boitrelle ve ark., 2021; Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Normal spermiyogram parametreleri

Semen hacmi (mL)	1,4 (1,3–1,5)
Toplam sperm sayısı (ejakülat başına 10 ⁶)	39 (35–40)
Toplam hareketlilik (%)	42 (40–43)
Progresif hareketlilik (%)	30 (29–31)
Normal morfoloji (%)	4 (3,9–4)

2.2. İntrauterin inseminasyon

Tanımlanabilir bir patoloji tespit edilemediğinde, açıklanamayan infertiliteye yönelik tedavi stratejileri büyük ölçüde ampirik temellidir. Uygulanan protokoller arasında intrauterin inseminasyon, oral veya parenteral ajanlarla ovulasyon indüksiyonu, bu iki

yöntemin kombinasyonu ve yardımcı üreme teknolojileri yer almaktadır. Mevcut literatür, IUI'nin klomifen sitrat (CC) ya da gonadotropinlerle birlikte kullanıldığında gebelik oranlarını artırabileceğini göstermektedir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006).

İntrauterin inseminasyon, en sık uygulanan infertilite tedavilerinden biridir. Bu yöntem, vajina ve serviksi geçerek, fertilizasyon bölgesine daha fazla sperm ulaştırma ilkesine dayanır. Uygulama kolaylığı, düşük maliyeti ve güvenilirliği nedeniyle tablo 2.3'te belirtilen çeşitli infertilite nedenlerinde ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir (Chronopoulou ve ark., 2024).

Tablo 2.3. IUI endikasyonları

Açıklanamayan infertilite
Hafif erkek faktörü infertilite
Ovulasyon indüksiyonuna eşlik eden anovulatuvar infertilite
Düşük over rezervi
Endometriozis
Tek taraflı tubal tıkanıklık
Uzun süredir devam eden subfertilite

35 yaş< kadınlar, fonksiyonel tüpler, kısa infertilite süresi ve orta derecede erkek infertilitesi durumlarında öncelikle IUI tercih edilebilir ve IVF gibi alternatif tedavi düşünülmenden önce dört ya da altı siklus IUI döngüsü gerçekleştirilebilir (Allahbadia, 2017).

2.3. Ovulasyon İndüksiyonu

Bu amaçla kullanılan ajanlar klomifen sitrat, letrozol ve gonadotropinleri içerir.

2.3.1. Klomifen sitrat

Oral yolla uygulanan selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür ve özellikle anovulatuvar infertilite olgularında yaygın olarak kullanılmaktadır. Östrojenin negatif feed-back etkisini hipotalamik ve hipofizer düzeyde antagonize ederek, gonadotropin

salgısını (FSH ve LH) artırır. Bu endokrin stimülasyon, multipl foliküler gelişimi teşvik ederek ovulasyon indüksiyonunu kolaylaştırır (Randall & Templeton, 1991).

Çoğul gebelik oranı (%3- %8) ve duygudurum değişiklikleri ve sıcak basması gibi yan etkileri görülebilir (Legro ve ark., 2014). Klomifen sitrat ve IUI yapılan hastalarda ise çoğul gebelik oranları %0 ile %12,5 arasında değişmektedir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org & Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2020).

2.3.2. Aromataz inhibitörleri (Letrozol)

Letrozol gibi aromataz inhibitörleri, periferel dokularda androjenlerin östrojene dönüşümünü katalizleyen aromataz enzimini bloke eder. Bu inhibisyon, sistemik östrojen düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açarak, hipotalamo-hipofizer ekseninde FSH ve LH salınımını tetikler. Letrozol, açıklanamayan infertilitenin tedavisi için FDA onaylı değildir, ancak etkili ve iyi tolere edilen alternatif bir seçenek olarak düşünülebilir (Requena vd., 2008)

Aromataz inhibitörlerinin, özellikle letrozolün, selektif östrojen reseptör modülatörlerine göre potansiyel avantajları şu şekilde sıralanabilir;

Endometriyum üzerinde daha fizyolojik bir hormonal uyarı sağlamaları sayesinde, endometrial reseptivite daha optimal düzeyde desteklenebilir.

Monofoliküler yanıt olasılığı daha yüksektir; bu durum, çoğul gebelik insidansını belirgin biçimde azaltarak tedavi güvenliğini artırır.

Vazomotor ve affektif yan etkiler (örneğin sıcak basmaları, duygu durumu dalgalanmaları) daha az görülür.

Farmakokinetik açıdan daha hızlı sistemik klerens gösterdiklerinden, maruziyet süresi minimal düzeyde kalır (Legro ve ark., 2014).

2.3.3. Gonadotropinler

Eksojen gonadotropin tedavisi, anovulasyon kaynaklı infertilitenin yönetiminde, ilk basamak yaklaşım olarak veya oral ajanlara yanıtızsızlık durumunda endikedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre bu tedavi, hipogonadotropik hipogonadizm (Tip I amenore) ve ögonadotropik ögonadizm (Tip II amenore) tablolarında etkilidir.

Buna karşılık, hipergonadotropik hipogonadizm veya primer over yetmezliği ile karakterize edilen Tip III amenore vakalarında, gonadotropinlere yanıt genellikle yetersizdir (Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Electronic address: asrm@asrm.org, 2020).

Hipogonadotropik hipogonadizmde klomifen sitrat ve letrozol gibi oral ajanlara yanıt gerçekleşmez. Tedavide, steroidogenezi ve folikülogenezi etkili bir şekilde uyarmak için hem FSH hem de LH aktivitesine sahip gonadotropin preparatları kullanılmalıdır (Burgues ve ark., 2001).

Ögonadotropik ögonadizmin en yaygın görülen nedeni polikistik over sendromudur. Polikistik over sendromulu olgularda, oral ajanlara yanıtızsızlık söz konusu ise, eksojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu değerlendirilmelidir (Cristello ve ark., 2005).

Gonadotropin ürünleri, idrar ekstraktlarından veya rekombinant teknolojiye üretilir. Eksojen folikül stimüle edici hormon, 1960'lı yıllardan itibaren kadınlarda infertilite tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik uygulamada ilk geliştirilen gonadotropin preparatları, başlangıçta hayvan hipofiz bezlerinden, daha sonraları ise menopoz sonrası kadınların idrarından elde edilmiştir. Bu preparatlar düşük saflık düzeyleri ve yüksek protein kontaminasyonu ile karakterizeydi. Preparatlar başlangıçta sadece yaklaşık % 5 saftı ve değişen miktarlarda FSH, LH ve insan koryonik gonadotropini (hCG) içeriyordu. Rekombinant DNA teknolojisinin ilerlemesiyle birlikte geliştirilen rekombinant gonadotropinler ise %99'un üzerinde saflık ve yüksek kalite standartları ile üretilmiş, böylece daha güvenilir ve standardize bir tedavi imkânı sağlanmıştır (Capolupo ve ark., 2024; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama, 2008).

İnsan Menopozal Gonadotropin veya menotropin: Menopoz sonrası kadınların idrarından üretilir.

İdrar FSH (ürofollitropin): Lüteinizan hormonun poliklonal antikorlarla uzaklaştırılması ile elde edilen bir preparattır (Giudice ve ark., 1994).

Rekombinant FSH Preparatları: İki rekombinant FSH preparatı vardır, follitropin alfa ve follitropin beta.

Rekombinant LH Preparatları : Rekombinant LH, 1993'ten beri klinik kullanım için mevcuttur.

Koryonik gonadotropin preparatları: Oositin profaz I'den metafaz II'ye geçişini sağlayarak foliküler olgunlaşmanın son evrelerini destekler. Yaklaşık 40. saatte ovulasyon gerçekleşir.

2.3.4. Komplikasyonlar

Çoğul Gebelik: IUI yapılan hastalarda, çoğul gebelik riski uygulanan protokole ve hasta popülasyonuna bağlı olarak belirgin şekilde değişkenlik gösterebilir. Genel popülasyona ait veriler, çoğul gebelik riskinin ortalama olarak %15'in altında olduğunu bildirmektedir (Chronopoulou ve ark., 2024). Ovulasyon stimülasyonu ile kombine edilen IUI, doğal döngülerde IUI ile karşılaştırıldığında çoğul gebelik riskini artırır (Kyrou ve ark., 2012).

Over hiperstimülasyon sendromu (OHSS): Over hiperstimülasyon sendromu, gonadotropinlerin farmakolojik uyarımına bağlı olarak endojen LH, FSH ve hCG seviyelerinde belirgin artışın yanı sıra estradiol sentezinin yükselmesiyle tetiklenen, vasküler geçirgenliği artıran ve ciddi klinik sekeller oluşturabilen bir overyan yanıt bozukluğudur. Over hiperstimülasyon sendromu riskini artıran faktörler Tablo 2.4'de belirtilmiştir (Gullo ve ark., 2024).

Tablo 2.4. OHSS riskini artıran faktörler

Genç yaş	Polikistik over sendromu (PCOS)
Düşük vücut ağırlığı,	Yüksek (5000 IU) hCG dozu
Derin hiperstimülasyon protokolleri,	Luteal faz takviyesi için hCG kullanımı
Preovulatuar folikül sayısının fazla olması (>24)	Hamilelik durumu
Yüksek AMH seviyeleri (>3,4 ng/mL)	Yüksek serum E2 seviyeleri (>3500-5000 pg / mL)

Over hiperstimülasyon sendromu, zamanlamasına göre erken ve geç formda seyredebilir. Erken formu genellikle hCG uygulamasını takiben 4 ila 7 gün içinde gözlemlenirken, geç OHSS çoğunlukla uygulamadan en az 9 gün sonra ortaya çıkar ve sıklıkla daha ağır klinik bulgularla karakterizedir.

Over hiperstimülasyon sendromu, klinik durumuna göre de hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere 4 evreye ayrılır. Hafif formunda, karın şişkinliği, hafif bulantı-kusma, diyare, artmış over boyutları görülürken orta formunda hafif form bulgularına ek olarak, USG ile asit varlığı ve laboratuvar tetkiklerinde bulgular (artmış hematokrit ($>41\%$), lökositoz ($>15\ 000/\text{mL}$), hipoproteinemi) izlenir. Şiddetli formunda plevral effüzyon, karaciğer enzimlerinde ve diğer laboratuvar değerlerinde bozulma, oligüri/anüri, hipotansiyon ve düşük santral venöz basınç, senkop, venöz tromboz ve daha birçok ciddi klinik durumlar izlenebilir (Çetin ve ark., 2017).

Kritik vakalar için hastane yatışı ve yoğun bakım şarttır. Hemokonsantrasyon normale dönene kadar hem kristaloid hem de kolloid (özellikle albümin) sıvılar dikkatle uygulanmalıdır. Özellikle yoğun asit varlığında, böbrek fonksiyon bozukluklarında ve semptomatik rahatlama amacıyla parasentez uygulanabilir. Tromboemboli riski açısından heparin verilebilir. Tüm medikal önlemler başarısız olduğunda, erken gebelik terapötik olarak sonlandırılabilir (Navot ve ark., 1992).

