



# IUI'da Başarıyı Etkileyen Faktörler

Ayşin Akdoğan

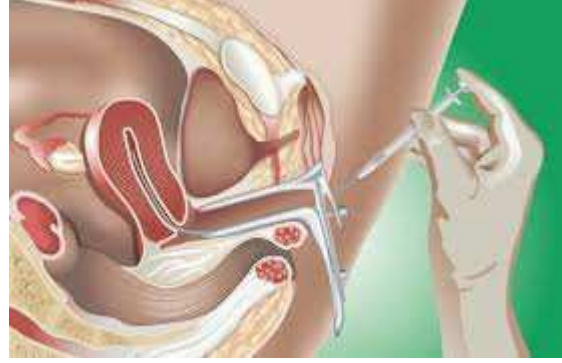
Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve Kısırlık Araştırma ve Uygulama Merkezi  
İZMİR

- Dünyada %13-15 çift infertilite sorunu yaşıyor
- Prevalansı gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek
- İnfertil çiftler için problem-depresyon, suçluluk, utanç, keder, sosyal izolasyon
- Günümüzde pek çok hasta uygun tıbbi yaklaşımı almıyor
- Hergün literatüre yüzlerce tıbbi bilgi ekleniyor, kanıta dayalı tıbbi bulgularla guideline'lar günümüze uyarlanıyor
- Uygun tıbbi yaklaşım için; etkinlik, uygulanım kolaylığı, maliyet ve yan etkileri gözetmemiz gerek



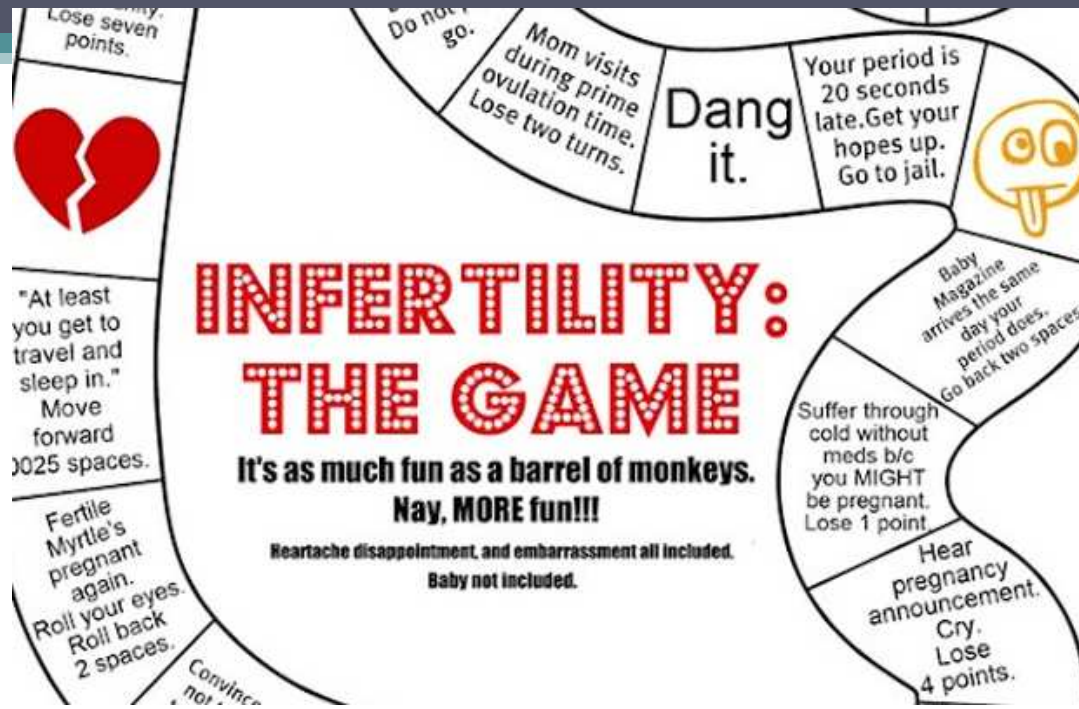
# Artifisiyal İnseminasyon(AI) Teknikleri

- İntra-vaginal inseminasyon
- İntra-servikal inseminasyon
- **İntra-uterin inseminasyon**
- İntra-fallopian sperm inseminasyonu (SIFI)
- Direkt intra-peritoneal inseminasyon (DIPI)
- İntra-foliküler inseminasyon(IFI)



IUI bugün inseminasyon teknikleri içinde en yaygın kullanılanıdır.

Minör uterin kramplar dışında, IUI riskleri yeterince taranmamış sperm örnekleri ile bulaşıcı hastalıkların geçişi, ovaryan hiperstimülasyon ve çoğul gebeliktir.

