

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI
VE
DOĞUM ANABİLİM DALI



VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE NORMAL VE KİLOLU KADINLARIN
İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON

BAŞARISI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. RABİA OĞULTARHAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SERDAR ÖZŞENER

İZMİR, 2022

I.ÖNSÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda almış olduğum eğitim boyunca destek olan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. İsmail Mete İtil'e ve asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan diğer tüm hocalarıma teşekkürlerimi borç bilir, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tez danışmanım olarak Prof. Dr. Serdar Özşener'e teşekkür ederim.

Tez hazırlama sürecimde tezimde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Serdar Özşener'e, Doç. Dr. Çağdaş Şahin'e ilgi ve alakalarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca gerek teorik gerek pratik ve gerekse sosyal becerilerimi geliştirmemde kendime örnek olarak aldığım Prof. Dr. İsmail Mete İtil'e, Prof. Dr M. Sait Yücebilgin'e, Prof. Dr. Erol Tavmergen'e, Prof. Dr. Nedim Karadadaş'a, Prof. Dr. Ege Göker'e, Prof. Dr. Serdar Özşener'e, Prof. Dr. A. Aydın Özşaran'a, Prof. Dr. Sermet Sağol'a, Prof. Dr. Mert Kazandı'ya, Prof. Dr. Fatih Şendağ'a, Prof. Dr. Fuat Akercan'a, Prof. Dr. Teksin Çırpan'a, Prof. Dr. Murat Ulukuş'a, Prof. Dr M. Coşan Terek'e, Doç. Dr. A. Mete Ergenoğlu'na, Doç. Dr. A. Özgür Yeniel'e, Doç. Dr. Levent Akman'a, Doç. Dr. Ali Akdemir'e, Doç. Dr. Nuri Yıldırım'a, Doç. Dr. Çağdaş Şahin'e çok teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında olduğu gibi, asistanlık eğitimim süresince bana her konuda, her zaman yardımcı olan, yol gösteren, sabırla beni destekleyen değerli annem, babam, canım kardeşlerime ve hep yanımda olan Lena ablama en içten teşekkürlerimi sunarım.

Rabia OĞULTARHAN

İzmir

2022

I. İÇİNDEKİLER

1.	ÖNSÖZ.....	i
2.	İÇİNDEKİLER.....	ii
3.	KISALTMALAR.....	iii
4.	GİRİŞ.....	iv
5.	ABSTRACT.....	v
6.	OOGENEZ.....	1
7.	SPERMATOGENEZ.....	1
8.	İNFERTİLİTE.....	2
	8.1.İnfertilite Prevalansı	2
	8.2.İnfertilite Nedenleri.....	2
	8.3.İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi.....	2
	8.4.İnfertilite Değerlendirme Zamanı.....	2
	8.5.İnfertilite Değerlendirilmesi.....	2
	8.6.İnfertil Çiftlerde Yapılması Gerekenler.....	2
9.	ERKEK İNFERTİLİTESİ.....	3
	9.1.Anamnez.....	4
	9.2.Fizik Muayene.....	4
	9.3.Tanı Testleri.....	4
	9.3.1. Semen Analizi.....	4
10.	KADIN İNFERTİLİTESİ.....	5
	10.1. Anamnez.....	5
	10.2. İnfertilite Süresi.....	5
	10.3. Fizik Muayene.....	6
	10.4. Tanı Testleri.....	6
	10.4.1. Ovulasyonun Değerlendirilmesi.....	6
	10.5. Değerlendirmede Yardımcı Olan Tetkikler.....	6
	10.5.1. LH Ölçümü.....	7
	10.5.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi.....	7
	10.5.3. Tubal Değerlendirme.....	8
	10.5.4. Uterin Değerlendirme.....	8
11.	İNFERTİLİTE TEDAVİSİ.....	8
	11.1. Yardımcı Üreme Tetkikleri.....	8

11.1.1. Ovuluar Disfonksiyonda Tedavi.....	9
11.1.2. Klomifensitrat ile Ovulasyon İndeksiyonu.....	9
11.1.3. Aromataz İnhibitörleri.....	9
11.1.4. Gonadotropinler ile Ovulasyon İndeksiyonu.....	9
11.1.5. Tubal Faktörler ve Adezyonlar.....	9
11.1.6. Endometriozis.....	10
11.1.7. Uterin Faktör.....	10
11.1.8. Servikal Faktör.....	10
11.1.9. Açıklanamayan İnfertilite.....	11
12. İNTRAUTERİN İNSAMİNASYON TARİHÇESİ.....	11
13. İNTRAUTERİN İNSAMİNASYON.....	12
13.1. Semen Hazırlama.....	13
13.2. Basit Yıkama.....	13
13.3. Swim Up.....	13
13.4. Dansite Gradyent Yöntemi.....	13
13.5. İntrauterin İnsaminasyon Zamanlaması.....	14
13.6. İntrauterin İnsaminasyon İşlemi.....	14
13.7. İntrauterin İnsaminasyon Sayısı.....	14
13.8. Bir Siklustaki İntrauterin İnsaminasyon Sayısı.....	14
13.9. Kateter Seçimi.....	14
13.10. İntrauterin İnsaminasyon Sonrası Destek.....	15
14. VKİ.....	15
15. AMAÇ.....	16
16. MATERYAL VE METOT.....	17
17. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	17
18. BULGULAR.....	18
19. TARTIŞMA.....	23
20. SONUÇ.....	25
21. KAYNAKÇA.....	26

KISALTMALAR

AMH: Anti Müllerian Hormon

CS: Sezaryen

DSÖ: Dünya Sağlık rgt

E2: Östradiol

FSH: Folikül Stimülan Hormon

HSG: Histerosalpingografi

LH: Lutenize Hormon

IUI : İnteruterin İnseminasyon

OHSS: Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu

OMI: Oosit Maturasyon İnhibitör

PKOS: Polikistik Over Sendromu

USG: Ultrasonografi

VKI: Vücut Kitle İndeksi

YÜT: Yardımcı reme Teknikleri

GİRİŞ

İnfertilite en az 12 ay düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması durumudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) infertiliteyi dünya çapında bir sağlık sorunu olarak belirtmektedir. Erkek veya kadınlarda bir dizi sebebe bağlı olmakla beraber çiftlerdeki obezite de dikkat çeken bir etiolojik faktördür.

DSÖ obeziteyi insan sağlığını olumsuz etkileyen aşırı yağ birikimi olarak tanımlamaktadır. Değerlendirilmesinde de en çok kullanılan yöntem vücut kitle indeksi (VKİ)'dir. Bu indekste 25'in üzeri fazla kilolu , 30'un üzeri ise obez kabul edilmekte ve dünyada bir salgın olarak artış göstermektedir.

Obezite fertilitiyi etkilemekle beraber tedavi başarısını da etkilemektedir. Pek çok çalışma kilo kaybı ile spontan ovulasyon oranlarının arttığını , gebelik oranlarında artış olduğunu ve uygulanan tedavilere yanıtta iyileşme olduğunu göstermektedir.

Gebelik planlayan obez kadınlara kilo vermelerini sağlayacak özel programlar planlanmalı ve uygulanmalı. Üreme sağlığı ve maliyet etkinliği açısından gebe kalma yolculuğuna optimal kilo hazırlığı yapılarak çıkılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: infertilite, obezite, fertilitite

ABSTRACT

Infertility is the situation where pregnancy does not occur despite at least 12 months of regular and unprotected intercourse. The World Health Organization states infertility as a worldwide health problem. Although it depends on a number of reasons in men or women, obesity in couples is also a remarkable etiological factor.

WHO defines obesity as excessive fat accumulation that adversely affects human health. Body mass index (BMI) is the most widely used method in the evaluation of it. In this index, over 25 is considered overweight and over 30 is considered obese and it is increasing as an epidemic in the world.

Obesity affects fertility as well as the success of treatment. Many studies show that spontaneous ovulation rates increase with weight loss, an increase in pregnancy rates and an improvement in response to treatments. Special programs should be planned and implemented to help obese women who are planning pregnancy to lose weight. In terms of reproductive health and cost-effectiveness, the journey of conception should be started with optimal weight preparation.

Key Words: infertility, obesity, fertility

OOGENEZ

Ovaryan farklılaşma ile 8. haftada germ hücrelerinde hızlı bir mitotik çoğalma başlar ve 46 kromozomlu oogoniyalar gelişir. Bu süreç 20. haftaya kadar devam eder ve 6-7 milyona ulaşan oogoniyaların artık mitozla çoğalmaları sona erer. Gebeliğin 11-12. haftasında oogoniyalar I. mayoz bölünmeye girerler. Primer oosit haline gelirler. 18-20. haftalarda primer oositlerin etrafı tek katlı yassı pregranuloza hücreleri çevrilerek primordiyal foliküller oluşmaya başlar.

