

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

PROF.DR.CEMALETTİN AKYÜREK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON UYGULAMA ZAMANI
VE SAYISININ GEBELİĞİN OLUŞUMUNA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
KAZIM GEZGİNÇ

UZMANLIK TEZİ
DR.KAZIM GEZGİNÇ

138726

138726

Tez Danışmanı
PROF.DR.M.NEDİM ÇİÇEK

KONYA-2003

İÇİNDEKİLER:

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2. TARİHÇE.....	9
3. GENEL BİLGİLER:.....	11
3.1 İNFERTİLİTE.....	11
3.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	11
3.3 İNFERTİLİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	12
3.3.1 KADIN YAŞI.....	12
3.3.2 ERKEK YAŞI.....	13
3.3.3 EVLENME YAŞI.....	13
3.3.4 KOİTAL SIKLIK.....	14
3.4. İNFERTİLİTE NEDENLERİ.....	15
3.4.1 ERKEK FAKTÖRÜ.....	15
3.4.2 KADIN FAKTÖRÜ.....	16
3.4.2.1 OVÜLATUAR FAKTÖR.....	17
3.4.2.1.1 ANOVÜLASYON.....	18
3.4.2.1.2 LUTEAL FAZ DEFEKTİ.....	19
3.4.2.1.3 LUF SENDROMU.....	20
3.4.2.1.4 FOLİKÜL RÜPTÜRE OLMASINA RAĞMEN OOSİT ATILMAMASI.....	20
3.4.2.1.5 EMPTY FOLLICLE SYNDROME (BOŞ FOLİKÜL SENDROMU)	20
3.4.2.1.5 FOLİKÜL ATREZİSİ.....	20
3.4.2.2. TUBAL - PERİTONYAL FAKTÖR	21
3.4.2.3 AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE.....	21
3.4.2.4. DİĞER FAKTÖRLER	22

3.5. İNFERTİL ÇİFTLERİN ARAŞTIRILMASI	22
3.5.1. ERKEĞE BAĞLI İNFERTİLİTENİN ARAŞTIRILMASI	22
3.5.1.1. ANAMNEZ.....	22
3.5.1.2. FİZİK MUAYENE.....	22
3.5.1.3. LABORATUAR DEĞERLENDİRMESİ	22
3.5.1.3.1.SEMEN ANALİZİ.....	22
3.5.1.3.2 ENDOKRİNOLOJİ.....	23
3.5.1.3.3.TESTİS BİOPSİSİ.....	23
3.5.2.KADINA BAĞLI İNFERTİLİTENİN ARAŞTIRILMASI	23
3.6. SEMEN ÖRNEĞİNİN HAZIRLANMASI.....	24
3.6.1.SPERM WASHİNG.....	24
3.6.2. SWİM-UP.....	24
3.6.3. SWİM-DOWN.....	25
3.6.4. FALL-DOWN.....	25
3.6.5. PERCOLL GRADİENT	25
3.7. ARTİFİSYEL İNSEMİNASYON	27
3.7.1. KADINDA IUI ENDİKASYONLARI.....	28
3.7.2. ERKEKTE IUI ENDİKASYONLARI.....	29
3.7.3.IUP'NİN KONTRAENDİKASYONLARI.....	29
3.7.4. İNSEMİNASYON ZAMANI.....	30
3.7.5. İNSEMİNASYONUN SIKLIĞI VE SÜRESİ.....	30
3.7.6. IUP' NUN KOMPLİKASYONLARI.....	30
3.7.6.1. ÇOĞUL GEBELİK.....	30
3.7.6.2.UTERİN KRAMPLAR.....	31

3.7.6.3. PELVİK ENFEKSİYON.....	31
3.7.6.4. ANTİSPERM ANTİKOR GELİŞMESİ.....	31
3.7.6.5. ERKEN SPONTAN ABORTUS.....	31
4. MATERYAL VE METOD.....	32
5. BULGULAR.....	35
6.TARTIŞMA	39
7.ÖZET.....	46
8.SUMMARY.....	48
9.KAYNAKLAR.....	50



KISALTMALAR:

- Aİ:** Artifisyel İnseminasyon
- ART:** Artifisyel Reprodüktif Teknoloji
- AFS :** American Fertility Society (Amerika Fertilité Topluluđu)
- ASA:** Antisperm Antikor
- BVS:** Bazal Vücut Sıcaklığı
- IVF:** İn-vitro Fertilizasyon
- GİFT:** Gamet İntrafallopian Transfer
- ZİFT:** Zigot İntrafallopian Transfer
- HCG:** Human Koryonik Gonadotropin
- PKOS:** Polikistik Over Sendromu
- LFD:** Luteal Faz Defekti
- LUF:** Luteinize Unruptured Folikül
- PIH:** Pelvik İnflamatuar Hastalık
- FSH:** Folikül Stimüle Edici Hormon
- LH:** Luteinize Edici Hormon
- HMG:** Human Menapozal Gonadotropin
- WHO:** World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
- PKT:** Postkoital Test
- IUI:** İntrauterin İnseminasyon
- GnRH:** Gonadotropin Releasing Hormon

TEŐEKKÜR

YetiŐmemde bŸyŸk emekleri geçen bilgi, yetenek ve deneyimleri ile bana rehber olan değerli hocalarım Prof. Dr. Cemalettin AkyŸrek'e, Prof. Dr. M. Cengiz olakoğlu' na, Prof. Dr. M. Nedim iek'e, Prof. Dr. Metin apar'a, Doç. Dr. Ali Acar'a, Doç. Dr. etin elik'e, Yrd.Doç. Dr. HŸseyin GŸrkemli'ye Őukranlarımı sunarım.

Tez çalıŐmam boyunca bana yardım ve desteğini esirgemeyen eŐim Dr.S.TŸlin Gezgin'e ve diğer asistan arkadaŐlarım, istatistiksel analizleri yapan Prof.Dr.Said Bodur'a ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde alıŐan tŸm mesai arkadaŐlarım teŐekkŸr ederim.

Dr. Kazım Gezgin
Konya -2003

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Artifisyonel inseminasyon 200 yıldan beri bilinip uygulanan bir yöntemdir. Yeterli cinsel ilişkiyi önleyen anatomik, fizyolojik ve psikolojik bozukluklar yanında yetersiz ve kalitesiz semen, kötü servikal mukus ve immünolojik infertilite gibi kısırlık nedenlerinin çözümü için bu yüzyılın ortalarından beri tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak geçtiğimiz yıllarda infertilite olgularının önemli bir bölümünden sorumlu olan erkek infertilitesi ve immünolojik infertilitede yeterince başarılı sonuçlar elde edilememesi, yardımcı üreme tekniklerindeki gelişme nedeniyle popülaritesini kaybetmiştir.

Son yıllarda invitro fertilizasyon (IVF) teknolojisinin ve bu teknolojik gelişmenin bir parçası olan sperm hazırlama tekniklerinin gelişmesiyle artifisyonel inseminasyon yeniden gündeme gelmiş ve tüpleri açık olan kadınlarda diğer yardımla üreme yöntemlerine göre daha ekonomik bir yöntem olarak karşımıza çıkmıştır. Bu özelliği nedeniyle birçok merkezde IVF, GIFT, ZIFT gibi pahalı yöntemlerden önce uygun olan hastalar belirli bir süre inseminasyon programına alınmakta, şayet sonuç alınamaz ise diğer yöntemlerin denenmesine geçilmektedir. Artifisyonel inseminasyon intravaginal, intraservikal veya intrauterin olarak uygulanabilmektedir. İnvaginal uygulama daha çok yeterli cinsel ilişkiyi önleyen durumların varlığında kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmış; intraservikal uygulama ise gerek erkek infertilitesinde gerekse de immünolojik infertilitede istenilen sonucu vermemiştir. Bu yüzden son yıllarda esas uygulama intrauterin inseminasyona doğru kaymıştır. İnvaginal inseminasyonda amaç daha fazla sayıda hareketli ve normal yapıdaki sperm ovuma ulaşmalarını sağlamaktır. Bu amaçla başlangıçta işlenmemiş ham semen uterus içine verilmiş, ancak bununla hem başarılı sonuçlar alınamamış, hem de semendeki prostoglandin içeriği nedeniyle bulantı-kusma, şiddetli pelvik ağrı, hipotansiyon ve uterin kasılmalar sonucu sperm geri gelmesi gibi yan etkiler görülmüştür. Bunun üzerine sperm hazırlama teknikleri geliştirilmiş ve seminal plazma ortamdan uzaklaştırılmıştır. Yardımla üreme teknolojisinin

gelişmesinden sonra IVF için kullanılan sperm hazırlama tekniklerinin semenden kaliteli ve normal spermleri ayırdığı göz önüne alınarak intrauterin inseminasyon için de aynı şekilde hazırlanan spermler kullanılmaya başlanılmıştır.

Bu çalışmadaki amaç; ovülasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda HCG uygulanımı sonrasında intrauterin inseminasyon uygulanma zamanı ve sayısının gebeliğin oluşumu üzerine etkinliğinin araştırılmasıdır.



2. TARİHÇE

Artifisyonel inseminasyon (AI) ya da Türkçe karşılığıyla ‘ yapay dölleme’ uygulamasının çok eski tarihlere dayandığı günümüze kadar ulaşan belgelerden anlaşılmaktadır. Bu konudaki ilk belge M.S. 220 yılında Talmud tarafından yazılmıştır. Talmud banyo suyundan tesadüfen fertilize olan kadından doğan çocuğun babalık tayini ile ilgili rapor düzenlemiştir. M.S 1200’ lerde Rabbi’nin erkek ejakülatıyla kontamine yatakta yatan kadının fertilizasyonunun sorgulanması ile ilgili yazısı mevcuttur. 1300’lerde Sheik bir düşmanın safkan kısırağını hasta ve düşük kaliteli aygır semeni ile insemine etmiştir. 1400’lerde Don Panchom balıklara inseminasyon uygulamış. 1500’lerde Eustachius koitustan sonra semeni servikal os’ a doğru işaret parmağıyla göndermeyi tavsiye etmiş ve bunun başarı oranını artırdığını belirtmiş. 1775’te Spallanzani sürüngenlere ve köpeklere artifisyonel inseminasyon uygulamıştır.

İnsanda bilinen ilk uygulama ise 1790’da tıp doktoru olan Dr. John Hunter’a aittir. Dr. John Hunter Londra’da hipospadiaslı bir hastaya seminal sıvıyı ejakülasyondan hemen sonra eşinin vaginasına enjekte etmesini önermiş ve bu yolla normal bir gebelik elde edilmiştir. Daha sonra bu yöntem unutulmuş, 100 yıl kadar sonra 1886’da Marion Sims semeni direkt uterus içine enjekte ederek inseminasyon yapmıştır. Sims 6 hastada yaptığı 55 inseminasyon sonunda 1 gebelik elde etmiş ve bu gebelik daha sonra düşükle sonuçlanmıştır (1).

İnsanda bilinen ilk donör inseminasyon uygulaması ise Jeferson Medical College’ de (A.B.D) William Pancoast tarafından gerçekleştirilmiş. Pancoast 1884’te Philedelphia’ da tedaviye yanıt vermeyen azospermisi olan bir çift için gereken tedaviyi sınıfta öğrencileri ile tartışmış ve sonuçta bir ‘kiralık adam’ bulunmasına karar verilmiş, bu karar hemen uygulanmış ve sınıfın en yakışıklı öğrencisinden alınan semen anestezi altında karı-kocaya herhangi bir bilgi verilmeden insemine edilmiş, kadın gebe kalmış ve sağlıklı bir erkek çocuk doğurmuştur (2).