2.4. Sperm Hazırlama Yöntemleri

Bu yöntemlerdeki temel amaç, hareketli sperm konsantrasyonunu artırmak ve fertiliteye negatif etkisi olabilecek durumlardan arındırmaktır. Bu sayede endometrial uyumluluk artar, reaktif oksijen türleri azalır ve implantasyon öncesi ortam daha ideal hale gelir. Seminal plazma, prostaglandinler, döküntüler ve kontaminantlar; uterin kontraksiyona, enfeksiyon riskine yol açabilir ve embriyonik gelişime zarar verebilir (Çil ve ark., 2022).

İntrauterin inseminasyon kapsamında en yaygın kullanılan sperm hazırlama yöntemleri; basit yıkama, yüzme (swim-up) ve yoğunluk gradyan santrifüjleme (DGC) teknikleridir.

Basit yıkama yöntemi, ejakülatta yüksek sperm geri kazanımı sağlar; ancak olgunlaşmamış ve hareketsiz sperm ile hücrel kontaminantları koruyabilir. Bu, hareketli sperm üzerindeki olumsuz etkilerle ilgili kaygılara yol açar.

Yüzme yöntemi, motilitesi yüksek spermeleri seçmede etkili olsa da geri kazanım oranı düşüktür. Ayrıca düşük kaliteli sperm dominant popülasyonu olumsuz etkileyebilir.

Yoğunluk gradyan santrifüjleme yöntemi, spermleri yoğunluklarına göre ayırarak morfolojik olarak optimal ve motilitesi yüksek alt popülasyonları elde etmeyi sağlar; ancak geri kazanım miktarı sınırlı olabilir (Morshedi ve ark., 2003).

2.5. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon (KOH)+IUI Takip ve Zamanlaması

Ovulasyon indüksiyonu amacıyla oral anti-östrojen ajanların kullanıldığı tedavi protokollerinde, kadın hastalara genellikle ardışık 5 gün boyunca tablet formunda ilaç uygulanır. Alternatif olarak, gonadotropin temelli protokollerde hastalar, stimülasyonun başlatıldığı gün itibarıyla 7 ila 10 gün süresince günlük subkutan enjeksiyonları alırlar. Stimülasyon süresi değişkenlik gösterebilir. Her iki yaklaşımda da foliküler gelişim ultrasonografik izlem ile değerlendirilir. Bir ila üç folikülün, genellikle baskın bir folikül eşliğinde, hedeflenen çaplara ulaşması halinde, ovulasyonu tetiklemek amacıyla insan koryonik gonadotropin enjeksiyonu uygulanır. İnsan koryonik gonadotropini enjeksiyonunu takiben, hazırlanmış sperm örneğiyle inseminasyon 24 ila 36 saat içerisinde gerçekleştirilir. Ancak, ≥ 3 folikül gelişimi veya ≥ 2 matür folikül saptanması durumunda çoğul gebelik riskini azaltmak adına inseminasyon iptal edilebilir (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif vaka kontrol çalışmasının etik kurul onayı Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmıştır. (Kabul tarihi: 19.03.2025 Kabul Numarası: E.459108)

3.1. Hasta Seçimi

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Mayıs 2017- Ocak 2025 tarihleri arasında primer infertilite tanısı konulan ve follitropin alfa ile intrauterin inseminasyon tedavisi gören gravida sıfır hastalar seçilecektir. Bu hastaların Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki sağlık kayıtlarındaki klinik bilgileri ve laboratuvar sonuçları toplanacaktır.

Dahil Edilme Kriterleri:

- Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine Mayıs 2017- Ocak 2025 tarihleri arasında başvurarak primer infertilite tanısı konulan ve sistemde ya da hasta dosyalarında kayıtları mevcut olan hastalar
- Daha önce abort dahil gebelik öyküsü olmamış olması
- Follitropin alfa ile ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon yapılan hastalar
- 18-45 yaş arası kadın hastalar

Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Follitropin alfa dışında başka bir ovulasyon indüksiyonu tedavisi gören
- Daha önce gebelik (abort dahil) ve doğum öyküsü olan,
- Siklus iptal edilen veya zamanlı cinsel temas uygulanan hastalar
- Çift IUI yapılan hastalar
- Hasta verilerinin hastane kayıt sistemi ve dosyalarında mevcut olmaması
- VKİ > 30 olması

3.2. Verilerin Toplanması

Tedavi öncesi tüm infertil hastaların siklusün 3. günü FSH, LH, E2, TSH, T4, PRL, AMH düzeyleri değerlendirildi. Temel jinekolojik ultrasonografi ile AFC değerlendirildi. Kadınların histerosalpingografi (HSG) görüntüleri ve partnerlerinin spermiyogram sonuçları değerlendirildi. Demografik veriler, yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite, abortus sayıları, sigara kullanım durumu, isterosalpingografi sonuçları, infertilite süresi kaydedildi. Tüm tetkikler değerlendirildikten sonra folliotropin alfa ile ovulasyon indüksiyonu başlandı. Follikülometre takipleri yapılarak bir baskın folikül boyutu 18 mm veya daha yükseğe ulaştığında, 250 µg rekombinant hCG intramüsküler olarak uygulandı. Semen örnekleri mastürbasyon yoluyla toplandı ve hazırlandı. İntrauterin inseminasyon, hCG uygulandıktan 36 saat sonra gerçekleştirildi. İntrauterin inseminasyon yapıldıktan 14 gün sonra bakılan beta hCG değeri > 5mIU/ml olan hastalar “gebelik pozitif”, < 5mIU/ml olan hastalar “gebelik negatif” olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 27.0 yazılımı aracılığıyla gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Verilerin dağılım özelliklerini değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi veya Kruskal-Wallis testi tercih edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek üzere Spearman korelasyon analizi uygulandı. Gebelik ile ilişkili olarak anlamlı bulunan parametrelerin gebelik öngörüsündeki ayırt edici gücü ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi; eğri altında kalan alanın 0,6'nın üzerinde olması anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar ise Ki-kare testi ile incelendi.

4. BULGULAR

Çalışmamız kapsamında, primer infertilite tanısı konulan ve folliotropin alfa ile KOH+IUI tedavisi uygulanan 194 olgu analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 61'inde (%31,4) gebelik elde edilmiştir. Hastaların klinik, demografik ve endokrinolojik özellikleri ile tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel veriler Tablo 4.1'de ayrıntılı biçimde sunulmuştur.

Tablo 4.1. Tanımlayıcı istatistiksel veriler

		N- %	Min- Maks	Ort ± s.s
Kadın yaşı (Yıl)		194- %100	19-35	27,31 ±3,57
İnfertilite süresi (Yıl)		194- %100	1-13	3,06 ±2,12
Erkek yaşı (Yıl)		194- %100	23-44	30,49 ±3,9
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	<19	4- %2,1	-	-
	19-25	108- %55,7	-	-
	>25	82- %42,3	-	-
	Toplam	194- %100	17,5-30,3	24,76 ±2,89
AMH düzeyi (ng/mL)		194- %100	0,29-20,4	5,15 ±3,74
FSH düzeyi (IU/L)		194- %100	0,45-11,3	5,88 ±1,77
LH düzeyi (IU/L)		194- %100	0,32-25,9	6,5 ±3,97
E2 düzeyi (pg/mL)		194- %100	5-391	43,5 ±30,83
PRL düzeyi (ng/mL)		194- %100	0,28-75	17,95 ±11,1
TSH düzeyi (mIU/L)	<2,5	137- %70,6	-	-
	2,5-4,5	47- %24,2	-	-
	>4,5	10- %5,2	-	-
	Toplam	194- %100	0,43-28	2,34 ±2,26
Progesteron düzeyi (ng/mL)		194- %100	0,07-29	6,81 ±6,27
Semen hacmi (mL)		194- %100	1-7,5	3,03 ±1,13
Sperm sayısı (milyon/mL)		194- %100	1,7-189	47,01 ±30,87
İleri hızlı hareketli sperm oranı(%)		194- %100	0-75	35,96 ±16,96
İleri yavaş hareketli sperm oranı(%)		194- %100	0-53	14,57 ±10,07
Progresif motilite (%)		194- %100	0-83	50,54 ±14,64

Tablo 4.1. Tanımlayıcı istatistiksel veriler (devam)

Normal sperm morfolojisi (%)		194- %100	0-7	4,23 ±1,49
Sigara kullanımı	Yok	156- %80,4	-	-
	Var	38- %19,6	-	-
	Toplam	194- %100	-	-
Sağ over antral folikül sayısı	<4	13- %6,8	-	-
	4-8	81- %42,4	-	-
	>8	50- %26,2	-	-
	PCO	47- %24,6	-	-
	Toplam	191- %100	-	-
	Eksik veri	3- %1,5	-	-
	Genel toplam	194- %100	-	-
Sol over antral folikül sayısı	<4	16- %8,5	-	-
	4-8	78- %41,3	-	-
	>8	43- %22,8	-	-
	PCO	52- %27,5	-	-
	Toplam	189- %100	-	-
	Eksik veri	5- %2,6	-	-
	Genel toplam	194- %100	-	-
Gebelik durumu	Negatif	133- %68,6	-	-
	Pozitif	61- %31,4	-	-
	Toplam	194- %100	-	-

4.1. Kadın Yaşı ve Gebelik Durumu

Katılımcıların yaş aralığı 19 ila 35 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 27,31 ± 3,57 yıl olarak belirlenmiştir.

Gebelik ile sonuçlanan gruptaki kadınların yaş ortalaması 27,43 ±3,51, gebelik ile sonuçlanmayan gruptaki kadınların yaş ortalaması 27,26±3,61 olarak belirlenmiştir.

Gebelik durumu ile kadın yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=0,725; Mann-Whitney U testi)

Hastalar ayrıca 27 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. Yirmi yedi yaşında ve daha küçük olan 112 kadın (%57,7) ve 27 yaşından büyük 82 kadın (%42,3) belirlenmiştir. Yaş gruplarının gebelik durumları ile ilişkisi değerlendirildiğinde de anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,703; Pearson Chi-Square testi)

4.2. Sigara Kullanımı

Çalışmaya dahil edilen 194 olgunun 38'i (%19,4) aktif sigara kullanıcısıydı. Sigara kullanımı ile gebelik başarısı değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir ($p=0,124$; Pearson Chi-Square testi).

4.3. İnfertilite Süresi

Katılımcıların ortalama infertilite süresi $3,06 \pm 2,12$ yıl olarak hesaplanmıştır.

İnfertilite süresi, gebelik ile sonuçlanan grupta ortalama $2,64 \pm 1,74$ yıl, gebelik ile sonuçlanmayan grupta $3,25 \pm 2,25$ yıl bulunmuştur. Gebelik ile sonuçlanan grubun infertilite süresi daha kısa olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,046$; Mann-Whitney U testi; Tablo 4.2).

