

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

**2017-2021 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON YAPILAN HASTALARA
LUTEAL FAZ DESTEĞİ OLARAK FARKLI PROGESTERON
DOZLARI UYGULAMANIN TEDAVİ BAŞARISINDAKİ ETKİSİ**

DR. BUŞRA ÖZKAYA
UZMANLIK TEZİ

KONYA- 2022

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

**2017-2021 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON YAPILAN HASTALARA
LUTEAL FAZ DESTEĞİ OLARAK FARKLI PROGESTERON
DOZLARI UYGULAMANIN TEDAVİ BAŞARISINDAKİ ETKİSİ**

DR. BUŞRA ÖZKAYA
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR. MEHMET CENGİZ ÇOLAKOĞLU

KONYA- 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, mesleki becerileri kazanmamda çok büyük emekleri olan başta tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Cengiz Çolakoğlu olmak üzere hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim sürem boyunca bana destek olan ve akademik gelişimime katkı sağlayan ekip arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her an yanımda hissettiğim değerli aileme ve tezimin hazırlanması esnasında sabır ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Eren Özkaya'ya sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Buşra ÖZKAYA

Mayıs , 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
GÖRSELLER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.İNFERİLİTE	4
2.1.1. Tanı ve İnsidansı.....	4
2.1.2. Etyolojisi	4
2.1.3 Risk Faktörleri	9
2.1.4 İnfertilitenin Değerlendirilmesi	9
2.1.5.infertilite tedavi seçenekleri.....	10
2.2 İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON	11
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	11
2.2.2 Endikasyonlar	13
2.2.3 Kontrendikasyonlar.....	16
2.2.4 IUI Öncesi Hastanın Değerlendirilmesi	16
2.2.5 Ovülasyon İndüksiyonu Yapılmadan IUI	20
2.2.6 Ovulasyon Takibi	20
2.2.7 IUI tedavisinde Ovülasyon İndüksiyonu (OI)	20
2.2.7.1.Klomifen sitrat (CC)	21
2.2.7.2 Tamoksifen.....	22
2.2.7.3 Kontrollü Ovülasyon İndüksiyonu(KOI)	22
2.2.7.3.1 Gonadotropinler	22
2.2.7.3.2. KOI'DA GnRH Antagonist Kullanımı	26
2.2.7.3.3. Aromataz İnhibitörleri	26
2.2.8 IUI zamanlaması	26
2.2.9 IUI da Sperm Hazırlama Teknikleri.....	27
2.2.10 IUI'da Kullanılacak Katater Tipi.....	27

2.2.11 İnseminasyon Metotları	27
2.2.12 IUI İşlemi	28
2.2.13 IUI İptali.....	29
2.2.14 İntrauterin İnseminasyon Komplikasyonları	29
2.2.14.1 Erken Komplikasyonlar	29
2.2.14.2 Geç Komplikasyonlar	29
2.2.15 IUI'da Prognozu Etkileyen Faktörler.....	29
2.3.İNTRAUTERİN İNSEMINASYONDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ.....	31
2.3.1Luteal Faz	31
2.3.2 Korpus Luteum.....	31
2.3.3 Stimüle Edilen Sikluslarda Luteal Faz Defekti	32
2.3.4 Luteal Faz Desteği	33
2.3.4.1 Progesteronla Luteal Faz Desteği	33
2.3.4.2. Hcg ile Luteal Faz Desteği.....	36
2.3.4.3. Östrojen ile Luteal Faz Desteği	37
2.3.5 Luteal Faz Desteğinin Zamanlaması ve süresi	37
3.GEREÇ ve YÖNTEM	39
3.1. Hasta Seçimi	39
3.2. Ovülasyon İndüksiyon Protokolü	40
3.3. Semen Hazırlığı	40
3.4. IUI İşlemi	41
3.5. Luteal Faz Desteği	41
3.6.Gebelik Teşhisi	41
3.7. İstatistiksel Yöntem.....	42
4.BULGULAR.....	43
5.TARTIŞMA.....	51
6.SONUÇLAR.....	61
7.KAYNAKLAR.....	62

KISALTMALAR

AFC :	Antral folikül sayısı
AMH :	Anti Müllerian Hormon
ART :	Assisted Reproductive Technology
B-hcg :	beta-human chorionic gonadotropin
CC ;	Klomifen Sitrat
CCCT :	Klomifen Sitrat Challenge Test
E2 :	Östradiol
EFORT :	Eksojen FSH Over Rezerv Testi
ET :	Embriyo Transferi
FKA :	Fetal kalp atımı
FSH :	Folikül Stimulan Hormon
GAST :	GnRH Analog Stimulasyon Testi
Gn :	Gonadotropin
GnRH :	Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH_a :	Gonadotropin Releasing Hormon Analogları
GS :	Gestasyonel kese
hCG :	Human Koryonik Gonadotropin
hMG :	Human Menopozal Gonadotropin
HSG :	Histerosalpingografi
ICSI :	İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IM :	İntramüsküler
IV :	İntravenöz
IUI :	İntra Uterin İnseminasyon
IVF :	İn Vitro Fertilizasyon
KL :	Korpus Luteum
KOH :	Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon
KOI :	Kontrollü Ovülasyon İndeksiyonu
KS :	Klomifen Sitrat
LF :	Luteal Faz
LFD :	Luteal Faz Desteği
LFY :	Luteal faz Yetmezliği
LH :	Luteinizan Hormon

OHSS :	Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu
OPU :	Oosit Pick Up
P :	Progesteron
PKOS :	Polikistik Over Sendromu
PRL :	Prolaktin
rFSH :	Rekombinant FSH
RKÇ :	Randomize kontrollü çalışma
TSH :	Tiroid Stimulan Hormon
TVUSG :	Transvajinal ultrason
USG:	Ultrason
VEGF :	Vaskuler Endotelial Growth Faktor
WHO :	World Health Organization
YÜT :	Yardımla Üreme Teknikleri
mIU/L :	Miliinternasyonal ünite/litre
mg:	Miligram
pg/mL :	Pikogram/mililitre
mIU/ml :	miliinternasyoel ünite/mililitre
IU/gün	internasyonal ünite/gün
cm :	santimetre
mm :	milimetre

GÖRSELLER DİZİNİ

TABLolar DİZİNİ:

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Klasifikasyonu.....	6
Tablo 2. Erkek infertilitesi Genel Nedenleri.....	7
Tablo 3. DSÖ 2015 Semen Analizi Referans Değerleri.....	8
Tablo 4. Semen kalitesine ilişkin terminoloji.....	8
Tablo 5. Temel İnfertilite Değerlendirmesi.....	10
Tablo 6. Açıklanamayan İnfertilitede Uygulanan Siklus Başına Gebelik Oranı.....	11
Tablo 7. IUI Endikasyonları.....	13
Tablo 8. IUI ile Tedavi Edilebilen Kadın Kaynaklı Problemler.....	14
Tablo 9. IUI ile Tedavi Edilebilen Erkek Kaynaklı Problemler.....	14
Tablo 10. European Collaborative Report IUI Endikasyonları.....	15
Tablo 11. IUI için Kontrendikasyonlar.....	16
Tablo 12. Grupların demografik özellikleri (yaş , bazal FSH, LH ,E2,PRL ve TSH) ve klinik gebelik oranlarının kıyaslanması.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1. İnfertil Çiftlerde Primer Klinik Tanılar.....	5
Şekil 2. İnfertilite Risk Faktörleri.....	9
Şekil 3. İntrauterin inseminasyon	13
Şekil 4. Klasik Protokol	23
Şekil 5. Düşük Doz Step Up Protokol.....	24
Şekil 6. Step Down Protokol.....	25
Şekil 7. Düşük doz step down, düşük doz step up ve klasik protokollerin karşılaştırılması..	26
Şekil 8. İntrauterin İnseminasyon Uygulaması.....	29

GRAFİKLER DİZİNİ:

Grafik 1. Hastaların (ilaç doz 1 ve 2) yaşlarına göre karşılaştırılması	44
Grafik 2. Hastaların(ilaç doz 1 ve 2) klinik gebelik oranlarına göre karşılaştırılması.....	45
Grafik 3 . Hastaların(ilaç doz 1 ve 2) bazal FSH değerlerine göre karşılaştırılması.....	46
Grafik 4 . Hastaların(ilaç doz 1 ve 2) LH değerlerine göre karşılaştırılması.....	47
Grafik 5. Hastaların(ilaç doz 1 ve 2) E2 değerlerine göre karşılaştırılması.....	48
Grafik 6. Hastaların(ilaç doz 1 ve 2) PRL değerlerine göre karşılaştırılması.....	49
Grafik 7 .Hastaların(ilaç doz 1 ve 2) TSH değerlerine göre karşılaştırılması.....	50

ÖZET

2017-2021 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON YAPILAN HASTALARA LUTEAL FAZ DESTEĞİ OLARAK FARKLI PROGESTERON DOZLARI UYGULAMANIN TEDAVİ BAŞARISINDAKİ ETKİSİ

Amaç: Bu tez çalışmasında, IUI tedavisi uygulanan ve luteal faz desteği için farklı dozlarda vajinal progesteron kullanan hastaların klinik gebelik oranlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan çalışmada klasik step up protokol ile ovülasyon indüksiyonu uygulanan ve IUI tedavisine alınan toplam 100 hasta taranmıştır.Çalışmaya dahil olan hastalar menstrüel siklusun 2. günü FSH, LH, E2, PRL, TSH bakılarak hormon profili ve TVUSG ile antral folikül sayısı (AFS), endometriyum kalınlığı değerlendirilmiştir. Bir folikülün çapı 18 mm'ye ulaştığında 250 µcg rekombinant hCG subkutan uygulanmış ve hCG uygulanmasından 36 saat sonra IUI işlemi gerçekleştirilmiştir. Luteal desteğe IUI günü başlanmıştır. Bir gruba 100 mg vajinal progesteron (Lutinus 100 mg vajinal tablet) diğer gruba ise 200 mg vajinal mikronize progesteron (progestan 200 mg yumuşak kapsül) verilmiştir. IUI işleminden 15 gün sonra hastalarda β-hCG ve progesteron kan düzeyine bakılmıştır. β-hCG negatifse tedavi kesilmiş, pozitif ise progesteron desteğine gebeliğin 10. haftasına kadar devam edilmiştir.

Bulgular: Gonadotropin ile OI ve IUI yapılan çalışmada, IUI günü luteal faz desteği amacıyla 1. gruptaki 50 hastaya 100 mg vajinal progesteron(Lutinus 100 mg vajinal tablet) 1*100 mg/gün ve 2. gruptaki 50 hastaya mikronize progesteron vajinal (Progestan 200 mg yumuşak kapsül) 1*200 mg/gün olarak uygulanmıştır. İki hasta grubu arasında klinik gebelik oranları retrospektif olarak kıyaslanmıştır. 100 hastanın 24'ünde klinik gebelik elde edilmiştir.Çalışmamızda farklı dozlarda vajinal progesteron desteği başlanan 2 hasta grubu arasında klinik gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.(p=0,640) Her 2 grubun yaş ve bazal FSH,LH,E2,PRL ve TSH değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda klasik step up protokol ile IUI tedavisine alınan infertil hastalarda kullanılan farklı dozlarda vajinal progesteron (1.grup:100 mg/gün ile 2.grup :200 mg/gün) ile luteal destek yapılmasının klinik gebelik oranları üzerine benzer etkileri olduğunu gözlemledik. Canlı doğum sayısı IUI'da başarı ölçütü olarak kabul edilirse bunu

değerlendirmek için hastaların uzun dönem gebelik takip sonuçlarına ihtiyaç vardır. Daha objektif bir değerlendirme için daha geniş örneklemede homojen demografik özelliklere sahip olan, canlı doğum oranlarını karşılaştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: intrauterin inseminasyon, luteal faz destek, progesteron ,gebelik

ABSTRACT

THE EFFECT OF APPLICATION OF DIFFERENT PROGESTERONE DOSES AS LUTEAL PHASE SUPPORT ON THE TREATMENT SUCCESS TO THE PATIENTS UNDERGOING INTRAUTERINE INSEMINATION IN OUR CLINIC BETWEEN 2017-2021

Objective: The primary aim of this study to examine the clinical pregnancy rates of patients who who were treated with IUI and used different doses of vaginal progesterone for luteal phase support.

Materials and Methods: A total of one hundred patients, who underwent ovulation induction with the classical step-up protocol and were treated with IUI, were screened in this retrospectively planned study. The patients were examined on the second day of the menstrual cycle in terms of their hormone profile, antral follicle count (AFS) & endometrial thickness by looking at FSH, LH, E2, PRL, TSH, and TVUSG respectively. When the diameter of a follicle reached 18 mm, 250 µg of recombinant hCG was administered subcutaneously and IUI was performed 36 hours after hCG administration. Luteal support started on the day of IUI. 100 mg vaginal progesterone (Lutinus 100 mg vaginal tablet) was given to the first group and 200 mg vaginal micronized progesterone (progestan 200 mg soft capsule) was given to the second group. β-hCG and progesterone blood levels were measured 15 days after the IUI procedure. If β-hCG was negative, treatment was discontinued; if positive, progesterone support was continued until the 10th week of pregnancy.

Results: In the study where OI and IUI were performed with gonadotropin, 50 patients in the first group received 100 mg vaginal progesterone (Lutinus 100 mg vaginal tablet) 1*100 mg/day; 50 patients in the second group received micronized progesterone vaginal (Progestan 200 mg soft capsule) 1*200 mg/day for the luteal phase support on the day of IUI. Clinical pregnancy rates were compared retrospectively between the two patient groups. Clinical pregnancy was obtained in 24 of 100 patients. No significant statistical difference was found between the clinical pregnancy rates among two patient groups, which were applied different doses of vaginal progesterone supplementation in the study. (p-0.640). No significant difference was found between age and basal FSH, LH, E2, PRL and TSH values of both groups.

Conclusion: We observed that luteal support with different doses of vaginal progesterone (1st group: 100 mg/day and 2nd group: 200 mg/day) used in infertile patients treated with IUI with the classical step-up protocol had similar effects on clinical pregnancy rates in our study. If the number of live births is accepted as a success criterion in IUI, long-term pregnancy follow-up results of the patients are needed to evaluate live birth results. Prospective studies comparing live birth rates and have homogeneous demographic characteristics in a larger sample are required for a more objective evaluation.