Doğumdan hemen önce pregranuloza hücreleri ile sarılı olmayan primer oositler atreziye uğrar ve doğumda 1-2 milyon , pubertede ise 300.000 kadar primordiyal folikül kalır. I. mayozun profaz diploten evresine kadar olan bu süreç , tüm gebelik boyunca devam eder ve bu evreye ulaşan primer oositlerde I. mayoz duraklar. Bu duraklamadan granuloza hücreleri tarafından salınan OMI (oosit maturasyon inhibitör) sorumludur. Granuloza hücrelerinden salınan OMI oosite gap junction üzerinden ulaşır.

Dominant folikül içerisinde bulunan primer oosit, ilke kez pubertede LH'nın peak salınımı sonucunda gap junctionlardan kurtulur ve ovulasyondan hemen önce I. mayoz bölünmesini tamamlar. 23 kromozomlu iki hücre oluşur. Bunlardan sitoplazmanın büyük bölümüne sahip olan hücre sekonder oosit adını alırken kromozom yapısı benzer olup plazması olmayan diğer hücre ise I. polar cisimcik adını alır. Ovulasyonla oositi granuloza hücrelerine bağlayan gap junctionlar kopar ve böylece oosit OMI etkisinden kurtulur.

Oluşan sekonder oosit hemen II. mayoz bölünmeye girer ve mayozun metafaz evresinde duraklar. Bu duraklamadan da oositteki c-mos protoonkojeni tarafından kodlanan pp39mos proteini sorumludur. Fertilizasyonla birlikte oositte kalsiyum bağımlı bir sistein proteaz olan kalpain salınımı olur ve pp39mos proteini parçalanır. Böylece II. mayozun durakladığı evre tamamlanır. 23 kromozomlu matür oosit ve 23 kromozomlu II. polar cisimcik oluşur.

SPERMATOGENEZ

Spermatogenez oogenezden farklı olarak pubertede başlar, polar cisimcik oluşmaz. Testislerdeki seminifer tübüllerde meydana gelir. Testisler hipofizden salgılanan FSH ve LH etkisi altındadır. FSH sertoli hücrelerinden inhibin sentezini uyarır. LH ise leydig hücrelerinde testesteron sentezini uyarır. FSH ve testesteron seminifer tübüllerde spermatogenezini uyarır.

İmmatür spermatogonia mitotik bölünme sonucu spermatozoidlere dönüşür.

46 kromozomlu primer spermatozoidten I. mayoz bölünme ile 23 kromozomlu 2 adet sekonder spermatozoid meydana gelir. Bunlar da II. mayoz ile bölünerek 23 kromozomlu 4 adet spermatozoid oluşur. Burdan epididime geçip 2-6 günde olgunlaşma ve hareket kazanma sürecine girer. Spermatogonia 64-74 günde matür sperm haline gelir.

İNFERTİLİTE

Bir yıl boyunca düzenli (haftada 2-3 kez) korunmasız ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması durumudur (1). Daha önce hiç gebelik oluşmamış ise primer infertiliteden , canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik elde edilmiş ise sekonder infertiliteden söz edilir. Bir yıldan sonra gebe kalan çiftlere ise subfertil denilir. Sterilite ise gebeliğin gerçekleşmesinin imkan olmadığı durumdur. İnfertilite tanımı için bir yıllık bir süreçten bahsedilse de 35 yaş üzeri kadınlarda 6 ay, 40 yaş üzerindeki hastalarda ise süre verilmeden araştırma önerilmektedir.

Fekundabilite korunmasız bir siklуста gebe kalma ihtimalidir ve 35 yaş altı kadınlarda bu oran %25'tir. Fekundite korunmasız bir siklуста canlı doğum oluşma ihtimalidir.

İnfertilite Prevalansı

İnfertilitenin görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. Ancak Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sıklığı %10-15 kabul edilmektedir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine (2013) göre 15-49 yaş arası infertilite oranı %6.5'tur (2).

İnfertilite Nedenleri

Literatürde farklı oranlar belirtilmekle beraber , infertilitenin nedenlerinin %35'inin erkeklerle ilişkili faktörlere, %50'sinin kadınlarla ilgili faktörlere , %15'inin ise hem kadın hem erkek kaynakla faktörlere ya da açıklanamayan faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (3).

İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftin değerlendirilmesi deneyimli bir uzman tarafından yapılmalıdır. Değerlendirmenin ilk aşaması birinci basamak hekimlerince başlatılabilir. Ancak anormal test sonuçları için mutlaka çiftler uzmana yönlendirilmelidir (4) (5) (6).

İnfertilite Değerlendirme Zamanı

1. Düzenli ve korunmasız ilişkiden 12 ay sonra değerlendirme
35 yaş altı infertilite için risk faktörü olmayanlarda
2. Düzenli ve korunmasız ilişkiden 6 ay sonra değerlendirme
35- 40 yaş arasında
3. Düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen 6 aydan kısa süre içinde değerlendirme
40 yaş üstü kadınlar
Oligomenore/amenoresi olan kadınlar
Kemoterapi, radyoterapi öyküsü olan ve ileri evre endometriozisi olan kadınlar
Bilinen veya şüpheli uterin/tubal faktörü olan kadınlar
Erkek partnerlerinde testis cerrahisi geçirme öyküsü olan , impotansı olan radyasyon öyküsü olan kadınlarda

(7)

İnfertilite Değerlendirilmesi

İnfertilite tanısı ve süreci pek çok çift için streslidir. Hekim çiftin kaygı ve stres durumunu da göz ardı etmemelidir.

Tam bir öykü ve fizik muayene ile ilk değerlendirme yapılmalıdır. Bu aşama ile bile pek çok yaygın sebep tespit edilebilir. Her iki partneri de eş zamanlı değerlendirmek gerekmektedir (8).

İnfertil Çiftlerde Yapılması Gerekenler

Semen analizi

Menstrüel öykü

Ovulasyonun değerlendirilmesi

Tubal açıklık ve uterin kavite değerlendirilmesi için histerosalpingografi

Over rezervi değerlendirilmesi için AMH seviyesi ölçümü ve antral folikül sayımı

TSH seviyesi

Uterus ve adnekslerin jinekolojik muayene ve görüntüleme ile değerlendirilmesi

Endometriozisi , adezyonlar ve diğer patolojilerin aydınlatılması için laparoskopi

Erkek İnfertilitesi

Tek başına erkek faktörü yaklaşık %35'lerde neden iken, infertil çiftlerin %50'sinde erkek faktörü izlenmektedir.

Dört ana başlıkta toplanabilir.:

Hipotalamohipofizer Bozukluklar

Kallman sendromu, hipotalamus ve hipofiz tümörleri, hiperprolaktinemi, ilaçlar, opiat kullanımı , menenjit , kronik sistemik hastalıklar, izole gonadotropin eksikliği

Primer Gonadal Bozukluklar

Y kromozom delesyonları , konjenital anorşi, 5 alfa redüktaz enzim eksikliği, androjen dirençliliği, myotonik distrofi , Noonan sendromu , kriptorsidizm, enfeksiyonlar, radyasyon, kemoterapi, varikozel, torsiyon, travma, Kleinfelter sendromu

Sperm Transport Bozuklukları

CTFR mutasyonları , Kartagener sendromu, vazektomi, ejakülatuar disfonksiyon, epididimal disfonksiyon

Açıklanamayan erkek infertilitesi ; en fazla etiolojik nedendir.

• Nedeni Bilinmeyen	48.5	• Varikozel	37.4
• İdyopatik Anormal Semen	26.4	• İdyopatik	25.4
• Varikozel	12.3	• Testiküler Yetmezlik	9.4
• Enfeksiyöz Nedenler	6.6	• Obstrüksiyon	6.1
• İmmünolojik Faktörler	3.1	• Kriptorşidizm	6.1
• Diğer Edinsel Nedenler	2.6	• Düşük Semen Volümü	4.7
• Konjenital Nedenler	2.1	• Semenaglutinasyon	3.1
• Seksüel Faktörler	1.7	• Semen Vizkozitesi	1.9
• Endokrin Bozukluklar	0.6	• Diğer	5.9
Total	103.9*		100

(ESHRE CAPRI Çalışma Grubu (1994), Burkman L. J., Coddington C.C., Franken D. R., Kruger T. F., Rosenwaks Z., Hodgen G. D. (1988)'den Aktaran Berek J. S., 2004)

*>%100 multipl faktörlerden dolayı

Anamnez

İnfertilite süresi mutlaka sorgulanmalıdır. Aile öyküsü , kistik fibrozis gibi spesifik hastalıklar, ilaç kullanımı, cerrahi öykü sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene

Vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır. Dış genityalya incelenmelidir, varikozel mikrofalus açısından bakı yapılmalıdır. Sekonder seks karakterleri değerlendirilmelidir.