Tablo 4.2. İnfertilite süresinin gebelik başarısı ile olan ilişkisi

	Gebelik yok		Gebelik var		P
	ort $\pm$ ss	med (min-maks)	ort $\pm$ ss	med (min-maks)	
İnfertilite süresi (Yıl)	$3,25 \pm 2,25$	2,5 (1-13)	$2,64 \pm 1,74$	2 (1-10)	0,046

4.4. Vücut Kitle İndeksi

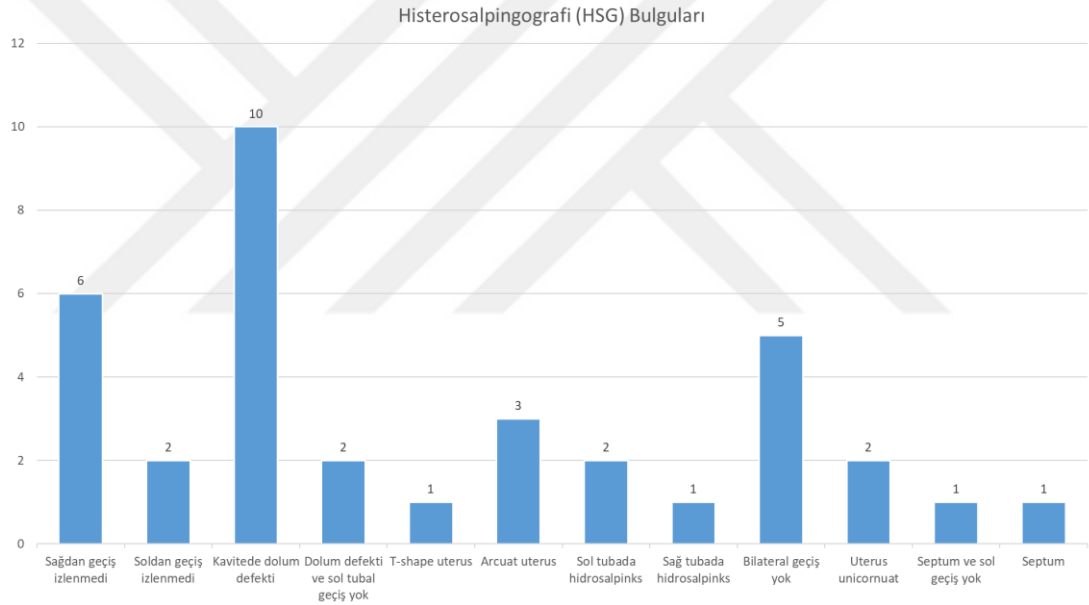
Hastalarımızın ortalama vücut kütle indeksi $24,75 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. Vücut kitle indeksi ile gebelik başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,936$; Mann-Whitney U testi).

Vücut kitle indeksi dağılımına göre gruplar oluşturuldu. 4 olgu (%2,1) düşük kilolu ($<19 \text{ kg/m}^2$), 108 olgu (%55,7) normal kilolu ($19\text{--}25 \text{ kg/m}^2$) ve 82 olgu (%42,3) fazla kilolu ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) gruplarını oluşturdu. Vücut kitle indeksi 30 üzeri olan obez hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Vücut kitle indeksi gruplarına göre gebelik durumu değerlendirmesinde de gruplar arasında gebelik durumu açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,259$, Pearson Chi-Square testi)

4.5. Histerosalpingografi (HSG) Bulguları

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara histerosalpingografi uygulandı. Histerosalpingografi yapılan 194 olgunun 158'i (%81,4) normal olarak değerlendirildi. Sağ tubadan geçiş izlenmeyen 6 olgu (%3,1), sol tubadan geçiş izlenmeyen 2 olgu (%1,0) mevcuttu. Kavitede dolum defekti 10 hastada (%5,2) saptanırken, 2 olguda (%1,0) hem dolum defekti izlendi hem de sol tubal geçiş yoktu. T-shape görünüm 1 hastada (%0,5), arcuat uterus 3 hastada (%1,5), sol tubada hidrosalpinks 2 hastada (%1,0), sağ tubada hidrosalpinks 1 hastada (%0,5) izlendi. Bilateral geçiş izlenmeyen 5 olgu (%2,6), uterus unicornuat olan 2 olgu (%1), septum ve sol geçiş izlenmeyen 1 olgu (%0,5), yalnızca septum saptanan 1 olgu (%0,5) belirlendi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. HSG bulguları

Gebelik ile sonuçlanan hastaların 55 inde (%90,2) histerosalpingografide normal bulgular saptanırken, gebelik ile sonuçlanmayan grupta 103 hastada (%77,4) normal bulgular saptanmıştır. Gebelik ile sonuçlanan grupta bir hasta hariç histerosalpingografi bulgularında geçiş defekti saptanmamıştır. Bilateral tubal geçiş izlenmeyen bu hastaya yapılan laparoskopide bilateral geçiş görülmüştür. Korelasyon analizleri kapsamında, histerosalpingografi (HSG) bulguları ile gebelik durumu arasındaki ilişki incelenmiştir. Spearman sıralı korelasyon katsayısına göre, HSG bulguları ile gebelik durumu arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ve istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,141$, $p = 0,049$). Bu bulgu, HSG'de gözlenen patolojik durumların gebelik olasılığını azaltabileceğine işaret etmektedir. Histerosalpingografi bulguları ve gebelik ile olan ilişkisi Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. HSG bulguları ve gebelik ile olan ilişkisi

HSG Bulgusu	Gebelik (+)	Gebelik (-)	Toplam	Gebelik (+) Oranı
Normal	55	103	158	34,8%
Sağdan geçiş izlenmedi	0	6	6	0%
Soldan geçiş izlenmedi	0	2	2	0%
Kavitede dolum defekti	1	9	10	10%
Kavite defekti + soldan geçiş yok	0	2	2	0%
T-Shape uterus	1	0	1	100%
Arcuat uterus	2	1	3	66,7%
Sol hidrosalpinks	0	2	2	0%
Sağ hidrosalpinks	0	1	1	0%
Bilateral geçiş izlenmedi	1	4	5	20%
Uterus unicornuat	1	1	2	50%
Septum + sol geçiş izlenmedi	0	1	1	0%
Septum	0	1	1	0%
Toplam	61	133	194	31,4%

4.6. Laparoskopi Bulguları

Çalışmamızdaki hastaların toplam 18'ine (%9,3) histerosalpingografide çeşitli patolojiler izlenmesi üzerine laparoskopik değerlendirme yapılmıştır.

Laparoskopik değerlendirme sonucunda 10 hastada kromopertübasyon ile bilateral geçiş olduğu görülmüş (%55,6), 4 hastada sol tubadan geçiş saptanmamış (%2,1), 2 hastaya hidrosalpenks nedeniyle sol salpenjektomi (%1) ve 2 hastaya da sol over kistektomi yapılmıştır (%1; Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Laparoskopik değerlendirme sonuçları

Laparoskopi (L/S) Bulgusu	N	Geçerli Yüzde (%)	Kümülatif Yüzde (%)	p (Tek yönlü ki-kare testi)
Normal	10	55,6	55,6	0,023
Soldan geçiş yok	4	22,2	77,8	
Sol salpenjektomi	2	11,1	88,9	
Sol kistektomi	2	11,1	100	
Toplam (Geçerli)	18	100		
L/S yapılmayan	176			
Genel Toplam	194	100%		

Laparoskopi bulguları ile gebelik başarısı ilişkisi Pearson Chi-Square testi ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,281$)

Hastalar histerosalpingografi bulgularına dayanarak tubal geçişleri olup olmamasına göre gruplara ayrıldı. Histerosalpingografide sağ tubadan geçişi olmayan toplam 6 hasta (%3,1), sol tubadan geçişi olmayan 8 hasta (%4,1), bilateral geçişi olmayan 5 hasta (%2,6) tespit edildi.

Histerosalpingografide sağ tubadan geçişi olmayan toplam 6 hastanın 4 ünde (%66,7) laparoskopik kromopertübasyon ile bilateral geçiş olduğu görüldü, kalan 2 hastaya laparoskopi yapılmadığı görüldü.

Histerosalpingografide sol tubadan geçişi olmayan toplam 8 hastanın 2 sinde (%25) laparoskopik kromopertübasyon ile bilateral geçiş olduğu görüldü, 3 hastada (%37,5)

soldan geçiş laparoskopide de izlenmedi, 2 hastaya (%25) hidrosalpenks nedeni ile sol salpenjektomi yapıldığı görüldü.

Tablo 4.5. HSG ve L/S bulgularının karşılaştırılması

HSG Durumu	L/S Bulgusu	n	Yüzde (%)	Geçerli Yüzde (%) (Yalnızca L/S yapılan olgular)	Kümülatif Yüzde (%)
Genel L/S Endikasyonu	Normal	1	0,6%	33,3%	33,3%
	Sol kistektomi	2	1,1%	66,7%	100%
	Toplam L/S yapılan	3	1,7%	100%	—
	L/S yapılmayan	172	98,3%	—	—
	Genel toplam	175	100%	—	—
Sağdan Geçiş Yok (n=6)	Normal	4	66,7%	100%	100%
	L/S yapılmayan	2	33,3%	—	—
	Genel toplam	6	100%	—	—
Soldan Geçiş Yok (n=8)	Normal	2	25%	28,6%	28,6%
	Soldan geçiş yok	3	37,5%	42,9%	71,4%
	Sol salpenjektomi	2	25%	28,6%	100%
	Toplam L/S yapılan	7	87,5%	100%	—
	L/S yapılmayan	1	12,5%	—	—
	Genel toplam	8	100%	—	—
Bilateral Geçiş Yok (n=5)	Normal	3	60%	75%	75%
	Soldan geçiş yok	1	20%	25%	100%
	Toplam L/S yapılan	4	80%	100%	—
	L/S yapılmayan	1	20%	—	—
	Genel toplam	5	100%	—	—

Histerosalpingografide tubal geçiş izlenmeyen toplam 15 hastanın 9 unda (%60) laparoskopide geçiş gözlenmiştir. Laparoskopi bulgularında istatistiksel olarak önemli

ölçüde bilateral geçiş gözlemlendiği tespit edilse de ($p=0,23$; tek yönlü Ki-Kare testi; Tablo 4.5 ve Tablo 4.6), histerosalpingografi bulguları ile laparoskopi bulguları arasında anlamlı istatistiksel ilişki kurulmamıştır ($p=0,215$; Fisher' Exact test).

Tablo 4.6. HSG deki tubal geçiş bulguları ile L/S deki bulguların kıyaslaması

		HSG bulguları			Toplam (n- %)
		Sağdan geçiş yok (n-%)	Soldan geçiş yok (n-%)	Bilateral geçiş yok (n- %)	
L/S bulguları	Normal	4 (44,4%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	9 (60,0%)
	Soldan geçiş yok	0 (0,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4 (26,7%)
	Sol salpenjektomi	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)
Toplam (n- %)		4 (26,7%)	7 (46,7%)	4 (26,7%)	15 (100,0%)
Chi-square/ Fisher's exact test		$p=0,215$			

4.7. Histeroskopi (H/S) Bulguları

Çalışmamızdaki hastaların toplam 23'ü (%11,9) histeroskopi ile değerlendirmiştir. Değerlendirme sonucunda 9 hasta normal (%39,1) olarak değerlendirilmiştir. 12 hastada (52,2) polip saptanarak polipektomi yapılmış, 2 hastada da (%8,7) septum rezeksiyonu yapılmıştır. Histeroskopi bulguları ile gebelik başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Fisher's Exact Test; $p=0,665$; Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Histeroskopi bulgularının dağılımı

		n- % (H/S yapılan hastalar içinde)	% (Tüm örneklem)
H/S Bulguları	Normal	9- %39,1	4,6%
	Polipektomi	12- %52	6,2%
	Septum rezeksiyonu	2- %8	1%
Toplam		23- %100	11,9%
H/S yapılmayan		171	88,1%
Genel Toplam		194	100%

Histerosalpingografide kavitede dolum defekti saptanan toplam 11 hastanın yapılan histeroskopide biri (%9) normal olarak değerlendirilmiş, kalan 10'unda (%91) polip saptanarak polipektomi yapılmıştır. Histerosalpingografide septum saptanan her iki hastaya da, histeroskopide septum rezeksiyonu yapılmıştır. Histerosalpingografi bulguları ile histeroskopik bulgular arasındaki ilişki Fisher's Exact Test ile değerlendirildi. Test sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,002$; Tablo 4.8).

