T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

'' AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE HİDROTUBASYONUN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI ''

Dr. Ömer Erkan YAPÇA

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2010

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, tezimin ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, gerek bilimsel, gerekse sosyal anlamda kişiliğine sonsuz saygı duyduğum ve örnek aldığım tez danışmanım, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yakup Kumtepe'ye en içten dileklerimle sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tezimi almamda, infertilite ile iç içe olmamda ve tezimi tamamlamamda büyük katkı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Sedat Kadanalıya teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Hocalarım Doç. Dr. Metin İngeç ve Doç. Bünyamin Börekçiye bana verdikleri emekden dolayı en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Cerrahi bilgi ve becerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Yakup Kumtepe, Doç. Dr. Ragıp Atakan Al ve diğer hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Bilimsel toplantılara katılmamı sağlayan değerli hocam Doç.Dr.M.İngeç'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezin istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Topal hocama, İngilizce çeviri ve yazımda büyük katkıları olan değerli çalışma arkadaşım Dr.İlhan Bahri Delibaş' a ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın veri tabanını oluşturan değerli katılımcılara, manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim, kızım, oğlum, annem ve tüm aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

ONAY

"Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Hidrotubasyonun Etkinliğinin Araştırılması" isimli çalışmamız Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu'nun 01.04.2009 tarih ve 134 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 17.04.2009 tarih ve 3 sayılı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'na yaptığımız 04.05.2009 tarih ve 173 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 20.08.2009 tarih ve 1147 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.16.04.2010 tarih, ve 115 sayılı yazımız ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığına gönderilen tez yöneticisi değişikliği kurul kararı, 21.04.2010 tarih, ve 07 sayılı kararı ile Anabilim Dalımıza 28.04.2010 tarih, ve 727 sayılı yazı ile bildirilmiştir.

ÖZET

Amaç: Açıklanamayan infertilite tedavisinde çok çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. En sık uygulanan yöntemlerden bir tanesi klomifen sitrat ve IUI kombinasyonudur. Bu çalışmada, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, tedaviye IUI yapılmadan tubal yıkama (hidrotubasyon) eklemenin klinik gebelik oranları üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, Mayıs 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde klomifen sitrat (KS) ile ovulasyon indüksiyonu endikasyonu konulan 80 hastada yapıldı. Önceden belirlenmiş çalışma kriterlerine uymayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların infertilite süreleri, BMİ' leri, ve daha önce infertilite amaçlı gördüğü tedaviler sorgulandı.

Ovulasyon indüksiyonu her adetin 3. günü bakılan ultrasonografi (USG)'de patoloji tespit edilmeyen her iki gruptaki olgulara, KS 50 mg oral tabletlerden (Klomen® tb), adetin 3.-7. günleri arasında toplam 5 gün süreyle, günlük 100 mg dozunda uygulandı. Çalışma grubuna TVUSG de olgun dominant follikül (18mm ve üzeri) görüldüğünde 20cc SF ile pediatrik foley kateter kullanılarak hidrotubasyon işlemi yapıldı.Kontrol grubuna ek işlem yapılmadı.Her iki gruba olgun follikül gününden itibaren bir hafta süreyle günaşırı koit önerildi. Hidrotubasyon işlemi, çalışma grubundaki tüm hastalara aynı çalışmacı tarafından yapıldı. Hastalar adet günlerinin geçmesi halinde B-HCG düzeyi ve USG bakılarak gebelik açısından değerlendirildiler.

Bulgular.Toplamda 80 hastada 144 ovulatuar siklus çalışıldı. Çalışma grubunda siklus bazında tolam 70 siklusta 11 gebelik (%15,7), 9 klinik gebelik (%12,86) ve Kontrol grubunda toplam 74 siklusta 4 gebelik, (%5,4), 2 klinik gebelik(%2,7) elde edildi. 2 siklus tedavi sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0,0219). Hasta sayısı bazında her iki gruptan toplam 15 gebelik 15/80 (%18,75), 11 klinik gebelik 11/80 (%13,75) elde edildi. Çalışma grubunda 40 hastadan 2 siklus tedavi sonrasında toplam 11 gebelik (%27,5), 9 klinik gebelik (%22,5), kontrol grubunda 40 hastadan 2 siklus sonunda toplam 4 gebelik (%10), 2 klinik gebelik (%5) elde edildi(p:0,0231). Gebelik elde etmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi

Sonuç: Tez çalışmamızda ortaya koyduğumuz verilere göre açıklanamayan infertil hastalara önerilecek tüp bebek öncesi en iyi alternatiflerin başında tubal lavaj gelmelidir.

Anahtar kelimeler: infertilite, ovulasyon indüksiyonu, hidrotubasyon, gebelik oranı.

SUMMARY

Purpose: Varying types of methods are currently being used in the treatment of unexplained infertility.One of the methods most commonly used is combination of clomiphene citrate and IUI. Aim of this study was to investigate the effect of adding tubal flushing (hydotubation) to treatment of patients who receive clomiphene citrate without IUI.

Method: Eighty patients who admitted to Ataturk University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Department Infertility Polyclinic between May 2009 and April 2010 and had an indication for ovulation induction with clomiphene citrate (CC) were enrolled into this study. Patients who did not conform the previousyl determined criteria, were excluded from the study. Infertility time, BMI, and history of previous infertility treatment were recorded.

Ovulation induction was performed to patients in both groups who had no abnormality on ultrasonography (US) performed in the third day of menstruation by 50 mg oral tablets (Klomen® tb), for 5 days between 3.-7. days of the cycle, as 100 mg daily dosage.. In the presence of mature follicle (≥18mm in diameter) patients in the study group were hydrotubated with 20cc saline via pediatric foley catheter and were received no additional procedure. At the day of mature follicle detection, both groups were advised for intercourse on alternate days for a week. The hydrotubation procedure was performed to the study group by the same clinician. Patients were evaluated with serum HCG and US for pregnancy determination in case of menstrual delay.

Results A sum of 144 cycles were studied in 80 patients. In terms of cycles, in the study group; in 70 cycles a total of 11 pregnancies (15.7%) and 9 clinical pregnancies (12.86) were achieved while in the control group; in 74 cycles a total of 4 pregnancies (5.4%) and 2 clinical pregnancies (2.7%) were achieved. At the end of two courses of treatment, statistically significant difference was found between two groups (p:0.0219). In terms of patient numbers, of both groups a sum of 15 pregnancies 15/80 (18.75%), 11 clinical pregnancies 11/80 (13.75%) were achieved. In the study group; from 40 patients a total of 11 pregnancies (27.5%) and 9 clinical pregnancies (22.5%) were achieved while in the control group; from 40 patients a total of 4 pregnancies (10%) and 2 clinical pregnancies (5%) were achieved (p:0.0231). In terms of patient numbers who achieved pregnancy, there was statistically significant difference between the groups.

Conclusion: Depending on the data introduced by our study, hydrotubation appears to be the first treatment modality among many alternatives, to be applied in unexplained infertility patients before going to IVF.

Key words: infertility, ovulation induction, hydrotubation, pregnancy rate.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KAPAK	**1**
TEŞEKKÜR	**2**
ONAY	**3**
ÖZET (TÜRKÇE)	**4**
ÖZET (İNGİLİZCE)	**5**
İÇİNDEKİLER	**6**
1. GİRİŞ VE AMAÇ	**7-9**
2. GENEL BİLGİLER	**10**
2.1. Üreme Fizyolojisi	**10-11**
2.2. İnfertilite Tanımı ve Etiyolojisi	**11-12**
2.3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	**12-14**
2.4. İnfertilite Faktörlerinin Değerlendirilmesi	**14-26**
2.5. Nedeni Açıklanamayan İnfertilite	**27-29**
2.6. İnfertilitede Tedavi	**29-37**
2.7. Transvajinal ve Doppler Sonografi	**38-40**
3. GEREÇ VE YÖNTEM	**41-42**
4. BULGULAR	**43-46**
5. TARTIŞMA	**47-53**
6.SONUÇVE KLİNİK PRATİĞE YANSIMALAR	**53**
7. KAYNAKLAR	**54-64**

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite tüm dünyada yıllardan beri evli çiftlerin en yaygın sorunu olarak bilinmektedir. Bu soruna çözüm bulmak için çok sayıda araştırma yapılmış ve önemli gelişmeler elde edilmiştir (1). İnfertilite çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır.(2)

Doğurganlık çağındaki çiftlerin % 10-15'inde infertilite ye rastlanır. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin yaklaşık %30-40'ında erkek, %40-50 sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Yüzde 10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen (açıklanamayan) infertilite mevcuttur (3,4).

Açıklanamayan infertilite:

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. Merkezler ve çalışmalar arasında değişkenlik olmakla beraber başvuran çiftlerin ortalama % 15'i açıklanamayan infertilite tanısı almakta ve açıklanamayan infertilite insidansı merkezler arasında infertilite referanslarındaki farklılıklar ve çalışmalara dahil edilen grup farklılıkları nedeniyle %0 ile %37 arasında değişmektedir(5,6) .Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler değerlendirilirken bu gerçekler göz önüne alınmalıdır. Tedavi ve yaklaşımında en kritik nokta gerçek açıklanamayan infertilite vakalarının tanısının konması aşamasıdır.

Temel incelemeler arasında 1992 AFS (7) ve 1996 ESHRE (8) pratik yaklaşım önerilerine göre semen analizi ile yeterli sperm üretiminin, çeşitli teknikler ile (HSG, ve/veya histeroskopi ve LS) endometrial kavitenin durumu ile tubal patensin gösterilmesi ve 21. gün serum progesteron veya endometrial biyopsi ile ovulasyonun tesbitinin yeterli olduğu düşünülmektedir. Ancak rutin tetkikler arasında sayılması önerilmeyen PCT veya ASA varlığının tesbiti ve laparoskopi seçilmiş vakalarda çalışılabilmektedir (9). Aİ olgularında tedavi yaklaşımları; Beklemek, Oİ, Oİ+IUI, ya da intraservikal inseminasyon veya fallopian sperm perfüzyonu ile ileri teknikler olan IVF, GIFT veya ICSI tekniklerini içermektedir

Sonuç olarak günümüzde eldeki bilgiler ışığında Aİ tedavi yaklaşımında genç (<35 yaş) ve kısa infertilite süresi (<2 yıl) olan grup haricinde bekleme tedavisinin uygulanması önerilmemektedir. Ancak çiftlere her konuda bilgi ve destek vermek en önemli konudur. Maliyet/Etkinlik göz önüne alındığında canlı gebelik için kullanılan prosedürlerin ucuz ve kolaydan ileri tedavi tekniklerine doğru planlanması mantıklı gözükmektedir. Klomifen Sitrat(KS), Selektif Eströjen Reseptör Modülatörleri (SERM) içerisinde trifeniletilen grubunda yer alan bir ovulasyon indüksiyon ajanıdır (10). Klomifen Sitrat (KS)'ın tedavi alanı genellikle ovulatuar disfonksiyonlu kadınlar olsada , Aİ si olan, nispeten genç, ve infertilite süresi kısa olan hastalarda, daha agresif tedavi şekillerini henüz arzulamayan hastalarda kullanılabilir. Aİ'ye sahip çiftlerde klomifenin etkinliği, fark edilmemiş luteal faz defektinin düzeltilmesi veya bir ovum salınması gerekirken süperovülasyonun sağlanması olarak açıklanabilir (11,12).

Ovulasyon indüksiyonu kapsamında kontrollü ovaryen stimulasyon için genellikle klomifen sitrat (KS) kullanılır (13). Klomifen sitrat anovulatuar veya normal ovulasyonu gerçekleştiren ama yetersiz foliküler ve lüteal gelişmesi olan hastalarda infertilite tedavisinde ilk seçenek

olarak yerini almıştır (14). Ovulatuar infertilitede KS multifoliküler gelişimi stimüle ederek özelliklede olası bir ovulasyon disfonksiyonunu düzelterek gebeliği sağlamaktadır (15).

2008 yılında yapılan bir pertubasyon ve inuteroinseminasyon çalışmasında hastaya fazla bir maliyet yüklemeyen bir tedavi protokolü ile gebelik oranı anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek çıkmıştır. Elde edilen siklus başına gebelik oranı Aİ tedavisinde kullanılan maliyeti yüksek diğer tedavi modalitelerine benzer ve yakın çıkmıştır.Çalışmada kontrol grubunun siklus başına gebelik oranı %3.2, pertubasyon grubunun siklus başına gebelik oranı %14.9 gibi yüksek bir oranda çıkmıştı.(16)

Bu çalışmada hastalara inuteroinseminasyon uygulanmayacaktır.Tezimizdeki amacımız,ileri yöntem tedavilere;maliyeti, yan etkileri,mortalite ve morbditesi yüksek, monitorizasyonu daha güç olan gonadotropinlere geçmeden önce Aİ hastalarda KS tedavisine maliyeti düşük, etkinliği yüksek gibi gözüken hidrotubasyonu ekleyerek inuteroinseminasyon yapılmadan elde edilecek klinik gebelik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

İnfertilite çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır.(2) Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite canlı doğumla sonuçlansın veya sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa, sekonder infertilite olarak tanımlanır. Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekundabilite, bir siklusta canlı doğum olma olasılığına ise fekundite denir.Genç sağlıklı çiftlerde her ovulatuar siklus başına gebe kalabilme şansı(fekundabilite) %20-25 iken, kadın yaşı arttıkça fekundabilite de düşer(19). Birinci yılın sonunda çiftlerin %85-90 nın da gebelik gerçekleşir. Yani infertilite reprodüktif çağdaki çiftlerin %10-15 inde görülür(20). Ancak 30 lu yaşların sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı %25 e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilite azalması daha hızlı olur(21).

Doğal yada yardıcı üreme tekniklerinin kullanıldığı sikluslarda başarının en önemli belirteci, kadın yaşıdır.Yapılan çalışmalarda, fertilitenin 25 yaşında en yüksek değere ulaştığı, 35 yaşından sonra giderek azaldığı ve 40 yaşına doğru ise her 3 kadından birinin infertil olduğu gözlenmiştir(22-23).

2.1.Üreme Fizyolojisi

Üreme çağındaki bir kadında her ay overlerde bir grup primordial follikül uyarılmakta ve aralarından seçilen bir follikül mayoz bölünme sürecini başlatmaktadır. Primordial follikül döneminden matür oosit aşamasına dek sürecek olan gelişme süreci çok uzun bir süre teşkil etmektedir. Folliküler gelişim yaklaşık üç aylık bir dönemi kapsar (24). Gelişen follikül, ovulasyon tetikleninceye kadar mayoz bülünmenin diploten aşamasında duraklar. Follikül

stimüle edici hormon (FSH) etkisi altındaki dominant follikül gelişimini sürdürdükçe artan oranda östradiol (E2) salgılayacaktır. Follikül belirli bir gelişimi tamamladığında artan E2 düzeyi luteinizan hormon (LH) salgısını tetikler ve LH düzeyindeki hızlı artış uyarısıyla mayoz bölünmenin birinci aşaması tamamlanır (25,26). Yaklaşık 24-36 saat sonra oosit follikül dışına atılır. Oosit bu dönemde mayoz bölünmenin metafaz aşamasında beklemektedir. Oosit tubal fimbrial uçlar yardımı ile tuba içerisine girer, tubal silia hareketlerinin ve tuba kontraksiyonlarının etkisi ile uterusa doğru ilerleyerek ampulla bölgesine ulaşır. Ampuller bölgeye ulaşan sperm ile fertilizasyon gerçekleştiği takdirde oosit ikinci mayoz bölünmesini tamamlar. Kapasitasyon işlemini tamamlayan ve oosite ulaşan sperm, oositi saran zona pellusidaya bağlanır. Akrozom reaksiyonu ile korona radiata tabakasını ve zonayı yıkan enzimler ortaya çıkar ve sperm nükleusu oosit stoplazması içerisine ulaşır. Fertilizasyonu takiben yaklaşık üçüncü günde gelişen embriyo tubadan uterus içerisine geçer. Uterin kavitede 72 saat kadar kalan embriyo zona pellusidadan kurtularak endometrial duvara implante olur. İmplantasyonu takiben trofoblastlar endometrial duvara invaze olur (27,28).

