T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON ÖNCESİNDE LOKAL ENDOMETRİAL ÇİZİK YAPILAN VE YAPILMAYAN HASTALARDA GEBELİK ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. GAMZE NUR CİMİLLİ ŞENOCAK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BÜNYAMİN BÖREKÇİ

ERZURUM 2014

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, tezimin ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, infertiliteyle iç içe olmamda büyük katkı sağlayan, gerek bilimsel, gerekse sosyal anlamda kişiliğine sonsuz saygı duyduğum ve örnek aldığım tez danışmanım, çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Bünyamin Börekçi'ye en içten dileklerimle sonsuz şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen, iyi bir hekim olmanın ancak iyi ve erdemli bir insan olmakla mümkün olabileceğini kendisini tanıdıkça öğrendiğim değerli hocam, anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Yakup Kumtepe'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gerek cerrahi, gerekse bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan, bilgi ve tecrübeleri ile uzmanlık eğitimim boyunca yolumu aydınlatan kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Metin İngeç'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Büyük bir sabır ve özveri ile tüm cerrahi deneyimlerini bizimle paylaşan ve asistanlık dönemim boyunca eğitimime büyük katkı sağlayan, bizlere kazandırdığı akademik bakış açısı ile cerrahi bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük pay sahibi olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ragıp Atakan Al'a en içten sevgi ve saygılarımı sunarım.

Gerek cerrahi, gerekse bilimsel anlamda hiçbir konuda yardımlarını benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlanma fırsatı bulduğum, yetişmemde büyük emeği geçen ve her zaman örnek aldığım değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yılmaz ve Yrd. Doç. Dr. Ömer Erkan Yapça'ya desteklerinden ötürü sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Ezel Yerli ve Dr.Sinan Yılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm doktor arkadaşlarıma, manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim, annem ve tüm aileme sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ONAY

“İntrauterin inseminasyon öncesinde lokal endometrial çizik yapılan ve yapılmayan hastalarda gebelik oranlarının karşılaştırılması” isimli çalışmamız Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu’nun 31.05.2013 tarih ve 161 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 06.06.2013 tarih ve 5 sayılı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız 29.04.2013 tarih ve 123 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 31.05.2013 tarih ve 12 sayılı kararı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

ÖZET

1. AMAÇ :

İntrauterin inseminasyon; infertilite kliniklerinde yaygın olarak kullanılan, uygulaması kolay, non-invaziv, pahalı olmayan ve morbiditesi diğer yardımcı üreme tekniklerine göre daha az olan, popüler bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada; infertilite tedavisi olarak gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunu takiben intrauterin inseminasyon yapılan hastalarda, ovulasyon indüksiyonu öncesinde oluşturulan lokal endometrial çizik işleminin (endometrial injury), implantasyon başarısındaki etkisini gözlemlemeyi amaçladık.

2. YÖNTEM :

Bu çalışmaya, Haziran 2013 – Aralık 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine infertilite nedeniyle başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 80 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif, randomize, kontrollü olarak planlandı. Hastalar sözlü veya yazılı olarak bilgilendirildi. Önceden belirlenmiş çalışma kriterlerine uymayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Adetin 3. günü bakılan ultrasonografide (USG) patoloji tespit edilmeyen her iki gruptaki olgulara, gonadotropinle (gonal-F 900 kalem 75IU subkutan) ovulasyon indüksiyonu başlandı. Çalışma grubuna, ovulasyon indüksiyonu yapılacak siklustan hemen önceki siklusta, midluteal fazda (21-25. günler) lokal endometrial çizik (injury) işlemi uygulandı. Injury; çalışma grubunun tüm hastalarına aynı çalışmacı tarafından, novak küretle, endometrial kavitenin posterior duvarına olacak şekilde, steril şartlarda yapıldı. Kontrol grubundaki hastalara ovulasyon indüksiyonu öncesinde herhangi bir işlem yapılmadı.

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu sonrası transvaginal ultrasonda (TVUSG) olgun dominant foliküle (18mm ve üzeri) ulaşıldığında her iki gruptaki hastalara HCG (ovitrelle ampül 1*1 subkutan) yapılarak ovulasyon sağlandı. Ovulasyondan 36 saat sonra hastalara aynı çalışmacı tarafından intrauterin inseminasyon yapıldı. Herhangi bir nedenle intrauterin inseminasyon yapılamayan veya siklusu iptal edilen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalar adet günlerinin geçmesi halinde B-HCG düzeyi ve USG bakılarak gebelik açısından

değerlendirildiler. Klinik gebeliği onaylamak için 5-7. haftalarda fetal kalp atımını gösterebilmek amacı ile tekrar transvaginal ultrason (TVUSG) yapıldı.

3. BULGULAR :

Çalışmamızda toplam 80 farklı hastaya 80 IUI yapıldı. Çalışma grubunda 40 hastada toplam 15 gebelik (% 37,5), 11 klinik gebelik (% 27,5); kontrol grubunda ise 40 hastada toplam 8 gebelik (% 20), 5 klinik gebelik (% 12,5) elde edildi. Sayısal ve oransal olarak çalışma grubu gebelik ve klinik gebelik değerleri kontrol grubundan fazla olsa da, istatistiksel açıdan her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (gebelik değerleri için p=0,084; klinik gebelik için p=0,094).

Çalışma ve kontrol grupları arasında grupların yaş ortalamaları (p=0,839); primer veya sekonder infertiliteye sahip olma oranları (p=0,431); ortalama infertilite süreleri (p=0,376); adetlerinin düzenli olup olmama durumu (p=0,626); daha önce uygulanan tedavi yöntemleri (p=0,875); daha önce kaç siklus tedavi aldıkları (p=0,447); ortalama TPMSS değerleri (p=0,153) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca endometrium kalınlığı, bazal hormon değerleri, matür folikül sayısı, en büyük matür folikül çapı, matür folikül tesbit günü açısından da çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi.

4. SONUÇ :

İnfertilite tanısı alıp intrauterin inseminasyon endikasyonu konulmuş hastalara, ovulasyon indüksiyonu öncesindeki siklusta lokal endometrial çizik işlemi yapılması, gebelik ve klinik gebelik oranlarında artışa neden olsa da; bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır. Bu nedenle; lokal endometrial injury işleminin rutin klinik uygulamaya güvenle geçirilebilmesinden önce, daha fazla sayıda hasta içeren, daha çok prospektif randomize kontrollü çalışmaya gereksinim vardır.

ABSTRACT

1. AIM

Intrauterine inseminastion is a popular technique which is commonly used in infertility clinics; it is non-invazive, cheap, easy to apply and has less morbidity than the other assiste reproductive techniques. In this study, our aim was to determine the implantation success of local endometrial injury on the patients who had intauterin insemination following ovulation induction with gonodotropins as infertility treatment.

2. MATERIALS AND METHODS

The study was included 80 patients who refered Gynaecology and Obstetrics Clinic of Ataturk University Hospital because of infertility; between June 2013 and December 2013. The study was programmed as prospectivly, randomised and controlled. All the patients were well informed as verbal and inscribed. The patients who were discordant to the criterions determined at the begining of the study were excluded.

The patients in all groups who had not any patologycal problems determined with ultrasongraphy (USG) on the third day of menstruel cycle, had started to ovulation induction with gonodotropins (gonal-F 900 pen 75IU subcutan). Women in the intervention group underwent local endometrial injury (scratch) in midluteal phase (day 21-25 of cycle) of the cycle preceding ovarian stimulation. The scratch was performed by the same investigator, with novack curette, to the posterior side of endometrial cavitiy under sterile conditions. The women in the control group did not undergo endometrial sctatch before ovulation induction cycle.

When the dominant follicle (18mm and above) arised after ovulation induction with gonadotropins, HCG (ovitrelle 1*1 subcutan) was administered all of the patients in two groups and ovulation was performed. 36 hours after the ovulation, intrauterine insemination was performed to the patients by the same investigator. The patients who had not underwent intrauterine insemination or whose cycle were canceled because of any reason, were excluded from the study. The patients were evaluated about pregnancy with B-HCG levels and USG,

when their menstruation was delayed. In the 5-7. weeks of pregnancy, transvaginal ultrasound was used again to designate fetal heartbeat, for the determination of clinical pregnancy.

3. FINDINGS

In our study, 80 different patients undergoing intrauterine insemination were included. They divided in to two groups; 40 women in intervention and 40 women in control group. In the intervention group, 15 pregnancys (%37,5) and 11 clinical pregnancys (%27,5); in the control group 8 pregnancys (%20) and 5 clinical pregnancys (%12,5) were obtained from every 40 patients in two groups. The pregnancy and the clinical pregnancy rates were increased in the intervention group, but no statistically significant difference was found between the intervention and control groups (p=0,084 for pregnancy rates and p=0,094 for clinical pregnancy rates).

No significant difference in patient age (p=0,839); primer or seconder infertility prossesion (p=0,431); mean duration of infertility (p=0,376); menstrual invention (p=0,626); the medical treatments performed before (p=0,875); the number of menstrual cycles which patients underwent medical treatment (p=0,447); mean total progressive motil sperm count (p=0,153) was found between the two groups. Also, no statistically significant difference in endometrial thickness, basal hormone levels, mature follicle count, size of the largest mature follicle, determination day of the mature follicle was found between the intervention and control groups.

4. RESULTS

Local endometrial injury (scratch) performing in the cycle preceding ovulation induction to the patients who has infertility diagnosis and intrauterine insemination endication, increased pregnancy and clinical pregnancy rates; but this increase was not statistical significant. However, more randomised and controlled, prospective studies including too many patients are required before iatrogenic induction of local endometrial injury can be warranted in routine clinical practice.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	**I**
ONAY	**II**
ÖZET	**III-IV**
ABSTRACT	**V-VI**
İÇİNDEKİLER	**VII**
GİRİŞ VE AMAÇ	**1-3**
GENEL BİLGİLER	**4-27**
1. Üreme Fizyolojisi ve Fertilizasyon	**5-7**
2. İnfertilite Nedir?	**7-8**
3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	**8-11**
4. İnfertiliteye Sebep Olan Faktörler	**11-22**
5. İntrauterin İnseminasyon	**23-27**
MATERYAL VE METOD	**28-30**
BULGULAR	**31-37**
TARTIŞMA	**38-41**
SONUÇ	**42**
KAYNAKLAR	**43-47**

GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite; bir çiftin, bir yıl süresince herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadan, düzenli cinsel ilişkiye rağmen (haftada iki gün) gebe kalamaması olarak tanımlanmaktadır. Genç sağlıklı çiftlerin %85-90'ı birinci yılın sonunda gebe kalabilmektedir. Yani infertilite, reprodüktif çağdaki çiftlerin yaklaşık %10-15 kadarında görülen bir problemdir (1). Sosyoekonomik şartlardaki değişiklikler, toplumun doğum kontrol yöntemleri hakkında bilinçlendirilmesi, üniversite eğitiminin yaygınlaşması, evlilik zamanının ileri yaşlara taşınması gibi faktörler nedeniyle çiftler gebe kalma yaşını geciktirmektedirler. Bu da infertilite insidansını giderek artırmaktadır ve sağlık çalışanlarını infertiliteye yönelik yeni çalışmalara yönlendirmektedir.

İntrauterin inseminasyon, yardımcı üreme teknikleri kategorisine alınmamakla beraber, infertilite kliniklerinde yaygın olarak kullanılan popüler bir tedavi yöntemidir. Sperm hücrelerinin seminal plazmadan ayrılıp stimule edildikten sonra internal servikal os hizasından daha yukarıya, uterus içerisine verilmesi olarak tanımlanır. İntrauterin inseminasyon mantığı vajinal asidite ve servikal mukus düşmanlığı gibi faktörlerin etkisini azaltmak ve konsantre edilmiş motil ve morfolojik olarak normal spermleri yoğun bir şekilde, oositlere mümkün olduğu kadar yakın yerleştirmektir. Non-invaziv olması, uygulamasının kolay olması, pahalı olmaması ve morbidite oranlarının diğer yardımcı üreme tekniklerine göre oldukça düşük olması intrauterin inseminasyonun üstünlükleri arasında yer almaktadır. İntrauterin inseminasyon uygulanan hasta grubu genel olarak servikal faktör, erkek subfertilitesi, çeşitli ejekulatuar ve ovulatuar problemler, açıklanamayan infertilite, hafif şiddette endometriosis ve ovulatuar disfonksiyonu olan hastalarından oluşmaktadır.

Birçok çalışmada ovulasyon indüksiyonu (OI) ile beraber intrauterin inseminasyon (IUI) tedavisinin tek başına IUI'a kıyasla daha iyi sonuçları olduğu gösterilmiştir (2, 3, 4, 5). Ovulasyon indüksiyonunda amaç; dominant folikül sayısını artırarak gebelik şansında artışı sağlamak, ovulatuar disfonksiyona bağlı infertiliteyi bertaraf etmek (En sık infertilite nedeni anovulasyondur.), ovülasyonun zamanının öngörülmesini sağladığından en uygun anda (ovülasyondan 36 saat sonra) spermin IUI yoluyla uterusun içine, oosite yakın bir yere, servikal faktörlerin etkisini bertaraf ederek bırakılmasını sağlamaktır (6). Ovulasyon indüksiyonu (OI) için kullanılan ajanlardan biri olan klomifen sitrat 'Selektif Estrojen Reseptor Modulatorleri' (SERM) içerisinde trifeniletilen grubunda yer alan, kolay uygulanabilir ve ucuz, OHSS riski az olan bir ajandır. Ovulasyon induksiyonu amacıyla

kullanılan diğer ajanlarsa gonadotropinlerdir (FSH veya HMG). Ancak gonadotropinlerle yapılan indüksiyonda OHSS riskinde artma olmasının yanı sıra, maliyeti de daha fazladır. Buna rağmen; gonadotropinlerle ovulasyon indüksionu sonrası yapılan İUİ'da başarı oranı, klomifen sitratla yapılana kıyasla çok daha fazladır (4, 7). Bu nedenle çalışmamızda IUI öncesi ovulasyon indüksiyonu amacıyla gonadotropinler tercih edilmiştir.

Yakın zamanda yapılan birçok çalışmada; açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda yardımcı üreme tekniklerinin uygulanmasından hemen önceki siklusta lokal endometrial injury yapılmasının, gebelik oranlarında anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir (7, 8, 9, 10, 12, 13, 14). Bu çalışma, IUI öncesi yapılacak endometrial injury işleminin gebelik oluşumunda olumlu etkisi olup olmadığını araştırmak için yapılmıştır. Lokal endometrial injury; histeroskopi, endometrial biyopsi veya endometrial çizme şekillerinde yapılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda her üç müdahale de klinik gebelik oranlarında kontrol grubuna oranla belirgin artış sağlamıştır. Bu işlemleri kendi aralarında kıyasladığımızda ise; çizik veya biyopsi yapılan gruplardaki klinik gebelik oranlarının, histeroskopi yapılanlara oranla iki kat daha fazla olduğu görülmüştür (10). Bu çalışmada endometrial injury amacıyla hem kolay uygulanabilir oluşu, hem de başarı oranının daha yüksek olması nedeniyle endometrial çizme yöntemi kullanımıştır.

