



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SİKLUSLARINDA
OVULASYON TETİKLEME GÜNÜ SERUM LH
DÜZEYİNE GÖRE AYARLANAN İNSEMİNASYON
ZAMANLAMASININ
GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜNEL SADIKHOVA

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi MÜNİRE FUNDA CEVHER AKDULUM

ANKARA

TEMMUZ 2023



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SİKLUSLARINDA
OVULASYON TETİKLEME GÜNÜ SERUM LH
DÜZEYİNE GÖRE AYARLANAN İNSEMİNASYON
ZAMANLAMASININ
GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜNEL SADIKHOVA

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi MÜNİRE FUNDA CEVHER AKDULUM

ANKARA

TEMMUZ 2023

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresinde her konuda destek olan, bize her zaman özverili, sabırlı ve hoşgörülü yaklaşan, insanlığıyla bizlere örnek olan, kendisiyle birlikte çalışmaktan gurur ve onur duyduğum çok sevdiğim değerli hocam anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet Erdem'e

Bu tezin meydana çıkmasında büyük katkı ve emekleri olan, birçok konuda bizlere yol gösteren ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Münire Funda Cevher Akdulum'a ve çok değerli hocam Prof. Dr. İsmail Güler'e

Mesleki beceri ve yeteneklerimi geliştirmemde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim, her zaman destekleri için minnettar olduğum, kazandırdıkları cerrahi becerilerle özgüvenli yetişmemde emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Erdem, Prof. Dr. Mehmet Anıl Onan, Prof. Dr. Mesut Öktem, Doç. Dr. Erhan Demirdağ, Doç. Dr. Esra İşçi Bostancı, Öğr. Gör. Dr. Pınar Tokdemir Çalış'a

Karşılaştığımız ilk günden bu yana iyisiyle kötüsüyle her anıyı birlikte yaşadığım, yaşayacak daha çok hayalimizin olduğuna inandığım, meslektaşım, eşkıdemlim Dr. Ayten Rasulzade'ye, zorlu asistanlık süresinde her türlü zorluk ve sıkıntıyla birlikte mücadele ettiğim, sevinçli birlikte yaşadığım, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım başta eşkıdemlim Dr. Tuana Arısüt Buger olmakla asistan arkadaşlarıma, serviste ve ameliyathanede beraber çalıştığım tüm hemşire ve personel ekibi'ne

Bugünlere gelmemde emekleri büyük olan, her zaman arkamda desteklerini hissettiğim, her yaşımda fikirlerime önem veren annem Şafak Mehdiyeva, babam Matlab Sadıkhov, kardeşlerim Ayşen Sadıkhova ve İlgar Sadıkhov'a

En içten duygularımla ve tüm samimiyetimle saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Günel SADIKHOVA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnfertilite	3
2.1.1. İnfertilite tanımı	3
2.1.2. İnfertil çiftin değerlendirilmesi	3
2.1.3. Anamnez ve Fizik muayene	4
2.1.4. Tanısal testler	6
2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ	15
2.2.1. Kadın infertilitesi nedenleri	16
2.2.2. Erkek infertilitesi nedenleri.....	22
2.3. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE	22
2.4. OVULASYON İNDUKSİYONU	23
2.4.1. Klomifen sitrat	24
2.4.2. Gonadotropinler	24
2.4.3. Aromataz inhibitörleri.....	26
2.4.4. hCG	27
2.5. İntrauterin inseminasyon (IUI)	27

2.6.1. Uygulama şekli	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR.....	50
8. ÖZET.....	60
9. SUMMARY	62
10. ETİK KURUL ONAYI	64
11. ÖZGEÇMİŞ.....	67

KISALTMALAR

ACOG	: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
AFS	: Antral Folikül Sayısı
AMH	: Antimülleryan Hormon
CCCT	: Klomifen Sitrat Uyarı Testi
CC	: Klomifen Sitrat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Estradiol
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Derneği
GNRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
HMG	: İnsan Menopozal Gonadotropini
HSG	: Histerosalpingografi
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
LH	: Luteinize Edici Hormon
OS	: Ovaryen Stimulasyon
OHSS	: Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu
PIH	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık

PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörü
SIS	: Salin İnfüzyon Sonografi
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TGF-beta	: Dönüşen Büyüme Faktör-beta
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
ÜYT	: Üremeye Yardımcı Tedavi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLÖLAR

Tablo 1. İnfertilitenin Yaşa Göre Değerlendirilmesi.....	4
Tablo 2. Semen analizi terminolojisi.....	7
Tablo 3. İnfertilite Nedenleri.....	16
Tablo 4. Anovulasyonun DSÖ'ye Göre Sınıflandırması.....	18
Tablo 5. Erkek infertilitesi nedenleri.....	22
Tablo 6. Trigger LH gruplarına göre IUI zamanlaması durumu açısından belirli demografik ve biyokimyasal bulguların karşılaştırılması	38
Tablo 7. Trigger LH gruplarına göre IUI zamanlaması açısından bazı tanımlayıcı nicel bulguların karşılaştırılması	41
Tablo 8. Trigger LH gruplarına göre IUI zamanlaması ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiler	42

ŞEKİLLER

Şekil 1. Menstrüel siklus	9
Şekil 2. Swim up yöntemi	29
Şekil 3. Gradient yöntemi.....	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, klinik olarak düzenli 12 ay korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumudur [1]. Prevelansı gelişmiş ülkelerde yaklaşık %17.8, gelişmekte olan ülkelerde ise %16.5 olarak tahmin edilmektedir. Çalışmalar kadınların %85'inin 12 ay içerisinde spontan gebe kalacağını gösteriyor ki bu değer korunmasız ilişkide ilk 3 ayda %25 civarı iken sonraki 9 ayda %15'e kadar gerilemektedir [2]. İnfertilite etiyolojisinin %75'ini ovulatuvar ve tubal disfonksiyonlar ve erkek faktörü oluştururken %15'lik kısmını servikal ve immunolojik faktörler, endometriozis, %10'luk kısmını ise açıklanamayan infertilite, subfertilite oluşturmaktadır [3]. Tıbbi olarak subfertil olarak tanımlanan, infertil olmayan ama üreme yeteneğinde azalma görülen bu hastalarda herhangi anatomik ve hormonal problem olmamasına rağmen gebeliğe ulaşmada zorluk mevcuttur.

Ovaryen stimulasyon (OS) ile intrauterin inseminasyon (IUI) özellikle subfertil çiftlerde pratik, ucuz ve daha az invaziv, bu nedenle de ilk başvuru olan bir tedavi yöntemidir. IUI başarı oranlarını artırmak için çiftlerin öncesinde detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir [4]. IUI'da gebelik elde etme oranları çeşitli faktörlere bağlı olmakla birlikte siklus başına %10-15 klinik gebelik oluşmaktadır [5]. Yapılan çalışmaların bir çoğunda tek bir IUI siklusunda bir kez yerine iki kez IUI yapmanın gebelik oranlarında bir artış yaratmadığı görülmüştür [6, 7].

IUI sırasında en çok tartişılan konu ise insan koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu sonrasında gerekleştirilicek olan IUI zamanlamasıdır. Farklı merkezlerde yapılan birçok çalışmalar hCG tetiklemesinden sonra 24. saatte ve 36 saatte IUI yapmanın klinik gebelik oranlarında anlamlı fark oluşturmadığını göstermiştir [8].

Bu retrospektif çalışmada bizim amacımız hastanemiz ÜYT (Üremeye Yardımcı Tedavi) merkezinde Ocak 2018 – Ekim 2022 tarihleri arasında açıklanamayan infertil, subfertil ve PKOS (Polikistik Over Sendromu) tanıılı hastalara siklus verilerinden yola çıkarak serum LH düzeylerine göre 24 saat ve 36 saat sonra yapılan IUI sikluslarında gebelik sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

2.1.1. İnfertilite tanımı

Bir korunmasız menstrüel siklusta gebeliğin oluşma ihtimali fekundabilite olarak tanımlanır . 35 yaş altındaki kadınlarda bu oran yaklaşık %20'dir ve kadın yaşı arttıkça oran azalır. Bir korunmasız menstrüel siklusta canlı doğumun oluşma ihtimali ise fekunditedir ve her zaman fekundabiliteden daha düşük oranlardadır.

İnfertilite çiftlerin bir yıl süresince herhangi kontraseptif yöntem kullanmaksızın düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesidir [9]. Daha önce hiç gebelik oluşmaması durumu primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşması durumu ise sekonder infertilite olarak adlandırılmaktadır [10]. Hem spontan hem de yardımcı üreme yöntemleri ile gebelik oranlarındaki başarının en esas belirteci yaştır. Bunun ana nedeni yaştan ilerlemesiyle birlikte oosit sayısının azalmasıdır.

2.1.2. İnfertil çiftin değerlendirilmesi

Bir yıl düzenli korunmasız koitusa rağmen gebelik elde edemeyen kadınlar (35 yaş üzeri kadınlarda bu süreç 6 ay) infertilite açısından değerlendirilmeli ve tedavi almalıdırlar. 40 yaşından büyük kadınlarda ise; zaman kaybedilmeden hemen değerlendirilme yapılarak tedavi için harekete geçilmelidir [11].

Tablo 1. İnfertilitenin Yaşa Göre Değerlendirilmesi

<u>12 ay boyunca olan korunmasız koitus sonrası değerlendirme</u> <i>35 yaş altı olan ve bilinen risk faktörü bulunmayan kadınlar</i>
<u>6 ay boyunca olan korunmasız koitus sonrası değerlendirme</u> <i>35-40 yaş arasındaki kadınlar</i>
<u>Başyuru sırasında değerlendirme</u> <i>40 yaş üstü olan kadınlar</i> <i>Ovulatuvar bozuklukları olan kadınlar</i> <i>Kemoterapi (KT) / Radyoterapi (RT) öyküsü bulunanlar ya da ileri evrede endometriozisli kadınlar</i> <i>Uterin veya tubal patolojisi olan kadınlar</i> <i>Erkek faktörü olan infertilite</i>

[12] numaralı kaynak esasında düzenlenmiştir.

2.1.3. Anamnez ve Fizik muayene

Tarafımıza gebelik istemiyle başvuran infertil hastaların ilk değerlendirilmesinde hem kadın, hem erkek bulunmalıdır. İlk görüşmede çiftlerle detaylı konuşulmalı ve normal fekundite hakkında bilgilendirilmelidir. Çiftlerden anamnez alırken yaş, adet düzeni, infertilite süresi, cinsel ilişki sıklığı, daha önce gebelik olup olmaması, daha önce infertilite nedeni tedavi alıp almaması ve aldıysa sonuçları, kronik hastalıkların varlığı ve kullandığı ilaçlar, geçirilmiş operasyon, daha önce kemoterapi veya radyoterapi öyküsü, hem beslenme, hem egzersiz alışkanlıkları, sigara, alkol ve madde kullanımı olup olmadığı sorgulanmalıdır [13].

Fizik muayene sırasında hastanın boyuna, kilosuna, vücut habitusuna, pelvik muayeneye dikkat edilmelidir. Hastanın vücut kitle indeksi

hesaplandığında vücuttaki yağ dağılım şekline bakılmalıdır. Örneğin abdominal yağlanmanın insulin direnciyle ilişkili olması ve bunun fertlitye kötü yönde etkilediği dikkate alınmalıdır [14]. VKİ >35 kg/m² veya VKİ <19 kg/m² olması fertlitye negatif yönde etkileyen faktörlerdir. Aynı şekilde erkeklerde de VKİ'nin yüksek olması sperm konsantrasyon ve motilitesini azaltır [15].

Primer amenoreye eşlik eden gelişmemiş sekonder seks karakterlerinin varlığı hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürür. Kare şeklinde göğüs tipi, kısa ve tıknaz vücut yapısına sahip olan hastalarda Turner sendromu ihtimali düşünülmeli ve tıbbi genetik bölümüne karyotip analizi için yönlendirilmelidir [16].

Hastada kıllanma artışı, erkek tipi alopesi, akne gibi androjen fazlalığı belirtileri, hipotiroidizm ve hipertroidizm gibi tiroid bezi fonksiyon bozuklukları, galaktore olması bir endokrinopati (polikistik over sendromu, adrenal hastalık, prolaktinoma) göstergesidir [17, 18].

Bilateral adnekslerde veya Douglasta hassasiyet ve kitle varlığı öncelikle pelvik inflamatuvar hastalığı ve endometriozisi düşündürür ve ileri değerlendirme yapılmalıdır [19, 20].

Vajina veya serviksin anormal yapıda olması, akıntının olması herhangi bir Mülleryan anomali veya enfeksiyonu gösterebilir [21].

Muayenede palpable büyük ve düzensiz kontürlü uterus leyomiyoma, adenomyozis belirtisi olabilir [22].

2.1.4. Tanısal testler

Anamnez + fizik muayeneye ilaveten infertil çiftlerin değerlendirilmesinde tanı testleri şunları içermektedir;

- Erkek faktörünün değerlendirilmesi amacıyla semen analizi
- Normal ovulasyon fonksiyonunun mevcudluğu (28 günde bir düzenli menstrasyon olması hemen her zaman normal ovulatuar fonksiyonu gösterir)
- Tubal açıklığın durumu ve uterin kavitenin araştırılması (Histerosalpingografi, Histeroskopi, Diagnostik Laparoskopi)
- Menstrüel siklusun 3. Gününde kan FSH ve Estradiol ölçümü, AMH değeri, ultrasonografi ile antral folikül sayımı gibi over rezervini değerlendirme testleri

2.1.4.1. Semen analizi

İnfertil bir çifti değerlendirirken semen analizi ilk yapılması gereken ve temel tetkikdir. Alınan semen örneği 2-7 günlük cinsel pehrizin ardından toplanmalı ve maksimum bir saat içerisinde laboratuvarında incelenmelidir [23]. Daha kısa yoksunluk aralığı semen volümünü ve sperm konsantrasyonunu azaltır ama genel olarak motilite ve morfolojiye etki etmez. Daha uzun süreli yoksunluk durumunda ise volüm ve konsantrasyon artar, ek olarak ölü, anormal morfolojiye sahip hareketsiz sperm sayısının da arttığı gözlenir. Bazal semen analizinde volüm, konsantrasyon, hareketlilik ve morfoloji değerlendirilir. Sonuçların anormalliği durumunda parametreler büyük ölçüde değişkenlik gösterdiğinde

birkaç kez tetkik tekrarlanabilir ve gerekli görülmesi durumunda hasta üroloji doktoruna yönlendirilir.