2. 2. İnfertilite Tanımı ve Etiyolojisi

İnfertilite, primer ve sekonder olarak iki şekilde değerlendirilir. Daha önce hiç gebelik oluşmamasına primer infertilite, buna karşılık daha önce gebelik oluşmasına rağmen, takip eden dönemde bir başka gebeliğin oluşmamasına sekonder infertilite adı verilir. Menopoz, puberte, gebelik gibi kadın yaşamının bazı dönemlerinde gebelik oluşması mümkün değildir veya imkansıza yakındır, buna da fizyolojik infertilite adı verilir (29,27,30).

İnfertilite problemi olmayan bir çiftin her ovulatuar siklus başına hamile kalabilme şansı %25 civarındadır. Kontrasepsiyon kullanmayan normal çiftlerin %57'si ilk üç ayda, %72'si altı ay içinde, %85'i bir yıl ve %93'ü ise iki yıl sonunda gebe kalabilmektedir (26,31,32). İnfertilite, sadece kadına veya erkeğe yada her ikisine ait nedenlerle ortaya çıkabilir (**Tablo 1**).

Bir gebeliğin oluşması ve doğal devam edebilmesi için aşağıda sıralanan temel koşulların bir arada eksiksiz varlığı gereklidir.

a- Yeterli miktarda fertil özellikli spermlerin vajinaya bırakılması. Bunun için normal bir spermatogenez, ejekülasyon ve koital fonksiyon gereklidir.

b- Vajinaya bırakılan spermlerin servikal mukusa penetrasyonunun ardından servikal kanalı geçmesi gerekir.

c- Ovum ile spermin birleşmesinde mekanik bir engel bulunmamalıdır, yani tuba uterinalar açık olmalıdır.

d- Döllenebilir özellikte ovum yapımı olmalıdır. Bunun için normal yapıda follikül içeren overler ve follikülogenez için normal hormonal denge gereklidir.

e- Sperm ovumu dölleyebilmelidir. Burada özellikle immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir.

f- Döllenmiş ovumun uterusa gelerek implante olması zorunludur. Burada sağlıklı bir endometrium yapısı, hormonal ve immün denge varlığı söz konusudur.

g- Embriyonun gebelik boyunca gelişimini sürdürmesi için uygun bir endometrium ve uterus kavitesi gereklidir.

h- Yukarıdaki tüm koşulların normal olmasına rağmen, endometriyozis veya henüz açıklayamadığımız bazı faktörlerden dolayı gebelik oluşmayabilir.

Tablo 1. İnfertilite nedenleri.

Ovulasyon patolojileri (%)	30
Semen anomalileri (%)	22
Tubal patolojiler (%)	17
Açıklanamayan (%)	14
Diğer patolojiler (%) Servikal ve uterin patolojiler İmmünolojik problemler Enfeksiyon Seksüel disfonksiyon	12
Endometriyozis (%)	5

2. 3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftin değerlendirilmesi detaylı bir şekilde eşlerin her ikisi ile birlikte yapılmalıdır. İnfertilitenin çiftin ortak problemi olduğunu vurgulamak ve olayın nedenlerinin eşler tarafından daha iyi anlaşılabilmesi için uygun ortam sağlamak gereklidir (26).

2. 3. 1. Anamnez

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde detaylı bir anamnez önemli ipuçları taşımaktadır. İnfertil çiftin anamnezi alınırken aşağıdaki bilgiler sorgulanmalıdır (27):

- Evlilik süresi,
- İnfertilite süresi,
- Daha önce kontrasepsiyon uygulayıp, uygulamadıkları,
- Mevcut evlilikten veya varsa başka bir evlilikten daha önce gebelik oluşup, oluşmadığı,
- Menarş yaşı,
- Menstrüel siklus süresi,
- Koital frekans,
- Sistemik bir hastalık olup, olmadığı (tüberküloz, diyabet, tiroid hastalığı gibi),
- Geçirilmiş operasyon olup, olmadığı (apendektomi, adneks operasyonu, servikal konizasyon gibi genital sistemi ilgilendiren operasyonlar).Ayrıca;

-Kadın yaşı çok önemlidir.İlerleyen yaşla beraber over rezervi, overin indüksiyon ajanlarına verdiği cevap ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir ve aneuploidi oranı artar.Fekundabilite azalır.Erkekte ise ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür(33).

-Yine kadın partnerin sigara içiciliği de fekundabiliteyi olumsuz etkilemektedir(34).

2. 3. 2. Fizik Muayene

Fizik muayene sırasında aşağıdaki özellikler incelenmelidir (27):

a- İnspeksiyon: Vücut gelişimi ve yapısı, kıllanma durumu, akne varlığı, memelerin gelişimi ve tiroid guddesinin boyutları.

b- Jinekolojik muayene: Dış genital organların yapısı, serviksin şekli ve konumu, uterus boyutları ve komşu organlarla ilişkisi, adnekslere ait kitle olup olmadığı ve mobilitesi, uterosakral nodülarite (endometriyozis) ve son olarak da memede galaktore kontrolü ile jinekolojik muayene tamamlanmalıdır.

2. 3. 3. Ultrasonografik Değerlendirme

Ultrasonografi ile uterusun büyüklüğü, kontür düzeni, miyometrium homojenitesi incelenebilir. Ayrıca endometrium kalınlığı, yapısı, siklusun zamanı ile uyumu, kavite içindeki patolojilerin (miyom, polip) tespiti açısından faydalıdır. Adneksial bölgelerin değerlendirilmesinde overin büyüklüğü, yapısı, ekojenitesi incelenir (26,27,29).

2. 3. 4. Laboratuar İncelemeleri

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde laboratuar incelemeleri önemli yer tutar. Hipotalamo-pitüiter-ovariyan aksın değerlendirilmesi için menstrüel siklusun 2-4. günleri arasında FSH, LH ve E2 hormonlarının bazal düzeyleri belirlenir. Tiroid ve adrenal bez hormon düzeyleri değerlendirilir (26,27,29).

2. 4. İnfertilite Faktörlerinin Değerlendirilmesi

2. 4. 1. Erkek Faktörü

İnfertil bir çiftin değerlendirilmesinde öncelik sırası erkek faktörünün araştırılmasıdır. Çünkü infertilite nedenleri arasında erkek faktörü önemli bir yer tutmaktadır ve bunun yanında araştırılması da kolay ve ucuzdur. Erkek faktörünü ortaya koyan ve en sık uygulanan test spermiyogramdır (26,29,31,35). 2-7 günlük bir ejekülasyon yasağı sonunda uygulanan spermiyogram için olması gereken normal değerler şöyledir:

- Volüm: >2ml,
- Ph: 7.2- 7.8,
- Likefaksiyon: <60 dakika,
- Sayı/ml: >20 milyon/ml,
- Motilite: > %50 ileri hareketli veya > %25 hızlı ileri hareketli,
- Morfoloji: >%14 (Kruger kriterlerine göre),
- Lökosit: <1 milyon/ml,
- Immünobead testi: Spermlerin %50'den azına yapışma.
- Mikst aglütinasyon testi (MAR): Spermlerin %50'dan azına yapışma. Immünobead ve MAR testleri semende antisperm antikorlarını gösteren testlerdir.

Spermiyogram bozukluğu aşağıdaki terimlerle ifade edilir:
Oligospermi: Sperm sayısının az olması (< 20 milyon).
Astenospermi: Sperm hareketinin az olması (< %50).
Nekrospermi: Tüm spermatozoidlerin ölü olması.
Teratospermi: Morfolojik bozukluk.
Azospermi: Ejakülatta spermatozoa bulunmaması.
Aspermi: Ejakülatın olmaması.

Erkek faktörünün değerlendirilmesinde birden fazla yapılan spermiyogram değeri esas olarak alınmalıdır. Spermatogenezin yaklaşık olarak 74 günde tamamlandığı ve spermatozoanın da iki hafta sonra testis ve epididimise geçtiği düşünülürse, spermiyogram tekrarının en az 3 aylık aralıklarla yapılması uygun olacaktır.
Spermiyogram bozukluğunun birden fazla yapılan testlerde devam etmesi halinde ileri tetkik gerekmektedir. Spermiyogram anormal ise testiküler travma, cerrahi müdahale, kabakulak öyküsü, febril hastalık hikayesi, alerjik reaksiyon, radyasyon yada çevresel toksinlere maruz kalma, alkol kullanımı sorgulanmalıdır.

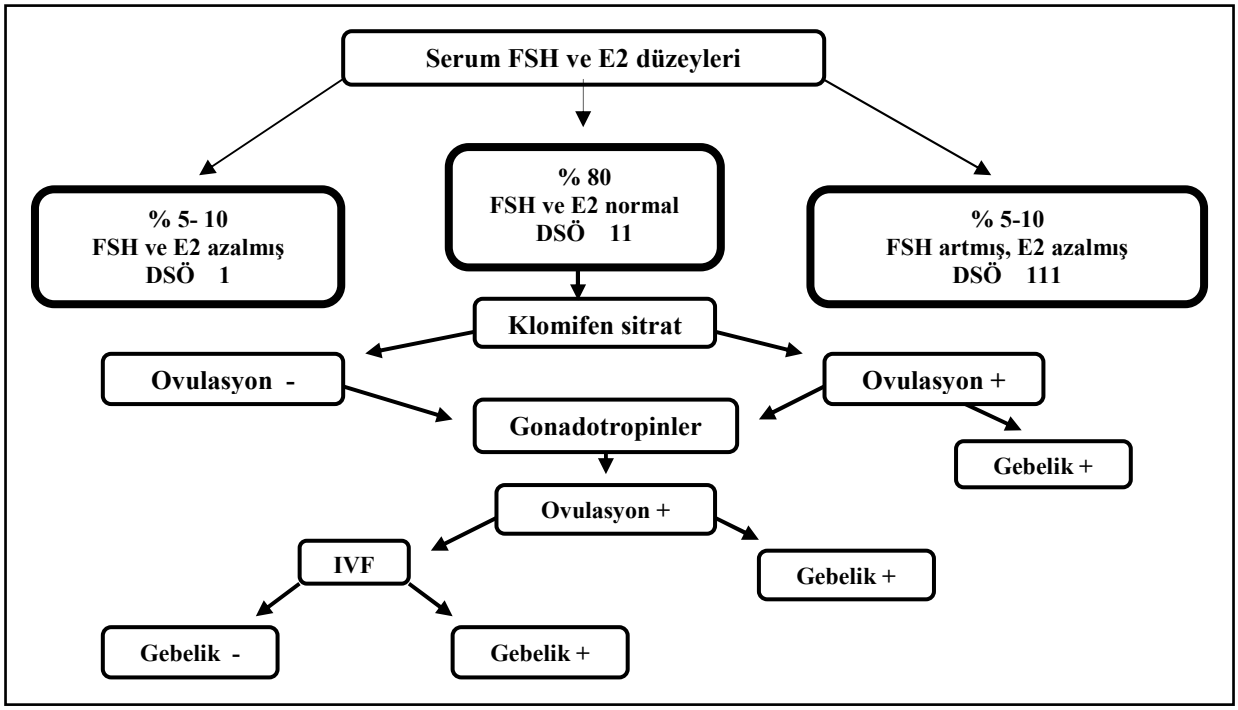
2. 4. 2. Ovulatuar Faktörler

Menstrüel siklusta, ovulasyonla sonuçlanan follikül gelişimi ve ovulasyon sonrasında gelişen luteal faz birlikte ovulatuar faktörü oluşturur. Kadına bağlı infertilitenin %30-40'ını ovulasyon bozuklukları oluşturmaktadır. Bu bozuklukların tanısı kolay olup, genellikle tedaviye iyi yanıt verirler (28).
Üreme çağındaki kadınlarda normal menstrüel siklus uzunluğu 25 ile 35 gün arasında değişmekle birlikte, genellikle 27-31 gündür. Aylık regüler siklusu olan, premenstrüel dönemde göğüslerde şişkinlik ve dismenore gibi belirtileri olan kadınlar genellikle ovulatuardır.
Kadında follikül gelişmemesi veya gelişiminde bozukluk olması sonucunda ovulasyon olmamasına anovulasyon denir. Normal ovulatuar siklusa sahip kadınlarda bazen anovulatuar sikluslar oluşabilir. Bu sebeple anovulasyon tespit edilen vakalarda testler tekrar edilmeli veya başka bir testle konfirme edilmelidir. İnfertil çiftlerin yaklaşık %15'inde anovulasyon tespit edilmiştir. Hiperprolaktinemisi olanlar dışında anovulatuar infertil kadınlar üç ana gruba ayrılırlar:

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Grup I: Hipogonadotropik hipogonadizm olan endojen östrojen aktivitesi olmayan primer veya sekonder amenore ile başvuran anovulatuar kadınlardır. FSH düşük, östrojen düşük, amenoreik hastalardır. Hipotalamo-pitüiter yetmezlik bulunur, tedavi için FSH ve LH aktivitesi içeren bir gonadotropine ihtiyaç duyarlar.
- DSÖ Grup II: Gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen östrojen aktivitesi bulunan anovulatuar kadınlar. Bu gruptaki hastaların çoğu polikistik over sendromu (PKOS) hastasıdır. Hipotalamo-pitüiter disfonksiyon bulunur. Endojen östrojen üretimi vardır, FSH düzeyi normal-düşük sınırlardadır, amenore yada oligomenore izlenir, menstrüel bozuklukları vardır, siklusları anovulatuardır, luteal faz yetmezliği izlenir, prolaktin düzeyleri normaldir.
- DSÖ Grup III: Ovaryen yetmezlik söz konusudur. FSH yüksek, E2 düşük, progesteron çekilme testi negatiftir. Bu gruptaki hastalar hipergonadotropik hipogonadal özellik taşırlar. Her çeşit ovaryen yetmezlik, disgenezi ve rezistans bu gruba girer.

Grup I'deki hastalara pulsatil GnSH tedavisi veya HMG tedavisi oldukça etkili olmaktadır, ancak bu grup hastalar oldukça az sayıdadır. Grup II anovulatuar infertilite hastalarının çoğunluğunu oluşturur. Bu hastalara klomifen sitrat ile tedaviye başlanır ve cevap alınamazsa gonadotropinlere geçilir (Şekil 1).

Şekil 1. Anovulasyonda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflaması.



2. 4. 2. 1. Ovulasyonun Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

Çiftlerdeki tüm infertilite nedenlerinin yaklaşık %15'ini ovulasyon bozuklukları oluşturur. Bu durum, anovulasyon veya ciddi oligoovulasyon şeklinde olabilir. Eğer menstrüasyon her 3-4 ayda bir oluyorsa, bunların ovulatuar veya anovulatuar olması pratikte çok önemli değildir. Anovulatuar veya oligoovulatuar kadınlara, ovulasyonu başlatmak veya sıklaştırmak için klomifen sitrat tedavisi başlamak gerekir. Eğer anovulasyon infertilitede tek faktör ise, birçok çift ovulasyon indüksiyonunun ilk üç ayında gebe kalacaklardır. Ovulasyon olup olmadığının saptanmasında pratikte çeşitli yöntemler kullanılabilir.

2. 4. 2. 1. 1. Menstrüasyon Öyküsü

Öyküde düzenli menstrüel siklusların olması büyük ölçüde ovulatuar siklusların olduğunu gösterir. 21 günden kısa ve 35 günden uzun süren menstrüel sikluslar genellikle ovulasyon bozukluğu ile birliktedir. Düzenli adet gören bir hastada premenstrüel dönemde karnın alt tarafında duyulan ağrı, meme değişiklikleri, servikal mukusun artışı ovulasyon olduğunu düşündürebilir (36).