Keywords: intrauterine insemination, luteal phase support, progesterone, pregnancy

1. GİRİŞ

İnfertilite, bir yıl boyunca haftada en az 2-3 kez korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı genç çiftlerin ortalama %85-90'ında düzenli cinsel ilişki ile bir yıl içinde gebelik gerçekleşmektedir. Dolayısıyla infertilite reproduktif dönemdeki çiftlerin yaklaşık % 10-15'ini etkilemektedir(1, 2). Daha önce hiç gebelik gerçekleşmemiş ise primer infertilite , en az bir kez gebelik oluşmuş ise sekonder infertilite olarak isimlendirilir. Başlıca infertilite nedenleri arasında tubal ve pelvik faktörler (%35) ve erkek faktörü(%35) ve ovulatuvar disfonksiyon (% 15) sayılabilir. Yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaz ise nedeni açıklanamayan infertilite(% 15) olarak tanımlanır(3, 4).

İnfertilite tedavisinde; infertilitenin etyolojisi ve süresi, hastanın yaşı, infertilitenin primer ya da sekonder olması, hastanın over rezervi ve erkeğin spermioqram sonuçları dikkate alınarak farklı yöntemler kullanılmaktadır. Tedavide, doğal bir siklusta büyüyen folliküllerin takibi ile ovulasyon tetiklemesinden, klomifen sitrat (KS) veya gonadotropinler (Gn) ile ovulasyon indüksiyonunu (OI) takiben zamanlanmış koitus veya intrauterin inseminasyon(IUI) veya farklı kontrollü ovaryen hiperstimülasyonu (KOH) protokolleri ile laboratuvar ortamında fertilizasyon uygulamalarını içeren in vitro fertilizasyon (IVF) / intra sitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) da dahil çok sayıda yardımcı üreme teknikleri (YÜT) protokolleri uygulanmaktadır.

Doğal veya stimüle edilen sikluslarda başarılı bir gebelik eldesi , kaliteli bir embriyo ile reseptivite kazanmış endometrium arasındaki iletişikle başarılır(5). İmplantasyon için luteal fazda endometriumun iyi gelişmesi önemlidir. Endometriumun gelişimi, proliferatif fazda başlar ve luteal fazda da devam eder.

Doğal sikluslarda, ovulasyonun akabinde luteal faz başlar ve korpus luteum(KL) oluşur. KL günlük 40mg progesteron (P) ve östradiol (E2) salgılar. Endometrium implantasyona hazırlanmış olur(6). Luteal fazda, granüloza ve teka hücrelerinin fonksiyonel bir sonucu olarak serum luteinizan hormon (LH) seviyesinde ani bir artış ve ovulasyon gerçekleştikten sonra ise LH'nın pulsatil olarak salınması beklenir(7). KL'nin devamlılığı pulsatil LH salınımına bağlıdır(8, 9). Gebelikteyse sinsityotrofoblastlardan salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG) luteotropik etki gösterir. Bu LH benzeri

etki KL'nin devamlılığına ve progesteron üretimine katkı sağlar(10).Progesteron, östrojene maruz kalmış proliferatif endometriumu sekretuar endometriuma dönüştürerek implantasyona hazırlar Ovulasyondan sonra 6-10. günlerde endometrial reseptivite gelişir ve implantasyon aralığı başlar(11).

Gonadotropin(GND) kullanılan sikluslarda, erken luteal fazda suprafizyolojik östradiol ve progesteron seviyeleri endometriumun erken gelişimine böylece implantasyon aşamasında anahtar rolü olan embriyo ve endometrium arasındaki ilişkinin bozulmasına sebep olur. Suprafizyolojik düzeylerdeki östrodiolün hipotalamopituiter aks üzerinde negatif geri bildirim oluşturarak korpus luteum (KL) fonksiyonu için gerekli luteinize edici hormon (LH) salgısını inhibe ettiği ileri sürülmektedir(12).

Multifoliküler gelişim olan siklusların yarısında (%50) erken dönem luteal fazda öne kayma meydana gelirken geri kalanında(%57) ise geç dönem luteal fazda endometrial gelişim bozukluğu izlenmiştir(13).Bu da özellikle İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarında luteal faz defektine (LFD) neden olmakla birlikte gebelik ihtimalini azaltmaktadır.Luteal faz desteği için hCG ya da progesteron alan hastalar, elektron mikroskopisi kullanılarak ve immunohistokimyasal olarak incelendiğinde orta ve geç luteal faz endometriumun histolojisinin düzeldiği gözlenmiştir(14, 15).Bu durum uyarılmış sikluslarda gebelik başarısını artırmak için luteal faz desteğine ihtiyaç olduğunu göstermiştir(16).

Normo-ovulatuvar kadınlarda kısa luteal faz insidansı yaklaşık % 5 iken, GnRH agonistleri kullanılmadan gonadotropin kullanılan KOH ve IUI tedavilerinde % 20 olarak izlenmiştir(17).GnRH agonist veya antagonisti beraberinde Gn'ler ile KOH yapılan IVF sikluslarında luteal faz desteği tedavinin vazgeçilmez bir parçasıdır. GnRH agonistleri, hipofizer supresyon ile düşük LH seviyesi ve KL disfonksiyonuna neden olur .Böylece luteal fazın kısalması ve düşük P ile sonuçlanır(18).IVF sonrası luteal destek uygulanmayan sikluslarda gebelik oranlarının oldukça düşük olması da buna bağlıdır(10, 19, 20).Bununla birlikte Gn ile OI+IUI uygulanan hastalarda da luteal faz yetmezliği izlendiği multifoliküler cevabın IVF sikluslarındaki süperovulasyona benzediği ve luteal fazdaki yüksek steroid düzeyinin, luteal faz defektine neden olduğu düşünülmektedir ve IUI sonrası luteal destek verilen hastalarda verilmeyenlere göre gebelik oranlarının anlamlı olarak arttığı anlaşılmıştır Bu nedenle multifoliküler cevabın elde edildiği, antagonist ya da agonistlerin kullanılmadığı gonadotropinler ile yapılan IUI tedavilerinde de luteal faz desteği gereklidir(12, 16, 21, 22).

Luteal destek için kullanılan başlıca ajanlar

- 1- hCG
- 2- Vajinal progesteron
- 3- Oral progesteron
- 4- İntramüsküler progesteron
- 5- GnRH agonisti
- 6- Östrojen (P desteği) olarak sıralanabilir.

Literatürde YÜT sikluslarında bu luteal faz destek protokolleri incelenmiştir(6-8).Luteal faz boyunca P uygulaması oldukça yaygındır. Luteal faz desteği için hCG de kullanılabilir.Ancak ovaryan hiperstimülasyon sendromuna (OHSS) neden olmasından dolayı yerini progesterona bırakmıştır(23, 24).

Progesteronun oral ve parenteral (intramuskuler, vaginal, rektal veya subkutan) kullanıma uygun formları mevcuttur. Literatürde tablet (100 mg),pesser, çeşitli vajinal krem (100 mg), jel (90 mg), vajinal yolla(300-600 mg) veya oral yolla(600-1200 mg /gün), uygulanan mikronize progesteron kapsüller, IM enjeksiyonlar (12.5-100 mg/gün) veya sentetik bir progesteron olan didrogesteronun (10-30 mg/gün) oral kullanım gibi uygulamalar mevcuttur. En sık vajinal ve intramusküler yol tercih edilmektedir Pekçok çalışmada P nin uygulama yolu ,dozu ve süresi karşılaştırılmıştır.Ancak optimal uygulama yolu ve türü tartışmalıdır(25).Ganesh ve arkadaşlarının YÜT uygulanan 1363 kadında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada luteal faz desteği için 90 mg vajinal jel , 600 mg vajinal mikronize progesteron kapsül ve 20 mg oral didrogesteron embriyo transferinden itibaren kullanılmış ve gruplar arası gebelik sonuçları açısından fark olmadığı bildirilmiştir(26).

IUI sikluslarında luteal faz desteği çeşitli çalışmalarda tartışılmıştır.2017 de yayınlanan bir metaanalizde ovulasyon indüsyonu – IUI uygulaması yapılan sikluslarda luteal destek için eksojen P kullanımının karşılaştırıldığı 11 randomize kontrollü çalışma ele alınmıştır.Gn ile Oİ yapılan hastalarda luteal fazda P kullanılmasının daha yüksek klinik gebelik ve canlı doğumla ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak IUI sonrası uygulanan luteal faz destek protokollerinin gebelik oranlarına etkisini kıyaslayan yeterince çalışmaya rastlanmamıştır (16, 22). Çok yakın zamanda yayınlanan Taş ve arkadaşlarına ait 432 hastadan oluşan bir çalışmada IUI uygulaması yapılan hastalara oral didrogesteron ve vaginal micronize progesteron kullanımı karşılaştırılmış ve gebelik sonuçları açısından benzer bulunmuşlardır(27).

Bu retrospektif randomize kontrollü çalışmamızda; IUI sikluslarında IUI'yı takiben luteal faz destek sağlamak için günlük 100 mg/gün vajinal progesteron tablet ve vajinal 200 mg/gün mikronize progesteron kapsül kullanımının klinik gebelik oranları üzerine etkinliklerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İNFERTİLİTE

2.1.1. Tanı ve İnsidansı

İnfertilite; bir yıl haftada en az 2-3 kez düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır(28).Steril olmayan ancak üreme yeteneğinde azalma görülen kadınları veya çiftleri tanımlamak için subfertilite terimi kullanılmaktadır. Daha önce hiç gebelik oluşmaması primer infertilite olarak adlandırılırken; canlı doğumla sonuçlanmasına bakılmaksızın(ektopik veya abortus dahil) önceden gebelik oluşması sekonder infertilite olarak adlandırılır(29).Bir siklusda gebe kalma olasılığına fekundabilite denir. Reprodüktif dönemdeki sağlıklı çiftlerin fekundabilitesi % 25'tir. Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır(30).

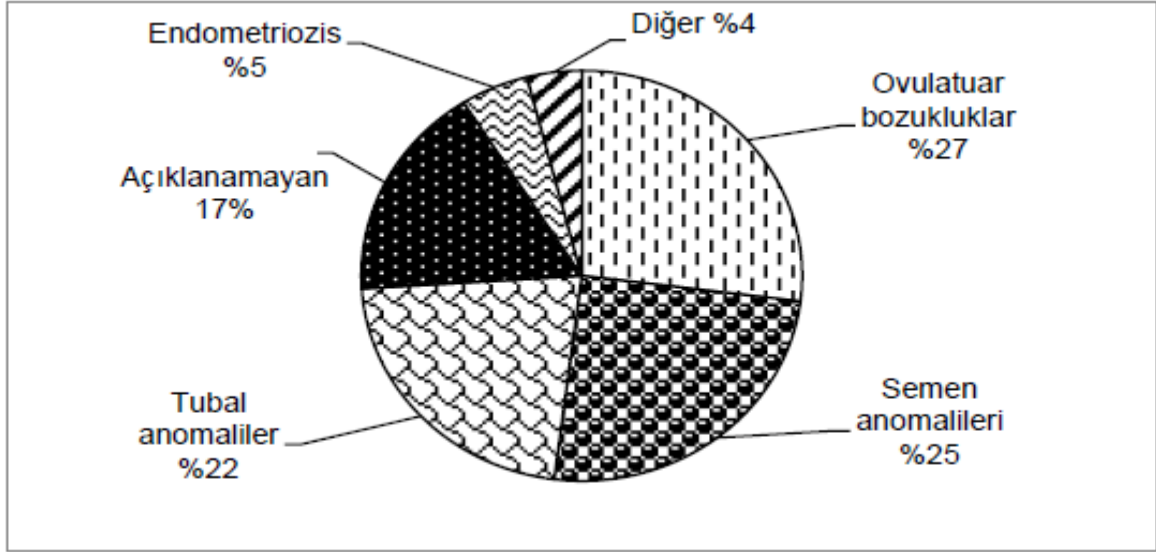
Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ı, çoğu 6 ay içinde olmak üzere bir yıl içinde gebe kalmakta iken reprodüktif dönemdeki çiftlerin yaklaşık % 10-15'i infertiliteden etkilenmektedir(2, 31).Dünya çapında; 20-44 yaş arası kadınlar için infertilite insidansı %9 civarındadır(32).1978 yılında IVF ile doğan ilk bebekten günümüze dek; dünya çapında 5 milyondan fazla bebeğin YÜT ile doğduğu tahmin edilmektedir. Yardımcı üreme tedavileri sıklıkla 30-39 yaş arası kadınlara uygulanmaktadır(32).Her yıl; dünya çapında yaklaşık olarak 350.000 bebeğin doğumuyla sonuçlanan 1,5 milyona yakın ART siklusu gerçekleşmektedir (32-34).

2.1.2. etyolojisi

İnfertilite nedenlerine dair en yakın güncelleme ESHRE tarafından yapılmıştır. 2014'te bildirilen bu veriler doğrultusunda, infertilite vakalarının %20-30'u erkek, %20-

35'i kadın, %25-40'ı hem kadın hem erkek kaynaklı fizyolojik durumlardan, %10-20'si ise açıklanamayan infertiliteden kaynaklanır(32).

Collins'in 21 yayından oluşan bir derlemesinde, infertil çiftlerin %27'sinde ovulatuvar bozuklukların, %25'inde anormal semen parametrelerinin, %22'sinde tubal defektlerin, %17'sinde açıklanamayan infertilitenin, %5'inde endometriozisin ve %4'ünde diğer nedenlerin (Şekil 1) görüldüğü bildirilmiştir (35).



Şekil 1. İnfertil Çiftlerde Primer Klinik Tanılar-Barbieri (35)'den alınmıştır.

İnfertilitenin her toplumda farklı sebepleri olmakla birlikte dört temel grup olarak incelenebilir Bunlar tubal ve peritoneal faktörler (%30-40), ovulatuvar disfonksiyon (%20-30), erkek faktörü (%30-40). %10-15'i ise açıklanamayan infertilitedir (36).

a. Tubal ve Peritoneal Faktörler:

Tubal faktörler ovum veya sperm transportundaki meydana gelen defektle infertiliteye yol açmaktadırlar(16). Bu faktörlerin başında pelvik inflamatuvar hastalık, rüptüre apendiks, ektopik gebelik, inflamatuvar barsak hastalıkları, endometriyozis, geçirilmiş tubal cerrahi gelir (37).

b. Ovulatuvar disfonksiyon:

Reprodüktif çağıdaki bir kadında ovulasyonun gerçekleştiğini anlamak (bazal vücut ısı ölçümü, mid-luteal progesteron ölçümü, üriner LH atımı, endometrial biyopsi ve ultrasonografik monitorizasyon gibi) için birkaç test kullanılabilir ancak bu testler

ovulasyonu tam olarak kanıtlamamaktadırlar(38).Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ovulatuar bozukluğu hiperprolaktinemiye ek olarak üç başlık altında incelemiştir (**Tablo 1**).