2021 senesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınlanan güncel normal spermiogram kriterleri [24] :

- **Semen volümü:** 1.4 ml (1.3–1.5)
- **Ph:** > 7.2
- **Sperm konsantrasyonu:** > 16 milyon/ml sperm (15-18)
- **Progresif motilite:** > % 30 veya **Total motilite:** > % 42
- **Canlılık:** $\geq$ %54 canlı spermatozoa
- **Sperm Morfolojisi- Kruger testi:** > % 4 (normal formların oranı)

Tablo 2. Semen analizi terminolojisi

Terminoloji	Tanım
Normozoospermi	Semen parametrelerinin tamamı normal
Oligozoospermi	Ejekülatda sperm sayısının az olması (sperm hücre sayısı < 15 milyon/ml)
Azoospermi	Ejakülatta tamamen sperm olmaması
Aspermi	Ejakülatın olmaması
Astenozoospermi	Sperm motilitesinin az ya da hiç olmaması
Teratozoospermi	Ejakülatta anormal morfolojili sperm sayısının %85'ten fazla bulunması

[25] numaralı kaynak esasında düzenlenmiştir.

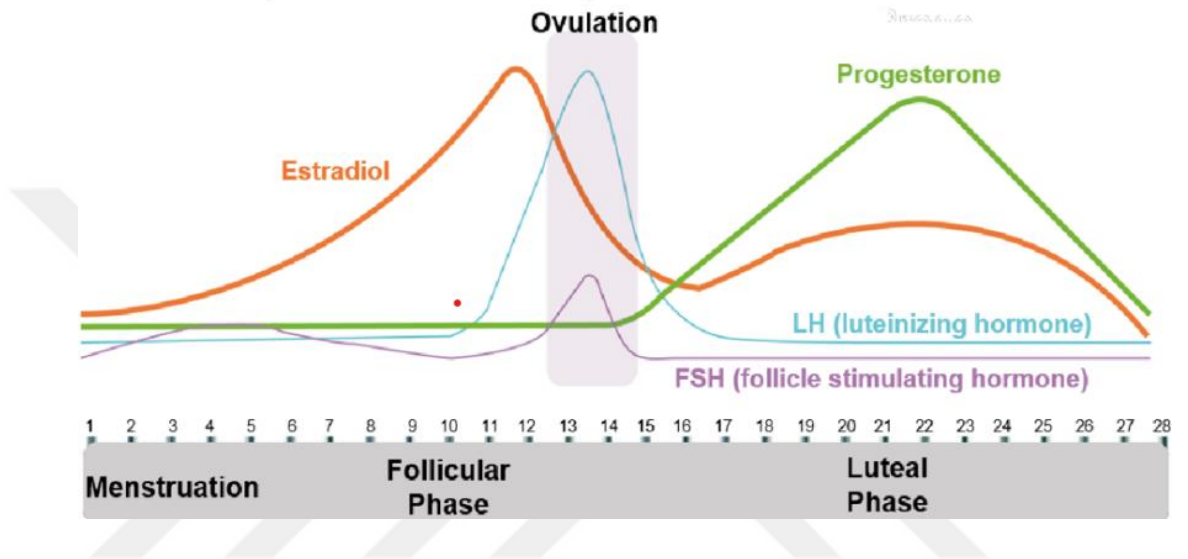
2.1.4.2. Ovulasyonun değerlendirilmesi

Ovulasyon fonksiyonunun incelenmesi kadın infertilitesinin değerlendirilmesinin önemli bir öğesidir, çünkü kadın infertilitesinin %30-40 civarını ovulatuvar disfonksiyon oluşturmaktadır. Ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınların tedavisinde amaç düzenli ovulasyonu sağlamak veya indüklemektir.

Düzenli menstrüel siklusu olan (21-35 gün arasında) ve premenstrual semptomları olan (memede hassasiyet, şişkinlik hissi vs) kadınların hemen hepsi büyük olasılıkla ovulatuardır. Menstrüel öyküsünde amenore, oligomenore, polimenore, ara uterin kanamalar tarifleyen kadınlarda ovulasyonun laboratuvar değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Midluteal (21-23.gün veya LH yükselişinden 7 gün sonra) kanda progesteron düzeyinin ölçülmesi ovulasyon varlığını göstermenin en sık kullanılan basit ve güven veren yöntemidir. Serum progesteron değerinin 3ng/mL'den yüksek olması ovulasyonun kanıtıdır. Progesteron düzeyleri foliküler fazda genellikle <1ng/mLdir ve LH piki gününde yükselmeye başlar, ovulasyon sonrası yaklaşık 7-8 gün geçtikten sonra maksimum düzeye ulaşır [26]. Midluteal serum progesteron değeri <3 ng/mL ise, hasta ovulasyon disfonksiyonunun sebepleri açısından değerlendirilir ve bunun için prolaktin, tiroid stimüle edici hormon (TSH), folikül stimüle edici hormon (FSH) değerlerini içeren hormon profili bakılabilir [27].

Şekil 1. Menstrüel siklus



Başka bir seçenek hastanın idrardaki midsiklus LH artışını tespit etmek için tasarlanmış olan ‘ovulasyon kiti’ veya ‘LH kiti’ olarak bilinen, reçetesiz elde edilen ürünleri kullanmasıdır. Bu kitlerde yaklaşık %5-10 arasında yanlış pozitiflik veya negatiflik olabileceği dikkate alınmalıdır [28].

Ultrasonografik olarak dominant folikülün rüptüre olduğunun (kaybolduğunun) saptanması ovulasyonun varlığının en güvenilir tespit yöntemidir. Dominant foliküller genel olarak 21-23 mm boyutlarına ulaştığında rüptüre olurlar [27].

Düşük maliyetli bir yöntem olan progesteronun termojenik etkisine dayanan bazal vücut ısısı takibi yapılarak ovulasyonun belirlenmesinin subjektifliği yüksektir [29].

Yakın zamana kadar progesteronun endometriumda sebep olduğu histolojik değişiklere dayanarak ovulasyonun belirlenmesinde kullanılan endometrial biyopsi infertilitenin değerlendirilmesinde temel bir bileşen iken artık rutin tanısal değerlendirilmeden çıkartılmışdır [30].

2.1.4.3. Over rezervinin değerlendirilmesi

Over rezervi foliküllerin miktarı ve kalitesi ile ovulasyon induksiyonuna cevap verme becerisini tanımlar. Over rezervi testlerinin kullanılmasının esas amacı ovaryen stimülasyona yanıtı ve fekunditeyi tahmin etmektir [31]. Over rezervini değerlendirmek için birçok test kullanılıyor olup gittikçe ilk infertilite başvuru değerlendirilmesinde önemleri artmakla birlikte bu testlerin hiçbiri gebe kalma potansiyelini ön görmede ideal ve güvenilir değildir. Bu tanısal testler kanda bakılan AMH , FSH, estradiol, inhibin B ölçümlerini , provokatif test olan klomifen sitrat yükleme testi (CCCT) benzeri laboratuvar testlerini, antral folikül sayısı (AFS) gibi ultrasonografik markerları içerir [31].

- Bazal FSH ölçümü (menstrüel siklusun 2-4. Gününde) : over rezervinin bir belirteci olan serum FSH düzeyinin siklusun 3. gününde bakılan değerinin “<10 IU/L” olarak görülmesi rezervin iyi olduğunu göstermektedir [32]. Bu menstrüel siklusun erken dönemlerinde foliküllerden yeterli miktarda hormon üretiminin olduğunu ve sonucunda FSH düzeylerinde düşmeye neden olduğunu gösterir [33]. Ancak FSH düzeyleri oldukça değişken olup fekundabiliteyi göstermede sensitivitesi

düşükdür ve bu yüzden sadece bu değere bakılarak yardımcı üreme tekniği yöntemlerine başvurulması kararı verilmemelidir.

- Bazal serum estradiol ölçümü (siklusun 3. gününde): tek başına kullanıldığında düşük tanısal performansa sahip olup FSH düzeyleri ile kombine kullanılan ve foliküler gelişimi yansıtan bu teste göre kan E2 >80 pg/mL olması düşük over rezervinin göstergesidir. Bunun sebebi ise yüksek serum FSH ve düşük inhibin B nedeniyle foliküler gelişimin hızlanmasıdır [34].

- Serum inhibin B ölçümü: foliküllerin granüloza hücrelerinde preantral folikül evresinden itibaren sentezlenmeye başlayan, FSH stimülasyonuna cevaben salgılanan ve sikluslar arasında değişkenlik gösteren bu glikoprotein yapıdaki hormonun prediktivitesi düşüktür [35]. Kadın yaşı arttıkça foliküllerin sayısında azalma ve kalitesinde düşme olduğundan inhibin B düzeyleri de azalır ve FSH üzerindeki negatif feedback etkisi ortadan kaybolur.

- AMH ölçümü: TGF-beta ailesinin bir üyesi olan glikoprotein yapıdaki bu hormon, preantral ve küçük antral foliküllerdeki granüloza hücrelerinden sentezlenerek oosit olgunlaşmasında ve dominant folikül seçiminde rol alır. Over rezervinin azaldığını FSH ve estradiolden daha erken gösteren bu marker ayrıca diğer over rezervi testlerinden farklı olarak gonadotropinden bağımsızdır ve menstrüel siklusun istenilen gününde bakılabilir. Günümüzde over fonksiyonun en iyi biyokimyasal belirtci olarak kabul görülmektedir [36]. Erişkin kadınlarda yaş ilerledikçe

primordiyal folikül sayısında azalma olduğundan serum AMH düzeyleri de yavaş yavaş azalır ve menopozal dönemde kanda saptanmayacak değerlere kadar düşer. Bu yüzden AMH ovaryen yaşlanmanın değerlendirilmesinde önemlidir [37]. AMH ovulasyon induksiyonu planlanan hastalarda over yanıtını (zayıf ya da aşırı) öngörmeye en iyi biyomarker olarak göze çarpıyor olup elde edilen oosit sayısı ile alakalıdır [38]. Daha önce kemoterapi, radyoterapi, geçirilmiş over cerrahisi nedeniyle over kaybı olan kadınların over rezervinin azalmasının belirlenmesinde faydalı olabilir [39]. İnfertilite nedeniyle başvuran kadınlardan farklı olarak, infertilite tanısı olmayan kadınlarda serum AMH düzeyi gelecekteki gebe kalma potansiyelini ve menopoz başlangıcını tahmin etmede kullanılmamalıdır [40]. Uluslararası bir standartı olmayan AMH ölçümlerinin klinisyenler tarafından yorumlanması çalıştıkları laboratuvarlara göre değişkendir ve bu nedenle kendi çalıştıkları laboratuvarların referans aralıklarını dikkate alarak değerlendirmelidirler. AMH seviyesinin çalışılan laboratuvarında belirlenmiş alt eşik değerin altına düşmesi azalan yumurtalık rezervi olasılığının arttığını, İVF tedavisine yanıtın zayıf olacağını ve gebelik oluşma ihtimalinin azaldığını düşündürür [41-43].

Yapılan birçok çalışmalardan edinen sonuçlar esasında AMH seviyeleri ile ilgili şu şekilde öngörüler ve önerilerde bulunulmuştur [44]:

- **AMH < 0,5 ng/mL;** az sayıda folikül (<3) ile azalmış ovaryen rezervi öngörür.

- **AMH < 1,0 ng/mL;** azalmış toplanan oosit sayısı ile sınırdan over rezervini tahmin eder.
- **AMH 1 - 3,5 ng/ml arasında ;** stimülasyona iyi yanıt olacağını tahmin eder.
- **AMH > 3,5 ng/mL;** ovaryen stimülasyona güçlü bir yanıt tahmin eder ve OHSS'den (Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu) kaçınmak için dikkatli olmak gerekir.
- **AFS** (siklusun 3. günündeki antral folikül sayısı): transvajinal ultrason yardımıyla boyutları 2-10 mm arasındaki foliküllerin sayılmasıdır. Over rezervini öngörmeye AMH kadar değerlidir ve ovaryen stimülasyona zayıf yanıtı ve tedavi başarısızlığını belirlemede spesifitesi yüksektir [45].

2.1.4.4. Tubal açıklığın değerlendirilmesi

Kadın infertilitesinin yaklaşık %25-35'i tubal patolojilerdir.

Histerosalpingografi (HSG); tubaların açıklığını tespit etmek amacıyla ilk yapılması gereken tanı yöntemi olup tanısallığı kadar tedavi edici etkileri de vardır. HSG'de suda veya yağda çözünen kontrast maddeler kullanılarak hem tubal açıklık, hem de uterin kavite değerlendirilebilir. 12 randomize kontrollü çalışmanın bir derlemesinde

HSG yapılan infertil kadınlarda gebelik oranlarının, HSG yapılmayanlara nazaran daha yüksek olduğu görülmüştür (kontrast maddenin basıncıyla tubal yıkama benzeri etki yaratması) [46, 47].

Laparoskopi + kromotubasyon: fallop tüplerinin değerlendirilmesinde “altın standart” tanı testidir. Genelde invaziv ve pahalı olduğundan infertilitede ilk değerlendirilmede kullanılmayan bu yöntem HSG’den farklı olarak pelvik adezyonlar, endometriozis veya geçirilmiş cerrahilere sekonder peritubal adezyonların tespit edilmesinde ve ortadan kaldırılmasında faydalıdır [48, 49]. Toplam 4179 hastanın dahil edildiği 20 çalışmanın bir meta-analizinde HSG ve laparoskopi + kromotübasyon yöntemleri karşılaştırılmıştır. Tubal açıklığın belirlenmesi için hesaplanan sensivite ve spesifite oranları sırasıyla %65 ve %83’tür. Bunlara ilaveten, HSG uygulanan kadınların subgrupları analiz edildiğinde, HSG’nin proksimal tubal oklüzyon tanısı için düşük sensiviteye sahip olduğu görülmüştür [50].