2. 4. 2. 1. 2. Bazal Vücut Isısı

Ovulasyondan sonra oluşan korpus luteum tarafından salgılanan progesteronun hipotalamusta termoregülatör merkeze termojenik etkisine dayanan, uygulaması ucuz ve kolay temel infertilite tetkikleri arasında yer alır (37). Vücut ısısı, hasta yataktan kalkmadan, herhangi bir şey yiyip içmeden önce alınmalıdır. Bazal vücut sıcaklığı takibi ile;

- Siklusta ovulasyon olup olmadığı,
- Ovulasyonun hangi gün olduğu,
- Luteal faz uzunluğu hakkında bilgi edinilebilir.

Ovulasyondan sonra vücut sıcaklığında 0.1- 0.3 °C artış olur. Böylece bir siklus boyunca ilk yarıya oranla ovulasyondan sonraki luteal fazda bazal vücut sıcaklığı yüksek seyreder, buna bifazik bazal vücut sıcaklığı denir ve ovulasyonlu bir siklusu ifade eder.

2. 4. 2. 1. 3. Endometrial Biyopsi

Geç luteal dönemde, genellikle beklenen menstürasyondan 2-3 gün önce alınır. Novak küret veya pipel ile alınabilir. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir.Luteal fazı değerlendirmek için histolojik olarak tanımlanan gün, kronolojik gün ile karşılaştırılır. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme, luteal faz yetmezliğini düşündürür(38).Sekretuar endometrium görülmesi ovulasyonun olduğunu gösterir(39,40) Diğer yöntemlere göre daha invazif olduğu için endometrial biopsinin luteal faz yetmezliği tanısı için kullanımı daha uygundur.

2. 4. 2. 1. 4. Midluteal Serum Progesteron Ölçümü

Progesteron ölçümü, sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde (28 günlük bir siklusta 21-23. günler) yapılmalıdır. Luteal faz sırasında ölçülen serum progesteron değerinin 10 ng/ml üstünde olması ovulasyon ve yeterli luteal faz olduğunu gösterir.(17,18) Ovulatuar faktör araştırmasında tek bir progesteron ölçümünün yeterli olmayabileceğini ve serum progesteron düzeyinin tam olarak endometrium cevabını göstermeyeceğini unutmamak gerekir (39,41).Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. Günler arasında 3 kez progestron ölçümü yapılır. 3 ölçümün toplamı >30ng/ml ya da tek ölçümde >10ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur(42).

2. 4. 2. 1. 5. Serum Luteinizan Hormon Ölçümü

Luteinizan hormon yükselmesinin ortaya konması ovulasyonun saptanmasında kullanılan iyi bir yöntemdir. Ovulasyon, LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat , LH pikinden 10- 12 saat sonra gerçekleşir (43,44,45). ELISA yöntemiyle çalışan idrar LH kitleriyle de tespit yapılabilmektedir. LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve birkaç saat sonra idrarda saptanabilir.(46,47) Yapılan bir çalışmada idrar LH kit sonuçları ile transvajinal ultrasonografide ovulasyonun görülmesi arasında %100 paralellik saptanmıştır(48)

2. 4. 2. 1. 6. Ultrasonografik Monitorizasyon

Sonografi ile dominant follikülün gelişimi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir Korpus luteum ultrasonografik olarak düzensiz şekilli, kalın duvarlı, internal ekoları olan stellat görünümündedir (49).

Öncelikle mensin 3. Gününde bazal transvajinal ultrasonografi ile overler değerlendirilmelidir. Spontan sikluslarda, siklusun 5-7. Günlerinde dominant follikül seçilir. Ovulasyona kadar 1-4 mm/gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle follikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir(50,51). Ovulasyonda sonografik olarak: Follikül kollabe olur, kenarları belirsizleşir,Cul-de-sac da serbest sıvı gözlenir, follikülün internal ekojenitesinde artma izlenir(52).

2. 4. 2. 1. 7. Servikal Mukus Değişiklikleri

Servikal mukusun fiziksel ve kimyasal özellikleri östrojen ve progesteron hormonlarının siklik değişikliklerine göre farklılık gösterir (53). Ovulasyona yakın dönemde servikal mukusta aşağıdaki değişiklikler izlenir;

- Miktarı önemli ölçüde artar.
- Sulu ve şeffaftır, uzama özelliği (spinnbarkeit testi) artar.
- Lökosit sayısı azalır.
- Kurutulduğunda eğrelti otu manzarası (fern paterni) oluşur.

Ovulasyondan sonra progesteron etkisi altındaki servikal mukusta bu özellikler kaybolur.

-Servikal faktörün infertilite üzerinde etkisini değerlendiren klasik yöntem postkoital testtir. Test, 3-4 günlük cinsel perhiz sonrası yapılan koitustan sonra, servikal kanaldan eksternal os ve posterior forniksden alınan, servikal mukus ve spermlerin incelenmesidir.Postkoital 24 saat içerisinde yeterli inceleme yapılabilir. Mikroskopta hareketli spermlerin görülmesi, testin pozitif olduğunu gösterir.Spermle mukus arasında herhangi bir uyumsuzluk olmadığını gösterir.Canlı spermin izlenememesi ise testin negatif olduğunu gösterir.Spermin ya mukusa penetrasyonu yoktur ya da mukus içinde ölmektedir. Postkoital test, ucuz ve basit yapılabilen bir test olmakla birlikte,yapılışında ve değerlendirilmesinde, kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur.Eldeki çalışmalar prognostik değerinin düşük olduğu yönündedir(54). Postkoital testin etkinliğini değerlendiren prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2

yıllık izlem ve tedavi sonrası postkoital test yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı fark bulunamamıştır(55).

2. 4. 2. 1. 8. Luteal Faz Defekti (LFD)

Luteal faz defekti, ovulasyon sonrası gelişen korpus luteum fonksiyonlarının yetersizliğini ifade eder. LFD, korpus luteumun progesteron yapımının eksikliği sonucu veya normal progesteron yapımına rağmen endometrium cevabı yetersizliği sonucu oluşur. LFD iki şekilde görülür.

1. Luteal faz süresi normal (11 günden uzun), fakat progesteron yapımı yetersizdir (6-8 ng/ml'nin altında).
2. Progesteron yapımı normal, fakat luteal faz süresi 11 günden kısadır.

Luteal faz defekti %3-4 oranında infertilite nedeni olabildiği gibi, %35 oranında da habitüal abortuslara yol açan önemli bir faktördür. LFD'ne yol açan etkenler; nöroendokrin (LH puls frekansının artışı, folliküler fazda FSH eksikliği, yetersiz LH yükselmesi), ovaryen (primordial follikül sayısının azalması, luteolizisin hızlı olması), uterin (endometriumda progesteron reseptör azlığı, endometritis), ilaçlar (klomifen sitrat), kronik sistemik hastalıklar olarak sayılabilir. LFD tanısında bazal vücut sıcaklığı, endometrium biyopsisi ve serum progesteron ölçümü kullanılır.

Luteal faz defekti, endometriumun histolojik gelişiminin siklus günüyle karşılaştırıldığında iki günden daha fazla geri olması olarak tanımlanır. Normal kadınların sikluslarının %30'unda bulunabilir. Eğer luteal faz defekti iki siklusta bulunursa infertiliteye neden olduğuna inanılır. İnfertil kadınların yaklaşık %3-4'ü luteal faz defekti olarak tanı alır ve tekrarlayan abortusları olan kadınlarda insidans daha yüksek olabilir.

Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat ve LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bazal değere göre iki ya da üç katlık bir yükselme görülmesi LH surge için yeterlidir. Menopoz ya da polikistik over gibi durumlarda yalancı pozitiflik ortaya çıkabilir.

Luteal faz defekti, genellikle doğrudan korpus luteumun yetersiz hormon üretimine bağlı olarak ortaya çıkmakta ise de, bu disfonksiyonun altında yatan nedenler multipl olabilir.

Siklusun folliküler fazında azalmış FSH düzeyleri, anormal LH salgılanması paternleri, ovulatuar pik sırasında yetersiz FSH ve LH düzeyleri veya endometriumun progesteron cevabının azalmış olması bu durumun nedenleri olabilir. Yüksek prolaktin düzeyleri de luteal faz defektine yol açabilir. Luteal faz defekti tanısını koymak için, serum progesteron düzeyleri ölçülmekte ise de gerçek tanı yöntemi endometrial biyopsidir. Endometrium siklus gününden iki günden daha fazla geri olmalıdır ve bu durum iki siklusta tespit edilmelidir.

Luteal faz defekti tedavisinde birinci ilaç klomifen sitrat'dır. Başlangıç dozu siklusun 3, 4 veya 5. günü başlayıp 5 gün süreyle günde 50 mg'dır. Luteal faz defektinde progesteron eksikliğinden şüphe edildiği için eksojen progesteron da kullanılmıştır. Ovulasyondan yaklaşık 3 gün sonra başlayarak günde iki kez, 25 mg progesteron içeren vajinal süpozituarlar kullanılır. Tedaviye menstrüasyon olana kadar veya gebelik tanısı konulana kadar devam edilir. KS ve progesteron tedavisi ile elde edilen gebelik oranları arasında fark yoktur (56,57).

2. 4. 3. Tubal Faktörler

Tuba uterinalar sadece ovum, sperm ve fekonde ovuma geçit veren basit bir yol değildir. Tuba epitelinin siliaları, epitel hücrelerinin sekresyonları ve enzimatik aktiviteleri, musküler tabakasının aktivitesi ve tubal iç ortam, ovumun yakalanmasında, sperm transportunda, fertilizasyonda ve zigotun taşınmasında aktif rol oynar (58). Geçirilmiş pelvik enfeksiyon, septik abortus, rahim içi araç kullanımı, perfore apandisit, pelvik operasyonlar, ektopik gebelik gibi hastalıklar tuba uterinalara hasar verebilir. Bu nedenle infertil hastalarda anamnezde bu konular dikkatli incelenmeli ve uygun yöntemlerle tubal faktör araştırılmalıdır. Tuba tetkiklerinde amaç sadece tuba lümeninin açık olup olmadığının tespiti olmamalıdır.Tubanın tüm tabakaları ve segmentleri ile birlikte normal ve sağlıklı olup olmadığıaraştırılmalıdır.

Tubfaktörü ortaya koyan testler:

- Histerosalpingografi (HSG),
- Laparoskopi (L/S),
- Tuboskopi ve Chlamidya testi olarak sıralanabilir(59).

Tubanın araştırılmasında HSG ve Laparoskopi iki altın standart tanı metodudur.Bu metodlar birbirinin alternatifi değil, tam tersine birbirini tamamlayan iki ayrı metoddur. HSG ile tubanın lümeni, laparoskopi ile de tuba adelesi, serozası, fimbrialar ve tuba over ilişkisi araştırılır(60).

2. 4. 3. 1. Histerosalpingografi (HSG)

Histerosalpingografi tubal ve uterin faktörün değerlendirilmesinde ilk adımdır. HSG, tuba uterinaların uzunluğunu, kıvrımlarını, açık olup olmadıklarını gösterir. Bundan başka uterus gelişim anomalilerini (uterus bikornus, arkuatus gibi), endometrial polipler ve intrauterin sineşi gibi uterin patolojileri hakkında bilgi verir. Grafide her iki tubanın da açık olduğu durumlarda gebelik oranı %58, tek tubanın açık olup diğer tarafın dolmadığı durumlarda ise %50 civarındadır (58,61,62).

Tubal ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin %30-40'ından sorumludur. Pelvik enflamatuar hastalık, tubal infertilite ve ektopik gebeliklerin en büyük sebebidir. Bir kez geçirilen pelvik enflamatuar hastalık sonrasında tubal infertilite oluşması %12 iken, iki atak sonrasında bu oran %23, üç atak sonrasında ise %54 olmaktadır(63). HSG menstrüel kanamanın bitişini takiben 2-5 gün içinde yapılır. Radyoopak maddenin transservikal, transuterin ve transtubal geçişinin izlenmesini sağlar. Fallop tüplerinin dolması ve tuba uçlarından radyoopak maddenin batın boşluğuna boşalmaya başlaması sırasında film çekilir. HSG için verilen radyoopak maddeler yağda eriyen ya da suda eriyen tipte olabilir. Suda eriyen maddeler uterus ve tubadan hızla geçtiği için daha fazla maddeye ihtiyaç duyulur. Yağda eriyen maddelerin görüntü kalitesi daha iyidir, batın boşluğuna dökülmede daha az ağrıya neden olurlar. HSG fertiliteyi artırıcı etki yapabilir. Bu etkiler şunlardır:

1 - Mukus ya da kanın tubal lümenden atılması.
2 - Uterotubal kingleşmenin açılması ve peritubal adezyonların giderilmesi.
3 - Fimbrial fimozisli hastaların tüplerinde dilatasyon.
4 - Kontrast maddenin iyot içeriğine bağlı olarak tuba epiteline olumlu etki.
5 - Bolus şeklinde verilen sıvı maddenin tubal kontraktiliteyi uyarması.

2. 4. 3. 2. Histeroskopi

Histeroskop, submüköz miyomlar ile endometrial poliplerin ayırıcı tanısında, intrauterin adezyonların ve konjenital anomalilerin kesin tanı ve tedavisinde çok yararlıdır. Histeroskop, histerogramda görülen anormalliklerin teyit edilmesi için kullanılmalıdır (64).

2. 4. 3. 3. Laparoskopi (L/S)

Laparoskopiyle tubal patolojiyi detaylı görmek mümkündür. Özellikle tubalardan mayi geçişi sırasında, tubalarda oluşan lokal genişlemeler (sakkülasyon), tubanın uzunluğu boyunca yaptığı keskin kıvrımlar (king) ve fimbriyaların anatomik yapısının bütünlüğü konusunda elde edilen bilgiler çok önem taşımaktadır. L/S değerlendirme sırasında uterusun şekil ve boyutları, overlerin yüzeyleri, tüm uzunluğu boyunca tuba uterinalar ve fimbriyalar değerlendirilmelidir. L/S endometriyozisin tek tanı yöntemidir. Pelvik adezyonların ve genital sisteme ait anomalilerin tanısında da en değerli tanı yöntemidir (65).

2. 4. 3. 4. Falloskopi

Histeroskopi ile yönlendirilen falloskopi sayesinde tubal lümenin tamamı incelenebilir (64).

2. 4. 3. 5. Tuboskopi

Tuba lümeninin endoskopik olarak incelenmesidir. Laparotomi ile tubaya yerleştirilen 5 mm'lik bir histeroskopla tuba lümeni incelenir. Tuboskopi ile obstrüktif olmayan tubal lezyonların tanısı L/S ve HSG'den daha kolay konulur (58,66).

2. 4. 4. Periton Faktörü

Tuba uterinalar, overler, omentum ve diğer periton yüzeyinde görülen adezyonlar periton faktörü olarak isimlendirilir. Pelvik adezyonlar, tubal motiliteyi, tubal açıklığı veya ovaryumdan ovum atılmasını etkileyerek infertilite nedeni olabilir. Adezyon nedeni olsun veya olmasın endometriyozis gibi önemli bir infertilite nedeni de bu gruba girer.

2. 4. 4. 1. Endometriyozis

Endometrial dokunun, gland ve stroma olarak, uterus kavitesinin dışında yerleşmesine endometriozis denir. Endometriozis ile ilişkili infertilite de esas olarak dört faktörün rolü vardır. Bunlar bozulmuş folikülogenez, azalmış fertilizasyon, imminolojik faktörler ve implantasyon defektleridir(67,68). Endometriozis tubada ya tuba lümenini tam olarak tıkayarak, ya da tuba mukozasında tahribat, adele fibröz doku artması nedeniyle tuba lümenini daraltarak tubal infertiliteye neden olabilir.Endometriozis riski birinci dereceden akrabalar,

endometriozis ile etkilenmişse 7 kat fazladır(69).Doğal sikluslarda endometriozisin azalmış fertilizasyon oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(70).Ayrıca endometriozis spontan abortlarlada ilişkilidir. Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin, normal spontan abortus oranı olan % 15-25 ile karşılaştırıldığında, % 40 a ulaşan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür(71,72,73).