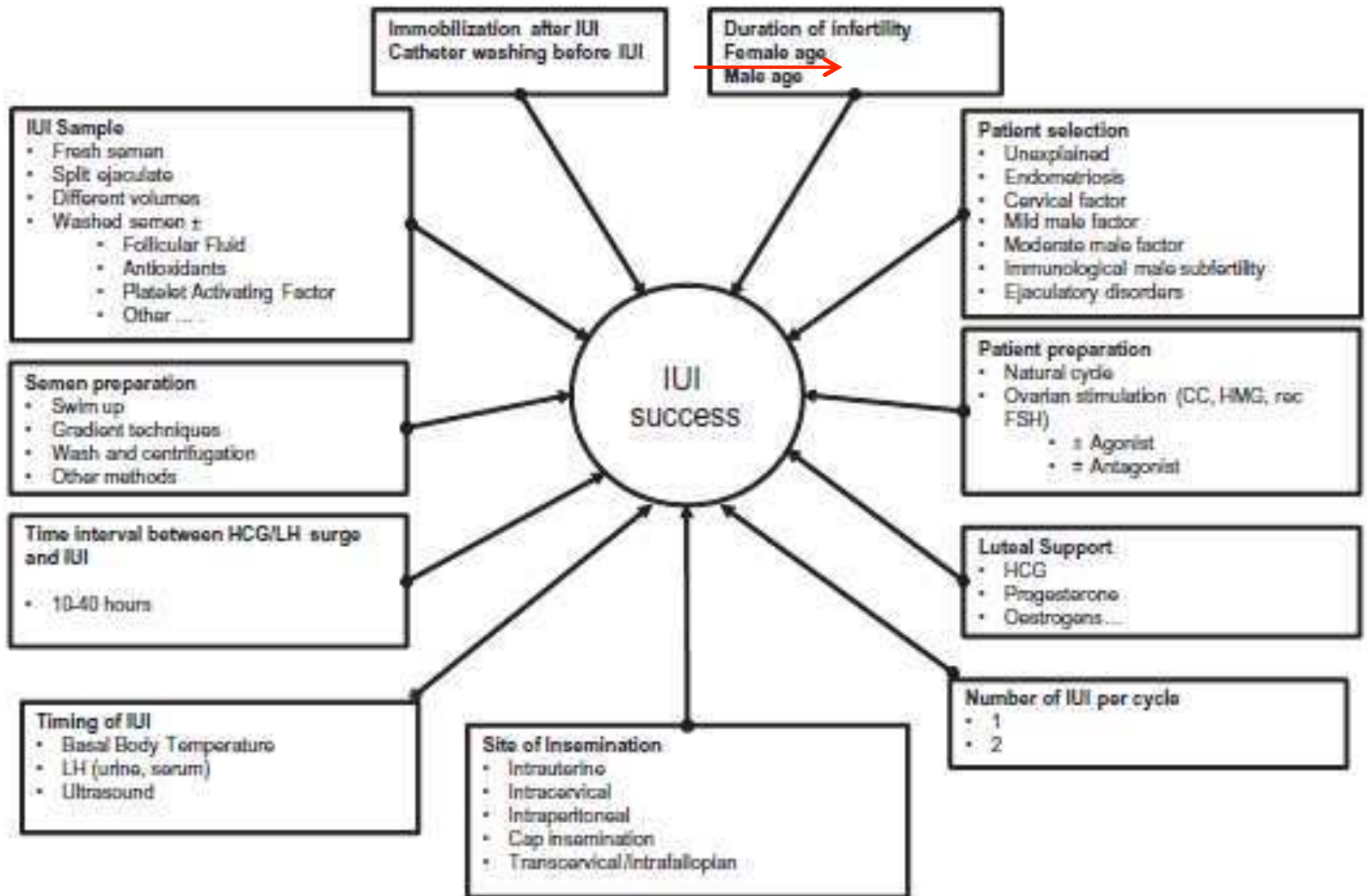


IUI işleminde ilk adım kadının üreme siklusunu takip etmek ve ovulasyon zamanını belirlemektir. Aynı zamanda ve çoğunlukla fertilité ilaçları ile multipl ovulasyonun oluşması sağlanmaktadır.

2-5 günlük abstinens periodundan sonra ovulasyon günü semen örneği mastürbasyon ile alınır ve laboratuvar prosedüründen geçirilerek sperm hücreleri ile semendeki diğer materyal ayrıştırılarak daha konsantre ve efektif sperm örneği hazırlanmış olur.

# IUI öncesi öneriler

- Temel infertilite araştırmaları tamamlanmalı (Anamnez, sistemik ve jinekolojik muayene, bazal usg, spm, smear, D3HP, HSG/ L/S, STD taraması)
- Gereğinde ileri biyokimyasal ve endokrinolojik testler
- Her iki partner için sigara, alkol, aşırı kafein kullanımının fertilite potansiyelini düşürdüğü hatırlatılmalı
- Her iki partner için BMI'nın uygun sınırlara getirilmesi önerilmeli (Obesite düşük fertilite, yüksek maliyet ve yüksek komplikasyonla ilişkili)



# IUI endikasyonları



- Servikal infertilite
- Erkek faktör infertilite
- Anovulasyon
- Sağlıklı tüp ile beraber endometriozis
- Açıklanamayan infertilite

# IUI kontrendikasyonları

- Servikal atrezi
- Servisit
- Endometritis
- Bilateral tubal oklüzyon
- Ağır sperm sorunları



# IUI'da bilinmeyenler

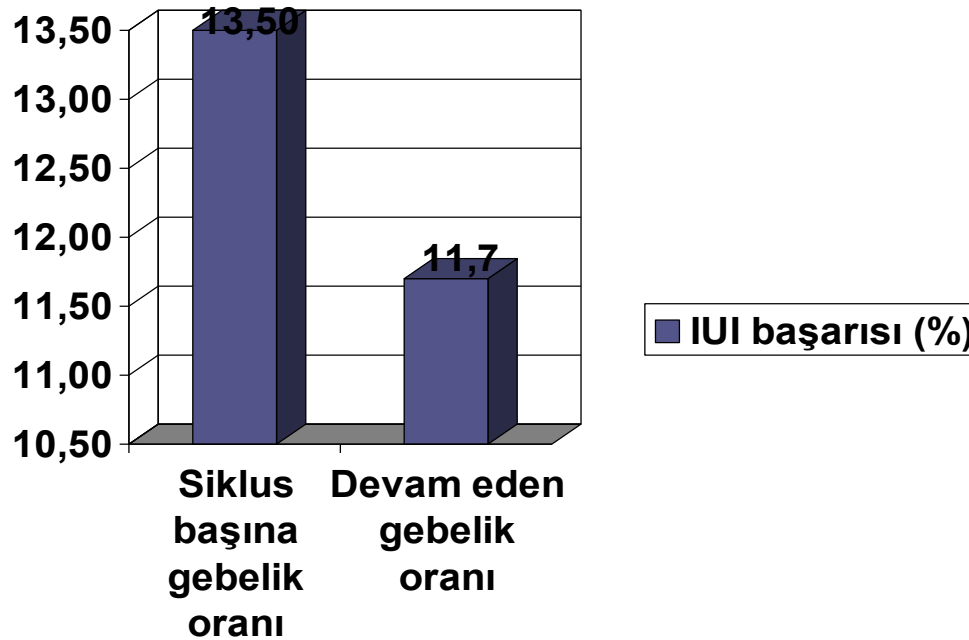
- Oosit kalitesi
  - Kromozomal sorunları
- Fertilizasyon defektleri
- Uterin reseptivite
  - İmplantasyon sorunları
  - ...