2.1.4.5. Uterin kavitenin değerlendirilmesi

Endometrial polipler ve hiperplaziler, submukoz myomlar, intrauterin sineşiler, pelvik tüberküloz ve konjenital uterin anomaliler kavitede bozukluk yaparak infertiliteye neden olan faktörlerdir.

- **Salin İnfüzyon Sonohisterografi (SIS);** poliplerin, submukoz myomların ve konjenital anomalilerin tespit edilmesinde ultrasonografiden daha iyi olmasıyla birlikte histeroskopiyle karşılaştırıldığında intrauterin patolojilerin tanısında benzer sensiviteye sahiptir [51, 52].
- **Histerosalpingografi (HSG);** daha çok tubal açıklıkları değerlendirmek için kullanılırken, aynı zamanda fertilitayı olumsuz etkileyen submukoz myomlar, polipler, sineşiler ve uterin septumların tespit edilmesinde de kullanılabilir.
- **Histeroskopi;** endometrial kavitedeki anormalliklerin değerlendirilmesinde “altın standart” yöntem olup, tanı anında hemen tedavi imkanı da vermektedir [53].
- **3D – Sonografi** de alternatif olarak uterin kavite değerlendirmesinde kullanılabilir bir yöntemdir.

2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilite birçok faktör ile ilişkili olduğundan infertilite nedenlerini oransal olarak göstermek çok zordur. Nüfusa dayalı yapılan bir çalışmada genel fikir oluşturması açısından, infertilite nedenleri **Tablo 3’te** belirtilmiştir:

Tablo 3. İnfertilite Nedenleri

Erkek faktör	% 26
Ovulasyon disfonksiyonu	% 21
Tubal patolojiler	% 14
Koital problemler	% 6
Endometriozis	% 6
Servikal faktör	% 3
Açıklanamayan nedenler	% 28

[54] numaralı kaynak esasında düzenlenmiştir. (**NOT:** Bazı çiftlerde eşzamanlı birden fazla neden olduğundan belirtilen çalışmada infertilite nedenlerinin oransal toplamı % 100'den fazla olarak görülmektedir.)

2.2.1. Kadın infertilitesi nedenleri

2.2.1.1. Ovulatuvar disfonksiyon

En sık karşılaşılan ovulatuvar disfonksiyonlar oligoovulasyon veya anovulasyon olup kadın infertilitesinin yaklaşık %30-40'nı oluşturmaktadırlar [55]. Düzenli menstrüel siklusu ve premenstrual semptomları (memelerde ve karında şişkinlik, ruhsal durum değişiklikleri vs) olan kadınlar genellikle ovulatuvarlardır. Tam tersi durumda hastada gebelik ya da ovulatuvar disfonksiyondan şüphelenilmelidir.

Ovulatuar disfonksiyon nedenleri olarak şunlar gösterilebilir [1, 56-58] :

- Hipotalamo-pitüiter disfonksiyona neden olan; aşırı egzersiz, yeme bozuklukları, stres, hiperprolaktinemi, laktasyonel amenore, pitüiter adenom , Kallmann Sendromu, hipotalamo-hipofizer bölgenin tümörü, travması ya da radyasyon maruziyeti, Boş Sella Sendromu, Sheehan Sendromu, idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm ve otoimmün hastalıklar,
- Hipertiroidi veya hipotiroidi, Polikistik Over Sendromu (PKOS), Cushing hastalığı gibi endokrinopatiler,
- Karaciğer hastalıkları ve böbrek hastalıkları, Turner Sendromu, çeşitli nedenlerle olabilen ovaryen yetmezlik, Androjen Duyarsızlık Sendromu, KAH (Konjenital Adrenal Hiperplazi)
- İlaç kullanımı (progestinler, östrojen–progestin kontraseptifleri, kortikosteroidler, anti-depresan ilaçlar ve anti-psikotik ilaçlar)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ovulatuar bozukluklar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

Tablo 4. Anovulasyonun DSÖ'ye Göre Sınıflandırması

<u>DSÖ Sınıf 1 : Hipogonadotropik-hipogonadal anovulasyon</u> Azalmış hipotalamik gonadotropin releasing hormone (GnRH) salgısına veya hipofiz bezinin GnRH' a olan duyarsızlığına bağlı düşük veya düşük-normal kan FSH düzeylerine ve düşük serum E2 düzeylerine sahiptir. Anovulatuvar kadınların %5-10'nu oluşturmakla en az karşılaşılan gruptur (fiziksel, nutrisyonel veya duygusal strese bağlı amenore, aşırı kilo kaybı, yoğun egzersiz yapılması, Kallman sendromu, Sheehan sendromu vs)
<u>DSÖ Sınıf 2 : Normogonadotropik normogonadal anovulasyon</u> Normal düzeylerde gonadotropin ve östrojen salgılayabilirler. Anovulatuvar kadınların yaklaşık %75-80'ni oluştururlar. Polikistik Over Sendromu (PKOS)'lu kadınlar en sık görülen örnektir.
<u>DSÖ Sınıf 3 : Hipergonadotropik hipogonadal anovulasyon</u> Bu kadınlarda serumda yüksek FSH düzeyi ve düşük AMH düzeyi görülür. Prematür ovaryen yetmezlik, Turner sendromu, iatrojenik nedenler (over cerrahisi, kemoterapi, radyoterapi), enfeksiyon örnek gösterilebilir.
<u>DSÖ Sınıf 4 : Hiperprolaktinemi</u> Prolaktin yüksekliği gonadotropin sekresyonunu ve dolayısıyla da östrojeni inhibe eder. Bu kadınların çoğunda “oligomenore” veya “amenore” görülür.

[59] numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Ovulatuvar disfonksiyon da düşük over rezervinin (DOR) göstergesi olabilir. Yaş ilerledikçe foliküllerin ve oositlerin azalması ve erkekte gamet kalitesindeki düşüşten dolayı fertilité oranlarında düşme izlenmektedir.

2.2.1.2. Tubal anormallikler ve Pelvik adhezyonlar

Tubal faktör kadın infertilitesinin yaklaşık %25-30'nu oluşturuyor olup hem tubal patolojiler, hem de pelvik adhezyonlar oosit ve spermin tüplerin

içerisinde transportunu ve birleşmesini bozarlar. Tubal faktör kaynaklı infertilitenin ana sebebi olan pelvik inflamatuvar hastalıkta (PIH) infertilite ile en çok ilişkisi olan etkenler *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonore*, en patojen mikroorganizma ise *Mycobacterium tuberculosis*'dir [60]. Bununla birlikte tubal bozukluk saptanan hastaların çoğunda PIH öyküsü olmayıp subklinik klamidyal enfeksiyonlara maruz kaldıkları düşünülür [61]. Tubal transportu bozan non-enfeksiyöz nedenler arasında ise; endometriozis, salpingitis isthmica nodosa, tubal polipler, daha önce geçirilmiş cerrahiler yer almaktadır [62]. Proksimal tubal blokaj intratubal mukus tıkaçları veya uterotubal ostium spazmı nedeniyle oluşabilir, lakin bu durum gerçek bir anatomik oklüzyonu göstermemektedir. Bunların dışında kadınlarda distal oklüzyona neden olan ve İVF başarı oranlarını %50 oranında azaltan hidrosalpenks görülebilmektedir. Hidrosalpenksin sperm transportunun engellemesine ilaveten, fertilite üzerindeki olumsuz etkilerinin mekanizması tubal içeriğin endometrial kaviteye retrograd akımına neden olarak, embriyo ve endometrium üzerine toksik etkileridir. Cerrahi olarak salpenjektomi ve tubal oklüzyon hidrosalpenksli kadınlarda yardımcı üreme tekniklerinin başarısını artırmaktadır [63].

2.2.1.3. Uterin faktörler

Uterin kavite bozukluğu yapan ve tüm infertil çiftlerin %15'de görülen bu faktörlere endometrial polip ve hiperplaziler, submukoz myomlar, sineşiler, Müllerian anomaliler örnek gösterilebilir [64]. Uterin leyomyomlar benign düz kas tümörleri olup net kanıtlar mevcut olmamasına rağmen cerrahi olarak

çıkartıldıktan sonra infertilitede artış gözlenmesi nedeniyle submukozal veya kavite ile ilişkili myomların embriyonel implantasyon ve gebelik oranlarını olumsuz şekilde etkilediği görülmektedir [65, 66].

Konjenital uterin anomalilerden en sık görülen ve reproduktif başarısızlıkla en fazla ilişkili olan “septat uterus” ise rekürren birinci ve ikinci trimestr gebelik kayıplarının önemli nedenlerinden biridir [67]. Buna ilaveten septum kanlanması kötü olması implantasyon oranlarını azaltan ve embriyo gelişimini kötü etkileyen mekanizmalardır.

Genelde geçirilmiş küretajlara bağlı oluşan intrauterin adhezyonlar sperm blokajı ve embriyo implantasyonuna engel olan endometrial destrüksiyonlara neden olarak infertilite oranlarını arttırır [68, 69].

Klinisyenlerin çoğu infertil hastalarda tedavi öncesi polipleri eksize etmektedir, ancak poliplerin infertiliteye etkisi ile ilişkili verilerin kanıt düzeyi düşüktür. Sistematik sınırlı verilere dayanan bir derlemede polipektominin infertil kadınlarda üreme performansı sonuçları üzerine olumlu etkisi olduğu çıkarımı yapılmıştır [70].

2.2.1.4. Endometriozis

Endometriozisin üreme çağındaki kadınlarda insidansı yaklaşık %6-10 olsa da infertil kadınların %25-50'sinde görülür [71, 72]. İnfertiliteye sebep

olduğu mekanizmalar halen net olarak bilinmemekle beraber hafif endometriozis olgularının artmış inflamatuvar mediatörlerin aşırı üretiminden kaynaklanan bir toksik etkiyle ilişkili olduğu ve bu sürecin ovaryen, tubal, endometrial ve peritoneal fonksiyonları bozarak anovulasyona (anormal foliküler gelişim), implantasyon bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir [73]. Orta veya şiddetli endometriozis ise; bozulmuş pelvik anatomi ve tüp-over ilişkisi , tubal oklüzyon ve periovaryal adhezyonlarla ilişkilidir. Bunlar oosit salınımını, tubal motilite ve transportu bozarak, ilaveten düzensiz myometrial kontraksiyonlara neden olarak embriyo transferini negatif yönde etkileyip infertilite oranlarını arttırır [74].

2.2.1.5. Servikal faktör

Konjenital malformasyonlar, servikal travmalar, geçirilmiş serviks cerrahileri, enfeksiyon sperm hareketini kolaylaştıran servikal mukus üretimini engelleyerek veya stenoza neden olarak fertilitiyi azaltabilmektedir.

2.2.1.6. Luteal faz defekti

İmplantasyon sürecinde yetersiz matür sekretuar endometrial gelişimle karakterize bir durumdur ve kadın infertilitesinin %4'ünden sorumlu olduğu düşünülmektedir [75]. Luteal faz defektinin ana mekanizması pulsatil GnRH salınımının defektif olması nedeniyle LH yükselmesinde yetersizlik ve ovulasyon sonrası yetersiz progesteron sentezi sonucunda endometrial gelişimde problem oluşmasıdır [76].

2.2.2. Erkek infertilitesi nedenleri

Erkek infertilitesinin global ve bölgesel popülasyonlarda prevalansının epidemiyolojisi, raporlanmalarda ve sistematik veri toplanmalarında eksiklik olması nedeniyle kesin olarak ortaya konulamamaktadır [77]. Fertil erkeklerde azalmış sperm parametrelerinin fekundabilite ile klinik ilişkisi net olmamakla birlikte yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı tedavilerinde sperm konsantrasyonlarında %21-47 oranında bir azalma olduğunda fekundabilitenin de %7 -15 oranında azaldığı gösterilmiştir [78, 79].

Tablo 5. Erkek infertilitesi nedenleri

Endokrin ve sistematik bozukluklar	%5-15
Testiküler hastalıklar	%70-80
Sperm transport defektleri	%2-5
İdyopatik nedenler	%10-20

[80] numaralı kaynaktan uyarlanmıştır ve dünyadaki bölgesel farklılıkları yansıtmamaktadır.

2.3. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Açıklanamayan infertilite temel değerlendirmede semen parametrelerinin, uterin kavitenin normal olması, ovulasyonun varlığı, tubaların en azından tektaraflı olarak açık olması gibi standart infertilite nedenleri ekarte edildikten

sonra sebep olacak başka nedenin bulunamaması olarak tanımlanır [81]. 35 yaş üzerindeki kadınlarda daha yaygın görülmekle beraber infertil popülasyonda insidansı %10-30 arasında değişmektedir [82]. Geçerli bir tanı testi olmayan gametlerdeki implantasyon bozukluklarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Açıklanamayan infertilitenin altta yatan nedenlerinden lüteinize rüptüre olmamış folikül sendromu, antisperm antikorlar gibi immunolojik faktörler, geçirilmiş subklinik enfeksiyonlar, endometrial reseptivitede bozukluk, tanı konulmamış bazı pelvik patolojiler, prematür zona sertleşmesi ve mitokondriyal disfonksiyon gibi gizli erkek veya oosit faktörleri örnek gösterilebilir [83, 84].