İmplantasyonun gerçekleşmesi için endometriumun embriyonun tutunmasına, adezyonuna ve yapışmasına izin verecek şekilde olgunlaşması gerektiği bilinmektedir. Endometriumun bu proreseptivitesi; stromal desidualizasyon, luminal epitelde pinopodlar ve mikrovillusların gelişimi ile tanımlanabilir. Endometrial injury sonrasında implantasyonu kolaylaştıran faktörün, endometrium luminal epitelindeki bu pinopodlar ve mikrovillusların artışı ve bu sayede de endometrial proreseptivitenin artışı olduğu düşünülmektedir (10, 11). Ayrıca lokal travmaya (injury) maruz kalan endometriumdan salınan birçok sitokin, büyüme faktörleri ve adhezyon molekülleri sayesinde de embriyonun implantasyonu kolaylaşmaktadır. Yine lokal injury sonrasında moleküler düzeyde, adhezyonu kolaylaştırıcı bu faktörlerin tümünün gen expresyonunda artış olduğu bildirilmiştir (10, 12). Mirkin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; endometriumun mekanik manüplasyonunun glikodelin A, laminin alfa 4, interlökin alfa 6'yı arttırdığını; Zhou ve Almog ile arkadaşları ise matriks metalloproteinaz 1 gibi implantasyon için gerekli faktörlerin gen expresyonunu modüle ederek endometrial reseptiviteyi artırdığını göstermiştir (8, 10, 12, 13, 14). Sonuçta lokal travmaya maruz kalan endometriumda endometrial reseptivite artar, adhezyon ve implantasyon kolaylaşır, bu da klinik olarak gebelik oranlarının artışı sonucunu doğurmaktadır.

Bu çalışmada; infertilite tedavisi sırasında gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu sonrasında intrauterin inseminasyon yapılan hastalarda oluşturulan lokal endometrial çizim işleminin (injury), implantasyon başarısına ve klinik gebelik oranlarına etkisini gözlemlemek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

İnfertilite; bir çiftin, bir yıl süresince herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadan, düzenli cinsel ilişkiye rağmen (haftada iki gün) gebe kalamaması olarak tanımlanmaktadır (2). Sağlıklı çiftlerin %85-90'ı birinci yılın sonunda gebe kalabilmektedir. Yani infertilite, reprodüktif çağdaki çiftlerin yaklaşık %10-15 kadarını ilgilendiren bir problemdir (1). 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. Çiftler, gebelik için belli bir süreye gereksinim olduğunu bilmelidirler. Normalde her ovulatuar siklusta yalnızca %25 gebelik şansı vardır. Bu şans 3 ayda %57, 6 ayda %72, 12 ayda %85 ve 24 ayda %93 olarak kabul edilmektedir. Genç sağlıklı çiftlerde her ovulatuar siklus başına gebe kalabilme şansı (fekundabilite) %20-25 iken, kadın yaşı arttıkça hem fekundabilite, hem de fekundite düşer (16). 35 yaş üzerindeki kadınlarda, infertilite görülme oranı %25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra bu oran daha da artar ve fertilitedeki azalış yaşla beraber giderek hızlanır (17) .

Kadınların eğitim ve kariyer durmlarındaki artışla beraber, evliliklerin giderek daha da ileri yaşlara ertelenmesi, cinsel yolla bulaşan hastalıklardaki artışla paralel olarak bu hastalıkların yol açtığı infertilite problemlerindeki artış, kontrasepsiyon yöntemlerinin yaygınlaşması ve toplumun bu konu hakkında biliçlenmesi gibi nedenlerden ötürü infertilite; çağımızda hızla artmakta olan ciddi bir problem halini almaktadır. İnfertilitede rol oynayan pek çok faktör olmasına rağmen, doğal yada yardıcı üreme tekniklerinin kullanıldığı tüm sikluslarda başarının en önemli belirteci, kadın yaşıdır.

İlerleyen yaşla beraber kadında üretilen oosit sayısı azalır, over rezervinde ciddi kayıp meydana gelir. Cinsel istek ve cinsel ilişki sıklığı azalır. Sağlıklı embriyo oluşma ihtimali de yaşla beraber belirgin düşme gösterir ve implantasyon oranı azalır (18, 19). Spontan abortus ve anomalili fetüs ihtimalinin de yaşla beraber artış gösterdiği bilinmektedir. 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 (20, 21).

1.ÜREME FİZYOLOJİSİ ve FERTİLİZASYON

Overleri fonksiyonel olan, reprodüktif dönemdeki her sağlıklı kadında overlerde bulunan primer foliküllerden her ay bir kısmı uyarılır ve içlerinden bir tanesi mayoz bölünme sürecine girer. Ovulasyon oluşana dek mayoz bölünmenin diploten safhasında kalır. Bir primer folikülün ovulasyona ilerlemesi yaklaşık 85 gün sürmektedir (22). Bu zamanın büyük kısmı gonadotropinlerden bağımsız olarak, FSH'a duyarlılaşacak hale erişmekle geçer. Bir önceki siklusun sonunda FSH miktarı artmaya başlar ve foliküler faza girilir. Siklusun erken dönemindeki yüksek FSH düzeylerinde, folikül FSH'ın etki edebileceği olgunluğa ulaşmışsa, daha ileri bir gonadotropin (FSH) bağımlı olgunlaşma evrsine girer. Her siklusta yaklaşık 3 ila 30 folikül FSH etkisiyle büyümeye başlar, ancak bu foliküllerden sadece bir tanesi dominant kalarak büyümesini sürdürebilir ve diğerleri atreziye uğrar. FSH etkisi altında foliküller geliştikçe foliküllerdeki granüloza hücrelerinden aktivin ve inhibin salgılanır. İnhibin pituiter bezden FSH sentez ve salgısını doğrudan inhibe eder ve teka hücrelerinden LH'a bağımlı androjen salgısını da artırır. Aktivin, aromataz aktivitesini artırarak östrojen sentezini uyarırken, FSH reseptörlerinin çoğalmasını da stimule eder. İnhibin ise teka hücrelerinden androjen salgılatır, ki bu da östrojen yapımı için ön madde görevi görür. Teka hücrelerince salgılanan androjenler granüloza hücrelerine difüze olur ve burada aromatizasyonla östrojenlere dönüştürülürler. Teka ve granüloza hücrelerinin bu ortak çakışmasıyla östrojen üretimine 'iki hücre-iki gonadotropin teorisi' denilmektedir. Ancak bu yolla artan östrojen (E2) ve inhibin negatif feed-back ile FSH'ı baskılar ve sonuçta siklusun 5-7. günlerinde FSH düşmeye başlar. Dominant folikül, FSH reseptörlerini diğer foliküllerden daha fazla taşır, bu sayede düşmeye başlayan FSH seviyelerinde bile canlılığını sürdürebilirken, diğer foliküller atreziye uğrar.

E2 ve inhibin düzeyi artışıyla FSH azalmaya, LH yavaşça artmaya başlar ve artık foliküler fazın ikinci yarısına girilmiştir. FSH ve östrojen sinerjistik olarak granüloza hücrelerinde LH reseptörlerinin oluşumunu indüklerler. Artan östrojen pituiter bezin GnRH'ya duyarlılığını logaritmik olarak artırır ve GnRH'ın gonadotropin salgılatıcı etkisi LH piki olana kadar devam eder. Östrojen normalde gonadotropin salgısının en güçlü inhibitörü iken, 200-300pg/ml düzeylerinde 50 saat kadar yüksek kalması hipofize pozitif feed-back etki yapar ve LH'ın ani yükselmesine (surge) neden olur. Bu olayların tetiklemesiyle, oositin mayoz bölünmenin ilk aşamasını tamamlaması sağlanır (23). Östrojen pikinden yaklaşık 24-36 saat, LH pikindense yaklaşık 12 saat sonra ovulasyon gerçekleşir. Ovulasyonla atılan oosit sekonder oosittir ve mayoz bölünmenin ikinci evresinin metafaz safhasında beklemektedir.

Sekonder oositle beraber oositi çevreleyen granüloza hücreleri (kumulus ooforus) de ovulasyonla folikül duvarından ayrılır. Tuba uterinanın ampulla kısmına beraber ulaşırlar.

Ovulasyonla beraber artık siklusun luteal fazına girilmiştir. Luteinize olmuş granuloza ve teka hücrelerinden oluşan korpus luteum, oositi destekleyen ve endometriumu implantasyona hazırlayan progesteronu salgılar. Progesteron salgısı LH pikinden 6-8 gün sonra maksimuma ulaşır. Buna paralel olarak östrojen de yükselir. Hamilelik olmazsa 6-8 günden sonra progesteron düşmeye başlar ve siklus sonunda iyice düşmesiyle adet kanaması başlar. Gebelik oluştuğu taktirde ise progesteron salgısı gebelik korpus luteumunun etkisi altında devam edecektir ve endometrial bütünlük korunacaktır. Korpus luteumdan progesteron salgısı LH kontrolu altındadır. LH salgısı pulsatil olduğundan progesteron da pulsatil salgılanmaktadır.

Oositle kumulus ooforus hücreleri arasında zona pellucida tabakası vardır ve bu kısımda türe özgü sperm reseptörleri bulunmaktadır. Fertilizasyon, tuba uterinanın ampulla bölgesinde gerçekleşir. Fertilizasyon oluştuğu taktirde, spermin penetrasyonuyla beraber oluşan zona reaksiyonu sayesinde diğer spermlerin geçişi durdurulmuş ve poliploidi oluşumu engellenmiş olur. Fertilizasyon sırasında spermin baş kısmı oosit içine akrozom reaksiyonuyla girdikten sonra sperm ve oosit membranları füzyona uğrar ve bu sırada mayozun ikinci evresi de tamamlanır. Erkek ve dişi pronükleuslar artık bir aradadır ve diploid kromozomlu, insan vücudunun en büyük hücresi olan zigot oluşmuştur.

Zigot oluştuktan sonra mitoz bölünmeye başlar ve katlanarak artan sayıda hücreler (blastomerler) oluşmaya başlar. On altı hücre veya daha fazla blastomerden oluşan hücre kümesine morula denir ve fertilizasyonu takiben yaklaşık üçüncü günde uterin kaviteye ulaşır. Morula ortasında sıvı birikmeye başlar ve blastokist halini alır. İmplantasyon, morula uterin kaviteye ulaştıktan yaklaşık 72 saat sonra gerçekleşir. Blastokist sekretuvar endometriuma tutunur (apozisyon). Bu aşamada selüler adezyon moleküllerinin (integrin, fibronektin vs.) rolü mevcuttur ve bu dönem siklusun yaklaşık 21-24. günlerine denk gelir, ki bu dönem endometrial reseptivitenin en uygun olduğu dönemdir. Blastokist zona pellusidadan kurtulur ve tamamen endometriuma gömülür (interstisiyel implantasyon) (24, 25).

İmplantasyon genelde uterusun posterior orta hat, üst kısmından gerçekleşir. İmplantasyon esnasında blastokist tarafından endometrial reseptiviteyi artıran sitokin ve hormonların salındığı ve tutunmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda endometrial çizik işlemi, implantasyonun en sık gerçekleştiği posterior duvardan yapılmıştır ve travmatik

dokulardan salınan migrasyonu ve adhezyonu kolylaştırıcı faktörlerin, embriyonun implantasyonunu da kolaylaştırmasının mümkün olup olmadığı araştırılmıştır.

2. İNFERTİLİTE NEDİR?

İnfertilite; bir çiftin, bir yıl süresince herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadan, düzenli cinsel ilişkiye rağmen (haftada iki gün) gebe kalamaması olarak tanımlanmaktadır. Genç sağlıklı çiftlerin %85-90'ı birinci yılın sonunda gebe kalabilmektedir. Yani infertilite, reprodüktif çağdaki çiftlerin yaklaşık %10-15 kadarında görülen bir problemdir (1).

Daha önceden hiç gebelik oluşmamasına primer infertilite; canlı doğumla sonuçlanıp sonuçlanmamasından bağımsız olarak önceden gebelik oluşmasına rağmen, takip eden dönemde bir başka gebeliğin oluşmamasına sekonder infertilite adı verilir. Menopoz, puberte, gebelik gibi gebelik oluşmasının mümkün olmadığı durumlara ise fizyolojik infertilite adı verilir (24, 26.) İnfertilite kadın kaynaklı, erkek kaynaklı, her ikisine ait nedenlerin bir arada bulunduğu yahut sebebi bilinmeyen infertilite olabilir. İnfertil çifte yaklaşırken eşlerden her ikisi de detaylı sorgulanmalı ve beraber kontrol edilmelidirler. Embriyonun normal bir şekilde oluşup, implante olması ve gebelik sürecinin ilerleyip sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi için meydana gelmesi gereken olaylar zincirinde herhangi bir yerdeki aksama yada kopma, karşımıza infertilite olarak çıkabilmektedir. Sağlıklı bir embriyo oluşumu için erkek normal bir spermatogenez, ejekülasyon ve normal koital fonksiyonlara sahip olmalıdır ve yeterli sayıda normal özellikte spermleri vajinaya bırakabilmelidir. Kadının folikülogenez ve hormonal aksı normal olmalıdır ve normal bir şekilde ovulasyon gerçekleştirebilmeli, tubal patolojisi olmamalı ve oosit tubadan uterin kaviteye ulaşabilmelidir. Spermler servikal faktörleri aşarak uterin kanala ulaşabilmeli ve spermle ovum arasında mekanik faktör bulunmamalıdır. Endometrium ve uterin kavite implantasyona ve embriyonun gelişimine uygun olmalıdır. Bazen eşler kontrol edildiğinde tüm bu faktörler normal olsa dahi, sebebini bilemediğimiz etkenlerden dolayı infertilite oluşabilmekte ve yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç duyulabilmektedir.

İnfertilite nedenleri içinde en sık görülenler kadın kaynaklı nedenlerdir (%40-55), ikinci sıklıkta erkek kaynaklı nedenler gelmektedir (%30-40). Kalan kısım ise sebebi bilinmeyen infertiliteden (%10-15) oluşmaktadır. Kadın kaynaklı problemlerin başında tubal ve peritoneal faktörler (%25-30) gelmekteyken, ikinci sırada ovulatuar bozukluklar (%15-20),

üçüncü sırada ise servikal - uterin ve diğer faktörler (enfeksiyonlar, endometriozis, seksüel disfonksiyon vs.) gelmektedir (%5-10) (27).

3. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil çiftler değerlendirilirken mutlaka eşlerin her ikisi birden değerlendirilmeli, detaylı anamnez alınmalı ve muayene ile ultrason, laboratuar testleri, gerekirse histerosalpingografi veya laparoskopik cerrahiler gibi daha ileri tanı yöntemleri kullanılmalıdır.

3.A. ANAMNEZ

İyi bir anamnezde aşağıdaki tüm parametreler detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır:

- Evlilik ve infertilite süresi,

-Gravida, parite, başka gebelikler olduysa sonuçları ve gebelikle ilişkili oluşmuş komplikasyonların sorgulanması,

- Daha önce kontrasepsiyon uygulanmış mı? Uygulandıysa hangi yöntemin ne kadar süre ile uygulanmış olduğu,

- Menarş yaşı,

- Menstrüel siklus süresi ve düzeni, son adet tarihi,

- Koitus sıklığı ve seksüel disfonksiyonun sorgulanması,

- Sistemik bir hastalık olup, olmadığı (tüberküloz, diyabet, tiroid hastalığı gibi),

- Galaktore, hirsutismus gibi endokrin sıkıntının eşlik edebileceği patolojiler,

-Pelvik enflematuar hastalıkların, seksüel geçişli veya genital sistemi tutabilecek enfeksiyonların varlığının araştırılması,

- Sigara, alkol gibi madde kullanımları (fekundabiliteyi olumsuz etkiledikleri bilinmektedir),

- Geçirilmiş operasyon olup olmadığı (apendektomi, pelvik operasyonlar, servikal konizasyon gibi genital sistemi ilgilendiren operasyonlar),

- Daha önce uygulanan tedaviler ve sonuçları,

- Kadın yaşı (İlerleyen yaşla beraber over rezervi, overin indüksiyon ajanlarına verdiği cevap ve tedavi başarısı kadınlarda olumsuz etkilenir. Aneuploidi oranı artar ve fekundabilite azalır. Erkekte ise ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişkinin olmadığı veya çok minimal olduğu görülmüştür.) (25).

3.B. FİZİK MUAYENE

İnspeksiyonla; vücut gelişimi ve yapısı, kadın tipi-erkek tipi vücut yağ dokusu dağılımı, vücut tüylenmesinin yeterliliğinin değerlendirilmesi veya hirsutismus olup olmadığı, akne varlığı, memelerin gelişimi değerlendirilir. Eşlik edebilecek bir tiroid patolojisini ekarte etmek için tiroid muayenesi yapılır.

Genital muayenede dış genital organların yapısı ve normal morfolojide olup olmadıkları, serviksin şekli ve konumu, uterus boyutları (bimanuel muayene ile palpasyonla bakılır) ve komşu organlarla ilişkisi, adnekslere ait kitle palpe edilip edilmediği ve mobilitesi, uterosakral nodülarite (endometriyozis hakkında fikir verebilir) araştırılmalıdır. Son olarak da memede galaktore kontrolü ve meme gelişiminin tenar evrelemesi yapılmalıdır.

3.C. TARAMA TESTLERİ

Tüm cinsel aktif kadınlarda pap smear taraması yapılmalıdır. Çiftlerin kan grupları sorgulanmalı, Rh durumu ve gerekiyorsa antikor taraması (kadın rh- ise) yapılmalıdır. Cinsel enfeksiyon için orta veya yüksek riskli bireylerde cinsel yolla bulaşan hastalıklar için tarama önerilmelidir (Direkt yayma ve taze preparatlar, servikal kültür, mikoplazma kültürü, servikal klamidya antijeni bakılması gibi). Medikal öykü ve klinik duruma göre ek tarama testleri de uygulanabilmektedir.

3.D. ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi ile;

- Uterus boyutları (yeterli büyüklükte mi?), pozisyonu (antevert-retrovert oluşu),

- Myometrimun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi,

- Endometriumun kalınlığı, siklus fazı ile kalınlıktaki değişimler,

- Uterin kavitenin değerlendirilmesi (gerekirse histerosonografi ile kaviteye serum fizyolojik verilerek kavitenin düzenli olup olmadığı veya polip, myom gibi intrakaviter bazı lezyonların varlığı gözlenebilir.) ,

- Overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, over gradeleri siklus dönemine göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı,

- Konjenital uterin malformasyonların tanısı, örneğin septat veya bikornuat uterus ayrımı (kesin tanı konulamasada; bikornuat uterusta çift, uterin septumlarda tek fundus görülmesi ile ayrım yapılabilir),

- Seri transvajinal ultrasonografilerle foliküllerin sayı ve boyutlarındaki gelişmeler hakkında fikir edinilebilir. Ayrıca eksojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonlarının takibi yapılırken de seri ultrasonografilerden yararlanılabilir.

3.E. LABORATUVAR TESTLERİ

Folikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östrodiol (E2), prolaktin, inhibin-B, serbest testosteron, 17-OH- progesteron, DHEA-S, androstenedion gibi hormonal laboratuar testleri ile hipotalamo-hipofizer aks ve overlerle bu aksın uyumlu çalışıp çalışmadığı belirlenebilir. Özellikle hipogonadizm tanısı koyarken bu hormonların bazal düzeyleri önem kazanmaktadır.

3.F. HİSTEROSALPİNGOGRAFİ

Uterin kavitenin şekli, büyüklüğü, varsa intrakaviter patolojiler ile bunların yeri ve büyüklüğü (myom, polip vs.), intrakaviter adezyonların varlığı, konjenital uterin malformasyonlar (uterus unikornus, septus, bikornus, didelfis vs.) gibi faktörlerin değerlendirilmesinde önemlidir. Ayrıca tubal faktör araştırılırken tubaların açık olup olmadığını, tıkanıklık varsa hangi seviyede olduğunu (proksimal, distal tıkanıklık vs.) veya tubaların hidrosalpinks gibi bazı patolojilerini araştırmada HSG, çok değerli bir görüntüleme yöntemidir.

3.G. ENDOMETRİAL BİYOPSİ

Luteal faz yetmezliği veya bozukluğunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak invaziv, rahatsızlık veren ve diğer yöntemlere göre nispeten pahalı bir test olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

3.H. LAPAROSKOPİ

Uterus, douglas, her iki over ve fossa ovaricalar ile her iki tubanın görülmesini sağlayan bir yöntemdir. Laparoskopi ile; myomların tesbiti (intramural ve subseröz), uterin anomalilerin ayrımı (uterus septus-didelfis ayrımında), tubalardan mavi boya verilerek (kromotubasyon) tubal pasajın ve varsa hidrosalpinks yada tubal sakkülasyon gibi genişlemelerin görülmesi, tubaların açık oluşunun aynı şekilde boya verme yöntemiyle değerlendirilmesi, ovaryan kistlerin görülmesi veya gerekiyorsa cerrahi tedavisi, endometriozis tanısı, batın içindeki yapışıklıkların tesbiti ve gerekiyorsa cerrahi yoldan açılması (endometriozis, geçirilmiş cerrahi veya enfeksiyonlara bağlı olabilir vs.), tuba-ovaryan ilişkinin bozulmuş olup olmadığının anlaşılması sağlanabilmektedir. Hem teşhiste, hem de infertilite cerrahisinde laparoskopinin rolü büyüktür. Özellikle bazı durumlarda histeroskopiyle kombine edildiğinde tanısal değeri artmaktadır (örneğin uterus septus-didelfis ayrımında olduğu gibi).

3.I. HİSTEROSKOPİ

Fertiliteye olumsuz etkisi olabilecek intrakaviter patolojilerin hem tesbitinde, hem de tedavisinde kullanılabilen bir yöntemdir. Cerrahi amaçla; submüköz myom, polip gibi intrakaviter patolojilerin eksizyonunda veya uterin septumların koterize edilerek açılmasında kullanılabildiği gibi, sadece kavitenin ve varsa intrakaviter patolojilerin tesbiti ya da kornu uterilerin gözlenmesi amacıyla tanısal olarak da kullanılabilmektedir.

4. İNFERTİLİTEYE SEBEP OLAN FAKTÖRLER

4.A. ERKEK FAKTÖRÜ

İnfertilite sebepleri arasında geçmişte erkek faktörünün nadir rastlanan nedenlerden olduğu düşünülmekteyken, günümüz araştırmaları göstermiştir ki infertil çiftlerin % 20'sinde erkekteki anomallikler tek neden olup; %20-40'ında ise erkek faktörü önemli bir neden olarak diğer faktörlere eşlik etmektedir (29). Erkek faktörünü ortaya koyan ve en sık uygulanan test

spermiyogramdır (26). Spermiogram, 3-7 günlük bir ejekülasyon yasağı sonunda yapılır ve normal bir spermiyogram için olması gereken normal değerler şunlardır:

- Volüm: >2ml,

- Ph: 7.2- 7.8,

- Likefaksiyon: <60 dakika,

- Sayı/ml: >20 milyon/ml,

- Total sperm sayısı: >40 milyon/ejekulat,

- Motilite: > %50 ileri hareketli veya > %25 hızlı ileri hareketli,

- Morfoloji: >%14 (Kruger kriterlerine göre), >%30 (Who 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.

Bu faktörlere bakılarak çalışılan bir spermiogramda mevcut olabilecek bozukluklar aşağıdaki terimlerle ifade edilir:

1.Oligospermi: Sperm sayısının az olması (< 20 milyon).

2.Astenospermi: Sperm hareketinin az olması (< %50).

3.Nekrospermi: Tüm spermatozoidlerin ölü olması.

4.Teratospermi: Morfolojik bozukluk.

5.Azospermi: Ejakülatta spermatozoa bulunmaması.

6.Aspermi: Ejakülatın olmaması.

7.Oligoasthenoteratozoospermi: Spermiogramda morfoloji, hareket ve sayı bozukluklarının tümünün beraber olmasına işaret eder.

8. Normozoospermi: Referans aralıklara uygun normal ejekülatı gösterir.

Anormal spermiogram tanısı konulabilmesi için en az üç ay aralıklarla yapılmış üç farklı spermiogram degerlendirilmeli, normal olmayan parametreler tümünde sebat ediyorsa ileri tetkiklere geçilmelidir. Testiküler travma, cerrahi müdahale, kabakulak öyküsü, febril hastalık hikayesi, alerjik reaksiyon, radyasyon yada çevresel toksinlere maruz kalma, alkol kullanımı gibi faktörler spermiogramda bozukluk yapabilecek nedenlerdir ve anamnezde bu faktörler detaylı sorgulanmalıdır.

Dünya sağlık örgütüne göre erkek faktörünün etyolojik sınıflaması ise şöyledir:

1) Seksuel / Ejakulatuar disfonksiyon

2) İmmunolojik nedenler

3) Neden belirlenememiş grup

4) İzole seminal plazma anormallikleri

5) İatrojenik nedenler

6) Sistemik nedenler

7) Konjenital anomaliler

8) Akkiz testikuler hasar

9) Varikosel

10)Aksesuar bezlerin enfeksiyonu

11) Endokrin nedenler

12) İdiopatik oligozoospermi

13) İdiopatik astenozoospermi

14) İdiopatik teratozoospermi

15)Obstruktif kriptozoospermi

16)Obstruktif azoospermi

17) İdiopatik azoospermi

Semen analizi kriterlerine göre incelendiği taktirde ise erkek infertilite nedenleri şunlardır:

a) Ejakülasyon yokluğu: İlaçlar, cerrahi, vasküler oklüzyon, diabet, psikolojik bozukluklar

b) Azoospermi: Seminifer tübüler skleroz (klinefelter sendromu), germinal aplazi (idiopatik, ilaç, radyasyon, mozaik klinefelter sendromu, XYY sendromu), matürasyon arresti (idiopatik, XYY sendromu, varikosel), duktal obstrüksiyon, endokrinopati

c) Oligospermi: İdiopatik nedenler, kriptoorşidizm, varikosel, ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, endokrinopati

d) İnfertil ancak normal spermiogramı olan hastalar: Jinekolojik anormallik, anormal koit alışkanlığı, akrozomal defektler, immunolojik nedenler, açıklanamayan infertilite.

e) Sperm yapısal defekti, uzamış abstinens, idiopatik, genital enfeksiyonlar, antisperm antikorlar (28).

4.B. KADIN İNFERTİLİTESİ

4.B.1)Ovulatuar faktörler

Kadınlarda infertilite nedenlerinin yaklaşık % 30-40 kadarını ovulasyon problemleri oluşturur. Ovulasyon problemlerinde doğru tanı konulduğu taktirde tedavi yöntemleri kolay ve maliyeti düşüktür. Bir kadında herhangi bir sebeple ovulasyon olmamasına anovulasyon, anovulasyon olan siklusa anovulatuar siklus denir.

WHO anovulasyonu üç grupta incelemektedir:

1) Grup I: Hipogonadotropik hipogonadizmli hastalardır. Bu hastalar primer veya sekonder amenore ile başvuran anovulatuar kadınlardır. Düşük FSH ve östrojen seviyeleri, amenore ve sekonder seksüel karakterlerde gerilik izlenir. Hipotalamo-pitüiter yetmezlik bulunur, tedavi için FSH ve LH aktivitesi içeren bir gonadotropine ihtiyaç duyarlar. Pulsatil GnRH tedavisi veya HMG tedavisi oldukça etkili olmaktadır. Kilo ve vücut kompozisyonundaki aşırı değişiklikler, stres, aşırı egzersiz, hipotalamusun infiltratif hastalıkları, prolaktinoma, empty sella sendromu, sheehan sendromu, Cushing hastalığı, akromegali gibi durumlar grup 1 anovulasyona örnektir.

2) Grup II: Gonadotropin düzeyleri normal olan ve endojen östrojen aktivitesi bulunan anovulatuar siklusları olan kadınlar. Bu gruptaki hastaların çoğu polikistik over sendromu (PCOS) hastasıdır. Hipotalamo-pitüiter yetmezlik değil, disfonksiyon bulunur. Endojen östrojen üretimi vardır, FSH düzeyi normal-düşük sınırlarda, prolaktin seviyeleri normaldir. Amenore ya da oligomenore, menstrüel düzensizlikler, hirsutizm gibi şikayetlerle gelirler. Böyle hastaların siklusları anovulatuardır ve luteal faz yetmezliği izlenir. Anovulasyonlu hastaların en büyük grubunu grup 2 hastalar oluşturur. Tedavide ilk seçenek klomifen sitrattır (daha ucuz, uygulaması kolay, OHSS riski düşük). Klomifen sitrata cevap alınamayan hastalarda gonodotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna geçilir.