# IUI başarısı

- European IVF monitoring programme 2004: 98388 IUI siklusu: 12081(%12,3) doğum

Andersen .HumReprod, 2008.

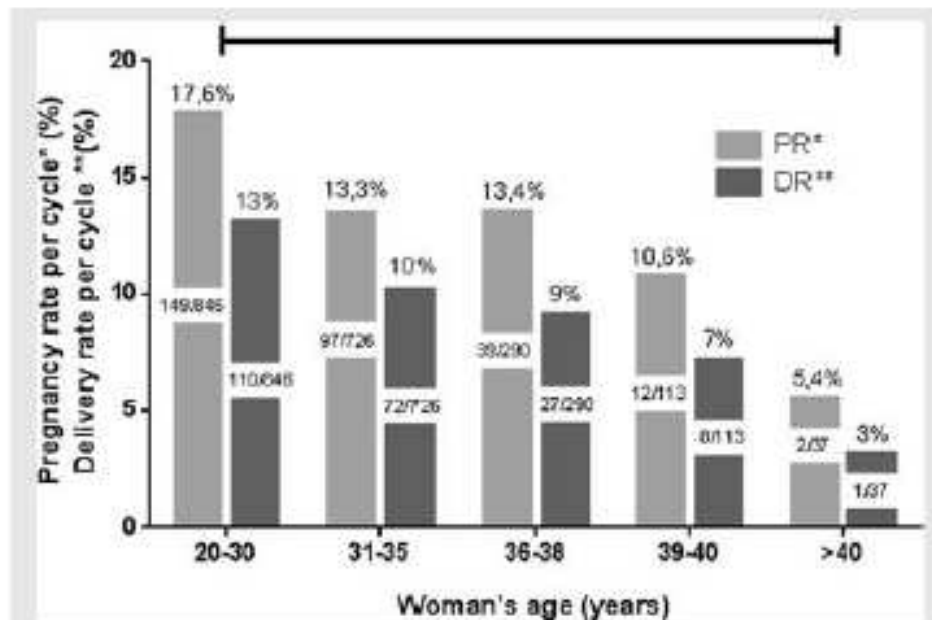


Merviel. Fertil Steril 2008.

# Yaş

- En önemli prognostik faktör

**FIGURE 1**



Pregnancy rate (PR) and delivery rate (DR) per cycle according to woman's age. Chi-square test for trend,  $P < .05$  was statistically significant. \* $P = .02$ , \*\* $P = .009$ .

Dinelli. IUH and prognosis factors. Fertil Steril 2014.

# Yaş

**TABLE 2**

Clinical and ongoing pregnancy rates per couple and the frequency of twin pregnancies for woman in different age groups.

Age	No. of couples (%)	Clinical pregnancy/couple % (n)	Ongoing pregnancy/couple % (n)	Twin pregnancy/clinical pregnancy % (n)
≤30	135 (38.2)	44.4 (60)	38.5 (59)	20 (12) <sup>a</sup>
31–35	145 (41.2)	40 (58)	31.7 (46)	10.3 (6) <sup>b</sup>
36–40	57 (16.1)	33.3 (19)	26.3 (15) <sup>a</sup>	5.2 (1)
>40	16 (4.5)	25 (4)	12.5 (2) <sup>b</sup>	0
Total	353	39.9 (141)	34.5 (122)	13.5 (19)

<sup>a,b</sup> Indicates significant difference at  $P < .05$ .

*Merviel. Pregnancy and IUI. Fertil Steril 2008.*

# Bazal FSH, E2 ve antral folikül sayısı

Bazal FSH level <7 IU/L doğum oranı %16.3

>7 IU/L: doğum oranı %12.3

Dinelli. Fertil steril,2014

Bazal E2 < 80 pg/ml %21.7

> 80 pg/ml %14.6

Açıklanamayan infertilite olgularında bazal AFC sayısı (sınır 7.5) IUI'da gebelik oranlarını etkilemektedir

Erdem, Fertil steril 2008

# İnfertilite süresi

- Tartışmalı veriler vardır.
- İnfertilite süresi gebelik oranlarını anlamlı olarak etkilemektedir.
  - <6 yıl, gebelik oranı %14.2
  - >6 yıl, gebelik oranı %6.1
- >4 yıl infertilite süresinde IVF tercih edilir.

*Merviel.Fertil Steril 2008*

# Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles

Luka Dinelli, M.D.,<sup>a</sup> Blandine Courbière, M.D., Ph.D.,<sup>a,b</sup> Vincent Achard, M.D., Ph.D.,<sup>a,c</sup>  
 Elisabeth Journe, M.Sc.,<sup>d</sup> Carole Dewez, M.D.,<sup>a</sup> Audrey Gillet, M.D.,<sup>a</sup>  
 Jean-Marie Grillo, M.D., Ph.D.,<sup>a,c</sup> and Odile Paulmyer-Lacroix, M.D., Ph.D.<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Gynecology-Obstetric and Reproduction, Gynécologie, AP-HM La Conception, Marseille; <sup>b</sup> IMBE, Biogenetocologie, Santé Humaine & Environnement UMR 6115, Aix-Marseille Université, Marseille FR CNRS 3009, ECCOREV, Aix-en-Provence; <sup>c</sup> Department of Histology-Embryology, Faculty of Medicine, Aix-Marseille University, Marseille; and <sup>d</sup> CIC-CPCEI, Data Management and Biostatistics, AP-HM, Marseille, France

**Pregnancy rate per cycle (PR) and delivery rate per cycle (DR) according to intrauterine insemination indications, with the main characteristics of the woman's assessment for each group.**