2.4. OVULASYON İNDUKSİYONU

Ovaryen stimülasyonda anovulatuvar veya düzensiz ovulasyonu olan kadınlarda her siklusta bir oositin salınmasının terapötik restorasyonu esas amaçdır. Oositlerin kalitesini artırmak, ovaryen hiperstimülasyon sendromu riskini olabilecek en az oranlara indirmek ve over rezervi düşük olan kadınlarda ovaryen yanıtı iyileştirmek ve canlı doğum oranlarını artırmak amacıyla çeşitli ovaryen stimülasyon stratejileri geliştirmişlerdir. Öncelikle minimal invaziv, maliyeti düşük daha az riskli tedavi seçenekleri ile başlanmalı, hedef tek folikül geliştirmek ve tekil gebelik olmalı, özellikle OHSS riskinin yüksek olduğu PKOS hastalarında risk en aza indirilmelidir [85]. Ovulasyon induksiyonunda ultrasonografi ile monitorizasyon yapılarak şu ajanlar kullanılabilir:

2.4.1. Klomifen sitrat

Klomifen sitrat hem östrojen agonisti hem de östrojen antagonisti özelliklerine sahip olan selektif östrojen reseptör modulatorü, non-steroid trifeniletillen türevi olup etkinliği, uygulanmasının basit, pratik olması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle 1960'lerden beri ovulasyon indüksiyonunda en sık kullanılan ajanlardandır [86]. Östrojene yapısal benzerliği sayesinde hipotalamustaki östrojen reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanarak östrojenin negatif feedback etkisini önler, GnRH konsantrasyonlarının artırır ve böylelikle hipofizden gonadotropin salınımını artırarak foliküler gelişimi sağlar. CC tedavisi tipik olarak adet başlangıcının 2 ile 5. günleri arasında başlanıp, toplamda 5 gün olmak üzere günlük 50-250 mg/gün dozlarda oral olarak uygulanmaktadır ve tedavi başarılı olursa bir veya birden fazla dominant folikül ortaya çıkar ve olgunlaşır. Klomifen sitratın etkileri göz önüne alındığında özellikle anovulatuvar veya oligoovulatuvar infertil kadınlarda, tedavide ilk tercih olarak kullanılmakla birlikte hipogonadotropik hipogonadizm (hipotalamik amenore) ve hipergonadotropik hipogonadizmi olan kadınların tedavisinde ise etkisizdir [87, 88]. Ek olarak klomifen sitrat tedavisi alan hastalarda ovulasyon oranının yüksek olmasına karşın gebelik oranlarının düşük olmasının nedeni endometrium ve servikste antiöstrojenik etkileridir [89].

2.4.2. Gonadotropinler

Bu ilaçlar etkinliği yüksek, lakin yüksek maliyetli, artmış çoğul gebelik ve OHSS gibi riskleri de beraberinde getiren preparatlardır. Postmenopoz kadınların

idrarından üretilen, eşit oranda FSH ve LH içeren gonadotropinler (insan menopozal gonadotropinleri [hMG]) 1961 senesinde klinik uygulanmaya başlandığından bu yana ovulasyon induksiyonunda önemli bir rol üstlenmiştir [90]. Yıllar içerisinde üriner ekstarktlar, daha yüksek oranda saflaştırılmış üriner ekstarktlar ve rekombinant bileşikler olarak kademeli olarak geliştirilmiştir. 1996'dan beri uygulamaları kolay olan (subkutan), saflık ve partiden partiye tutarlılıkları nedeniyle rekombinant FSH (r-FSH >%99 saflık) kullanılmaktadır. Hipogonadotropik hipogonadizmi hastalarda ve ögonadotropik ögonadizmi hastalarda gonadotropinlerin kullanımı endike iken; hipergonadotropik hipogonadizmi veya primer ovaryen yetmezlikli hastalar ise ekzojen gonadotropinlere genellikle yanıt vermemektedirler [91]. Klomifen sitrat ile olduğu gibi gonadotropinler kullanılarak yapılan ovulasyon induksiyonunda esas amaç tek bir baskın folikül oluşturmaktır. Kadınlar arasında FSH'a karşı aşırı duyarlılık subjektif olduğundan dolayı, ekzojen gonadotropin kullanıldığında, tek bir folikül gelişimini sağlamak için hastaya spesifik tedavi ve izleme protokolleri uygulanır. Geleneksel gonadotropin protokolünde FSH 150 IU/gün dozla başlanır. Bununla birlikte, bu rejim %36'ya ulaşan çoğul gebelikle ilişkilidir ve tedavi döngülerinin %14'üne kadarında OHSS oluşur [92]. Özellikle komplikasyon gelişme riski taşıyan PKOS'lu hastalarda, bu yaklaşım hiperstimulasyon ve multiple folikül gelişimi riskini azaltmak için genellikle kullanılmamaktadır. Günümüzde düşük doz “step up” rejimleri komplikasyon riskinin diğer rejimlerle kıyaslandığında daha az olması ve maliyetin daha düşük olması nedeniyle tercih edilmektedir [93]. Bu protokolde, başlangıç FSH dozu 37.5 ile 75 IU/gün'dür.

Yalnızca 14 gün sonra ultrasonografi ve kan estradiol monitorizasyonunda herhangi bir yanıtın izlenmemesi durumunda dozun artırılması önerilir. Doz artımı haftalık aralıklarla 37,5 IU artışlar yaparak maksimum 225 IU/gün'e kadar yükseltilebilir. Dozu artırmak için PKOS'lu hastalarda optimal aralık ile ilgili görüşler tartışmalıdır.

2.4.3. Aromataz inhibitörleri

Bir aromataz inhibitörü örneği olan Letrozol, sıralı olarak testosteron ve androstenedionun estradiol ve estrona çevrilmesini sağlayarak, hem periferde hem de beyinde östrojen üretimini bloke eder, böylece hipofizde östrojenin negatif feedback etkisini azaltır ve böylece hipofiz FSH sekresyonunu artırır [94]. FDA onayı olmasa da mevcut veriler ve ACOG, PKOS'lu hastalarda komplikasyonlar ve yan etkilerde kaydadeğer bir artış yapmadan birinci basamak tedavi olarak Letrozolü önermektedir [95]. Klomifen sitrat ile benzer ve farklı etkilere sahiptir. Klomifen santral östrojen reseptörlerinin deplesyonuna yol açarak gonadotropin sekresyonunu stimule ederken aromataz inhibitörleri bunu östrojen üretimini direkt olarak azaltarak yaparlar. Bununla birlikte letrozol östrojen reseptörlerini bloke etmediği için endometrial büyüme üzerinde diğerleri ile kıyaslandığında daha az olumsuz etkiye sahiptir ve önemli ölçüde daha yüksek endometrial kalınlık oluşturur. Bir randomize çalışma ve PKOS'lu yaklaşık 4000 anovuluar kadında yapılan 20 çalışmanın meta-analizi, letrozolün klomifen tedavisine kıyasla daha yüksek canlı doğum oranlarıyla sonuçlandığını bildirmiştir [96-98]. Başlangıç dozu, menstrüel siklusun 3. günü başlamakla 5 gün süresince uygulanan

2.5 mg/gün'dür; ovulasyon sağlanamazsa, maksimum 7.5 mg/gün doza kadar artırılabilir [95]. Aromataz inhibitörlerinin ovulasyon induksiyonunda kullanılmasını takiben artan fetal malformasyonlarla ilişkili endişelere rağmen letrozolün klomifenden daha teratojenik olduğunu gösteren kanıt yoktur [99].

2.4.4. hCG

İnsan koryonik gonadotropinler (hCG) ise foliküller olgunlaştığında ovulasyonu tetiklemek amacıyla kullanılan ve LH ile aynı alfa subünitesine sahip , hem üriner hem de rekombinant formları bulunan preparatlardır [100]. Rekombinant hCG'nin 250 mcg'lik bir doz miktarı, standart idrar hCG dozlarına (5000 ila 10.000 ünite) eşit sayılır [101].

2.5. İntrauterin inseminasyon (IUI)

İntrauterin inseminasyon , işlenmiş ve konsantre hareketli spermelerin doğrudan uterin kaviteye verildiği bir prosedür olup klinik kullanımı, fazla sperm uterin kaviteye verilmesinin gebe kalma ihtimalini artırdığı hipotezine dayanmaktadır. Prosedürü gerçekleştirmek için minimum gereksinimler, IUI siklusunda ovulasyon, en az bir tubanın açık olması, yeterli miktarda hareketli sperm ile inseminasyon, tanı konulmuş veya aktif pelvik enfeksiyonun bulunmamasıdır.

Cinsel ilişkiden kaçınılabileceğinden, IUI özellikle bazı ciddi koital bozukluk (vajinismus, ejakülatuar disfonksiyon) veya cinsel yolla bulaşan hastalık taşıyıcılığı (insan immün yetmezlik virüsü [HIV]) yüzünden uyumsuz olan

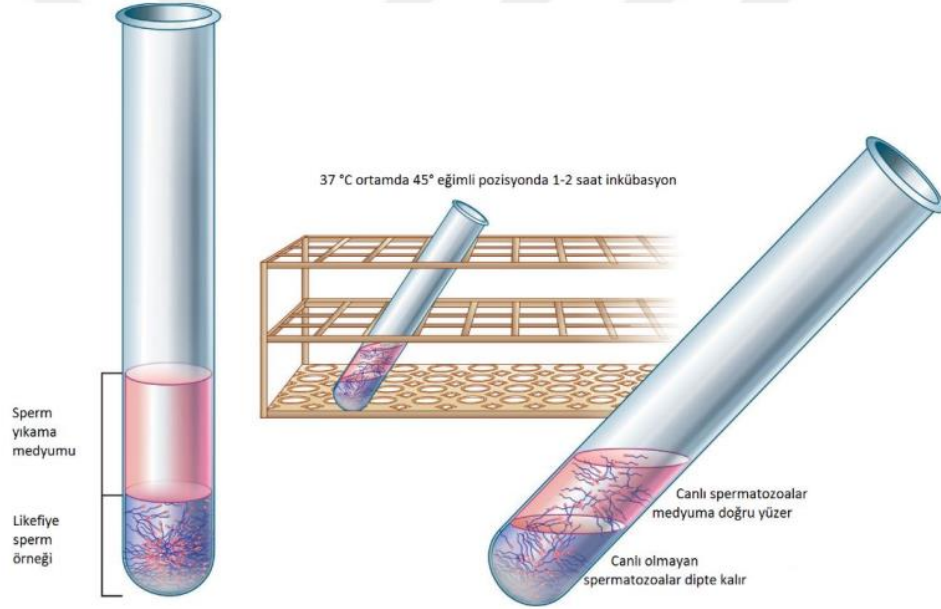
çiftlerde yararlıdır. IUI servikal faktör veya hafif erkek faktörlü infertilite için, spermin potansiyel servikal engelleri atlamasına izin verir ve böylece uterin kaviteye (ve oosite) ulaşan sperm sayısını artırır. Zamanlanmış koitus yerine yardımcı bir prosedür olarak IUI kullanıldığında açıklanamayan infertilite veya hafif endometriozisli hastalar da dahil olmak üzere ovulasyon induksiyonu uygulanan kadınlarda, gebelik oranlarında artış olduğu düşünülmektedir. Bu çiftlerde IUI sıklıkla in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisine geçmeden önce basit ve düşük maliyetli bir girişim olarak kullanılır. IUI sonrası gebelik oranları erkek faktörlere, kadın faktörlere ve teknik faktörlere göre farklılık gösterir [102].

IUI genellikle kadının partnerinden alınan taze sperm ile yapılır. Erkeklerden semen toplanması, 2-3 günlük cinsel perhizin sonrasında yapılır [103, 104]. Semen örneği ideal olarak laboratuvar veya ofiste özellikle bu neden için ayrılmış özel odada mastürbasyon yoluyla verilerek enfeksiyon riskini minimuma düşürmek için steril bir kaptan toplanır ve sperm için toksik olabileceğinden genelde kayganlaştırıcıların kullanılmaması önerilir [105, 106]. Ejakülattaki spermin uterusun kasılmasına ve nadir de olsa anafilaksiye neden olabileceğinden prostaglandinden zengin prostat salgılarından ve semen sıvılarından ayrılması önemlidir. Bunun dışında sperm hazırlama, IUI uygulamasında hareketli sperm sayısını maksimuma çıkarır, örnekteki hücresel kalıntıları temizler ve konsantre hale getirir.

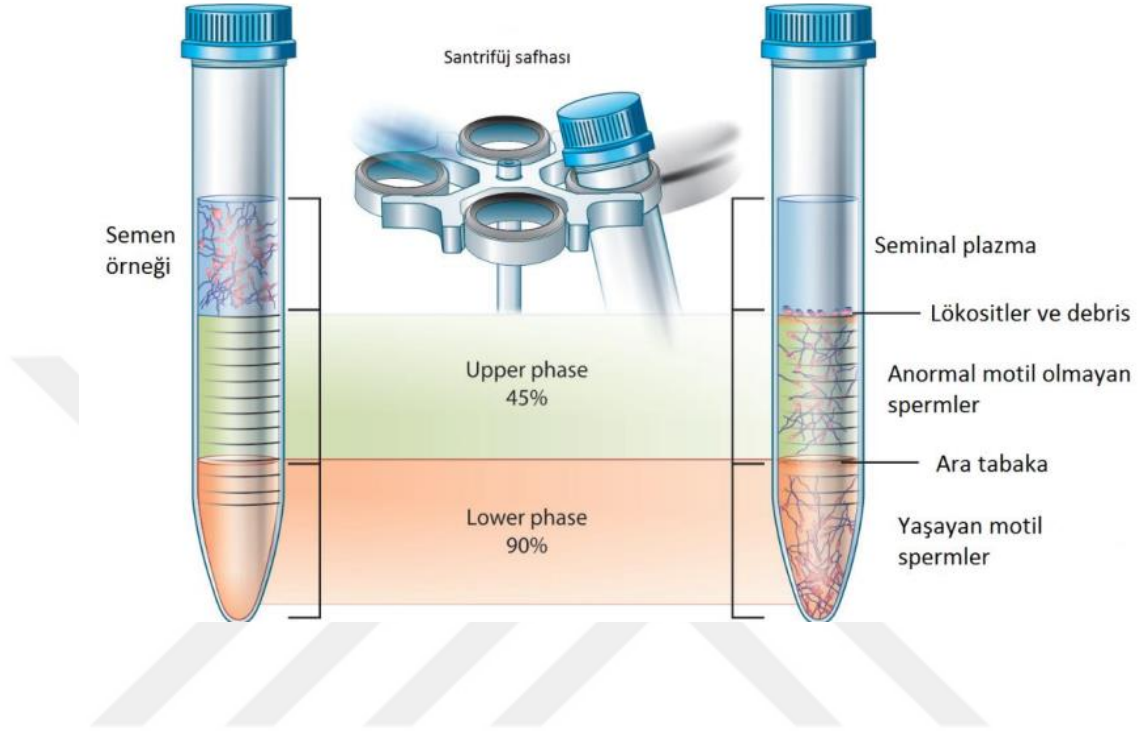
Sperm işleme için genelde kullanılan iki teknik: “swim up” ve “density gradient centrifugation” yöntemleridir. Bu iki yöntemin karşılaştırıldığı randomize çalışmaların sistematik bir derlemesinde, gebelik oranlarında

istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir [107]. Bununla birlikte, her iki teknik kıyaslandığında işlemden sonraki hareketli sperm yüzdesi, “swim up” yönteminde genellikle “*density gradient centrifugation*” tekniğine göre daha düşüktür. Bu yüzden oligo veya astenospermili erkeklerde “*density gradient centrifugation*” yöntemi tercih edilir [108].