DSÖ Grup 1:Hipogonodotropik Hipogonadal Anovulasyon(Hipotalamik Amenore)
GnRH'nın hipotalamik sekresyonunda azalma veya hipofizin GnRH'ya yanıtızlığına bağlı olarak bu kadınlarda düşük veya düşük-normal serum FSH konsantrasyonu ve düşük serum östradiol konsantrasyonu vardır.En az görülen gruptur ve ovulatuar kadınların %5-10'unda görülür.
DSÖ Grup 2:Normogonodotropik Normoöstrojenik Anovulasyon
Bu kadınlar normal miktarda gonadotropin ve östrojen sekrete edebilirler.Bununla birlikte siklusun foliküler fazı sırasında FSH sekresyonu subnormaldir.Bu grup polikistik over sendromlu kadınları da içerir.Çoğu hastada oligomenore olur.En sık görülen gruptur ve vakaların %75-80'i bu gruba girer.
DSÖ Grup 3:Hipergonodotropik Hipoöstrojenik Anovulasyon
Primer nedenler; prematür over yetmezliği ve ovaryan rezistanstır.Vakaların % 10-30'u bu gruba girer.
Hiperprolaktinematik Anovulasyon
Hiperprolaktinemi gonadotropin salınımını inhibe ettiği için bu kadınlar ovulatuardır.Bunlar regüler ovulatuar siklulara sahip olabilirler,ancak çoğu oligomenoreik veya amenoreiktir.Serum gonadotropin konsantrasyonları genelde normaldir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Klasifikasyonu

c. Erkek Faktörü:

Erkek infertilitesinde değerlendirme anamnez, fizik muayene, semen analizi, endokrin testler ve genetik testlere bakılarak yapılır.

Erkek infertilitesi dört ana başlık altında incelenebilir:

Hipotalamik/Hipofizer Nedenler	%1-2
Testiküler nedenler (primer spermatogenezde yetmezlik ve hipogonadizm)	%30-40
Posttestiküler Nedenler	%10-20
Sınıflandırılmayan grup	%40-50

Tablo 2 : Erkek infertilitesi Genel Nedenleri

İnfertil çiftlerde erkek infertilitesi yaklaşık olarak %20 oranında infertiliteden sorumludur. İnfertil erkeğin değerlendirilmesi için ;antren yokluğu ve direnci ile ilgili semptom ve bulgular, varikosel varlığı/yokluğu veya vas deferensin varlığı/yokluğunu kontrol etmek amaçlı skrotal muayene yapılması, kistik fibrozis ile bulgu ya da aile öyküsü olması, genitoüriner enfeksiyon geçirme hikayesi yada varlığı, androjen eksikliğine ya da yokluğuna neden olan ilaç kullanımı(sempatolitik ajanlar), ejakülasyon problemleri (ejakülasyon yokluğu ya da azlığı), otonomik nöropati (diabetes mellitus vs.) Retroperitoneal ya da abdominopelvik cerrahi, spinal kord yaralanmaları ya da erektil disfonksiyon gibi nedenler sorgulanabilir.Erkek infertilitesi genellikle anormal sperm parametreleriyle birliktedir.Bu nedenle erkek faktörünün değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken semen analizidir. Semen analizi(spermiyogram) dört hafta aralıklarla iki kez ve 2-3 günlük bir cinsel perhiz sonrası yapılmalıdır. İdeal semen örneği laboratuvar ortamında verilmesidir ancak oda ya da vücut ısısında transfer edilmek üzere hastane dışında da verilebilir. Steril kaplarda hazırlanmalıdır.Semen volümü ve pH ölçümü, debris ve aglutinasyon için mikroskopi, sperm kontrasyonu, motilite ve morfolojilerin değerlendirilmesi, sperm lökosit sayımı, immatür germ hücrelerini araştırılması ile değerlendirilir.Erkek impotans, genital anormallik, cerrahi, travma veya seksüel bozukluk olmadığı sürece erkek partnerin fizik muayenesi ertelenebilir.Değerlendirmede semen analiz sonuçları (spermiogram) esas alınabilir(39).Semen Dünya Sağlık Örgütü (W.H.O.) kriterlerine göre değerlendirilir

DSÖ semen analiz referans değerleri tablo 3’de gösterilmiştir.

Parametreler	Referans Değerler
Semen Volümü (ml)	1.5(1.4-1.7)
Toplam Sperm Sayısı (10⁶/ejekulat)	39(33-46)
Sperm Konsantrasyonu (10⁶/ml)	15(12-16)
Toplam Motilite (PR+NP)	40(38-42)
Progresif Motilite (PR,%)	32(31-34)
Vitalite (canlı spermatozoa, %)	58(55-63)
Sperm Morfolojisi (normal form,%)	4(3.0-4.0)
PH	>7.2
Peroksidaz Pozitif Lökosit (10⁶/ml)	<1.0

PR:Progresif NP:Non-Progresif

Tablo 3. DSÖ 2015 Semen Analizi Referans Değerleri

SEMEN KALİTESİNE İLİŞKİN TERMİNOLOJİ*	
Aspermi	Semen yok (retrograd ejakülasyon var ya da yok)
Astenozoospermi	İleri hareketli spermelerin (PR) yüzdesi alt referans limitin altında
Asteneratozoospermi	Hem ileri hareketli spermelerin (PR) hemde morfolojik olarak normal spermelerin yüzdesi alt referans limitlerinden düşük
Azoospermi	Ejakülatta hiç sperm yok (uygulanan değerlendirme yönteminin kantitatif analiz limitine göre)
Kriptozoospermi	Taze preparatlarda sperm olmamasına rağmen satrifülenmiş pellette gözlenir
Hemospermi (hematospermi)	Ejakülatta eritrositlerin varlığı
Lökospermi (lökosito-spermi, piyospermi)	Ejakülatta eşik değer üstünde lökosit varlığı
Nekrozoospermi	Ejakülatta düşük yüzdede canlı ve yüksek yüzdede hareketsiz spermeler
Normozoospermi	Alt referans limitlerine eşit veya yüksek toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu), ileriye doğru hareketli (PR) ve morfolojik olarak normal spermatozoa yüzdeleri
Oligoastenozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük, toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu) ve ileri hareketli spermatozoa yüzdesi
Oligoasteneratozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu), hem ileri hareketli (PR) hemde morfolojik olarak normal spermelerin yüzdesi
Oligoteratozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük, toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu) ve morfolojik olarak normal spermelerin yüzdesi
Oligozoospermi	Alt referans limitinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)
Teratozoospermi	Alt referans limitinden düşük yüzdede morfolojik olarak normal spermeler
Konsantrasyona göre öncelikli olduğundan her zaman toplam sperm sayısı tercih edilmelidir.	
*W.H.O. 2010 5Tth. Ed. Semen değerlendirme el kitabı	

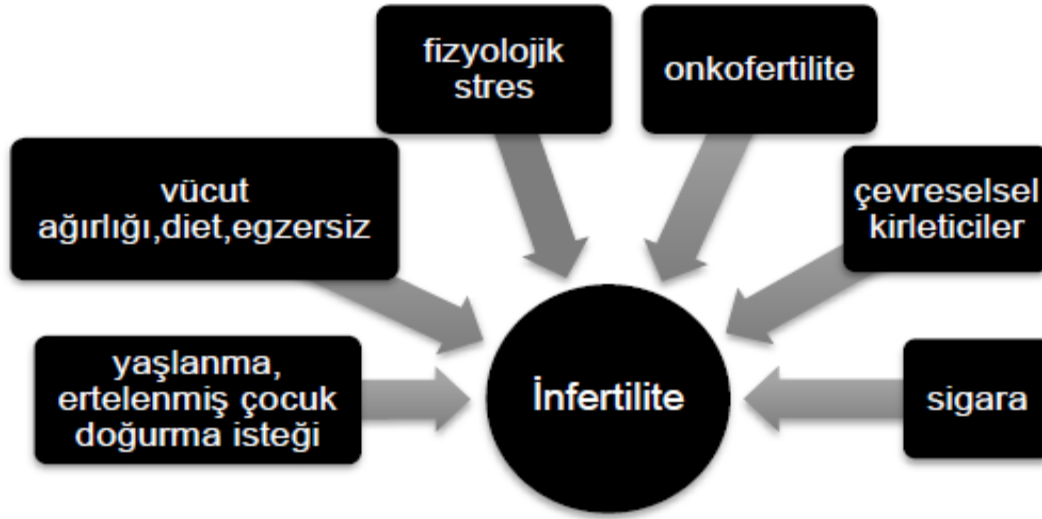
Tablo 4: Semen kalitesine ilişkin terminoloji

d. Açıklanamayan İnfertilite:

Bir yıl korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftlerde yapılan tanısal testlerde herhangi bir sorun ya da sebep bulunamaması olarak tanımlanır.Çiftlerin yaklaşık % 15ini etkilemektedir(40).

2.1.3 Risk Faktörleri

Yaşam stili üreme sağlığını ve başarısını etkiler. Bu faktörler; ertelenmiş çocuk doğurma isteği, obezite, sedanter yaşam veya aşırı egzersiz yapma, uygunsuz diyet, sigara, ,alkol ve/veya kafein tüketimi, fizyolojik stres ve kimyasallara maruziyet şeklinde sıralanabilir .(Şekil 2) Bu faktörler arasında kadın kuaförlerinde negatif reproduktif sonuçları araştıran 16900 kişilik kesitsel bir çalışmada; infertilite ve spontan düşüğün, diğer meslek gruplarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(41).



Şekil 2. İnfertilite Risk Faktörleri-Petraglia ve ark(41) 'den alınmıştır.

2.1.4 İnfertilitenin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftin tanısal değerlendirmesi son yıllarda önemli ölçüde değişmiştir.Günümüzde kanıta dayalı tıbbi pratik trendine dayandırılarak kullanılan metotlar yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeleri yansıtmaktadır(42).

Geleneksel değerlendirme metotları, reproduktif işlemi komponentlerine ayırarak, her bir parçanın bütünlüğünü test etmek suretiyle kısıtlayıcı faktörleri ortaya koymaya yönelik olarak tasarlanmıştır. Modern infertilite değerlendirmesi de aynı temel dizayna

sahiptir ve aynı metotların birçoğunu kullanır. Fakat; artık bazı geleneksel tanısal testlerin geçersizliklerinin kanıtlanması ve tedavi kararları üzerinde etkilerinin kısıtlı olması nedeniyle kullanımları terk edilmiştir. Günümüzde kullandığımız testler daha selektif ve çiftin prognozu ile en iyi tedavi seçeneğini belirlemeye yardımcı olacak yeni elementleri kapsar (**Tablo5**).

İnfertilite değerlendirilirken partnerlerden herhangi biri yerine çifte odaklanılmalıdır. Düzenli olarak ilişkiye giren normal fertil çiftlerin, her bir ovuluar siklus başına %20 oranında gebe kalabildikleri, tüm gebeliklerin aslında ovulasyon gününü takip eden 6 gün içinde gerçekleştiği, ilişki ovulasyon günü gerçekleşse dahi gebelik oluşma şansının %35'ten fazla olmadığı hakkında çiftler bilgilendirilmelidir. Bu bakış açısı, özellikle farklı tedavi seçenekleri için; siklus başına gebe kalabilme olasılığı anlamına gelen ve %5 ile %50 arasında değişen siklus fekundabilitesi şeklinde ifade edilecek olan başarılı prognozu tartışırken oldukça yardımcı olacaktır(43)

	Geleneksel Metot	Modern Metot
Ovulasyon	Serum P konsantrasyonu	Serum P konsantrasyonu
Serum kalitesi	Semen analizi	Semen analizi
Servikal faktör	Postkoital test	Artık önerilmiyor
Uterus	Histerosalpingografi	Histerosalpingografi
	Endometrial biyopsi ve "dating"	Artık önerilmiyor
Fallop tüpler	Histerosalpingografi	Histerosalpingografi
Periton	Tanısal laparoskopi	Selektif tanısal laparoskopi
Over rezervi	Önceden değerlendirilmiyordu	Serum AMH konsantrasyonu

AMH: Antimüllerian hormon, P: Progesteron

Tablo 5. Temel İnfertilite Değerlendirmesi-Fritz (43)'den alınmıştır.

2.1.5.infertilite tedavi seçenekleri

İnfertilitede günümüzde önerilen tedavi seçenekleri; spontan siklusta IUI, KS veya eksojen Gn ile OI ve zamanlanmış koitus, OI ile birlikte IUI ve yardımcı üreme teknikleridir (YÜT).

İnfertil çiftlerin çoğu hormon tedavisi, inseminasyon veya cerrahi gibi yöntemlerle tedavi edilirken geri kalan hastalarda ise ovum ve/veya spermatozoa sayısının artırılması ya da ovum ve spermatozoanın bir araya getirilmesi için düzenlenen daha ileri ve özel tıbbi tekniklere başvurulması gerekebilir. Bunlar yardımıyla üreme teknikleri (ART: Assisted Reproductive Technology) olarak adlandırılmaktadır. YÜT overden oositlerin elde edilmesi ve vücut dışında müdahale edilen tüm yöntemleri kapsamaktadır. İlk ve en yaygın yöntem IVF'tir. IVF, eksojen Gn ile KOH, TV USG altında overlerden oosit toplanması, laboratuvar koşullarında fertilizasyonu, embriyoların transservikal olarak uterusu transferi basamaklarını kapsar. IVF uygulanması gereken durumlar; erkek faktörü, tubal faktör, endometriozis, açıklanamayan infertilite ve fertilitenin ileriye dönük korunması ya da preimplantasyon genetik tanı gibi diğer nedenler olarak gruplandırılabilir.

Doğal sıklularda zamanlanmış koitus ile IUI karşılaştırıldığında konsepsiyon oranları arasında fark izlenmemekle birlikte OI+IUI'nın daha başarılı olduğu gösterilmiştir(44).KS+IUI yapılan hastalarda siklus başına fekundite %8,3 iken sadece KS ile OI ve zamanlanmış koitus yapılan hastalarda siklus başına fekundite %5,6 bulunmuştur (45). Gn ile OI+IUI yapılan hastalarda siklus başına fekundite %18 iken sadece Gn ile OI ve zamanlanmış koitus yapılan hastalarda siklus başına fekundite %8 bulunmuştur (45).

Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedavi seçenekleri ve siklus başına gebelik oranları tablo 6'da gösterilmiştir (46).