Indication (% of 2,019 cycles)	Woman's age (y)	Woman's basal FSH levels (IU/L)	PR (%) <sup>a</sup>	DR (%) <sup>b</sup>
Female infertility (31.0%)	31.9 ± 4.5	6.4 ± 2.2	17.4% (109/626)	12.7% (80/626)
Cervical factor (3%)	32.0 ± 4.0	6.3 ± 1.5	13.3% (8/60)	5% (3/60)
Unilateral tubal occlusion (1.8%)	31.8 ± 5.4	6.7 ± 1.9	16.2% (6/37)	10.8% (4/37)
Endometriosis (4.2%)	32.1 ± 4.0	7.3 ± 2.2	10.7% (9/84)	7.1% (6/84)
Ovulation disorders (22%)	31.9 ± 4.5	6.8 ± 2.2	19.3% (86/445)	15.1% (67/445)
Anovulation (0.5%)	39.2 ± 1.7	0.9 ± 0.6	10% (1/10)	10% (1/10)
Idiopathic (12.1%)	31.4 ± 4.4	6.4 ± 1.8	20.8% (51/245)	15.9% (39/245)
PCOS (5.2%)	29.6 ± 3.1	5.9 ± 1.5	25.4% (27/106)	19.8% (21/106)
DOR (4.2%)	35.8 ± 3.2	9.3 ± 3.6	8.3% (7/84)	7.1% (6/84)
Male infertility (25.8%)	30.8 ± 4.5	6.3 ± 1.6	15.8% (82/520)	12.5% (65/520)
Sperm cryopreservation (3.9%)	30.8 ± 4.4	6.4 ± 2.2	3.7% (3/79)	1.3% (1/79)
Mixed infertility (24.0%)	31.1 ± 4.4	6.6 ± 2.6	13.8% (67/485)	8.2% (46/485)
Unexplained infertility (10.9%)	32.3 ± 4.4	6.4 ± 1.7	13.2% (29/220)	9.5% (21/220)
IVF/IUI conversion (4.4%)	35.6 ± 4.6	8.8 ± 3.8	10.1% (9/89)	5.6% (5/89)

Note: Results are presented as mean ± standard deviation for age and FSH and as percentage for PR and DR. Chi-square test was used for statistical analysis for PR and DR;  $P < .05$  was considered statistically significant. DOR = diminished ovarian reserve; FSH = follicle-stimulating hormone; OD = ovulation disorders; PCOS = polycystic ovary syndrome.

<sup>a</sup> Female infertility versus other indications:  $P = .02$ . Ovulation disorders versus other female indications:  $P = .03$ . Ovulation disorders (comparison between subgroups):  $P = .03$ .

<sup>b</sup> Female infertility versus other indications:  $P = .009$ . Ovulation disorders versus other female indications:  $P = .04$ . Ovulation disorders (comparison between subgroups):  $P = .09$ .

# Servikal faktör

Geçirilmiş servikal müdahaleler sonrası, servikal kanal darlık vb. anomalileri olan çiftlerde IUI uygun bir yaklaşımdır

Servikal faktör varlığında IUI zamanlanmış koite göre 3 kat artmış gebelik şansı sağlar

Kadın yaşından bağımsız çift başına gebelik oranı IUI ile %55.6

Ovulasyon indüksiyonu yapılmadan kümülatif gebelik oranı %43'dür.

# Anovulasyon

- Zayıf over rezervi söz konusu değilse İUI başarısı yüksektir

Vlahos fertil steril 2005  
Merviel fertil steril 2010  
Soria. J reprodinfertil2012

- %25 gebelik oranı

Dinelli fertil steril2014

# Açıklanamayan infertilite

- Açıklanamayan infertilitede IUI başarısı çift başına %30 – 38 arasında değişir.
- AI'de COH + IUI, zamanlı koitusa göre daha başarılıdır.
- Var olan literatüre göre; gonadotropin COH +IUI'da etkin bir seçenektir.

**Table 1** Comparison of clomiphene citrate treatment options.

<i>Treatments compared</i>	<i>Clinical pregnancy/ woman</i>	<i>Live birth/woman</i>	<i>Study</i>
CC versus expectant management	1.03 (0.64–1.66)	0.79 (0.45–1.38) (Bhattacharya et al., 2008)	Fisch et al. (1989), Bhattacharya et al. (2008)
CC + IUI versus placebo + IUI	2.40 (0.70–8.19)	NA	Melis et al. (1987), Deaton et al. (1990)
CC with HCG without IUI versus placebo	1.66 (0.56–4.80)	NA	Harrison and O'Moore (1983), Fisch et al. (1989)
CC + IUI versus HMG + IUI	0.54 (0.21–1.37)	0.51 (0.18–1.47)	Echochard et al. (2000), Karlström et al. (1993)
CC versus recombinant FSH	NA	NA	NA
CC versus high-purity urinary gonadotrophins	0.22 (0.04–1.20)	NA	Balasz et al. (1994)

Values are OR (95% CI). CC = clomiphene citrate; HCG = human chorionic gonadotrophin; HMG = human menopausal gonadotrophin; IUI = intrauterine insemination; NA = not available.

**Table 3** Comparison of IUI treatment options.

<i>Treatments compared</i>	<i>Clinical pregnancy/woman</i>	<i>Live birth/woman</i>	<i>Study</i>
Natural IUI versus timed intercourse or expectant management	1.53 (0.88–2.64)	1.60 (0.92–2.8)	Bhattacharya et al. (2008)
Stimulated IUI versus natural IUI	2.14 (1.26–3.61)	2.7 (1.22–3.55)	Murdoch et al. (1991), Arici et al. (1994), Guzick et al. (1998), Goverde et al. (2000)
Stimulated IUI versus stimulated timed intercourse	1.68 (1.13–2.50)	1.59(0.88–2.88) (Chung et al., 1995; Melis et al., 1995)	Croignani et al. (1991), Karlström et al. (1993), Chung et al. (1995), Melis et al. (1995), Arcaini et al. (1996), Janko et al. (1998)
Stimulated IUI versus timed intercourse	4.05 (3.9–41.87) (Deaton et al., 1990)	0.82 (0.45–1.49) (Steures et al., 2006)	Deaton et al. (1990), Steures et al. (2006)
Natural IUI versus stimulated timed intercourse	0.61 (0.25–1.47) (Steures et al., 2006)	1.77 (1.01–3.44)	1.95 (1.10–3.44) Bhattacharya et al. (2008)

Values are OR (95% CI). IUI = Intrauterine insemination.

Data from Wordsworth et al. (2011) are not included as at the time of writing the study is awaiting assessment from Cochrane review.