Şekil 2. Swim up yöntemi



Şekil 3. Gradient yöntemi



IUI için yıkama sonrası 5 ile 10 milyondan daha yüksek bir sayı ve daha fazla gebelik oranlarıyla ilişkili olup minimum toplam motil sperm sayısı tartışmalıdır [109-112].

Oosit, ovulasyon sonrası 24 saat süresince, sperm ise kadın genital traktüsüne girdikten sonra yaklaşık 48-72 saat süresince fertilizasyon becerisine sahiptir. Ancak bugüne kadar IUI için en uygun zaman tartışmalı olarak kalmaktadır [113, 114].

Kontrollü ovaryen stimülasyon + IUI, açıklanamayan infertilite tanısı olan çiftlerde tedavide yaygın olarak kullanılır. Standart olarak birinci basamak tedavi klomifen sitrat kullanılır ve eğer başarısız olursa, sırasıyla letrozol (aromataz inhibitörü), gonadotropinler veya in vitro fertilizasyon (IVF) sonraki adımlardır [115]. Letrozol, düşük maliyetli, kullanım kolaylığı ve daha az çoğul gebelik riski

nedeniyle gonadotropinlere göre daha çok tercih edilir [116, 117]. IUI'da aromataz inhibitörlerinin kullanımına dair kapsamlı veriler olmamasına rağmen deneme verileri, açıklanamayan infertilitede letrozolün IUI ile kombine edilerek kullanıldığında komifen sitratla aynı oranda gebelik sonuçları verdiğini göstermektedir [117, 118].

2.6.1. Uygulama şekli

Gerekli ekipman:

- Önceden hazırlanmış sperm örneği
- Spekulum
- 1 cc steril enjektör ve ucuna takılacak olan künt kanül
- Tek kullanımlık polietilen kateter

Hasta Hazırlığı: Laboratuvarda ve klinikte önemli şeylerden biri hastanın ve sperm numunesinin doğru tanımlanmasıdır. Antibiyotik profilaksisine gerek yoktur. Povidon iyot sperm için toksik olduğundan, serviksi temizlemek için kullanılmamalıdır.

Teknik yöntem: Taze veya dondurulmuş örnek bir kez işlendikten sonra, intrauterin inseminasyona yapılana kadar vücut sıcaklığında tutulmasına dikkat edilmelidir. Hasta muayene masasında dorsal litotomi pozisyonunda uzanmalıdır. Konsantre spermin olduğu 1 cc'lik bir enjektöre polietilen kateter takılır. İki tip IUI kateteri mevcuttur: sert tek kılıflı bükülmeyen kateterler (düz veya öncesinde eğilmiş) ve harici esnek kılıflı olan yumuşak bir iç kateteri koruyan çift kılıflı

kateterler. 2010 senesinde altı randomize çalışmanın meta-analizinde, esnek veya sert kateterle uygulamada hem klinik gebelik, hem de canlı doğum oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır [119]. Bununla birlikte IUI yapılırken diğer faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Örnek olarak IUI kateterini internal ostan geçirmede zorluk yaşıyorsa, mesane tam doluyken abdominal ultrason kullanılmalıdır [120]. Serviksi yeterli vizualize etmek için öncelikle spekulum takılır. Steril kaviteye girecek olan kateterin ucuna dokunmadan, kateter endoservikal kanaldan yavaşça ilerletilerek internal ostan 1-2 cm proksimale yerleştirilir. Uterusta spazmlara ve bazı durumlarda embriyo gelişimini olumsuz etkileyen endometrial kanamaya ve ortamın bozulmasına sebep olduğundan kateterin fundusa temas etmesine izin verilmemelidir . Tenekulum kullanımı uterusu kasılmalar ve hastada rahatsızlık hissi oluşturduğundan önerilmez. Sperm kaviteye enjekte edilir ve sonrasında kateter yavaşça geri çekilir. Fallop tüplerinde sperm uygulamadan beş dakika sonra bulunur [121]. Sperm enjeksiyonundan sonra hasta 10 dakika ayağa kalkmamalıdır. Gebelik oranlarının arttırılmasında uygulama sonrasında dinlenmenin herhangi bir faydası olup olmadığı konusunda sınırlı veri mevcuttur, buna rağmen randomize bir çalışmada, IUI yapıldıktan sonra hemen hareketli hastalarda dinlenmiş olanlara kıyaslandığında daha düşük gebelik oranları bildirilmiştir [122]. Bununla birlikte, yaklaşık 500 hastayla yapılan başka bir çalışma, IUI uygulamasını takiben 15 dakika süresince hareketsiz olan ve olmayan hastalar arasında devam eden gebelik oranlarında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir [123].

İşlem Sonrası Bakım: Hasta uygulamadan sonra günlük hayatına ve işlerine devam edebilir. Hastalar uygulama sonrası artan yumuşamış ve ıslak servikal mukusun ıslaklığa neden olabileceği ve bunun sperm numunesinin geri aktığı anlamına gelmediği, hafif kanama veya lekelenme olabileceği hakkında bilgilendirilmelidir. İşlem sonrası karında kramp tarzı ağrılar veya rahatsızlık hissi oluşabilir, gerekirse asetaminofen önerilebilir. Hastalar isterlerse IUI'dan sonra cinsel ilişkiye girebilir. Ancak öncesinde ovulasyon induksiyonundan dolayı over boyutlarında artış olduğundan pelvik rahatsızlık hissi olan hastalar ilişkiden kaçınmalıdır. IUI yapıldıktan iki hafta sonra idrar veya kanda gebelik testi bakılır. Hastaya ovulasyon tetiklenmesi için insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulanmışsa hasta idrar veya serumda gebelik testinin enjeksiyon sonrası en erken 12. günde pozitif olabileceği hakkında önceden bilgilendirilmelidir.

Ovulasyon indüksiyonu süresince ve IUI işlemini takiben luteal fazı desteklemek amacıyla vajinal progesteron kullanımına dair randomize çalışmalarının sistematik bir incelemesinde, progesteron desteği yapılanlarda daha yüksek canlı doğum oranları bulunmuştur (üç çalışma, 1196 siklus, OR 2.11 %95 CI 1.21-3.67) [124].

Komplikasyonlar: Nadir olarak genital sistem enfeksiyonu görülebilir bir komplikasyondur. Ektopik gebelik oranlarında riskin artmış olup olmadığı hakkında kanıtlar net değildir.

IUI Siklus Sayısı: Gebelik başarı oranları, üçüncü IUI siklusundan sonra ovulasyon induksiyon yönteminden bağımsız önemli ölçüde azalır ve bu aşamada genellikle daha ileri yöntemlere başvurulur [125]. Avrupa yönergeleri

(Fransa, Danimarka, Hollanda, İngiltere) infertilite nedenine bağlı olarak 3-6 siklus IUI denemesi önermektedir [126].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma ‘‘Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’’ tarafından 28.04.2023 tarihinde 369 karar numarasıyla onaylanmıştır. Etik kurul onay belgesi ekte sunulmuştur.

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı – Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi’nde Ocak 2018 – Ekim 2022 tarihleri arasında retrospektif ve tekmerkezli bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışma kliniğimize başvuran IUI yapılan infertil hastaların ayrıntılı jinekolojik muayeneleri, yaşları, boy ve kiloları, infertilite tipi ve süresi, kullanılan induksiyon protokolleri ve toplam dozları, AMH değerleri, adet 2-4. gününde yapılan transvajinal ultrasonografi ile belirlenen endometrium kalınlığı ve antral folikül sayıları, hormon değerleri, trigger günü bakılan hormon değerleri, induksiyon süreleri merkezde arşivde bulunan hastalara ait dosyaların retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Trigger günü bakılan LH pik değeri 15 mIU/mL kabul edilerek sikluslar 4 ana gruba kategorize edildi ve bu gruplar üzerinden değerlendirmeler yapıldı:

Grup 1: LH <15 mIU/mL olup hCG ile ovulasyon tetiklenmesini takiben 24 saat sonra IUI yapılan sikluslar.

Grup 2: LH <15 mIU/mL hCG ile ovulasyon tetiklenmesini takiben 36 saat sonra IUI yapılan sikluslar.

Grup 3: LH $\geq$ 15 mIU/mL olup hCG ile ovulasyon tetiklenmesini takiben 24 saat sonra IUI yapılan sikluslar.

Grup 4: LH $\geq$ 15 mIU/mL olup hCG ile ovulasyon tetiklenmesini takiben 36 saat sonra IUI yapılan sikluslar.

Son olarak hastaların gebelik sonuçları incelendi. Hastalar biyokimyasal gebelik (transfer sonrası beta hCG pozitifliğinin görülmesi), klinik gebelik (transferden yaklaşık 6 hafta sonra ultrasonografi ile fetal kalp atımının görülmesi), çoğul gebelik, abortus ve canlı doğumla sonuçlanma açısından değerlendirildi ve dört grup bu değerlendirmelerle karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. P <0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 çapraz tabloları” kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı – Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'nde Ocak 2018 – Ekim 2022 tarihleri arasında IUI yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek 1001 siklus değerlendirilmiştir. Bu siklusların yalnızca 376'sında trigger günü LH değerine bakıldığı görülmüş ve bu sikluslardan 10'unda eşzamalı IUI yapıldığından çalışmadan çıkarılmıştır. Toplam 138 siklusta hCG tetiklemesinden 24 saat sonra, 228 siklusta hCG tetiklemesinden 36 saat sonra IUI yapıldığı izlenmiştir. Bu sikluslardan 229'unda trigger günü bakılan LH değerinin <15 mIU/mL, 137'sinde trigger günü bakılan LH değerinin ≥ 15 mIU/mL olduğu görülmüştür.

Tablo 6. Trigger LH gruplarına göre IUI zamanlaması durumu açısından bazı demografik ve biyokimyasal bulguların karşılaştırılması

Trigger LH IU timing	<15 (n=229)				p*	≥15 (n=137)				p
	24saat (n=44)		36saat (n=185)			24saat (n=94)		36saat (n=43)		
Değişken	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]		$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Maternal yaş (yıl)	29,86±5,50	29,5 [8,0]	29,09±4,89	30,0 [7,0]	0,379	29,65±4,41	30,0 [6,0]	29,86±6,09	29,0 [8,0]	0,818
VKİ (kg/m ²)	27,17±4,90	26,5 [5,5]	26,24±5,53	25,3 [7,5]	0,185	25,87±4,47	25,1 [6,1]	25,55±5,25	25,0 [6,1]	0,694
AMH	4,09±2,99	3,6 [3,5]	4,41±3,92	3,0 [3,5]	0,915	5,41±3,56	4,1 [5,5]	4,34±2,34	4,1 [4,4]	0,524
Bazal FSH	7,19±1,89	7,0 [2,3]	7,23±2,11	6,9 [2,5]	0,861	7,64±2,09	7,2 [2,3]	7,39±4,13	6,7 [2,3]	0,039
Bazal LH	5,82±3,64	5,2 [4,0]	5,32±3,28	4,6 [3,1]	0,441	6,98±4,16	5,9 [3,7]	7,03±4,68	5,7 [4,8]	0,701
Bazal E2	44,92±19,86	39,3 [25,5]	40,58±17,33	36,0 [15,8]	0,119	42,84±29,39	37,0 [19,0]	40,59±13,40	37,0 [20,0]	0,612
Bazal Progesteron	0,59±0,77	0,45 [0,4]	0,51±0,62	0,4 [0,4]	0,738	0,47±0,28	0,40 [0,3]	0,49±0,29	0,40 [0,4]	0,809
Bazal AFS	14,71±8,05	12,0 [15,0]	14,43±7,71	12,0 [11,0]	0,935	15,58±6,98	15,0 [10,0]	16,00±7,09	16,0 [15,0]	0,777
Bazal Endometrial Kalınlık	4,66±1,41	4,7 [2,0]	4,41±1,53	4,0 [1,5]	0,244	4,51±1,84	4,1 [1,8]	4,07±1,17	3,9 [1,5]	0,204
Trigger E2	727,82±726,03	541,0 [642,0]	567,08±673,17	375,0 [354,0]	0,051	712,85±860,27	374,0 [472,0]	781,37±946,18	508,0 [527,0]	0,586
Trigger Progesteron	1,77±2,97	0,7 [1,2]	0,42±0,34	0,4 [0,3]	<0,001	0,95±0,83	0,7 [0,7]	0,73±0,77	0,6 [0,6]	0,027
Trigger günü dominant folikül sayısı	1,91±1,44	1,4 [1,0]	1,62±1,36	1,0 [1,0]	0,049	1,85±1,81	1,0 [1,0]	1,61±1,33	1,0 [1,0]	0,580
Trigger günü Endometrial Kalınlık	10,06±1,84	9,8 [1,8]	9,93±1,77	10,0 [2,1]	0,815	10,51±1,72	10,3 [1,5]	9,48±1,48	9,4 [1,9]	<0,001