3) Grup III: Hipergonadotropik hipogonadizmli hastalardır. Ovaryen yetmezlik söz konusudur. FSH yüksek, E2 düşük, progesteron çekilme testi negatiftir. Bu gruptaki hastalar hipogonadizm semptomlarıyla gelirler. Pür ovaryen yetmezlik yapan tüm sebepler, ovaryan disgenezi ve over rezistansları bu gruba girer.

Ovulasyonun olup olmadığını göstermede kullanılan bazı tetkikler şunlardır:

a)Anamnez: Premenstrüel dönemde karnın alt tarafında duyulan ağrı, dismenore, memelerde şişkinlik hissi veya hassasiyet, servikal mukusun artışı gibi hastaların yaşadığı siklik değişiklikler; siklusların ovulatuar olduğunu kesin göstermesede desteklemektedir. Adetleri düzenli seyreden kadınların da aynı şekilde siklusları çoğunlukla ovulatuar niteliktedir (30).

b)Bazal vücut ısısı takibi: Hastanın sabah yataktan kalkmadan baktığı ilk vücut sıcaklığı bazal vücut ısısıdır ve yaklaşık 36.5'C ve altında olmalıdır. Ovulasyon sonrası oluşan corpus luteumdan salınan progesteronun etkisi ile hipotalamus termoregülatuar merkez vücut ısısını yaklaşık 0,2-0,3'C artırır ve bu artış 10 gün kadar sürer (bifazik vücut ısısı). Bazal vücut ısısı takibi ile ovulasyon günü ve luteal faz uzunluğu hakkında bilgi edinilebilir ve bu ısı artışı ovulasyonun göstergesidir.

c)Endometrial biyopsi: İnvaziv bir yöntem olduğundan dolayı çok tercih edilmese de, siklusun 26-28. Günlerinde alınan endometrial biyopside sekretuar bir endometrium görülmesi ovulasyonun olduğunu göstermektedir. Siklus gününe göre endometriumdaki lutealizasyonda 2 gün ve daha fazla gecikme görülmesi luteal faz yetmezliği tanısı konmasını sağlar. Ayrıca biyopsi yöntemi, endometrium reseptivitesinin değerlendirilmesinde de yardımcı bir yöntemdir.

d) Serum LH düzeyi takibi: Serum LH değerleri yükselmeye başladıktan yaklaşık 36 saat sonra, LH pikinden ise yaklaşık 12 saat sonra ovulasyon olduğu kabul edilir. Ardışık serum LH ölçümleri ile LH piki ve sonrasında LH'ın düşmeye başladığının gösterilmesi ile ovulasyon olduğu kabul edilebilir.

e) Midluteal progesteron ölçümü: Siklusun 21-24.günlerinde bakılan serum progesteron değerlerinin 10'un üzerinde olması ovulasyonun olduğunun ve luteal faz yetmezliğinin olmadığının göstergesidir (31). Luteal faz yetmezliği araştırılırken ovulasyon sonrası 5-9. Günler arası yapılan üç progesteron ölçümünün ortalamasının 10'un üzerinde olması, luteal fazın yeterliliğini gösterir ve tek sefer progestoron bakılmasına göre daha değerli bilgi verir (32).

f) Seri ultrasonografi takipleri: Seri USG takipleri ile dominant folikül oluşumu ve gelişmesi, ovulasyondan sonra ise dominant folikülün kaybolması ve yeni oluşan düzensiz şekilli ve kalın cidarlı korpus luteumun görülmesi ovulasyonun gerçekleştiğini anlama yöntemlerinden biridir.

g) Servikal mukus değişiklikleri: Servikal mukus, siklus boyunca östrojen ve progesterondaki siklik değişiklere paralel olarak değişkenlik gösterir. Ovülasyona yakın dönemde östrojen hakimiyetindeki servikal mukusun miktarı artar, sulu ve şeffaf bir hal alır ve uzama özelliği artar. Ovülasyon sonrası progesteron hakimiyetinin başlamasıyla ise miktar azalır ve spermlerin geçişini zorlaştıracak şekilde daha kıvamlı hale gelir. Preovulatuar dönemde östrojen hakim durumu gösteren testler spinnbarkeit testi ve fern testidir. Fern testinde servikal mukus kurutulduğunda eğrelti otu manzarası görülmesi halinde test pozitiftir. Spinnbarkeit testi ise, servikal mukusun çekildiğinde 15-20cm kadar kopmadan uzayabilmesidir ve bu durum östrojen etkisinde pozitiftir.

4.B.2) Servikal faktör

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.

Servikal mukus incelenmesinde patoloji bulunması geçirilmiş serviks ameliyatlarından, biyopsilerden, kryoterapiden, lazer ablasyonundan veya konizasyondan kaynaklanabilir. Renk bozukluğu enfeksiyonu düşündürmelidir. Spinbarkeit testinin azalması sıklıkla testin uygun zamanda yapılmamasından kaynaklanır. Östrojen yetersizliği (anovulasyonda olduğu gibi) ya da klomifen gibi antiöstrojenik ilaç kullanımı da bunda etken olabilir. İçindeki sperm sayı ve motilite bozuklukları ise sperm patolojisine veya enfeksiyona ya da antisperm antikorların varlığına bağlı olabilir. Fazla lökosit bulunması ise serviks ya da vajinada bir enfeksiyon veya enflamasyona işaret eder. Post koital testin patolojik bulunması en sık olarak testin ovulasyondan çok önce veya çok sonra yapılması gibi zamanlama hatasından kaynaklanmaktadır. Yinede servikal mukusun normal olduğunu ve enfeksiyon ya da antisperm antikor bulunmadığını ortaya koymak için rutin takipte kullanılması önerilmektedir. Sperm tahlili normal olmasına rağmen postkoital testde sperm görülememesi, sperm motilitesinin bozuk olması veya aglutinasyon izlenmesi, antisperm antikor aranması için endikasyon teşkil eder.

Servikal mukus değerlendirilirken standardize edilmesi için servikal skorlama yapılır. Bu skorlamada kullanılan kriterler şunlardır:

- Mukusun miktarı,
- Mukusun viskozitesi,
- Mukusun fernleşmesi,
- Spinbarkeit testi sonucu ve
- Mukusun selülaritesidir.

Her kriter 3 üzerinden değerlendirilir. Yani maksimum skor 15'tir. 10'dan düşük skor uygunsuz mukus anlamına gelirken, 5'ten düşük skor hostil servikal sekresyon olarak adlandırılır.

4.B.3) Luteal faz defektleri

Foliküler faz boyunca dominant folikülden salınan östrojenin etkisiyle endometriumda proliferatif patern gözlenmektedir. Luteal fazda ise corpus luteumdan salınan progesteronun etkisi hakimdir ve endometriumda sekretuar dönem izlenir. Anovulasyonu olan hastalar devamlı foliküler fazdadırlar. Endometriumları devamlı proliferatif fazdadır ve endometrial hiperplazi oluşur. Eksojen progesteronla tedavi edilmezse sekretuar endometrium ovulasyona engel olacaktır.

Ovulasyon sonrası corpus luteumdan salınan progesteronun yetersizliği ya da endometriumun bu progesterona yetersiz cevabı sonucu luteal faz yetmezliği oluşur. Luteal faz yetmezliklerinde ya luteal faz süresi normal (11 günden uzun), fakat progesteron yapımı yetersizdir (6-8 ng/ml'nin altında); yada progesteron yapımı normal, fakat luteal faz süresi 11 günden kısadır. Nöroendokrin sebepler (LH puls frekansının artışı, folliküler fazda FSH eksikliği, yetersiz LH yükselmesi), ovaryen kaynaklı durumlar (primordial follikül sayısının azalması, luteolizisin hızlı olması), uterin faktörler (endometriumda progesteron reseptör azlığı, endometritis), ilaçlar (klomifen sitrat), kronik sistemik hastalıklar gibi sebeplerle luteal faz yetmezliği oluşabilir. Luteal faz yetmezliği %5 oranında infertilite nedeni olabilmektedir; çünkü implantasyon aralığı ovulasyondan sonraki 6-10 günlük kısa bir dönemdir ve luteal faz yetmezliği olan kadınlardaki düşük progesteron düzeyleri, endometrial matürasyonda gecikmeye neden olarak implantasyon aralığını değiştirir. İmplantasyon aralığındaki uzun süreli gecikmeler embriyonun viabilitesini bozarak implantasyonu engelleyebilmektedir. Daha az düzeydeki gecikmeler ise implantasyona imkan verse bile, normal progesteron salınımını sağlayamayacak kadar az HCG salınımına neden olmakta, bu da biyokimyasal gebelik kayıplarına yol açmaktadır. Yani luteal faz defekti implantasyonu bozarak %5 oranında infertilite nedeni olduğu gibi; %35 oranında da habitüel abortuslara ve biyokimyasal gebelik kayıplarına yol açmaktadır.

Luteal faz defekti, endometriumun histolojik gelişiminin siklus günüyle karşılaştırıldığında iki günden daha fazla geri olması olarak tanımlanır. Luteal faz defekti, genellikle doğrudan korpus luteumun yetersiz hormon üretimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak siklusun folliküler fazında azalmış FSH düzeyleri, anormal LH salgılanma paternleri, ovulatuar pik sırasındaki yetersiz FSH ve LH düzeyleri, yüksek prolaktin değerleri veya endometriumun progesterona cevabının azalmış olması da luteal faz defektine neden olabilir. Luteal faz defekti tanısını koymak için, serum progesteron düzeyleri

ölçülmekte ise de gerçek tanı yöntemi endometrial biyopsidir. Endometrium siklus gününe göre iki günden daha fazla geri ise ve bu durumen az iki siklusta tespit ediliyorsa luteal faz defekti tanısı konulabilir.

Tedavide ilk seçenek klomifen sitrattır. Menstürel siklusun 3-5. Günlerinde başlanarak günde 50 mg dozunda verilir. Bir diğer tedavi seçeneği ise ovulasyondan yaklaşık 3 gün sonra başlanarak günde iki kez, 25 mg progesteron içeren vajinal süpozituar kullanılmasıdır. Tedaviye menstrüasyon olana kadar veya gebelik tanısı konulana kadar devam edilir. Klomifen sitrat veya progesteron tedavisi ile elde edilen gebelik oranları arasında fark yoktur (33).

4.B.4)Tubal ve uterin faktör

Tubal faktör tek başına bir infertilite sebebi olabildiği gibi, diğer infertilite sebeplerine eşlik edebilen bir durum olarak da sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. İnfertil çiftlerin yaklaşık % 30-35'inde görülen bir problemdir (34). Pelvik inflamatuar hastalıklar, rüptüre apandisit, septik abortus, geçirilmiş tubal cerrahi veya diğer pelvik bölge cerrahilerine bağlı adezyonlar, pelvik enfeksiyona neden olan intrauterin araç kullanımı, C. trahomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar, endometriozise bağlı pelvik enflemasyon durumları, inflematuar barsak hastalıkları gibi nedenler tubal hasar oluşturarak tubal kaynaklı infertiliteye neden olabilmektedir.

Tubal faktörde mekanizma, sperm ve ovumun transportuna engel olan anatomik problemler oluşmasıdır. Proksimal tıkanıklıkta spermin fertilizasyon olacak bölge olan daha distal tubal bölgeye geçişi bozulmuştur. Distal tıkanıklıkta ise ovumun yakalanması ve tuba içine alınmasında problem mevcuttur. Tuba mukozasının enflematur hasarı da tubal transport mekanizmasını bozarak tubal faktör oluşumuna neden olabilmektedir.

Uterin faktörler ise tubal faktörün aksine infertilitenin nadir sebeplerindendir. Fertiliteyi bozmanın yanı sıra, eğer fertilite oluşmuşsa abortus riskinde artışa sebep olarak da gebeliğin seyrini olumsuz etkileyebilmektedirler. Uterusun konjenital faktörlerini; uterin anomaliler ve endometrial fonksiyon bozuklukları oluşturur. Akkiz faktörler ise; myomlar, polipler, kronik endometrit ve intrauterin sineşilerdir.

Konjenital faktörlerden uterus yapı anomalileri, genelde gebeliği engelleyen bir faktör olmayıp, gebeliğin gelişimini ve normal doğumu etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkar. En sık görülen ve infertiliteye sebep olan konjenital uterin malformasyon, uterin septumdur.

Histereskopik septum rezeksiyonunun, spontan abortus oranlarını azalttığı tespit edilmiştir (35). Akkiz faktörlere gelince; myomlar, tubal ostium veya kornuları tıkayarak, ovum veya spermlerin transportunu bozarak yada embriyo implantasyonunu bozarak infertiliteye neden olurken; kronik endometritler hem tubal faktöre de neden olabilmeleri hem de implantasyonu ve embriyo canlılığını bozabilmeleriyle infertilitede nadir de olsa rol oynayabilirler. Poliplerin infertilitedeki rolü ise net olmamakla beraber, yapılan bazı çalışmalar poliplerin tedavi sonrası infertilite tedavisi verildiğinde daha başarılı sonuçlar oluştuğunu, bazıları ise tedavi edilen ve edilmeyen hastalarda başarı oranlarının benzer olduğunu göstermektedir (36).

Uterus ve tubanın araştırılmasında HSG ve laparoskopi en önemli iki tanı metodudur. Bu metodlar birbirinin alternatifi değil, tam tersine birbirini tamamlayan iki ayrı metoddur. HSG ile tubanın lümeni ve uterin kavite görüntülenebilirken; laparoskopi ile de tuba adelesi, serozası, fimbrialar ve tuba over ilişkisi, uterin anomaliler (uterus bicornus, unicornus vs.), intramural ve subseröz myomlar, overlerin yapıasl problemleri (kistler vs) araştırılır(37). Laparoskopinin HSG'ye üstünlüğü tubal hastalıkları tespit etmede daha sensitif ve spesifik olmasıdır. Ayrıca laparoskopi ile; adezyonlar, endometriozis, ovaryen patolojiler, iç genital organ anomalileri gibi tubal faktör sebebi olabilecek veya direk uterin faktöre yol açarak pelvik anatomik defekt oluşturan durumlar; tubalardan mayi geçişi sırasında, tubalarda oluşan lokal genişlemeler (sakkülasyon), tubanın uzunluğu boyunca yaptığı keskin kıvrımlar (king) ve fimbriyaların anatomik yapısı ve bütünlüğü hakkında da bilgi edinilebilir. Laparoskopi tanı dışında bir tedavi yöntemi olarak da kullanılmaktadır ve myomektomi, pelvik adezyonların ve tubal yapışıklıkların açılmasında, tuba ovaryen bütünlüğün yeniden sağlanmasında cerrahi tedavi imkanı da sunmaktadır. HSG ile ise; tuba uterinaların uzunluğu, kıvrımları, açık olup olmadıkları görülebilir, ayrıca HSG uterus gelişim anomalilerini tanısında (uterus bikornus-septus ayrımı, arkuatus gibi), endometrial polipler ve intrauterin sineşi gibi uterin patolojileri hakkında da bilgi verir. Ayrıca HSG'nin tek başına fertiliteyi artırıcı etkisi de olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin sebebi; birikmiş ve tubal motiliteyi bozan mukus ya da kanın tubal lümenden atılmasını sağlaması, tubal kingleşmelerin açılması ve peritubal adezyonların giderilmesi, fimbrial fimozisli hastaların tüplerinde dilatasyonu sağlaması, kontrast maddenin iyot içeriğine bağlı olarak tuba epiteline olumlu etkisi olarak düşünülebilir.