# Endometriozis

- IUI'da başarı endometriozis evresi arttıkça azalır.
  - Kontrol -- %25.7
  - Evre I-II -- %22.7
  - Evre III-VI -- %5.6
- Endometriozis odağından salınan sitokin ve GF'ler; ovulasyon, fertilizasyon, implantasyon ve embriyo gelişimini bozar.
- Endometriozisde gebelik oranı %10.7 / çift
- Orta şiddetli endometrioziste süperovulasyon ile birlikte IUI uygulamaları tedavi almayan gruba göre gebelik şansını artırmaktadır
- 103 çift hafif/orta endometriozis vakasına
  - KOH +IUI:14/127 (%11) gebelik
  - Doğal siklus+IUI: 4/184 (%2) gebelik

# Erkek faktörü

- Hafif erkek infertilitesi olgularında IUI'da gebelik oranı %41.7 / çift
- 1662 IUI siklus; konsantrasyon
  - < 5 milyon -- %18.8.
  - > 5 milyon -- % 30.3
- İlk incelemede immotilite oranı %70 ise gebelik oranı %49'dan %19'a düşer.
- 2654 IUI siklus; 5 milyon üzeri sperm varlığında morfoloji başarıyı etkilemez.



Erdil Yaşaroğlu © www.komikaze.net

Hum Reprod 2004;19:2060–5.

Merviel. Pregnancy and IUI. Fertil Steril 2008.

# Erkek faktörü :Sperm hazırlığı

- Ağır semen patolojisi olmayan örneklerin yıkama ve swim-up ile hazırlanması,
- Kötü kalitede ve sayının az olduğu semen örneklerinin ise gradient yöntemi ile hazırlanması yararlı görünmektedir.



*Chen . JARG 1995  
Marshedi Fertil Steril 2003*

# Sperm hazırlığı

- Gradient yöntemi ile daha yüksek sperm konsantrasyonu elde edilmekte,
- Swim-up ile gradient yönteminden daha fazla motil sperm elde edilmekte,
- Gradient yöntemi ile daha yüksek sayıda motil sperm geri kazanılabilmekte gibi görünmektedir.
- Morfoloji açısından iki tekniğin birbirine üstünlüğü yok sonuçları çıkarılabilir.



- Literatürde IUI için sperm hazırlama yöntemleri konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. Bazı merkezler basit yıkama prosedürü uygularken bazı merkezlerde semen örneği swim-up, dansite gradient veya diğer yöntemlerle ayrılmaktadır.
- Sperm fonksiyonları ve/veya metabolik aktivitelerini uyarıcı maddelerin IUI hazırlığı için in vitro kullanımının (kafein deriveleri, kinin enhancing ilaçlar, folliküler sıvı ve prostoglandinler vb.) etkinliği konusunda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır

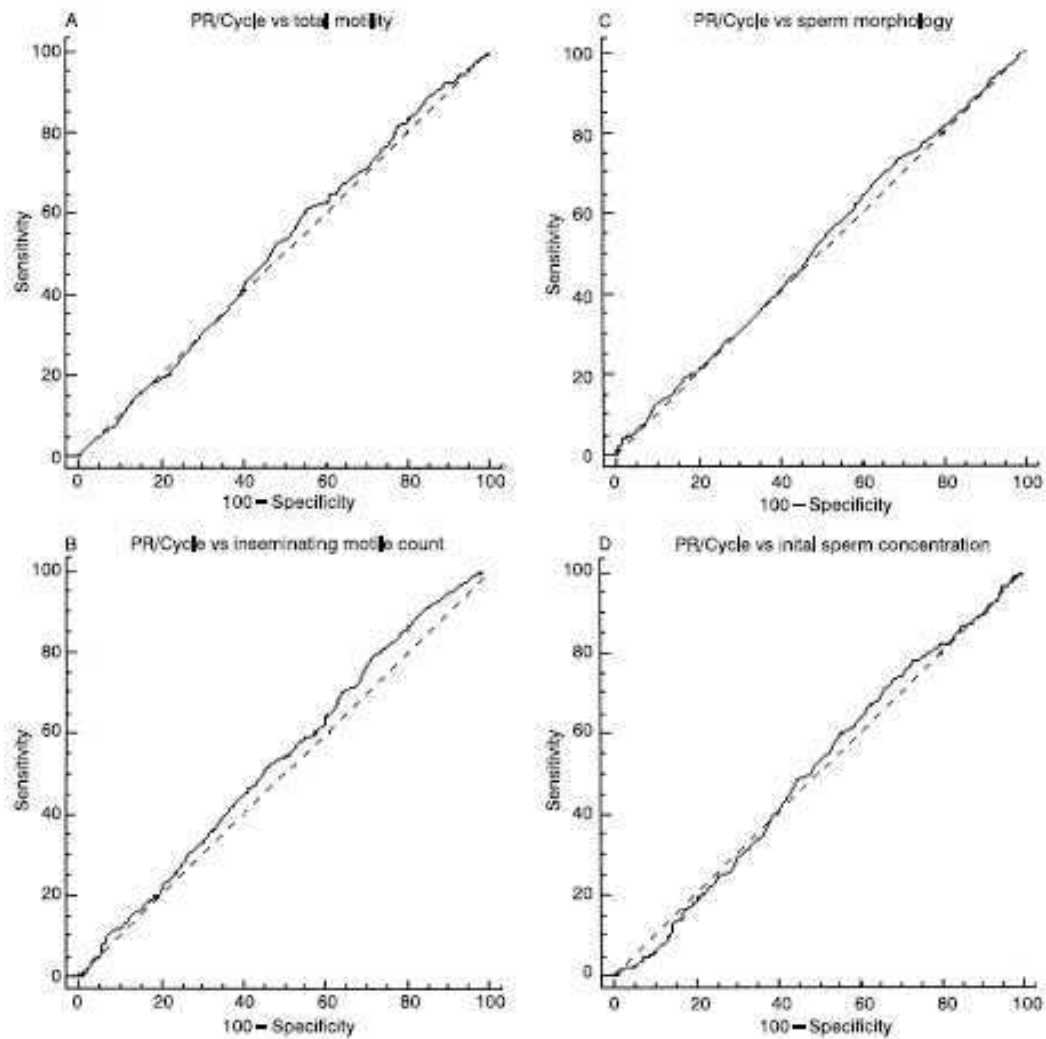
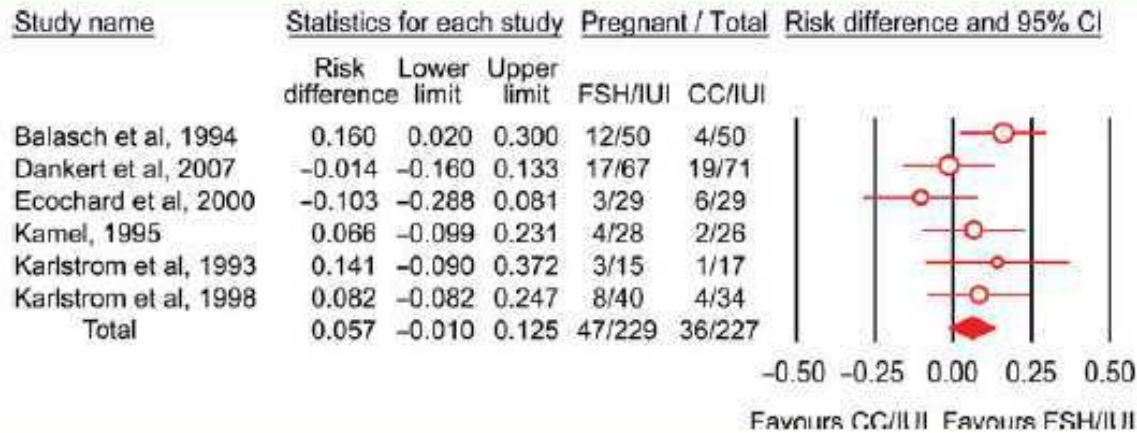