Tanı Testleri

Semen Analizi

Volüm: Semen ejakulasyon ile atıldıktan sonra yoğun bir yapısı vardır. Yaklaşık 2-6 ml arasında olmaktadır.

Renk: Normal rengi opak ve gri beyazımsıdır.

Koku: Sperm prostat bezi oksidasyonu sebebiyle at kestanesi çiçeği gibi kokmaktadır.

PH: 7.2- 8 arasında olması gerekmektedir.

Sperm Sayısı: Mililitrede 15 milyondan fazla olmalıdır. Total sperm sayısı için en düşük değer ise 39 milyondur. Hiç sperm bulunmaması azospermidir. Tanısı ise en az 2 kez santrifüj edilmiş ejakülat örneğinde sperm çıkmaması ile konulur. Oligospermi ise semende normalden az sperm bulunmasıdır.

Motilite: Hareketli sperm sayısı %40 , ilerleyici hareket yapan sperm sayısı %32 olmalıdır.

Morfoloji: %4'ün üzerinde normal morfolojide sperm olmalıdır (9).

Parametre	En Düşük Referans Değer
• Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
• Total sperm sayısı (10 ⁶)	39 (33-46)
• Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ / ml)	15 (12-16)
• Total motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
• Progresif motilite (PR, %)	32 (31-34)
• Vitalite (canlı spermatozoa, %)	58 (55-63)
• Sperm morfolojisi (normal form, %)	4 (3.0-4.0)
• pH	>7.2
• Peroksidaz-pozitif lökositler (10 ⁶ per ml)	<1.0
• MAR testi (Mixed antiglobulin reaction) (%)	<50
• (Bağlı partikülle birlikte olan motil spermatozoa)	
• Immunobead testi (%)	<50
• Seminal çinko (µmol/ejakülat)	>2.4
• Seminal fruktoz (µmol/ejakülat)	>13
• Seminal nötral glukozidaz (mU/ejakülat)	>20

PR: Progresif motilite, NP: Nonprogresif motilite

Kadın İnfertilitesi

Kadın infertilitesi ovulasyona bağlı faktörler , tubal faktörler , uterin faktörler ve servikal faktörler olarak 4 ana başlıkta toplanabilir (10).

Kadın İnfertilitesine Yaklaşım

Anamnez

Anamnez tek başına bile çoğu zaman etiolojii aydınlatmada yeterli olabilir. Dikkat edilmesi gereken noktalar :

İnfertilite süresi

Kullanılan kontrasepsiyon yöntemleri (varsa)

Menstrüel siklus düzeni

Seksüel öykü , koit sıklığı

Obstetrik, jinekolojik geçmiş (Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, anormal smear dahil)

Sistemik hastalıklar

Hiperandrojenizm bulguları

Galaktore

Sigara, alkol ve sürekli kullanılan ilaçlar

Aile öyküsü 8ailede erken menopoz, infertilite ve anomalili doğum öyküsü)

Fizik Muayene

Ağırlık ve vücut kitle indeksi belirlenmelidir. Örneğin abdominal obezite insülin direnci ile ilişkili olabilir ve ovulatuvar fonksiyonu etkiliyor olabilir.

Sekonder seks karakterlerine bakılmalıdır. Gelişimdeki eksiklik ile hipogonadotropik hipogonadizm düşünülebilir.

Galaktore ya da hiperandrojenizm bulguları endokrinopatiji gösterebilir.

Bimanuel muayenede adneksiyel dolgunluk ya da hassasiyet ve ya douglos boşluğunda ele gelen oluşum endometriozisi düşündürebilir.

Vaginal, servikal ve uterin anomaliler de muayene ile saptanabilir.

Tanı Testleri

Ovulasyonun Değerlendirilmesi

Ovulatuvar disfonksiyon infertilitenin yaygın bir sebebidir ve bu yüzden değerlendirilmesi önemli basamaklardan biridir. Ayrıca hem çiftleri yardımcı üreme tekniklerine yönlendirmek hem de koit zamanını belirlemek için de önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ovulatuvar bozuklukları 4 ana gruba ayırmıştır.

Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon en az görülen hipotalamik amenore ile ilişkili gruptur. Bu hastaların aşırı egzersizden kaçınması ve VKİ değerlerini 19'dan yüksek tutmaları önerilmektedir (11.)

Normotropik normogonadal anovulasyon en sık (%70-80) görülen polikistik over sendromlu (PKOS) hastaları içeren gruptur.

Hipergonadotropik hipogonadal anovulasyon prematür ovaryan yetmezlikli ve gonadal disgenezili hastaları içeren gruptur.

Hiperprolaktinemi nedenli anovulasyon gonadotropin seviyelerinormal ya da azalmış olmasıyla beraber olan gruptur.

Değerlendirmede yardımcı tetkikler:

Bazal vücut ısısı takibi ; progesteronun termojenik etkisi ile luteal fazda vücut ısısının yükselmesi ile saptanabilir ancak pratikte tercih edilmez.

LH ölçümü (12)

Servikal mukus tayini: ovulasyon zamanı daha kaygan ve fazla olur.

Midluteal progesteron ölçümü ; beklenen adet gününden 1 hafta önce bakılmalıdır. 3 ng/ml'nin üzerindeki değerler ovulasyonu kanıtlar (13) .

Ultrasonografik olarak dominant folikülün izlenmesi ve rüptüre olduğunun görülmesi günlük USG ile değerlendirme gerektirmektedir (14).

Endometrial biyopsi ile sekretuar fazda olduğunun görülmesi de ovulasyonu tespit eder ancak invazivdir.

Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Azalan over rezervi azalmış oosit sayısı ve azalmış üreme yetisi anlamına gelmektedir. Ancak yine de over rezervini yeterli derecede belirleyebilecek güvenilir bir test yoktur. Yaş over rezervini belirleyen en önemli parametredir.

Siklusun 2-4. gününde bakılan bazal FSH değeri ve östradiol değeri birbiriyle kombine anlamlı olan göstergelerdir. FSH'nin en az bir kez yüksek gelmesi bile over rezervi açısından kötü gösterge olmakla beraber, FSH normalken östradiol seviyesinin 80 pg/ml'nin üzerinde olması da kötü over rezervi göstergesidir.

Anti müllerian hormon (AMH) , TGF beta ailesini bir üyesi olup preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır (15). Folikül gelişiminde hem otokrin – parakrin düzenleyici hem de serum over rezervini en iyi gösteren markerdir. AMH primordial folikül sayısını yansıtır. Yaşla beraber primordial folikül sayısı azaldıkça AMH progresif düşer ve menopozda saptanamaz (16) (17). Siklusun herhangi bir gününde bakılabilir gonadotropinlerden bağımsızdır.

Yardımcı üreme tekniği kullanıldığında AMH düzeyi hiperstimüle over (OHSS) gelişimi için prediktif olsa da gebeliği öngöremez. AMH aynı zamanda kemoterapi , radyoterapi ya da cerrahi ile over rezervi azalmış hastaların oosit havuzlarını değerlendirmede yardımcı olabilir. Ancak infertil olmayan kadınlarda gelecekteki doğurganlık seviyesini üreme durumunu ya da menopoz durumunu belirlemek için kullanılmamalıdır.

AMH seviyesinin yorumlanmasında klinisyenler kendi laboratuvar değerlerinin referans aralıklarını kullanmalıdırlar çünkü uluslararası bir görüş birliği yoktur (18).

AMH < 0.5 ng/mL azalmış over rezervini öngörür.

AMH < 1 ng/mL sınırlı over rezervini gösterir.

AMH > 1 ng/mL fakat < 3.5 ng/mL optimal over rezervini gösterir.

AMH >3.5 ng/mL artmış ovarian yanıt ve OHSS ile ilişkilidir.

Serum inhibin B düzeyleri erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanan over rezervinin siklusun 2-4. günü değerlendirilecek başka bir göstergesidir.

Antral folikül sayımı erken foliküler fazda bakılan AMH seviyesinden sonra diğer önemli over rezervi göstergesidir.