Yine laparoskopi yanında histeroskopi, falloskopi ve tuboskopi de tuba yada uterin faktör araştırılmasında önemli tetkiklerdir. Özellikle laparoskopi ve histeroskopi beraber kullanıldığında uterin anomalilerden septus-bikornus ayrımı sağlanmasında; aynı seansta hem uterin kavite ve tubal ostiumların hem de uterus ve tubaların dış yüzeyinin görüntülenmesinin

sağlanmasında; cerrahi gerektiriyorsa septum rezeksiyonu veya laparoskopik cerrahi gerektiren durumlara müdahale edilmesinde; tek başlarına kullanımlarına oranla çok daha başarılı oldukları söylenebilmektedir.

4.B.5) Peritoneal faktör ve endometriozis

Tuba uterinalar, overler, omentum ve diğer periton yüzeyinde görülen adezyonlar periton faktörü olarak isimlendirilir. Pelvik adezyonlar, tubal motiliteyi, tubal açıklığı veya tuba-over ilişkisini etkileyerek infertilite nedeni olabilir. Geçirilmiş tüm pelvik cerrahiler, geçirilmiş pelvik enfeksiyonlara bağlı pelvik adezyonlar, endometriozis, şimik peritonite sebep olan faktörler gibi sebeplerle peritoneal kaynaklı infertilite oluşabilmektedir.

Endometriozis, peritoneal faktörün en önemli nedenidir. Endometrial gland ve stromanın uterin kavite dışında yerleşmesi endometriozis olarak adlandırılır. Endometrioziste menstürel siklusla endometrial epitelin kavitede dökülmesi ile eş zamanlı olarak, uterin kavite dışı odaklarda da kanama ve dökülme meydana gelir. Bu durum pelvik adezyonlara, tuba ovaryan ilişkinin bozulmasına, tuba lümeninin daralması yada tam olarak tıkanması ile tubal transport mekanizmasının bozulmasına, tuba mukozasında tahribat yoluyla yada kas tabakasında fibröz doku artması nedeniyle tuba lümeninde daralma yaparak tubal kaynaklı infertiliteye neden olabilir. Endomtriozis sedece pelvik adezyonlara yol açarak değil, aynı zamanda implantasyonu bozarak, immunolojik faktörleri harekete geçirerek, folikülogenezi bozarak veya fertilizasyon defektlerine sebep olarak da infertiliteye neden olmaktadır (38).

4.B.6) Endokrin faktörler

Hiperandrojenizm, 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 GnRH sekresyonunun pulsatilitesini bozmasıdır.

4.B.7) İmmunolojik faktörler

İnfertil kadınlarda otoantikor oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (%15-45'e karşın %1-4) (39). Kadın genital sistemi doku ve sekresyonlarında antikor, antikor yapan hücreler, makrofajlar ve T lenfositlerin varlığı, immunolojik faktörlerin infertilitede rolü olabileceğini desteklemektedir. Özellikle negatif postkoital test varlığı, sperm

penetrasyon testlerinde bozukluk durumlarında veya spermlerin kana karışarak bunlara karşı antikor gelişmesine yol açabilecek durumlar (testiküler cerrahi veya travmalar, kadın genital sistemindeki fissür veya fistüller gibi) varsa; immunolojik faktörlerle ilişkili infertilite olabileceği aklımıza gelmelidir.

4.C. NEDENİ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

İnfertilite araştırmaları sırasında yapılan tüm standart testler normal olmasına rağmen infertilite görülmesine açıklanamayan infertilite denir. İnsidansı yaklaşık % 10 ile % 30 arasında geniş bir aralıkta toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir (40). Normal semen analizi varlığı, ovulasyonun objektif kanıtlarının görülmesi, normal uterin kavite varlığı ve her iki tubanın açık olduğunun gösterilmesi ile nedeni bilinmeyen infertilite tanısı konulabilir.

Açıklanamayan infertilitede tedavi yaklaşımında genç (<35 yaş) ve kısa infertilite süresi (<2 yıl) olan grup haricinde bekleme tedavisinin uygulanması önerilmemektedir. Bu hastalarda basitten komplikeye doğru sırasıyla hayat tarzı değişiklikleri, klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonu, gonadotropinler veya klomifen sitratla indüksiyon sonrası IUI gibi tedavilerle başlanıp; IVF, GIFT veya ICSI gibi daha çok kaynak gerektiren tedavilerle devam edilir.

Tablo 1. Açıklanamayan infertilitede siklus başına gebelik oranları(42)

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

5.İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON

Sperm hücrelerinin seminal plazmadan ayrılıp stimule edildikten sonra servikal ostan direk uterus içerisine verilmesi intrauterin inseminasyon (IUI) olarak adlandırılmaktadır. IUI'da amaç; vaginal asidite ve servikal mukus düşmanlığı gibi faktörlerin etkisini azaltmak ve konsantre edilmiş motil ve morfolojik olarak normal spermleri yoğun bir şekilde ve oositlere mümkün olduğu kadar yakın yerleştirmektir.

IUI; seminal plazma içerisindeki prostaglandinlerin şiddetli uterin kasılmalara neden olması sebebiyle seminal plazmadan arındırılmış ve olası bakteriyel kontaminasyon dolayısıyla uygun hazırlama yöntemleri kullanılmış olan, hareketli spermlerle yapılmalıdır. IUI da başarı oranları sperm parametrelerindeki defekt veya defektlerin sayısı ve ciddiyetiyle doğru orantılıdır. Uygulaması basit bir yardımla üreme tekniğidir. Vajinaya spekulum aplikasyonu sonrasında, serviks tespit edilir ve inseminasyon kateteri transservikal olarak endometrial kaviteye gönderilir. Kateterin içinden hazırlanmış sperm homojenat kaviteye enjekte edilir. İnseminasyon için kullanılacak miktarın 0.5cc'yi geçmesinin de uterusta kontraksiyonlara yol açabileceği ve ağrılı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

5.A. IUI ENDİKASYONLARI

- Kombine kadın ve erkek faktörü olan açıklanamayan infertilite olgularında IUI ilk tedavi seçeneğidir ve bu grup en büyük endikasyon grubunu oluşturmaktadır.

- Erkek faktöründe orta derece oligoastenoteratospermide (Sayı 20-10 milyon/ml, a + b hareketli %50-20, a hareketli %20-10, Normal form %9-5) sık olarak kullanılan bir yöntemdir.

- Kadın faktörlerinden servikal faktör, endometriozis ve ovulatuar disfonksiyonda kullanılır.

- Ayrıca çeşitli ejakulatuvar (impotans, spinal kord kesisi ve prematür ejakulasyon) ve koital (hipospadias, vajinismus) sorunları olan hastalar için de uygun bir tedavi yöntemidir.

5.B. IUI'DA OVULASYON İNDÜKSİYONU

IUI'da ovulasyon induksiyonu, hasta ovulatuar olsalar bile ovulasyon–inseminasyon–fertilizasyon senkronizasyonu için uygulanmaktadır.

5.B.1) Normal Over Cevaplı Olgular İçin Ovülasyon İndüksiyonu

a) Klomifen Sitrat /hCG + IUI ;

IUI'daki ovulasyon induksiyonunda klomifen sitrat kolay uygulanabilir ve ucuz olması, çoğul gebelik ve OHSS riskinin de az olması nedeniyle birinci seçenektir. Klomifen sitrat 'Selektif Estrojen Reseptör Modulatörleri' (SERM) içerisinde yer alan bir ajandır.

İUİ olgularında ovaryan stimülasyonun amacı 2-3 follikül elde etmektir. Zamanlamayı sağlayabilmek nedeni ile ovulasyon, eksojen HCG ile tetiklenir. Klomifen Sitrat monitörizasyonunda TV-USG kullanılır.

Klomifen Sitrat adetin 3-5. günleri arasında herhangi bir gün başlanır, farklı günlerde başlamanın gebelik hızları açısından bir farkı yoktur. Toplam beş gün süre ile 50-100 mg/gün oral olarak kullanılır. Menstürel siklusun 10-13. günleri arasında TV-USG yapılır. En büyük follikül ortalama 18-20 mm çapa ulaşınca hCG 10.000 IU İM uygulanır. 36 saat sonra IUI yapılır (43). Endometrium üzerine Klomifen Sitrat' ın antagonistik etkisi endişesi ile eksojen olarak östrojen verilmesinin yararı olduğu gösterilememiştir (43).

b)Klomifen Sitrat + hMG/hCG + IUI ;

Menstürel siklusun 3-7. günlerinde KS 50-100 mg/gün oral verilir. 7-9. günden itibaren eksojen FSH 75-150 IÜ/gün başlanır. Folikül gelişimi TV-USG ve serum östrojen (E2) ile takip edilir. En büyük follikül ortalama 18-20 mm çapa ulaşınca HCG 10.000 IU, İM uygulanır. Uygulamadan 36 saat sonra IUI yapılır (43). Bu uygulamayla kullanılan hMG dozundan tasarruf sağlanmış olması bir avantajdır.

c) Gonadotropinler (hMG, Üriner FSH, Higly purified FSH, rFSH) + IUI ;

Gonadotropinlerle yapılan ovülasyon indüksiyonu, serum östrojen (E2) ve TVUSG ile yakın monitörize edilmelidir. Yakın monitörize edilmeyen olgularda komplikasyonların gelişebileceği unutulmamalıdır. OHSS riski klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonuna göre gonadotropinlerle indüksiyonda çok daha fazladır, ancak başarı oranları daha yüksektir.

Stimülasyona başlamadan önce, mensturasyonun 2-4. gününde TVUSG yapılarak bazal follikül sayısı görülür. 15 mm' den büyük rezidü kistler ekarte edilir. Siklusun 3 veya 4. gününde gonadotropin 75-150 IÜ/gün İM başlanır. Başlama dozuna bayan yaşı, over rezervi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve daha önce var ise gonadotropin doz yanıtına göre karar verilir. Seri TV-USG, serum östrojen düzeyleri ile hastanın monitörizasyonu yapılır. En büyük

follikül 18 mm‘ ye ulaştığında HCG 10.000 IÜ İM uygulanır ve uygulamadan 36 saat sonra IUI yapılır (43).

d) GnRH Agonistleri (GnRHa) + Gonadotropin + IUI ;

Tüp bebek uygulamaları dışında gonadotropin tedavisi ile birlikte GnRHa kullanımı gebelik hızları açısından avantaj sağlamamaktadır. IUI amaçlı ovülasyon indüksiyonunda GnRHa kullanımı terk edilmiştir.

e) GnRH Antagonistleri + Gonadotropin + IUI ;

Son zamanlarda, ilk flare up etkisinin olmaması, uzun desensitizasyon süresi gerektirmemesi ve böylece östrojen eksikliği semptomları yaşanmaması, kısa sürede yeterli LH baskılaması sağlaması, etkisinin doza bağımlı olması ve antagonist etkinin GnRH ya da GnRH agonisti ile hızlıca geri döndürülebilmesi sebebiyle GnRH antagonistleri IUI tedavi protokollerinde GnRH agonistlerinin yerine tercih edilmektedir (44).

Stimülasyona başlamadan önce, menstürasyonun 2-4. gününde TVUSG yapılarak bazal follikül sayısı görülür. 15 mm’ den büyük rezidü kistler ekarte edilir. Siklusun 3 veya 4. Gününde gonadotropin 75-150 IU /gün İM başlanır. Başlama dozuna bayan yaşı, over rezervi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve daha önce var ise gonadotropin doz yanıtına göre karar verilir. Seri TV-USG, serum östrojen düzeyleri ile hasta monitörizasyonu yapılır. En büyük follikül 14 mm‘ ye ulaştığında veya menstural siklusun 6. gününde 0.25mg GnRH antagonisti HCG gününe kadar uygulanır. En büyük follikül 18 mm‘ ye ulaştığında HCG 10.000 IÜ İM uygulanır ve 36 saat sonra IUI yapılır (43).

5.B.2) Yüksek Cevaplı Olgular İçin Ovülasyon İndüksiyonu

Bu hastalar sıklıkla anovulatuardır. Kan androjen seviyesi yüksekliğine göre basitçe polikistik over sendromu (PCOS) ve non-PCOS olarak iki kısımda incelenebilirler. Bu olgularda asıl amaç monofolliküler gelişim sağlamaktır. Bu hastalarda ‘Low-dose step-up protokolü’ kullanılabilir. Bu protokolde üriner veya rekombinant gonadotropinler kullanılabilir. Asıl amaç yüksek over cevabının önüne geçerek monofolliküler gelişim sağlamaktır. Multifolliküler gelişim bir komplikasyon olarak görülmelidir. Çünkü multifoliküler gelişim sonucu çoğul gebelik ve OHSS riskleri artmaktadır (43).