2. 4. 5. Servikal Faktörler

Serviks, fertilitede önemli olup fonksiyonlarını şöyle sıralayabiliriz;
-Servikste bulunan 100 kadar kripta tarafından yapılan servikal mukus, spermleri vajinanın asit ortamından koruyucu etki gösterir (74).
- Morfolojisi bozuk spermler için bir bariyerdir.
- Servikal kriptalar içinde spermlerin en az 48 saat kadar canlılıklarını koruduğu kabul edilmektedir.
- Spermlerin kapasitasyon ortamıdır.
- Mikroorganizmalar için bir filtredir.

2. 4. 5. 1. Postkoital Test (Sims-Huhner Testi)

-Servikal faktörün infertilite üzerinde etkisini değerlendiren klasik yöntem postkoital testtir. Test, 3-4 günlük cinsel perhiz sonrası yapılan koitustan sonra, servikal kanaldan eksternal os ve posterior forniksden alınan, servikal mukus ve spermlerin incelenmesidir.Postkoital 24 saat içerisinde yeterli inceleme yapılabilir. Mikroskopta hareketli spermlerin görülmesi, testin pozitif olduğunu gösterir.Spermle mukus arasında herhangi bir uyumsuzluk olmadığını gösterir.Canlı spermin izlenememesi ise testin negatif olduğunu gösterir.Spermin ya mukusa penetrasyonu yoktur ya da mukus içinde ölmektedir. Postkoital test, ucuz ve basit yapılabilen bir test olmakla birlikte,yapılışında ve değerlendirilmesinde, kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur.Eldeki çalışmalar prognostik değerinin düşük olduğu yönündedir(54). Postkoital testin etkinliğini değerlendiren prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası postkoital test yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı fark bulunamamıştır(55). Postkoital testin prediktif değeri kötü olduğundan rutin infertilite takibinde kullanılmamaktadır (75).

2. 4. 6. Uterus Faktörü

Uterin faktörler: Anomaliler(Konjenital ve Akkiz),endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defektini kapsar. En sık görülen ve infertiliteye sebep olan konjenital uterin malformasyon, uterin septumdur.Uterin septumu olan ve rekürren spontan abortusu olan kadınlarda cerrahi tedavi yapılmalıdır.Histereskopik septum rezeksiyonunun, spontan abortus oranlarını azalttığı tespit edilmiştir(76).Akkiz anomaliler, myomlar,polipler ve intrauterin sineşilerdir.Uterus yapı anomalileri, gebeliği engelleyen bir faktör olmayıp, gebeliğin gelişimini ve normal doğumu etkileyen bir faktördür. İnfertiliteyi açıklayan bir faktör bulunmayanlarda yapılan bir çalışmada %75 oranında minör ve majör uterus yapı anomalisi görülmüştür.

Uterusla ilgili defektlerde, genellikle uterusun kas yapısının, innervasyonunun ve vaskülarizasyonunun da bozulduğu ve bunun sonucunda da desidual reaksiyon ve nidasyonun olumsuz yönde etkilenebileceği ileri sürülmektedir.

Uterus faktörünü ortaya koyan testler (58,61,62,64,65,66,74,75,77);

- HSG,
- USG,
- Sonohisterosalpingografi,
- L/S,
- H/S olarak sıralanabilir.

2. 4. 7. Endokrin Faktörler

Hiperandrojenizm (hirşutizm, akne, yağlı cilt gibi), tiroid hormon bozuklukları ve hiperprolaktinemi gibi hormonal bozukluklar infertilite nedeni olabilir. Hiperprolaktinemi hem erkek, hem de kadında beyin, hipofiz, overler ve testisi etkileyerek ve üreme fonksiyonunu bozarak infertilite nedeni olabilir. Prolaktin fazlalığının en önemli etkisi GnSH sekresyonunun pulsatilitesini bozmasıdır.

2. 4. 8. İmmünolojik Faktörler

Kadında reprodüktif sistemin doku ve sekresyonlarında antikor, antikor yapan hücreler, makrofajlar ve T lenfositlerin varlığı lokal immünitenin sistemik immüniteden daha kuvvetli olduğunu göstermektedir. Kadın genital sisteminde immün aktivitenin en yoğun olduğu bölge servikstir. İmmünolojik faktörü ortaya koyabilmek için seminal sıvıda, servikal mukusta veya serumda antisperm antikorlarının ölçümü yapılır.

İmmünolojik faktör düşündüren bulgular;

- Bozuk spermiyogram,
- Geçirilmiş testis travma ve operasyonlar,
- Negatif postkoital test,
- Sperm penetrasyon testlerinde bozukluk,
- Nedeni açıklanmamış infertilite,
- Habitüel abortus olarak sıralanabilir.

2. 5. Nedeni Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. Merkezler ve çalışmalar arasında değişkenlik olmakla beraber başvuran çiftlerin ortalama % 15'i açıklanamayan infertilite tanısı almakta ve açıklanamayan infertilite insidansı merkezler arasında infertilite referanslarındaki farklılıklar ve çalışmalara dahil edilen grup farklılıkları nedeniyle %0 ile %37 arasında değişmektedir(5,6) .Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler değerlendirilirken bu gerçekler göz önüne alınmalıdır. Tedavi ve yaklaşımında en kritik nokta gerçek açıklanamayan infertilite vakalarının tanısının konması aşamasıdır. Açıklanamayan infertilite'de olası etyolojiler Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6: İzah edilemiyen infertilite olası etyolojileri(78)

1)Antagonist servikal sekresyonlar

2) Erken embriyonel implantasyonda defektif endometrial reseptivite

3) Anormal tubal siliyal aktivite

4) Defektif ovum pick-up mekanizması

5) Luteinize unrüptüre follikül sendromu

6) Ek hormonal anormaliteleri, örnek. Luteal faz defekti

7) Bozulmuş oosit ve/veya sperm fertilizasyon kapasitesi

8) Minimal veya orta düzeyde endometriozis

9) İmmünolojik faktörler

10) Bozulmuş peritoneal makrofaj aktivitesi

11) Bozulmuş pertoneal sıvı antioksidan fonksiyonu.

Temel incelemeler arasında 1992 AFS (7) ve 1996 ESHRE (8) pratik yaklaşım önerilerine göre semen analizi ile yeterli sperm üretiminin, çeşitli teknikler ile (HSG, ve/veya histeroskopi ve LS) endometrial kavitenin durumu ile tubal patensin gösterilmesi ve 21. gün serum progesteron veya endometrial biyopsi ile ovulasyonun tesbitinin yeterli olduğu düşünülmektedir. Ancak rutin tetkikler arasında sayılması önerilmeyen PCT veya ASA varlığının tesbiti ve laparoskopi seçilmiş vakalarda çalışılabilmektedir (9). Aİ olgularında tedavi yaklaşımları; Beklemek, Oİ, Oİ+IUI, ya da intraservikal inseminasyon veya fallopian sperm perfüzyonu ile ileri teknikler olan IVF, GIFT veya ICSI tekniklerini içermektedir

Sonuç olarak günümüzde eldeki bilgiler ışığında Aİ tedavi yaklaşımında genç (<35 yaş) ve kısa infertilite süresi (<2 yıl) olan grup haricinde bekleme tedavisinin uygulanması önerilmemektedir. Ancak çiftlere her konuda bilgi ve destek vermek en önemli konudur. Maliyet/Etkinlik göz önüne alındığında canlı gebelik için kullanılan prosedürlerin ucuz ve kolaydan ileri tedavi tekniklerine doğru planlanması mantıklı gözükmektedir. Açıklanamayan

infertilite tedavisinde amaç, aylık fekundite hızını artırmaktır. Açıklanamayan infertilite tanısı almış ve 2 yıldan uzun süredir takip edilen hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, IVF siklusuna alınan 119 hastanın 45 inde gebelik elde edilmiştir(siklus başına gebelik oranı (% 17). Tedavi edilmeyen 131 hastadan 17 tanesinde gebelik tespit edilmiştir(siklus başına gebelik oranı%0.9)(79).Eldeki bulgularla açıklanamayan infertilite tanısı almış hastalara hemen ampirik tedavi başlanmalıdır.Açıklanamayan infertilite tedavisinde ilk seçenek, klomifen sitrat ile ovulasyon indiksiyonu ve intrauterin inseminasyondur.Genel anlamda infertilitede ilk basamak tedavi klomifen sitrattır.Klomifen sitrat diğer tedavi seçeneklerine göre ciddi yan etkisi az, maliyeti düşük, başarısı yüksek bir tedavi seçeneğidi(87).

Tablo 2. Açıklanamayan infertilitede siklus başına gebelik oranları(80)

Açıklanamayan infertilitede tedavi	Siklus başına gebelik oranları (%)
Tedavisiz	2,7
IUI	3,8
Klomifen	5,6
Klomifen + IUI	8,3
HMG	7,7
HMG + IUI	17,1
IVF	30

IUI: intrauterin inseminasyon, HMG: human menopozal gonadotropin, IVF: invitro fertilizasyon

2. 6. İnfertilitede Tedavi

İnfertilite tedavisi, daha çok tedavi verilmeden gebe kalabilmek için geçen süreyi azaltmaya yöneliktir. Bu tedaviler genellikle hastanın yaşı ilerlemeden ve yaşa bağlı fekunditede azalma görülmeden hastanın gebe kalması için yapılmaktadır. İnfertil bir çiftin tedavisine başlamadan önce en önemli kural infertilite nedeni veya nedenlerinin doğru bir şekilde ortaya konması, daha sonra da etkin tedavinin seçilip uygun bir süre uygulanmasıdır. İnfertilitede tedavi programı çifte anlatılmalı, tam bir başarı sağlanamayacağı, tedavi ile sadece şansın artacağı özellikle belirtilmelidir.

2. 6. 1. Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulatuar faktöre bağlı infertilite sorunu olan hastalar tedaviden en çok yarar gören grubu oluşturmaktadır. İnfertilite nedenleri arasında %30-40 oranında ortaya çıkan ovulatuar disfonksiyonun tedavisinde ovulasyon indüksiyonu uygulanmaktadır (81). Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar:

2. 6. 2. Klomifen Sitrat (KS)

Klomifen sitrat anovulasyon tedavisinde en yaygın olarak kullanılan güvenli ve nispeten ucuz bir ilaçtır (10). Klomifen Sitrat (KS)'ın tedavi alanı genellikle ovulatuar disfonksiyonlu kadınlar olsada , Aİ si olan, nispeten genç, ve infertilite süresi kısa olan hastalarda, daha agresif tedavi şekillerini henüz arzulamayan hastalarda kullanılabilir. Aİ'ye sahip çiftlerde klomifenin etkinliği, fark edilmemiş luteal faz defektinin düzeltilmesi veya bir ovum salınması gerekirken süperovülasyonun sağlanması olarak açıklanabilir (11,12).

Ovulasyon indüksiyonu kapsamında kontrollü ovaryen stimulasyon için genellikle klomifen sitrat (KS) kullanılır (13). Klomifen sitrat anovulatuar veya normal ovulasyonu gerçekleştiren

ama yetersiz foliküler ve lüteal gelişmesi olan hastalarda infertilite tedavisinde ilk seçenek olarak yerini almıştır (14). Ovulatuar infertilitede KS multifoliküler gelişimi stimüle ederek özelliklede olası bir ovulasyon disfonksiyonunu düzelterek gebeliği sağlamaktadır (15).

2. 6. 2. 1. Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Kimyasal olarak KS selektif östrojen reseptör modülatör aktivitesine sahiptir. Östrojen reseptörleri üzerinde mikst agonist ve antagonist etkilidir. Nonsteroidal trifenil etilen derivesidir. Farmakolojik olarak cis ve trans formları mevcuttur. Enklomifen ve zuklomifen olmak üzere iki izomerin karışımından oluşmaktadır. Zuklomifen daha fazla oranda antiöstrojenik etkiye sahiptir. Follikül oluşumunda daha aktiftir. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan preperatlarda %38 zuklomifen, %62 enklomifen bulunmaktadır. Asıl ovulasyonu uyarıcı izomer enklomifen'dir, oysa ilacın uzun etkili olmasını sağlayan izomer zuklomifen'dir. Günümüzde elde edilen KS bileşikleri enklomifen predominansına yönelmiştir. KS, hipotalamusun östrojen reseptörlerine bağlanarak negatif geri besleme etkisini azaltıp bu yolla hipotalamik puls jeneratörünün aktivitesini artırır. Uterus ve serviks üzerinde ise antiöstrojenik etki gösterir (82).

Enklomifen seviyeleri alımından sonra kanda hızla yükselir ve birkaç gün sonra tespit edilemeyecek konsantrasyona düşer. Zuklomifen daha yavaş atılır, daha az aktif olan bu izomer, alımından 1 ay sonra bile dolaşımda tespit edilebilir ve ardışık tedavilerde overde birikebilir. Zuklomifen, en izomerine göre maksimum düzeye daha geç ulaşırken eliminasyonu da daha geçtir. Eliminasyon süresi 1 aya kadar uzar.

2. 6. 2. 2. Klomifen Sitrat'ın Etki Mekanizması

Klomifen sitrat etkisini östrojen reseptörlerini bloke ederek gösterir, yapısal benzerliğinden dolayı tüm vücuttaki östrojen reseptörlerine bağlanır. KS'nin östrojen reseptörlerine bağlanması, normal bir siklusda saatler alırken, uzamış bir periyodda haftaları bulabilir. Böylece nukleusdaki östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışarak östrojen etkisini engeller**.** Bu engelleme hipotalamus – hipofiz sisteminde olunca östrojenin negatif geri besleme etkisi ortadan kalkacağından hipofizden FSH ve LH salınımı artar (10,82). Normal bir kadına KS verildiğinde gonadotropin salınım sıklığı artar, ama salınım amplitüdleri değişmez, oysa PKOS olan bir hastaya verildiğinde gonadotropin salınımının hem sıklığı hem de amplitüdünün arttığı gösterilmiştir (83).

Klomifen sitrat düzensiz ovulasyonu veya anovulasyonu olan ve bazal endojen östrojeni normal olan (DSÖ Grup II hasta) kadınların birinci basamak tedavisidir. Bu hastalara KS verildiği zaman hipotalamo-hipofizer seviyede östradiolün negatif geri besleme etkisi ortadan kalkmakta ve gonadotropin salınımını artırmaktadır (84,85). Gonadotropinlerin ve özellikle FSH'nın artması ile follikül gelişimi uyarılmakta ve ovulasyonun sağlanmasında ilk tetik çekilmektedir.

Ovulatuar kadınlarda, KS tedavisi GnSH puls sıklığını artırır. Polikistik over sendromlu anovulatuar kadınlarda GnSH puls frekansı anormal derecede yüksektir. KS tedavisi, bu hastalarda GnSH'nın puls amplitüdünü artırır, ancak frekansını artırmaz. KS tedavisi boyunca LH ve FSH seviyeleri yükselir, tedavi tamamlandıktan 5 gün sonra tipik olarak tekrar düşer.

2. 6. 2. 3. Endikasyonlar

Klomifen sitrat tedavisinden en çok yararlanan hastalar anovulatuar infertilitesi olan kadınlardır. Anovulatuar infertilitede KS tedavisi sadece dolaşan östrojen düzeyi gonadotropinler üzerinde negatif geri besleme oluşturacak düzeye geldiğinde etkilidir. KS'a cevabı oluşturacak yeterli östrojen düzeyini tespit etmek zordur. Buna rağmen progesteron uygulanmasından sonra oluşan çekilme kanaması, dolaşımdaki yeterli östrojenin klinik yansıması olarak kabul edilebilir. Ovulatuar infertilitede ise KS multifolliküler gelişimi stimüle ederek özellikle de olası bir ovulasyon disfonksiyonunu düzelterek gebeliği sağlamaktadır (10,82-85).