Tablo 4.8. HSG bulgularına göre H/S bulgularının dağılımı

	H/S Bulguları			
	Normal	Polipektomi	Septum Rezeksiyonu	Toplam (n- %)
Normal	1	0	0	1- %4,3
Sağdan geçiş izlenmedi	2	1	0	3- %13
Kavitede dolum defekti	1	8	0	9- %39,1
Dolum defekti + sol tubal geçiş yok	0	2	0	2- %8,7
HSG Bulguları Sol hidrosalpinks?	2	0	0	2- %8,7
Sağ tuba hidrosalpinks	1	0	0	1- %4,3
Bilateral geçiş izlenmedi	2	1	0	3- %13
Septum + sol geçiş izlenmedi	0	0	1	1- %4,3
Septum	0	0	1	1- %4,3
Toplam	9	12	2	23- %100
Fisher's Exact Test	$p=0,002$			

4.8. AMH Düzeyleri

Çalışma grubumuzdaki hastaların menstrual siklusun 3. gününde alınan serum örneklerinde ölçülen AMH ortalaması $5,15 \pm 3,74$ ng/mL olarak hesaplanmıştır. Tanımlayıcı istatistiklere göre, sigara kullanmayanlarda AMH düzeyi ortalaması $5,2 \pm 3,8$ ng/mL iken, sigara kullananlarda $4,95 \pm 3,52$ ng/mL olarak bulunmuştur. Gebelik pozitif olan bireylerde AMH düzeyi ortalaması $5,48 \pm 3,45$ ng/mL iken, gebelik negatif olanlarda $5,00 \pm 3,87$ ng/mL'dir. Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre sigara kullanımı ile AMH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,988$) ve gebelik durumu ile AMH düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,121$). Antimüllerian hormon düzeyleri ve ilişkili bulgular Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. AMH düzeylerinin gebelik durumu ve sigara kullanımına göre dağılımı

	n (%)	AMH düzeyi (ng/mL)				P
		Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	
Tüm hastalar	194 (100%)	0,29	20,4	5,15	3,74	$p=0,988$
Sigara kullanmayanlar	156 (80,4%)	0,29	19,8	5,2	3,8	
Sigara kullananlar	38 (19,6%)	1	20,4	4,95	3,52	
Gebelik negatif	133 (68,6%)	0,29	20,4	5	3,87	$p=0,121$
Gebelik pozitif	61 (31,4%)	0,94	15,14	5,48	3,45	

AMH düzeyleri 1,5 ng/mL seviyesinin altında 11 hasta (%5,7) 1,5 ng/mL ile 4,5 ng/mL seviyesine kadar olan 100 hasta (%51,5) ve 4,5 ng/mL seviyesinin üzerinde olan 83 hasta (%42,8) olarak 3 ayrı gruba ayrıldı. Antimüllerian hormon düzeyleri gebelik durumu ve sigara kullanımı ile çapraz olarak incelendi. Antimüllerian hormon grupları ($<1,5$; $1,5-4,5$; $>4,5$) gebelik ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark göstermedi. Pearson Ki-Kare testine göre gebelik durumu ile AMH grupları arasında ($\chi^2=2,348$; $p=0,309$) ve sigara kullanımı ile AMH grupları arasında ($\chi^2=0,406$; $p=0,816$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. AMH gruplarının gebelik durumu ve sigara kullanımı arasındaki dağılımı

AMH Grubu	Gebelik Negatif	Gebelik Pozitif	Toplam	Sigara Yok	Sigara Var	Toplam
<1,5	8 (%6)	3 (%4,9)	11 (%5,7)	9 (%5,8)	2 (%5,3)	11 (%5,7)
1,5–4,5	73 (%54,9)	27 (%44,3)	100 (%51,5)	82 (%52,6)	18 (%47,4)	100 (%51,5)
>4,5	52 (%39,1)	31 (%50,8)	83 (%42,8)	65 (%41,7)	18 (%47,4)	83 (%42,8)
Toplam	133 (%100)	61 (%100)	194 (%100)	156 (%100)	38 (%100)	194 (%100)
Pearson Ki-Kare	p=0,309			p=0,817		

4.9. Hormonal Değişkenler

Hastaların menstrual siklusun 3. gününde alınan serum örneklerinde ölçülen FSH ortalaması $5,87 \pm 1,77$ IU/L, LH ortalaması $6,5 \pm 3,97$ IU/L olarak belirlenmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede gebelik durumu ile FSH ve LH arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,631$; $p=0,309$; Mann-Whitney U testi). Menstrual siklusun 21. gününde ölçülen progesteron ortalaması $6,8 \pm 6,27$ ng/mL olarak saptandı. Gebelik pozitif grupta ortalama $6,23 \pm 6,23$ ng/mL iken, gebelik negatif grupta $7,07 \pm 6,29$ ng/mL olarak ölçüldü.

Progesteron düzeyleri ile gebelik durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanamıştır. ($p=0,39$; Mann-Whitney U testi)

Çalışma grubundaki E2 ortalaması $43,49 \pm 30,83$ pg/mL olarak hesaplandı. Gebelik durumu ile hastaların E2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,243$; Mann-Whitney U testi)

Hastalar E2 düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı. Altmış pg/mL altında olan 166 hasta (%85,6) en büyük grubu oluştururken 60 ile 80 pg/mL arasında 16 hasta (%8,3) ve 80 pg/mL den büyük toplam 12 hasta (%6,2) grupları oluşturuldu. Fisher's Exact testi ($p=0,192$) sonuçlarına göre gruplar ile gebelik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, menstrual siklusun 3. gününde ölçülen serum prolaktin düzeylerinin ortalaması genel örneklem için $17,94 \pm 0,79$ ng/mL olarak hesaplanmıştır. Gebelikle sonuçlanan grupta ortalama prolaktin düzeyi $16,3 \pm 1,5$ ng/mL, gebelikle sonuçlanmayan grupta ise $18,7 \pm 0,93$ ng/mL olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki dağılım, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde, gebelik durumu açısından sınırda istatistiksel anlamlılık göstermiştir ($p=0,055$).

Hastalar serum prolaktin düzeylerine göre <18 ng/mL ve ≥ 18 ng/mL olmak üzere iki gruba ayrılarak gebelik durumu ile ilişkileri değerlendirilmiştir. On sekiz ng/mL düzeyinden düşük prolaktin düzeyine sahip olan grup 119 kişi (%61,3), ≥ 18 ng/mL düzeyine sahip olan grup ise 75 kişi (%38,7) belirlenmiştir. Yapılan çapraz tablo analizinde, Pearson Ki-Kare testi sonucuna göre prolaktin düzeyleri ile gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p=0,255$)

Hastalarımızın TSH ortalaması $2,33 \pm 2,2$ mIU/L olarak saptandı. Gebelik durumu ile TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,491$; Mann-Whitney U testi).

TSH düzeyi 4,5 mIU/L' den yüksek olan olgu sayısı 10 (%5,2), 2,5 mIU/L' den düşük olan 137 (%70,6) iken, geriye kalan 47 olgunun (%24,2) TSH değeri 2,5 ile 4,5 mIU/L arasındaydı. Bu grupların gebelik durumu ile arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,855$; Fisher' Exact test)

4.10. Erkek Yaşı ve Sperm Parametreleri

Erkeklerin yaş aralığı 23-44 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $30,49 \pm 3,9$ yıl olarak hesaplandı. Erkek yaşı ile gebelik başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,911$; Mann-Whitney U testi)

Spearman korelasyon analizine göre, erkek yaşı ile semen parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p> 0,05$).

IUI günü yapılan spermiyogramda semen hacmi ortalaması $3 \pm 1,13$ mL, sperm sayısı ortalaması $47,01 \pm 30,87$ milyon/mL, ileri hızlı hareketli sperm oranı $\%35,9 \pm 16,9$; ileri yavaş hareketli sperm oranı $\%14,5 \pm 10$; ve progresif hareketli sperm oranı $\%50,5 \pm 14,6$ olarak saptandı.

Yapılan analizlerde, pozitif gebelik grubunda semen hacmi ortalaması $3,28 \pm 1,19$ mL, negatif gebelik grubunda ise $2,91 \pm 1,09$ mL olarak saptanmıştır. Pozitif gebelik elde edilen olgularda ejakulat hacminin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Mann–Whitney U testi sonucunda $p = 0,047$ değeri elde edilmiş olup, bu bulgular semen hacmi ile gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğunu göstermektedir (Tablo 4.11). Diğer spermiyogram parametrelerinin gebelik başarısı üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir.

Tablo 4.11. Gebelik durumuna göre semen hacmi (mL)

Gebelik Durumu	Semen Hacmi (mL, Ortalama $\pm$ Standart Sapma)	
Negatif	$2,91 \pm 1,09$	$p=0,047$
Pozitif	$3,28 \pm 1,19$	

4.11. Antral Folikül Sayısı ve Over Görünümü

Tedavi öncesi siklusün 3. gününde transvajinal ultrasonografi ile overlerdeki antral folikül sayıları değerlendirildi. Sağ overde antral folikül sayısı dördün altında 13 olgu (%6,8), 4–8 arası 81 olgu (%41,8) ve sekiz üzeri 50 olgu (%25,8) saptandı.

Polikistik over görüntüsü izlenen hasta sayısı sağ overde 47 (%24,2) olarak belirlendi.

Sol overde antral folikül sayısı ise dördün altında 16 olgu (%8,2), 4–8 arası 78 olgu (%40,2) ve sekiz üzeri 43 olgu (%22,2) şeklindeydi.

Polikistik over görüntüsü izlenen hasta sayısı sol overde 52 (%26,8) olarak belirlendi.