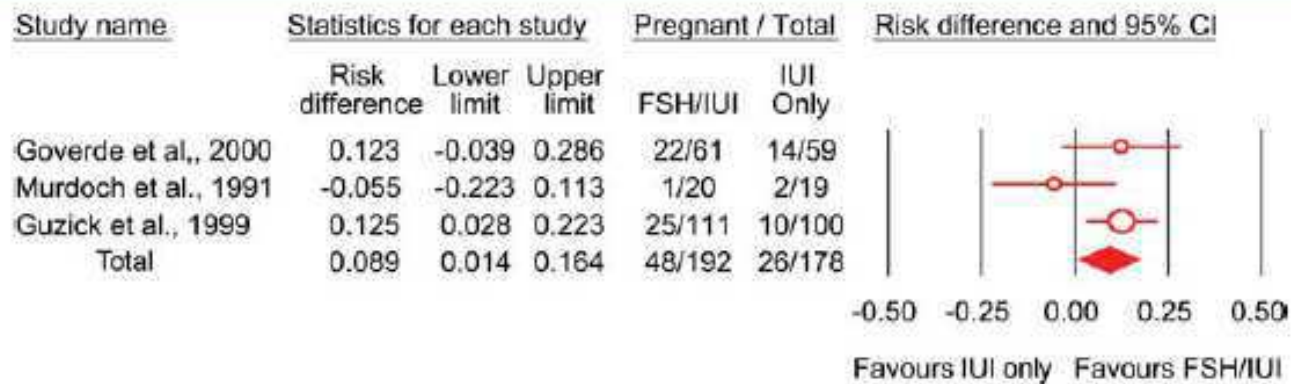
Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) analysis of four different semen parameters in a large IUI programme. (A) total motility; (B) inseminating motile count; (C) sperm morphology; (D) initial sperm concentration.

# Ovulasyon indüksiyonu: Hangi ajan?



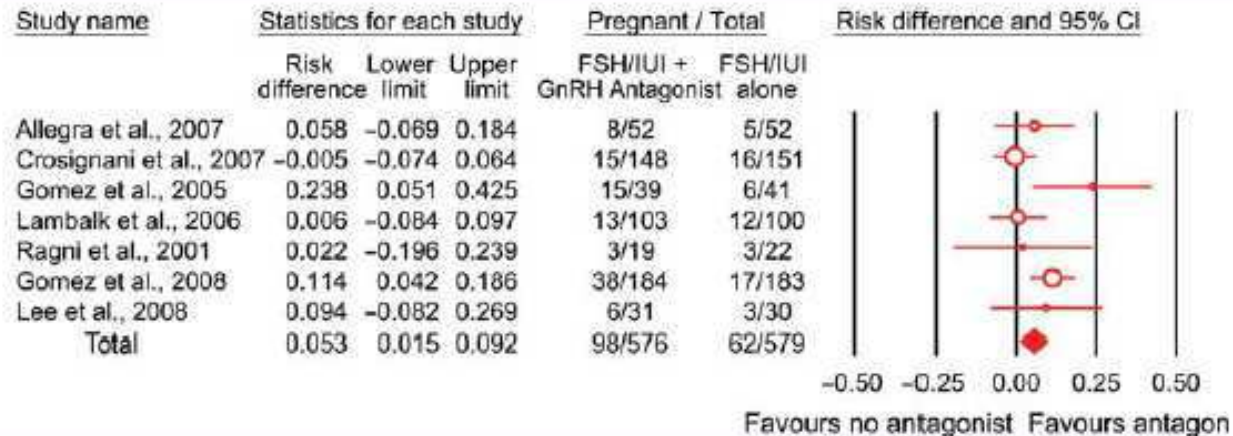
**Figure 1** Pregnancy rates following IUI combined with ovarian stimulation using either anti-estrogens or FSH. Live birth rates could not be assessed (Cantineau et al., 2007).