Tubal Değerlendirme

Pelvik enfeksiyonlar , geçirilmiş pelvik cerrahi , endometriozis tubal aktiviteyi bozan nedenlerdendir. Oluşan adezyonlar nedeniyle ovumun alınması ya da uterin kaviteye iletilmesinde problemler olabilir.

Bilateral tubal açıklığı değerlendirmek için ilk basamak test histerosalpingografidir. (HSG) Hastalara laparoskopi planlanmadığı sürece tubal faktör düşünülüyorsa mutlaka yapılmalıdır, aynı zamanda kavite hakkında da bilgi verir (19). İşlem dorsolitotomi pozisyonunda serviks hazırlığı sonrası endoserviksten geçirilen bir kanülle su veya yağ bazlı bir kontrast verilerek yapılır. Optimal zamanlama siklusun 6-11. Günleridir (20).

Histerosalpingo- Kontrast Sonografi (Hy-Co-Sy) ise USG eşliğinde kontrastmadde verilerek radyasyon kullanılmadan tubal geçişi görüntüleyen maliyetli bir metottur.

Diagnostik laparoskopi tubal geçiş değerlendirilmesinde gold standart olarak kabul edilir. Metilen mavisi verilerek (kromopertubasyon) tubal geçiş izlenir. Aynı zamanda abdominal kavite , pelvik yapıların değerlendirilmesi ve gereğinde restorasyonu da mümkündür (21).

Uterin Değerlendirme

Uterusun değerlendirilmesi ile kaviteyi bozan myomlar , endometrial polipler, müllerian anomaliler, intrauterin anomaliler saptanabilir. Sistematik bir derlemede konjenital uterin anomali sıklığı %5.5 olarak bildirilmiş ancak infertil kadınlarda %8, gebelik kaybı olanlarda ise %12.3 olarak belirlenmiştir (22).

Salin infüzyon sonografisi ile kavite ve tubalar değerlendirilir. İntrauterin adezyonlar, kaviter patolojilerin tanısında rutin ultrasonografiden daha üstündür ve histeroskopiye benzer şekilde sonuçlar verir.

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) uterusun hem iç hem dış sınırlarını mükemmel bir şekilde tanımlar ve uterin anomali tanısında altın standarttır (23).

İNFERTİLİTE TEDAVİSİ

İnfertil çifte önerileceklerin başında sigara bırakma ve kafeini azaltmak gelmektedir. Koitus için uygun zamanı beklemeyele ilgili danışmanlık da verilmelidir. Tedavide kontraendike olan tek şey birey için gebeliğin kontraendike olmasıdır. Bireyin ebeveynlik becerisi , yaşam tarzı problemleri, şiddetli obezitesi tedavi açısından etik olarak tartışmalıdır (24). HIV pozitifliği ya da medeni durumu kontraendike sayılmamalıdır(25).

Yardımcı Üreme Tetkikleri

İntrauterin inseminasyon (IUI) , in vitro fertilizasyon (IVF) , intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) , donör inseminasyon ve oosit donasyonu gibi yöntemler mevcut olup son ikisi ülkemizde yasaktır.

İnfertilite tedavisi etiolojiye göre belirlenir.

Ovulatuvar Disfonksiyonda Tedavi

Ovulatuvar disfonksiyonda %5-10 kilo verme oranı bile ovulasyon oranlarını olumlu etkilemektedir (26). Ovulasyon indüksiyonu için pek çok ajan kullanılmaktadır.

Klomifen Sitrat ile Ovulasyon İndüksiyonu

Klomifen sitrat selektif östrojen analogudur. Hipotalamustaki östrojen temelli negatif feedback etkisini engelleyerek FSH ve LH artışını sağlar. Genellikle spontan ya da indüklenmiş menstrüel kanamanın 3-5. gününde başlanır, 5 gün boyunca kullanılır (27). Başlangıç dozu 50 mg/gün olup daha yüksek dozun daha yüksek oranlarda gebelik getirisi yoktur. Eğer 50 mg/gün ile ovulasyon sağlanamazsa 100 mg/gün dozuna çıkarılır. LH dalgalanması tedavinin son dozundan ortalama 5-10 gün sonra görülür. Çifte son dozdan sonra gün aşırı cinsel ilişki önerilir. Ayrıca dominant folikül ölçümü yapıp 20 mm çapa ulaştığında HCG de uygulanabilir.

Aromataz İnhibitörleri

Letrozol ve anastrozol kullanılabilir. Daha düşük folikül üretimi ve daha az östrojen seviyeleri sebebiyle çoğul gebelik riski azdır. Polikistik over sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada letrozolün klomifene üstün olduğu saptanmıştır (28). Siklusun 3-5. günlerinde 2.5-5 mg/gün dozunda tedaviye başlanır ve 5 gün devam edilir. Gerekli olgularda 7.5 mg/gün dozuna çıkılabilir (29).

Gonadotropinler ile Ovulasyon İndüksiyonu

WHO class 1 hipogonadotropik hipogonadizimli olgularda , klomifene dirençli olgularda ve IVF/ICSI uygulamalarında kullanılabilirler. Uzun ve kısa protokoller kullanılabilir. Uzun protokollerde amaç bir önceki siklusun ortasında GnRH analogu kullanılarak hipotalamo hipofizer aksın baskılanması ve folikülogenezin hekim kontrolüne geçmesidir. Önceki siklusun geç luteal döneminde başlayan ve sonraki siklusta gelişecek olan dominant folikülün seçimini sağlayan erken FSH yükselmesinin önlenmesi ile dominant folikül seçimi gecikecek ve ekzojen gonadotropin ile çok sayıda folikül senkronize büyüyecektir(30).

Uzun protokoller içerisinde düşük doz step up protokolü ve step down protokolü en sık kullanılan protokollerdir.

Klasik step up protokolde siklusun 3-5. gününde 75 IU ile başlanır. Östrojen düzeyi ve ultrasonografi ile takip yapılır. $E2 < 100$ ise doz artışı yapılır. $E2 > 100$ pg/ml ise USG bakılır,

dominant folikül 16-18 mm ise HCG yapılır. Çoğul gebelik ve OHSS riskinin en yüksek olduğu protokoldür.

Step down protokolde başlangıçta 4-5 gün 150-225 IU gonadotropin uygulanır. Dominant folikül 10 mm boyutuna ulaşınca doz 37.5 IU kadar düşürülür. HCG enjeksiyonuna kadar doz 3 günde bir 75 IU'ya kadar düşürülür. Bu protokolde monofoliküler gelişim olma olasılığı daha siktir.

Kronik düşük doz protokolü polikistik over sendromlu hastalarda daha sık tercih edilen bir protokoldür. 37.5-75 IU dozuyla başlanır 14 gün devam edilir. Bu süreçte yanıt alınmazsa 14. gün doz 37.5 IU/gün artırılır.

Ampirik protokolde siklusun 2-4. gününde hastanın yaşına, antral folikül sayısına ve vücut kitle indeksine göre 50-150 IU dozuyla başlanır.E2 ve USG ile takip edilir. 5-7. günlerde 10 mm'den büyük folikül gelişimi yoksa doz artırılır (31) (32).

Tubal Faktörler ve Adezyonlar

Bilateral tubal oklüzyon durumunda ilk basamak tedavisi IVF olarak planlanır. IVF tedavisini kabul etmeyen bilateral tubal tıkanık durumlarında rekonstrüksiyon cerrahisi de planlanabilir ancak artmış ektopik gebelik riski mevcuttur (33).

Hidrosalpinks mevcudiyeti IVF başarısını da olumsuz etkileyeceğinden sonuçları iyileştirmek için salpenjektomi yapılmalıdır (34).

Endometriozis

İleri evre endometrioziste evre III-IV veya 3 cm üzeri endometriomada over rezervi değerlendirildikten sonra cerrahi planlanır. Over rezervi düşük hastalarda cerrahi yapılmadan IVF önerilir (35).

Uterin Faktör

Uterin anomali varlığı her zaman cerrahi endikasyonu değildir. Ancak gebe kalamama ya da tekrarlayan gebelik kaybı söz konusuysa rekonstrüksiyon planmalıdır (36).

Myomlar ve infertilite arasındaki ilişki şüpheli olup tam değerlendirmenin ardından submukozal ve intramural myomlar cerrahiye aday edilmelidir (37).

Sineşiler ve septumlar tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olup histeroskopik rezeksiyon ile düzeltilebilir (38).

Endometrial polipler asemptomatik olsalar dahil inuterin inseminasyon öncesi çıkarıldığında gebelik oranlarının iyileştiği yönünde çalışmalar mevcuttur (39).