4.12. Değerlendirme

İnfertilite süresi, histerosalpingografi bulguları, menstrual siklusun 3. gününde ölçülen prolaktin düzeyi ve semen hacmi değişkenleri gebelik başarısı ile ilişkili saptanırken diğer tüm değişkenlerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$; Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Gebelik durumuna göre değişkenlerin Mann–Whitney U testi p değerleri

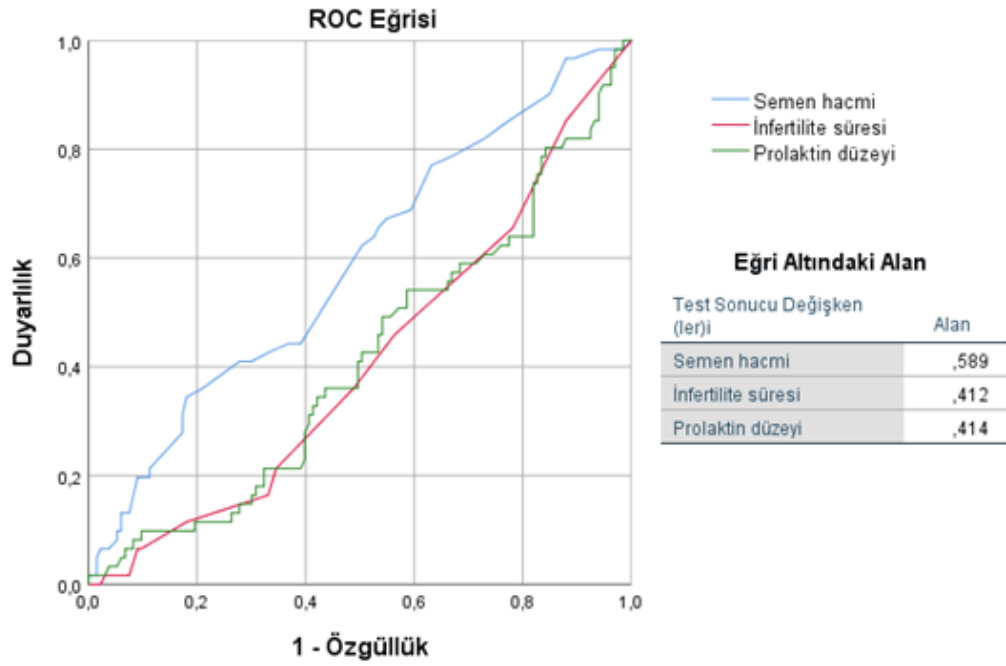
Değişken	p-değeri
İnfertilite süresi	0,046*
Semen hacmi	0,047*
PRL düzeyi	0,055*
Normal sperm morfolojisi	0,073
İleri hızlı hareketli sperm oranı	0,102
AMH düzeyi	0,121
İleri yavaş hareketli sperm oranı	0,168
E2 düzeyi	0,243
Sperm sayısı	0,245
LH düzeyi	0,309
Progesteron düzeyi	0,39
Progresif motilite	0,486
TSH	0,491
FSH	0,631
Kadın yaşı	0,725
Erkek yaşı	0,911
Vücut kitle indeksi	0,936

4.13. ROC Analizi

Gebelikle ilişkili istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin gebelik durumunu öngörme gücünü değerlendirmek amacıyla ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 4.2).

Analiz sonucunda yalnızca sperm hacmi parametresi için eğri altındaki alan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (AUC = 0,59). Bu değer, sperm hacminin gebeliği öngörmeye zayıf ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermektedir.

ROC eğrisi üzerinden elde edilen 3,65 mm³ için duyarlılık %34 ve özgüllük %82 değerleri hesaplanmıştır.



Şekil 4.2. ROC eğrisi ve eğri altındaki alan

ROC analizi sonucunda belirlenen 3,65 mL semen hacmi eşik değeri kullanılarak yapılan grup ayrımında, gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,012$; Pearson Chi-Square; Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Semen hacmi ($<3,65$ mL vs. $\geq 3,65$ mL) ile gebelik sonuçları arasındaki istatistiksel ilişki

		Gebelik		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Semen hacmi	$<3,65$ mL	109	40	149
	$\geq 3,65$ mL	24	21	45
Toplam		133	61	194
Pearson Chi-Square		$p=0,012$		

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnfertilitenin bireysel ve toplumsal etkileri oldukça kapsamlıdır. İnfertilite yalnızca çiftler üzerinde değil, aynı zamanda sağlık sistemi ve toplumun sosyoekonomik yapısı üzerinde de belirgin psikolojik ve ekonomik yük oluşturmaktadır. Bu durum, bireysel düzeyde stres ve yaşam kalitesinde düşüşe yol açarken, toplumsal düzeyde sağlık hizmetlerinin kullanımını ve sosyal dinamikleri etkilemektedir.

Ovulasyon indüksiyonu eşliğinde uygulanan IUI, düşük invazivlik ve yüksek maliyet etkinliği nedeniyle sık tercih edilen bir yardımcı üreme tekniğidir. Özellikle açıklanamayan infertilite, servikal faktörler, minimal endometriozis ve hafif erkek faktörü gibi seçilmiş olgularda IUI yaygın olarak kullanılmaktadır. Tanı ve tedavi alanında son yıllarda önemli gelişmeler yaşanmış olsa da infertilite tedavisine verilen yanıtlar bireyler arasında farklılık göstermektedir. Gebelik başarısını etkileyen çok sayıda değişkenin varlığı, tedavi sürecinin öngörülebilirliğini sınırlamakta ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların önemini artırmaktadır.

5.1. Kadın Yaşı

Çalışmamızda gebelik durumu ile kadın yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,725$). Gebelik ile sonuçlanan gruptaki kadınların yaş ortalaması $27,43 \pm 3,51$; gebelik ile sonuçlanmayan gruptaki kadınların yaş ortalaması $27,26 \pm 3,61$ olarak belirlenmiştir. İki grubun yaş ortalaması benzer olarak sonuçlanmıştır.

O'Brien ve arkadaşları tarafından İrlanda'da yapılan 30-35 yaş (726 döngü) ve 40-44 yaş (433 döngü) arası yardımcı üreme teknikleri uygulanan kadınların verileri retrospektif olarak incelendiğinde iki grup arasında 40 yaş üzeri hastalarda tedavi başarısı ve canlı doğum oranı düşük olarak görülmüş (O'Brien ve ark., 2017). Vargas ve arkadaşlarının çalışmalarında 38 yaşından küçük kadınlarda IUI sikluslarında gebelik başarı oranının daha yüksek olduğu görülmüş (Vargas-Tominaga ve ark., 2020).

Çalışmamızda kadın yaşı ile gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmaması literatürdeki bazı çalışmalarla (O'Brien ve ark., 2017; Vargas-Tominaga ve ark., 2020) çelişiyor gibi görünse de, farklı sonuçların altında

demografik etkenler yattığı düşünülmüştür. Özellikle örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, homojen bir şekilde yaş gruplarının dağılmaması, dışlama kriterlerindeki farklılıklar bu farkı açıklayabilir. Yaşın gebelik üzerindeki etkisini daha net değerlendirebilmek için ileri yaş gruplarını içeren, daha geniş ve kontrollü çalışmalar yapılabilir.

5.2. Sigara Kullanımı

Çalışmamızda sigara kullanımı ile gebelik başarısı arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,124$). Immediate ve arkadaşları tarafından 2901 çiftte 6323 siklüs KOS+IUI uygulanan hastalar retrospektif incelendiğinde sigara kullanımın gebelik başarı oranları üzerinde anlamlı bir sonucu olmadığı görülmüş (Immediata ve ark., 2020). Bulgumuz, Immediata ve arkadaşlarının geniş örneklemli çalışmasında elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir. Her iki çalışmada da sigara kullanımının gebelik başarısı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda sigara içmenin AMH üzerine etkisi de araştırılmış ve sigara kullanımı ile AMH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,988$).

Plante ve arkadaşlarının çalışmasında yaşları 38 ile 50 arasında 284 kadın sigara kullanımı ve AMH ilişki açısından değerlendirildiğinde sigara içen kadınların referans grubuna göre% 44 daha düşük AMH değerlerine sahip olduğu görülmüş ($p = 0.04$) (Plante ve ark., 2010). Çalışmamız bu anlamda literatür ile uyuşmamaktadır. Yaş aralığındaki ve popülasyon büyüklüğündeki fark ile bu çelişki açıklanabilir.

5.3. İnfertilite Süresi

Çalışmamızda ortalama infertilite süresi $3,06 \pm 2,12$ yıl olarak hesaplanmıştır. İnfertilite süresi, gebelik ile sonuçlanan grupta ortalama $2,64 \pm 1,74$ yıl, gebelik ile sonuçlanmayan grupta $3,25 \pm 2,25$ yıl olarak bulunmuştur. Gebelik ile sonuçlanan grubun infertilite süresi daha kısa olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,046$).

Huang ve arkadaşları tarafından yapılan 5268 IUI döngüsünü kapsayan retrospektif bir çalışmadan elde edilen sonuçlara göre infertilite süresi 5 yıldan fazla olan 35 yaş altı kadınlarda, infertilite süresinin uzamasıyla birlikte klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı anlamlı şekilde azalmaktadır. Genç yaş grubunda bile infertilite süresi uzadıkça IUI başarısı düşmektedir (Huang ve ark., 2024). Vargas ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmada 633 çifte ait 1053 siklus retrospektif incelendiğinde 3 yıl veya daha kısa infertilite öyküsü olan hastalarda, daha uzun öyküsü olanlara kıyasla daha iyi bir gebelik başarı oranları bulunmuştur (Vargas-Tominaga ve ark., 2020).

Bulgularımız, Huang ve Vargas-Tominaga tarafından yürütülen çalışmalardaki sonuçlarla örtüşmektedir.

5.4. Vücut Kitle İndeksi

Çalışmamızda hastalarımızın ortalama vücut kitle indeksi 24,75 kg/m² olarak saptanmıştır. Vücut kitle indeksi 30 üzeri olan obez hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Obez hasta grubu dışlanarak yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz verilerde vücut kitle indeksi ile gebelik başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,936).

Van der Steeg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada vücut kitle indeksi 29 üzeri olan kadınlarda spontan gebelik olasılığı doğrusal olarak azalmış olarak izlenmiş (van der Steeg ve ark., 2008). Souter ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 477 kadından toplam 1 189 döngü analiz edilmiş. Çalışmada VKİ'si >40 kg/m² veya <19 kg/m² olan kadınlar çalışmaya dahil edilmemiş. VKİ'ne göre 3 gruba ayrılan hastalar değerlendirildiğinde ovulasyon indüksiyonu (OI)/ IUI ile tedavi edilen obez kadınların normal kilolu kadınlarla karşılaştırılabilir bir gebelik başarı oranına sahip olduğu görülmektedir. Vücut kitle indeksinin gebelik başarı oranını etkilemediği sonucuna varılmaktadır. Ancak artan VKİ'nin kullanılan ilaç dozu ve gelişen folikül sayısı gibi faktörleri etkilediği görülmüştür. Bu nedenle obezite ile ilişkili riskleri azaltmak için tedavilere başlamadan önce VKİ'nin optimize edilmesi önerilmektedir (Souter ve ark., 2011). Soria ve arkadaşlarının çalışmasında VKİ'si 25 veya daha fazla olan kadınlarda, VKİ'si 25'in altında olan kadınlara göre daha yüksek bir gebelik oranı elde edilmiş (Soria ve ark., 2012).