1920'de Dickinson, 1924'te ise Sellheim geliştirdikleri özel aletlerle tubal inseminasyonu tanımlamışlardır.1925'te Frankel direkt olarak intraabdominal inseminasyonu önermiştir. Siegler servical cap ile inseminasyonu kullanmış fakat başarısız olmuştur (1). 1951'de Hanson ve Rock, Locke solusyonu ile yıkayarak semeni konsantre etmişler ve bu yolla elde ettikleri spermleri kullanarak 63 hastada 4 gebelik elde etmişlerdir (1).1950'de Farris ejakülatın ilk kısmının daha çok motil sperm içerdiğini gözönüne alarak split ejakülat ile inseminasyonu önermiştir (3). 1950'lerden sonra artifisyonel inseminasyon bir çok merkezde kullanılmaya başlanmış, bazı merkezler %50'lerin üzerinde başarılar bildirirken, bazıları da hiç gebelik elde edemeyerek hayal kırıklığına uğramışlardır.

Son yıllarda invitro fertilizasyon teknolojisinin gelişmesiyle yeni semen hazırlama teknikleri geliştirilmiş ve bu teknikler artifisyonel inseminasyon için de kullanılmaya başlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER:

3.1 İNFERTİLİTE

İnfertilite, kontraseptif bir yöntem kullanılmaksızın, düzenli bir cinsel yaşama rağmen (ortalama haftada iki kez beraberlik düzenli cinsel yaşam olarak kabul edilir) bir yıl süreyle gebelik oluşmaması olarak tarif edilir. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, daha önce canlı doğumla sonuçlanmış veya sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite olarak sınıflandırılabilir. Fekundabilite bir menstruel siklusta gebe kalabilme olasılığı, fekundite ise bir siklusta canlı doğum olma olasılığı olarak tanımlanmaktadır. Normal çiftlerde fekundabilite %20-25 olarak tahmin edilmektedir ve buna göre çiftlerin 12 ayda gebe kalması gerektiği düşünülmektedir (4).

3.2 EPİDEMİYOLOJİ

Son yıllarda infertilite kliniklerinin kullanımında artışa rağmen, infertilite prevalansında bir değişiklik gözlenmemiştir. A.B.D Ulusal Aile Büyümesi verileri cerrahi olarak kısırlaştırılmayan çiftlerde infertilite prevalansının 1965'te %13.3, 1982'de %13.9 ve 1988'de ise %13.7 olduğunu göstermektedir (5). A.B.D' de 1990 yılında yapılan bir çalışmada her üç kadından birinin yaşamının herhangi bir döneminde korunmamasına karşın 12 aylık süreçte gebe kalamadığı görülmüştür (6).

Yaş ve sosyoekonomik düzey gibi demografik özellikler infertilite oranını etkilemektedir. A.B.D'de genel olarak popülasyonda çocuk doğurma yaşının ertelenmesi, ileri yaşta gebe kalmaya çalışan kadınların oranında artışa yol açmıştır. İnfertilite prevalansında 1965'ten beri bir değişiklik olmamasına karşın, primer infertil hasta yüzdesinde önemli bir artış görülmüştür. 1965'te infertil kadınların altıda biri nullipar iken, 1988'de infertil kadınların yarısından fazlasını daha önce hiç gebe kalamayan grup oluşturmaktaydı. Sekonder

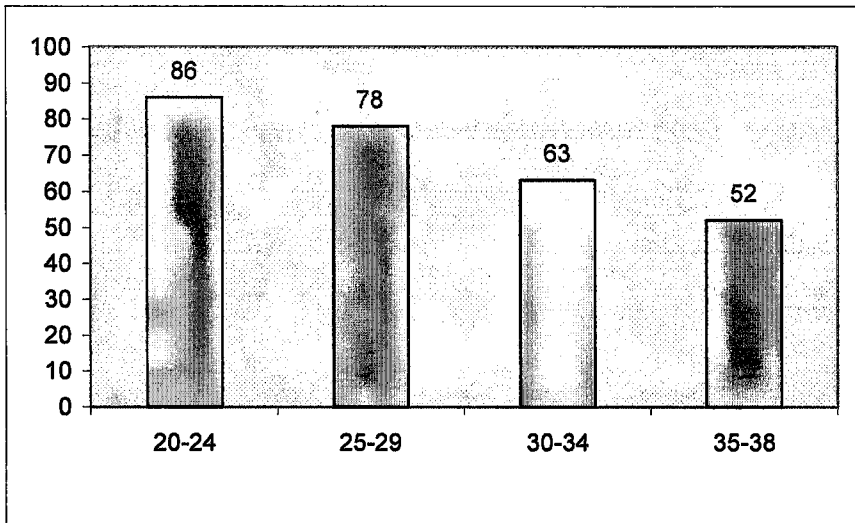
infertil kadınların sayısındaki bu azalmanın cerrahi sterilizasyondaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (7).

İnfertilite prevalansı ırk ve etnik kökene göre değişiklik göstermemektedir. İnfertilite tedavisi için başvuran kadınlar daha çok yüksek sosyoekonomik düzeyden olmasına karşın, düşük sosyoekonomik düzeydeki gruplarda infertilite oranı daha yüksektir. Bunun nedeni yüksek sosyoekonomik düzeydeki insanların tedavi olanakları konusunda daha iyi bilgilendirilmiş olmaları ve tedaviden yararlanma olanaklarının daha iyi olmasıdır (7).

3.3 İNFERTİLİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

3.3.1 Kadın yaşı

Kadınlarda yaşın ilerlemesi ile birlikte fekunditenin düştüğü iyi bilinmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte fertilite oranındaki bu azalmaya oosit sayısının azalması ve oositlerin yaşlanmasının neden olduğu düşünülmektedir. Fekundabilitedeki bu düşüş 30'lu yaşların ilk yıllarında başlar, sonlarında ve 40'lı yaşlarda hızlanır. Kadın yaşı 35-44 arasında olan çiftlerde infertilite oranı %30 dolayındadır (5). Şekil 1'de yaş gruplarına göre bir yıl içinde oluşan gebelik oranları görülmektedir (8).



- Yatay sütun yaşı göstermektedir.
- Dikey sütun gebelik oranını göstermektedir

Şekil 1: Kadın yaşının fertilité üzerine etkisi. Bir yıl içinde, farklı yaş gruplarındaki gebelik oranları görülmektedir.

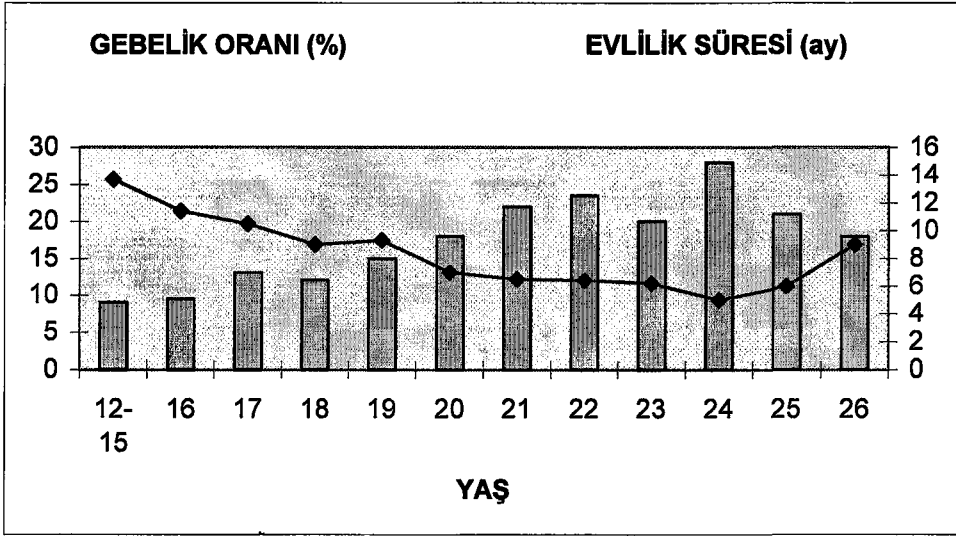
Azoospermi nedeniyle inseminasyon uygulanan çiftler üzerinde yapılan çalışmalar kadın yaşının fekundabilite üzerinde önemli bir etkisinin olduğunu göstermiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada artifisyel inseminasyon uygulanan kadınlarda fertilité oranının 30 yaşından sonra azalmaya başladığı görülmüştür. Bir yıl süren inseminasyon sonrasında gebelik oranı 30 yaşın altındaki kadınlarda %74 iken, 30-35 yaş arası kadınlarda %62 ve 35 yaşın üzerindeki kadınlarda %54 olarak bulunmuştur (9).

3.3.2 Erkek yaşı

Kadınlarda yaşın ilerlemesiyle birlikte fekunditenin azaldığı genel olarak kabul edilmekle birlikte, erkekte yaşın fertilitéye etkisi halen tartışma konusudur. Erkek fertilitesi 35 yaş dolayında en yüksek değerlere ulaşmakta ve 45 yaşından sonra hızlı bir düşüş göstermekle birlikte, 80'li yaşlarda bile baba olabilen erkekler gösterilmiştir (7). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda erkeklerde 35 yaşından sonra otozomal resesif hastalık oranının arttığı görülmüştür (10). Bu bulgular erkeklerde kadınlarda görüldüğü kadar belirgin olmasa da yaşın artmasıyla birlikte gamet kalitesinin düştüğünü düşündürmektedir.

3.3.3 Evlenme Yaşı

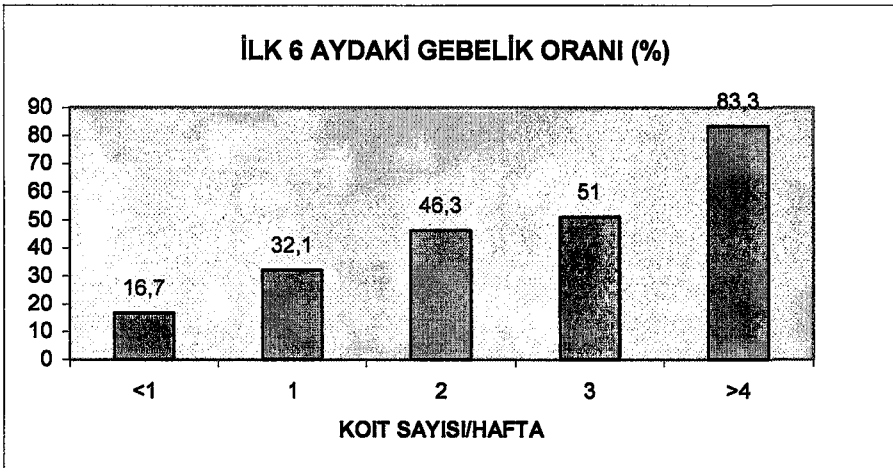
Gerek gebelik oranı ve gerekse süre açısından en uygun evlilik yaşının 24 yaş civarı olduğu düşünülmektedir (8). Şekil 2' de evlenme yaşının gebelik oranları ve gebeliğin gelişmesi için gereken süreye etkileri gösterilmiştir. Buna göre 17 yaşında evlenen kadınlarda 10.4 aylık sürede, %12.8 oranında gebelik oluştuğu görülmektedir. Halbuki 24 yaş civarında hem gebelik oranında önemli bir artış %27.6 görülür, hem de bu gebeliklerin oluşmasında geçen süre 5.3 ay kısalmıştır (8).



Şekil 2: Kadınlarda evlenme yaşının fertilité üzerine etkisi. Dikey sütunlar gebe kalan kadınların sayısını, eğri ise bu gebeliklerin oluşması için geçen süreyi göstermektedir.

3.3.4 Koital sıklık

Menstrüel siklusun ovülasyon döneminde yapılan gúnaşırı koit en iyi sonucu vermektedir. Şekil 3'de yapılan bir çalışmada haftalık koit sıklığına göre ilk 6 aydaki gebelik oranları verilmiştir.