Servikal Faktör

Servikal faktör infertilitesinde en iyi yol intrauterin inseminasyondur. Servikal faktörler inseminasyon ile ekarte edilmiş olur (40).

Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilitede klomifen ve IUI tedavisi düşük yan etki ve cost etkinliğine açısından ilk tedavi rejimidir.

TARİHÇE

1784'te Lazzaro Spallanzaninin yayınladığı ilk IUI çalışması Antoni Leeuwenhoek ve asistanı Johannes Ham tarafından 1678'de köpekte denenmiştir. 62 gün sonra ise 3 yavru köpek doğumu gerçekleşmiştir.

1770'te ise John Hunter tarafından hipospadias nedenli ilk intravaginal inseminasyon uygulanmıştır. 1800'lerde ise Marion Sims 55 intravaginal inseminasyon yapmıştır. Bunlardan sadece 1 gebelik gerçekleşmiş, bu başarısızlıktaki muhtemel sebep ise ovulasyon zamanlamasının yanlış düşünülüyor olmasıydı.

1953'te Dr. Jerome gliserol kullanarak insan spermini korumanın basit yöntemini buldu ve aynı yıl donmuş sperm ile başarılı gebelik elde edildi.

1988'de Avrupa'da 20 klinikte 127 tane IUI gebeliği elde edildi.

1989'da erkek faktörü ve servikal durumların IUI başarısı ile ilgili ilk prospektif çalışmalar yayınlanmaya başlandı.

2004'te açıklanamayan infertilite ve erkek faktörü sebepli infertilitede IUI tedavisinin değeriyle ilgili çalışmalar yayınlandı.

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON

İntrauterin inseminasyon yıkanmış, hazırlanmış ve konsantre olmuş spermlerin direkt olarak uterin kaviteye verilmesidir. IUI teorik olarak oosite ulaşmak için daha fazla hareketli sperme izin verir. Spermi yıkamadaki amaç enfeksiyöz ajanlardan, prostaglandinlerden , antijenik proteinlerden , hareketsiz spermlerden , lökositlerden spermi kurtarmaktır.

IUI maliyeti düşük , kolay uygulanabilen , makul canlı doğum oranlarına sahip bir uygulamadır.

Eğer tedavi uygulama tüm basamaklar titizlikle yapılırsa yüksek başarı oranları yakalanacaktır. IVF'ye giden yolda güzel bir durdurucu basamak olacaktır.

IUI açıklanamayan infertilite, servikal faktör, hafif –orta derece erkek faktörü , evre I-II endometriozis , ejakulatuar disfonksiyon , seksüel disfonksiyon , impotans, ciddi vaginismus, HIV gibi enfeksiyonların bulaş riskini azaltmak , donör inseminasyon (ülkemizde yasak) durumlarında endikedir.

IUI servikal atrezi, servisit, endometrit, bilateral tubal obstrüksiyon , amenore ve şiddetli oligospermi durumlarında kontraendikedir (41).

İnfertilitede pek çok sebep hala bilinmemektedir. Ve oosit kalitesini araştıran bir test mevcut değildir. Ayrıca endometrial kavitedeki implantasyon başarısızlığı da ayrı bir sebep olabilir. İmplantasyonun aşamalarındaki enzimlerle ilgili defektler de olabilir.

IUI günümüzde heteroseksüel çiftlerin fizksel, psikolojik veya ciddi erkek faktörlü infertilite durumlarında yardımcı olması için kullanılmaktadır. Son zamanlarda basit, non invaziv ve pahalı alt yapıya ihtiyaç duymayan bir yöntem olduğu için de IUI popülaritesi gittikçe artmaktadır. Ek olarak risk de minimum seviyededir.

SEMEN HAZIRLAMA

Dünya Sağlık Örgütünün önerisiyle semen hazırlanmadan önce 2-3 günlük cinsel perhiz önemlidir (42) .

Pelvik enfeksiyon riskini azaltmak ve prostaglandinler sebebiyle uterin kontraksiyondan korunmak için semenin bazı işlemlerden geçirilmesi gerekmektedir. Başlıca 3 teknikten söz edilebilir. Basit yıkama, swim up tekniği ve dansite gradiyent tekniğidir. Sistematik değerlendirmelerde en iyi yöntemi belirlemek için çalışmalar yetersiz kalmıştır (43). Ancak dansite gradiyent tekniği ile daha çok motil sperm sayısı elde edilir.

IUI için motil sperm sayısı ile bir uzlaşma yoktur. Total motil sperm sayısının 1 milyon üzerinde ve morfolojinin %4'ünün üzerinde olması prognostik açıdan olumlu iken altındaki değerlere IUI önerilmemelidir (44).

Basit Yıkama

Semenin seminal plazmada fazla kalması spermlerin fertilizasyon yeteneğini kaybetmesine sebep olmaktadır. Bu yüzden numune alındıktan 1 saat içinde yıkama yapılması gerekmektedir. Likefiye semen numunesi 1-1 oranında kültür medyumu ile karıştırılarak 300-500 g'de 10 dakika konik dipli steril tüplerde santrifüj edilir. Üst tabaka atılır. Kalan sperm pelleti pipetlenerek kullanıma hazırlanır. Yapılan santrifüjün süresi ve devirleri merkezlere göre farklılık göstermekle beraber amaç reaktif oksijen moleküllerinin açığa çıkmasını engellemektir. Bu yöntemle yüksek konsantrasyonda sperm elde edilirken motil sperm sayısı yeterli değildir. Semen kaliteli ise bu yöntem yeterlidir (45).

Swim Up

Hareketli spermlerin uygun 1 ml'lik medyumda 37 C'de 1 saatlik süreyle 45 derecelik eğimle enkübe edilip yerçekimine ters yönde yüzerek katman oluşturması esası ile yapılır. Az sayıda sperm elde edilse de motil sperm yüzdesi fazladır. Hareketli sperm sayısı az olduğunda uygun bir yöntemdir.

Dansite Gradiyent Yöntemi

Gradiyent tekniğinde Percoll, albümin, Nycodenz, Ficoll ve sükröz polimeri gibi malzemelerle gradiyentle oluşturup spermlerin bu kolonlardan süzdürülmesidir (46).

IUI Zamanlaması

İnseminasyonun zamanlaması başarıyı etkileyen gross parametrelerden biridir (47). Oosit ovüle olduktan sonra fertilizasyon için 24 saatlik süre vardır. Spermin ise fertilizasyon başarısı ilk 48 saat en yüksektir (48). Bu iki bilgi ışığında inseminasyon için en optimal zamanlama LH piki ya da HCG uygulamasından 32-36 saat sonradır (49) (50)(51) (52).

IUI İşlemi

Hasta dorsolitotomi pozisyonuna alınır. Uterus antevert ise mesane doluluğu yardımcı olabilir.

Spekulum takılır ve serviks vizualize edilir. Sperme toksik olabileceği için vagen temizliği önerilmemektedir. Ve ağrı kanama sebebi uterin kontraksiyonlara sebep olabileceği için serviksin tenekalımı ile tutulması da çok önerilmemektedir. Seçilen kateterin ucuna sperm içeren enjektör takılır , kateter serviksten uterin kaviteye yaklaşık 6 -7 cm ilerletilir. Sperm enjekte edilir ardından kateter çekilir. İşlemin USG eşliğinde yapılması ile başarı oranı arasında ilişki saptanmamıştır (53) (54). Hastaya 10-15 dk yatak istirahati önerilir (55).

IUI Sayısı

Tüm dünyada 3-6 siklus IUI denemesi kabul görmektedir(56). Açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü sebebiyle olan infertilitede IVF seçneğine göre IUI deneme sayısının fazla olması maliyet etkindir. Maksimum başarı 2 ya da 3 siklusta yakalanmış olup en az 3 kez denemesi önerilmekle beraber üst sınır için sayı belirlemek açısından çalışmalar yetersizdir (57).

Bir Siklustaki IUI Sayısı

Erkek faktörü sebebiyle yardımcı üreme tekniği kullanılıyorsa siklustaki IUI sayısının artmasının gebelik üzerine olumlu etkisi olabileceği bildirilmiştir (58) (59).

Kateter Seçimi

IUI'da yumuşak veya sert kateter kullanılabilir. Ancak sert kateterler servikste daha fazla travmaya sebep olabilir ve uterin kontraktiliteyi uyarabilir. Ayrıca ağrı sebebiyle hasta uyumunda azalma olabilir. Yine de gebelik oranı etkisinde kateter seçiminin önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (60).