- **Anovulasyon:** Anovulasyon sebepleri birçok ve çeşitlidir. Tedavi altta yatan sebebe yönelik olmalıdır (tiroid hastalıkları, hipofizer tümörler, aşırı kilo kaybı, PKOS, hiperprolaktinemi). KS, sıklıkla hipogonadotropik hipogonadizmli kadınlarda etkisizdir.
- **Luteal Faz Yetersizliği:** Korpus luteum, follikülden oosit atılmasıyla oluşur. Korpus luteumun fonksiyonel kapasitesi preovulatuar follikül gelişiminin kalitesine bağlıdır. KS, luteal faz defekti için uygun bir tedavi seçeneğidir. Progesteron düzeyi tipik olarak KS tedavisi sonrası spontan siklustan daha yüksektir ki, bu da gelişen preovulatuar follikülün göstergesidir.
- **Açıklanamayan İnfertilite:** Dikkatli ve eksiksiz değerlendirme sonrası açıklanamayan infertil çiftlerde ampirik KS tedavisi başarılı olabilir.

Klomifen sitrat tedavisi pulsatil GnSH salgılayacak bir hipotalamusu ve buna gonadotropin salgılanması ile cevap verecek sağlam bir hipofiz bezi olan WHO grup II PKOS'lu hastalar için ilk seçenektir. KS ayrıca açıklanamayan infertilite gibi ovulatuar hastalarda ovulasyonun değerini arttırmak veya multifolliküler ovulasyon içinde kullanılır. Öte yandan Sheehan

sendromu ve Kallman sendromu gibi hipotalamo-hipofiz aksı defektif kadınlarda veya dolaşan östrojen seviyesi çok düşük olan (DSÖ Tip I ve III) hastalarda kullanılması uygun değildir. Ayrıca over kisti olan hastalarda da kullanılmamalıdır. %20-25 oranında anovulatuar PKOS'lu kadın KS'a cevap vermez ve klomifen rezistans kabul edilirler. KS'a cevap vermeyen hastalar aşırı obez, insülin rezistans ve hiperandrojenik özellikleri olan hastalardır.

2. 6. 2. 4. Klomifen Sitrat Hasta Seçimi

Klomifen sitratın en önemli kullanım alanı oligo ve anovulatuar kadınlarda ovulasyon indüksiyonudur. Klomifen sitrat tedavisi başlamadan önce aşağıdaki araştırmaların yapılması gerekmektedir:

1-*Hipotalomus-hipofiz-over aksının değerlendirilmesi:* Hipotalomohipofizer aksın yetmezliğine bağlı hipogonodotropik hipogonadizmi ve ovarian yetmezliğine bağlı hipergonadotropik hipogonadizmi dışlamak için serum gonodotropin seviyeleri ölçülmeli ve amenoreli hastalarda gonodotropinlere cevap verebilen over dokusunun varlığını gösterebilmek için medroxyprogesteron asetat 10 mg günlük 5gün verildikten sonra çekilme kanaması beklenmelidir.

2-*Endometrial hiperplazi ve endometrial karsinomunun araştırılması:*Uzun süren anovulasyonu olan kadınlarda endometrial hiperplazi ve karsinomu gelişebileceğinden özellikle açıklanamayan vajinal kanaması olanlarda endometrial biopsi yapılmalıdır.

3-*Spermiogram:*Oligo ve azospermi araştırılmalıdır.

4-*Adrenal ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi*

5-*Hiperprolaktineminin araştırılması*

6-*Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi:*İlacın eliminasyon yeri karaciğer olduğundan karaciğer fonksiyonları yeterli olmalıdır (87,88).

2. 6. 2. 5. Klomifen Sitrat Tedavi Rejimleri

İlaç uygulaması adet siklusunun 3-5. günleri arasında başlanabilir. Oligomenore veya amenoresi olan hastalarda herhangi bir gün başlanabilir ancak uygulayıcılar genellikle tedaviye bir progesteron çekilme kanaması yaptırdıktan sonra başlamayı tercih etmektedir. İlk siklusta tedaviye 50mg/gün başlanır, tedavi süresi 5 gün olarak belirlenmiştir. Ovulasyon olmaması halinde takip eden sikluslarda ilacın dozu 50mg/gün arttırılır. Teorik olarak günlük dozun 250 mg'a kadar arttırılabileceği kabul edilse de, pratikte 150 mg/gün ile ovulasyon elde edilemezse farklı bir ilaca geçmek tercih edilmektedir. Ovulasyon sağlandıktan sonra, aynı doz gebelik oluşana veya toplam tedavi süresi 6 siklusu bulana kadar tekrarlanır. Bir kez efektif doz tespit edildiğinde, ovulasyonda kayıp yoksa dozu arttırmaya gerek yoktur (83,84).

Klomifen dozu, ovulasyonu oluşturmak için vücut ağırlığıyla korelasyon gerektirir, ancak ne kadar doz gerekli tam olarak kestirmek için güvenli bir yol değildir. Klomifen yağ dokusunda depolanmaz, bu nedenle yanıt vermeyen obez kadınlarda sebep büyük olasılıkla hiperandrojenemi ve hiperinsülinemidir. Yüksek androjen ve insülin düzeyleri hipotalamo-hipofiz-over aksını ilaca rezistans hale getirir. KS, FSH gibi LH salınımına da sebep olur ve yüksek LH konsantrasyonu gebeliği engellemektedir. Gebelik oluşmaması artmış LH düzeyine bağlı olabileceği gibi, aynı zamanda KS'ın servikal mukus ve endometrium üzerine olan antiöstrojenik etkilerine de bağlıdır. Endometrial kalınlık 8 mm altında gebelik prognozu kötüdür. Endometrial kalınlık 8mm altında, endometrial proliliferasyon süprese ve servikal mukus baskılanmış iken intrauterin inseminasyon (IUI) uygulanırsa, doz ve süreyle ilişkisiz olarak gebelik oranı zayıftır (83-86).

2. 6. 2. 6. Klomifen Sitrat Tedavi Sonuçları

Klasik olarak KS ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda %60-90 ovulasyon görülmüştür. Ovulasyon cevabının %70'inden fazlası 50mg veya 100mg KS dozuna cevaben oluşmuştur. Üç başarılı ovulasyondan sonraki kümülatif gebelik oranı %70'dir. Tüm çalışmalarda ovulasyon sağlanmış tedavilerdeki siklus başına gebelik oranı %15'dir. Amenoreik kadınlar oligomenoreik kadınlardan daha fazla gebe kalırlar. Bunun sebebi muhtemelen bu hastalarda altta yatan başka infertilite sebebi olması ve aslında ovule olabilmeleridir. Genel olarak kabul gören KS ile 6 ovulatuar siklusa rağmen gebelik oluşmaz ise diğer infertilite sebeplerinin sorgulanması, başka bir neden bulunamaz ise tedavi stratejisinin değiştirilmesidir (84).

Klomifen tedavi sonuçları çeşitli ilave ajanlarla artırılabilir. İyi gelişmiş follikül varlığına rağmen nonovulatuar cevap mevcutsa, IUI yapılacaksa yada koitus zamanlaması için ovulasyon 5000-10000 IU hCG ile indüklenir ki, bu da gebelik oranının iyileşmesine çok az katkıda bulunur. Hiperandrojenemik PKOS'lu hastalarda DHEAS değeri yüksek ise adrenal androjenleri baskılamak amacıyla akşamları 0.5 mg deksametazon verilmesinin KS'a rezistan hastalarda faydalı olduğu bilinmektedir. Metformin, hiperinsülinemide insülin düzeyini düşürerek total ve serbest testosteron seviyelerini azaltır ve hiperandrojeneminin klinik bulgularında düzelme sağlar. 1500-2000 mgr/gün dozunda kullanıldığında hiperandrojenemiyi düzeltir, normal menstrüel düzeni ve ovulasyonu sağlar (85,86).

2. 6. 2. 7. Klomifen Sitratın Yan Etkileri

İstenmeyen etkiler doza bağlı değildir, en sık olarak 50mg dozunda görülür. Yüksek doz gereksinim olan hastalar ilaca daha az duyarlıdırlar. En sık sorun vazomotor reaksiyonlar (%10), abdominal distansiyon, ağrı, göğüslerde rahatsızlık hissi (%2), bulantı, kusma, visüel semptomlar (%1,5), başağrısı (%1,3), saçlarda dökülmedir (%0,3).

Sıklıkla görülen bir anti-östrojenik yan etki beş günlük tedavi süresince bazal vücut ısısının artmasıdır. Bu durum bazen yanlışlıkla erken ovulasyon olarak değerlendirilir. Hastalarda ayrıca görme keskinliğinde azalma , skotom gibi vizüel semptomlar görülebilir. Bu semptomların nedeni bilinmemektedir, fakat tüm vakalarda semptomlar ilacın kesilmesi ile kaybolur,nadiren semptomların düzelmesi 1-2 haftayı bulabilir. Overlerde ciddi genişleme daha uzun tedavi periodları ile ilişkili olup, 5 günlük tedavi ile nadirdir. Overlerin maksimal genişlemesi genellikle tedavinin kesimesinden birkaç gün sonra gonadotropinlerin artışına cevap olarak gerçekleşir. Eğer hasta semptomatikse; pelvik muayene,cinsel ilişki ve fiziksel egzersizden kaçınmalıdır,çünkü genişlemiş overler çok frajildir. Ovarian genişleme hızla düzelir ve nadiren sonraki siklusu geciktirir.

Çoğul gebelik oranı yaklaşık %8'dir. Bunların hemen hepsi ikiz gebeliktir (88). Multipl ovulasyon nedeni ile bazı hastalarda ektopik gebelik riski artmıştır. Fakat literatüre göre bu risk artışı minimaldir (87).

Diğer bir tartışmalı yan etkisi ise ovarian kanser gelişimidir. Bu konu ile ilgili iki teori öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi: ovulasyonun yüzey epitelinde yattığı travma ve epitelin iyileşme sürecinde malign transformasyona uğraması, diğeri ise östrojen, büyüme faktörlerinin, folliküler sıvının yada gonadotropinlerin uyarısı ile malign tranformasyonudur. Bunlar sadece borderline over kanserleri ile ilişkili bulunmuştur(88).

2. 6. 3. **Gonadotropinler**

Gonadotropin tedavisi ile siklus başında %90 ovulasyon, %15-20 gebelik elde edilir, 6 ayda kümülatif gebelik oranı ise %40-50 oranında olmaktadır. Geleneksel gonadotropin protokolü ile aylık gebelik oranları %23-28, düşük oranı %17-28 ve orta /şiddetli OHSS

(Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu) hızı ise %9 civarında seyretmektedir.

Gonadotropinler değişik kombinasyonlar halinde de kullanılırlar.Bir çalışmada klomifen sitrat, rekombinant FSH ve LH ile birlikte kullanımı, GnRH agonisti ve rekombinant FSH kullanılan gurupla karşılaştırılmış; klomifen sitrat, rec.FSH, LH kullanılanılan gurupta gebelik oranı daha yüksek, daha az gonadotropin ihtiyacına bağlı olarak OHSS daha düşük oranda bulunmuştur (89).

Gonadotropinler, hipotalamus ve hipofizi devre dışı bırakarak overler üzerine direkt etki ile ovulasyonu uyarırlar. Gonadotropin kullanmaya başlanmadan önce infertilite nedenleri etraflıca araştırılmalıdır. Ovaryen yeterliliğin gösterilmesine ek olarak tubal ve uterin patoloji ekarte edilmeli, anovulasyon saptanmalı ve semen analizi değerlendirilmelidir. Jinekolojik olmayan endokrin bozukluklar tedavi edilmelidir. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda standart bir tedavi planı yoktur. Tedavi kadından kadına, tedaviye verilen cevaba göre değişir. hMG'nin 7-14 gün kullanılması ile follikül stimülasyonu sağlanabilir. Gelişen folliküllerden üretilen östrojen miktarı ilaca yanıtı gösterir. Tedavi sırasında periyodik E2 ölçümleri ve vajinal ultrasonografi ile follikül sayı ve büyüklüğü izlenmelidir. Hasta tedavinin 7. günü görülerek doz ayarlanır. Gonadotropinlerle ovulasyon oranı %80 olup, gebelik oranının da %45'e çıktığı bildirilmiştir (90).

2. 7. Transvajinal ve Doppler Sonografi

2. 7. 1. Transvajinal USG

Transvajinal USG, over rezervinin değerlendirilmesinde, follikül monitörizasyonu, uterus ve endometriuma ait patolojilerin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar. USG ile overlerin değerlendirilmesinde antral follikül sayısına göre bir derecelendirme (grading) yapılmaktadır. Buna göre her overde toplam antral follikül sayısı 4 ve altında olanlar Greyd I, 4 ila 6 arasında olanlar Greyd II, 7 ve 10 arasında olanlar ise Greyd III, 10'un üzerinde olanlar ise Greyd IV olarak adlandırılmaktadır. Greyd I ve II overlerin ovulasyon indüksiyonundaki cevabı yetersizdir. Greyd III ve IV overler iyi cevap veren ve bazen aşırı yanıt gösteren overlerdir.

Vajinal USG, follikül boyutunun izlenmesinde ve hCG zamanının belirlenmesinde önemlidir. USG'de matür follikül (follikülün içten içe 18-19 mm'lik ölçüme ulaşmasıdır) tespitinde hCG uygulanır. Ayrıca overde mevcut olabilecek persistan kistik yapılar, korpus luteum veya endometriyoma benzeri yapılarda dikkatle değerlendirilir ve kayıt edilir. Follikülometrinin son aşamasında uterus ve endometriumda gözden geçirilerek endometrial gelişimin ve bu gelişimin follikül boyutları ile olan uyumu izlenir.

2. 7. 2. Doppler Ultrasonografi

Doppler velosimetri vasküler invazyonun invazif olmayan şekilde değerlendirilmesini sağlar. Doppler etkisi, akustik yada ultrason dalgasının frekansının değişmesidir. Bu da iletici ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar. Eğer akım transdüsere doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa, yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekanstaki bu değişme; doppler kayması, kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın kesiştiği açıyla

doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır. Renkli transvajinal doppler ultrasonografi, uterus, miyometrium, endometrium ve onları besleyen damarların lokalizasyonunun bilinmesinde elde mevcut tüm diğer muayene yöntemlerinden daha fazla önem taşımaktadır (91,92).

Uterusu besleyen kanın büyük bir bölümü a. uterina, az bir bölümü ise, a.ovarikadan gelir. A.uterina, miyometriumun dış üçte birlik kısmına uzanan a.arkuataya ayrılır. A.arkuata da miyometrium endometrium sınırını geçtikten sonra a.bazalis, a.spiralise dönüşen a.radialise ayrılır. A.bazalis, endometriumun stratum bazalisini besleyen kapiller yatağına açılır. A.spiralis ise, endometriumun içine uzanır ve endometriumun stratum fonksiyonalisini besleyen geniş bir kılcal damar yatağına açılır. Kan akım profillerinin değerlendirilmesi, semikantitatif olarak rezistan indeksi (Rİ) ve pulsatilite indeksi (Pİ) ile yapılmıştır. Bu değerler, uterin dolaşımdaki arteriolar ve kapiller damar yatağındaki vaskülarizasyon derecesini ve işlevsel durumunu yansıtmaktadır. Düşük indeks değerleri, düşük vasküler direnç ve damar yatağındaki yüksek vaskülarizasyon derecesini gösterirken, yüksek indeks değerleri, düşük bir vaskülarizasyon derecesi ve ona uygun yüksek damar direncini göstermektedir.