Low-dose step-up protokolü’nde; öncelikle over kistlerini ekarte etmek için TV-USG yapılır. Eğer hastanın ilk uygulaması ise, yedi gün boyunca her gün 75 İÜ eksojen FSH İM uygulanır. 3-4 gün aralıklarla kanda östrojen seviyesine bakılır. Over yanıtının başlaması için

kabul edilen kriter östrojenin (E2) 100 pg/ml' nin üzerine çıkmasıdır. E2, 100 pg/ml üzerine çıktığında gün aşırı veya günlük kan E2 ölçümü ve TVUSG ile hasta monitörizasyonu yapılır. 14 gün 75 İÜ FSH/gün' e rağmen over yanıtı olmaz ise doz 37,5 IU arttırılır. Yine over yanıtı olmaz ise her bir doz artımı için 7 gün beklenir ve her artım 37,5 İÜ olarak yapılır. Over yanıtı elde edildiğinde FSH doz değişikliği yapılmaz ve en büyük follikül çapı 17-18 mm' ye ulaştığında tek doz 10.000 HCG İM uygulanır. 14 mm üzerinde 4 yada daha fazla follikül varlığında çoğul gebelik ve OHSS riski nedeni ile HCG yapılmaz. Bu protokolle luteal fazın ayrıca desteklenmesi gerekmez. Hafif male faktör varlığında IUI eklenir. IUI, HCG' den 36 saat sonra yapılır. HCG den 7 gün sonra serum progesteron, 14 gün sonra serum progesteron ve beta-hCG tayinleri yapılır. Ovülasyon varlığı için kabul edilen eşik değeri 5 ng/ml' dir. Mükerrer uygulamalarda hastanın daha önceki siklusunda over cevabının izlendiği FSH eşik dozundan 37.5 IU düşük dozda uyarıma başlanır. Bunun amacı, aynı hastada farklı sikluslarda yanıtta farklılık olabilmesidir. Bu dozla başalama multifolliküler cevabın olmaması için bir önlemdir. Ancak hastada, bir önceki uyarımda 75 IU FSH ile over yanıtı elde edilmiş ama gebelik sağlanamamış ise, ikinci uygulamaya başlarken doz azatlımı yapılmaz ve tekrar 75 IU FSH ile başlanır. Low-dose step-up uygulamaları ile siklus başına genel olarak % 90 ovülasyon, % 20-23 gebelik elde edilebilmektedir (43).

5.B.3) Düşük Over Cevaplı Olgular İçin Ovülasyon İndüksiyonu

Düşük cevaplı olgular ovaryan rezervi azalmış olgulardır. Bu olgularda normal rezervli kadınlara göre daha yüksek doz gonadotropin gerekmektedir. Eksojen gonadotropin dozunu arttırmak çözüm gibi görünse de, 450 IU (6 ampül) üzerindeki dozların yararı çok sınırlıdır. Düşük cevaplı olgularda IUI'ın başarısı oldukça düşüktür. Bu olguların zaman kaybetmeden IVF uygulamalarına yönlendirilmesi tercih edilmelidir (43).

5.C. IUI İÇİN PREDİKTİF PARAMETRELER

– Primer ya da sekonder infertilitede başarı yüzdeleri değişmez.

– 8 yılı aşan infertilite süresinde IUI başarısı azdır.

– Gebelik oranları 3 kez IUI sonrasında belirgin biçimde azalır.

– Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda gebelik ve çoğul gebelik oranı daha yüksektir (43).

– IUI’da en başarısız grup erkek faktörü grubudur. IUI başarısında sperm parametrelerinden en önemlisi TPMSS'dır.

5.D. IUI KOMPLİKASYONLARI

– Multifolikuler ovulasyon induksiyonuna bağlı olarak çoğul gebelik ve OHSS olasılığı vardır.

– PİD %0.01-0.20 olasılığıyla görülür.

– Antisperm antikor sensitizasyonu gelişebilir.

– Ektopik gebelik görülebilir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Haziran 2013 – Aralık 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne infertilite nedeniyle başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 80 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif, randomize, kontrollü olarak planlandı. Hastalar sözlü veya yazılı olarak bilgilendirildi. Önceden belirlenmiş çalışma kriterlerine uymayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastalar randomize olarak endometrial çizik işlemi yapılan 40 hasta ve çizik yapılmayan 40 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı.

1. ÇALIŞMA KRİTERLERİ

Çalışmaya alınma kriterleri:

-IUI ile tedavi endikasyonu konulmuş olması

-Histerosalpingografi ya da laparaskopi ile tubal pasajın olduğunun tespit edilmesi

-Yaş ≥19, ≤35

-Vücut kitle indeksinini normal sınırlarda olması

-Primer ya da sekonder infertilite

-Basal FSH <10

-TSH ve prolaktin değerlernini normal sınırlarda olması

-Erkeklerde spermiogramda WHO kriterlerine göre normal semen analizi veya kruger kriterlerine göre en az % 5 normal morfoloji ve TPMSS en az 1 milyon olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

-Klinik olarak anlamlı sistemik veya endokrin hastalığa sahip olma

-Histerosalpingografi ya da ofis histeroskopi ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi sonucunda polip, submükoz myom, uterin septum gibi yer kaplayan lezyon tespit edilmesi

Siklus iptali için kriterler:

-Prematür luteinizasyon: OI sırasında progesteron miktarı ≥1,7 ng/ml

-Prematür LH piki: OI sırasında LH ≥12,1 mIU/ml

-Muhtemel multiple gebelik gelişme ihtimali: Human koryonik gonadotropin (hCG) uygulanma gününde > 15 mm 4' ten fazla follikül saptanması

2. HASTALARIN İLK DEĞERLENDİRME VE MUAYENESİ

Seçilen hastaların ilk muayenelerinde kimlik bilgileri ve yaşları tespit edildi. Obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstruel siklus düzenleri, koit alışkanlıkları, geçirilmiş pelvik operasyonları, daha önce infertilite nedeniyle aldıkları tedaviler ve sistemik hastalıkları sorgulandı. Fizik muayenelerinde kan basıncı, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (ağırlık / boy²) hesaplandı. Sekonder seks karakter gelişimi değerlendirildi. Rutin pelvik muayeneleri yapıldı. Laboratuvar testlerinden tiroid fonksiyon testleri, bazal (3. gün) FSH, LH, E2, prolaktin düzeyleri çalışıldı. Erken foliküler fazda (2-3. gün) TV-USG yapıldı ve uterus boyutları, bazal endometrium kalınlığı, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Eşlerin de detaylı anamnezleri alındı ve aralarında en az 3 ay olan en az iki spermiogramları görüldü ve gereğinde spermiogram takrarlandı. Spermiogramlarda en az 3 günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyon tekniği ile steril bir kaba alınan ejakulatta likefaksiyon, ısı, volum, pH, viskozite, sperm sayı ve hareketliliği WHO; morfoloji ise WHO ve Kruger strict kriterlerine göre değerlendirildi.

3.TEDAVİ PROTOKOLÜ

Adetin 3. günü bakılan ultrasonografide (USG) patoloji tespit edilmeyen her iki gruptaki olgulara, rekombinant FSH ile tahmini over cevabı göz önüne alınarak (Gonal-F 900 kalem günlük 75IU subkutan kullanıldı.) ovulasyon indüksiyonu başlandı. Çalışma grubuna, ovulasyon indüksiyonu yapılacak siklustan hemen önceki siklusta, midluteal fazda (21-25.günler arası) lokal endometrial çizik (injury) işlemi uygulandı. Çizik; çalışma grubunun tüm hastalarına aynı çalışmacı tarafından, novak küretle, endometrial kavitenin posterior duvarına olacak şekilde yapıldı. Kontrol grubundaki hastalara ovulasyon indüksiyonu öncesinde herhangi bir işlem yapılmadı.

Over stimülasyonu boyunca 2-3 gün aralıklarla hastaların TVUSG ile (folikülometri) folikül sayı ve boyutlarına bakıldı; ayrıca serum östrodiol (E2) ölçümleri de yapılarak

hastaların over cevapları değerlendirildi. Hastaların over cevaplarına göre yeni doz ayarlaması yapıldı ve stimulasyon matür folikül tesbit gününe dek devam ettirildi. 18mm veya daha büyük folikül oluştuğunda ovarian hiperstimulasyon ve çoğul gebelik riski yok ise 10.000 IU HCG (Ovitrelle amp. 1*1 subkutan kullanıldı.) ovülasyonu tetiklemek amacı ile uygulandı. HCG yapıldıktan 36 saat sonra IUI işlemi aynı çalışmacı tarafından jinekolojik masada steril şartlarda gerçekleştirildi.

Kliniğimizde sperm hazırlama tekniği olarak swim up kullanıldı. Bu teknikte masturbasyon ile alınan ejakulat likefiye olduktan sonra 4cc medium (Pure Sperm Wash Nidacon, İsvec) ilave edilmektedir. Eşit iki tüpe böldükten sonra 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmektedir. Üstte kalan süpernatanlar pipetle çekilmekte, pelletlere 1'er cc medium konulmakta ve homojenize edildikten sonra tekrar 1500 rpm'de 5 dakika santrifuj edilmektedir. Üstteki süpernatanlar yine bir pipetle çekilmekte ve pelletlerin uzerine 0,3'er cc medium yavaşça konulup 37◦C 'de 45 derece eğimde 45 dakika inkübatörde bekletilmektedir. Üstteki süpernatanlardan 0,2'şer cc almak kaydı ile elde edilen 0,4 cc insemine edilmektedir.

Çalışmamızda IUI yapılan hastalara inseminasyondan sonraki 14.gün BHCG bakılmış ve BHCG pozitif hastalara klinik gebeliği onaylamak için 5-7. haftalarda TVUSG ile fetal kalp atımı tesbiti yapılmıştır. BHCG pozitif tüm hastalar gebelik, fetal kalp atımı da tespit edilmişse hastalar klinik gebelik olarak adlandırılmıştır. İstatistiksel çalışmalarda ise, çizim işlemi yapılan ve yapılmayan gruplar arasındaki gebelik ve klinik gebelik oranları karşılaştırılmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMALAR

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra; niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında da Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar değerlendirilirken istatistiksel önemlilik düzeyi $p< 0,05$olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmamıza, Haziran 2013 – Aralık 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne infertilite nedeniyle başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 80 hasta dahil edildi. Hastalar 40'ar kişilik iki grup halinde randomize edildi. Çalışma grubuna overyan stimulasyondan hemen önceki siklusun midluteal fazında (21-25.günler arasında), novak küret yardımıyla, endometrial kavitenin posterior duvarına olacak şekilde, aynı çalışmacı tarafından endometrial çizik (injury) işlemi gerçekleştirildi. Kontrol grubuna ise overyan stimülasyon öncesi herhangi bir işlem yapılmadı. Her iki gruptaki hastalara da uygun büyüklükte matür folikül gelişimi sonrasında HCG yapıldı ve 36 saat sonrasında IUI uygulandı.

Tablo 2. Tanımlayıcı değişkenlerin değer aralıkları ve ortalamaları

	Sayı	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Deviation
yaş	80	20	34	27.78	4.352
İnfertilite süresi	80	1.50	15.00	3.9500	2.49633
Önceki siklus sayısı	80	3.00	9.00	5.5000	1.59905
TPMSS	80	1.00	90.00	17.9168	18.70419
Endometrium kalınlığı	80	6.90	19.00	9.7525	2.08430
E2	80	15.00	80.00	48.9125	14.72464
FSH	80	4.40	9.70	7.0138	1.30284
LH	80	3.00	11.00	6.2400	2.05959
PRL	80	4.90	19.00	12.3513	3.55229
MFS	80	1.00	3.00	1.5500	.59321
MFÇ	80	18.00	22.00	18.8625	1.12220
MFTGÜNÜ	80	9.00	21.00	14.5625	2.74136
ÇİZMEGÜNÜ	40	21.00	25.00	22.4250	22.4250

Hastaların yaşları 20 ile 34 arasında değişmekte olup ortalaması 27,78±4.352; infertilite süreleri 1,5 ile 15 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 3.95±2.49633 yıl; tedavi gördükleri toplam siklus sayıları 3 ile 9 siklus arasında değişmekte olup ortalaması 5.5±1.59905 siklus; TPMSS 1 ile 90 milyon arasında geniş bir aralıkta olup ortalaması 17.9168±18.70419 milyon; tedavi sonrası endometrial kalınlıkları 6,9 ile 19 mm arasında değişmekte olup ortalama 9.7525±2.08430 mm olarak hesaplanmıştır.

Hastaların E2 değerleri minimum 15 ile maximum 80 arasında değişmekte olup ortalamaları 48.9125±14.72464; FSH değerleri minimum 4,4; maximum 9,7 olup ortalamaları 7.0138±1.30284; LH değerleri minimum 3, maximum 11 olup ortalamaları 6.24±2.05959; prolaktin değerleri minimum 4,9, maximum 19 olup ortalamaları 12.3513±3.55229 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların matür folikül sayıları 1 ile 3 arasında değişmekte olup ortalamaları 1.55±0.59321; matür folikül çapları en küçük 18 ile 22mm arasında olup ortalamaları 18.8625±1.1222; matür folikül tespit günleri 9 ile 21. Gün arasında olup ortalama 14.5625±2.74136; çalışma grubunun endometrium çizme günleri ise 21 ile 25. Günler arasında olup ortalamaları 22.425±22.425 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3: Tanımlayıcı değişkenlerin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu Ortalama±SS	**Kontrol Grubu** Ortalama±SS	**P değerleri** Ortalama±SS
*Yaş	27.68±4.520	27.88±4.232	P= 0.839
İnfertilite süresi	4.03±2.216	3.88±2.775	P=0.376
Önceki siklus sayısı	5.60±1.707	5.40±1.499	P=0.447
TPMSS	21.693±22.4450	14.141±13.2530	P=0.153
Endometrium kalınlığı	9.953±2.0867	9.553±2.0889	p=0.243
E2	49.10±15.349	48.73±14.267	p=0.946
FSH	6.868±1.4059	7.160±1.1907	p=0.205
LH	6.230±2.4423	6.250±1.6210	p=0.613
PRL	11.818±3.6238	12.885±3.4416	p=0.154
MFS	1.63±0.586	1.48±0.599	p=0.215
MFÇ	18.88±1.090	18.85±1.167	p=0.786
MFTG	14.95±2.943	14.18±2.500	p=0.335

* Yaş için student-t testi, diğer verilerin analizi içinse Mann Whitney U testi kullanıldı.

Elde edilen verilere göre çalışma grubunda yaş ortalaması 27.68±4.52 ,kontrol grubunda ise 27.88±4.232 idi ve gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark mevcut değildi (P= 0.839).

Çalışma grubunda ortalama infertilite süresi 4.03±2.216 yıl iken daha önce tedavi verilen toplam siklus sayısı ortalama 5.60±1.707; kontrol grubunda ise infertilite süresi

3.88±2.775 yıl, önceki tedavi verilen siklus sayısı 5.40±1.499 olarak hesaplandı. Her iki grup arasında infertilite süreleri (P=0.376) ve toplam tedavi alınan daha önceki siklus sayıları (P=0.447) arasındaistatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Çalışma grubu TPMSS ortalaması 21.693±22.445 milyon ve endometrial kalınlık ortalama 9.953±2.0867mm iken; kontrol grubunda TPMSS 14.141±13.2530 milyon, ortalama endometrial kalınlık ise 9.553±2.0889 olarak hesaplandı. Çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama TPMSS (P=0.153) ve endomertial kalınlık (p=0.243) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi.

Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama E2, FSH, LH, PRL değerleri normal bazal hormonal sınırlar içindeydi ve çalışma ile kontrol grupları arasında ortalama bazal E2, FSH, LH, PRL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 3.).