IUI Sonrası Destek

IUI sikluslarını derleyen bir analizde gonadotropinle desteklenen siklulardan sonra progesteron desteği ile yüksek gebelik oranları saptanmıştır (61). Klomifen ile desteklenen siklularda ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (62).

Vücut Kitle İndeksi

Vücut kitle indeksi vücut ağırlığının byun karesine oranlanması ile hesaplanan (kg/m^2) obezite saptanması indeksidir. 19. yüzyılda Adolphe Quetelet tarafından geliştirilmiştir.

Tablo : Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre 20 Yaşından Büyük Yetişkinler İçin VKİ kategorileri

Vücut Kitle İndeksi	Nutrisyonel Durum
<18,5	Düşük kilolu
18.5 – 24.9	Normal ağırlık
25.0 – 29.9	Pre- obezite
30.0 – 34.9	Sınıf 1 obezite
35.0 – 39.9	Sınıf 2 obezite
>40	Sınıf 3 obezite

AMAÇ

Dünya çapında bir salgın olan obezite prevalansı gittikçe artmaktadır. Bu durum kadın ve erkek bireylerin her ikisi için de üremeyi etkileyebilir. Obez kadınlar menstrüel disfonksiyon, anovulatuvar sikluslar ve infertilite açısından artmış riske sahiptirler. Aynı zamanda yüksek abort oranları ve azalmış gebe kalma oranları mevcuttur. Bazı çalışmalarda obez hastalarda yardımcı üreme tekniği kullanılırken daha yüksek gonadotropin düzeyi ve düşük gebelik oranları olduğu saptanmıştır. Hipotezimizin amacı obezite ile daha düşük gebelik başarısı olduğunu göstermektir.

Tüm kadınların tedaviye başlanmadan önceki VKI değerleri ile çalışma hazırlandı. Kilogram cinsinden vücut ağırlığı metrekare cinsinden boya oranlandı.

3 VKI oranı sınıflandırıldı.

18.5-24.9 Normal

25-29.9 Kilolu

30-39.9 Obez

Çalışmalar normal kilonun gebelik sonuçlarını olumlu etkileyeceği yönünde olup hastalara süreç öncesi bu konu ile bilgilendirme ve yönlendirme yapılmalıdır. Sadece kilo verme nedeniyle bile ovulasyonun artabileceği bilinirken üreme isteğini maliyet etkin bir şekilde yönetebilmek amaçlı düzeltilebilir faktörleri hastalara anlatmak önemlidir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Ege Üniversitesi Etik Kurulu Başkanlığından onay alındıktan sonra retrospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı. 2015-2021 yılları arasındaki IUI uygulanan gebeler geriye dönük gözden geçirildi. Katılımcılar 18-44 yaş aralığında olan primer ve sekonder infertil kadınlardı ve 60 kadın analiz edildi. Hastaların bir kısmı polikistik over sendromlu , bir kısmı açıklanamayan infertilitesi olan, bir kısmı ise tubal , uterin faktör ya da erkek faktörü olan bireylerdi.

İSTATİKSEL YÖNTEM

Çalışmada nümerik veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile, kategorik veriler ise frekans ve oran değerleri kullanılarak IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı yardımıyla özetlenmiştir. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir

Nicel değişkenlerde normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Nicel değişkenler için üç grup Kruskal Wallis testi (normal dağılıma uygunluk sağlanmazsa) ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık durumunda ikili grup karşılaştırmaları Bonferroni Düzeltmeli Dunn testi ile yapılmıştır.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplarda katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin dağılımları ise Pearson Ki-kare testi ile incelenmiştir.

Deneme sayısı bağımlı değişken alınarak Poisson regresyon analizi yapılmıştır.

BULGULAR

		YAŞ	KİLO	BOY	VKİ	TSH
N	Olgu	60	60	60	60	52
	Bilinmeyen	0	0	0	0	8
	Mean	29.73	67.53	162.65	25.4733	1.9346
	Median	29.00	63.50	163.00	24.7500	2.0000
	Std. Deviation	5.161	15.300	6.774	5.21818	.98397
	Minimum	21	42	145	16.20	.04
	Maximum	43	96	192	35.90	3.77

Hastaların bazal karakteristik özellikleri tabloda belirtilmiş olup , yaş ortalamaları $29.73+5.1$ düzeyindedir.

Hastaların ortalama kiloları $67.53+15.3$ kg ve boylarının ortalama $25.4+6.7$ düzeyinde olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların vücut kitle indeks ölçümlerinin $25.4+ 5.2$ olduğu görülmüştür.

Hastalardan TSH değerleri bilinenlerinin ortalamasının ise $1.93+0.98$ olduğu görülmüştür.

ETİOLOJİ

	N	%
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE	36	60.0
PCOS	17	28.3
OLİGOSPERMİ	3	5.0
TUBAL FAKTÖR	3	5.0
UTERİN FAKTÖR	1	1.7
TOTAL	60	100.0

Çalışmadaki infertil hastaların%60'mın açıklanamayan infertiliteye sahip olduğu , %28'inin PCOS olduğu , %5'inin eş faktörü sebebi olduğu , %5'inin uterin faktörlü olduğu , %1.7'sinin uterin faktör sebebi olduğu tespit edilmiştir.

SİGARA

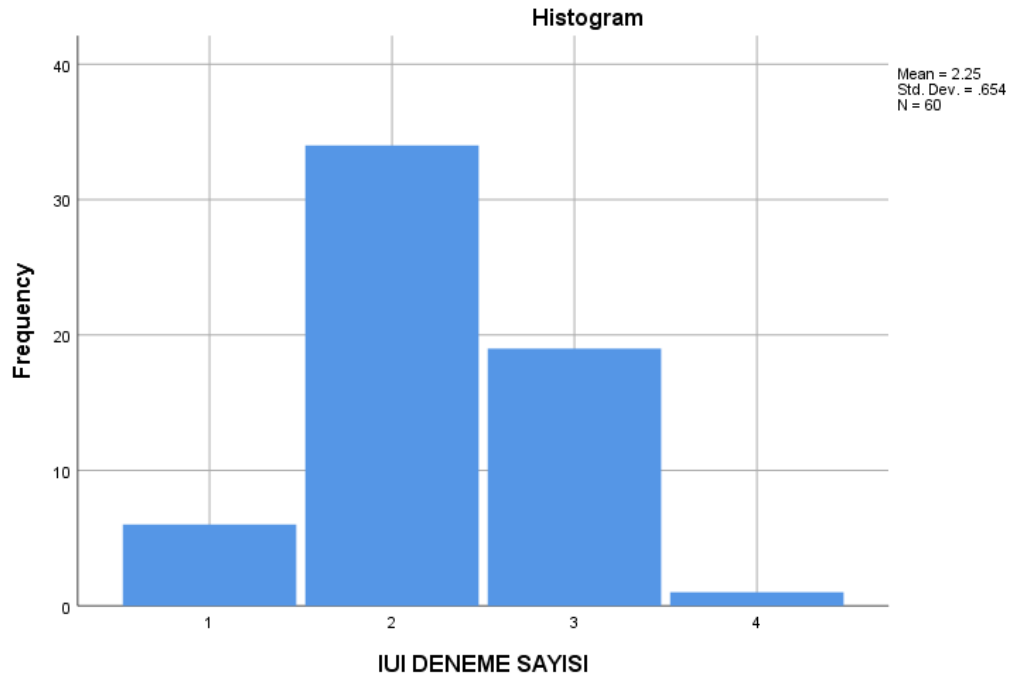
	N	%
YOK	59	98.3
VAR	1	1.7
Total	60	100.0

Hastaların %98.3'ünün sigara kullanmadığı tespit edilmiştir.

IUI DENEME SAYISI

	N	%
1	6	10.0
2	34	56.7
3	19	31.7
4	1	1.7
Total	60	100.0

Hastaların %10'u ilk denemede , %56.7'si ikinci denemede, %31.7'si üçüncü denemede, %1.7'si ise dördüncü denemede başarılı IUI gebeliği elde etmişlerdir.



VKI

	N	%
<18.5	4	6.7
18.5-24.9	27	45.0
25-29.9	17	28.3
30 VE ÜSTÜ	12	20.0
Total	60	100.0

Hastaların %6.7'sinin VKİ değerinin 18.5'un altında olduğu , %45'inin 18.5-24.9 arasında olduğu , %28.3'ünün 25-29.9 arasında olduğu , %20'sinin 30'un üzerinde olduğu saptanmıştır.