İzlem	% 1-3
IUI	% 4-6
KS	% 4-6
KS+IUI	% 7-9
Gnile OI	% 4-10
Gnile OI+IUI	% 9-16
IVF	% 20-40

Tablo 6 .Açıklanamayan İnfertilitede Uygulanan Siklus Başına Gebelik Oranı

2.2 İNTRAUTERİN İNSEMINASYON

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

İntrauterin inseminasyon (IUI); seçilmiş bazı infertil çiftler için uygun olan, en sık uygulanan ve en basit konsepsiyon metotlarından biridir. Partnerin semeniyle inseminasyon, zaman içinde vajinal inseminasyondan intraservikal inseminasyon aracılığıyla intrauterin inseminasyona kadar geliştirilmiştir(47, 48).Partner veya donör spermiyle yapay inseminasyonun gerçekleştirildiği 200 yılı aşkın süre boyunca kullanılmış olan intravajinal teknik, şırınga veya benzeri bir alet (Fecondateur şırıngası) yardımıyla olabilecek en fazla miktardaki semenin vajinada birikmesi temeline dayanmaktadır (48, 49).Bu inseminasyonlarda semen herhangi bir işlemde geçirilmeden direkt olarak vajinaya yerleştirilmekteydi.

İnseminasyon prensibi ilk olarak 2.yüzyılın başlarında Hebraic Talmud tarafından dökümanite edilmiştir. 2.referans olarak ise , 1322’de Arap hicri sürecinde boy gösteren bir Arap gösterilmektedir(50). İlk homolog inseminasyon ise 15.yüzyılın ortasında Fransız doktor de Villeneuve tarafından tanımlanmıştır. Bilimsel anlamdaki ilk homolog inseminasyon, 1790’da İskoçyalı fizyolog ve cerrah John Hunter tarafından tanımlanmıştır. Hunter, ağır perineal hipospadiasi olan bir hastaya koit sonrası semenini direkt olarak bir şırıngaya toplamasını ve dişi genital yapılar koit etkisinde ve semeni kabul etmek için uygun durumdayken, bunu partnerinin vajinasına aktarmasını önermiştir. Bu işlemde sonra kadın gebe kalmıştır (49, 50). Sims de 19. yüzyılda negatif postkoital teste sahip 6 kadını yapay yolla insemine etmeyi başarmış ve 1866’da prosedüre dair ilk yayını bu sayede yapmıştır(50, 51).1980’lerden sonra IUI popülerite kazansa da , tekniğe dair ilk bildirim 1921’de Dickinson tarafından yapılmıştır (52, 53).

Modernize haliyle İntrauterin İnseminasyon (IUI), semenin özel işlemlerden geçirildikten sonra yine özel bir katater kullanılarak uterin kaviteye bırakılması işlemidir. IUI işlemi ile amaçlanan mümkün olduğu kadar sağlıklı spermi fertilizasyon bölgesine yaklaştırmak ve bu sayede gebelik şansını arttırmaktır.IUI, invaziv ve pahalı olmamasının yanı sıra etkin bir yöntem olması nedeniyle konsepsiyonda ilk sıradaki tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır (54, 55).



Şekil 3. Intrauterin inseminasyon

2.2.2 Endikasyonlar

IUI endikasyonları **Tablo 7** de özetlenmiştir.

Açıklanamayan infertilite (en sık) Hafif erkek faktörü Servikal faktörler Seksüel disfonksiyonlar(vajinismus vb.) Ejeksiyon (retrograde Ejeksiyon vb.) ve/veya ereksiyon problemleri Evre 1-2 endometriozis Verici(döner) sperm kullanılması

Tablo 7. IUI Endikasyonları

Meniru ve arkadaşları tarafından ise IUI endikasyonları kadın partner kaynaklı ve erkek subfertilitesinden köken alanlar şeklinde 2 ana başlık altında (**Tablo 8 ve Tablo 9**) değerlendirilmiştir (48). Ancak yine de IUI endikasyonlarına ait bazı belirsizlikler ve IVF'e geçme kararını verdiren klinik kriterler tartışılanlar arasındadır(56, 57).

Servikal faktör problemleri

Ovulatuvar disfonksiyon

Seminal plasma allerjisi

Endometriozis

Açıklanmayan infertilite

Tablo 8. IUI ile Tedavi Edilebilen Kadın Kaynaklı Problemler-Meniru (48)'den alınmıştır

Partnerin taze spermi

Partnerin donmuş spermi

Retrograd ejakülasyon

Erkek partnerin uzakta oluşu

İmpotans veya ejakülatuvar disfonksiyon

Kanser tedavisi

Hipospadias

Vazektomi

Hipospermi

Bozulmuş sperm parametreleri

Likefiye olmayan veya yüksek sperm viskozitesi

Diğer ilaç tedavileri

Bozulmuş sperm parametreleri

Diğer ilaç tedavileri

Tablo 9 . IUI ile Tedavi Edilebilen Erkek Kaynaklı Problemler- Meniru (48)'den alınmıştır.

“European Collaborative Report” verilerine göre IUI endikasyonları arasında ilk sırada erkek infertilitesi yer alırken, ikinci sırayı servikal faktörler alır (Tablo 10)(56, 58).

IUI Endikasyonu	Hastaların Yüzdesi	
	Ortalama	Aralık
Ovulasyon bozuklukları	5	0-40
Erkek infertilitesi	53	22-75
Servikal mukus nedeniyle	22	0-55
İdiyopatik infertilite	21	0-100
Kombine	20	0-66

*27 klinikten toplanan data. Data bütün kliniklerin ortalaması ve farklı kliniklerin değer aralığı şeklinde verilmiştir.

Tablo 10. European Collaborative Report IUI Endikasyonları-Kahn ve ark(56).

IUI uygulamalarında, semen bir takım işlemlerden geçirilerek, prostat ve seminal sıvılardan temizlenmiş, bakterilerden ve toksinlerden arındırılmış yüksek ileri hareketli sperm oranına sahip kaliteli bir materyal elde edilir. Bu materyal özel kateterler ile servikal kanaldan geçirilerek uterin kaviteye verilir. Böylece hastadaki mevcut servikal, immünolojik faktörlerin by passı sağlanmış olur. Ayrıca spermilerin aktive olmalarına da katkı sağlar.

Erkek infertilitesinde seçilecek YÜT önem taşır. Günümüz şartlarında erkek infertilitesine sperm analizi(spermiyogram) yapılarak bakılmaktadır. IUI tedavilerinde ne kadar ileri hareketli sperm olması gerektiği hususunda net bir fikir birliği yoktur. Fakat genellikle kabul edilen yaklaşım toplam sperm sayısında ileri hareketli sperm sayısının hazırlık dönemi öncesi 5×10^6 den fazla, hazırlık sonrası dönemde ise 1×10^6 'den fazla olmasıdır. (Total ileri hareketli sperm sayısı=toplam semen hacmi \times sperm sayısı/ml \times ileri hareketli sperm oran)(59).Bu sperm sayısından az olan vakalarda IUI tedavisinin başarılı olma şansı düşüktür. Bu vakalarda direkt olarak IVF düşünülmelidir. ,

IUI; sperm parametreleri iyi olan erkeklerde, yaşı ve over rezervi uygun olan kadınlarda , evre 1 veya 2 endometriozisi olanlarda ve de açıklanamayan infertilite vakalarında ilk düşünülecek tedavi seçeneği olmalıdır. Normal ve sağlıklı bir koitusun gerçekleşmediği vakalarda da IUI tercih edilebilir.

Endikasyonlara göre IUI'ın başarı oranı değişmektedir Açıklanamayan infertilitede tedavisiz aylık gebelik oluşma şansı %1,3 -4,1, sadece CC ile %5,3, sadece IUI ile %4,76, CC+IUI ile %9,5, sadece KOI ile %4.1 KOI+IUI ile %8,7 -%11,4 (eski çalışmalarda %17,1) oranında gebelik şansı izlenmektedir(60).IVF tedavisinin başarısı ise siklus başına ortalama %39,5'tir. Hafif erkek faktöründe KOI +IUI'ın gebelik oluşma oranı %8,3 ile %37,5 arasındadır(61).Canlı doğum oranları %20-27,5 arasındadır(61).

KOH+ IUI kaç kez deneneceği konusunda kesin bir uzlaşma olamamakla birlikte 6 sıklusa kadar deneme yapılabileceği belirtilmektedir.

2.2.3 Kontrendikasyonlar

IUI, dişi üreme sisteminden salgılanarak sperm pasajını ve motilitesini bozan, fertilizasyonu veya fertilizasyon sonrasındaki süreci engelleyen antikorlara sahip kadınlarda kontrendikedir. Ciddi erkek faktör infertilitesi olan çiftler, anormal pelvik anatomi, fallop tüplerinin hastalığı, ampuller mukoza hasarı, ileri evre endometriozis ve servikal neoplazi IUI'ın diğer (Tablo 11) kontrendikasyonlarıdır (47, 48, 54, 62).

Tablo 11. IUI için Kontrendikasyonlar-Meniru ve ark (48)'den alınmıştır

-
- Tubal patoloji ve bilateral tüplerin kapalı olması
 - Partnerlerden herhangi birinde genital yol enfeksiyonu
 - Semen parametrelerinde ileri derecede bozukluk
 - Erkek partnerde genetik anomali
 - Açıklanamayan genital yol kanaması
 - Pelvik kitle
 - Yaşlı kadın partner
 - Eşlik eden birden fazla infertilite etyolojisi
 - Pelvik cerrahi
 - Gebeliğin kontrendike olduğu durumlar
 - Partnerlerden birinde veya her ikisinde de ciddi hastalık
 - Yakın zamanda kemoterapi veya radyoterapi hikayesi
 - IUI'da çoklu başarısızlık
-

2.2.4 IUI Öncesi Hastanın Değerlendirilmesi

Öncelikle hastalardan iyi bir anamnez almak önemlidir. Akabinde genel sistemik ve pelvik muayene yapılmalıdır. Kadın partnerde, tam kan sayımı ve smear gibi temel değerlendirmelere ek olarak hormon profil değerlendirmesi yapılmalıdır (63). Hormonal değerlendirme ovulasyon ve over rezervini tahmin için önemlidir. Adetin 3.günü FSH, LH ve E2 (hasta yaşı \geq 38, 2 kez, menstruel siklusun 2-5.günü) düzeylerine bakılır. Bu testlerin sonuçlarının normal olmasının, fertilité tayininde prediktif değeri yoktur ancak anormal bir sonuç (FSH>20 mIU/mL) hastaya, kendi oositlerini kullanarak yapılan bir tedavinin sağlıklı bir gebelikle sonuçlanamayacağını gösterir. FSH ve estradiolün aynı anda ölçümü, FSH testinin yanlış negatifliğini önler. Hormon profili değerlendirilirken Prolaktin düzeyi, tiroit fonksiyon testleri de göz ardı edilmemelidir (63, 64). HSG bir diğer tanı testidir. Histerosalpingografi(HSG) ile uterin kavitenin şekli ve bilateral fallop tüplerin patensi değerlendirilmelidir Uterin kavitenin şeklini ve habitüel abortuslu kadınlarda ASRM tarafından; tubal patensi değerlendirmede ilk sırada HSG'nin tercih edilmesi önerilir.Uterin kavitede polip veya myom mekanik implantasyonu engeller ve gebelik şansının azalmasına neden olabilir. Bu nedenle endometrial kavite IUI öncesi iyi değerlendirilmelidir. Hastanın yaklaşık 6 ay içinde yapılan HSG'si yeterlidir. Sonohisterografi veya ofis histeroskopi, uterin kavite daha önce hiç değerlendirilmemiş ve şüpheli bir uterin patoloji düşünülüyorsa yapılabilir. İleri tetkikler kapsamında L/S, H/S ve karyotip analizi yer alır (63, 64). Erkek partnerde spermiyogram yapılması gereken temel testtir. Enfeksiyöz hastalıklar açısından çiftler taranmalıdır. Tedavi edilmeyen klamidya enfeksiyon varlığı YÜT başarı şansını azaltabilir ya da gebelikte abort riskini arttırabilir. Bu nedenle rutin taramada bakılmalıdır (65, 66). Ayrıca çiftler Hepatit B, hepatit C ve HIV açısından da taranmalıdır. Bu tarama aynı zamanda fetusun postnatal dönemde korunması için de önemlidir.

Özellikle yaşı 35'den büyük , tek overli , ağır sigara içicisi , endometriozisi olan ve geçirilmiş over cerrahisi öyküsü olan hastalarda over rezervini değerlendirmek önemlidir.

Over rezervi;

-Kadın yaşı ; Yaş arttıkça fekundite azalır Araştırmalarda 25 yaşından küçük kadınlarda gebe kalamama oranı % 6 iken 36-40 yaş arasındaki kadınlarda ise bu oran % 43'e yükseldiği izlenmiştir(67).

-Antral folikül sayımı (<4-5=azalmış rezerv, 5-15= normal over cevabı, >15=artmış over cevabı), Antral folikül sayısı her iki overde 5'in altında olan azalmış over rezervli hastaların CC kullanımında başarı şansı azdır

-**Over hacmi ölçümü** (azalmış rezerv <7 cm³, normal 7-10 cm³ artmış over cevabı >10cm³)

-**Adetin 3. Günü FSH** (RIA=<15 mIU/ml=normal >15 mIU/ml=azalmış rezerv, immunometrik assay(MEIA)=<9,5mlu/ml=normal, >10mIUml=azalmış rezerv)

-**E2 ölçümü** [>60-80 pg/ml=azalmış over rezervi (ovarian kist yok ise)],

-**Anti müllerian hormon (AMH)** (> 3,0 ng /ml yüksek over cevabı, 1,0-3,0 ng/ml normal, 0,7-0,9 ng/ml düşük normal, 0,3-0,6 ng/ml düşük , <0,3 ng/ml çok düşük)

-**CC yükleme testi,**

-**GnRH agonist testi** gibi testlerle değerlendirilebilir .

Over rezervini değerlendirmede kullanılan testler 2 ana grupta incelenebilir :

a-Biyokimyasal Belirteçler

Statik testler

- **Bazal folikül stimulan hormon (FSH) ve östradiol (E2):** Menstrel siklusun erken foliküler fazında serum FSH ve E2 düzeyi, over rezervini göstermekte tercih edilen en sık yöntemdir. FSH ve E2 seviyeleri birlikte bakılmalıdır. Çünkü E2 yüksekliği negatif feed back ile FSH seviyesinin normal sınırlara gelmesine neden olabilir. 1478’de Toner ve ark.’nın IVF tedavilerindeki gebelik ve siklus iptali oranlarını belirlemek için yaptıkları çalışmada serum bazal FSH değerinin yaştan daha önemli bir kriter olduğu gösterilmiştir(68).