Periferik venöz kandaki hormonlar ve a.uterinanın kan akım parametreleri arasında kompleks bağlantılar mevcuttur. Proliferasyon fazında kadınların çoğunda a.uterinada daha düşük bir enddiastolik akım saptanmaktadır. Normal bir menstrüasyon siklusunda, proliferasyon ve sekresyon fazları arasında, enddiastolik kan akım hızlarında ani artışlar saptanabilmektedir. Battaglia ve ark'nında bildirdiği gibi en düşük damar direnci, implantasyonun en sık meydana geldiği luteal fazda oluşmaktadır. Normal bir menstrüasyon siklusunda spiral arterlerde, daha büyük çaplı a.uterinaya göre daha düşük kan akım hızı ve daha düşük damar direnci bulunur. Endometrial perfüzyon verileri yardımıyla hem implantasyon başarı oranlarında hem de

idiopatik infertilitede tek başına a.uterinanın perfüzyon değerlendirmesine kıyasla daha kesin tahminlerde bulunmak mümkündür.

Renkli transvajinal doppler sonografi, artan deneyimle birlikte bir muayene yöntemi olarak infertil kadınlara yaklaşımda yerini kanıtlamıştır. Menstrüel siklusta normal şartlarda uterin arterdeki rezistans indeksi, ovulasyondan önce ve sonra yüksek, mid-luteal fazda ise düşüktür. Ovulasyonsuz sikluslarda, a.uterinada Rİ'nın sürekli artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bazı infertil hastalarda enddiastolik kan akım saptanamamaktadır (91,92).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Mayıs 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne infertilite nedeni ile başvuran ve açıklanamayan infertilite tanısı almış olan hastalara önerildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 80 hasta çalışmaya alındı. Hastalar sözlü ve/veya yazılı olarak bilgilendirildi. Açıklanamayan infertilite tanısı almış, en az 2 spermiogram sonucu normal olarak değerlendirilen, 3. gün FSH değeri <10 ve östrojen (E2) değeri <75 pg/ml olan, HSG veya laparoskopi ile bilateral tubal açıklık tespit edilmiş, 18-35 yaş arasında, infertilite süreleri 2 ile 5 yıl arasında olan olgular seçildi. Majör tıbbi hastalığı bulunan, ovaryan veya adneksial cerrahi geçirmiş, infertiliteye sebep olacak erkek faktörü mevcut olan, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk veya hiperprolaktinemi gibi endokrin hastalığı bulunan, son 6 ay içinde hormonal ilaç kullanan, vücut kitle indeksi >30 olan, organik pelvik hastalığı bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların infertilite süreleri, BMİ ' leri, ve daha önce infertilite amaçlı gördüğü tedaviler sorgulandı.

Ovulasyon indüksiyonu her adetin 3. günü bakılan USG'de patoloji tespit edilmeyen olgulara, klomifen sitrat 50 mg oral tabletlerden (Klomen tablet), adetin 3.-7. günleri arasında toplam 5 gün süreyle, günlük 100 mg dozunda uygulandı. Tüm hastalara spontan kanamayı takiben adetin 3. günü, ve 12. günü USG bakıldı. Follikül 12. günde 18 mm ye ulaşmamışsa 13 ve 14. günler USG tekrarlandı, Dominant follikül sayıları belirlendi. Endometrial kalınlık, ve her iki overdeki follikül gelişimi ölçümleri yapıldı. Ovulasyon tespiti mid luteal progestron düzeyi ve gerekirse seri USG ölçümleri ile tespit edildi. Çalışma grubuna TVUSG de olgun dominant follikül (18mm ve üzeri) görüldüğünde 20cc SF ile pediatrik foley kateter kullanılarak hidrotubasyon işlemi yapıldı.Kontrol grubuna ek işlem yapılmadı.Her iki gruba olgun follikül gününden itibaren bir hafta süreyle günaşırı koit önerildi. Hidrotubasyon işlemi aynı çalışmacı

tarafından çalışma grubundaki tüm hastalara olgun follikül gününde jinekolojik masada steril spekulum takılmasını takiben servixin 10 cc steril SF ile temizliğinden sonra 8 numara pediatrik foley kateterin kaviteye gilip, balonun 3cc SF ile şişirilmesini takiben 20cc basınçlı SF in kavite ve tüplere verilmesi suretiyle yapıldı.

Gebelik varlığı beta-hCG düzeyi (>20 mİU/ml) ile test edildi, klinik gebelik varlığı USG ile değerlendirildi.

Çalışma her hastaya 2 siklus tedavi olarak planlandı. Bu 80 hastadan 4 ü kontrol grubu 6 tanesi çalışma grubu olmak üzere 10 hasta 2. Siklus tedaviye katılmadı. Yine 4 ü çalışma grubu 2 si kontrol grubu olmak üzere 6 hastada 1. Sikusta gebelik elde edildiği için bu 6 hastaya 2.siklus tedavi verilmedi.Toplam 80 hastada düzenli USG ölçümleri ve midluteal progestron tespiti ile ovulasyon gelişen 144siklus çalışıldı, ve değerlendirmeye alındı.

İSTATİSTİK:

Verilerin analizinde SPSS 15 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Veriler, sayı, %, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Numerik verilerin analizinde bağımsız grublarda T-Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare, gereğinde Fisher's Exact test ve Z test kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p< 0,05$olarak alındı.

4. BULGULAR

Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 80 hasta 40 ar kişilik 2 grup şeklinde randomize edildi. Çalışma grubuna KS + Hidrotubasyon, kontrol grubuna yalnızca KS tedavisi uygulandı. Bunlardan 4 ü kontrol grubu 6 tanesi çalışma grubu olmak üzere 10 hasta 2. Siklus tedaviye katılmadı. Yine 4 ü çalışma grubu 2 si kontrol grubu olmak üzere 6 hastada 1. Sikusta gebelik elde edildiği için bu 6 hastaya 2.siklus tedavi verilmedi.Toplamda 80 hastada 144 ovulatuar siklus çalışıldı. Çalışma gubunda yaş ortalaması 24,125±0,61, kontrol grubunda 24,25±0,57, çalışma grubunda infertilite süresi 30,5±1,88, ay kontrol grubunda 30,55±1,95, ay idi.Gruplar arası yaş ve infertilite süresi açısından anlamlı bir fark yok idi. Gruplarda BMİ, ortalama gelişen olgun follikül sayıları, ve daha önce tedavi almaları açısından da fark yok idi.

Tablo 3. Tanımlayıcı değişkenlerin karşılaştırılması.

	Çalışma Grubu	**Kontrol Grubu**	P
Yaş	24,125±0,61	24,25±0,57	0,882
İnfertilite süresi	30,5±1,88	30,55±1,95	0,985
BMİ	24±0,17	23,99±1,3	0,972
Ortalama follikül sayıları	1,3±0,07	1,52±0,2	0,306

Çalışma grubundaki hastalardan 16 tanesi (% 40), kontrol grubundaki hastalardan 17 tanesi (%42,5) daha önce herhangi bir yardımla üreme tedavisi görmüşlerdi ve bu açıdan da grublar arası bir fark yok idi.(**Tablo 4**).

Tablo 4. Daha önce tedavi alma oranları.

	Çalışma Grubu	**Kontrol Grubu**
Önceden herhangi bir tedavi alanlar	16(%40)	17(%42,5)
Önceden herhangi bir tedavi almayanlar	24(%60)	23(%57,5)

Hastalar gebelik oranları açısından değerlendirildiğinde; Çalışma grubunda siklus bazında toplam 70 siklusta 11 gebelik (%15,7), 9 klinik gebelik (%12,86) ve Kontrol grubunda toplam 74 siklusta 4 gebelik, (%5,4), 2 klinik gebelik(%2,7) elde edildi. 2 siklus tedavi sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0,0219). Hasta sayısı bazında her iki gruptan toplam 15 gebelik 15/80 (%18,75), 11 klinik gebelik 11/80 (%13,75) elde edildi. Çalışma grubunda 40 hastadan 2 siklus tedavi sonrasında toplam 11 gebelik (%27,5), 9 klinik gebelik (%22,5), kontrol grubunda 40 hastadan 2 siklus sonunda toplam 4 gebelik (%10), 2 klinik gebelik (%5) elde edildi(p:0,0231). Gebelik elde etmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. (Tablo 5-6).

Tablo 5. Siklus bazında gebelik oranları.

	Çalışma grubu	**Kontrol grubu**	P
Çalışılan Siklus Sayısı	70	74	-
Toplam Gebelik Sayısı	11(%15,7)	4(%5,4)	0,0430
Klinik Gebelik Sayısı	9(%12,8)	2(%.2,7)	0,0219
Biokimyasal Gebelik Sayısı	2(%2,8)	2(%.2,7)	>0,05

Tablo 6. 2 Siklus tedavi sonrası hasta sayısı bazında gebelik oranları.

	Çalışma grubu	**Kontrol grubu**	P
Hasta Sayısı	40	40	-
Toplam Gebelik Sayısı	11(%27,5)	4(%10)	0,0450
Klinik Gebelik Sayısı	9(%22,5)	2(%.5)	0,0231
Biokimyasal Gebelik Sayısı	2(%5)	2(%.5)	>0,05

Çalışma ve kontrol grubunda matür follikül günündeki endometrial kalınlıklar sırasıyla, 8,14±0,2 mm ve 7,48±0,16 mm olarak bulundu(p=0,014).

Çalışma grubunda tubal yıkama (hidrotubasyon) işlemi sırasında 4 hastada (%10) işlem sırasında başlayan işlemden yaklaşık 20 dakika sonra geçen rahatsızlık verici ağrı dışında herhangi bir komplikasyon görülmedi. İşlem öncesi ve işlem sonrası hastaların vital bulguları stabil idi.

Her iki gruptan birer hastada ovulasyon indüksiyonu sırasında hafif, ayaktan takipte spontan gerileyen OHSS gelişti. Her iki grupta da çoğul gebelik ve ektopik gebelik gelişmedi.

Çalışma grubunda hem klinik hem toplam gebelik oranları açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Çalışma bitiminden sonra tezimizin yazım aşamasında kontrol grubundan elde edilen 2 klinik gebeden bir tanesi 37. Haftada kliniğimizde sezeryan doğum ile 2370 gr canlı kız bebek doğurdu.Bebek yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yenidoğanın geçici takipnesi tanısı ile 3 gün kaldıktan sonra şifaen taburcu edilmişdi. Kontrol grubundaki diğer gebe 38. Haftada başka bir merkezde sezeryan ile canlı doğum yaptı.

Çalışma grubundan elde edilen 9 klinik gebelikten bir tanesinde 6. Haftada anembriyonik gebelik tanısı ile gebeliği sonlandırıldı. Kalan 8 gebeden 4 tanesi normal vajinal doğum ile 4 gebe ise sezeryan doğum ile canlı doğum yaptılar.

Tüm bulgu ve sonuçlarımızı tablo 7 de özetleyecek olursak,

Tablo 7.Bulgu ve Sonuçlar.

	Çalışma Grubu	**Kontrol Grubu**	**P**
Yaş	24,125±0,61	24,25±10,57	0,882
İnfertilite süresi	30,5±1,88	30,55±1,95	0,985
BMİ	24±0,17	23,99±1,3	0,972
Ortalama follikül sayıları	1,3±0,07	1,52±0,2	0,306
Çalışılan siklus	**70**	**74**	**-**
Toplam Gebelik(Siklus bazında)	11(%15,7)	4(%5,4)	0,0430
Klinik Gebelik(Siklus bazında)	9(%12,8)	2(%.2,7)	0,0219
Biokimyasal Gebelik(Siklus bazında)	2(%2,8)	2(%.2,7)	>0,05
Hasta Sayısı	**40**	**40**	**-**
Toplam Gebelik(Hasta sayısı bazında)	11(%27,5)	4(%10)	0,0450
Klinik Gebelik(Hasta sayısı bazında)	9(%22,5)	2(%.5)	0,0231
Biokimyasal Gebelik(Hasta sayısı bazında)	2(%5)	2(%.5)	>0,05

5. TARTIŞMA

Nedene yönelik tüm tetkiklerin yapılmasından sonra infertilite nedeni açıklığa kavuşturulamayan ve en az 1 yıl süre ile çocuk sahibi olamayan çiftler açıklanamayan infertil çift grubuna girerler (29,98). Bu tanıma uyan çiftlerden infertilite süresi 3 yılı geçmemiş olanlarda bekle-gör yöntemiyle %60 gebelik oluşmaktadır (32). Açıklanamayan infertilite demek için ne kadar beklemek gerektiği sorusu literatürde tartışmalıdır.Genç , 35 yaş altı hastalarda bu sürenin 1 ile 3 yıl arasında değişir iken 35 yaş üzeri hastalarda 1 yılı geçmesinin bu tanı için süre açısında yeterli olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ortalama infertilite süresinin 2.5 yılı aşkın olması (30,5±1,88 ve 30,55±1,95) infertilite süresi açısından çalışmanın gücünü artırmaktadır. Zira metaanaliz sonuçlarına göre bu çiftlerde 3 yıl sonra beklenen gebelik oranı siklus başına % 1.3 e düşmektedir, dolayısıyla çalışmamızda 2 siklus sonucu elde ettiğimiz %15 lik başarı metanaliz de öngörülen gebelik oranından 6 kat daha fazladır(107).Açıklanamayan infertilite için çeşitli tedavi yöntemleri uygulanabilir. Bu yöntemlerden söz konusu çiftlerde ilk basamak tedavi seçeneği olarak önerilen KS indiksiyonunda siklus başına gebelik oranı %5,6 iken, KS+IUI'da bu oran %8,3 dür. Bunun yanında maliyeti ve komplikasyon oranları yüksek ve daha invazif tedavi yöntemlerinden HMG+IUI'da siklus başına başarı %17,1, IVF'de %30'dur (80). 2008' de yapılan ve açıklanamayan infertiller de KS+IUI+Pertubasyon'u ilk basamak tedavi seçeneği olarak öneren bir çalışmada siklus başına gebelik oranı %14,9 olarak bildirilmiştir (16).

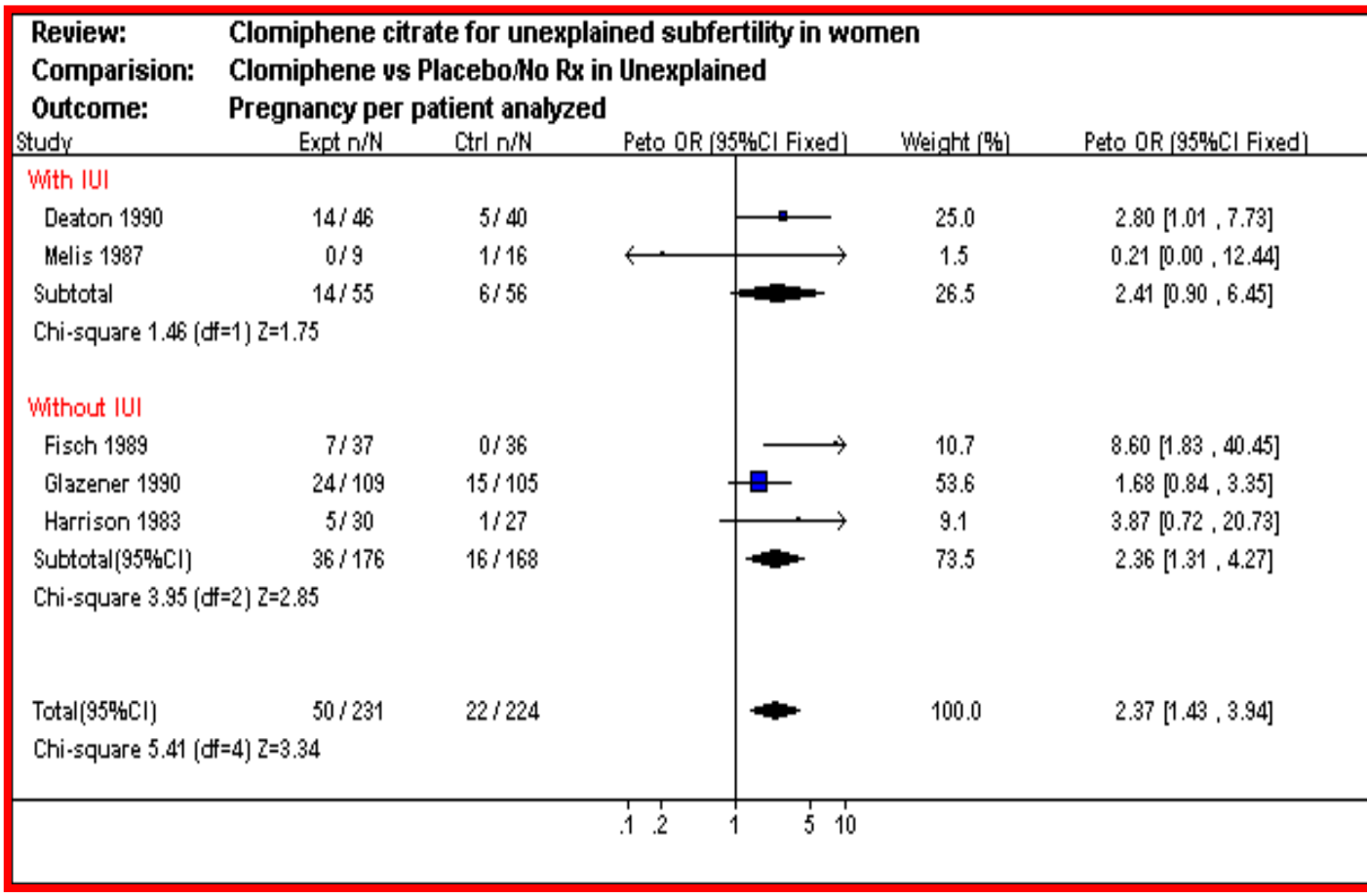
Siklus başına gebelik oranları (107).