DOĞUM ŞEKLİ

	N	%
CS	45	75.0
NSPD	15	25.0
Total	60	100.0

Hastaların %75'inin gebeliği CS ile , %25'inin gebeliği ise vaginal doğumla sonlanmıştır.

KORELASYON

		YAŞ	KİLO	BOY	VKİ	TSH
YAŞ	Correlation Coefficient	1.000	-.287*	-.081	-.273*	.099
	P	.	.026	.536	.035	.484
	N	60	60	60	60	52
KİLO	Correlation Coefficient	-.287*	1.000	.460**	.934**	.181
	P	.026	.	.000	.000	.200
	N	60	60	60	60	52
BOY	Correlation Coefficient	-.081	.460**	1.000	.170	.211
	P	.536	.000	.	.193	.134
	N	60	60	60	60	52
VKİ	Correlation Coefficient	-.273*	.934**	.170	1.000	.156
	P	.035	.000	.193	.	.269
	N	60	60	60	60	52
TSH	Correlation Coefficient	.099	.181	.211	.156	1.000
	P	.484	.200	.134	.269	.
	N	52	52	52	52	52
IUI DENEM E SAYISI	Correlation Coefficient	.286*	-.177	-.347**	-.045	-.081
	P	.027	.175	.007	.734	.566
	N	60	60	60	60	52

TARTIŞMA

Yardımcı üreme tekniklerindeki amaç sağlıklı bir gebeliğin elde edilmesidir. Canlı doğum sıklığı da son yıllarda giderek artmaktadır. 1978 yılından itibaren bir milyondan fazla bebek bu yolla dünyaya gelmiştir (63).

Yardımcı üreme tekniklerinden inuterin inseminasyon penis ve vagenin anatomik bozuklukları , retrograd ejakulasyon , nörolojik empotans, seksüel disfonksiyon , immünolojik infertilite, servikal faktör ve açıklanamayan infertilite gibi durumlarda kullanılan ve motil sperm sayısı yeterli olduğunda başarılı bir yöntemdir. Başarıda kilo, yaş, sperm kalitesi , endometrial reseptör durumu , önceki tedaviler gibi pek çok faktör etkindir.

VKİ yüksek olan hastalarda implantasyon başarısızlığının ve abort oranının daha fazla olduğunu belirten çalışmalar literatürde mevcuttur (64). VKİ arttıkça insülin, plazma androjenleri, leptin ve LH gibi parametrelerin yükselmesi ve anovulatuvar bir sürecin başlaması sıkça görülmektedir (65). Aynı zamanda erkeklerde VKİ arttıkça sperm kalitesinde ve motilitesinde azalma ve testesteron seviyesi düşüşü olduğu hem hayvan deneylerinde hem de insanlarda saptanmıştır. Bu çalışmada da literatüre uygun bir şekilde gebelik oranının optimal sınırdaki VKİ aralığında yüksek olduğu saptanmıştır.

Obez kadınlarda fertilitenin normal kilolu kadınlara oranla daha düşük olma sebebi olarak obezitenin oosit için , hormonal düzen açısından metabolik bozukluklara yol açtığı gösterilmektedir. İnsülin ve leptin değişiklikleri anovulasyonun temelinde yatar.

Ovülasyon indüksiyonunda obezite varlığı söz konusu ise diyet ve düzenli egzersiz ilk tedavi seçeneği olarak planlanmalıdır(66).

İngiltere’de Hassan ve arkadaşları (2004) tarafından yapılan bir çalışmada VKİ değerini doğurganlık üzerine anlamlı etkileri olduğu saptanmıştır. Pasquali ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada kadınlarda VKİ değeri 30’un üzerinde olduğunda YÜT başarısı düşüşü ve olumsuz gebelik sonuçları görülebilme riskinin arttığı saptanmıştır.

Hamilton-Fairley ve arkadaşlarının (1992) topladıkları bir derlemede PCOSlu kadınların %5-10 gibi bir oranda kilo kaybında bile üreme fonksiyonlarının arttığını saptamışlardır (67).Bu durumda prekonsepsiyonel danışmanlık sürecinde kilo verme danışmanlığı da olmalıdır.

Grodstein ve arkadaşlarının (1994) yaptıkları bir çalışmada VKİ 27’nin üzerinde olan kadınlarda ovulatuvar disfonksiyonun VKİ değeri 20-24.9 olan hasta grubundan 3.1 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (68). Potdar ve arkadaşları (2002) yaptıkları bir çalışmada da anovulatuvar yüksek VKİ’li hastaların kalça çevrelerinin anovulatuvar olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (69). Ekinci ve arkadaşlarının (2018) 618 infertil bireyle yaptığı çalışmasında ise infertil bireyler VKİ değerlerine göre sınıflandırılmış olup olağan sınırlarda olanların oranı %28.3 , fazla kilolu olanların oranı %39.2 ve obezite grubunda olanların oranı %32.5 saptanmıştır.

VKİ değeri yüksek hastalarda artmış abort oranının anne yaşından sonra ikinci sırada geldiğini gösteren yayınlar da mevcuttur (70).

Biz alışmamızda IUI başarısı sağlanmış hastaların VKİ değerlerini analiz ettik. Başarının normal VKİ aralığında daha fazla olduğunu gördük.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşları 29.7 olup literatürde yapılan çalışmalardaki yaş grupları ile bazal karakteristik özellikler açısından benzerdi.

Çalışmamızda PCOSlu birey oranı %28.3 olup, bunların %41.1'i üçüncü denemede başarılı gebelik ile sonlanmıştır. Ovulatuvar fonksiyon üzerinde etkisi olan PCOSlu hastaların %29.6'sı olağan VKİ'ye sahipti.

Çalışmamızda VKİ değeri 18.5-24.9 arası olan hastaların %70.4', 25-29.9 arası olan hastaların %76.5'u , 30'un üzerinde olanların ise %75'i CS ile doğum yapmıştır. Kilo ile doğum şeklinin arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Literatürde kilo yönetim müdahalelerinin sezaryen oranını değiştirmediğine dair çalışmalar mevcuttur.

SONUÇ

İnfertilite etiolojisinde ve tedavi sürecinde obezitenin obstetrik sonuçlara etkisini değerlendirmek ve inuterin inseminasyonda vücut kitle indeksinin etkisini göstermek için 2015-2021 yılları arasındaki IUI uygulanan gebeler geriye dönük gözden geçirildi. Hastaların tamamı gebe olup %45'inin normal vücut kitle indeksine sahip olduğu saptanmıştır. Derlemeye başlamadan önce de normal VKİ'ye sahip olan hastaların başarılı gebelikte oransal olarak daha çok olacağı düşünülmüştü.

VKİ'si normal aralıkta olan hastalarda PCOS oranı %29.6 olup , ovulatuvar fonksiyon açısından kilonun optimal seviyeye yakınlığı başarıda etkilidir.

Hastalardan VKİ'si normal aralıkta olanların başarılı IUI deneme oranı 2. denemede %75'e varmaktadır.

Hastaların %75'inin sezaryen ile doğum yaptığı gözlenmiştir.

Öncelikle bu çalışmada özellikle ovulatuvar fonksiyonlara etkisi olduğu düşünülen PCOS'lu hastaların olması sebebiyle infertilitedeki etiyolojik farklılıklar çalışmanın sınırlarının farklı çizilmesine sebebiyet vermektedir. İkinci olarak sınırlı örneklem büyüklüğü olan retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Hastaların hepsi ötiroid olduğu için TSH ve fertilitate arasındaki ilişkiyi değerlendirecek bir veri saptanmamıştır.

Bu çalışmanın sonucunda optimal kiloda başarının daha fazla olduğu saptanmış olup gebelik planlı kilolu kadınların prekonsepsiyonel değerlendirilmesine kilo vermenin de entegre edilmesi gerektiği açığa çıkmaktadır. Kilolu infertil kadınların kilo yönetimi ile ilgili hizmet kalitesini artırabilecek daha çok çalışma yapılması önerilebilir.