Çalışmamızda VKİ ile gebelik başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, bu durum özellikle obez hasta grubunun dışlanmış olmasına bağlanabilir. Van der Steeg ve arkadaşlarının çalışmasında VKİ'si 29'un üzerinde olan kadınlarda spontan gebelik olasılığı doğrusal olarak azalmışken, Souter ve arkadaşlarının OI/IUI uygulanan hastaları içeren çalışmasında obez kadınların gebelik başarı oranları normal kilolu kadınlarla karşılaştırılabilir bulunmuş. Bu sonuç, bizim çalışmamızla benzerlik

göstermektedir. Öte yandan, Soria ve arkadaşlarının çalışmasında VKİ'si ≥ 25 olan kadınlarda daha yüksek gebelik oranları bildirilmiş olup, bu durum VKİ'nin gebelik başarısı üzerindeki etkisinin doğrusal olmayabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, VKİ'nin gebelik başarısı üzerindeki etkisi çalışmalarda tutarsızlık göstermekte olup, hasta seçimi, tedavi protokolü ve VKİ dağılımı gibi faktörler bu farklılıkları açıklayabilir.

5.5. Histerosalpingografi (HSG) Bulguları

Çalışmamızda HSG bulguları ile gebelik durumu arasında zayıf düzeyde negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,141$; $p = 0,049$).

Maas ve arkadaşlarının meta-analizinde 13 çalışma, 3 277 kadının verileri değerlendirilmiş. Normal HSG bulgularına sahip kadınlarda gebelik oranı %32 iken, anormal HSG bulgusu olanlarda bu oran %15 olarak saptanmış. Normal HSG ile gebelik şansı belirgin şekilde daha yüksek sonuçlanmış (Maas ve ark., 1997).

Yetkin Yıldırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOH+IUI yapılan 237 hasta incelenmiştir. Histerosalpingografi ile kanıtlanmış tek taraflı tubal patolojisi olan 59 hasta ve açıklanamayan infertilitesi olan 178 hasta kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde HSG'de patoloji saptanan hastalarda gebelik oranları daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Yetkin Yıldırım ve ark., 2017).

Çalışmamızda histerosalpingografide tubal geçiş izlenmeyen toplam 15 hastaya yapılan laparoskopide 9 hastada (%60) geçiş gözlenmiştir. Bu durum, HSG'nin hatalı sonuçlar verebileceğini ve laparoskopinin bazı durumlarda daha doğru değerlendirmeye olanak tanıdığını düşündürmektedir.

Schankath ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 411 HSG değerlendirilmiş. Patolojik HSG bulguları %21; ancak proksimal tubal tıkanıklık tanısı konulanların %39'unda HSG yanlış pozitif sonuç vermiş. Bazı olgularda laparoskopi ile tıkanıklık görülmemiş (Schankath ve ark., 2012). Bu çalışma da çalışmamıza benzer olarak HSG'nin sınırlı tanısal güvenilirliğine işaret etmekte ve laparoskopinin seçilmiş vakalarda daha doğru bir değerlendirme aracı olabileceğini düşündürmektedir.

5.6. AMH Düzeyleri

Hastaların AMH düzeyleri ile IUI gebelik başarısı ilişkisine yönelik yapılan literatür taramasında farklı sonuçlara ulaşan çeşitli çalışmalar bulunmuştur. Stalzer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 509 IUI siklusu analiz edilmiş, klinik gebelik oranı AMH $>2,1$ ng/mL olanlarda %20, düşük olanlarda %10 bulunmuş. Yüksek AMH ve güçlü ovulasyon stimülasyonunun gebelik şansını artırdığı yönünde sonuçlara ulaşılmış (Stalzer ve ark., 2023). Romanski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 124 hasta analiz edilmiş. Antimüllerian hormon <1 ng/mL ile ≥ 1 ng/mL arasında gebelik, düşük ve devam eden gebelik oranları benzer bulunmuş. Düşük AMH'nin IUI için olumsuz bir faktör olmadığı sonucuna ulaşılmış (Romanski ve ark., 2022).

Prospektif ve çok merkezli bir çalışma olan Gayete-Lafuente ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 182 non-infertil kadına çeşitli nedenlerle donör sperm ile IUI uygulanmış. Antimüllerian hormon $>1,1$ ve AMH $\leq 1,1$ ng/mL olarak değerlendirilmesi üzerine düşük AMH düzeyinin gebelik olasılığını azaltmadığı ortaya konmuş (Gayete-Lafuente ve ark., 2024).

Romanski ve arkadaşları, Gayete-Lafuente ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda düşük AMH'nin IUI gebelik şansını anlamlı şekilde azaltmadığı gösterilmiş. Bu çalışma sonuçlarına göre düşük over rezervi olan hastalarda IVF öncesi IUI denenebileceği düşünülebilir.

Bernard ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde IVF'de AMH ile canlı doğum arasında ilişki saptanmış; ancak IUI için yeterli veri olmadığı sonucuna ulaşılmış (Bernard ve ark., 2023). Bu meta-analizde IUI özelinde net kanıt olmadığı, IVF'de daha güçlü ilişki bulunduğu vurgulanmış. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak AMH düzeyi ile gebelik başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,121$).

Michau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gonadotropin ile KOH+ IUI yapılan 4146 döngü (1312 çift) incelendiğinde AMH > 1 ng/ml olan hastalarda AMH < 1 ng/ml'ye kıyasla anlamlı olarak gebelik başarısı daha yüksek saptanmıştır (Michau ve ark., 2019). Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde sonuçlar açısından farklılıkların olması AMH'nin IUI için tedavi başarısını öngörmede kesin bir parametre olmadığını düşündürülebilir.

5.7. Serum FSH ve E2 Düzeyleri

Soria ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada 3012 IUI siklüsü retrospektif incelenmiştir. Çalışma sonucunda FSH değerinin gebelik başarısı üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi döngünün üçüncü günündeki FSH'si 9 IU/L'nin altında olan kadınların, FSH'si 9 IU/L veya daha fazla olan kadınlara göre hamile kalma olasılığı 3,17 kat daha fazla olarak saptanmıştır. Döngünün üçüncü günündeki estradiol değerinin ise (80 pg / ml'nin üzerinde) gebelik başarısı üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır (Soria ve ark., 2012).

Mullin ve arkadaşlarının yaptığı 1875 siklus OI+IUI uygulanan 806 hastada 3. gün FSH ve E2 seviyelerinin retrospektif analizinde FSH <15 ve E2 <80 olması pozitif gebelik oranları üzerine anlamlı etkileri olduğu görülmüştür (Mullin ve ark., 2005).

Çalışmamızda FSH ve E2 düzeyleri ile gebelik başarısı arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Çalışmamızda FSH ortalaması $5,87 \pm 1,77$ IU/L , E2 ortalaması $43,49 \pm 30,83$ pg/mL olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki ortalama ve alt/üst değerler diğer çalışmalardaki gebelik başarısını arttırdığı düşünülen optimal aralıkta olduğu için anlamlı bir fark tespit edememiş olabiliriz.

5.8. Antral Folikül Sayısı

Kuru Pekcan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada toplam 352 infertil hasta retrospektif değerlendirilmiş. Ortalama AFC'lerin sağ overde $7,3 \pm 3$, sol overde ise $7,4 \pm 3,4$ olduğu gözlenmiş ve AFC ile gebelik başarısı arasında ilişki gözlenmemiş (Kuru Pekcan ve ark., 2023).

Ghosh ve arkadaşları tarafından 1 677 siklus yumurtlama indüksiyonu ve IUI uygulanan 322 infertil kadın retrospektif olarak tarandığında folikül sayısı (sağ, sol ve toplam folikül sayısı) ile gebelik arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Ghosh ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak AFC ile gebelik başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

5.9. TSH ve PRL

TSH için normal referans aralığı gebelikte değişir. Çoğu laboratuvar da normalin üst sınırı, gebe olmayan kadınlar için 4 mIU/L ve gebeliğin ilk üç ayında 2,5 mIU/L'dir. Subklinik hipotiroidinin (normal FT4 ile TSH >2,5 mIU/L olarak tanımlanır)

infertilite ile ilişkili olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2015).

Kundu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada infertil kadınların %10'unda hipotiroidi, %14'ünde hipertiroidi, %9'unun prolaktin artışı raporlanmıştır (Kundu ve ark., 2021).

Verma ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 394 infertil kadının 76'sında (%19,3) sadece TSH düzeylerinde, 54'ünde (%13,7) sadece PRL düzeylerinde ve 18'inde (%4,6) hem TSH hem de PRL düzeylerinde anormallikler tespit edilmiş (I. Verma ve ark., 2012).

Abu-Rafea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya asemptomatik serum PRL yüksekliği ($>26 \mu\text{g/L}$) olan 33 hasta ve PRL değeri normal olan ilk 100 IUI hastasından oluşan kontrol grubu dahil edilmiş. İki grup arasında gebelik oranları benzer sonuç vermiş. Bu çalışmaya göre serum PRL'nin asemptomatik hafif yükselmesi IUI sikluslarında gebelik oranını etkilemediği sonucuna ulaşılmış (Abu-Rafea ve ark., 2005).

Bizim çalışmamızda ortalama prolaktin düzeyi $17,94 \pm 0,79 \text{ ng/mL}$ olarak hesaplanmıştır. Gebelikle sonuçlanan grupta ortalama prolaktin düzeyi $16,3 \pm 1,5 \text{ ng/mL}$, gebelikle sonuçlanmayan grupta ise $18,7 \pm 0,93 \text{ ng/mL}$ olarak bulunmuştur. $\text{PRL} \geq 18 \text{ ng/mL}$ düzeyine sahip olan 75 kişi (%38,7) bulunmuştur. Çalışmamız prolaktin ve gebelik durumu açısından sınırda istatistiksel anlamlılık göstermiştir ($p=0,055$).

Tuncay ve arkadaşlarının çalışmasında IUI döngüsüne başlayan toplam 302 ötiroid hasta retrospektif incelenmiş, yüksek-normal aralıkta (2,5 ile 4,9 mIU/L arasında) TSH değerlerinin IUI sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı sonucu tespit edilmiş (Tuncay ve ark., 2018).

2019 yılında yapılan bir çalışmada TSH değerleri normal referans değerleri içinde (<0.3 ve $> 4.5 \text{ mIU/L}$) olan 909 kadın incelendiğinde; TSH'nin canlı doğum, klinik gebelik veya gebelik kaybı ile ilişkisi gözlenmemiş (Repelaer van Driel-Delprat ve ark., 2019).

Hastalarımızın TSH ortalaması $2,33 \pm 2,2 \text{ mIU/L}$ olarak tespit edildi. Bizim laboratuvar referans aralığımız $0,27-4,2$ 'dir. TSH $0,27$ ve altında hastamız yoktur. TSH düzeyi $4,5 \text{ mIU/L}$ ' den yüksek olan olgu sayısı 10 (%5,2), $2,5 \text{ mIU/L}$ ' den düşük olan 137

(%70,6) iken, geriye kalan 47 olgunun (%24,2) TSH değeri 2,5 ile 4,5 mIU/L arasındaydı. Bu grupların gebelik durumu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastalarımızın TSH değerlerinin referans değerler içinde olması ve %70 hastanın TSH <2,5 olması nedeniyle anlamlı bir fark elde edilememiş olabilir.