Şekil 3: Koital sıklık ile fertilité ilişkisi

3.4. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Çiftlerin yaklaşık %25-40'ında erkek, %40-55'inde ise bayan infertiliteden sorumludur.

Çiftlerin %10 kadarında ise her ikisinde de patolojiler olabilmektedir (Tablo1).(11).

Tablo 1: İnfertilite etyolojisinin relatif prevalansı

İnfertilite etyolojilerinin relatif prevalansı	
Erkek faktörü	%25-40
Kadına bağlı faktörler	%40-55
Her ikisi	%10
Açıklanamayan infertilite	%10

İnfertilitenin başlıca nedenlerini şu şekilde sıralayabiliriz.

- 1-Semen anomalileri (Erkek faktörü)
- 2-Ovulasyon bozuklukları (Ovulatuvar faktör)
- 3-Tubal zedelenme, blokaaj, paratubal adezyonlar veya endometriozis (Tubal / Peritonyal faktörler)
- 4-Servikal mukus –sperm ilişkisinde bozukluk (Servikal faktör)
- 5-Uterin anomaliler, imünolojik bozukluklar ve enfeksiyonlar (Diğer nedenler)

3.4.1 Erkek faktörü

İnfertil çiftlerin yaklaşık %25-40'ından sorumlu tutulan erkek infertilitesine neden olabilecek etkenler Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: Erkek bağılı infertilite nedenlerinin prevalansları

1.Sperm yapımının azalması	
Varikosel	%40
Testiküler yetmezlik	%14
Endokrin hastalıklar	%9
Kriptorşidizm	%4
Stres, sigara, sıcak, ilaç, ışın	nadir
2. Duktal obstrüksiyon	
Epididimis (Enfeksiyon)	%4
Postvazektomi	%1
Konjenital	%1
3. Vaginaya boşaltım bozukluğu	
Ejekülasyon bozukluğu	%2
Hipospadias	<%1
Seksüel problem	%5
4. Semen bozukluğu	
Volüm problemleri	%12
Aglütinasyon	%2
Viskozite fazlalığı	<%1
5. İdiyopatik	
	%5

3.4.2 Kadın faktörü

İnfertil çiftlerin yaklaşık %40-55'inden sorumlu tutulan kadın infertilitesine neden olabilecek etkenler Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Kadına bağlı infertilite nedenlerinin prevalansları

Kadına bağlı infertilite nedenlerinin prevalansları

Ovülatuar disfonksiyon	%30-40
Tuba-peritonyal faktör	%30-40
Açıklanamayan infertilite	%10-15
Diğer nedenler	%10-15

3.4.2.1 OVÜLATUAR FAKTÖR

Menstrüel siklusta ovülasyonla sonuçlanan folikül gelişimi ve ovülasyon sonrasında gelişen luteal faz, birlikte ovülatuar faktörü oluşturur. Aynı zamanda normal bir ovülatuar siklusta oluşan hormonlar endometriumu olası bir gebelik için hazırlar. Aksi halde iyi gelişmemiş bir endometriumda (hormon veya reseptör yetersizliği) veya patoloji gösteren endometriumda (tüberküloz, kanser gibi) döllenmiş ovum implante olamaz veya implante olsa dahi bir müddet sonra abortusla sonuçlanabilir. Bu nedenle, gerek folikül gelişimi, gerek ovülasyon ve gerekse luteinizasyon sırasında oluşabilecek bozukluklar infertilite nedeni olabilecektir (8).

Ovülatuar faktörü oluşturan ovülasyon ve luteinizasyon ile ilgili gonadal düzeydeki muhtemel bozukluklar Tablo 4' de özetlenmiştir.

Tablo 4: Ovülatuar faktörü oluşturan muhtemel patolojiler

-
- ❖ Folikülün gelişmemesi, ovülasyon olmaması (anovülasyon)
 - ❖ Ovülasyon olması, fakat luteinizasyonun yetersiz oluşu (LFD= Luteal faz defekti)
 - ❖ Folikül rüptürü olmadan luteinizasyon olması (LUF= Luteinized Unruptured Follicle Syndrome)
 - ❖ Folikül rüptürü olmasına rağmen oosit atılmaması
 - ❖ Oositsiz folikül olgunlaşması (Boş folikül sendromu)(Empty Follicle Syndrome)
 - ❖ Folikülde matürasyon bozukluğu sonucu atrezi ile sonuçlanması
-

3.4.2.1.1 Anovulasyon

Kadında folikül gelişmemesi veya gelişiminde bozukluk olması sonucunda ovulasyon olmamasına anovülasyon denir. Anovülasyon kadının bazı yaş dönemleri için normal olarak kabul edilir ki buna 'fizyolojik anovülasyon' denir. Püberte öncesi, perimenarş, gebelik ve klimakterik dönemde fizyolojik anovülasyon görülebilir.

Anovulasyonun görüldüğü diğer durumları da şöyle sıralayabiliriz;

1- **İdiyopatik:** Anovülatuar hastaların çoğunluğunda anovülasyona neden olan bir patoloji saptanamaz.

2- **Emosyonel yapı (Akut stres, ağır nöroz ve psikozlar):** Psikolojik hastalıklar ve psikotrop ilaçlar nörotransmitter fonksiyonlarına etki ederek folikül gelişimini olumsuz olarak etkileyebilir.

3- **Obezite:** Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan şişman bayanlarda anovülasyon siktir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte ekstraglandüler hormon üretiminin rol oynayabileceği düşünülmektedir.

4- **Egzersiziz:** Ağır egzersiz yapan kadınlarda steroid metabolizmasında önemli rolü olan yağ dokusunun azalması ve nörotransmitterlerin artışının etkili olduğu düşünülmektedir.

5- **Hipogonadotropik hipogonadizm:** Kallman sendromu bunun tipik örneğidir.

6- **Hipofizer anovülasyon (Boş sella sendromu, Hiperprolaktinemi):**

Boş sella sendromunda hipofizer fossanın konjenital, cerrahi, travmatik veya tümör nedeniyle basınç altında kalması sonucunda gonadotropin sekresyonunun aksadığı görülür. Hiperprolaktinemi ise hem hipofizde gonadotropin sekresyonunu etkileyerek hem de overde foliküler mikro çevreyi bozarak ovülasyonu engellemektedir.

7- Over kaynaklı anovülasyon (Tümörler, Polikistik over sendromu):

Bir hiperandrojenizm olgusu olan PKOS sık rastlanan bir anovülasyon nedenidir. Bazı over kökenli tümörlerde anovülasyona neden olur.

8- Tiroid hastalıkları: Tiroid bezinin fonksiyon bozukluklarında hem hipotiroidi hem de hipertiroide katekolöstrojen ve steroid hormon düzeylerinin değişmesi anovülasyon mekanizmasını açıklayabilir.

9- Adrenal bez hastalıkları:Adrenal bez hiperfonksiyonuna sık rastlanan iki örnek Cushing ve Konjenital adrenal hiperplazidir. Artan zayıf adrenal androjenler tetosteron ve östron için prekürsördür. Bu hormonlarda hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek anovülasyona neden olur.

10- Hepatorenal hastalık: Karaciğer ve böbrek, steroid ve protein hormonların metabolize olmalarını ve vücuttan atılmalarını sağlar. Bu organların fonksiyon bozuklukları da anovülasyon nedeni olabilir.

3.4.2.1.2 Luteal faz defekti

Luteal faz defekti (LFD), ovülasyon sonrasında gelişen korpus luteum fonksiyonlarının yetersizliğini ifade eder. LFD; korpus luteumun progesteron yapımının eksikliği sonucu veya normal progesteron yapımına rağmen endometrium cevabının yetersizliği sonucu oluşur. Luteal faz defekti 2 şekilde görülür.

- 1- Luteal faz süresi normal (11 günden uzun), fakat progesteron yapımı yetersizdir (Progesteron 6-10 ng/ml den aşağı)
- 2- Progesteron yapımı normal, fakat luteal faz süresi 11 günden kısadır.

Luteal faz yetmezliği tanısında şu yöntemler uygulanabilir; Bazal vücut sıcaklığı, Endometrium biopsisi, serum progesteron ölçümü.

Bunlar içinde en güvenilir yöntem endometrium biopsisidir. Değişik şekillerde tanımlanmakla birlikte, iki defa alınan endometrial biopsi örnekleri Noyes kriterlerine

göre histolojik olarak 2 günden daha fazla gerideyse LFD tanısı konulması gerektiği konusunda bir görüş birliği bulunmaktadır (12). Bazı araştırmacılar ise midluteal progesteron ölçümü ile daha fazla hastada anormal luteal faz tanısı konulabileceğini, bu nedenle endometrial biopsi ile midluteal progesteronun birlikte kullanılması gerektiğini öne sürmekle birlikte bu yaklaşım biçimi tartışmalıdır (13,14).

3.4.2.1.3 LUF Sendromu (Luteinized Unruptured Follicle)

Gelişmekte olan folikülün rüptür olmadan luteinize olmasıdır. LUF insidansının fertil ve infertil kadınlarda benzer oranlarda görülmesi, LUF 'un bir infertilite etkeni mi olduğu, yoksa normal fizyolojinin bir varyasyonumu olduğu konusunda şüphelere neden olmaktadır. Farklı çalışmalarda LUF' a, fertil kadınlarda %9-55 (ort. %30) ve infertil kadınlarda da %6-83 (ort.%36) oranında rastlanıldığı belirtilmektedir. LUF tanısı için laparoskopi, periton sıvısından hormon analizleri ve ultrasonografi yapılabilir. Tüm bunlara rağmen bu sendromun rutin araştırmalarda tanısı tartışmalıdır.

3.4.2.1.4 Folikül Rüptüre Olmasına Rağmen Oosit Atılmaması

Foliküler fazın sonlarında muhtemelen aşırı FSH etkisinin glikozaminoglikan sentezini artırdığı ileri sürülmektedir. Yüksek düzeydeki intrafoliküler glikozaminoglikan ise hiyaluronik asit sentezini inhibe eder. Tüm bunların sonucunda ise folikül duvarından, içinde oosit bulunduran kumulus ooforusun ayrılması zorlaşır.

3.4.2.1.5 Empty Follicle Syndrome (Boş Folikül Sendromu)

Folikül gelişmesinde, kumulus ooforus oluşmasına rağmen içinde oosit bulunmayabilir. Nedeni bilinmemektedir. Ancak tubaları kapalı olan veya endometriozis bulunanlarda daha sık olduğu belirtilmektedir.

3.4.2.1.5 Folikül Atrezisi

Folikülogenez sırasında otokrin ve parakrin dengenin bozulması başta olmak üzere, özellikle endokrin ve immünolojik bozukluklar folikülün preovülatuar olgunluğa kadar

gelişmesini engeller ve gelişmekte olan folikül herhangi bir dönemde durarak atrezi ile sonuçlanır.

3.4.2.2. TUBAL - PERİTONYAL FAKTÖR

Tubal ve peritonyal faktörler kadın infertilitesinin %30-40'ından sorumludur. Tubal faktör genellikle daha önce geçirilmiş pelvik veya tubal cerrahi ve pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) sonrası gelişen tubal harabiyet ve tubal obstrüksiyonu içermektedir. Peritonyal faktörler ise genellikle geçirilmiş PIH sonrası veya endometriozise bağlı olarak gelişen peritubal ve periovaryen adezyonları içerir. Bir PIH atağı sonrasında bile infertilite riski oldukça yüksektir. Bir çalışmada bir PIH atağı sonrası tubal infertilite insidansı %12, iki atak sonrası %23 ve üç atak sonrası %54 olarak bulunmuştur (15,16,17).