Çalışma grubu matür folikül sayısı ortalama 1.63±0.586 ve en büyük matür folikül çapı ortalama 18.88±1.09 mm; kontrol grubunun matür folikül sayısı 1.48±0.599 ve en büyük matür folikül çapı 18.85±1.167mm olarak hesaplandı. Matür folikül tesbit günü ise çalışma grubunda 14.95±2.943; kontrol grubunda ise 14.18±2.500 olarak belirlendi. Bu verilere göre çalışma ve kontrol grupları arasında ortalama matür folikül sayısı (p=0.215); matür folikül çapı (p=0.786) ve matür folikül tesbit günü (p=0.335) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi.

Tablo 4. Gruplar arası primer – sekonder infertilite oranlarının karşılaştırılması

	Çalışma grubu sayı %	Kontrol grubu sayı %	Total sayı %
Primer infertil	29(%72,5)	32 (%80)	61 (%76,3)
Sekonder infertil	11 (%27,5)	8 (%20)	19 (%23,8)
Total	40 (%100)	40 (%100)	80 (%100)

* Ki-kare testi kullanıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarının primer ve sekonder infertilitye sahip olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,431).

Tablo 5. Gruplar arası adet düzeni durumlarının karşılaştırılması

	Çalışma grubu sayı %	Kontrol grubu sayı %	Total sayı %
Adetler düzenli	29 (%72,5)	27 (%67,5)	56 (%70)
Adetler düzensiz	11 (%27,5)	13 (%32,5)	24 (%30)
Total	40 (%100)	40 (%100)	80 (%100)

* Ki-kare testi kullanıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastaların adetlerinin düzenli ve düzensiz oluşuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,626).

Tablo 6. Grupların daha önce uygulanan tedavi tipi açısından karşılaştırılması

	Çalışma grubu sayı %	Kontrol grubu sayı %	Total sayı %
Klomifen sitrat (a)	17 (%42,5)	14 (%35)	31(%38,8)
Klomifen s.+ HCG (b)	11 (%27,5)	11 (%27,5)	22 (%27,5)
Klomifen s.+IUI (c)	7 (%17,5)	8 (%20)	15 (%18,8)
Gonadotropin+IUI (d)	5 (%12,5)	7 (%17,5)	12 (%15)
Total	40 (%100)	40 (%100)	80 (%100)

* Ki-kare testi kullanıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan tüm hastalar daha önce aldıkları tedavi çeşitlerine göre dört kategoriye ayrıldığında aşağıdaki gruplar oluşturulmuştur:

a) Daha önce sadece klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonu almış olanlar

b) Klomifen sitrat alıp HCG ile ovulasyonu tetiklenmiş ve spontan ilişki ile gebelik elde edilmesi denenenler

c) Klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonu sonrası IUI denenmiş olan hastalar

d) Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu sonrası IUI denenmiş olan hastalar

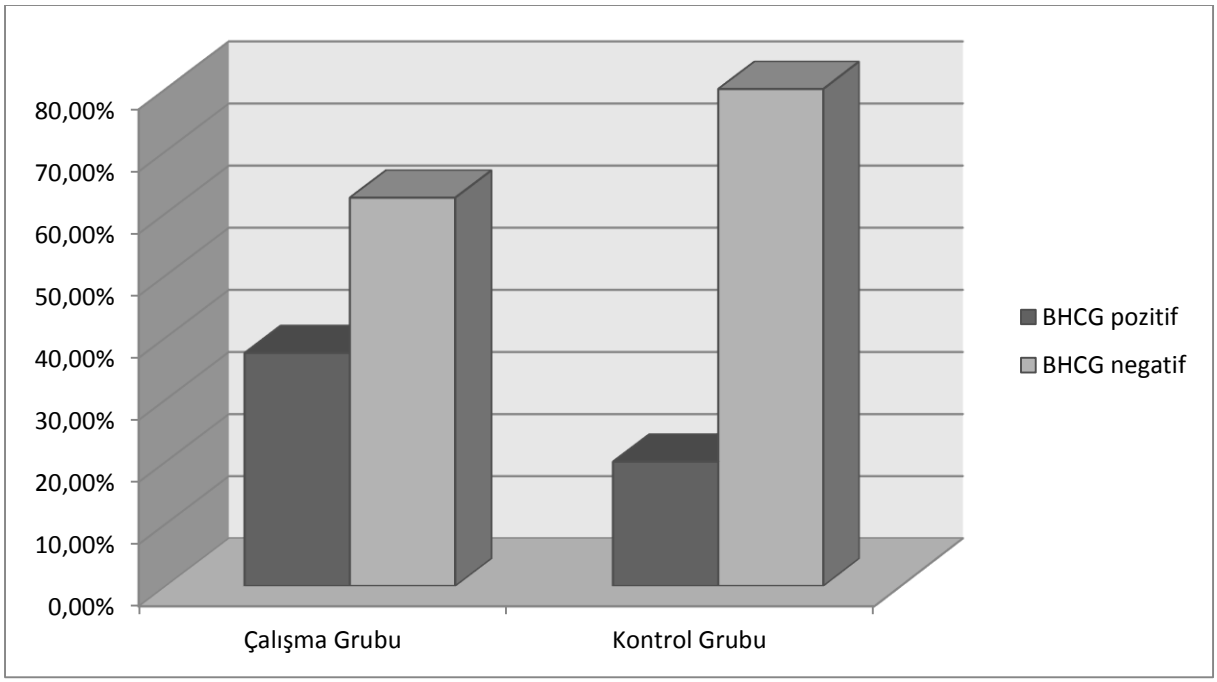
Bu gruplara göre çalışma ve kontrol grubu arasında daha önce uygulanan tedavi tipi açısından değerlendirildiklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,875).

Tablo 7. IUI sonrasında gruplar arası gebelik elde edilme oranları

	Çalışma grubu sayı %	Kontrol grubu sayı %	Total sayı %
BHCG pozitif	15 (%37,5)	8 (%20)	23 (%28,8)
BHCG negatif	25 (%62,5)	32 (%80)	57 (%71,3)
Total	40 (%100)	40 (%100)	80 (%100)

* Ki-kare testi kullanıldı.

Grafik 1. IUI sonrasında gruplar arası gebelik elde edilme oranları



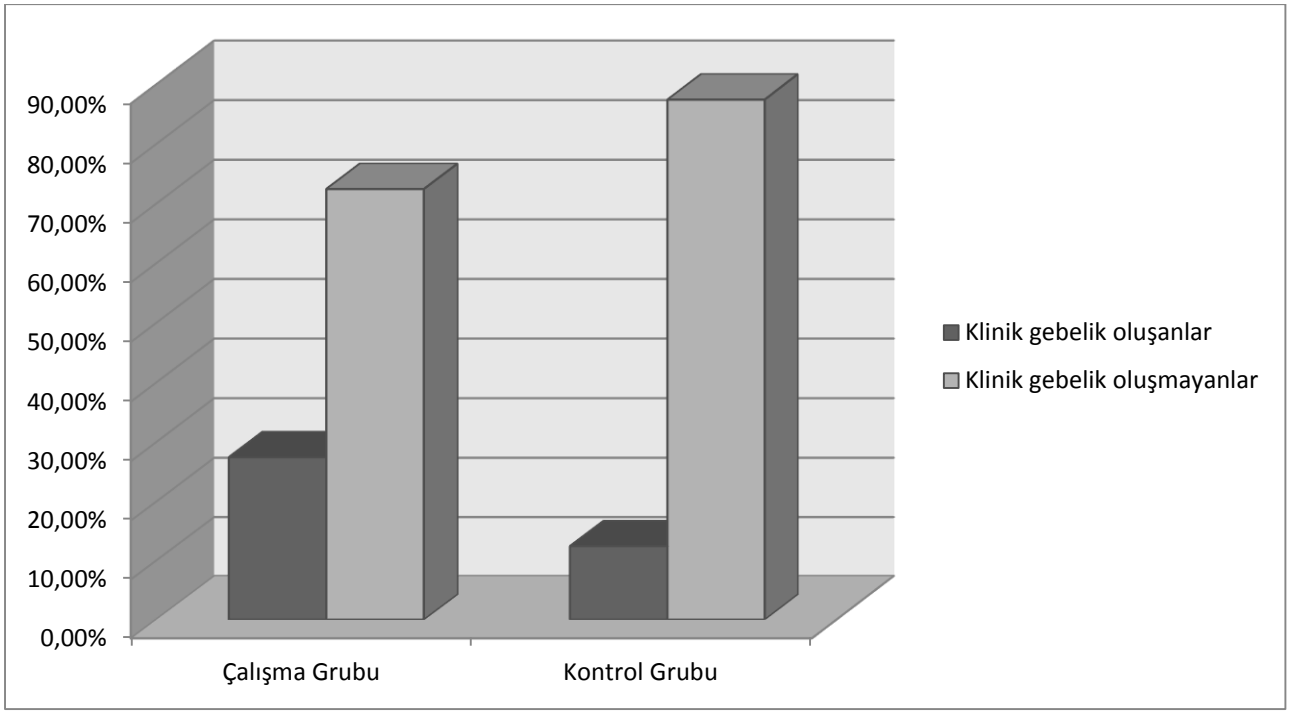
Elde edilen verilere göre çalışma grubundaki 40 hastadan toplam 15 gebelik (%37,5) elde edilirken; kontrol grubundaki 40 hastadan toplam 8 gebelik (%20) elde edildi. Endometrial çizik yapılan grup olan çalışma grubunda daha yüksek gebelik oranları elde edilmesine rağmen, çalışma ve kontrol grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,084).

Tablo 8. IUI sonrasında gruplar arası klinik gebelik elde edilme oranları

	Çalışma grubu sayı %	Kontrol grubu sayı %	Total sayı %
Klinik gebelik oluşan	11 (%27,5)	5 (%12,5)	16 (%20)
Klinik gebelik oluşmayan	29 (%72,5)	35 (%87,5)	64 (%80)
Total	40 (%100)	40 (%100)	80 (%100)

* Ki-kare testi kullanıldı.

Grafik 2. IUI sonrasında gruplar arası klinik gebelik elde edilme oranları



Elde edilen verilere göre çalışma grubundaki 15 gebelikten 11 tanesinde (%27,5); kontrol grubundaki 8 gebelikten ise 5 tanesinde (%12,5) klinik gebelik oluştuğu görüldü. Bu değerlere göre endometrial çizik yapılan hastalarda (çalışma grubu) klinik gebelik oluşma oranları daha yüksek olmasına rağmen, çalışma ve kontrol grupları arasında klinik gebelik oluşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,094).

Çalışma grubundaki hastalara novak küretle çizik işlemi yapılırken, tolere edilebilir düzeyde hafif bir ağrı oluşması dışında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Kontrol grubunda ise, bir hastada ovulasyon indüksiyonu sırasında ayaktan takiple spontan gerileyen hafif OHSS gelişmesi dışında komplikasyon izlenmedi. Çalışma grubunda klinik gebeliği olan hastalarından birinde ikiz gebelik gelişti, ancak her iki gruptan hiçbir hastada ektopik gebelik gelişimi izlenmedi.

Klinik gebelik oluşan hastalardan birinin (çalışma grubu hastası) 9. haftada fetal kalp atımlarının durması, bir diğerine ise anembriyonik gebelik tanısı konması nedeniyle (kontrol grubu hastası) hastalara dilatasyon ve küretaj işlemi yapıldı. Çalışma grubundaki hastalardan miadına ulaşanlardan biri kliniğimizde, bir diğeri ise başka bir merkezde C/S ile doğum yaptılar. Bir diğeri ise halen 37 hafta gebe olarak kliniğimizde takip edilmekte. Kontrol grubu hastalarından bir hasta ise kliniğimiz dışı bir merkezde mediolateral epizyotomi ile vajinal doğum yaptı. Klinik gebelik oluşan diğer hastalar ise tezimizin yazım aşamasında halen normal gebelik takiplerini sürdürmekteydiler.

TARTIŞMA

Son yıllarda ‘ lokal endometrial injury ’ işlemlerinin implantasyon başarısını artırdığını ispatlamaya yönelik birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, bu işlemi intrauterin inseminasyon hastalarında deneyen bir yayın ne yazık ki henüz mevcut değildir. Yapılan çalışmaların çoğu, sebebi açıklanamayan ve tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalarda (unexplained recurrent implantation failure; kısaca RIF) yapılmış olup; Potdar N. ve arkadaşları RIF'li hastalarda yapılan tüm bu çalışmaları sistematik bir meta-analizde toplayıp karşılaştırmıştır (10).

Endometrial injury (yaralama)'nın implantasyon başarısına olumlu etkisi olup olmadığını araştıran tüm bu yayınların hasta popülasyonu olarak açıklanamayan RIF'li hasta grubunu seçmesinin sebebi; bu hastalarda iyi hormonal yanıt, iyi embriyo kalitesi, yeterli endometrial gelişim olması ve tespit edilebilir hiçbir ek patoloji olmamasına rağmen embriyo implantasyonunun gerçekleşememesidir. Hastalarla ilgili diğer faktörlerin etkisi (erkek faktörü, ovulatuar faktörler, tubal faktörler, servikal faktörler vs.) IVF ile zaten ortadan kaldırılmış olduğundan, bu hasta grubunda implantasyon başarısızlığının tek sebebi olarak endometrial reseptivite yetersizliği suçlanmıştır ve elde edilen başarı endometrial reseptivite artışına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastalara intrauterin inseminasyon denendiği için implantasyonda servikal faktör, ovulasyon indüksiyonu ile ovulatuar faktörler ve seçilen hasta popülasyonu ile de şiddetli erkek faktörünün etkileri dışlanmış olsa da, bunun dışında birçok faktörün etkisi söz konusuydu. Bu nedenle de hastalara bağlı hormonal faktörler (E2, FSH, LH, PRL), spermiogramda IUI başarısını en çok etkileyen faktör olduğu bilinen TPMSS, hastaların yaş ortalamaları, daha önce aldıkları tedavi tipleri, daha önce tedavi aldıkları siklus sayıları, primer veye sekonder infertil oluşları, adet düzenleri, ortalama infertilite süreleri, ovulasyon indüksiyonu ile elde edilen ortalama matür folikül sayıları ve çapları, matür folikül tespit günleri gibi birçok faktör gruplar arsında kıyaslanmış ve hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Yani çalışmamızda gebelik oranlarını etkileyebileceğini düşündüğümüz değerler, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farka sahip değildir (tablo 3, 4, 5, 6).