5.10. Sperm Parametreleri

Çalışmamızda pozitif gebelik grubunda semen hacmi ortalaması $3,287 \pm 1,19$ mL, negatif gebelik grubunda ise $2,914 \pm 1,09$ mL olarak saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır ($p = 0,047$). Diğer spermiyogram parametrelerinde sonuç anlamlı saptanmamıştır.

Immediate ve arkadaşlarının çalışmasında gebe ve gebe olmayan hastalar arasında semen analizinde sperm hacmi ve progresif hareketlilik parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamış ancak normal morfoloji yüzdesi gebelikle sonuçlanan grupta anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (Immediata ve ark., 2020).

Dorjpurev ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 283 çiftte 1 177 IUI döngüsü incelenmiş. Sperm parametreleri motilite oranları $\geq \%30$ ve motil sperm konsantrasyonu $\geq 10 \times 10^6/\text{ml}$ olan çiftlerde gebelik başarı oranları daha yüksek olarak saptanmış (Dorjpurev ve ark., 2011).

Dickey ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 3.381 KOH+IUI döngüsü incelenmiş ≥ 5 milyon toplam motil sperm sayısı ve $\geq \% 30$ progresif motilite oranının gebelik üzerine etkili olduğu saptanmış (Dickey ve ark., 2002).

Çalışmamızda semen hacmi ile gebelik arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olmasına rağmen, bu bulgu mevcut literatürle tam olarak örtüşmemektedir. Bu farklılık, örneklem özellikleri, kullanılan tedavi modalitesi, laboratuvar koşulları ve multifaktöriyel gebelik başarısı gibi etkenlerle açıklanabilir.

5.11. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Öneriler

Bu çalışmada infertilite tedavisinde IUI başarısını etkileyebilecek çeşitli klinik, hormonal ve demografik faktörler incelenmiş, infertilite süresi, histerosalpingografi bulguları, menstrual siklusun 3. gününde ölçülen prolaktin düzeyi ve semen hacmi parametrelerinin gebelik başarısı üzerinde anlamlı etkisi olduğu; buna karşılık kadın yaşı, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, AMH, FSH, E2, antral folikül sayısı, TSH,

PRL düzeyleri ve birçok sperm parametresinin gebelik oranlarını belirgin düzeyde etkilemediği görülmüştür. Bulgular, infertilite yönetiminde tek bir belirleyici faktörden ziyade çok sayıda değişkenin birlikte rol oynadığını ve bu nedenle hasta bazlı kişiselleştirilmiş yaklaşımların önemini desteklemektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları; örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, ileri yaş ve obezite gibi alt grupların homojen biçimde temsil edilmemesi ve retrospektif tasarımdan kaynaklanan metodolojik sınırlılıklardır. Ayrıca laboratuvar değerlerinin tedavi öncesinde gerekli müdahalelerle optimal aralıklara getirilmiş olması ve verilerin tek merkezden elde edilmesi, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilecek diğer faktörlerdir.

Gelecekte daha geniş örneklemli, prospektif, çok merkezli ve homojen alt grupları içeren çalışmalar, IUI başarısını etkileyen faktörleri daha güçlü şekilde ortaya koyabilir. Özellikle yaş, sigara, obezite, AMH ve sperm parametreleri gibi klinikte sık tartışılan değişkenlerin farklı popülasyonlarda karşılaştırılması, kişiselleştirilmiş infertilite tedavilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Abu-Rafea, B., Leong, Y., McFalls, B., Shepherd, K., Feyles, V., & Van Uum, S. (2005). No effect of a mildly elevated serum prolactin (PRL) on the pregnancy rate following intrauterine insemination (IUI). *Fertility and Sterility*, 84, S433.
- Allahbadia, G. N. (2017). Intrauterine insemination: Fundamentals revisited. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, 67(6), 385-392.
- Baron, J. A., La Vecchia, C., & Levi, F. (1990). The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(2), 502-514.
- Bernard, V., Peigné, M., Dijols, L., Creux, H., Robin, G., Hocké, C., Grynberg, M., Dewailly, D., & Sonigo, C. (2023). P-663 Serum anti-Müllerian hormone level to predict the chance of live birth after spontaneous or assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 38(Supplement_1). <https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.989>
- Boitrelle, F., Shah, R., Saleh, R., Henkel, R., Kandil, H., Chung, E., Vogiatzi, P., Zini, A., Arafa, M., & Agarwal, A. (2021). The sixth edition of the WHO manual for human semen analysis: A critical review and SWOT analysis. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(12), 1368.
- Broekmans, F. J., Kwee, J., Hendriks, D. J., Mol, B. W., & Lambalk, C. B. (2006). A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF out- come. *Hum Reprod Update*, 12.
- Burgues, S., Hipogonadotrofik, K., & Grubu, H. Ü. İ. İ. (2001). DSÖ grup I anovülasyonunda rekombinant insan FSH'nin neden olduğu foliküler gelişimi desteklemek için rekombinant insan LH'nin etkinliği ve güvenliği: İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmadan kanıtlar. *Hum Reprod*, 16, 2525-2532.
- Capolupo, A., Petrocchi, S., Melchiorre, M., Jonas, K., D'Hooghe, T., Hanyaloglu, A., Sunkara, S., Palmese, A., Ozgumus, B., Amoresano, A., Angiuoni, G., Montenegro, S., Simone, P., & Lispi, M. (2024). Analytical investigation of the profile of human chorionic gonadotropin in highly purified human menopausal gonadotrophin preparations. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9405.

Christianson, M. S., Legro, R. S., Jin, S., Eisenberg, E., Diamond, M. P., Hansen, K. R., Vitek, W., Styer, A. K., Casson, P., Coutifaris, C., Christman, G. M., Alvero, R., Puscheck, E. E., Christy, A. Y., Sun, F., Zhang, H., Polotsky, A. J., & Santoro, N. (2018). Comparison of sonohysterography to hysterosalpingogram for tubal patency assessment in a multicenter fertility treatment trial among women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(12), 2173-2180.

Chronopoulou, E., Gaetano-Gil, A., Shaikh, S., Raperport, C., Al Wattar, B. H., Ruiz-Calvo, G., Zamora, J., & Bhide, P. (2024). Optimizing intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of clinical treatment add-ons. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 103(10), 1919-1932.

Clark, A. M., Thornley, B., Tomlinson, L., Galletley, C., & Norman, R. J. (1998). Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 13(6), 1502-1505.

Cristello, F., Cela, V., Artini, P. G., & Genazzani, A. R. (2005). Polikistik over sendromlu infertil kadınlarda yumurtlama indüksiyonu için terapötik stratejiler. *Jinekolo Endokrinol*, 21, 340-352.

Çetin, C., Göktolga, Ü., & Çetin, T. (2017). All aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. *Türk üreme tıbbı ve cerrahisi dergisi*, 1(1), 59-65.

Çil, N., Kabukçu, C., Çabuş, Ü., Turan, T., & Mete, G. A. (2022). Retrospective comparison of the semen preparation techniques for intrauterine insemination: Swim-up versus density gradient method. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 51(3), 102321.

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

Dickey, R. P., Taylor, S. N., Lu, P. Y., Sartor, B. M., Rye, P. H., & Pyrzak, R. (2002). Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the

outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 78(5), 1088-1095.

Dorjpurev, U., Kuwahara, A., Yano, Y., Taniguchi, T., Yamamoto, Y., Suto, A., Tanaka, Y., Matsuzaki, T., Yasui, T., & Irahara, M. (2011). Effect of semen characteristics on pregnancy rate following intrauterine insemination. *The Journal of Medical Investigation*, 58(1-2), 127-133.

Fanchin, R., de Ziegler, D., Olivennes, F., Taieb, J., Dzik, A., & Frydman, R. (1994). Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting “poor responders” in in-vitro fertilization. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 9(9), 1607-1611.

Ficicioglu, C., Kutlu, T., Baglam, E., & Bakacak, Z. (2006). Early follicular anti-mullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 85.

Frattarelli, J. L., Levi, A. J., Miller, B. T., & Segars, J. H. (2003). A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*, 80(2), 350-355.

Gayete-Lafuente, S., Moreno, J. A., Sánchez-Álvarez, J., Checa, M. A., & Espinos, J. J. (2024). P-684 Anti-müllerian hormone predictive value for cumulative pregnancy rate in non-infertile women following four intrauterine insemination with donor sperm. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 39(Supplement_1). <https://doi.org/10.1093/humrep/deae108.1014>

Ghosh, C., Buck, G., Priore, R., Wacktafski-Wende, J., & Severino, M. (2003). Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 80(2), 328-335.

Giudice, E., Crisci, C., Eshkol, A., & Papoian, R. (1994). Composition of commercial gonadotrophin preparations extracted from human post-menopausal urine: characterization of non-gonadotrophin proteins. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 9(12), 2291-2299.

Greil, A. L. (1997). Infertility and psychological distress: a critical review of the literature. *Social Science & Medicine (1982)*, 45(11), 1679-1704.

Guilbert, J. J. (2003). The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Education for Health (Abingdon, England)*, 16(2), 230.

Gullo, G., Cucinella, G., Stojanovic, V., Stojkovic, M., Bruno, C., Streva, A. V., Lopez, A., Perino, A., & Marinelli, S. (2024). Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A narrative review and legal implications. *Journal of Personalized Medicine*, 14(9), 915.

Haadsma, M. L., Groen, H., Fidler, V., Bukman, A., Roeloffzen, E. M., & Groenewoud, E. R. (2008). Subfertil yumurtlayan kadınlarda spontan gebelik için yumurtalık rezerv testlerinin prediktif değeri. *Hum Reprod*, 23, 1800-1807.

Hazout, A., Bouchard, P., Seifer, D. B., Aussage, P., Junca, A. M., & Cohen-Bacrie, P. (2004). Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertility and Sterility*, 82(5), 1323-1329.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. (t.y.).
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>

Huang, C., Shi, Q., Xing, J., Yan, Y., Shen, X., Shan, H., Sun, H., & Mei, J. (2024). The relationship between duration of infertility and clinical outcomes of intrauterine insemination for younger women: a retrospective clinical study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24(1), 199.

Immediata, V., Patrizio, P., Parisen Toldin, M. R., Morengi, E., Ronchetti, C., Cirillo, F., Baggiani, A., Albani, E., & Levi-Setti, P. E. (2020). Twenty-one year experience with intrauterine inseminations after controlled ovarian stimulation with gonadotropins: maternal age is the only prognostic factor for success. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(5), 1195-1201.

Infertility workup for the women's health specialist: ACOG committee opinion, number 781. (2019). *Obstetrics and Gynecology*, 133(6), e377-e384.

Kamel, R. M. (2010). Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 8(1), 21.