3.4.2.3 AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

İnfertilite nedeni olarak bilinen tüm faktörlerin araştırılmasından sonra bir infertilite nedeni ortaya çıkarılamayan ve buna karşılık en azından 2 yıl süreyle çocuk sahibi olamayan çiftler bu gruba girerler. Bir çifti nedeni açıklanamayan infertilite grubuna sokabilmek için Tablo5'deki kriterler bulunmalıdır.

-
- Normal anamnez ve normal fizik muayane
 - Yeterli koital frekans
 - Normal spermiyogram (en az 3 kez)
 - Düzenli ovülatuar menstrüel siklus
 - Luteal fazın 12 günden uzun olması
 - Normal postkoital test
 - Normal hormon değerleri (FSH, LH, PRL, T, E2,P, T3, T4)
 - Normal histerosalpingografi, laparoskopi, histeroskopi
 - Bunlara rağmen infertilite süresinin 1 yılı aşması
-

3.4.2.4. DİĞER FAKTÖRLER

- Servikal Faktör
- Uterus Faktörü
- İmmünolojik Faktör
- Enfeksiyonlar (18,19,20,21,22)

3.5. İNFERTİL ÇİFTLERİN ARAŞTIRILMASI

İnfertilite ile ilgili araştırma, çiftin özelliklerine göre kişiselleştirilmeli, hızlı, güvenilir, ucuz ve en az invaziv olarak yürütülmelidir. Bu özellikler, maliyet ve bazı tanısal işlemler ile ilgili potansiyel komplikasyonları önlemenin yanı sıra, çiftin stres ve hayal kırıklığını da en aza indirgeyecektir.

Erkeğe bağlı faktör, infertilitenin önemli bir kısmından sorumlu olduğu ve araştırılması kolay olduğu için, ilk olarak değerlendirilmelidir.

3.5.1. ERKEĞE BAĞLI İNFERTİLİTENİN ARAŞTIRILMASI

Erkeğe bağlı faktörün araştırılması kolay olup, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar (semen analizi) değerlendirmeyi içerir.

3.5.1.1. Anamnez

3.5.1.2. Fizik Muayene

3.5.1.3. Laboratuvar Değerlendirmesi

3.5.1.3.1. Semen analizi

Semen analizi ejakülatın değerlendirilmesidir. Bazal semen analizinde sperm volüm, konsantrasyon, hareket ve morfolojisine bakılır. Ayrıca birçok laboratuvar PH, fruktoz ve beyaz küre sayısına da bakılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanan normal değerler Tablo 6'da gösterilmiştir (23,24).

Tablo 6: WHO'nun kabul ettiği normal sperm parametreleri

* Volüm	>2.0 ml
* Sperm konsantrasyonu	>20 milyon/ml
* Hareketlilik	>%50
* Morfoloji	>%30 normal form

İnsanda spermatogenez 70 gün içerisinde olmaktadır. Yakın geçmişte geçirilmiş olan bir ateşli hastalık, semen kalitesinde 3 aya kadar süren bozukluğa neden olabilir. Bu nedenle 6-8 hafta içerisinde iki veya üç semen analizi ile değerlendirme yapılmalıdır.

3.5.1.3.2 Endokrinoloji

3.5.1.3.3. Testis biopsisi

3.5.2. KADINA BAĞLI İNFERTİLİTENİN ARAŞTIRILMASI

Kadın faktörünün araştırılması, anamnez ve eşinin semen analizine göre yönlendirilmelidir.

- Anamnez
- Fizik muayene
- Ovulatuvar faktörler
- Uterin, tubal ve peritoneal faktörler
- Servikal faktörler
- Post-koital test (Sims-Huhner testi)
- Antisperm Antikorları (16,18,25,26,27)

3.6. SEMEN ÖRNEĞİNİN HAZIRLANMASI

Semen; seminal plazma, sperm, beyaz küreler, kontamine bakteriler ve hücresel artıklardan oluşmaktadır. Doğal ilişki ile döllenme sırasında sperm servikal mukus içerisinden geçerken seminal plazmadan fizyolojik bir filtrasyon ile ayrılır ve kadın üst genital traktüsüne erişir. Böylece motil sperm ovum ve fallop tüplerinin çevresine erişirken diğer seminal plazma bileşenleri alt genital kanalda kalır. Semen örneğinin hazırlanmasında primer amaç; spermi seminal plazma ve kontamine bakterilerden kurtarmak hızlı ve kaliteli bir sperm popülasyonu elde etmektir. Çok çeşitli sperm hazırlama teknikleri vardır. Bunlar; Sperm Washing, Swim-up, Fall-down, Swim-down, Glass-wool filtrasyon, Percoll gradient, Nicodenz gradient, Migrasyon-sedimentasyon teknikleridir.

Kullanılan tekniğin cinsine göre işlem sırasında %10-50 arasında sperm kaybı meydana gelir. Kullanılan yöntemin komplike olması ile doğru orantılı olarak, elde edilen motil sperm sayısı artmakta, fakat totalde kaybedilen sperm sayısının fazla artmasına neden olmaktadır.

3.6.1.Sperm washing

Semen hazırlamasının basit ve daha az selektif bir metodudur. Bu yöntemde likefiye edilmiş semen 7 ila 10 ml'lik medium (Ham's F-10, BWW, Earle's solusyonu, Tyrode's solusyonu) ile dilüe edilir (steril 16x25mm'lik tüpte) ve örnek 10 dakika süreyle 1700 rpm' de hafifçe santrifüj edilir. Sperm pelletleri IUI için tekrar 0.5 ml'lik medium ile yeniden süspanse edilir. Sperm washing seminal sıvıyı kesinlikle elemine eder, fakat geride kalan hücresel kalıntılar, anormal sperm formları ve immotil sperm normal formlarla birlikte kalır.

3.6.2. Swim-up

Bilinen en eski yöntemlerden olup normospermik olgularda standart olarak kabul edilmektedir. Masturbasyonla alınan sperm örnekleri 15 dakika oda ısısında bekletilerek likefiye edilir. Bundan sonra semen örneklerinin her birine 0.5 ml Ham's F-10 medium'u ilave edilir ve 15 ml'lik steril konik bir tüpte (16x25mm) 10 dakika süreyle oda ısısında 1700

rpm' de hafifçe santrifüj edilir. Süpernatantlar atılır ve pelletler tekrar aynı işlemle santrifüj edilir. İkinci kez santrifüj edildikten sonra tekrar süpernatantlar atılır ve pelletlerin üzerine 0.5 ml medium ilave edilir. Spermilerin medium içerisinde yüzmelerine olanak sağlamak amacıyla tüpler 45 dakika süreyle 37 derecede %5 karbondioksitli ortamda inkübe edilir. Bu oligospermik hastalar için tercih edilecek metod olmayabilir. Çünkü total sperm sayısı %10 ila 30 oranında azalabilir ve hareketli spermier pelletlerin içinde kalabilir. Oligospermik örnekler için swim-up tekniğinin modifikasyonları kısa süreli düşük santrifüj ile bir kez yıkama, santrifüj etmeden swim-up yapma ve santrifüj tüpünün ağzına ve etrafına yumuşak darbeyi azaltıcı pamuk bırakarak santrifüj yapma bundan sonra da swim-up uygulamadır.

3.6.3. Swim-down

Basit olması ve santrifüj kullanılmaması bu yöntemin avantajı olup progresif hareketli sperm elde etme şansı çok azdır. Bu yöntemde; 0.5 ml semen 10ml'lik tüpte 1 ml normal saline ile dilüe edilir ve kalıntıları tüpün dibine çöktürmek için 5 dakika süreyle 23 derecede oda ısında bekletilir. Sperm içeren süpernatantlar hafifçe 10 ml'lik diğer tüpe aspire edilir. Tüp 45 dereceden az açıyla sabit bir masaya bırakılır. 1ml medium Pasteur pipeti ile hafifçe ilave edilir. Çok hareketli spermier 5 dakika sonra mediumdan alınır.

3.6.4. Fall-down

Sperm örnekleri swim-up'ta olduğu gibi yıkandıktan sonra pelletler 1ml Ham's F-10'da yeniden süspanse edilir ve 15ml'lik konik steril tüpte (16x25mm) 37 derecede %5 karbondioksit'de 1 saat inkübe edilir.

3.6.5. Percoll Gradient

Percoll; polivinil piralidon ile kaplanmış 15-30 nM çapında kolloidal silika partiküllerini içeren bir solüsyondur; hücre, virüs ve subsellüler partikülleri dansite-gradient santrifügasyon yöntemi ile ayırır. Yoğunluğu 1.0-1.3 gr/ml arasında olacak şekilde gradientler oluşturulabilir, hücrelere karşı herhangi bir toksik etkisi yoktur ve biolojik membranlardan geçmez. Esasında

percoll kalıntıları elemine etmek için bir filtredir. %30'dan %95'e kadar değişen oranda Percoll' den aralıklı gradient kullanılır.

Normal morfolojiye sahip ve/veya progresif hareketli spermier ejakülat içerisinde dansitesi en yüksek olan yapıdır. Santrifügasyon sonrası tüpün en altında dansite gradientinin en yoğun olduğu bölgede, normal morfolojiye sahip ve motilitesi en yüksek olan spermier toplanır.

Percoll uygulamasının dezavantajları fazla zaman alması, medianın pahalı olması ve seçilmiş spermierden silika partiküllerini ayırmak için yeniden yıkama ve santrifüj gerektirmesidir.

Daha az sıklıkla kullanılan diğer iki metod Glasswooll filtrasyon ve albumin kolonları ile swim-up'dır. Her iki işlemde oligo ve/veya asthenozoospermik olgularda yüksek oranda motil sperm elde edilmesinde tanımlanmıştır, fakat her iki yöntemde de çok sayıda sperm kaybedilir (28).

Sperm hazırlama tekniklerindeki ilave işlemler swim-up için yüzey alanını artırma ve santrifüj esnasında hasarı önlemek için Ethiodol ile destekleme, sperm motilitesini arttırmak için kafein ve kallikrein gibi maddelerin kullanılmasını içerirler. Ancak bu işlemlerin yapılmasının fertiite oranını arttırdığına dair hiçbir bulgu mevcut değildir.

İmmünolojik olarak serviks kadın genital yolunun ilk defans kapısı ve antikor aktivitesinin yeridir. Bu doğal bariyer IUI ile geçildiği zaman peritoneal kaviteye mikroorganizmaların geçme riski artar. Mediumun içine antibiyotik ilave edilmesi (streptomisin 6000U/100 ml, penisilin 12.000 U/100 ml) insan semeninden mikroorganizmaları arındırdığı gösterilmiştir (29).

3.7. ARTİFİSYEL İNSEMINASYON

Genel anlamda artifisyel inseminasyon (Aİ); koitus yapılmadan kateter yada enjektör kullanılarak semenin vagina, servikal kanal ve uterus içine bırakılması demektir. Aİ' da tam semen veya belli işlemde geçirilmiş spermeler direk olarak kadın genital kanalına verilir. Tam semenin direk olarak vajinaya verilmesi hipospadias, retrograd ejakülasyon, ereksiyon bozuklukları ve cinsel ilişkiye engel olacak düzeyde psikoseksüel sorunların olması gibi şiddetli koital fonksiyon bozukluklarına yol açan durumlar dışında kullanılmamaktadır.

Aİ ya kullanılan semenin orjinine göre yada kadın genital yolunda inseminasyon yapılan yere göre sınıflandırılır.

Semen orjinine göre:

-Homolog artifisyel inseminasyon: Eşlerin kendi aralarında, yani kadının kocasından alınan semen ile yapılan inseminasyondur.

-Heterolog artifisyel inseminasyon: Burada semen başka fertil bir erkekten alınarak inseminasyon yapılır. Üçüncü şahıs bir donör olduğundan, donör ile artifisyel inseminasyonda denir.