# Ovulasyon indüksiyonu: Hangi ajan?



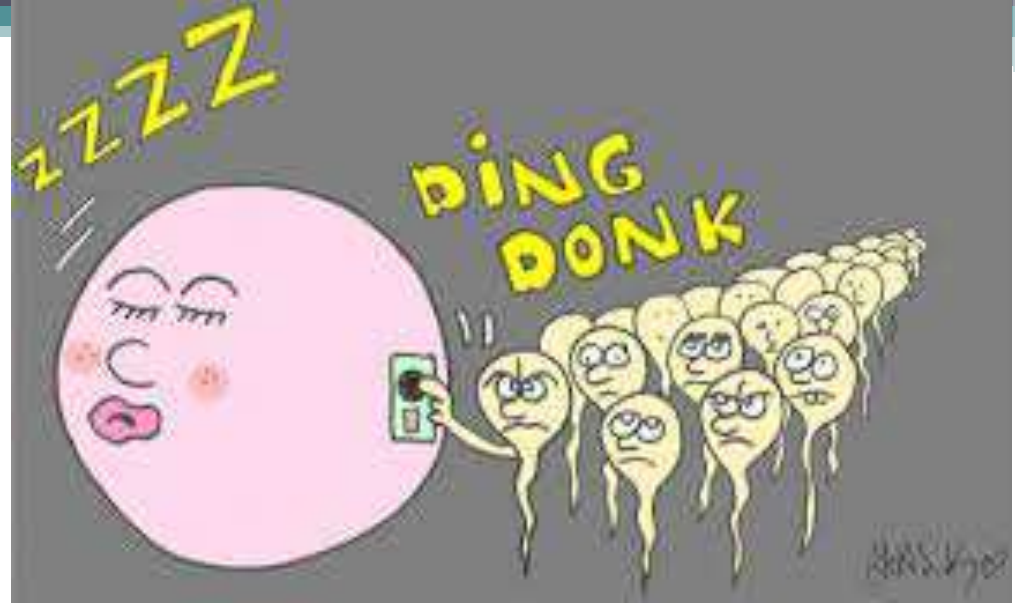
**Figure 2** Live birth rate per couple following IUI with or without FSH ovarian stimulation (Verhulst et al., 2006).

# Ovulasyon indüksiyonu: Hangi ajan?



**Figure 4** Ongoing pregnancy rate per couple with one cycle of FSH/IUI with and without GnRH antagonist treatment.

# Preovulatuvar folikül sayısı hcg gününde e2



- Bir tek preovulatuvar folikül olduğu zaman gebelik oranı %9.8, İki folikül olduğunda %14.3, 3 veya daha fazla olduğunda ise %17.7  
Dickey2002

Folikül sayısı arttıkça gebelik hızları da artmaktadır.IUI başarısını belirlemede en etkin parametredir.

**Guyen J Reprod Med. 2008**

- spontan LH peak'i veya HCG ile indüklenmiş sikluslar arasında gebelik oranları açısından fark yok.  
Merviel 2008

# Kaç siklus yapalım

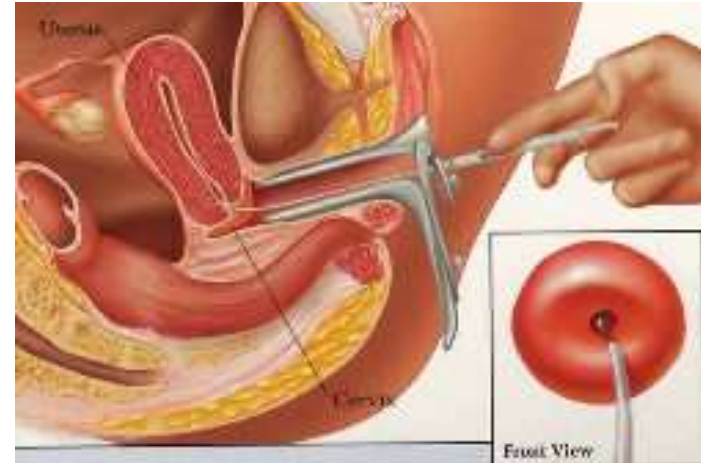
- Gebeliklerin %80'i ilk 3 siklуста elde edilmiştir.
- 1112 IUI siklusunda;
  - İlk 3 siklуста kümülatif gebelik oranı %39.2
  - İlk 6 siklus sonunda kümülatif gebelik oranı %48.5
  - 6. siklustan sonra gebelik nerdeyse yok
    - Merviel 2008
- Genel kanı ilk üç siklus sonrası gebe kalamayan olgularda ICSI önerilmesidir.

# Kateter tipi

Klinik pratikte çeşitli markalarda ve çeşitli özelliklerde IUI kateterleri kullanılmaktadır. Soft, semi-rijit, kısa ve uzun kateter türleri vardır. (Wallace, Cook, Makler, Tomcat, Zavos, CCD ). Gebelik oranları üzerine farklılık yarattıkları gösterilmemiştir. Ancak uygulamanın atravmatik olmasına özen gösterilmelidir.

# IUI uygulaması

- Litotomi pozisyonunda serviks SF ile atravmatik olarak silinir
- IUI kateteri yavaşça servikal kanaldan içeri ilerletilir, fundusa dokunulmamalıdır
- İçeriye 0.3-2 ml. hazırlanmış sperm örneği yavaşça enjekte edilir ve kateter yavaşça geri çekilir
- İşlem sonrası 20 dakika istirahat yeterlidir



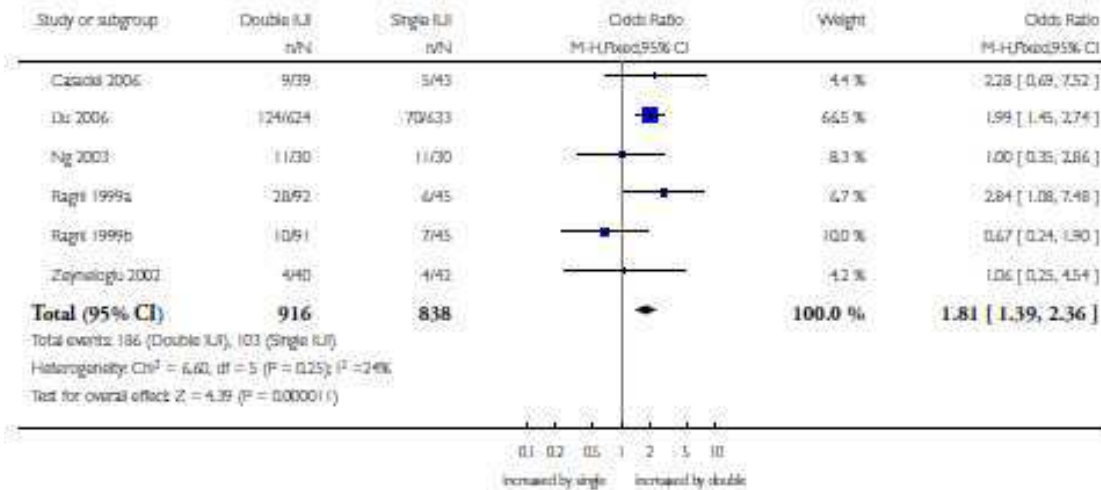
# IUI :tek/çift

## Analysis 1.1. Comparison 1 Single IUI versus double IUI in COH cycles, Outcome 1 Pregnancy rate per couple

Review: Single versus double intracervical insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples

Comparison: 1 Single IUI versus double IUI in COH cycles

Outcome: 1 Pregnancy rate per couple



Erkek faktör ise yararlı  
Diğer durumlarda fark yok

# Luteal faz desteđi

- Progesteronun 15nmol/ml olması yeterli
- Doğal siklularda destek gerekli deđil
- Gonadotropinli siklularda HCG veya P4 desteđi önerilmekte

Vaka:1

Yaş:29

İnfertilite süresi:6 yıl

FSH:8,02 mIU/ml LH: 5,12 mIU/ml E2:32,57 pg/  
ml

Ek hastalık:yok

HSG/L/S:her iki tuba açık(2005)

Spermiogram:40milyon/ml, %30 2°, %30 3°

Swim up: 2 milyon, %100 3°

Morfoloji:%13 normal

İnfertilite öyküsü: son 2 yılda2 kez cc+coitus  
tedavisi sonrası gebe kalamamış

IUI 1		ivf	icsi	tese									
Soyadı-----		Adı-----		Doğumt:29 y		Siklus:28/5/N			kavite uzunluğu:76mm				
geçirilmiş op.yok								Pozisyon: AVF					
Spermiogram:2milyon				spermKAB(-)		Doğum:yok			Düşük:yok				
Yıl mayıs	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
siklsgünü	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
sol over	32X22							12,7		15,8	18,2		
	6baf							11,7		8,2	11,7		
								8,9					
sağ over	29x23							13,8		15,3	18,7		
	5baf							11,2		13,3	14,6		
								10,7		12	13,3		
em	6,6							9,5		11,8	14		
FSH	6												
E2	45							398		446,1	602		
LH	6							6		10	8		
P4								0,9					
PRL	20												
rFSH		150	150	150	100	100	75	75	75	75			
hcg											10000		
mast						*			*				

IUI

Öneri:  
hcg  
7. günde

14.günde  
Hcg:223,4

Vaka:2

Yaş:33

İnfertilite süresi:1 yıl (sekonder infertil)

FSH:4,95 mIU/ml LH: 9,1mIU/ml E2:38,2 pg/ml

Ek hastalık:yok

HSG:sol tuba açık

Spermiogram:70milyon/ml, %40 2°, %25 3°

Swim up:13 milyon, %100, 3°

Morfoloji:11% normal

İnfertilite öyküsü: 8 yıl önce canlı normal doğum yapmış, 3 yıl ok ve 4 yıl RIA ile korunmuş  
1 yıl önce dış gebelik: sağ salpenjektomi,

IUI 1		ivf	icsi	tese									
Soyadı-----		Adı-----		Yaş:33 y		Siklus:30/6/N			kavite uzunluğu:75mm				
geçirilmiş op.sağ salp.								Pozisyon: AVF					
Spermiogram: 13 milyon				spermKAB(-)		Doğum:1 Nspd			Düşük:yok				
nisan	19	29	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
siklsgünü	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
sol over	28X19					14,5			19,8				
	3-4baf					13,7			18,2				
						14,2			16,6				
sağ over	22X24					13			15,4				
	4-5 baf					10,9			11,9				
						8,6			12,4				
em	4,5mm				6,7			11,2					
FSH	8												
E2	50,4					467			1345				
LH	7,7					6			8				
P4													
PRL	8,6												
rFSH	100	100	100	100	100	100	100	100					
hcg									10000				
mast	*				*								

IUI

Öneri:  
Günlük vag  
P4

15. günde  
Hcg:182,5

Vaka:3

DT:32y

İnfertilite süresi:2,5

FSH: 14,7mIU/ml  
pg/ml

LH:8,5 mIU/ml E2:27

Ek hastalık:talasemi taşıyıcısı

HSG:tubalar açık 2004

Spermiogram:95milyon/ml, %70 2°, %5 3°

Swim up:31 milyon, %100 3°

Morfoloji:% 14 normal

İnfertilite öyküsü: 2,5 yıldır korunmayan çifte  
2 kez iui uygulandı gebelik gerçekleşmedi

IUI 3.	ivf	icsı	tese										
Soyadı-----		Adı-----		32 y		Siklus:30/6/N			kavite uzunluğu:69mm				
geçirilmiş op.:yok									Pozisyon:avf				
Spermiogram:31 milyon				spermKAB(_)		Doğum:yok			Düşük:yok				
Yıl	2	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
siklsgünü	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
sol over		42X2 5					14,5						
		3baf					10,8						
sağ over		37X19					21						
		2 baf					10						
em		4,2					7,5						
FSH		15											
E2		84					925						
LH		5					3						
P4		2											
PRL		15											
rFSH		150	150	150	150	150							
Ajan2 hcg							10000						
mast					*								

IUI

Öneri:  
7. Günde  
hcg

24.05.07  
Hcg:14

# Sonuç

IUI daha sofistike ART teknikleri olan IVF-ICSI öncesi uygulanan daha basit bir tekniktir.

IUI iyi seçilmiş kadın ve/veya male faktör nedeniyle infertilite sorunu olan çiftlerde başarılı bir tedavi şeklidir.

Önemli olarak infertil çiftlerin klinik yönlendirilmesi kadının yaşı, infertilite sebebi ve mevcut tedavi alternatiflerinin cost-efektivitesi gibi birçok faktörü göz önüne alarak yapılmalıdır.

# Teşekkürler