- Koçak, M., Dilbaz, B., Çalışkan, E., & Haberal, A. (1999). İnfertil Olgularda Over Rezervinin Değerlendirilmesinde Değişik Parametrelerin Karşılaştırılması. *J Clin Obstet Gynecol*, 9(4), 253-258.
- Kp, T., Kolo, M., Gilmore, A., & Lekamge, D. N. (2005). Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 45, 20-24.
- Kundu, S., Rao, S. S., Singh, K., & Rao, R. (2021). Study of thyroid profile and prolactin levels in female infertility patients. *Journal of the Scientific Society*, 48(1), 13-16.
- Kuru Pekcan, M., Tokmak, A., Ulubasoglu, H., Kement, M., & Özaksit, G. (2023). The importance of infertility duration and follicle size according to pregnancy success in women undergoing ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 43(1), 2173058.
- Kyrou, D., Kolibianakis, E. M., Fatemi, H. M., Grimbizis, G. F., Theodoridis, T. D., Camus, M., Tournaye, H., Tarlatzis, B. C., & Devroey, P. (2012). Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reproductive Biomedicine Online*, 25(3), 278-283.
- Larsen, U. (2005). Research on infertility: which definition should we use? [Review of *Research on infertility: which definition should we use?*]. *Fertility and Sterility*, 83(4), 846-852. Elsevier BV.
- Leaver, R. B. (2016). Male infertility: an overview of causes and treatment options. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)*, 25(18), S35-S40.
- Legro, R. S., Brzyski, R. G., Diamond, M. P., Coutifaris, C., Schlaff, W. D., Casson, P., Christman, G. M., Huang, H., Yan, Q., Alvero, R., Haisenleder, D. J., Barnhart, K. T., Bates, G. W., Usadi, R., Lucidi, S., Baker, V., Trussell, J. C., Krawetz, S. A., Snyder, P., ... NICHD Reproductive Medicine Network. (2014). Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 371(2), 119-129.

- Licciardi, F. L., Liu, H. C., & Rosenwaks, Z. (1995). Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 64.
- Lindsay, T. J., & Vitrikas, K. R. (2015). Kısırlığın değerlendirilmesi ve tedavisi [yayınlanan yazım hatası Fam Physician. *Fam Doktoru*, 91, 308-314.
- Maas, J. W., Evers, J. L., ter Riet, G., & Kessels, A. G. (1997). Pregnancy rate following normal versus abnormal hysterosalpingography findings: a meta-analysis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 43(2), 79-83.
- Michau, A., El Hachem, H., Galey, J., Le Parco, S., Perdigao, S., Guthauser, B., Rousseau, A., Dahoun, M., Guillaume, C., Tabchouri, N., & Hammoud, I. (2019). Predictive factors for pregnancy after controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: A retrospective analysis of 4146 cycles. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 48(10), 811-815.
- Moghissi, K. S., Puscheck, E. E., & Kahn, S. (2015). Documentation of ovulation. *The Global Library of Women s Medicine*. <https://doi.org/10.3843/glowm.10325>
- Morshedi, M., Duran, H. E., Taylor, S., & Oehninger, S. (2003). Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility*, 79 Suppl 3, 1625-1632.
- Mullin, C. M., Trivax, B., Baxter, M., Virji, N., Saketos, M., & San Roman, G. (2005). Day 3 follicle stimulating hormone (FSH) and estradiol (E2): Could these values be used as markers to predict pregnancy outcomes in women undergoing ovulation induction (OI) therapy with intrauterine insemination (IUI) cycles? *Fertility and Sterility*, 84, S162.
- Muttukrishna, S., McGarrigle, H., Wakim, R., Khadum, I., Ranieri, D. M., & Serhal, P. (2005). Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112(10), 1384-1390.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2013). *Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems*. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.

Navot, D., Bergh, P. A., & Laufer, N. (1992). Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertility and Sterility*, 58(2), 249-261.

O'Brien, Y. M., Ryan, M., Martyn, F., & Wingfield, M. B. (2017). A retrospective study of the effect of increasing age on success rates of assisted reproductive technology. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 138(1), 42-46.

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

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. (2008). Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives. *Fertility and Sterility*, 90(5 Suppl), S13-20.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2006). Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*, 86(5 Suppl 1), S111-4.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015). Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertility and Sterility*, 104(3), 545-553.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, & Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2020). Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertility and Sterility*, 113(2), 305-322.

Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Electronic address: asrm@asrm.org. (2020). Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 113(1), 66-70.

- Ramadras, D. D., Che Soh Yusof, N. A. A., Yaacob, N. M., Wan Norlina, W. A., & Hanisah, A. H. (2024). Correlation of serum prolactin and thyroid stimulating hormone concentration in infertile women: A systematic review and meta-analysis. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 31(1), 14-32.
- Randall, J. M., & Templeton, A. (1991). Transvaginal sonographic assessment of follicular and endometrial growth in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertility and Sterility*, 56(2), 208-212.
- Rao, C. V. N., Sindhu, C., & Kota, M. K. (2019). Three-dimensional hysterosalpingo contrast sonography with lignosal as contrast for evaluation of tubal patency in the infertile women – an observational cohort study. *American Journal of Sonography*, 2(4), 4.
- Repelaer van Driel-Delprat, C. C., van Dam, E. W. C. M., van de Ven, P. M., Homsma, S., van der Kooij, L., Vis, E., Peeters, R. P., Schats, R., & Lambalk, C. B. (2019). Live birth rate after intrauterine insemination is not different between women with lower quartile versus higher quartile normal range thyroid stimulating hormone levels. *Human Reproduction Open*, 2019(1), hoz002.
- Requena, A., Herrero, J., Landeras, J., Navarro, E., Neyro, J. L., Salvador, C., Tur, R., Callejo, J., Checa, M. A., Farré, M., Espinós, J. J., Fábregues, F., Graña-Barcia, M., & Reproductive Endocrinology Interest Group of Spanish Society of Fertility. (2008). Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 14(6), 571-582.
- Romanski, P., Bortoletto, P., Malmsten, J., & Spandorfer, S. (2022). P-588 Evaluation of anti-Müllerian hormone levels as a predictor of pregnancy outcome following intrauterine insemination in infertile women. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 37(Supplement_1). <https://doi.org/10.1093/humrep/deac107.542>
- Saunders, R. D., Shwayder, J. M., & Nakajima, S. T. (2011). Current methods of tubal patency assessment. *Fertility and Sterility*, 95(7), 2171-2179.
- Schankath, A. C., Fasching, N., Urech-Ruh, C., Hohl, M. K., & Kubik-Huch, R. A. (2012). Hysterosalpingography in the workup of female infertility: indications, technique and diagnostic findings. *Insights into Imaging*, 3(5), 475-483.

- Scott, R. T., & Hofmann, G. E. (1995). Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 63(1), 1-11.
- Sills, E. S., Alper, M. M., & Walsh, A. P. H. (2009). Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 146(1), 30-36.
- Smotrich, D. B., Widra, E. A., Gindoff, P. R., Levy, M. J., Hall, J. L., & Stillman, R. J. (1995). Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 64.
- Soria, M., Pradillo, G., García, J., Ramón, P., Castillo, A., Jordana, C., & Paricio, P. (2012). Pregnancy predictors after intrauterine insemination: analysis of 3012 cycles in 1201 couples. *Journal of Reproduction & Infertility*, 13(3), 158-166.
- Souter, I., Baltagi, L. M., Kuleta, D., Meeker, J. D., & Petrozza, J. C. (2011). Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1042-1047.
- Stalzer, A., Seybold, D., Gantt, P., Broce, M., & Cronkright, A. (2023). Anti-müllerian hormone: A predictor of successful intrauterine insemination. *Cureus*, 15(10), e47200.
- Steward, K., & Raja, A. (2025). Physiology, ovulation and basal body temperature. İçinde *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Thaker, N., Dhande, R., & Parihar, P. (2023). Role of transvaginal sonography in the diagnosis of female infertility: A comprehensive review. *Cureus*, 15(12), e50048.
- Tuncay, G., Karaer, A., İnci Coşkun, E., Baloğlu, D., & Tecellioğlu, A. N. (2018). The impact of thyroid-stimulating hormone levels in euthyroid women on intrauterine insemination outcome. *BMC Women's Health*, 18(1), 51.
- van der Steeg, J. W., Steures, P., Eijkemans, M. J. C., Habbema, J. D. F., Hompes, P. G. A., Burggraaff, J. M., Oosterhuis, G. J. E., Bossuyt, P. M. M., van der Veen, F., & Mol, B. W. J. (2008). Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 23(2), 324-328.

- Vargas-Tominaga, L., Alarcón, F., Vargas, A., Bernal, G., Medina, A., & Polo, Z. (2020). Associated factors to pregnancy in intrauterine insemination. *JBRA Assisted Reproduction*, 24(1), 66-69.
- Verma, A., Gupta, A., & Chauhan, V. (2024). Evaluation of ovulation by urinary LH surge kits versus transvaginal sonography. *Indian journal of obstetrics and gynecology research*, 11(3), 358-363.
- Verma, I., Sood, R., Juneja, S., & Kaur, S. (2012). Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, 2(1), 17-19.
- Wasser, S. K., Sewall, G., & Soules, M. R. (1993). Psychosocial stress as a cause of infertility. *Fertility and Sterility*, 59(3), 685-689.
- Wathen, N. C., Perry, L., Lilford, R. J., & Chard, T. (1984). Anovülasyon ve kusurlu luteal faz tanısında tek progesteron ölçümünün yorumlanması: normal aralığın analizine ilişkin gözlemler. *Br Med J (Klinik Res Ed)*, 288, 7-9.
- Wegrzynowicz, A. K., Eyvazzadeh, A., & Beckley, A. (2024). Current ovulation and luteal phase tracking methods and technologies for fertility and family planning: A review. *Seminars in Reproductive Medicine*, 42(2), 100-111.
- Wen, J., Huang, K., Du, X., Zhang, H., Ding, T., Zhang, C., Ma, W., Zhong, Y., Qu, W., Liu, Y., Li, Z., Deng, S., Luo, A., Jin, Y., Zhang, J., & Wang, S. (2021). Can inhibin B reflect ovarian reserve of healthy reproductive age women effectively? *Frontiers in Endocrinology*, 12, 626534.
- Yerushalmi, G. M., Avraham, S., Kedem, A., Youngster, M., Barkat, J., Baruchin, O., Gat, I., Yaakov, O., Gidoni, Y., & Hourvitz, A. (2024). GnRH agonist early follicular challenge test as a predictor of ovarian response in antagonist cycles for fertility preservation. *Scientific Reports*, 14(1), 14308.
- Yetkin Yıldırım, G., Orta Korkut, A., Köroğlu, N., & Susan Türkgeldi, L. (2017). The relations between HSG proven tubal occlusion, stimulated intrauterine insemination and pregnancy rate. *Balkan Medical Journal*, 34(1), 60-63.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I. D., Simpson, J. L., & van der

Poel, S. (2017). The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3), 393-406.



7. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.03.2025-E.459108



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu



Sayı : E-43012747-050.04-459108
Konu : Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik
Kurul Başvuru Dosyası

19.03.2025

Sayın Prof. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 17.02.2025 tarih ve 161 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz **"Folliotropin Alfa ile Ovulasyon İndüksiyonu Ardından İntrauterin İnseminasyon (Iui) Yapılan Hastalarda Gebelik Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi"** isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSU6KH7HSK Pin Kodu :91872

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?ek=5783&eD=BSU6KH7HSK&eS=459108>

Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Konucuk Kampüsü, Konucuk,

Bilgi için: Hasan Konak

Adapazarı/Sakarya

Unvanı: Sürekli İşçi

Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr



ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*