İnseminasyon yerine göre:

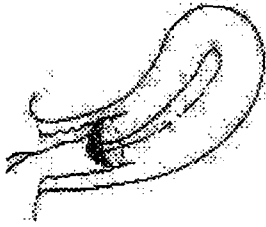
-İntravaginal inseminasyon: Masturbasyonla alınan semen serviks dış deliğine ve vajen arka forniksine bırakıldığı zaman kullanılan terimdir.

-İntraservikal inseminasyon: Semen serviks kanalına bırakılması demektir.

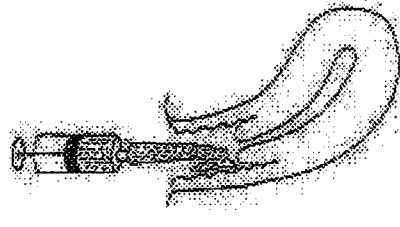
-İntrauterin inseminasyon (IUI): Kullanılan semenin uterus fundusuna bırakılması demektir.

-İntraperitoneal inseminasyon: Burada yıkanmış ve hazırlanmış spermeler posterior kuldesak' tan direk olarak periton içine verilir.

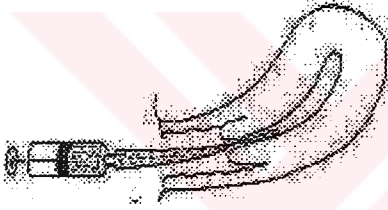
Bunların dışında servikal takke kullanılarak, intrafolliküler ve fallop tüpleri içine sperm perfüzyonu şeklinde inseminasyonlarda yapılabilmektedir.. İnseminasyon yerine göre inseminasyon uygulamaları Şekil 4'te gösterilmiştir.



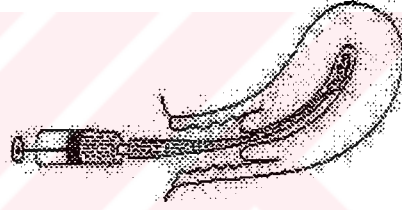
A - Servikal Cup



B - İntraservikal inseminasyon



C - İntravaginal inseminasyon



D - İntrauterin inseminasyon

3.7.1. Kadında IUI endikasyonları

- Açıklanamayan infertilite
- Servikal faktörler: Mukus sorunları; sürekli olarak kalın, sellüler ve sperm transportuna uygun olmayan servikal mukus
- Kronik endoservisit: Eski biopsi, servikal amputasyon, koterizasyon, diatermi veya kriyoterapi
- Antisperm antikorlar
- Vaginusmus

- Ovulasyon indüksiyonu tedavisine cevap veren ovulatuvar disfonksiyon
- Semen alerjisi

3.7.2. Erkekde IUI endikasyonları

- Retrograd ejakülasyon
- Empotans ve ejakülatuvar disfonksiyon
- Hipospadias
- Düşük ejakülatuvar volüm (Hipospermi)
- Likefiye olmayan yada ileri derecede visköz sperm
- Orta derecede subnormal sperm parametreleri
- Antisperm antikorlar
- Dondurulmuş sperm
- Başarısız intraservikal donör inseminasyonu
- Eşin olmaması
- Post-kemoterapi veya vazektomi

3.7.3. IUI' nun kontraendike olduğu durumlar

- 40 yaşın üzerindeki bayanlarda
- Tubal patoloji
- Genital bölge enfeksiyonları
- İleri derecede bozuk sperm parametreleri
- Nedeni açıklanmamış genital kanama
- Geçirilmiş pelvik cerrahi
- Karmaşık infertilite etyolojisi
- Gebeliğin kontraendike olduğu durumlar
- Bir çok geçirilmiş başarısız IUI denemesi
- Gonadotropin tedavisi sonrasında geçirilmiş hiperstimülasyon

3.7.4. İnseminasyon zamanı

Serviksin rezervuar etkisi kayıp olduğundan ve spermatozoanın sayısı ovulasyon meydana gelmeden önce fertilizasyon yerini çok çabuk geçtiğinden inseminasyon zamanı çok önemlidir. IUI zamanlamasında kullanılan metodlar Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: İntrauterin inseminasyonun zamanlamasında kullanılan metodlar

SPONTAN SIKLUSLARDA

-Mensesten önce 15 ila 18.günler 2 kez inseminasyon

BVS KARTLARI İLE

-Beklenen ısı yükselmesinden 1-2 gün önce başlanıp 2 kez inseminasyon

KLOMİFEN SİTRAT KULLANARAK

Siklusun 16. veya 17.günü inseminasyon

İDRAR LH TAYİNİ İLE

- Renk değişiminden sonraki gün inseminasyon

ULTRASONOGRAFİ VE HCG

-18 mm çapta 10000 IU HCG ve 24-36 saat sonra inseminasyon

3.7.5. İnseminasyonun Sıklığı ve Süresi

3.7.6. IUI’ NUN KOMPLİKASYONLARI

3.7.6.1. Çoğul gebelik

Ovulatuvar disfonksiyonu olup indüklenen hastalarda çoğul gebelik riski normal popülasyona oranla artar.

3.7.6.2.Uterin Kramplar

Sperm doğrudan uterus kavitesi içerisine bırakıldığı zaman seminal plazmadaki prostaglandinlerden dolayı uterin kramplar görülebilir. Bu yıkanmış ve hazırlanmış semen örneklerinde oldukça nadirdir.

3.7.6.3. Pelvik enfeksiyon

Uterus içerisine nonsteril bir materyal yerleştirildiğinden enfeksiyonun teorik riski bu tedavi şeklinin kullanıldığı tüm hastalarda endişe oluşturmaktadır. Eğer eşlerde pelvik enfeksiyon olduğu bilirse sistemik antibiyotikler IUI' dan önce verilmelidir.

3.7.6.4. Antisperm antikor gelişmesi

IUI sperm antijenlerine maruz kalmaya bağlı olarak sensitizasyon meydana getirebilir ve bunun sonucunda da antisperm antikor oluşumuna yol açabilir. Antikor oluşma riski bizzat IUI işlemi ile birlikte travma ile artırılabilir ve sperm antijenlerinin direk dolaşıma geçmesine yol açar.

3.7.6.5. Erken Spontan Abortus

IUI gebeliklerinde normal populusyona oranla yaklaşık %10 ila 15 arasında abortus riskinde bir artış görülmektedir. IUI gebeliklerindeki bu artışın aslında infertiliteden sorumlu faktörlere (anormal sperm, luteal faz defekti, genetik sorunlara) bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bundan başka subfertil populusyonda gebeliğin erken tespiti erken düşüklerin sıklığındaki artışa yol açabilir (30).

4.MATERYAL VE METOD:

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda polikliniğimize başvuran 50 infertil hasta üzerinde prospektif ve randomize olarak yapıldı. Çalışmamızda çocuk isteği olan ve düzenli bir cinsel yaşama rağmen (ortalama haftada iki kez cinsel beraberlik) bir yıl süreyle gebe kalamayan hastalar infertil olarak kabul edildi ve bu hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda anamnez, yaş, infertilite tipi, infertilite süresi, adet 3. günü bazal FSH, LH, E₂, adet 3. günü bazal ultrasonografi, spermiyogram, histerosalpingogram, varsa önceki gebeliğine ait problemleri, birliktelik gösteren ve fertilitte üzerine olumsuz etkisi olan hipotiroidi, hipertiroidi ve Polikistik Over Sendromu gibi sistemik hastalıklar değerlendirmeye alındı. Adetin 3.günü FSH değeri 15 IU/l'nin üzerinde, E₂ düzeyi 80IU/l'nin üzerinde olan, 40 yaşın üzerindeki bayanlar, histerosalpingografisinde tubal patolojisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sperm sayısı ml'de minimum 10 milyon /mL; (+4),(+3) toplamı %40 ve daha yukarı motilite kriterlerine sahip olan Kruger'in strict kriterlerine göre normal sperm oranı %10'un üzerinde olan hastalar IUI programına alındılar.

Hastaların vücut kitle indeksleri [Vücut Kitle İndeksi = kilo (kg) / (Boy)²(m)] formülüne göre hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar iki gruba ayrıldı. 1. gruptaki 25 hastaya ovülasyon indüksiyonu sonrası 10.000Ü hCG (Pregnyl, Organon, İstanbul) uygulandıktan 36 saat sonra bir kez intrauterin inseminasyon uygulandı. 2. gruptaki 25 hastaya ise ovülasyon indüksiyonu sonrası 10.000Ü hCG uygulandıktan 24 ve 48 saat sonra iki kez olmak üzere intrauterin inseminasyon uygulandı.

Her iki grupta aynı oranda olmak suretiyle her iki gruptaki hastaların bir kısmına gonadotropinlerle diğer kısmına ise klomifen sitratla ovülasyon indüksiyonu yapıldı.

Ovülasyon indüksiyonu yapılırken öncelikle klomifen sitrat tercih edildi ancak daha önce klomifen kullanıp cevap alınamayan hastalara ise gonadotropinle indüksiyon uygulandı. Klomifen sitratla (Klomen, Koçak, İstanbul) ovülasyon indüksiyonu yapılırken; indüksiyona adetın 5. günü en düşük doz olan 50mg/gün ile başlanıp 5 gün süreyle devam edildi. Bu doz ile ovülasyon olmayanlarda ovülasyon olana kadar doz her siklusta 50 mg arttırılarak maksimum 150 mg/gün'e kadar çıkıldı. Gonadotropinlerden rekombinant FSH (Gonal F, Serono, İstanbul) ovülasyon indüksiyonunda kullanıldı. Ovülasyon indüksiyonuna adetın 3. günü 75 U/gün rekombinant FSH ile başlandı ve 18mm'lik öncü follikül elde edilene gerektiğinde dozu arttırılarak tedaviye devam edildi.

Tüm hastalara transvajinal ultrasonografi ile follikül takibi yapıldı. Hem klomifen sitratla hem de rekombinant FSH ile indüklenen hastalarda ultrasonografide olgun öncü folikül çapı 18-22 mm'ye ulaşıncı 10.000Ü hCG yapılarak ovülasyon tetiklendi..

İnseminasyon için gerekli semen örneği 'Swim up' tekniği kullanılarak hazırlandı. Masturbasyon ile hastahane de steril tüpe alınan taze ejakülatlar 'Swim up' işlemi uygulanmadan önce 37 derecede 30 dakika müddetle likefaksiyona bırakıldı. Bir semen analizinden sonra 15ml' lik (16x125mm) steril konik santrifüj tüpü alındı. Her bir tüpe 0.5 ml semen bırakıldı ve bunların üzerinede 1 ml medium ilave edildi. Steril pipet ile karıştırıldı ve sonra tüpler 300g'de 10 dakika süreyle oda ısısında santrifüj edildi. Süpernatantlar atıldı ve kalan pelletlerin üzerine 1.5 ml medium ilave edilerek ikinci kez santrifüj edildi . Aynı şekilde süpernatantlar atıldı. Bu şekilde iki kez yıkama işleminden sonra kalan pelletlerin üzerine 0.5 ml medium ilave edilerek 37 derecede (% 5 karbondioksitli ortamda) inkübasyona bırakıldı. Bundan sonra tüm tüplerden alınan süpernatantlar karıştırıldı ve santrifüj edilerek elde edilen pelletler 0.5 ila 0.6 ml medium ile yeniden süspanse edildi. 0.05 ml'si analiz için ayrıldı. Geri kalanı 0.45-0.55 ml'si inseminasyon için kullanıldı.

İntrauterin inseminasyon 1.grupta hCG dozundan itibaren 36.saatte, 2. grupta ise 24 ve 48. saatte hasta litotomi pozisyonunda iken vajen ve serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra IUI kateteri (Gynetics Medical Products N.V. Hamon Achel Belgiüm) ile uygulandı. Uygulama esnasında mümkün olduğunca tek dişli ile serviks tutulmadı ve kanama olmamasına dikkat edildi. İşlemden sonra hastalar ortalama 30-45 dakika jinekolojik masadan kaldırılmadan istirahata alındılar.