KAYNAKÇA

1. Practise Committee of American Society for Reproductive Medicine . Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008 p:90-60
2. TNSA 2013
3. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ , et al. Population study of causes , treatment, and outcome of infertility. Br. Med J (Clin Res Ed) 1985;291;1963.
4. Kerr J, Brown C , Balen AH . The experiences of couples who have had infetility treatment in the UNİTED Kingdom: results of a survey performed in 1997. Hum Reprod 1999
5. Cast considerations with infwertility therapy : outcome and cost comparison between health maintenance organization and preferred provider organization care based on physician and facility cost. Hum Reprod 1998
6. Halman LJ , Abbey A, Andrews FM. Why are couples satisfied with infertility treatment * Fertil Steril 1993
7. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No.589. Fertil Steril 2014
8. Practise Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostik evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril , 2015
9. T. G. Cooper et al. World Health Organization referans values for human semen .Hum Reprod, 2010
10. Hotun-Şahin ve ark. ,2009; Guideline ,2012; Kahyaoğlu ve ark. ,2012; Arslan, 2012; Algül , 2013; Çavuşoğlu 2015
11. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017 May;102(5):1413–39.
12. J. Murray et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. Fertil Steril , 2004.
13. K. Münster , L. Schmidt, and P. Helm . lenght and variation in the menstrüel cycle- a cross- sectional study from a Danish country , BJOG an int. J. Obstet. Gynaecol, 1992
14. L. C. De Crespigny, C. O’Herlihy, and H. P. Robinson. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. Am J. Obstet. Gynecol. 1981
15. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et.al. the physiology and clinical utility of anti müllerian hormone in women. Hum Reprod Update 2014; 20:370

16. Seifwe DB, Baker VL, Leader B. Age- specific serum anti müllerian hormone values for 17, 120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011; 95:747
17. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Anti müllerian hormone serum levels : a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77:357
18. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using anti müllerian hormone . *Fertil Steril* 2013; 99:1825
19. Simpson WLJ, Beitia LG, Mester J. Hysterosalpingography: a reemerging study. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 2006;26(2):419–31
20. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril.* 2011 Jun;95(7):2171–9
21. R. D. Saunders, J. M. Shwayder, and S. T. Nakajima, ‘Current methods of tubal patency assesment’ *Fertil Steril* , 2011
22. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):761–71
23. A. M. Vallerie and L. L. Breech , ‘Update in Müllerian anomalies: diagnosis, management and outcomes’ *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2010
24. ESHRE Task Force on Ethics and Law , including, Dondorp W, de Wert G, et al. Lifestyle- related factors and access to medically reproduction. *Hum Reprod* 2010; 25:578
25. Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Access to fertility treatment by gays, lesbians and unmarried persons : a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100:1524
26. Pasquali R, Antenucci D , Casimirri F, et al. clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:173
27. Messinis, I. E. and Milingos, S. D. (1997). Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update* , 3 (3), 235-253
28. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371:119
29. Lee, V. C. Y. and Ledger , W. (2011). Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian stimulation. *Clinical endocrinology* 74(5), 537-546
30. Pelletier, G., Dube, D., Guy, J., Seguin, C., Lefebvre, F. A. (1982). Binding and internalization of a luteinizing hormone releasing hormone agonist by rat gonadotrophic cells. A radioautographic study. *Endocrinology*, 111 (4), 1068-1076

31. Kilani, Z., Dakkak, A., Ghunaim, S., Cognigni, G. E. Tabarelli, C., Parmegiani, L. Filicori, M. (2003). A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified HMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Human Reproduction*, 18(6), 1194-1199
32. Matikainen, T. I. I. N. A. Ding, Y. Q. , Vergara, M.A.R.C.E.L.A., Huhtaniemi, I.L.P.O., Couzinet, B.E.A.T.R.I.C.E., Schasion, G.I.L.B.E.R.T.(1992). Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle stimulating hormone and luteinizing hormone to gonadotrophin releasing hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* , 75(3), 820-825
33. Honore GM , Holden AE, Schenken RS. pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999; 71:785
34. Van Voorhis, BJ, Mejia RB, Schlaff WD, Hurst BS Is removal of hydrosalpinges prior to in vitro fertilization the standard of care? *Fertil Steril* . 2019; 111:652-656
35. Saito, N., et al. compared with cystectomy, is ovarian vaporization of endometriotic cysts truly more effective in maintaining ovarian reserve? *J Minim Invasive Gynecoll*, 2014. 21(5)
36. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1: CD003857
37. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, et al. hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12CD009461.
38. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Uterin Septum : a guideline. *Fertil Steril*. 2016 106:530-40.
39. Perez Medina T, Bajo Arenas J, Salaza F, et al. endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20:1632
40. Helmerhorst FM, Van Vliet HA, Gornas T, et al. intra uterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; : CD002809
41. Fertility, N.I.C.E. ‘Assessment and treatment for people with fertility problems.’ London: National Institute for Health and Care Excellence (2013).
42. World Health Organization 2010. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.
43. Boomsa , Carolien M., et al. ‘Semen preparation techniques for intrauterine insemination.’ *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2007)
44. Bahadur, G., et al. ‘Semen characteristics in consecutive ejaculates with short abstinence in subfertile males.’ *Reproductive biomedicine online* 32.3 (2016) :323-328
45. van Weert, Janne-Meije, et al. ‘Performance of the postwash total motile sperm count as a

- predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination : a meta analysis.' *Fertility and Sterility* 82.3 (2004): 612-620.
46. Baker HWG, Ng FLH, Liu DY. Preparation and analysis of semen for ivf/gift. In Trounson A, Gardner DK (eds'). *Handbook of in Vitro Fertilization*, CRS Press 1993,USA, pp. 33-56.
47. Cantineau, Astrid EP, et al. 'Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples.' *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12 (2014)
48. Kyrou, Dimitra, et al. 'Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study.' *Reproductive biomedicine online* 25.3 (2012): 278-283.
49. Blockeel, C., et al. 'Should an intrauterine insemination with donor semen be performed 1 or 2 days after spontaneous LH rise? A prospective RCT.' *Human reproduction* 29.4 (2014):697-703.
50. Claman, Paul, Valerie Wilkie and Denise Collins. 'Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy.' *Fertility and Sterility* 82.1.
51. AboulGheit , Samah. 'Pregnancy rates following three different timings of intrauterine insemination for women with unexplained infertility: A randomised controlled trial.' *Middle East Fertility Society Journal* 15.4 (2010): 265-268.
52. Rahman, Syed Monajatur et al. 'Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma.' *Archives of gynecology and obstetrics* 284.4 (2011): 1023-1027.
53. Polat, I., et al. 'Ultrasound- guided intrauterine insemination versus blind intrauterine insemination : a randomized controlled trial.' *Clin Exp Obstet Gynecol* 42 (2015):657-662.
54. Mubarak, Sarah, Noor Haliza Yusoff and Tasha Hilda Adnan. 'Ultrasound guidance versus the blind method for intrauterine catheter insemination: A randomized controlled trial.' *Clinical and experimental reproductive medicine* 46.2 (2019) :87-94.
55. Salh, Ahmed, et al. ' A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination.' *Fertility and Sterility* 74.3 (2000): 509-511.
56. Bendsorp, Alexandra J. Et al. 'The INeS study: prevention of multiple pregnancies: a randomized controlled trial comparing IUI COH versus IVF e SET versus MNC IVF in couples with unexplained or mild male subfertility.' *BMC women's health* 9.1 (2009): 35.
57. Custers, Inge M., et al. 'Intrauterine insemination : how many cycles should we perform?' *Human Reproduction* 23.4 (2008): 885-888.
58. Cantineau, A. E. P., M.J. Heineman and B. J. Cohlen. ' Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review.' *Human reproduction* 18.5 (2003):941-946.
59. Zavos, Apotolos, et al. 'Double versus single homologous intrauterine insemination for male factor infertility: a systematic review and meta analysis.' *Asian journal of andrology* 15.4 (2013):533.
60. van der Poel, Nicolien, et al. ' Soft versus firm catheters for intrauterine insemination.'

61. Khosravi, Donya, et al. 'Comparison of oral dydrogesterone with vaginal progesterone for luteal support in IUI cycles: a randomized clinical trial.' *Iranian journal of reproductive medicine* 13.7 (2015):433.
62. Green, Katherina A., et al. 'Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta analysis.' *Fertility and Sterility* 107.4 (2017): 924-933.
63. Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Hum Reprod Update*. 2005;11(2):179–203.
64. Orvieto R, Meltzer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazi J. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2009 Jan;104(1):53–5.
65. Pantasri, T. and R.J. Norman, The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol*, 2014. 30(2): p. 90-4.
66. Kuşçu N.K. and Tamay A.G., Polikistik Over Sendromlu İnfertil Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Özel Dergisi*, 2012. 5(2): p. 65-72.
67. Hamilton-Fairley, D., et al., Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1992. 99(2): p. 128-131.
68. Grodstein, F., M.B. Goldman, and D.W. Cramer, Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*, 1994: p. 247-250.
69. Potdar, N., J. Ojodu, and O. Odukoya, Anthropometric variation in ovulatory and anovulatory infertility. *Fertility and Sterility*, 2002. 78: p. S155-S156.
70. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013 Jun;11:154.