Potdar ve arkadaşlarının meta analizine göre endometrial injury yöntemleri histeroskopi, endometrial biyopsi veya endometrial çizme olarak gruplandırılmıştır ve biyopsi yada çizim yapılanlardaki gebelik oranları, histeroskopi yapılanlara oranla iki kat daha fazla

bulunmuştur (10). Biz çalışmamızda, Potdar'ın biyopsi veya çizik yapılan grubuna benzer şekilde endometrial injury yöntemi olarak novak küretle endometrial çizik işlemi uyguladık.

Mevcut yayınlar incelendiğinde endometrial injury işleminin yapıldığı zamanlama da çok değişkenlik göstermektedir. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışamaya göre, endometrial injury'nin ovaryan stimülasyon ile aynı siklusta yapılmasının endometriumun gelişimini olumsuz yönde etkilediği ve geciktirdiği gösterilmiştir; böylece de endometriumun evresi ile embriyo arasındaki senkronizasyonu bozduğu ve implantasyon başarısını düşürdüğü belirlenmiştir (14). Aynı şekilde Karimzade ve arkadaşlarının çalışmasında da oosit toplama gününde yani stimulasyonla aynı siklusta endometrial biyopsi yapılmasının implantasyona negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (45). Potdar ve arkadaşları da endometrial injury işleminin ne çeşit olursa olsun ovaryan stimülasyondan hemen önceki siklusta yapılması gerektiğini, eski injury işlemlerine bağlı etkilerin kaybolacağını, bir önceki siklusta yapılan injury etkisinin takip eden siklusta da devam ettiğini savunmuş ve meta-analizine sadece stimulasyondan bir önceki siklusta injury yapılan çalışmaları dahil etmiştir. Meta-analiz sonuçlarına göre ise, stimulasyon öncesindeki siklusun mid-luteal fazında injury yapılan çalışmalardaki gebelik oranları proliferatif fazda yapılanlara göre daha yüksek bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda da, Potdar'ın meta-analizindekine benzer şekilde endometrial çizik işlemi, ovaryan stimülasyondan bir önceki siklusun mid-luteal fazında (21-25. günler) yapılmıştır.

Potdar ve arkadaşlarının meta analizine göre ovaryan stimulasyon siklusundan önce lokal endometrial injury yapılan hastalarda klinik gebelik elde etme oranları, müdahale edilmeyenlere göre %70 daha fazla bulunmuştur ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır (10).

Potdar'ın meta analiz verilerine göre biyopsi ile injury yapılan çalışmalardan olan Karimzadeh (2009) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya en az 2 başarısız IVF embriyo transferi olan 115 hasta (çalışma grubu 85 kişi, kontrol grubu 57 kişi ve gruplar benzer nitelikte) dahil edilmiştir ve 10'a kadar iyi kaliteli embriyo transferi yapılmıştır (46). Çalışma grubuna bizim çalışmamızla benzer şekilde ovulasyon indüksiyonundandan bir önceki siklusun luteal fazında 21-26.günlerde endometrial injury yapılmıştır. Injury amacıyla pipelle ile biyopsi yöntemi (2 kez) kullanılmıştır. Çalışma grubu klinik gebelik oranı %27,9 iken; kontrol grubu klinik gebelik oranı %8,9 olarak tespit edilmiştir (p=0,02) ve bu değerlere göre

çalışma grubu klinik gebelik oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farkla yüksek bulunmuştur (10,46).

Yine aynı meta analizdeki biyopsi çalışmalarından bir diğeri olan Narvekar (2010) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya; 49'u çalışma grubu, 51'i kontrol grubu olan ve tanımlayıcı özellikleri (yaş, hormon profili vs.) benzer niteliklere sahip, en az bir başarısız IVF siklusu olan 100 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubuna ovulasyon indüksiyonundan bir önceki siklusun 7-10 ve 24-25. günlerinde olmak üzere iki kez pipelle ile biyosi yapılmış ve transfer günü 3'e kadar embriyo transfer edilmiştir. Çalışma grubu klinik gebelik oranları %32,7 iken; kontrol grubununki %13,7 olarak bulunmuştur (p=0,01) ve bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (10, 47).

Barash (2003)'ün IVF hastalarında yaptığı çalışma ve Raizel (2007)'in ICSI hastalarında yaptığı çalışma, meta analize dahil edilmiş diğer endometrial biyopsi ile injury yapılan yayınlardır ve bunlarda da benzer şekilde endometrial injury yapılan grupta klinik gebelik oranları, kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur (10, 48, 49).

Bu meta analizdeki 4 çalışmada da olduğu gibi, gibi bizim çalışmamızda da endometrial çizik yapılan grup olan injury grubunda gebelik ve klinik gebelik oranları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (çalışma grubunda % 27,5; kontrol grubunda % 12,5). Ancak gebelik ve klinik gebelik oranlarındaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p=0,094). Buna sebep olabilecek nedenlerden biri çalışmamızdaki hasta sayısının yetersizliği olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda hastalara IVF değil IUI uygulandığı için, gebelik oranlarına etki edebilecek çok daha fazla faktörün varlığından söz edilebilir. Çalışmada bu faktörlerin etkisi minimal olarak düşünülmüştür, çünkü gruplar arasında tanımlayıcı değişkenlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Ancak IUI yapılacak hasta popülasyonunda endometrial reseptivite yetersizliği olma olasılığı, açıklanamayan tekrarlayan IVF başarısızlığı olan (RIF) hastalara oranla çok daha azdır. Çünkü endometrial reseptivite yetersizliği, sebebi bilinmeyen infertilite nedenleri içinde yer alan ve çok nadir, tespiti de çok zor olan bir faktördür. RIF'li hasta popülasyonunu içeren yukarıda da bahsettiğimiz tüm çalışmalarda; hastalarda iyi hormonal yanıt, iyi embriyo kalitesi, yeterli endometrial gelişim olması ve tespit edilebilir hiçbir ek patoloji olmamasına rağmen embriyo implantasyonunun gerçekleşememesinin tek sebebi olarak endometrial reseptivite yetersizliği görülmüştür. Bu açıdan, endometrial injury işleminden RIF'li hasta grubunun daha fazla fayda görmesi kaçınılmazdır.

Yakın zamanda Güven (2013) ve arkadaşları; ICSI planlanan 118 hastayı (56 kişi çalışma, 62 kişi kontrol grubunda) içeren yeni bir çalışma yayınlamıştır. Bu yayında, çalışma grubuna ICSI planlanan menstrüel siklusun 3. günü pipelle ile endometrial injury yapılmış ve hastalara aynı gün gonodotropinlerle (bizim çalışmamızda olduğu gibi gonal-F kullanılmıştır) ovulasyon indüksiyonu başlanmıştır (50). Hastalara 17 mm folikül boyutuna ulaşınca HCG (bizim çalışmamızda olduğu gibi ovitrelle ampül ile) yapılmıştır ve 36 saat sonra da oosit toplama işlemi gerçekleştirilmiş ve sonrasında da ICSI yapılmıştır (50). Bu yayının diğerlerinden farklı olan yönü, burada sadece tek embriyo transferi yapılmasıdır. Halbuki Potdar ve arkadaşlarının meta analizindeki yayınlarda çeşitli sayılarda embriyo transferleri yapılmıştı ve IVF'de transfer edilen embriyo sayısının gebelik oranlarını direk ve yüksek düzeyde etkilediği bilinmektedir. Güven ver arkadaşlarının verilerine göre; çalışma ve kontrol grupları arasında tıpkı bizim çalışmamızda da olduğu gibi yaş, infertilite süresi, bazal hormon seviyeleri, antral folikül sayıları, HCG günü ortalama endometrial kalınlık, ovaryan stimulasyon süresi gibi faktörler arasında istatistiksel anlamda önemli fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (50). Bu çalışmaya göre çalışma grubundaki klinik gebelik oranı %48,2 iken, kontrol grubunda %29 olarak hesaplanmıştır ($p=0,025$; Ki kare testi kullanılmıştır) ve bu p değeri istatistiksel olarak anlamlıdır.

SONUÇ

Yukarıdaki bilgiler ışığında değerlendirildiğinde; birçok araştırma lokal endometrial injury yapılmasının gebelik ve implantasyon başarısını artırdığını desteklemektedir (10, 46, 47, 48, 49, 50). Bizim çalışmamızda da IUI yapılan hastalara ovulasyon indüksiyonu öncesindeki siklusta novak küretle endometrial çizik işlemi yapılmış, gebelik ve klinik gebelik oranları çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak bu değerlerin anlamlı çıkmamasının sebebi hasta sayısının yetersiz oluşuna bağlı olabilir. Bu amaçla daha geniş hasta gruplarında, daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerekmektedir. Ne yazık ki bizim çalışmamız dışında endometrial injury'nin IUI başarısına olumlu etkisi olup olmadığını araştıran başka bir yayın henüz mevcut olmadığından sonuçlarımızı kıyaslama şansımız olmasa da; elde ettiğimiz verilere göre, lokal endometrial injury işlemlerinin tüm çeşitlerinin infertilite tedavilerinde başarıyı artırmada kullanılabilecek basit, komplikasyon oranı düşük ve yararlı yöntemler olduğu söylenebilir.

Biz bu çalışma sayesinde, endometrial injury yöntemlerini daha farklı infertilite tedavilerinde deneyecek birçok çalışmaya zemin oluşturduğumuzu umut etmekteyiz. Çünkü lokal endometrial injury'nin uygulamaya geçirilmesi, infertilite tedavi yöntemlerini geliştirmede umut vaat edici olacaktır.

KAYNAKLAR

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

2)Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA and Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (HMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either HMG or IUI alone. Fertil Steril 1991:55:252-257.

3) Nulsen JC, Walsh S, Dumez S and Metzger DA. A randomised and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. Obstet Gynecol 1993:82:780-786.

4) Hannoun A, Abu-Musa A, Kaspar H and Khalil A. Intrauterine insemination IUI: the effect of ovarian stimulation and infertility diagnosis on pregnancy outcome. Clin Exp Obstet Gynecol 1998:25:144 146.

5) Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999:340:177-183.

6) Allen NC, Herbert CM, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. Intrauterine insemination: a critical review. Fertil Steril 1985:44:569-80.

7) Huang, S, Wang, C, Soong, Y, Wang, H., Wang, M., Lin, C., Chang, C, 2011. Site-specific endometrial injury improves implantation and pregnancy in patients with repeated implantation failures.Reprod. Biol. Endocrinol. 9, 140.

8) Almog, B., Shalom-Paz, E., Dufort, D., Tolandi, T., 2010. Promoting implantation by local injury to the endometrium. Fertil. Steril. 94, 2026–2029.

9), A., Dekel, N., Fieldust, S., Segal, I., Schectman, E., Granot, I., 2003. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil. Steril. 79, 1317–1322.

10)Potdar,N.,Gelbaya,T.,Nardo,L,2012.Endometrial injury to overcome recurrent embriyo implantation failure:a systematic review and meta-analysis.Reprod. Biomedicine Online.25,561-571

11) Dunn, L., Kelly, W., Critchley, H., 2003. Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation. Reprod. Biomed. Online 7, 151–161.

12) Kalma, Y., Granot, I., Gnainsky, Y., Or, Y., Czernobilsky, B., Dekel,N., Barash, A., 2009. Endometrial biopsy-induced gene modulation: first evidence for the expression of bladder-transmembranal uroplakin Ib in human endometrium. Fertil. Steril. 91, 1042–1049.

13) Mirkin,S. , Arslan,M. , Churikov,D. , Corica,A. , Diaz,J. , Williams,S. , Bocca,S. , Oehninger,S. , 2005. In search candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation.Hum.Reprod. 20,2104-2117.

14)Zhou,L. , Li,R. , Wang,R. , Huang,H, .Zhong,K. , 2008. Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulatin cycles improves implantation rates. 89,1166-1176.

15) 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.

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

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

18) Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A, The age related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization, Fertil Steril 65:783,1996.42

19) Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, Andersen AG, Embryo quality and developmental potential is compromised by age, Acta Obstet Gynecol Scand 80:169,2001.

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

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

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

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

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

25) 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.

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

27) Hassa H, Tıraş B, Yaralı H, Jinekoloji-Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite Jinekolojik Onkoloji 2006 , syf 926

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

29)Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A, İncidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989), Hum. Reprod. 6: 811, 1991.

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

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

32) 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

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

34) Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR, The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age, Am. J. Obstetr. Gynokol. 81:952, 1999

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

36) Mastrominas M, Pistofidis GA, Dimitropoulos K, Fertility outcome after outpatient hysteroscopic removal of endometrial polyps and submucous fibroids, J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. 3(Suppl.): S29, 1996

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

38) 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.

39) Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83(129): 4177-4188.

40) Crosignani PG,Collins J, Cooke ID, Dıczfalusy E, Rubin B, Recommendations of ESHRE workshop on 'unexplained infertility' anacapri, august 28-9, 1992, Hum. Reprod. 8:977, 1993

41) 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.

42) 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.

43)Hassa H, Tıraş B, Yaralı H, Jinekoloji-Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite Jinekolojik Onkoloji 2006, syf 1105-1109

44) The European Orgalutran Study Group, Borm G and Mannaerts B. Treatment with the gonadotropin-releasing hormone antagonist Ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. Hum Reprod 2000:15:1490-1498.

45) Karimzade M. , Oskouian H. , Ahmadi S. , Oskouian L. , 2010, Local injury to the endometrium on the day of oocyte retrieval has a negative impact on implantation in assisted reproductive cycles; a randomized controlled trial. Arch. Gynecol. Obstet. 281, 499-503.

46) Karimzadeh M., Ayazi Rozbahani M., Tabibnejad N., 2009. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilization/intra cyctoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 49, 677-680.

47) Narvekar, S., Gupta, N., Shetty, N., Kottur, A., Srinivas, M., Rao, K., 2010. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF–ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. J. Hum. Reprod. Sci. 3, 15–19.

48) Raziel, A., Schachter, M., Strassburger, D., Bern, O., Ron-El, R., Friedler, S., 2007. Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. Fertil. Steril. 87, 198–201.

49) Barash, A. , Dekel, N. , Fieldust, S. , Segal, I. , Schectman, E. , Granot, I. , 2003. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil. Steril. 79, 1317–1322.

50) Guven S, et al. Endometrial injury may increase the clinical pregnancy rate in normoresponders undergoing long agonist protocol ICSI cycles with single embriyo transfer. Eur. J. Obstet. Gynecol. (2013).

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON ÖNCESİNDE LOKAL ENDOMETRİAL ÇİZİK YAPILAN VE YAPILMAYAN HASTALARDA GEBELİK ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gamze Nur CİMİLLİ ŞENOCAK

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 11.11.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 24.02.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 24.02.2014

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

Jüri üyesi : Prof. Dr. Metin İNGEÇ

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Mehmet YILMAZ

Jüri üyesi : Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Prof. Dr. Yakup KUMTEPE
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

ŞUBAT 2014
ERZURUM