Tüm hastalara tahmini ovülasyon gününden sonraki 14. günde serum beta hCG tetkiki yapıldı. Klinik gebelik 6. haftada transvaginal ultrasonografide fetal kardiyak aktivitenin görülmesi ile teyit edildi.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda yapıldı. Veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. Gerekli görülen durumlarda kodlanarak yapıldı. İstatistik çözümlene için SPSS 9.05 for windows programından yararlanıldı. Verilerin özeti ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR:

Çalışmaya 1. grupta 25 ve 2. grupta 25 olmak üzere toplam 50 hasta alındı. 1. grupta 35 yaş üstü 2 hasta olup, hastaların yaş ortalaması $28,76 \pm 4,49$ (22-38), ortalama infertilite süresi $4,76 \pm 3,84$ (2-18), vücut kitle indekslerinin ortalaması $25 \pm 2,32$ (23-30) idi. 2. grupta 35 yaş üstünde 3 hasta olup, hastaların yaş ortalaması $28,44 \pm 5,53$ (19-38), ortalama infertilite süresi $3,74 \pm 2,68$ (1-11), vücut kitle indekslerinin ortlaması $24,56 \pm 1,95$ (22-31) idi. Her iki grup arasında yaş, infertilite süresi ve vücut kitle indeksi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P > 0.05$)

Hastalar hormon profili bakımından değerlendirildiğinde 1. gruptaki hastaların FSH değerlerinin ortalaması $5,42 \pm 2,45$ (1,59-12,0), LH değerlerinin ortalaması $5,57 \pm 4,16$ (0,24-15,40), E_2 değerlerinin ortalaması $42,42 \pm 19,06$ (20-79) idi. 2. gruptaki hastaların FSH değerlerinin ortalaması $5,57 \pm 1,81$ (1,91-9,66), LH değerlerinin ortalaması $4,75 \pm 3,20$ (1,02-13,0), E_2 değerlerinin ortalaması $40,47 \pm 17,58$ (20,0-76,0) idi. Her iki grup hormonal değerleri bakımından değerlendirildiğinde, FSH, LH, E_2 bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P > 0.05$).

Çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki hastaların yaş, infertilite süresi, vücut kitle indeksi, ortalama FSH, LH ve E_2 değerleri Tablo 1'de görülmektedir

Tablo 1: Her iki gruptaki hastaların yaş, infertilite süresi, vücut kitle indeksi, ortalama FSH, LH ve E2 değerleri

	1.Grup	2.Grup	Anlamlılık
Yaş	28,76±4,49	28,44±5,53	AD
İnfertilite süresi	4,76±3,84	3,74±2,68	AD
Vücut kitle indeksi	25±2,32	24,56±1,95	AD
FSH	5,42±2,45	5,57±1,81	AD
LH	5,57±4,16	4,75±3,20	AD
E ₂	42,42±19,06	40,47±17,58	AD

A: Anlamlı (P<0.05)

AD: Anlamlı değil (P>0.05)

Çalışmaya alınan hastalar infertilite tipi bakımından değerlendirildiğinde, tüm hastaların 31'i (%62) primer infertil, 19'u (%38) sekonder infertil idi. 1. gruptaki hastaların 18'i (%72) primer infertil, 7'si (%28) sekonder infertil idi. 2. gruptaki hastaların 13 (%52) primer infertil, 12 (%48) sekonder infertil idi. Her iki gruptaki hastaların infertilite tiplerinin oranları açısından değerlendirildiğinde; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (P>0.05).

Çalışmamızda infertilite nedeni olarak tüm hastaların 31'inde (%62) kadın faktörü [anovülasyon 7'sinde (%14), endometriozis 5 (%10), açıklanamayan infertilite 19 (%38)], erkek faktörü ise 29 (%58) olguda [oligosperm 21'inde (%42), oligoastenosperm 8'inde (%16)], mevcuttu. 1.gruptaki hastaların 19'unda (%76) kadın faktörü [anovülasyon 5 (%20) , endometriozis 3 (%12), açıklanamayan 11'inde (%44)], 6 (%24) olguda ise erkek faktörü [oligospermi 4 (%16), oligoastenospermi 2'sinde (%8)] mevcuttu. 2. gruptaki hastaların 12'sinde (%48) kadın faktörü [anovülasyon 2'sinde (%8), endometriozis 2'sinde (%8), açıklanamayan infertilite 8'inde (%32)] , 13'ünde ise (%52) erkek faktörü [oligospermi 8 (%32), oligoastenospermi 5 (%20)] mevcuttu. Her iki grup infertilite tipi ve nedenleri

açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

Çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki hastaların infertilite tipleri ve nedenleri Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2: Her iki gruptaki hastaların infertilite tipleri ve nedenleri

	1. Grup	2. Grup	Anlamlılık
Primer infertilite	18 (%72)	13 (%52)	AD
Sekonder infertilite	7 (%28)	12 (%48)	AD
Kadın Faktörü	19 (%76)	12 (%48)	AD
Erkek Faktörü	6 (%24)	13 (%52)	AD
Toplam	50	50	AD

A: Anlamlı ($P<0.05$)

AD: Anlamlı değil ($P>0.05$)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 26’ sına (%52) klomifen sitratla, 24’ üne (%48) gonadotropinle ovülasyon induksiyonu uygulandı. 1. gruptaki hastaların 13’üne (%52) klomifen sitrat ile, 12’sine (%48) gonadotropinle ovülasyon induksiyonu uygulandı. 2. gruptaki hastaların ise 13’üne(%52) klomifen sitrat ile, 12’sine (%48) gonadotropinle ovülasyon induksiyonu uygulandı. Çalışmamızda her iki gruptaki hastalara uygulanan ovülasyon induksiyonu ajanları birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı($P>0.05$).

Çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki hastalara uygulanan ovülasyon induksiyon ajanları Tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3: Her iki gruptaki hastalara uygulanan ovülasyon induksiyon ajanları

	1. Grup	2. Grup	Toplam	Anlamlılık
Klomifen sitrat	13	13	26	AD
Gonadotropin	12	12	24	AD
Toplam	25	25	50	AD

A: Anlamlı ($P<0.05$)

AD: Anlamlı değil ($P>0.05$)

Çalışmamızda 1. gruptaki hastalara toplam 49 siklus, 2. gruptakilere 51 siklus ovülasyon indüksiyonu uygulandı. Ovülasyon indüksiyonu sonrası uygulanan intrauterin inseminasyon sonuçlarına bakıldığında; 1. gruptaki hastaların 5'inde gebelik saptanırken (gebelik oranı hasta başına (%20), siklus başına %14), 20'sinde (%80) hastada gebelik oluşmadı. 2. gruptaki hastaların 1'inde gebelik saptanırken (gebelik oranı hasta başına (%4), siklus başına %2.7), 24'ünde (%96) hastada gebelik oluşmadı. Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastalara uygulanan intrauterin inseminasyon sonuçları birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0.05$). Çalışmaya dahil edilen her iki gruptaki hastalara uygulanan intrauterin inseminasyon sonuçları Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4: Her iki gruptaki hastalara uygulanan intrauterin inseminasyon sonuçları

	1.Grup	2.Grup	Toplam	Anlamlılık
Gebelik (+)	5	1	6	AD
Gebelik (-)	20	24	44	AD
Toplam	25	25	50	AD

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

AFS 1992 ve WHO 1993 toplantılarında infertil çiftlerin araştırılması için gerekli 5 temel test belirlenmiştir. Bunlar; semen analizi, ovülasyonun değerlendirilmesi, uterin kavite ve tubal açıklığın değerlendirilmesi, postkoital test ve laparaskopidir (31,32). Bu çalışmada infertil çiftler değerlendirilirken spermiyogram, ovülasyonun değerlendirilmesi, adet 3.günü bazal FSH, LH, E₂, adet 3.günü bazal ultrasonografi, histerosalpingografi ve gereken hastalarda laparaskopi yapıldı.

Bu çalışmada infertil çiftlerin değerlendirilmesinde temel testlerden sadece postkoital test kullanılmadı. Postkoital testin rolü ve önemi konusunda tartışmalar hala devam etmektedir. Birkaç gözlemsel çalışmada postkoital test sonuçlarının gebelik oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (33,34,35). Diğer taraftan geniş çaplı kontrollü ve karşılaştırılmalı 3 çalışmada ise postkoital test yapılmasının 24 aylık sürede gebelik oranları üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiş ve bunun sonucu olarak da postkoital testin infertilite araştırılmasında temel testlerden biri olamayacağını savunmuşlardır (36,37,38). Postkoital testin kullanılmamasında en önemli nedenler geniş çaplı kontrollü çalışmalarda testin prognoz üzerine etkinliğinin saptanamaması ve çalışmaya dahil edilen hastalara tedavi olarak intrauterin inseminasyon uygulanacak olmasıydı.

İnfertilite tedavisinde ekspektan, aktif tedavi yöntemleri veya bazen her ikisi birden uygulanabilir. Ekspektan tedavi kısa süreli açıklanamayan infertilitesi olan ve özellikle genç hastalara önerilmektedir. Çünkü infertil hastalarda oluşan gebeliklerin %60'ı ilk 2 yıl içerisinde oluşmaktadır. İnfertilite süresi 3 yılı geçen ve anne yaşının 35'in üzerinde olduğu durumlarda ise aylık fekundabilite %1 ile %3 arasında değişmektedir (39).

Aktif tedavi içerisinde son 20 yıl içerisinde yardımla üreme teknolojisinde meydana gelen gelişmeler ve buna bağlı olarak sperm hazırlama tekniklerinin gelişmesi ile intrauterin inseminasyon daha ucuz bir alternatif yöntem olarak tekrar gündeme gelmiştir; hatta bazı

klirikler tubal kaynaklı infertilitesi olmayan hastalarını birkaç siklus IUI denedikten sonra IVF programına almaktadırlar. Daha önce bildirilen düşük gebelik oranlarına rağmen günümüzde bildirilen gebelik oranları oldukça yüksektir. Hem sperm konsantrasyonundaki artış hem de süperovülasyon neticesinde oosit sayısındaki artış bu başarıda rol oynamaktadır.

Artifisyonel inseminasyon için çeşitli metodlar tanımlanmıştır, bu metodlardan biri olan yıkanmış spermle intrauterin inseminasyon erkek infertilitesinde ve izah edilemeyen infertilitede olduğu kadar servikal mukus, antisperm antikorlar, endometriozis ve ovülatuvar bozukluklara bağlı infertilitede alternatif bir tedavi yöntemi olarak sunulmaktadır (40).

İnfertil çiftlerin %40-55'inde kadın faktörü yaklaşık olarak %25-40'ında ise erkek faktörü infertiliteden sorumludur (11). Bu çalışmada infertilite nedeni olarak tüm hastaların 31'inde(%62) kadın faktörü [anovülasyon 7'sinde(%14), endometriozis 5(%10), açıklanamayan infertilite 19(%38)], 29(%58) erkek faktörü [oligospermi 21'inde(%42), oligoastenosperm 8'inde.(%16)] mevcuttu.

IUI süperovülasyon ile kombine edilerek uygulandığında gebelik oranlarında artış bildirilmektedir (41). Ovülasyon indüksiyonu ve IUI'ın ilk üç siklus kullanımının başarısız olduğu durumlarda ise diğer aktif tedavilerden olan IVF, ICSI,ZİFT ve GİFT uygulamalarına geçilebilir (42).