- **İnhibin-B:** Menstrel siklusun erken foliküler fazında bakılır. Serum 45 pg/ml ‘dan az olan hastalarda gebelik şansı düşüktür.

- **Antimülleryan hormon (AMH):** Yapılan araştırmalarda serum AMH değeri ile oosit sayısı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu izlenmiştir(69, 70). Menstrel siklusun herhangi bir zamanında ölçülebilir. AMH, menstrel dönemden bağımsız ve objektif olması nedeniyle tercih edilebilir

Dinamik testler

- **Klomifen Sitrat Challenge Test(CCCT):** Menstrel siklusun endokrin dinamiğini göstermede yardımcı bir testir. Sensitiftir. Klomifen sitrat kullanılarak sıklusta bazal ve uyarılmış FSH değerlerine bakılır. Menstrel siklusun 3. günü FSH değerine bakılır ve sonrasında siklusun 5-9. günleri arasında 100 mg/gün klomifen sitrat verilir. Siklusun 10. günü FSH değerine bakılır. Menstrel Siklusun 10. günü FSH >12 mIU/ml ya

da siklusun 3. günü ve 10. günü FSH değerlerinin toplamı >26 mIU/ml ölçülürse anormal test sonucu olarak kabul edilir(71).Bu testte amaç yaşlanan veya azalmış over rezervi olan hastalarda küçük boyuttaki follüküllerin daha az inhibin B ve E2 salgıladığını, hipofiz negatif feed back'in daha az olduğunu ve daha az FSH salgılandığını göstermektedir(72).Menstrel siklusun 3. Günü bakılan FSH'nın artmış olması veya yüksek klomifen sitrat testi IVF şansı için prognozunu kötü olduğunu bir göstergesidir(73, 74).

- **Eksojen FSH overyan rezerv testi (EFORT):** Franchin ve ark. tarafından yapılan bu testte, menstrel siklusun 3. günü serum bazal FSH ve E2 düzeyleri ölçülür. Sonrasında hastaya tek doz olacak şekilde 300 IU FSH yapılır. Siklusun 4. günü serum E2 düzeyine ölçülür. 30 pg/mL'dan fazla ve FSH değerinin 11 mIU/mL'den az olması normal over rezervi olduğunu düşündürür(75).Fakat bu test klinik pratikte pek tercih edilmemektedir.

- **GnRH stimülasyonu testi (GAST):** Menstrel siklusun erken foliküler fazında dışarıdan GnRH analogu verilir. Serum E2 bakılır. Klinik pratikte pek tercih edilmemektedir.

b_Ultrasonografik belirteçler

- **Antral folikül sayısı:** Menstrel Siklusun erken foliküler fazında transvajinal ultrason yardımıyla her iki overe bakılarak belirlenir. Her iki overde ölçülen folikül sayısının toplamı alınır. Antral folikül boyutu 2-10 mm arasında değişmektedir. Hendriks ve ark. yaptığı bir metaanalizde, over rezervini belirlemede erken foliküler fazda bakılan antral folikül sayısının serum bazal FSH ölçümünden daha önemli olduğu izlenmiştir(76).Her iki overde toplam folükül sayısının 4-6 adetten az olması over kapasitesinin az olduğunu ifade eder. Antral foliül sayımı over rezervini ve ovaryan stimülasyona cevabı öngörmede iyi bir yöntem olsa da oosit kalitesi, YÜT sonrası gebelik şansı konusunda tahmin yeteneği düşüktür(77).

-**Over volümü:** Over çapları 3 boyutlu ölçülerek elipsoid fomülü ile hesaplanır. $(D1 \times D2 \times D3 \times 0,52 = \text{volüm})$. Over volümü her iki overin volümlerinin ortalaması alınarak hesaplanır. Çoğu araştırmada over volümünün 3 ml altında veya 2 cm çapından az ölçülmesi stimülasyona zayıf cevabı tahmin etmede önemlidir. Ancak bu çalışmalara PCOS'u olan, büyük ovaryal kisti olan, endometrioması olan hasalar dahil edilmediğinden sonuçlar genellenemez (78, 79).Günlük klinik pratiğinde kullanılmamaktadır.

-Stromal ovaryal kan akımı: bir metaanalizde ovaryan kan akımını değerlendirmede her çalışmada farklı parametre kullanıldığı için ovaryan kan akımını değerlendirmede net sonuca varılmamıştır(80).

2.2.5 Ovülasyon İndüksiyonu Yapılmadan IUI

OI başlanmadan yapılan IUI tedavisidir. Hastada beklenen ovülasyon gününden 3-4 gün öncesinde idrarda LH bakılmaya başlanır.Menstrel siklusu düzenli olan hastalarda adetin 11. gününden itibaren idrarda LH testi yapılabilir.. İdrarda LH testi pozitif gelen hasta ertesi gün IUI 'ya alınır.İlaç kullanmayı reddeden veya çoğul gebelik istemeyen hastalarda kullanılabilir.Düzensiz menstrel siklusu ve tanılı anovülasyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

2.2.6 Ovulasyon Takibi

İdrarda veya serumda LH piki takibi ile ovülasyon belirlenebilir. Serum LH'nın 20 mIU/ml üstünde olması LH pikini(ovülayonu) gösterir. Başka bir yaklaşım şekli ise serum LH'nın günlük seri ölçülmesidir.Bir önceki gün ile ölçülen gün arasında 3 kat artış farkı varsa LH piki olmuş demektir. LH idrada, kandaki LH pikinden 12 saat sonra ölçülebilir. LH idrarda ölçüldükten 2-36 saat sonra ovülasyon olur. Bazal vücut ısısı takibi IUI da pek tercih edilmez.

2.2.7 IUI tedavisinde Ovülasyon İndüksiyonu (OI)

IUI tedavisinde OI yapılan hastaların başarı şansı OI yapılmayanlara göre daha yüksektir(81).Bu nedenle IUI da OI başlanması tercih edilmelidir.

OI için çeşitli ajanlar ve tedavi protokolleri tercih edilebilir. OI'da kullanılan ajanlar aşağıdadır.

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar ;

-Klomifen sitrat (CC)

-Tamoksifen (TMX)

-Ekzojen FSH hMG(LH'de içerir) ürofolloitropin (purifiye FSH) FSH- Hp

-LH piki amaçlı kullanılan hCG rekombinant hCG

-Rekombinant LH

-GnRH agonistleri

- GnRH antagonistleri
- Aromataz inhibitörleri
- Luteal faz destekleyiciler şeklinde sıralanabilir.

2.2.7.1.Klomifen sitrat (CC)

1960'lardan beri; etkili, güvenli, ucuz ve hasta uyumunun kolay olması nedeniyle anovulasyonda ilk sırada ve OI tedavisinde en sık tercih edilen İlaçtır.Klomifen sitrat(CC) selektif östrojen reseptör analogudur ve hipotaloma-hipofizer düzeyde etkinlik gösterir(82). Hipotalamus, hipofiz, over, uterus ve serviks üzerine etkisi vardır. Hipotalamusta E2'nin inhibisyonunu engeller ve FSH ve LH salgılanmasını artırır. Uterus ve servikste anti-östrojenik etkisi vardır. Bu özellik CC için bir dezavantajdır. Çünkü CC kullanılan OI'da endometrial kalınlık daha az olmaktadır bu da gebelik şansını azalmaktadır. Yüksek dozda (2x1 tablet, <100 mg/gün) servikse olumsuz etkisi de artmaktadır.

CC adetın 3-5. günleri arasında başlanabilir. Başlangıç dozu günlük 50mg'dır. Toplamda 5 doz olarak kullanılır. Spontan menstürel siklusta veya indüklenmiş menstürel siklularda (progesteron yükleme testi=medroksiprogesteron asetat 2X1; 5 gün veya 10 gün kullanılır ve bırakılır. Siklusun başlaması beklenir) başlanabilir.

Koitusu bırakılan hastalarda ovülasyon takibi önerilmez. Adetin 10-20 günleri arasında gün aşırı koitus önerilir. 21-24. günler arası serumda P bakılması önerilir. P<3 ng/ml ise ovülasyon olmadığı ve CC'nin etkili olmadığı kabul edilir ve sonraki siklusta doz günlük 50 mg daha da artırılır. Günlük 150 mg CC kullanımında ovülasyon olmuyorsa hastanın CC'e dirençli olduğu düşünülür.Eğer hastaya IUI planlanıyorsa ovülasyon takibi yapılmalıdır. İdrarda LH testi yapılabilir. İdrarda LH pozitif izlendikten sonra ertesı gün hasta IUI tedavisine alınır(10).İdrarda LH testi ile ovülasyonu takip edilen hastalarda ovülasyon olması için hCG yapılması gerekmez. Ovülasyon indüksiyonu USG ile takip ediliyor ise 10. Günden itibaren USG ölçümü ile folikül gelişimi izlenir. Önde gelen folikülün büyüklüğü yaklaşık 18-20 mm izlenirse ovülasyonun tetiklenmesi için rekominant hCG 250 mikrogram (S.C.) veya Üriner hCG 10,000 ünite (I.M.) yapılır.

CC'nin 12 siklustan fazla kullanılması over karsinom riski nedeni ile önerilmemektedir.

CC, çoğul gebelik ihtimalini artırır. Ayrıca gebeliklerde abort riski de artmıştır. Bulantı kusma, meme hassasiyeti, sıcak basması, overlerin büyümesi başlıca yan etkileri arasında sayılabilir .CC bırakıldığında overlerin normal haline dönmesi beklenir. Nadiren

de olsa OHSS gelişebilir. Hastalarda retinal toksisiteye bağlı olarak bulanık görme veya diplopi gelişebilir Bu durumlarda CC bırakılmalıdır. CC kesilmesi ile birlikte düzelme izlenir.

2.2.7.2 Tamoksifen

Tamoksifen (TMX), ovulasyon indüksiyonunda CC den daha az popülerdir. CC'ye göre olası avantajı endometrium ve servikal mukus üzerinde daha az anti-östrojenik etkiye sahip olmasıdır. Ancak ne var ki; tamoksifen ovulasyon indüksiyonu için lisanslı değildir. Tamoksifen, selektif olmayan bir östrojen reseptör modülatörüdür. Tamoksifen, spontan veya progesteron çekilme kanamasından sonra 3.gün başlanır ve 5 gün boyunca 20 mg/gün dozundan devam edilir. Persistan anovulasyon durumunda, doz 2 aşamalı olarak 60mg/gün'e çıkarılabilir.

Prospektif randomize bir çalışmada CC ve TMX arasında etkinlik açısından fark saptanamamıştır. Pourmatroud ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise ;Oİ için tamoksifenin letrozolle birlikte kullanımının endometriumu, gebelik şansını arttırmak amacıyla hazırlayan önemli bir ko-faktör olduğunu göstermiştir. Tek başına veya kombine bir ajan olarak, ovulasyon için kullanımında etkinliğine dair şüpheler olsa da, tamoksifen kullanımı günümüzde sürmektedir. Tamoksifene dair bildirilmiş herhangi bir komplikasyon yoktur (83, 84).

2.2.7.3 Kontrollü Ovülasyon İndüksiyonu(KOI)

KOI tedavisinde ajan olarak gonadotropinler tercih edilir. Kontrollü olarak doz ayarlanır ve overlerin monitorizasyonu yapılır.

2.2.7.3.1 Gonadotropinler

Gonadotropinler rekombinant veya üriner teknoloji ile elde edilen FSH+LH veya sadece FSH içerebilen preparatlardır. Üriner kaynaklı preparatların alerjik reaksiyon riski rekombinant preparatlara oranla daha yüksektir. Rekombinant preparatlarda sadece FSH veya sadece LH vardır. Rekombinat preparatların subkutan uygulanabilmesi kullanım kolaylığı açısından avantaj sağlar .Hipogonadotropik hipogonadizm(Hipo-Hipo) olgularında FSH ve LH'nın birlikte olduğu preparatlar tercih edilmelidir.

IUI'da tercih edilen KOI protokolleri:

*Klasik Step up Protokol

Siklusun 3-5. gününde 75 IU ile başlanır.

7 gün sonra serum estradiol (E2) bakılır.

E2 <100 pg/ml altında ise USG'ye gerek olmadan doz arttırılır.

E2>100 pg/ml ise ultrason(USG) bakılır.

USG'de 10 mm ve üstü folikül yoksa FSH dozu %100 arttırılır.

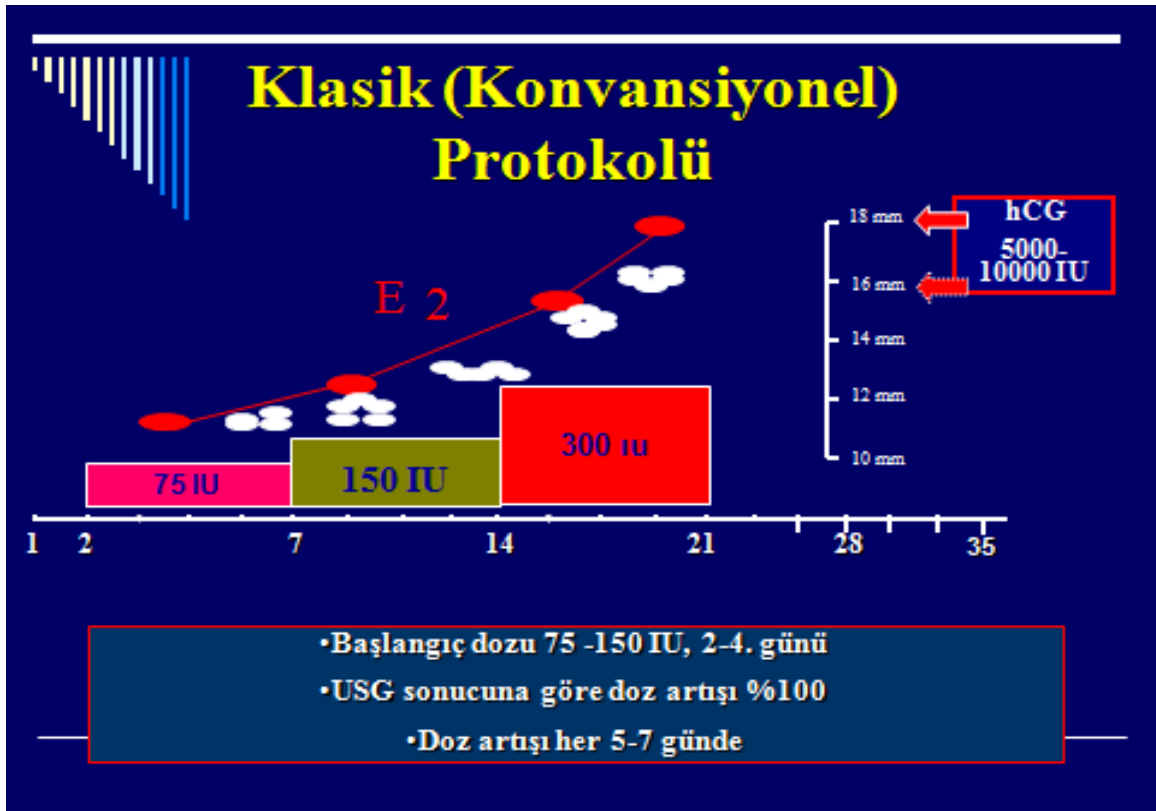
Doz artırımından sonra 2-3 gün ara ile USG bakılmalıdır. (folikülün çapına göre sıklık değişir.)