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Trigger LH <15 mIU/mL grubundakilerin IUI zamanlaması durumuna göre maternal yaş (yıl), VKİ (kg/m^2), AMH, bazal FSH, bazal LH, bazal E2, bazal progesteron, bazal AFS, bazal endometrial kalınlık, trigger günü E2 ve trigger günü endometrial kalınlık açısından baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Trigger LH <15 mIU/mL grubundakilerin IUI zamanlaması durumuna göre trigger günü progesteron değeri ve trigger günü dominant folikül sayısı açısından baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Trigger LH <15 mIU/mL grubundakilerde tetiklemeden 24 saat sonra IUI yapılmış olanların trigger günü progesteron değeri ve trigger günü dominant folikül sayıları, 36 saat sonra IUI yapılmış olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Trigger LH ≥ 15 mIU/mL grubundakilerin IUI zamanlaması durumuna göre maternal yaş (yıl), VKİ (kg/m^2), AMH, bazal LH, bazal E2, bazal progesteron, bazal AFS, bazal endometrial kalınlık, trigger günü E2 ve trigger günü dominant folikül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Trigger LH ≥ 15 mIU/mL grubundakilerin IUI zamanlaması durumuna göre bazal FSH, trigger günü progesteron ve trigger günü endometrial kalınlık değerleri açısından baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Trigger LH ≥ 15 mIU/mL grubundakilerde tetiklemeden 24 saat sonra IUI yapılmış olanlarda bazal FSH, trigger günü progesteron ve trigger

günü endometrial kalınlık değerleri, 36 saat sonra IUI yapılmış olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



Tablo 7. Trigger LH gruplarına göre IUI zamanlaması açısından bazı tanımlayıcı nicel bulguların karşılaştırılması

Trigger: LH IUI timing	<15 (n=229)				p*	≥15 (n=137)				p
	24saat (n=44)		36saat (n=185)			24saat (n=94)		36saat (n=43)		
Değişken	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]		$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
İnfertil tanı	14	31,8	60	32,4	0,862	27	28,7	13	30,2	0,712
Açıklanamamış	17	38,6	74	40,0		34	36,2	19	44,2	
Kadın	5	11,4	26	14,1		19	20,2	6	14,0	
Erkek	8	18,2	25	13,5		14	14,9	5	11,6	
Kadın + Erkek					0,997					0,855
İnfertilite süresi	3,17±2,51	3,0 [1,9]	3,20±2,61	2,0 [2,5]		3,22±2,65	2,0 [2,5]	2,96±2,56	2,0 [2,3]	
Protokol					0,247					0,634
Natürel	-	-	2	1,1		1	1,1	2	4,7	
FSH	25	56,8	133	71,9		77	81,9	32	74,4	
FSH + HMG	2	4,5	7	3,8		1	1,1	-	-	
CC	2	4,5	12	6,5		1	1,1	-	-	
CC + HMG	-	-	-	-		-	-	1	2,3	
CC + HMG + E	12	27,4	25	13,5		9	9,5	5	11,6	
CC + FSH + E	3	6,8	4	2,2		3	3,1	2	4,7	
CC + E	-	-	1	0,5	1	1,1	-	-	0,609	
Letrozol	-	-	1	0,5	1	1,1	1	2,3		
İndüksiyon süresi	8,80±6,04	8,0 [3,0]	9,42±5,19	8,0 [5,0]	0,190	10,44±4,69	10,0 [6,0]	10,23±5,69	10,0 [6,0]	
Toplam doz	1029,26± 875,14	750,0 [887,5]	854,78± 689,09	675,0 [537,5]	0,401	850,53± 432,87	825,0 [506,3]	945,06± 690,73	800,0 [562,5]	0,568
Deneme sayısı	1,52±0,77	1,0 [1,0]	1,59±0,75	1,0 [1,0]	0,422	1,54±0,85	1,0 [1,0]	1,67±1,14	1,0 [1,0]	0,728

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Trigger LH <15 mIU/mL grubundakilerin IUI zamanlaması durumlarına göre infertilite tanıları ve infertilite süresi, kullanılan prtokoller, indüksiyon süresi, toplam dozlar ve deneme sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p >0,05).

Trigger LH $\geq$ 15 mIU/mL grubundakilerin grubundakilerin IUI zamanlaması durumlarına göre infertilite tanıları ve infertilite süresi, kullanılan prtokoller, indüksiyon süresi, toplam dozlar ve deneme sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p >0,05).

Tablo 8. Trigger LH gruplarına göre IUI zamanlaması ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiler

Trigger LH	<15 (n=229)				p*	≥15 (n=137)				p
IUI	24saat		36saat			24saat		36saat		
zamanlaması	(n=44)		(n=185)			(n=94)		(n=43)		
Değişken	n	%	n	%		n	%	n	%	
Klinik										
gebelik	40	90,9	145	78,4	0,058	76	80,9	36	83,7	0,687
Yok	4	9,1	40	21,6		18	19,1	7	16,3	
Var										
Biyokimyasal										
Yok	41	93,2	177	95,7	0,487	91	96,8	43	100,0	0,236
Var	3	6,8	8	4,3		3	3,2	-	-	
Abortus										
Yok	43	97,7	178	96,2	0,624	91	96,8	42	97,7	0,780
Var	1	2,3	7	3,8		3	3,2	1	2,3	
Ektopik										
gebelik	44	100,0	184	99,5	0,625	93	98,9	43	100,0	0,625
Yok	-	-	1	0,5		1	1,1	-	-	
Var										
Çoğul										
gebelik	44	100,0	181	97,8	0,325	92	97,9	42	97,7	0,941
Yok	-	-	4	2,2		2	2,1	1	2,3	
Var										
Canlı doğum										
Yok	37	84,1	136	73,5	0,142	72	76,6	36	83,7	0,343
Var	7	15,9	49	26,5		22	23,4	7	16,3	

*İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 çapraz tabloları” kullanılmıştır.

Trigger LH <15 mIU/mL grubundakilerin IUI zamanlaması ile klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, abortus, ektopik gebelik, çoğul gebelik ve canlı doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Trigger LH ≥ 15 mIU/mL grubundakilerin IUI zamanlaması ile klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, abortus, ektopik gebelik, çoğul gebelik ve canlı doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç olarak çalışmada incelenen 366 siklusta trigger LH <15 mIU/mL olduğunda 24. Saat ve 36. saatte yapılan gruplarda elde edilen klinik gebelik başarı oranları sırasıyla %9.1 ve %21.6, canlı doğum başarı oranları sırasıyla %15.9 ve %26.5, trigger LH ≥ 15 mIU/mL olduğunda 24. saat ve 36. saatte yapılan gruplarda elde edilen klinik gebelik başarı oranları sırasıyla %19.1 ve %16.3, canlı doğum başarı oranları %23.4 ve %16.3'dür. Dört grupta da klinik gebelik ve canlı doğum başarı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. LH <15 mIU/mL olduğunda 36. saat grubunda 24.saaate göre klinik gebelik başarı oranları marjinal olarak daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak 2 grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0.058$).

5. TARTIŞMA

IUI diğer yardımcı üreme teknikleri ile kıyaslandığında daha ucuz, uygulanması kolay ve daha az invaziv olmasından dolayı en sık başvuru alan tedavi yöntemlerinden biridir. Kadın ve erkek faktörlerine bağlı çeşitli nedenlerden kaynaklanan infertilitenin tedavisinde sıklıkla ilk basamak tedavi olarak kullanılan bir yöntemdir ve iyi bir başarı oranına sahiptir (%15-20) [127]. Ancak literatüre baktığımızda IUI'nın zamanlaması konusu hakkında net bir görüş birliği oluşmamıştır.

Bizim yaptığımız bu retrospektif tekmerkezli çalışmada, klomifen sitrat(CC), letrozol (aromataz inhibitörü) veya gonadotropinler ile yapılan ovulasyon indüksiyonunun ardından bakılan serum LH düzeyine göre yapılan ovulasyonun hCG ile tetiklemesini takiben intrauterin inseminasyonun (IUI) 24 saat sonra veya 36 saat sonra yapılmasının klinik gebelik ve canlı doğum sonuçları üzerindeki etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızın sonucunda ovulasyon induksiyonu sonrasında hCG ile ovulasyonun tetiklenmesini takiben trigger günü serum LH düzeyine göre ayarlanan inseminasyon zamanlamasının klinik gebelik ve canlı doğum başarı oranlarında fark yaratmadığı tespit edilmiştir.

IUI zamanlaması konusunda net bir konsensus bu konu hakkında literatürde fazla çalışma vardır. 2006'da Wang Y. C. ve arkadaşlarının 135 açıklanamayan infertil çifti dahil ederek yaptığı retrospektif bir çalışmada hCG ile

tetiklemenin ardından 24 saat ve 36 saat sonra yapılan IUI'larda klinik gebelik başarıları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir [128].

2010 senesinde Tonguç E. ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri yine doğru IUI zamanlamasını bulmayı amaçlayan bir çalışmada hCG uygulamasını takiben 24. saat , 36.saat ve 12. saat ve 36. saat olmak üzere çift IUI şeklinde gruplar oluşturulmuştur. Üç grupta oluşan klinik gebelik başarıları oranları sıralı şekilde %11,3 , %14 ve %17,2 olarak tespit edilmiştir. Bunlar karşılaştırıldığında aynı şekilde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir [114].

Yine IUI zamanlaması üzerine karşımıza çıkan farklı bir yaklaşımın olduğu Huang F. J. ve arkadaşlarının 2000 senesinde yapmış oldukları prospektif çalışmaya baktığımızda bu çalışmada kategorize edilen 2 gruptan birinde hCG uygulamasını takiben 26-28 saat sonra IUI yapılarak bu süreçte hastalara 12-18 saat sonra koitus önerilmiştir. Diğer grupta ise hCG uygulamasını takiben 36-38 saat sonra IUI yapılmış ve ardından 12-18 saat sonra cinsel ilişki önerilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir [129].

Robb P. A. ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı retrospektif 182 açıklanamayan infertil çiftin dahil edildiği bir çalışmada ovulasyon indüksiyonu klomifen sitrat ile yapılmış olan sikluslarda hCG uygulamasını takiben 24. saat ve 36. Saatte yapılan IUI'larda klinik gebelik başarı oranları arasında yine anlamlı bir fark bulunmamıştır [130].

Rahman ve arkadaşları tarafından oluşturulan prospektif bir randomize çalışma bize net olmayan veriler göstermiştir. Bu çalışmada kontrollü ovaryen stimulasyon sonrası gerçekleştirilen 461 IUI siklusu yapılan ve iki ana gruba

randomize edilen açıklanamayan infertilite, hafif endometriozisi ve hafif erkek faktörü olan 204 çift dahil edilmiştir. Grup I (hCG'yi takiben 36.saatte IUI yapılanlar) ve Grup II (hCG'yi takiben 24.saatte IUI yapılanlar). Sonuç, hCG uygulanmasını takiben 24 saatlik grupta daha az gebelik oranları izlenirken, 36 saat sonra IUI uygulanan hasta grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, diğer gruba göre marjinal olarak daha iyi gebelik oranlarına sahip oldukları tespit edilmiştir [8].

18 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirilerek 14'ünün dahil edildiği ve 2279 çifti kapsayan Cochrane meta-analizinde IUI zamanlamasının hCG enjeksiyonu ile tetiklemeyi takiben 24 saat, 36 saat ve 48 saat sonra yapılması kıyaslanmıştır. Kanıt değerleri düşük veya çok düşük belirlenmiş olsa bile tüm bu çalışmalarda sonuç olarak bu zamanlamalar arasında anlamlı bir fark bulunmamış ve daha fazla randomize kontrollü çalışmaya gerek duyulduğu kabul edilmiştir [131].

ASRM, 1968'den 2019'a kadar yayınlanan sistematik incelemeleri, meta-analizleri, randomize kontrollü çalışmaları ve ileriye dönük ve geriye dönük karşılaştırmalı gözlemsel çalışmaları içeren 88 ilgili çalışmayı kapsayan bir literatür araştırması yaptı ve arasında IUI zamanlamasının değerlendirildiği 7 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir derleme sonrası bazı kanıta dayalı öneriler sundu [132]. Bu çalışmada IUI'nin hCG enjeksiyonunu takiben 0 ile 36 saat arasında yapılmasının gebelik oranlarını etkilemediğine dair makul kanıtlar tespit edildi ve hCG ile tetiklemeyi takiben 0 ile 36 saat arasında tek bir IUI yapılması önerildi (Kanıt Gücü: B; Öneri Gücü: Orta).

Hollandada Odette E Rijsdijk ve arkadaşları tarafından 2019 senesinde yayınlanan hCG tetiklemesinden sonra 160 çift eşzamanlı ve 208 çift 32-36. saatte intrauterin inseminasyonun uygulandığı randomize kontrollü bir klinik çalışma yapıldı. Çalışmada maksimum dört siklustan sonra kümülatif devam eden gebelik oranları sırasıyla, hCG tetiklemesini takiben eşzamanlı IUI grubu için (43 devam eden gebelik) için %26,2 ve 32-36 saat sonra yapılan IUI grubu için (70 devam eden gebelik) için %33,7 olarak belirlenmiş ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir [133].

6. SONUÇLAR

İnfertil hastaların tedavisinde önemli bir tedavi basamağı olan IUI kadın ve erkeğe bağlı farklı faktörlerden kaynaklanan infertilitenin tedavisinde genellikle ilk tedavi basamağı olmaya devam etmektedir, çünkü alternatif tedavilere göre daha az invaziv girişim ve daha düşük maliyet gerektirir, aynı zamanda kabul görülebilir başarı oranlarına sahiptir.

IUI'nin başarı oranlarını etkileyebilecek ve optimize edebilecek birçok faktör tanımlanmıştır ve tanımlanmaya devam etmektedir. Oosit ve spermilerin fonksiyonel olma süreleri sınırlı olduğundan dolayı doğru IUI zamanlaması başarıyı etkileyen faktörlerden birisidir. Farklı infertil hastalar arasında en uygun IUI zamanlamasını belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır.