Tedavisiz	**% 1.3**
IUI	**% 3.8**
CC	**% 5.6**
CC + IUI	**% 8.3**
HMG	**% 7.7**
HMG + IUI	**% 17.1**

IVF/ICSI % 20.7

Bu tedaviler arasında en sık kullanlan tedavi KS tedavisidir. Açıklanamayan infertilitede KS tedavisi çok tartışmalıdır. Bu konuda Cochrane Kütüphanesindeki metaanalize baktığımızda RR 2.36 olacak tarzda bir fayda gösterilmektedir.(Tablo:8) 3 çalışmanın sonucuna göre NNT: 40 olarak bulunmuştur yani bir ek gebelik için 40 hastaya KS vermek gerekmektedir(108). Bizde çalışmamızda KS nin bu olası etkisini hem çalışma hemde kontrol grubunda görmek için her iki gruba KS vererek bir anlamda bazal olarak ovulasyon açısından grupları benzer hale getirmiş olduk.

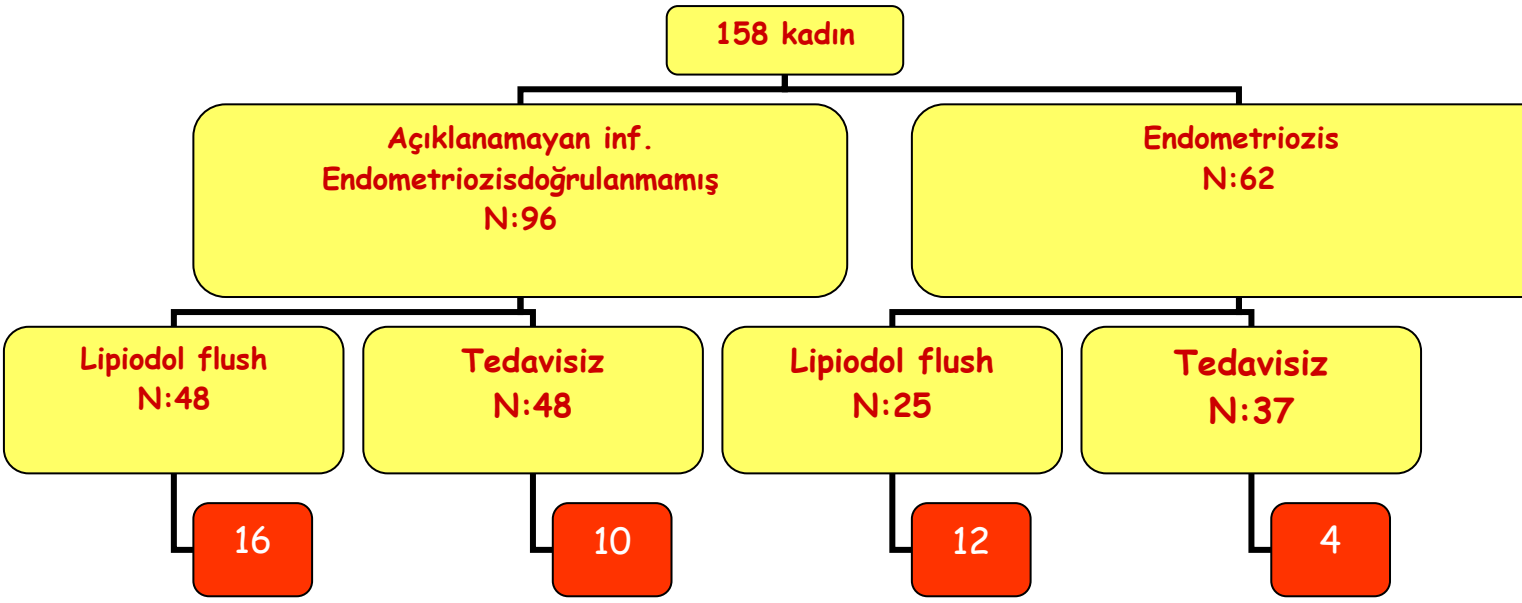
Tablo 8: Cochrane Kütüphanesindeki metaanaliz(108).



Günümüzde mevcut verilerden yola çıkarak yüksek maliyetli ve komplikasyon oranı yüksek gonadotropinlerle yapılan tedavilerden önce, uygulanabilecek ve düşük maliyetli KS ile yapılan tedavilerin başarı oranlarını geçen etkin bir ilk basamak tedavi yöntemi belirleme arayışıyla KS tedavisine eklenen hidrotubasyon yönteminin etkinlik ve uygulanabilirliğini belirlemek bizim çalışmamızın ana amacıdır.

İnfertil çiftlerin araştırılmasında kullanılan HSG işlemini takip eden aylarda artan gebelik oranları (93) ve son yıllarda açıklanamayan infertillerde tubal flushing (tubal yıkama) prensibi esas alınarak yapılan çalışmalarda artan gebelik oranlarına dair bildirimler, Hidrotubasyon'u cazip bir araştırma konusu haline getirmiştir (93).

Tablo 9:Flush Trial Çalışması



Flush Trialde Total lipiodol de % 48 , tedavisiz de % 10.8 oranında gebelik oranlarını görülmesi tubal lavajın gebelik oranlarını artırmada etkil olabileceğini düşündürmüştür(106). Hidrotubasyon'un etkisinin 2 yolla ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Birinci yol olan mekanik etki ile yüksek basınçlı sıvının mukus tıkaçlarını ortadan kaldırdığı, fimbrial uçlarda gevşek adezyonları çözdüğü, bu yolla tubal pasajı kolaylaştırdığı öne sürülmüştür(94). Teorik olarak

bu etki HSG de lipiodol ile yapılan etkiye benzer şekilde yağlı kontrast kullanılarak maximize edilebilir.Bu maximize etki teorik olarak yüksek miktarda ve yüksek basınçta SF verilerekte elde edilebilir. Çalışmamızda kısmen yüksek miktarda ve yüksek basınçta SF verilmiştir.(HSG de kullanılanın 3-4 katı).Bu mekanik basınç muhtemelen tüplerdeki debrisleri temizlemiştir. Tubanın histolojik incelemesinde tubal debris amorf bir materyal olarak görülmüştür(95). Artmış gebelik oranları bu debrisin mekanik kuvvetle temizlenmesine bağlı olabilir. Bu mekanik etkinin diğer bir kanıtı da infertilite sebebiyle uygulanan L/S girişimlerinde bazı hastalarda verilen metilen mavisinin tüplerden geçişinin ancak belirli bir miktar volüm ve basınçtan sonra tüplerden geçmesidir. Bu mekanik etkinin devamlılığını sağlamak maksadıyla hastalarımıza 2 şer siklus yıkama uyguladık ve elde ettiğimiz gebelik sonuçları bu teoriyi destekledi. İkincil etki olan immünolojik etkinin yıkama sıvısındaki lipiodol ve lignocain'in sperm fagositozunu önlemesiyle ortaya çıktığı öne sürülmüştür (96-97). Bunun yanı sıra lipiodolün düşükte olsa yağ embolisi gibi ciddi komplikasyon riski taşıdığı bildirilmiştir (98). Lipiodol HSG nin belirli bir zaman diliminde spontan gebelik oranlarını artırdığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur(93,99). Lipiodolü suda çözünen yıkama ile karşılaştıran yüksek kalitede bir çalışmada 2 kontrast arasında anlamlı fark saptanamamıştır(94,100).

- Öte yandan FSP(fallopian sperm perfüzyonu) ile yapılan yüksek volumlü inseminasyonların açıklanamayan infertilitede başarılı olduğu da gösterilmiştir.(105). Sperm yüksek hacimde(4 ml) olarak insemine edilir, böylece yalnız kavitede kalmaz tubalarada gider. Bir metaanalizde yalnızca açıklanamayan infertilitede etkin olduğu belirtilmiştir. Tüm bu bulgular tubaların lavajının gebelik oranları üzerine olumlu sonuçlar vereceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hidrotubasyon uygulanan ve uygulanmayan 2 grup ta randomize edilen hastalar arasında demografik olarak anlamlı farklılık yok idi. Hidrotubasyon uyguladığımız grup ta siklus başına klinik gebelik oranları 4,7 kat gibi yüksek bir orana ulaştı. Çalışmamızın sonucu siklus bazında % 12,8 , hasta sayısı bazında % 22,5 devam eden gebeliktir. Bizim çalışmamızda tubal lavaj ile ulaştığımız sonuçalrı Guzick 'in metanalizindeki siklus başına % 1.3 lük oranlar ile karşılaştırısak gebelik oranlarımızın 6 kat daha iyi olduğunu söyleyebiliriz. Bu oranlar siklus bazında 2004 ART kayıtlarındaki IUI başarı oranlarına benzerdir. Değişik merkezlerce yapılan IUI çalışmalarında farklı sonuçlar elde edlmiştir. Hollanda kaynaklı geniş IUI siklus sonuçları ,%9 gebelik, %7,3 deam eden gebeliktir(101). Çalışmamızda IUI uygulanmaksızın benzer oranlar yakalanmıştır.

Kontrol grubun da ortaya çıkan düşük klinik gebelik oranları, ortalama 2,5 yıllık uzun süreli infertil olan bu hastalar da attenuation bias/yanlılığına bağlı olabilr (102). Ayrıca infertilite süresinin her iki grup ta 2,5 yılın üzerinde olması ve daha önce kontrol grubun da %42,5, çalışma grubunda %40 oranında başarısız ART öyküsü bulunması kontrol grubunun arka planında düşük başarı oranını açıklayabilir. Aynı zamanda hidrotubasyon uygulanmayan grubun bu düşük gebelik oranları küçük örneklem boyutuna da bağlı olabilir.

Günlük 100mg KS tedavisi ortaya çıkan gebeliklerin hiç birisi multipl gebelik değildi ve her iki grupta da ektopik gebelik gelişimi olmadı.

Ayrıca gruplar arası matür follikül sayısı yönünden anlamlı fark olmaması gruplar arasındaki gebelik oranı farkının aşırı ovulasyon indiksiyonundan kaynaklanmadığını açıklar.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular ışığında, Hidrotubasyon yöntemi etkin gözükmekte, toplam gebelik ve klinik gebelik elde etme açısından ucuz, basit, non-invazif, kolay uygulanabilen ve etkin bir yöntem gibi durmaktadır. Çalışmamızdan derleyecek olursak siklus bazında 4,7 kat daha fazla klinik gebelik elde edilmiştir. Yine siklus bazında klinik gebelik oranlarındaki mutlak artış % 10,1, rölatif artış % 470 dir. Hasta sayısı bazında

değerlendirdiğimizde 4,5 kat daha fazla klinik gebelik elde edilmiş olup mutlak klinik gebelik oranlarındaki artış % 17,5, rölatif artış % 450 dir.

Çalışma grubumuz da yüksek çıkan gebelik oranları daha önce bahsi geçen hidrotubasyonun mekanik etkisinin yanında KS'ın endometrium 'un implantasyona hazırlanmasında önemli rol oynayan endokrin ve parakrin faktörler üzerindeki olumsuz etkisinin yıkama sıvısıyla ve/veya hidrotubasyon işleminde kullanılan kateterin henüz açıklanmaya muhtaç olduğunu düşündüğümüz , bir etkisi ile ortadan kaldırılıp, sonuçta endometrial reseptivitenin artmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamıza benzer 2008'de yapılan KS+IUI+Pertubasyon çalışmasında siklus başına gebelik oranları %14,9 ve 4,65 kat artış bildirilmiştir(16). Yine aynı çalışmada non pertubasyon grubunda gebelik oranı %3,2 de kalmıştır. Bizim çalışmamızda KS+Hidrotubasyon ile siklus başına %12,8 klinik gebelik oranı ve 4,7 kat artış tespit etmiş olmamız açıklanamayan infertil hastalarda uyguladığımız nispeten non-invazif, ve maliyeti düşük yöntemimizin bu hastalarda daha fizibl bir yöntem olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın non hidrotubasyon grubunda gebelik oranı % 2,7 idi. Fakat 2010 yılında A.Aboulghar tarafından yayınlanan prospektif randomize çalışma tam aksi sonuç vermiştir. Aboulghar'ın çalışmasında hidrotubasyon grubunun gebelikoranı % 12,6, non hidrotubasyonun gebelik oranı % 8,7 bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir.(103).

Özetleyecek olursak diğer iki çalışma ile çalışmamızı karşılaştırdığımızda;

Çalışmamızda Edelstam'ınkinden daha fazla bir volüm, Aboulghar'ın çalışmasından daha az volüm kullandık. Çalışmamızın yıkama basıncı muhtemelen Edelstam'inkinden yüksek, Aboulghar'ınkinden düşüktür. Edelstam 10-20cc, Aboulghar 50cc volüm kullanmıştır (103). Çalışmamızda her yıkamada standart 20cc volüm kullandık.

Diğer iki çalışmada her hastaya bir siklus yıkama yapılmış, biz ise çalışmamızda her hastaya ardışık 2 siklusta yıkama yaptık ve sonuçlarımızı hem siklus bazında, hemde hasta sayısı

bazında verdik. Bu sayede biz aynı hastanın endometriumunu 2 siklusta da uyarmış olduk ve endometrial reseptiviteyi muhtemelen bu ardışık yıkama daha olumlu etkilemiş ve gebelik oranlarımızın yüksek çıkmasına mekanik etkinin yanısıra katkısı olmuş olabilir. Bu yönüyle çalışmamız diğer iki çalışmadan farklıdır. Aynı zamanda 2 siklus ardışık yıkama muhtemelen daha efektif mekanik temizleme yapmış ve buda yüksek gebelik oranlarına katkı sağlamış olabilir.

Edelstam'ın çalışmasında yağlı kontrast kullanılmıştır (+immünolojik etki). Aboulghar ve bizim çalışmada ise suda çözünen kontrast kullanılmıştır.

Diğer iki çalışmada IUI uygulanmasına rağmen çalışmamızda hastalarımıza IUI uygulanmadı. Bu yönüylede çalışmamız farklılık arzetmektedir.