İlk 5 günden önce doz artırımının yararı yoktur.

Daha sonraki artışlar 5-7 gün ara ile yapılmalıdır.

Sonraki sikluslarda başlangıç dozu önceki siklustaki yanıtı göre belirlenir.

Ovülasyon %76-100, çoğul gebelik riski %22-33, OHSS riski %1.1-4,4 oranında görülür.



Şekil 4. Klasik Protokol

*Kronik Düşük Doz Protokol

Bu protokol yüksek over cevabı olabilecek polikistik over sendromlu (PKOS) veya polikistik over görünümlü hastalarda kullanılabilir. OHSS ve çoğul gebelik riski daha düşüktür.

75 IU/gün ile başlanır.

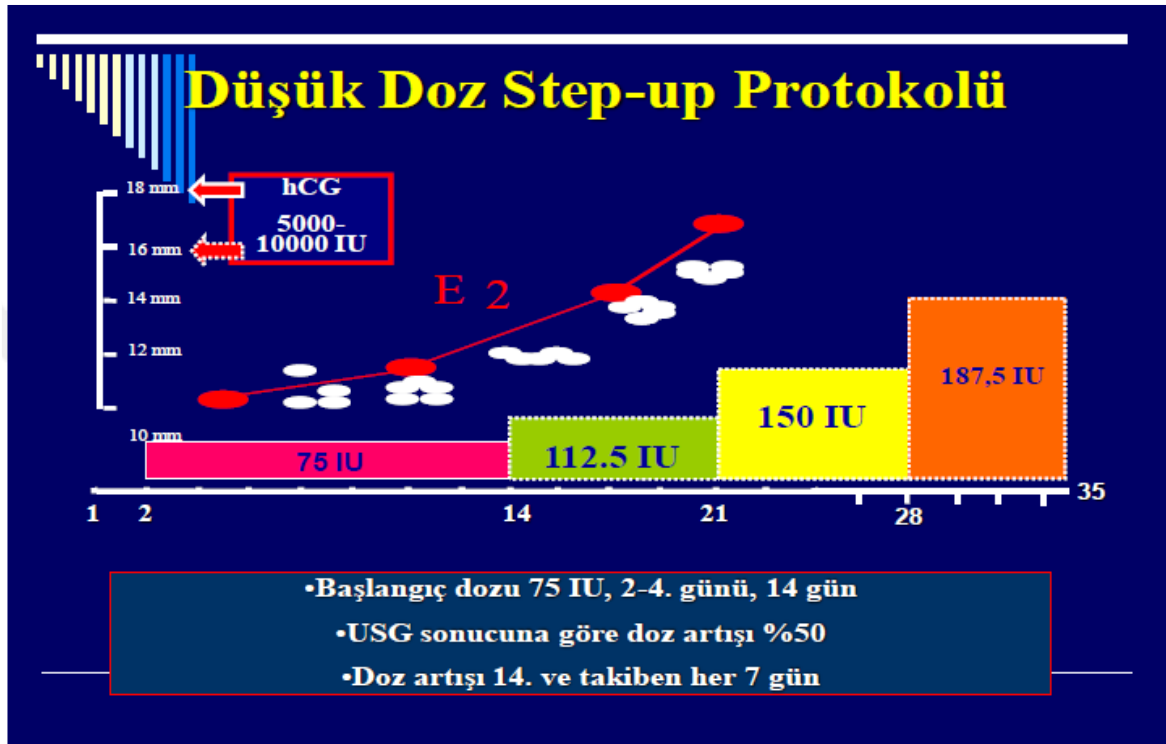
7 gün sonra serum estradiol (E2) bakılır.

E2>100 pg/ml ise USG ile değerlendirilir.

E2 <100 pg/ml altına olsa dahi 14 gün doz değiştirilmez

14 gün sonra yanıt yoksa doz 37,5 IU/gün arttırılır

Daha sonra doz artırımını 7 günlük aralarla yapılır. Tedavi süresi 35 güne kadar uzayabilir. 35 gün sonrasında cevap yoksa tedavi iptal edilir. Bir sonraki siklusta başlangıç dozu arttırılır.



Şekil 5. Düşük Doz Step Up Protokol

*Step-Down Protokol

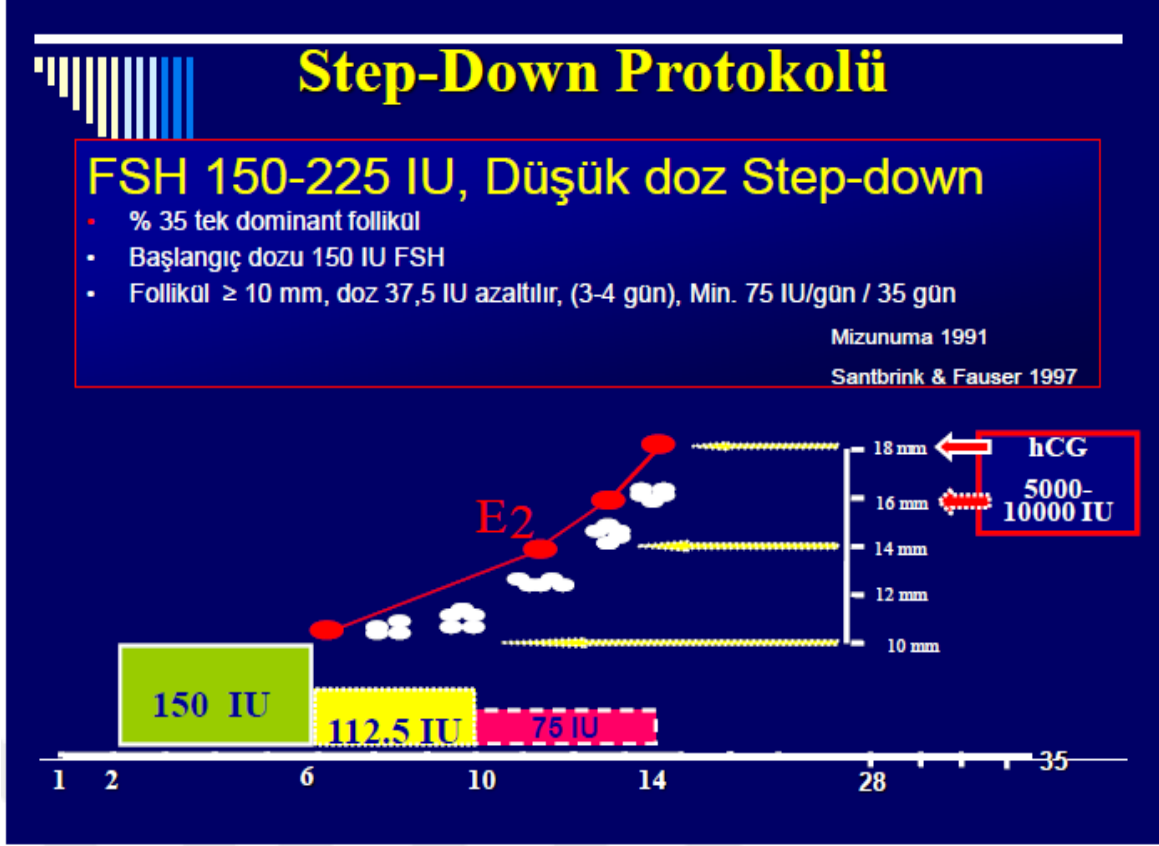
Günde 150 IU ile başlanıp folikül seçimi amaçlanır.

İlk kontrol 3 gün sonra yapılır.

Sık USG kontrolleri gerektirir.

Dominant folikül (>10 mm) izlenirse doz 112,5 IU /gün'e düşürülerek folikül gelişiminin devamı sağlanır.

Folikül gelişimi izlenmeye devam ederse 3 gün sonra doz 75IU/gün'e düşürülür.



Şekil 6. Step Down Protokol

Foliküller yaklaşık olarak günde 2 mm büyürler. Bu nedenle foliküller 14 mm'ye kadar iki günde bir, 14 mm'den sonra ise her gün USG ile değerlendirilmelidir.

Hastanın yaşı over kapasitesi ve daha önceki tedavilerde over cevabı vs. hastanın başlangıç gonadotropin dozunu belirler. Son gonadotropin dozunun yapılmasında 24 saat sonra LH piki tetiklenmelidir.

Gonadotropin kullanılan KOI+IUI'nın başarısı (%18), sadece IUI (%4) ve CC +IUI (%6,7)'a göre belirgin olarak daha yüksektir

Düşük Doz Step Down, Düşük Doz Step-Up ve Klasik Protokol

Protokol	Ovulasyon %	Gebelik %	Çoğul gebelik %
Klasik	100	21	25
Step-down	100	21	40
Düşük Doz Step-up	100	20	0

Andoh et al, Fertil Steril, 1998

Şekil 7 .Düşük doz step down, düşük doz step up ve klasik protokollerin karşılaştırılması.

2.2.7.3.2. KOI'DA GnRH Antagonist Kullanımı

GnRH antagonist kullanımının amacı, LH pikini ve prematür lüteinizasyonu önlemek, prematür ovülasyonu engellenmektir. Hafta sonu IUI yapmamak için de tercih edilebilir. KOI'da antagonist kullanmanın gebelik oranlarını arttırdığını gösteren bir kanıt yoktur(85).

2.2.7.3.3. Aromataz İnhibitörleri

IUI'da letrozol ve anastrozol kullanılabilir. Overde aromatazi inhibe ederek E2 nin periferdeki dolaşımını azaltır. Böylece FSH salgılanmasını artırır. CC ile kullanımları benzerdir. Adetin 3. veya 5. günleri arasında başlanır(Günlük 2,5 veya 5 mg olarak başlanır ve 5 gün kullanılır). Bilinen meme neoplazisi olan hastalarda KOI için uygundur.

2.2.8 IUI zamanlaması

Normalde sperm kadın genital sisteminde 72 saat fertilizasyon yeteneğine sahipken oosit ise 12-24 saat fertilizasyon yeteneğini koruyabilir. Cinsel ilişki ovulasyondan bir gün önce veya sonra ise konsepsiyon olasılığı artar. Bu nedenle inseminasyonda doğru zamanlama kritiktir. İnseminasyon zamanlaması, hangi inseminasyon yöntemi olursa olsun, ovulasyon döneminde, spermelerin dışı genital sisteminde bulunmasını sağlamak çok önemlidir.

Yapılan bir çalışmada inseminasyon zamanlaması tartışılmış olup en doğru zamanın hCG tetiklemesinden 32-38 saat sonra olduğuna inanılmaktadır. Aynı çalışmada çift inseminasyonun bir alternatif olabileceği ancak tartışmalı olduğu bildirilmektedir (86).Blockeel C ve arkadaşlarının yaptığı 412 sikluslu bir çalışmada, doğal siklusta LH pikini takip eden 24. ve 48. saatte IUI gerçekleştirilmiş. 213 hastaya LH pikini takip eden 24. saatte IUI yapılmış, 199 hastaya LH pikini takip eden 48. saatte IUI yapılmıştır. 24 saat sonra IUI yapılan grupta daha yüksek klinik gebelik oranı görülmüştür (87).Crosignani çalışmasında OI yaptığı hastalarına hCG gününden 32-36 saat sonra IUIişlemini gerçekleştirmiş ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(23).

2.2.9 IUI da Sperm Hazırlama Teknikleri

Semen, enfeksiyon ajanları, prostoglandinler gibi zararlı maddeler ve ölü spermlerden temizlenir. Sperm bir takım işlemlerden geçirilerek kalitesi yükseltilir ve morfolojik olarak normal, hareketi fazla materyal elde edilir.

Çeşitli sperm hazırlama teknikleri vardır. Basit yıkama, Swim up ve density gradient yöntemleri en çok tercih edilen yöntemlerdir. Yakın zamanda yapılan bir derlemede swim up, gradiet ve yıkama yöntemleri arasında gebelik oranları arasında bir fark izlenmemiştir(88).Sperm hazırlanırken platelet activating faktör(PAF) gibi bazı ajanlar kullanılarak spermin fertilizasyon kapasitesi artırılır. Ancak spermin bu fertilizasyon kapasitesini arttıran ajanların gebe kalma oranlarını arttırmada bir etkileri yoktur(88).

2.2.10 IUI'da Kullanılacak Katater Tipi

Bükülebilen, bükülemeyen, sert ya da yumuşak kataterler tercih edilebilir. Cochrane analizindeyse, sert kateter kullanılan prosedürlerle yumuşak kateter kullanılanlar arasında gebelik oranları açısından anlamlı bir fark olmadığı ortaya konmuştur (89).