Freundl yaptığı çalışmalarında intrauterin inseminasyon tedavisinin 4 siklus uygulanmasını eğer başarılı olunamadığı durumlarda ise vakit kaybedilmeden diğer yardımcı üreme tekniklerine geçilmesini önermiştir (43). Bu çalışmadaki hastalara maksimum 3 kez intrauterin inseminasyon uygulandı.

Kang ve arkadaşları (44) yaptıkları çalışmalarında intrauterin inseminasyonun başarısında kadın yaşının önemli bir yere sahip olduğunu savunmuşlar ve yaptıkları çalışmada 35 yaş ve altı bayanlarda fekundabilite oranını %20, 35-40 yaş arasında %12, 40 yaş üzerinde ise %6 olarak bulmuşlardır. Hull ve arkadaşları (45) da yaptıkları başka bir çalışmada 30

yaşından sonra intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda fekundabilite oranının giderek azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada 1.gruptaki hastaların yaş ortalaması $28,76\pm 4,49$ (22-38), 2. gruptaki hastaların yaş ortalaması $28,44\pm 5,53$ (19-38) idi. Bu çalışmada mümkün olduğunca 35 yaş altı hastalar tercih edilmiştir. 1. grupta 35 yaş üstü 2 hasta 2. grupta ise 35 yaş üstü 3 hasta mevcuttu.

Collins ve arkadaşları (46) yaptıkları çalışmalarında fertilitte prognozunda infertilite süresinin de önemli bir yere sahip olduğunu savunmuşlar ve yaptıkları çalışmalarında infertilite süresinin 3 yılın üzerinde ve yaşın 25'in üzerinde olduğu olgularda kümülatif gebelik oranının her yıl için %2 oranında düştüğünü rapor etmişlerdir. Hull ve arkadaşları (39) ise yaptıkları çalışmalarında kümülatif gebelik oranının %60'ının infertilite süresinin ilk 2 yılı içerisinde geliştiğini, infertilite süresi 3 yılın üzerinde olan ve 35 yaş üzeri kadınlarda aylık fekundabilite oranının %1 ile % 3 arasında olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada 1. gruptaki hastaların ortalama infertilite süresi $4,76\pm 3,84$ (2-18), 2. gruptaki hastaların ortalama infertilite süresi ise $3,74\pm 2,68$ (1-11) idi.

Infertilite tedavisinin prognozunda etkili olan bir diğer etken ise vücut kitle indeksidir. Ovülatuar fonksiyonun etkilenmediği ve normal olarak kabul edildiği vücut kitle indeksi aralığı 20 ile 25 arasındadır (47). Wittemer ve arkadaşları (48) yaptıkları çalışmalarında vücut kitle indeksinin 20'nin altında ve 25'in üstünde olduğu değerlerin her ikisinde de gebelik şansının azaldığını rapor etmişlerdir.

Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak sperm yıkama ve hazırlama tekniklerindeki gelişmelerle intrauterin inseminasyon infertilite tedavisinde güvenli bir tedavi haline gelmiş ve geniş bir kullanım alanı bulmuştur (32). Bir çok literatür klomifen veya gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu sonrası IUI uygulamasının gebelik oranlarını artırdığını göstermektedir (42). Gregoriou ve arkadaşları (49) ve Crosignani ve arkadaşları (50) da yaptıkları çalışmalarında ovülasyon indüksiyonu sonrası IUI uygulamasının sadece

IUI uygulaması veya sadece ovülasyon indüksiyonu sonrası spontan siklusa nazaran gebelik oranları üzerinde anlamlı bir etkinliğinin olduğunu göstermişlerdir.

DiMarzo ve arkadaşları (51) yaptıkları çalışmalarında klomifen sitratla, gonadotropinlerle indüklenen sikluslarda ve doğal sikluslarda IUI başarısını araştırmışlar. Bu çalışmalarında doğal siklus + IUI uygulananlarda kümülatif gebelik oranını %21, aylık fekundabilite oranını %3.4, klomifen sitrat + IUI uygulananlarda kümülatif gebelik oranını %32.7, aylık fekundabilite oranını %6.1, gonadotropin + IUI uygulananlarda kümülatif gebelik oranını %60.7, aylık fekundabilite oranını %13 olarak bulmuşlardır.

Bu çalışmada ovülasyon indüksiyonunda öncelikle klomifen sitrata öncelik verilmiş ancak daha önceden klomifen sitrat tedavisi alanlara ise gonadotropinlerle indüksiyon uygulanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 26'sına (%52) klomifen sitratla, 24'üne (%48) gonadotropinle ovülasyon indüksiyonu uygulandı. 1.grupta 13'üne (%52) klomifen sitrat ile, 12'sine (%48) gonadotropinle ovülasyon indüksiyonu uygulandı. 2. gruptaki hastaların ise 13'üne (%52) klomifen sitrat ile, 12'sine (%48) gonadotropinle ovülasyon indüksiyonu uygulandı. Her iki grup ovülasyon indüksiyonu ajanları açısından birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

IUI tedavisinde inseminasyonla verilen spermatozoa sayısı da intrauterin inseminasyon başarısında etkili bir faktördür. WHO kriterlerine göre normal sperm sayısının alt sınırı 20 milyon /mL olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ise fertil erkeklerin %25'inden fazlasında sperm sayısı 20 milyon/mL nin altında olarak saptanmıştır (52).

Delepine ve arkadaşları (53) yaptıkları çalışmalarında sperm sayısının IUI başarısında etkili olduğunu söylemişler ve en iyi gebelik oranlarını 5 ile 10 milyon/mL spermatozoa insemine edilenlerde saptamışlar. Westerlaken ve arkadaşları (54) da yaptıkları çalışmalarında gebelik oranını insemine edilen spermatozoa sayısının anlamlı derecede etkilediğini bulmuşlar ve

çalışmalarında sperm sayısı <2 milyon/mL iken gebelik oranını %4.6, sperm sayısı >10 milyon/mL iken %11.3 olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada sperm sayısı ml'de minimum 10 milyon /mL; (+4),(+3) toplamı %40 ve daha yukarı motilite kriterlerine sahip olan Kruger'in strict kriterlerine göre normal sperm oranı %10'un üzerinde olan hastalar IUI programına alındılar.

İntrauterin inseminasyon tedavisinde inseminasyon uygulama zamanı da oldukça önemlidir. Deaton ve arkadaşları (55) yaptıkları çalışmada klomifen sitratla indüklenen siklularda bir gruba üriner LH monitörizasyonuna göre IUI uygulamışlar diğer gruba ise ultrason monitörizasyonuna ve HCG uygulanımına göre IUI uygulamışlar. Her iki gruptaki gebelik oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlar. Zreik ve arkadaşları (56) da yaptıkları çalışmalarında intrauterin inseminasyon uygulama zamanlamasında üriner LH monitörizasyonu ile HCG uygulanımı arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlar. Bu çalışmada IUI zamanlamasında ultrason monitörizasyonu ve HCG uygulanımı kullanıldı.

Ragni ve arkadaşları (57) yaptıkları çalışmalarında klomifen sitrat veya gonadotropinlerle indüklenmiş siklularda 1. gruba HCG uygulamasından 34 saat sonra bir kez IUI, 2. gruba HCG uygulamasından 12 ve 34 saat sonra iki kez IUI, 3. gruba ise HCG uygulamasından 34 ve 60 saat sonra iki kez IUI uygulamışlar. Gebelik oranlarını 1. grupta hasta başına %14.4 siklus başına %8.3, 2.grupta hasta başına %30.4 siklus başına %19.4, 3.grupta hasta başına %10.9 siklus başına %6.7 olarak bulmuşlar. HCG uygulamasından 12 ve 34 sonra iki kez inseminasyon uygulamasının gebelik oranı üzerine HCG uygulamasından 34 saat sonra bir kez uygulanan intrauterin inseminasyona göre daha başarılı olduğunu göstermişler.

Silverberg ve arkadaşları (58) yaptıkları çalışmalarında ovülasyon indüksiyonu ile birlikte HCG yapıldıktan 18 ve 42 saat sonra yapılan inseminasyon sonrasında fekundabilite oranının 34 saat sonra yapılan tek inseminasyona göre daha yüksek olduğunu rapor etmişler.

Matilsky ve arkadaşları (59) yaptıkları çalışmada ovülasyon indüksiyonu uygulanan sikluslarda 1.gruba HCG uygulamasından 24 saat sonra bir kez IUI, 2.gruba ise HCG uygulamasından 24 ve 48 saat sonra olmak üzere iki kez inseminasyon uygulamışlar. Gebelik oranlarını 1.grupta hasta başına %9.7 siklus başına %5 , 2. grupta hasta başına %37.9 siklus başına %17.9 olarak bulmuşlardır.

Cantineau ve arkadaşları (60) derlemelerinde çift IUI uygulamasının tek uygulamaya göre anlamlı bir üstünlüğünün olmadığını rapor etmişlerdir.

Ragni ve arkadaşları (57), Silverberg ve arkadaşları (58), Matilsky ve arkadaşları (59) yaptıkları çalışmalarında çift IUI uygulamasının fekundabilite oranı açısından tek uygulamaya göre daha başarılı olduğunu bulmuşlarsa da, Cantineau ve arkadaşları (60) derlemelerinde çift IUI uygulamasının tek uygulamaya göre anlamlı bir üstünlüğünün olmadığını rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada ovülasyon indüksiyonu sonrası uygulanan intrauterin inseminasyon sonuçlarına bakıldığında; 1. gruptaki hastaların 5'inde (%20) gebelik saptanırken, 20'sinde (%80) hastada gebelik oluşmadı. 2. gruptaki hastaların 1'inde (%4) gebelik saptanırken, 24'ünde (%96) hastada gebelik oluşmadı. Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastalara uygulanan intrauterin inseminasyon uygulanma zamanı ve sayısının gebeliğin oluşumu üzerine etkinliği birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

Sonuç olarak çift IUI uygulamasının aileye getireceği maddi külfet, zaten endişe ve korku gibi psikolojik sıkıntıları olan bu çiftlere gerek sperm verirken gerekse de tekrar IUI

uygulamasý sırasında bu çiftler üzerinde tekrar ikinci bir kez psikolojik travma yařatmamak için tek IUI uygulamasýnın daha dođru olacađı kanaatindeyiz.



7.ÖZET

Son yıllarda infertilite kliniklerinin kullanımında artışa rağmen, infertilite prevalansında bir değişiklik gözlenmemiştir. Yaş ve sosyoekonomik düzey gibi demografik özellikler infertilite oranını etkilemektedir. Genel olarak popülasyonda çocuk doğurma yaşının ertelenmesi, ileri yaşta gebe kalmaya çalışan kadınların oranında artışa yol açmıştır. İnfertilite prevalansı ırk ve etnik kökene göre değişiklik göstermemektedir. Düşük sosyoekonomik düzeydeki gruplarda infertilite oranı daha yüksektir. İnfertilite tedavisinde önemli bir yere sahip olan intrauterin inseminasyon; uygun infertil hastalarda uygulandığında hem sonuçları açısından hem de maliyeti açısından oldukça yüz güldürücü bir tedavi yöntemidir.

Bizim bu çalışmada amacımız; ovülasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda hCG uygulanımı sonrasında intrauterin inseminasyon uygulanma zamanı ve sayısının gebeliğin oluşumu üzerine etkinliğinin araştırılması oldu.

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda polikliniğimize başvuran 50 infertil hasta üzerinde prospektif ve randomize olarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar iki gruba ayrıldı. 1.gruptaki 25 hastaya ovülasyon indüksiyonu sonrası 10.000Ü hCG uygulanımından 36 saat sonra bir kez intrauterin inseminasyon uygulandı. 2.gruptaki 25 hastaya ise ovülasyon indüksiyonu sonrası 10.000Ü hCG uygulanımından 24 ve 48 saat sonra iki kez olmak üzere intrauterin inseminasyon uygulandı. Her iki grupta aynı oranda olmak suretiyle her iki gruptaki hastaların bir kısmına gonadotropinlerle diğer kısmına ise klomifen sitratla ovülasyon indüksiyonu uygulandı.