İnfertil hastalarda oosit olgunlaşmasının ardından yapılan hCG enjeksiyonundan yaygın olarak 36 saat sonra inseminasyon işlemi gerçekleştirilir. Bu süreçte hastanın söylenilen zamanda hCG enjeksiyonunu yapması gerekir ve çiftin 36 saat sonra hastaneye gelip inseminasyon işleminin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bazen bu zamanlama hafta içine denk gelmemekte ve hastayla iletişime geçmek hem hekim hem de hasta için zor durumlara ve ek maliyete neden olmaktadır. Çalışmada gösterdiğimiz üzere serum LH düzeyinden bağımsız olarak hCG enjeksiyonunu takiben 24. saat veya 36. saatte intrauterin inseminasyon uygulanmasının başarı oranlarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığından hem hasta hem de hekim için bu işlem daha basit, pratik ve düşük maliyetli bir hal almaktadır.

Bizim yaptığımız bu retrospektif tekmerkezli çalışmada klomifen sitrat (cc), aromataz inhibitörleri veya gonadotropinler ile yapılan ovulasyon indüksiyonunu takiben uygulanan hCG enjeksiyonu ile tetikleme sonrası intrauterin inseminasyonun LH değerlerine göre 24 saat sonra veya 36 saat sonra yapılmasının klinik gebelik ve canlı doğum sonuçları üzerinde herhangi bir fark oluşturmadığını gözlemledik. IUI planlanan hastalarda inseminasyon zamanlamasında esnek davranılması işlemin başarı oranlarını olumsuz yönde etkilememektedir ve böylelikle hasta ve hekim rahatlığını arttırabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak olan çalışmalara hala gerek duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Carson, S.A. and A.N. Kallen, *Diagnosis and Management of Infertility: A Review*. Jama, 2021. **326**(1): p. 65-76.
2. Walker, M.H. and K.J. Tobler, *Female Infertility*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
3. Miller, J.H., et al., *The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(4): p. 952-7.
4. Goverde, A.J., et al., *Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis*. Lancet, 2000. **355**(9197): p. 13-8.
5. Fujimoto, V.Y., et al., *Proceedings from the conference on Reproductive Problems in Women of Color*. Fertil Steril, 2010. **94**(1): p. 7-10.
6. Gezginç, K., et al., *Comparison of single versus double intrauterine insemination*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2008. **47**(1): p. 57-61.
7. Arab-Zozani, M. and C.O. Nastri, *Single versus double intrauterine insemination (IUI) for pregnancy: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **215**: p. 75-84.
8. Rahman, S.M., et al., *Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma*. Arch Gynecol Obstet, 2011. **284**(4): p. 1023-7.
9. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertil Steril, 2013. **99**(1): p. 63.
10. Ghaffari, F. and A. Arabipoor, *The role of conception type in the definition of primary and secondary infertility*. Int J Reprod Biomed, 2018. **16**(5): p. 355-356.
11. American College of, O., P. Gynecologists Committee on Gynecologic, and C. Practice, *Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589*. Fertil Steril, 2014. **101**(3): p. 633-4.
12. Topçu, H.O., Ö. Evliyaoğlu, and Y. Şahin, *Temel infertilite araştırmaları nasıl olmalıdır*. Derleme. TJRMS, 2017. **1**: p. 104-11.
13. *Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion*. Fertil Steril, 2012. **98**(2): p. 302-7.

14. *Obesity and reproduction: a committee opinion.* Fertil Steril, 2021. **116**(5): p. 1266-1285.
15. Kaneda, C., et al., *Physical Activity and Body Mass Index in Relation to Infertility in Women.* Rev Recent Clin Trials, 2020. **15**(3): p. 199-204.
16. Gravholt, C.H., et al., *Turner syndrome: mechanisms and management.* Nat Rev Endocrinol, 2019. **15**(10): p. 601-614.
17. Poppe, K., *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Thyroid and female infertility: more questions than answers?!* Eur J Endocrinol, 2021. **184**(4): p. R123-r135.
18. Shibli-Rahhal, A. and J. Schlechte, *Hyperprolactinemia and infertility.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2011. **40**(4): p. 837-46.
19. Tanbo, T. and P. Fedorcsak, *Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2017. **96**(6): p. 659-667.
20. Jennings, L.K. and D.M. Krywko, *Pelvic Inflammatory Disease*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

21. Sugj, M.D., et al., *Müllerian Duct Anomalies: Role in Fertility and Pregnancy.* Radiographics, 2021. **41**(6): p. 1857-1875.
22. Abrao, M.S., L. Muzii, and R. Marana, *Anatomical causes of female infertility and their management.* Int J Gynaecol Obstet, 2013. **123** Suppl 2: p. S18-24.
23. Baskaran, S., et al., *Diagnostic value of routine semen analysis in clinical andrology.* Andrologia, 2021. **53**(2): p. e13614.
24. Boitrelle, F., et al., *The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis.* Life (Basel), 2021. **11**(12).
25. Daneshmandpour, Y., et al., *MicroRNAs association with azoospermia, oligospermia, asthenozoospermia, and teratozoospermia: a systematic review.* J Assist Reprod Genet, 2020. **37**(4): p. 763-775.
26. Wathen, N.C., et al., *Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range.* Br Med J (Clin Res Ed), 1984. **288**(6410): p. 7-9.
27. Ecochard, R., et al., *Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation.* Bjog, 2001. **108**(8): p. 822-9.

28. Nielsen, M.S., et al., *Comparison of several one-step home urinary luteinizing hormone detection test kits to Ovunque*. Fertil Steril, 2001. **76**(2): p. 384-7.
29. Kambic, R. and R.H. Gray, *Interobserver variation in estimation of day of conception intercourse using selected natural family planning charts*. Fertil Steril, 1989. **51**(3): p. 430-4.
30. Coutifaris, C., et al., *Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status*. Fertil Steril, 2004. **82**(5): p. 1264-72.
31. *Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion*. Fertil Steril, 2015. **103**(3): p. e9-e17.
32. Tal, R. and D.B. Seifer, *Ovarian reserve testing: a user's guide*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **217**(2): p. 129-140.
33. Abdalla, H. and M.Y. Thum, *An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve*. Hum Reprod, 2004. **19**(4): p. 893-8.
34. Smotrich, D.B., et al., *Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome*. Fertil Steril, 1995. **64**(6): p. 1136-40.
35. Wen, J., et al., *Can Inhibin B Reflect Ovarian Reserve of Healthy Reproductive Age Women Effectively?* Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 626534.
36. Dewailly, D., et al., *The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(3): p. 370-85.
37. de Vet, A., et al., *Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging*. Fertil Steril, 2002. **77**(2): p. 357-62.
38. Nardo, L.G., et al., *Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2009. **92**(5): p. 1586-93.
39. Lutchman Singh, K., et al., *Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer*. Br J Cancer, 2007. **96**(12): p. 1808-16.
40. *ACOG Committee Opinion No. 773: The Use of Antimüllerian Hormone in Women Not Seeking Fertility Care*. Obstet Gynecol, 2019. **133**(4): p. e274-e278.
41. Gnoth, C., et al., *Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program*. Hum Reprod, 2008. **23**(6): p. 1359-65.
42. Iliodromiti, S., et al., *The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(4): p. 560-70.

43. Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(6): p. 685-718.
44. Toner, J.P. and D.B. Seifer, *Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone*. Fertil Steril, 2013. **99**(7): p. 1825-30.
45. Fleming, R., et al., *Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone*. Reprod Biomed Online, 2015. **31**(4): p. 486-96.
46. Papaioannou, S., et al., *Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2004. **111**(12): p. 1313-1321.
47. Luttjeboer, F., et al., *Tubal flushing for subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD003718.
48. Foroozanfard, F. and Z. Sadat, *Diagnostic value of hysterosalpingography and laparoscopy for tubal patency in infertile women*. Nurs Midwifery Stud, 2013. **2**(2): p. 188-92.
49. Smith, S., S.M. Pfeifer, and J.A. Collins, *Diagnosis and management of female infertility*. Jama, 2003. **290**(13): p. 1767-70.
50. Swart, P., et al., *The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis*. Fertil Steril, 1995. **64**(3): p. 486-91.
51. Soares, S.R., M.M. Barbosa dos Reis, and A.F. Camargos, *Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases*. Fertil Steril, 2000. **73**(2): p. 406-11.
52. Seshadri, S., et al., *Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses*. Hum Reprod Update, 2015. **21**(2): p. 262-74.
53. Parry, J.P. and K.B. Isaacson, *Hysteroscopy and why macroscopic uterine factors matter for fertility*. Fertil Steril, 2019. **112**(2): p. 203-210.
54. Hull, M.G., et al., *Population study of causes, treatment, and outcome of infertility*. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **291**(6510): p. 1693-7.
55. *Optimal evaluation of the infertile female*. Fertil Steril, 2006. **86**(5 Suppl 1): p. S264-7.
56. Unuane, D., et al., *Endocrine disorders & female infertility*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011. **25**(6): p. 861-73.
57. Hart, R., *PCOS and infertility*. Panminerva Med, 2008. **50**(4): p. 305-14.

58. Young, J., et al., *Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism*. Endocr Rev, 2019. **40**(2): p. 669-710.
59. Sharma, M. and P. Balasundaram, *Ovulation Induction Techniques*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
60. Gradison, M., *Pelvic inflammatory disease*. Am Fam Physician, 2012. **85**(8): p. 791-6.
61. Paavonen, J. and W. Eggert-Kruse, *Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction*. Hum Reprod Update, 1999. **5**(5): p. 433-47.
62. Das, S., L.G. Nardo, and M.W. Seif, *Proximal tubal disease: the place for tubal cannulation*. Reprod Biomed Online, 2007. **15**(4): p. 383-8.
63. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., *Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion*. Fertil Steril, 2012. **98**(2): p. 302-7.
64. Roma Dalfó, A., et al., *Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(5): p. 1405-9.
65. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, A.a.o. and M. Practice Committee of the American Society for Reproductive, *Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline*. Fertil Steril, 2017. **108**(3): p. 416-425.
66. Metwally, M., et al., *Surgical treatment of fibroids for subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **1**(1): p. CD003857.
67. Homer, H.A., T.C. Li, and I.D. Cooke, *The septate uterus: a review of management and reproductive outcome*. Fertil Steril, 2000. **73**(1): p. 1-14.
68. Deans, R. and J. Abbott, *Review of intrauterine adhesions*. J Minim Invasive Gynecol, 2010. **17**(5): p. 555-69.
69. Yu, D., et al., *Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome*. Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 715-22.
70. Lieng, M., O. Istre, and E. Qvigstad, *Treatment of endometrial polyps: a systematic review*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010. **89**(8): p. 992-1002.
71. Giudice, L.C., *Clinical practice. Endometriosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(25): p. 2389-98.
72. Bulletti, C., et al., *Endometriosis and infertility*. J Assist Reprod Genet, 2010. **27**(8): p. 441-7.

73. Gupta, S., et al., *Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility*. Fertil Steril, 2008. **90**(2): p. 247-57.
74. Holoch, K.J. and B.A. Lessey, *Endometriosis and infertility*. Clin Obstet Gynecol, 2010. **53**(2): p. 429-38.
75. Jones, H.W., Jr., *Luteal-phase defect: the role of Georgeanna Seegar Jones*. Fertil Steril, 2008. **90**(5): p. e5-7.
76. Bukulmez, O. and A. Arici, *Luteal phase defect: myth or reality*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2004. **31**(4): p. 727-44, ix.
77. Winters, B.R. and T.J. Walsh, *The epidemiology of male infertility*. Urologic Clinics, 2014. **41**(1): p. 195-204.
78. Swan, S.H., *Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure*. Int J Androl, 2006. **29**(1): p. 62-8; discussion 105-8.
79. Slama, R., et al., *How would a decline in sperm concentration over time influence the probability of pregnancy?* Epidemiology, 2004. **15**(4): p. 458-65.
80. Jungwirth, A., et al., *European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update*. Eur Urol, 2012. **62**(2): p. 324-32.
81. Gelbaya, T.A., et al., *Definition and epidemiology of unexplained infertility*. Obstet Gynecol Surv, 2014. **69**(2): p. 109-15.
82. Gunn, D.D. and G.W. Bates, *Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review*. Fertil Steril, 2016. **105**(6): p. 1566-1574 e1.
83. Leach, R.E., et al., *Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve*. Fertil Steril, 1997. **68**(3): p. 413-20.
84. Blacker, C.M., et al., *Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan*. Fertil Steril, 1997. **67**(3): p. 437-42.
85. Eijkemans, M.J., et al., *High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2)*. Hum Reprod, 2003. **18**(11): p. 2357-62.
86. Kistner, R.W. and O.W. Smith, *Observations on the use of a non-steroidal estrogen antagonist: MER-25*. Surg Forum, 1960. **10**: p. 725-9.
87. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion*. Fertil Steril, 2013. **100**(2): p. 341-8.

88. Hillier, S.G., *The Parkes lecture: controlled ovarian stimulation in women*. J Reprod Fertil, 2000. **120**(2): p. 201-10.
89. Seçkin, B., et al., *Effect of Initiation Day of Clomiphene Citrate Treatment on Endometrium and Cervical Mucus*. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016(1): p. 38-43.
90. Lunenfeld, B., *Historical perspectives in gonadotrophin therapy*. Hum Reprod Update, 2004. **10**(6): p. 453-67.
91. Practice Committees of the American Society for Reproductive, M., E. Society for Reproductive, and a.a.o. Infertility. Electronic address, *Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion*. Fertil Steril, 2020. **113**(1): p. 66-70.
92. Fauser, B.C. and A.M. Van Heusden, *Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences*. Endocr Rev, 1997. **18**(1): p. 71-106.
93. White, D.M., et al., *Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(11): p. 3821-4.
94. Mitwally, M.F. and R.F. Casper, *Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate*. Fertil Steril, 2001. **75**(2): p. 305-9.
95. ACOG Committee Opinion No. 738: *Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice*. Obstet Gynecol, 2018. **131**(6): p. 1.
96. Legro, R.S., et al., *Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med, 2014. **371**(2): p. 119-29.
97. Wang, R., et al., *First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2019. **25**(6): p. 717-732.
98. Imani, B., et al., *A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility*. Fertil Steril, 2002. **77**(1): p. 91-7.
99. Tiboni, G.M., *Aromatase inhibitors and teratogenesis*. Fertil Steril, 2004. **81**(4): p. 1158-9; author reply 1159.
100. Macklon, N.S. and B.C. Fauser, *Gonadotrophins in ovulation induction*. Reprod Biomed Online, 2005. **10 Suppl 3**: p. 25-31.
101. Ludwig, M., K.J. Doody, and K.M. Doody, *Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction*. Fertil Steril, 2003. **79**(5): p. 1051-9.