Diğer iki çalışma ve çalışmamızda yıkama grublarında gebelik oranları benzerdir.Fakat Edelstam'ın ve bizim çalışmamızın kontrol grublarında gebelik oranları Aboulghar'ın kontrol grubu gebelik oranından çok düşük düzeyde kalmıştır. Edelstam'ın kontrol grubundaki %3,2 lik oran ESHRE'nin IUI hakkındaki son raporu ile kıyaslandığında çok düşük kalmaktadır(104).Çalışmamızda IUI kullanılmadığı için kontrol grubumuzun düşük gebelik oranlarını Edelstam'ın kinden daha makül görmekteyiz.

6.Sonuç ve klinik pratiğe yansımalar:

Açıklanamayan infertilite modern ART tekniklerinin uygulandığı günümüzde halen daha ideal bir tedavi yönteminin oluşmadığı, ampirik tedavi yöntemlerine açık bir saha olarak yorumlanmaktadır. Bu çalışmada önerdiğimiz KS ve tubal lavaj uygulaması literatürde önerilen tüp bebek hariç tüm diğer tedavi alternatifleri ile kıyaslanabilir ve hatta onlardan daha iyi gebelik sonuçları veren bir yöntem olarak ortaya konmuştur. Yöntemin ucuz ve basit olması, her klinikte yapılabilmesi büyük bir avantaj olarak görülmektedir. Tez çalışmamızda ortaya koyduğumuz verilere göre açıklanamayan infertil hastalara önerilecek tüp bebek öncesi en iyi alternatiflerin başında tubal lavaj gelmelidi

7. KAYNAKLAR:

1- Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. Cochrane Dtabase Syst Rev 2000; 2:CD000056.

2- Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Ankara: Güneş, 1996.s 1119-1129,1287.

3-.Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Ankara: Güneş, 1996.s 1287.

4-.Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conwoy GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. Fertil Steril 1991; 56:836-41.

5- Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosisof patients whose infertility is unexpained. Fertil Steril 1982;37:175-82.

6-. American Fertility Society. Investigations of the infertile couple. Birmingham, American Society for Reproductive Medicine 1992.

7-. Collins JA, Corsignani PG. Unexplained infertility: A review of diagnosis, prognosis, trearment efficacy and management. Int J Gynecol Obstet 1992;39:267-75.

8-. ESHRE Capri Workshop. Guidelines to the prevelance, diagnosis, treatment and management of infertility. Hum Reprod 1996;11:1775-807.

9-. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod 2000;15:723-32.

10- Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. Hum Reprod Update 1997; 3: 359-365.

11-Glazener CM, Coulson C, Lambert PA, Watt EM,Hinton RA,Kelly NG,Hull MG,Clomiphene treatment for women with unexplained infertility :placebo-controlled study of hormonal responses and conception rates ,Gynecol Endocrinol 4:75,1990.

12-Meyer WR, Fritz MA,Empiric clomiphene treatment :when and why,ContempOB/GYN 40:13, 1995.

13.- Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: Is it effective therapy in women above the age of 35 years? Fertil Steril 1996; 65:759-763.

14-. Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for ovulation induction: comparion to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotropin alone. Hum Reprod 1993; 8:56-9

15. Fisch B, Margara RA, Winston RM, Hillier SG 1989 Cellular basis of luteal steroidogenesis in the human ovary. J Endocrinol 122:303–311).

16-Edelstam G, Sjösten A, Bjuresten K, Ek I, Wånggren K, Spira J. Hum Reprod. 2008 Apr;23(4):852-6. Epub 2008 Feb.

17-Abraham GE,Maroulis GB,Marshall JR,Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progestrone,Obstet Gynecol 44:522,1974

18-Wathen NC,Perry L, Lilford RJ, Chard T, Interpretation of single progestrone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase :observations on analysis of the normal range,Br Med J 288:7, 1984.

19)Cramer DW, Walker AM, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. Fertil Steril 1979;32:80-86

20)Mosher WD, Pratt W. Fecundity and infertility in the United States : incidence and trends.Fertil Steril 1991;56:192

21)Solues, M.R. Prevention of infertility.Fertil Steril 1988;49:582-4

22)Garenne ML, Frish RE. Natural Fertility.Infertility Reproductive Med. Clin North America 1994;5:259-282

23)Tietze C. Reproductive span and role of reproduction among Hutterite women. Fertil Steril 1957;8:89-97

24) Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. Hum Reprod 1986;1:81–7.

25) Rossmanith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. Hum Reprod 1993;8:77-83.

26) Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? Hum Reprod. 2004;19(8):1689-92.

27) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. Fertil Steril. 2004;82 Suppl 1:S169-72.

28) Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. Fertil Steril. 2001;76(4):666-9.

29) Collins JA, Crosignani PG . Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. Int J Gynaecol Obstet. 1992;39(4):267-75.

30) Benyamini Y, Gozlan M, Kokia E. Variability in the difficulties experienced by women undergoing infertility treatments. Fertil Steril. 2005;83(2):275-83.

31) Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. Fertil Steril. 1982;37(2):175-82.

32) Collins JA, Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. N Engl J Med. 1983;309(20):1201-6.

33)Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.

34)The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. Human Reproduction 2000;15(3):723-732

35) World Health Organization, WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th edition. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1999.

36) Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? Obstet Gynecol. 2003;102(2):317-8.

37) Bauman JE. Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. Fertil Steril. 1981;36(6):729-33.

38)Novak's Gynecology 13th Edition Chapter 27 Jonathan S. Berek. Lippincott Williams & Wilkins, 2004

39) Balasch J, Fábregues F, Creus M, Vanrell JA. The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. Hum Reprod. 1992;7(7):973-7.

40) Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, Zeng D, Fritz MA. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. Fertil Steril. 2004;81(5):1333-43.

41) Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsatile progesterone secretion. J Clin Invest 1984; 73:1638- 1647.

42)Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: The sensitivity and spesifitiy of diagnostic methods in common clinical use. Fertil Steril 1994;62:54

43) Rossmanith WG. Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women. Hum Reprod 1993; 8: 77-83.

44)World Health Organization. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17b luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. Am J Obstetrics and Gynecology 1980;138:383-390.

45)Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. J. Clinic Endocrinology Metabolism 1987;57:792-796.

46)Miller PB, Soules MR. The usefulness of urinary LH kit for ovulation predictionduring menstrual cycles of normal women.Obstet Gynecol 1996;87:13.

47)Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J. Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results. Gynecol Endocrinol 1994;8:1.

48)Guida M,Tommaselli GA,Palomba S, et al. Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program.Fertil Steril 1999;72:900-904.

49) Shahin AY. Endometrial sonographic characters predicting pregnancy following recurrent clomiphene induction in unexplained infertility. Reprod Biomed Online. 2008;17(6):795-802.

50)O'Herlihy C, de Crespigny LC, Lopata A, et al. Preovulatory follicle size:comparision of ultrasound and laparoscopic measurements. Fertil Steril 1980;34:24-26.

51)Kerin JF, Edmonds DK,Warner GM, et al. Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. Br J Obstetrics % Gynacology 1981;88:81-90.

52)Katz E.The luteinized unruptured follicle and other ovulatory dysfunctions.Fertil Steril 1988;50:839-850.

53) Simsek E, Haydardedeoglu B, Hacivelioglu SO, Cok T, Parlakgumus A, Bagis T. Effect of cervical mucus aspiration before intrauterine insemination. Int J Gynaecol Obstet. 2008;103(2):136-9.

54)Jette NT, Glass RH. Prognostic value 0f the postcoital test.Fertil Steril 1972;23:29-32.

55)Oei SG,Helmerhost FM, Bloemenkamp KWM et al. Effectiveness of the postcoital test: randomized controlled trial.BMJ 1988;317:502-505.

56) Huang KE. The primary treatment of luteal phase inadequacy: progesterone versus clomiphene citrate. Am J Obstet Gynecol. 1986;155(4):824-8.

57) Murray DL, Reich L, Adashi EY. Oral clomiphene citrate and vaginal progesterone suppositories in the treatment of luteal phase dysfunction: a comparative study. Fertil Steril. 1989;51(1):35-41.

58) Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BW, Coomarasamy A. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. BJOG. 2004;111(12):1313-21.

59)IFFS News Letter. IFFS and the concensus process.Spring(1988).

60)Yıldırım Mülazım: Klinik İnfertilite, Eryılmaz Ofset,(2000), s:158, 173, Ankara.

61) Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. Fertil Steril. 1995;64(3):486-91.

62) De Feuce C, Porfiri LM, Savelli S, Alfano G, Pace S, Manganaro L, Vesteri AR, Drudi FM. Infertility in women: combined sonohysterography and hysterosalpingography in the evaluation of the uterine cavity. Ultraschall Med. 2009;30(1):52-7.

63)Westrom L. İncidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its conseguences in industrialized countries. American J. of Obst. Gynecology 1980;138:880-892.

64) Hucke J, De Bruyne F, Balan P. Hysteroscopy in infertility--diagnosis and treatment including falloposcopy. Contrib Gynecol Obstet. 2000;20:13-20.

65) Tanahatoe SJ, Hompes PG, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? Hum Reprod. 2003;18(1):8-11.

66) Henry-Suchet J, Tesquiter L, Pez JP, Loffredo V. Prognostic value of tuboscopy vs. hysterosalpingography before tuboplasty. J Reprod Med. 1984;29(8):609-12.

67)Fishel S, Aslam I, Lisi F, Rinaldi L, Timson J, Jacoboson M, Gobetz L, Geen S, Campbell A, LisiR. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in vitro conception? Hum Reprod 2000;15:1278-83.

68)The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Endometriozis and infertility. Fertil Steril 2004;82:40-5.

69)Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriozis. I.Genetics studies. Am J Obstet Gynecol 1980;137:327-31.

70)Mahutte NG,Arici A. New advances in the understanding of endometriozis related infertility. J Reprod Immunol 2002;55:73-83.

71)Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patiens with endometriozis. Obstet Gynecol 1981;57:509-12.

72)Olive DL, Franklin RR, Gratkins LV. The association between endometriozis and spontaneous abortion. A retrospektif clinical study. J Reprod Med 1982;27:333-6.

73)Wheler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriozis to spontaneous abortion. Fertil Steril 1983;39:656-60.

74) Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Bossuyt PM, Habbema JD, Eijkemans MJ, Schöls WA, Burggraaff JM, van der Veen F, Mol BW; CECERM (Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. Fertil Steril. 2007;88(6):1692-6.

75) Glatstein IZ, Best CL, Palumbo A, Sleeper LA, Friedman AJ, Hornstein MD. The reproducibility of the postcoital test: a prospective study. Obstet Gynecol 1995; 85:396-400.

76)Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus:a review of management and reproductive outcome. Fertil Steril 2000;73:1-14.

77) Hassa H, Tanir HM, Uray M. Symptom distribution among infertile and fertile endometriosis cases with different stages and localisations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;119(1):82-6.

78) Tıraş MB**,** Aybar F. İn*vitro* Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu (icsi) Endikasyonları. Turkiye Klinikleri*, J Surg Med Sci* 2006, 2(5):37-41

79)Donderwinkel PF, van der Vaart H, Wolters VM, Simons AH, Kroon G, Heineman MJ. Treatment of patients with long-standing unexplained subfertility with in vitro fertilization. Fertil Steril 2000;73(2):334-7.

80) Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, Stovall DW, Naus GJ. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. Hum Reprod. 1994;9(12):2306-10.

81) Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. Hum Reprod Update 2002; 8: 449-62.

82) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. Fertil Steril. 2003;80(5):1302-8.

83) Haritha S. Rajagopalan G. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles. Int J Gynecol Obstet 2003;81:287-92.

84) Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. Fertil Steril 2002;77:91-7.

85) Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. Hum Reprod 1997;12:449-53.

86) Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. Hum Reprod Update 1996;2:483- 506.

87) Clinical. Endocrinology and Infertility.In:Sperof L, Glass R.H, Kase N.G,eds.Clinical Gynocologic Endocrinology and Infertility.6th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins,1999:487-522 and 1013-1132.

88) Wolf L.J. Ovulation Induction.Clinical Obstetrics and Gynecology 2000;43(4):902-915.

89) Weigert M .Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone stimulation with a gonadotropin releasing hormone agonist protocol. Fertil and Steril 2002;78(1);34-9.Abstract.

90) Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. Endocr Rev. 1997;18(1):71-106.

91) DuBose TJ, Hill LW, Hennigan HW Jr, Nichols DH, Mezaraups GG, Marley L, et al. Sonography of arcuate uterine blood vessels. J Ultrasound Med 1985;4(5):229-33.

92) Kurjak A, Kupesic-Urek S, Schulman H, Zalud I. Transvaginal color flow doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. Fertil Steril. 1991;56(5):870-3

93)Johnson, N.P., Kwok, R., Stewart, A.W., Saththianathan, M., Hadden, W.E., Chamley, L.W., 2007. Lipiodol fertility enhancement: two-year follow-up of a randomized trial suggests a transient benefit in endometriosis, but a sustained benefit in unexplained infertility.Hum. Reprod. 22, 2857-2862.

94)Rasmssen, F., Lindeguist, S., Larsen, C., Justesen, P., 1991. Therapeutic effect of hysterosalpingography: oil-versus water-soluble contrast media- a randomized prospective study. Radiology 179,75-781.

95)Watson, A., Vandekerckhove, P., Lilford, R.,Vail, A.,Brosens,I.,Hughes, E., 1994. Ameta-analysis of the therapeutic role of oil soluble contrast media at hysterosalpingograpy: surprising result? Fertil. Steril. 61, 470-477.

96)Edelstam, G.A., Andesson, E., Radestad, A., Flam, F., Gottlieb,C., 1998. The effect of lignocaine on sperm phagocytosis in the peritoneal fluid from women with or without endometriosis. Hum. Reprod. 13, 1353-1356.

97)Nuggent, D., Watson, A.J., Killick, S.R., Balen, A.H., Rutherford, A.J., 2002. A randomized controlled trial of tubal flushing with lipiodol for unexplained infertility. Fertil. Steril. 77,173.

98)Uzun O, Findik S,Danaci m,Katar D, Erkan L. Pulmonary and cerebral oil embolism after hysterosalpingograpy with oil-soluble contrast medium. Respirology 2004;9:134-136.

99)Lutjeboer, F., Harada, T., Hughes, E., Johmson, N., Lilford, R., Mol, B.W, 2007. Tubal flushing for subfertility. Cochrane database Syst. Rev. 18(3), CD003718.

100)Alper, M.M., Garner, P.R., Spence, J.E., Quarrington, A.M., 1986.Pregnancy rates after hysterosalpingography with oil-and water-soluble contrast media. Obstet. Gynecol. 38,6-9.

101)Steures, P., van der Steeg, J.W., Hompes, P.G, van der Veen, F., Mol, R.W., 2007.Intrauterien insemination in the Netherlands. Reprod. Biomed. Online 14,110-116.

102)Hull MG. İnfertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods.Hum. Reprod.1992;7:785-796.

103)Aboulghar A, Latouna M Mourad, Hesham G Al- Inany, Mona M Aboulghar, Ragaa T Mansour, Gamal A Serour. Prospective randomized study for hydrotubation versus no hydrotubation before intrauterine insemination in unexplained infertility. Reprod. Biomed. Online (2010) 20,543-546.

104)Andersen A.N., Goossens, V., Ferraretti, A.P., et al., 2008. Europan IVF-monitoring (EIM) consortium; Europan Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE) 2008.

Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from Europen registers by ESHRE. Hum. Reprod. 23,756-771.

105)Trout S.W.**,** Kemmann E. Fallopian sperm perfusion versus intrauterine insemination: a randomized controlled trial and metaanalysis of the literature. *Fertil Steril* 1999;71:881–5.)

106) Hum Reprod 2004 19(9):2043-2051, The Flush Trial – Flushing with Lipiodol for Unexplained (and endometriozis-related) Subfertility by Hysterosalpingography: a randomized trial. N.P. Johnson, C.M. Farguhar, W.E. Hadden, J. Suckling, Y. Yu. And L.Sadler.

107) Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkamp MP, Efficacy of treatment for unexplained infertility, Fertil. Steril 70:207, 1998.

108) Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD000057.