2.2.11 İnseminasyon Metotları

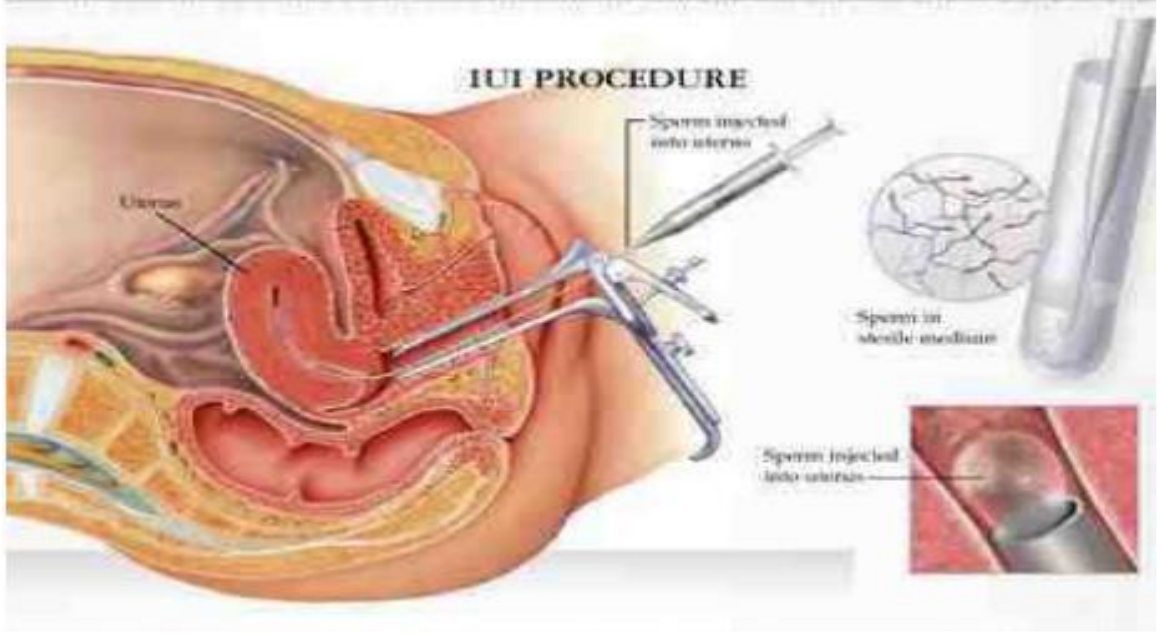
Vajinal, intraservikal, fallop tüp sperm perfüzyonu (İntrauterin tuboperitoneal inseminasyon), direk intraperitoneal ve intrauterin İnseminasyon şeklinde farklı alt grupları vardır (90).

2.2.12 IUI İşlemi

İşlemden önce antibiyotik profilaksisine ihtiyaç yoktur. Hasta boş mesaneyle dorsal litotomi pozisyonuna alınır. Spekulum takılır. Serviks pamuklu çubuk kullanılarak 20-30 cc salin solüsyonuyla temizlenir. Batikon ya da alkol serviksi ve vajinayı yıkamak için kullanılmaz çünkü spermid etkileri vardır. Hazırlanan semen vücut sıcaklığında bekletilir. Antevert uterusu olan hastalarda mesanenin yarı dolu olması IUI işlemini kolaylaştırır. Retrovert uteruslarda mesanın dolu olmasının bir faydası yoktur. Uterus antevert veya retrovert ise kateter, zor yerleştirilir. Bu durumda uteroservikal açığı düzleştirmek için spekulum yukarı kaldırılabilir veya hastaya Valsalva manevrası yaptırılarak eksternal serviks deprese edilir. Bazen tenekulum kullanmak gerekebilir (54, 90, 91). Balcı ve arkadaşlarının çalışmasında tenekulum kullanımının, uterin kontraksiyonları ve gebelik oranlarını arttırdığı ileri sürülmüştür. Mekanizma ise tenekulum ile artan uterin kontraksiyonların tüplere sperm pasajını arttırmasıyla açıklanmıştır(92).

Hazırlanan semen 1ml'lik şırınga içinde aspire edilir. Kateterin ilk 3 cm'lik kısmına, paketinden çıkarmaksızın yavaşça 15-20 derecelik bir açı verilir. Ardından şırıngayla birleştirilmiş katatere önce 0,5 ml hava, ardından 0,4-0,5 ml yıkanmış sperm çekilir. Ardından kateter nazıkçe endoservikal kanaldan uterin kaviteye doğru yerleştirilir. Uterin kaviteye olup olmadığı değerlendirilir. USG eşliğinde yapılmıyor ise katater 6-6,5 cm'e itilir. Kataterin fundusa değmediğinden emin olmak gereklidir. IUI işlemini USG eşliğinde uygulamak daha faydalı olabilir. Ardından materyal yavaşça 60-80 saniyede verilir. En sonunda şırıngada kalan hava servikste hava bloğu yaratmak amacıyla verilir. Hastaya 15 dakika kadar muayene masasında kalması önerilir. 15 dakikalık immobilizasyonun; kontrol grubuna göre çift başına daha yüksek gebelik oranı (%27 vs %18) ve canlı doğum oranıyla (%27 vs %17) sonuçlandığı bildirilmiştir(93).

2010 yılında yapılan bir Cochane çalışmasında çift IUI, tek IUI'a göre daha fazla klinik gebelik sağlamaktadır(94). Canlı doğum ya da devam eden klinik gebelik bilgisi yoktur.



Şekil 8. İntrauterin İnseminasyon Uygulaması

2.2.13 IUI İptali

Folikülometri muayenelerinde USG’de 16 mm’den büyük 3 ve 3’den daha fazla folikül izleniyorsa ve serum E2 1500 pg/ml ‘den yüksek ise OHSS ve çoğul gebelik ihtimali nedeniyle hCG yapılmamalı ve o IUI siklusu iptal edilmelidir. Koitus yasaklanmalıdır

2.2.14 İntrauterin İnseminasyon Komplikasyonları

2.2.14.1 Erken Komplikasyonlar

Kanama veya lekelenme, enfeksiyon, ağrı, sensitizasyon, anafilaktik reaksiyonlar ve vazovagal yanıt erken komplikasyonlardır.

2.2.14.2 Geç Komplikasyonlar

Anomalili çocuk, çoğul gebelik, OHSS ve ektopik gebelik geç komplikasyonlardır (47, 48, 54).

2.2.15 IUI’da Prognozu Etkileyen Faktörler

IUI başarısı oldukça değişkendir. Siklus başına ortalama gebelik oranı, uluslararası literatürde %9 olarak belirtilirken gebelik oranları esasen %5-70 arası değişir. Aralığın bu kadar geniş olmasının nedeni ise; IUI'da gebelik oranlarını etkileyebilecek birçok faktör olmasıdır. Bu faktörler; kadın partnerin yaşı, infertilite süresi, infertilite tipi, foliküler sayım, endometrium kalınlığı, sperm sayısı ve morfolojisi olarak özetlenebilir(95).

Kadın partnerin yaşı, IUI başarısını tahminde, kadın faktörleri içinde en önemli prediktördür. Bunun nedeni yaşı; over rezervi, oosit kalitesi ve muhtemelen endometrial reseptivite üzerindeki negatif etkisidir. Bir çalışmada yaşı önemli bir faktör olduğu ve 32 yaş üstünde konsepsiyon oranlarında ciddi bir düşüş olduğu bildirilmiştir (96). Marviel ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaş sınırı 30'a kadar düşürülmüştür(97). Ayrıca kadın yaşı kadar belirgin olmasa da ilerleyen erkek partner yaşının da IUI sonuçlarına negatif etkisi olduğu ileri sürülmüştür (95). Ancak Speyer ve arkadaşları tarafından canlı doğum oranıyla kadın partnerin yaşı arasında negatif korelasyon olduğu fakat bu oranın erkek partnerin yaşıyla korele olmadığı ileri sürülmüştür (98).

İnfertilite süresiyle, özellikle de açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerde IUI sonrası konsepsiyon olasılığı arasında negatif korelasyon vardır. İnfertilite süresi arttıkça IUI sonrası konsepsiyon olasılığı düşer (infertilite süresi 6 yıldan az ise konsepsiyon oranı %20, 6 yıldan fazla ise konsepsiyon olasılığı %10). Bir başka çalışmada ise bu sınır 4 yıla kadar indirilmiştir (95, 99).

Genel olarak, IUI sonrası en iyi gebelik oranları; açıklanamayan infertilite ve anovulasyonda görülür. Erkek subfertilitesinde ise en yüksek gebelik oranları, ejakülatuar disfonksiyon etyolojisinde görülür (100, 101).

Artmış foliküler sayımın, IUI'da daha yüksek gebelik oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yavuz ve arkadaşlarının çalışmasında; preovulatar folikül sayısının iyi bir prognostik prediktör olduğu, ≥ 2 preovulatar folikül ile optimal sonuçların alınabileceği idda edilmiştir (102).

Araştırmacılar tarafından, bazı semen parametrelerinin klinik gebelik oranları ve IUI sonrası canlı doğumlarla direkt korele olduğu saptanmıştır. Bunlar total sperm sayısı, sperm motilitesi ve sperm morfolojisidir. Her ne kadar, altında, gebeliğin imkansız olduğu bir eşik değer tanımlanamasa da; total motil sperm sayısının (TMS) $< 2 \times 10^6$ /ml'nin altında olması halinde gebelik oldukça zordur. Bazı çalışmalar ise, başarılı IUI sonuçlarıyla; yıkama sonrası sperm motilitesinin yıkama sonrası sperm sayısına göre daha iyi korele olduğunu göstermiştir(95, 99, 103).

2.3 İNTRAUTERİN İNSEMİNASYONDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ

2.3.1 Luteal Faz

Luteal faz; ovulasyonla, gebelik oluşumu veya 2 hafta sonra menstrüasyonun başlaması arasındaki süreçtir. Ovulasyonu takiben doğal bir siklusun luteal fazı, progesteron ve östradiol dahil steroid hormon sekresyonu gerçekleştiren korpus luteum formasyonu aktif anjiogenez ile vaskülarize olarak oluşur. Eğer konsepsiyon ve implantasyon gerçekleşirse, gelişen blastokistler tarafından hCG salgılanır. Embriyo tarafından sekrete edilen hCG'nin görevi corpus luteumun varlığını sürdürmesini ve sekresyon yapmasını sağlamaktır. Plasental steroidogenezin tahmin edilen başlangıcı (luteoplasental shift) hastanın son adet tarihine göre hesaplanırsa 5.gestasyonel haftadır (104).

2.3.2 Korpus Luteum

Korpus luteum (KL), ovulasyonu takiben, luteojenik hormonların etkisiyle; ovule olan ovaryen folikülün kalıntılarından gelişen geçici bir endokrin bezdir. Korpus luteumu teka ve luteinize granuloza hücreleri ile endotelial, fibroblastik ve immün sistem hücreleri gibi non-steroidojenik hücreler oluşturmaktadır(105).CL'nin yaşam süresi kısıtlıdır (fertil olmayan bir siklusta 14 gün). CL maksimum aktivitesini "LH peak"inden 7-8 gün sonra gösterir. LH piki olmasıyla granuloza ve teka hücreleri luteal hücrelere farklılaşır Devamli LH salınımının olması KL'nin P salgılanması için önemlidir(106, 107).

Fertil olmayan bir siklusta, korpora lutea menstrüel siklusun sonunda geriler ve luteoliz ile elimine edilir. KL 'nin fonksiyonunu kaybetmesinde esas faktör apoptozis olsa da katkısı olan diğer modülatörler tam olarak bilinmemektedir. Luteoliz menstrüasyon başlamadan 3 veya 4 gün önce başlar. CL'nin varlığı, ovulasyon sonrası 4 veya 5 gün boyunca devam eden LH desteğine bağımlıdır Luteal fazın bu noktasında hCG uygulanırsa CL'nin yaşam süresi uzatılır.hCG ve LH molekülleri arasındaki yakın homoloji nedeniyle hCG; luteal hücrelerin LH reseptörlerine bağlanıp, tıpkı erken embriyo tarafından salgılanan hCG'nin luteolitik mekanizmayı engelleyerek yaptığı gibi CL fonksiyonunun devamlılığını sağlayabilir (108, 109). Gebelik oluşursa sinsityotrofoblastlardan hCG hormonu salgılanır ve steroidogenezin temel kaynağı olan CL'nin regresyonunun sağlıklı bir gebelik oluşmasını sağlamak için, inhibe edilmesi gerekir(108). Böylece KL'den P salgılanması devam eder. Gebeliğin majör steroid hormonu P'dur. Serum P düzeyi az olursa implantasyon bozukluğu veya abort riski artar. Serum P düzeyi luteal fazda ve erken

gebelikte 10-35 ng/ml seviyelerinde izlenir. Sinsityotrofoblastlardan hCG ilk 10 haftaya kadar salgılanır(110). Plasentanın gelişmesiyle 8-10. haftasından sonra P üretimi plasentadan olur. Buna luteoplasental geçiş denir. KL fonksiyonun defektif olması implantasyon bozukluğu dolayısıyla abort riskiyle ilişkilidir(111). Gebeliğin devamı için luteal fonksiyonun normal olması önemlidir. Araştırmalarda gebeliğin ilk 7. Haftasında KL çıkartılmış ve hastaların abort ettiği izlenmiştir. Sonrasında dışarıdan P verilerek gebeliğin devam edebileceği, abort riskinin azaldığı izlenmiştir(112, 113). Bu çalışmalara dayanarak, bir antiprogesteron ajan olan mifepiriston medikal abortus amacıyla tek olarak veya prostoglandin analoglarıyla(misoprostol) birlikte kullanılabilir(114). Progesteron ayrıca lokal vazodilatasyonu artırır ve desiduada nitrik oksit sentezini artırarak uterin kaslarda da eylemsizlik sağlar. Yetersiz uterin kontraktilite; ektopik gebeliğe, düşüklere, dismenoreyle birlikte retrograd kanamaya ve endometriozise neden olur (104, 115).

2.3.3 Stimüle Edilen Sikluslarda Luteal Faz Defekti

“Luteal faz defekti tanısı” hala araştırılmakta ve tartışılmaktadır(116). Luteal faz defekti; 11 günden daha kısa luteal faz, endometrial histolojik gelişmelerde 2 günden fazla gerilik olması, mid-luteal progesteron değerlerinin <10 ng/ml olması ya da aynı fazda 3 farklı ölçümün toplamının 30 ng/ml ‘dan az olması şeklinde tanımlanabilir(117). Luteal fazda LH amplitüdündeki değişimle doğru orantılı olarak kandaki P miktarı da pulsatilite gösterir ve ölçülen tek düşük düzeyin luteal faz tanısında yeterli olamayabileceği gösterilmiştir (118). Endometrial histolojik gelişime dayalı tanı kriterinin de subjektif olduğu düşünülmektedir (107). Güvenilir tanı yöntemlerinin yetersizliği nedeniyle LFY’ye bağlı habituel abortus veya subfertilite tanısı zordur (119). Hastalardan alınan anamnezlerde premenstürel lekelenme ve habitueal abort öyküsü luteal faz yetmezliği ile ilişkili olabilir.