102. Ghosh, C., et al., *Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination*. Fertility and sterility, 2003. **80**(2): p. 328-335.
103. Jurema, M.W., et al., *Effect of ejaculatory abstinence period on the pregnancy rate after intrauterine insemination*. Fertil Steril, 2005. **84**(3): p. 678-81.
104. Marshburn, P.B., et al., *A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates*. Fertil Steril, 2010. **93**(1): p. 286-8.
105. Agarwal, A., et al., *Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study*. Fertil Steril, 2008. **89**(2): p. 375-9.
106. Anderson, L., S.E. Lewis, and N. McClure, *The effects of coital lubricants on sperm motility in vitro*. Hum Reprod, 1998. **13**(12): p. 3351-6.
107. Boomsma, C.M., et al., *Semen preparation techniques for intrauterine insemination*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. Cd004507.
108. Morshedi, M., et al., *Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study*. Fertil Steril, 2003. **79 Suppl 3**: p. 1625-32.
109. Pasqualotto, E.B., et al., *Relationship of total motile sperm count and percentage motile sperm to successful pregnancy rates following intrauterine insemination*. J Assist Reprod Genet, 1999. **16**(9): p. 476-82.
110. van Weert, J.M., et al., *Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis*. Fertil Steril, 2004. **82**(3): p. 612-20.
111. Van Voorhis, B.J., et al., *Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2001. **75**(4): p. 661-8.
112. Wainer, R., et al., *Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination*. Hum Reprod, 2004. **19**(9): p. 2060-5.
113. Cantineau, A.E., M.J. Janssen, and B.J. Cohlen, *Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(4): p. Cd006942.
114. Tonguc, E., et al., *Comparison of the effectiveness of single versus double intrauterine insemination with three different timing regimens*. Fertil Steril, 2010. **94**(4): p. 1267-1270.

115. Dankert, T., et al., *A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility*. Hum Reprod, 2007. **22**(3): p. 792-7.
116. Diamond, M.P., et al., *Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility*. N Engl J Med, 2015. **373**(13): p. 1230-40.
117. Huang, S., et al., *Ovarian stimulation in infertile women treated with the use of intrauterine insemination: a cohort study from China*. Fertil Steril, 2018. **109**(5): p. 872-878.
118. Badawy, A., A. Elnashar, and M. Totongy, *RETRACTED: Clomiphene citrate or aromatase inhibitors for superovulation in women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a prospective randomized trial*. Fertil Steril, 2020. **114**(3): p. 670.
119. van der Poel, N., et al., *Soft versus firm catheters for intrauterine insemination*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(11): p. Cd006225.
120. Lavie, O., et al., *Ultrasonographic endometrial changes after intrauterine insemination: a comparison of two catheters*. Fertil Steril, 1997. **68**(4): p. 731-4.
121. Settlage, D.S., M. Motoshima, and D.R. Tredway, *Sperm transport from the external cervical os to the fallopian tubes in women: a time and quantitation study*. Fertil Steril, 1973. **24**(9): p. 655-61.
122. Saleh, A., et al., *A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination*. Fertil Steril, 2000. **74**(3): p. 509-11.
123. van Rijswijk, J., et al., *Immobilization or mobilization after IUI: an RCT*. Hum Reprod, 2017. **32**(11): p. 2218-2224.
124. Hill, M.J., et al., *Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2013. **100**(5): p. 1373-80.
125. Smith, J.F., et al., *Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: data from a prospective fertility cohort in the United States*. Fertil Steril, 2011. **95**(1): p. 79-84.
126. Haagen, E.C., et al., *Subfertility guidelines in Europe: the quantity and quality of intrauterine insemination guidelines*. Hum Reprod, 2006. **21**(8): p. 2103-9.
127. Schorsch, M., et al., *Success Rate of Inseminations Dependent on Maternal Age? An Analysis of 4246 Insemination Cycles*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2013. **73**(8): p. 808-811.
128. Wang, Y.C., et al., *Comparison of timing of IUI in ovarian stimulated cycles*. Arch Androl, 2006. **52**(5): p. 371-4.

129. Huang, F.J., et al., *Two different timings of intrauterine insemination for non-male infertility*. J Assist Reprod Genet, 2000. **17**(4): p. 213-7.
130. Robb, P.A., J.C. Robins, and M.A. Thomas, *Timing of hCG administration does not affect pregnancy rates in couples undergoing intrauterine insemination using clomiphene citrate*. J Natl Med Assoc, 2004. **96**(11): p. 1431-3.
131. Cantineau, A.E., et al., *Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(12): p. Cd006942.
132. *Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline*. Fertil Steril, 2020. **113**(2): p. 305-322.
133. Rijdsdijk, O.E., et al., *Intrauterine insemination: simultaneous with or 36 h after HCG? A randomized clinical trial*. Reprod Biomed Online, 2019. **39**(2): p. 262-268.

8. ÖZET

Ovaryen stimulasyon ile intrauterin inseminasyon (IUI) infertil hastaların tedavisinde pratik ve ucuz önemli bir tedavi basamağıdır. IUI'da gebelik başarı oranları siklus başına %10-20 olup yaş, VKİ, OS protokolleri ve IUI zamanlaması gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Fakat en çok tartışılan hCG enjeksiyonu sonrası IUI'nın zamanlaması konusunda klinik kanıt azdır ve net bir fikir birliği oluşmamıştır. Bu çalışmada ovulasyon indüksiyonunu takiben hCG (human chorionic gonadotropin) ile ovulasyon tetikleme günü serum LH düzeyine göre ayarlanan IUI işleminin 24 saat veya 36 saat sonra yapılmasının klinik gebelik ve canlı doğum başarı oranları üzerindeki etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Bu retrospektif tekmerkezli çalışma Ocak 2018 - Ekim 2022 tarihleri arasında infertilite polikliniğimize gebelik istemiyle müracaat eden ve intrauterin inseminasyon yapılan hastaların dosyaları incelenerek ve 1001 siklus değerlendirilerek yapıldı. 625 siklusta hastaların trigger günü LH değeri bulunmadığından ve 10 siklusta hCG tetiklemesiyle eşzamanlı IUI yapıldığından toplamda 366 siklus değerlendirildi. Sikluslar 4 gruba kategorize edildi. Grup 1: LH <15 mIU/mL olup hCG ile ovulasyon tetiklenmesini takiben 24 saat sonra IUI yapılanlar, Grup 2: LH <15 mIU/mL hCG ile ovulasyon tetiklenmesini takiben 36 saat sonra IUI yapılanlar, Grup 3: LH ≥15 mIU/mL olup hCG ile ovulasyon tetiklenmesini takiben 24 saat sonra IUI yapılanlar, Grup 4: LH ≥15 mIU/mL olup hCG ile ovulasyon tetiklenmesini takiben 36 saat sonra IUI yapılanlar.

LH <15 mIU/mL olduğunda 44 siklusta 24. Saatte ve 185 siklusta 36. saatte IUI yapıldığı, LH >15 mIU/mL olduğunda 94 siklusta 24. saatte ve 43

siklusta 36. saatde IUI yapıldığı tespit edilmiştir. 366 siklusta 69 (%18) klinik gebelik ve 50 (%13) canlı doğum elde edildiği görülmüştür. Trigger günü bakılan serum LH değerine ve IUI zamanlamasına göre oluşturulan gruplarda 1. Gruptaki 44 siklusta 4 (%9.1) klinik gebelik ve 7 (%15.9) canlı doğum, 2. Gruptaki 185 siklusta 40 (%21.6) klinik gebelik ve 49 (%26.4) canlı doğum, 3. Gruptaki 94 siklusta 18 (%19.1) klinik gebelik ve 22 (%23.4) canlı doğum, 4. Gruptaki 43 siklusta 7 (%16.2) klinik gebelik ve 7 (%16.2) canlı doğum elde edilmiştir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında IUI zamanlamasının klinik gebelik ve canlı doğum başarı oranlarına etki etmediği görülmüştür.

Sonuç olarak intrauterin inseminasyonun, trigger günü bakılan serum LH düzeylerine göre hCG ile tetikleme sonrası 24 saat veya 36 saat sonra yapılmasının klinik gebelik ve canlı doğum sonuçları üzerinde herhangi bir istatistiksel anlamlı fark oluşturmadığını gözlemledik. IUI planlanan hastalarda zamanlamada esnek yaklaşım yapılması işlemin başarısını olumsuz yönde etkilememektedir.

Anahtar kelimeler: İntrauterin inseminasyon, İnfertilite, Ovulasyon indüksiyonu

9. SUMMARY

Ovarian stimulation with intrauterine insemination (IUI) is a practical and cost-effective treatment step in the management of infertile patients. The success rates of IUI in achieving pregnancy range from 10% to 20% per cycle and depend on various factors such as age, BMI, ovarian stimulation protocols, and timing of IUI. However, there is limited clinical evidence and consensus regarding the timing of IUI after hCG injection, which remains a subject of debate. In this study, we aimed to compare the effects of performing IUI 24 hours or 36 hours after triggering ovulation with hCG (human chorionic gonadotropin) based on serum LH levels on the clinical outcomes of pregnancy and live birth.

This retrospective single-center study was conducted by reviewing the medical records of patients who presented to our infertility clinic with a desire for pregnancy and underwent intrauterine insemination between January 2018 and October 2022. A total of 1,001 cycles were evaluated, and after excluding cycles with no LH value on the trigger day (625 cycles) and cycles with simultaneous hCG triggering and IUI (10 cycles), a total of 366 cycles were included in the analysis. The cycles were categorized into four groups as follows: Group 1: LH <15 mIU/mL with IUI performed 24 hours after hCG-triggered ovulation, Group 2: LH <15 mIU/mL with IUI performed 36 hours after hCG-triggered ovulation, Group 3: LH $\geq$ 15 mIU/mL with IUI performed 24 hours after hCG-triggered ovulation, Group 4: LH $\geq$ 15 mIU/mL with IUI performed 36 hours after hCG-triggered ovulation.

Among the cycles with LH <15 mIU/mL, IUI was performed 24 hours after hCG-triggered ovulation in 44 cycles and 36 hours after in 185 cycles. Among the cycles with LH $\geq$ 15 mIU/mL, IUI was performed 24 hours after hCG-triggered ovulation in 94 cycles and 36 hours after in 43 cycles. Out of the 366 cycles, 69 (18%) clinical pregnancies and 50 (13%) live births were achieved. When comparing the groups created based on the serum LH value on the trigger day and the timing of IUI, Group 1 (44 cycles) had 4 (9.1%) clinical pregnancies and 7 (15.9%) live births, Group 2 (185 cycles) had 40 (21.6%) clinical pregnancies and 49 (26.4%) live births, Group 3 (94 cycles) had 18 (19.1%) clinical pregnancies and 22 (23.4%) live births, and Group 4 (43 cycles) had 7 (16.2%) clinical pregnancies and 7 (16.2%) live births. Overall, no significant differences were observed in the clinical pregnancy and live birth rates among the groups when comparing the timing of IUI.

In conclusion, we observed that the timing of IUI, either 24 hours or 36 hours after hCG-triggered ovulation based on serum LH levels, did not have a significant impact on the clinical outcomes of pregnancy and live birth. The flexibility in the timing the IUI procedure does not adversely affect its success.

Keywords: Intrauterine insemination, Infertility, Ovulation induction

10. ETİK KURUL ONAYI

9

Sayı 014

Tarih: 28.04.2023

Konu: Toplantı Kararları

Sayın Dr. Öğr. Üyesi N. Funda CENHER AKDUWM
Proje Yürütücüsü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.04.2023 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
ETİK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Bina Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

TIRMANIN AÇIK ADI	IUI sikluslarında ovulasyon tetikleme günü serum LH düzeyi ayarlanan inseminasyon zamanlamasının gebelik sonuçlarına etkisi
DİNATÖR/SORUMLU TIRMACI	Dr.Öğr.Üyesi M.Funda CEVHER AKDULUM
NI/ADI/SOYADI	
DİNATÖR/SORUMLU TIRMACI/UZMANLIK ALANI/BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / GÜTF
EKLEYİCİ (Varsa)	
TIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmada taramaları –Uzmanlık tezi
TIRMAYA KATILAN ÜZLEMLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	12.04.2023	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Belge Adı			Açıklama
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☐	
BİYOLOJİK MATERİYAL TRANSFER FORMU		☐	
DİĞER		☐	

Karar No: 369 Toplantı tarihi: 24

IUI sikluslarında ovulasyon tetikleme günü serum LH düzeyine göre ayarlanan inseminasyon zamanlamasının gebelik sonuçlarına etkisi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgele gerekecek amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
I / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN						
Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		Katılım	
N	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
n ÖZTÜRK FİNCAN RD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İ DİNÇEL	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
SORUMLU ÜYE								
İANOĞLU	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

ERGÜN	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
VENTOĞLU	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ER	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
AMAN HATİPOĞLU	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ.Bil.Üni v.Ankara Eğt Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
OĞDU	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜK	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ŞENDUR	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İKÇİ ERTEK	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÖZBAŞ	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birli. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

11. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Günel Sadıkhova

Doğum tarihi ve yeri:

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İletişim bilgileri

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite / fakülteyi / Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz:

Azerbaycan Tıp Üniversitesi Tıp Fakültesi / 2016

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mayıs 2019

D.KONGRE POSTER VE SÖZLÜ SUNUMLAR

19. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi sözlü sunum: Uterin Septumu Olan Hastalarda Septum Rezeksiyonunun Üremeye Yardımcı Tedavi Sonuçlarına Etkisinin Değerlendirilmesi