Her iki grup yaş ortalaması, infertilite süresi, vücut kitle indeksi, ortalama FSH, LH, E2 değerleri ve ovülasyon indüksiyonu ajanları açısından birbirleriyle karşılaştırıldı ve her iki grup arasında anlamlı istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda ovülasyon indüksiyonu sonrası uygulanan intrauterin inseminasyon sonuçlarına bakıldığında; 1. gruptaki hastaların 5'inde gebelik saptanırken (gebelik oranı hasta başına (%20), siklus başına %10),

20'sinde (%80) hastada gebelik oluşmadı. 2. gruptaki hastaların 1'inde gebelik saptanırken (gebelik oranı hasta başına (%4), siklus başına %1.9), 24'ünde (%96) hastada gebelik oluşmadı. Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastalara uygulanan intrauterin inseminasyon sonuçları birbirleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

Sonuç olarak çift IUI uygulamasının aileye getireceği ekonomik yük ve psikolojik travmadan dolayı tek IUI uygulamasının daha doğru olacağı kanaatindeyiz.



8.SUMMARY:

Although admission to infertility clinics is increased in recent years there is no change in infertility prevalence. Demographic properties such as age and socioeconomic level affect infertility ratio. In general since pregnancy age is delayed in the population, there is an increase in the ratio of women who want to be pregnant in older ages. The prevalence of infertility shows no difference according to the race and the ethnics. The infertility ratio is higher in the group with low socioeconomic level. Intrauterine insemination that has an important role in infertility treatment when used in appropriate infertile patient is a very predictive modality by the aspects of outcomes and costs.

Our aim in this study is to investigate the efficiency of intrauterine insemination application time and number after β -hCG application to patients under ovulation induction.

The study is carried out in Obstetrics and Gynecology Clinic of Selcuk University Faculty of Meram Medicine outpatient clinics and over 50 infertile patients in a prospective and randomized way. Patients included in the study are divided into two groups. To 25 patients included in the first group only one intrauterine insemination is applied after giving 10,000 IU hCG following ovulation induction. To 25 patients in the second group after 10,000 IU hCG application following ovulation induction two intrauterine inseminations are done after 24 hours and 48 hours of the procedure. With similar ratios in both groups some of the patients had ovulation induction with clomiphene citrate, some with gonadotrophins. Both groups are compared with each other according to the average age, the duration of infertility, body mass index and average FSH, LH and E_2 value and the agents used in ovulation induction. In our study when the results of intrauterine insemination applied after ovulation induction are evaluated.

In the first group the pregnancy is detected by 5 patients (pregnancy rate per patient is 20%, pregnancy rate per cycle is 10%). In the 20 of the patients (80%) no pregnancy is

detected. In the second group while pregnancy is detected in 1 patient (pregnancy rate per patient is 4%, pregnancy rate per cycle is 1.9%). In 24 patients (90%) no pregnancy is detected. When the results of intrauterine insemination applied to both group of patients are compared no statistical difference is detected ($P>0.05$)

As a result we concluded that single intrauterine insemination treatment is more reasonable than double intrauterine insemination treatment when the economical cost and the psychological trauma of the patient is considered.



9.KAYNAKLAR:

- 1.Hanson FM, Rock J: Artificial insemination with husband's sperm. Fertil Steril 2:162,1951.
- 2.Glezerman M: Artificial insemination. In: Insler V, Lunenfeld B (eds) Infertility: Male and female . Churchill & Livinstone, Edinburgh, London, Melbourne, Newyork, 1986.
3. Farris EJ, Murphy DP: The characteristics of the two parts of the partitioned ejaculate and the advantages of its use for intrauterine insemination: A study of 100 ejaculates. Fertil Steril 11:465,1960.
- 4.Cramer DW, Walker am, Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. Fertil Steril 1979; 32:80-6.
5. Mosher WD, Pratt WF. The demography of infertility in the United States. In Asch RH, Stubb JWW, eds. Annual Progress in Reproductive Medicine. Park Ridge, NJ: The Parthenon Publishing Group, Inc., 1993:37-43.
- 6.Cates W Jr, Rolfs AT, Arel SO. Sexually transmitted diseases, pelvic inflammatory disease and infertility: an epidemiologic update. Epidemiol Rev 1990;12:199-220.
- 7.Chandra A, Mosher WD. The demography of infertility and the use of medical care for infertility. Infert Reprod Med Clin North Am 1994;5:283-96.
8. Atasü T, Şahmay S ' İnfertilite ' Jinekoloji, Nobel Tıp Kitabevi, 2. Baskı, İstanbul 2001; 479-520.
- 9.Federation CECOS, Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparaous women with azoospermic husbands. N Engl J Med 1982; 306:404-6.
- 10.Bedford JM. Sperm capacitation and fertilization in mammals. Biol Reprod 1970;2(Suppl):128-58.

11. Mercan R . İnfertilite Erk A, Cengiz SD, Kurtay G, Himmetoğlu Ö, Pekin S, Erez S. Novak Jinekoloji, Nobel Tıp Kitabevi, 12.Baskı,Ankara ,1998;915-63.
12. Noyes RW, Hertig A, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Fertil Steril 1950;1:3-25.
- 13.Castelbaum AJ, Wheeler J, Coutifaris CB, Mastroianni L Jr, Lessey BA. Timing of the endometrial biopsy may be critical for the accurate diagnosis of luteal phase deficiency. Fertil Steril 1994,61:443-7.
14. Batista MC, Cartledge TP, Merino MJ, Axiotis C, Platia MP, Merriam GR et al. Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function. Fertil Steril 1993;59:294-300.
- 15.Westrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. Am J Obstet Gynecol 1980;138:880-92.
- 16.Jette NT, Glass RH. Prognostic value of the postcoital test. Fertil Steril 1972;23:29-32.
- 17.Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. Fertil Steril 1981,36:433-45.
- 18.Bronson R, Cooper G, Rosenfeld D. Sperm antibodies, their role in infertility. Fertil Steril 1984;42:171-83.
- 19.Henry-Suchet J, Catalan F, Loffredo V, Sanson MJ, Debache C, Pigeau F, et al. Chlamydia trachomatis associated with chronic inflammation in abdominal specimens from women selected for tuboplasty. Fertil Steril 1981;36:599-605.
- 20.Fedele L, Acaia B, Ricciardiello O, Marchini M, Benzi-Cipelli R. Recovery of Chlamydia trachomatis from the endometria of women with unexplained infertility. J Reprod Med 1989;34:393-6.

21. Toth A, Lesser ML, Brooks C, Labriola D. Subsequent pregnancies among 161 couples treated for T- mycoplasma genital tract infection. *N Engl J Med* 1983;308:505-7.
22. Gump DW, Gibson M, Ashikaga T. Lack of association between genital mycoplasmas and infertility. *N Engl J Med* 1984;310:937-41.
23. Grgan T, Yaralı H. İnfertil Çiftin Araştırılması Kişnişci H.A, Gkşin E, Durukan T, stay K, Ayhan A, Grgan T, nderoğlu S.L *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, Gneş kitabevi, Ankara 1239-50, 1996.
24. World Health Organization. *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm- Cervical Mucus Interaction*. Cambridge, England : Cambridge University Pres, 1992.
25. Kovacs GT, Newman GB, Henson GL. The postcoital test: what is normal? *BMJ* 1978;1:818.
26. Collins JA, So Y, Wilson EH, Wrixon W, Casper RF. The post coital test as a predictor of pregnancy among 355 infertile couples. *Fertil Steril* 1984;41: 703-8.
27. Moore DE, Spadoni LR, Foy HM, Wang SP, Daling JR, Kuo CL, et al. Increased frequency of serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* in infertility due to distal tubal disease. *Lancet* 1982;2: 574-7.
28. Szerman-Joly E, Sauvalle A. Comparison of two techniques used to collect normal and motil sperm. *International journal of Andrology*, 12, 1989, 199-205.
29. Seibel M, Winters S, Silber S; Batzofin J, Loy R. *İnfertility a comprehensive text*, Philadelphia, 1990;129-199.
30. Allen N, Herbert C, Maxon W, Rogers J, Diamond M, Colston A. Intrauterin insemination: a critical review. *Fertility and Sterility*, 1985; 569-80.
31. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 1982;37:175-82.

32. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. WHO manual for the standardized investigation of the infertile couple. Cambridge University Press, 1993.
33. Hull MGR, Savage PE, Bromham DR. Prognostic value of the postcoital test: prospective study based on time-specific conception rates. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:299-305.
34. Hall LL, Montgomery Rice V. Ovulation predictors and postcoital testing. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1995;6:179-197.
35. Cohlen BJ, Velde ER te, Habbema JDF. Postcoital test should be performed as routine infertility test. *Br Med J* 1998;318:1008.
36. Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:615-620.
37. Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJNC. When is the postcoital test normal: a critical appraisal. *Human Reprod* 1995;10: 1711-1714.
38. Oei SG, Helmerhorst FM, Kitty WM, Bloemenkamp FAMH, Meerpoel DEM, Keirse MJNC. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial *BMJ* 1998; 317:502-505.
39. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J* 1985;14;291:1693-1697.
40. Confino E, Frieberg J, Dudkiewicz AB, Gleicher N. Intrauterine Insemination with washed human spermatozoa. *Fertil Steril* 1986;46:55-60.
41. Speroff L, Glass R.H., Kase Nathan G. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6.th edition 1999;26:1013-1042.
42. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267: 177-188.

43. Freundl G. The value of intrauterine insemination in fertility treatment Fortschr Med 1995;113(22-23):325-6.
44. Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. Obstet Gynecol 1996; 88(1):93-8.
45. Hull MGR, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age-related decline in female fecundity: a qualitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. Fertil Steril 1996;65:783-90.
46. Collins JA, Rowe TC. The age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study Fertil Steril 1989;52:15-20.
47. Tan SL, Jacobs HS. Çeviren Güleklü B 'İnfertilite sorularımız cevaplandı' Hekimler Yayın Birliği First edition 1992:76.
48. Wittemer C, Ohl J, Bailly M, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF Procedure and outcome. J Assist Reprod Genet 2000;17(10):547-52.
49. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Gargaropoulos A, Louridas C. Controlled ovarian hyperstimulation with or without intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. Int J Gynecol Obstet 1995;48:55-59.
50. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicenter trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. European Society of Human Reproduction and Embryology . Human Reprod 1991;6: 953-58.
51. DiMarzo SJ, Kennedy JF, Young PE, Hebert SA, Rosenberg DC, Villanueva B. Effect of controlled ovarian hyperstimulation on pregnancy rates after intrauterine insemination. Am J Obstet Gynecol 1992;166: 1607-12.
52. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press 1992.

53. Delepine B, Abboud P, Melin MC, Pigeon F, Harika G, Quereux C, Bajolle F. Intrauterine inseminations with hyperstimulation in male infertility. *Contracept Fertil Sex* 1996;24(12):891-96.
54. Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998;15(6):359-64.
55. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54: 1083.
56. Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil Steril* 1999;71: 1070-1074.
57. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, Crosignani PG. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999;72(4):619-22.
58. Silverberg KM, Johnson JV, Burns WN, Schenken RS, Olive DL. A prospective, randomized trial comparing two different intrauterine insemination regimens in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1992; 57: 357-61.
59. Matilsky M, Geslevich Y, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I, Weiner-Megnagi T, Shalev E. Two-day IUI treatment cycles are more successful than one-day IUI cycles when using frozen-thawed donor sperm. *J Androl* 1998; 19(5):603-7.
60. Cantineau AE, Heineman M, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Human Reprod* 2003;18(5):941-6.