CL tarafından P sekresyonunun miktar veya süresindeki bir azalma veya endometrium yanıtının yetersiz olması luteal faz defekti ve takiben gebelik başarısızlığıyla sonuçlanır(115). Doğal sikluslarda luteal faz yetmezliğinin prevalansının, primer veya sekonder infertiliteye sahip normo-ovulatuvar hastalarda; %8,1 olduğu gösterilmiştir (104).

IVF’teki ilerlemeler sonrasında, tüm stimüle edilen IVF sikluslarının luteal fazının anormal olduğu ortaya konmuştur. Stimüle edilen sikluslarda luteal faz defektinin etyolojisi 2 dekadı aşkın süredir tartışılmaktadır. Stimüle IVF sikluslarında luteal faz defektinin ana nedeni; hipotaloma hipofizer aks üzerinde negatif feed-back yaratarak direk olarak LH salınımının inhibisyonuna neden olan çok sayıda corpora lutea tarafından erken

luteal fazda salgılanan fizyolojik düzeylerin çok üstündeki steroid konsantrasyonlarıyla ilişkili gözükmetedir (104).

2.3.4 Luteal Faz Desteği

Yukarıda da söz edildiği gibi IVF ve IVF dışı stimüle sikluslarda korpus luteum disfonksiyonu, birçok çalışmada gösterilmiştir. Yüksek steroid konsantrasyonlarının, büyük ihtimalle de östradiolün luteal faz defektine neden olduğu yaygın olarak kabul görmektedir. Bu önemli endokrin bozukluk, gonadotropinlerle stimüle edilen sikluslarda; hCG veya LH ile luteal desteği rasyonel hale getirir. Ancak hCG uygulamasının ovaryen hiperstimülasyon sendromu ile ilişkili olduğunun gözlenmesi nedeniyle, luteal faz hCG desteği büyük oranda jel veya kapsül formunda vajinal progesteron formülasyonları ile replase edilmiştir.

Luteal faz desteğinde kullanılabilecek tedaviler; hCG, GnRH agonistleri, tek başına progesteron ve östrojen, askorbik asit, prednizolon veya aspirinle kombinlenmiş progesterondur (104, 109).

2.3.4.1 Progesteronla Luteal Faz Desteği

YÜT klinik uygulamalarında luteal faz boyunca progesteron uygulanması yaygın olarak kullanılmaktadır. Luteal faz desteğinin araştırılmasından bu yana progesteronun uygulanım yolu, dozu ve süresi ile ilgili çok sayıda karşılaştırmalı çalışma yapılmıştır. Ancak optimal kullanım yolu ve kullanılacak preperat hala tartışılmaktadır (120).Piyasadaki progesteronların doğal ve sentetik olarak iki formu vardır. Progesteronun mevcut formülasyonları; oral, vajinal, rektal ve intramusküler (im) olarak kullanıma sunulmuştur. Literatürde çeşitli vajinal krem (100 mg), peser, tablet(100 mg), jel (90 mg) mikronize kapsüllerin vajinal yolla kullanımı (300-600 mg), IM enjeksiyonlar (12,5-100 mg)/gün), oral yolla mikronize progesteron kapsüller (600-1200 mg/gün) veya sentetik progesteron olan didrogesteron (10-30 mg/gün) oral alımı gibi uygulamalar mevcuttur.

Oral yolla uygulanan progesteron, karaciğerden ilk geçiş etkisine ve hepatik metabolizmaya maruz kalır. Oral progesteronun, düşük biyoyararlanım nedeniyle, dozu yükseltildiği taktirde de somnolans yan etkisi çıkar. Ayrıca gebelik döneminde oral mikronize progesteron kullanımıyla intrahepatik kolestaz riskinde artış izlenmiştir(121).

Chakravaltı ve ark.'nın prospektif ve randomize çalışmalarında luteal faz desteğinde sentetik progesteron türevi olan didrogesteron kullanımının oral kullanımda biyoyararlanımının iyi olduğu gözlenmiş ve vajinal progesteronlar kadar etkili olduğu

izlenmiştir (122). Patki ve ark.'nın klinik gebelik oranlarını karşılaştırdığı bir çalışmada 30 mg/gün oral didrogesteron verilen grup ile 600 mg/gün vajinal mikronize progesteron verilen grup karşılaştırılmış ve didrogesteron alan grubun klinik gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur (123). Ancak Fatemi ve ark.'larının prematur ovaryan yetmezlikli hastalarda yaptığı başka bir çalışmada yeterli östrojen ile hazırlanmış endometriyumun vajinal mikronize progesteron uygulamasının oral didrogesteron uygulananlara göre sekretuar faz uygunluğunun daha fazla olduğu izlenmiştir (124). Ganesh ve ark.'nın YÜT uygulanan 1363 kadında yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarda embrio transfer gününden itibaren luteal faz desteği için 90 mg/gün vajinal jel, 600 mg vajinal mikronize progesteron kapsül ve 20 mg oral didrogesteron kullanılmış hasta grupları arasında gebe kalma sonuçlarına bakılmış ve belirgin bir fark bulunmadığı görülmüştür (125). 2016'da yayınlanan bir metaanalizde (8 randomize kontrollü çalışma) ise YÜT tedavilerinde LFD için oral didrogesteronun vaginal progesteronlara göre daha etkili bulunduğu bildirilmiştir (126). Ancak YÜT'de oral didrogesteron kullanımı LFD'de yeterli görülsede ek araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Vajinal uygulama ile progesteron düzeyleri 48 saate kadar elevedir. Progesteronun vajinal emiliminin hızlı olması, hepatik eliminasyona uğramaması, biyoyararlanımın yüksek olması ve yan etkinin daha az olması vs. gibi oral progesteron kullanımına göre avantajları vardır (127). Hasta konforunun yüksek olması ve avantajları nedeniyle LFD'de vajinal progesteron kullanımı YÜT tedavilerinde önemli yeri vardır. Vajinal yol için sıklıkla 90 mg/gün jel ve günde bir kez(1x1) veya mikronize kapsüllerin (100-200 mg) 3x1-2 uygulanması sık kullanılan uygulama yöntemleridir. Literatürde LFD tedavisi için seçilen vajinal progesteronların IM progesteronlar kadar etkili olduğuna dair sonuçlar artmaktadır(128).

İntramusküler uygulama ise daha uzun süreli ve daha yüksek plazma konsantrasyonları sağlar IM yola yağlı eriyik halindeki doğal progesteronun günlük 25-100 mg dozlarda uygulanımı bir diğer seçenektir. Ancak IM kullanımda enjeksiyonların ağrılı olması, inflamatuvar reaksiyon ve steril apse gelişmesi gibi riskli yan etkileri vardır. IM progesteron uygulanımı sonrası akut eozinofilik pnomoni gelişimi ile ilgili literatürde birkaç vaka sunumu yayınlanmıştır (129). 2002'de Pritts Atwood'un yaptıkları meta-analizde 5 prospektif randomize çalışmanın sonuçları toplanmış ve IM P kullanan hasta grubunda gebelik sonuçları ve canlı doğum oranları vajinal progesteron kullanan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (130). 2009'da yayınlanan Zarutskie ve Philips'in yaptıkları 9 çalışmanın meta-analizinde ise P'ların vajinal veya IM yolla kullanımı arasında gebelik

sonuçları ve devam eden gebelik oranları arasında sonuçlar benzer bulunmuştur (131). 2010 yılında yayınlanan RKC'da ise 40 yaşın altında ve serum bazal FSH<15 mIU/ml olan 407 hastada LFD için vajinal jel veya IM progesteron uygulananı karşılaştırılmış ve gebelik sonuçları devam eden gebelik/canlı doğum ve gebelik kaybı oranları açısından sonuçlar arasında fark gözlenmemiştir ve hatta araştırmacılar vajinal jel kullanımının hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini hasta konforunun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. 2012'de yayınlanan bir non-randomize prospektif çalışmada LFD'de 25-44 yaş arası 474 hasta grubunda vajinal jel kullanılırken 302 hasta grubunda ise 25-50 mg/gün IM progesteron kullanıldığı bildirilmiştir. Sonuçta tüm hasta grubunda ve özellikle <36 yaş grubunda canlı doğum oranlarının anlamlı olarak vajinal jel kullanılan grup için yüksek olduğu izlenmiştir(132).Aksine dondurulmuş embriyo transferi (3.gün) sonrası (dönor ve otolog sikluslar dahil edilmiş) LFD'de vajinal jel ve IM progesteron kullanımının karşılaştırıldığı 2012'de yayınlanan bir başka çalışmada ise vajinal jel kullanılan grupta daha düşük klinik gebelik (%36,9'a karşı %51.1) ve canlı doğum (%24,4'e karşılık %39,1) oranları bildirilmiştir. Bu çalışmada dondurulmuş çözülmüş ET sikluslarında transferden 3 gün önce 25mg/gün IM progesteron uygulanmış ve takip eden günlerde doz 50mg/gün olarak devam edilmiş. Araştırmacılar bu sikluslarda optimal vajinal jel dozu ve zamanlamasını belirlemeye yönelik daha fazla araştırmalara gerek olduğunu bildirmişlerdir(133).

Polyzos ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde vajinal olarak kullanılan jel ve diğer progesteron preparatları ve gebelik sonuçları karşılaştırılmış ancak her iki hasta grubunda belirgin farklılık izlenmemiştir(134). 2015'te van der Linden ve ark.'nın güncellenen Cochrane meta-analizinde YÜT tedavilerinde LFD ile ilgili 94 RKC'da uygulanan rejimler, dozlar ve kullanım yolları açısından ayrı ayrı analizler yapılmıştır ve sonuçlara bakılarak progesteron kullanılmasının plaseboya göre gebeliğin devamı veya canlı doğum üzerine etkili olduğu izlenmiştir. Canlı doğum/gebeliğin devamı oranları üzerine sentetik formdaki progesteronların mikronize formdaki progesterona göre farklı olmadığı(2RKC), progesteronların kullanım yolları açısından bazı subgrup analizler dışında benzerlik gösterdiği izlenmiştir.

Ayrıca progesterona GnRH agonisti eklenmesinin klinik gebelik (8RKC, düşük kalitede yanıt) ve canlı doğum/gebelik devamı üzerine (9RKC, düşük kalitede yanıt) etkisinin daha iyi olduğunu, progesterona östrojen veya hCG eklenmesinin sonuçlara olumlu etkisi olmayacağı olarak yorumlanmıştır. Hatta hCG eklenmesiyle OHSS riskinde artış olabileceği vurgulanmıştır. Yalnız progesteronun kullanımını diğer rejimlere göre

(yalnız hCG ya da progesterona ek hCG'li rejimler) daha düşük OHSS riskiyle ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar bu meta-analizin sonucunda konuyla ilgili daha iyi kanıtlara ulaşmak için canlı doğum oranlarını hedefleyen uygun şekilde tasarlanmış yüksek kaliteli araştırmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır(135).

IUI sikluslarında ise LFD araştırılmıştır. 2017'de yayınlanan bir meta-analizde OI/IUI yapılan sikluslarda LFD'de dışarıdan progesteron verilmesinin karşılaştırıldığı 11 RKÇ bakılmıştır. Gonadotropin kullanılarak OI yapılan hastalarda LFD progesteron verilmesi daha yüksek klinik gebelik (RR 1.56 %95 1.56, %95 CI 1.21-2.02,5 RKÇ, 927 kadın) ve canlı doğumla (RR 1.77 %95 CI 1.30-2.42,4 RKÇ, 827 kadın) sonuçlandığı izlenmiştir. Ek bir canlı doğuma ulaşmak için 11 hastada tedavi gerektiği (NNT=11) vurgulanmıştır. Yalnız klomifen sitrat (3RKÇ,606 kadın) veya klomifene ek gonadotropin kullanıyla birlikte OI/IUI tedavilerinde (3RKÇ, 519 kadın830 siklus) LFD progesteron verilmesinin gebelik sonuçları üzerine katkısının mevcut sonuçlarla yeterli olmadığı bildirilmiştir(136).

2.3.4.2. Hcg ile Luteal Faz Desteği

Luteal faz döneminde hCG varlığı KL'nin regresyonunu engeller ve KL'de E2 ve P üretimini devam ettirir. hCG'nin LH reseptörlerine afinitesi olması, yarılanma ömrünün uzun olması ve luteotropik aktivitesi sonucu OHSS riski iyi bilinmektedir. Dolayısıyla LFD'de hCG yerine progesteronlar tercih edilmektedir(137).

LFD'de P, hCG ve hCG+P etkinliğini karşılaştıran literatürde çok araştırma vardır. Genellikle luteal faz desteğinde hCG aralıklı dozlarla (500-2000IU) kullanılmıştır. hCG ve progesteron kullanımını karşılaştıran çalışmalarda ikisinin etkisi arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Pritts ve Atwood'un 2002'de yaptıkları bir meta-analizde hCG ile IM ve vajinal progesteron kullanımı arasında gebe kalma oranlarına bakılmış ve benzer oranlar gözlenmiştir(138).2015'te Van der Linden ve ark.'nın yaptığı meta-analizde luteal faz desteğinde hCG uygulanmasıyla plesebo karşılaştırılmış.

Sonuç olarak hCG'nin devam eden gebelik ve canlı doğum oranları üzerine daha etkili olduğu, ancak progesterona hCG eklenmesinin sonuçlara etki etmediği gösterilmiş ve OHSS görülmesi oranında artış izlenmiştir(139).Hcg kullanımı ile OHSS gelişmesi bir çok çalışmada vurgulanmıştır. Serum E2 düzeyi yüksek, ultrasonda izlenen oosit sayısı fazla ve OHSS riski içeren hasta grubunda luteal faz desteğinde hCG kullanılmaması önerilmektedir.

hCG'nin VEGF etki ederek apoptozis üzerine etkisi vardır. Günümüz şartlarında klinik pratikte minimal OI protokollerinin kullanılması, düşük doz hCG ile ve/veya GnRH analoglarıyla ovülasyonun tetiklenmesi sonucunda luteal fazda destek için alternatif bir yöntem olarak düşük doz hCG kullanılmasının tekrar düşünülebileceği bildirilmiştir(137).

2.3.4.3. Östrojen ile Luteal Faz Desteği

YÜT tedavilerinde midluteal fazda serum E2 düzeyinin az olması gebelik oranlarının düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülerek luteal fazda desteği olarak P ile birlikte E2 kullanılması hakkında bir çok çalışma yapılmıştır. Çalışmalardan farklı sonuçlar çıkmıştır (138). Pritts ve Atwood'un 2002'de yaptığı bir meta-analizde LFD'de P ile birlikte E2 verilmesinin implantasyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (139). Kolibiniakis ve ark'nın 2008'de yaptıkları meta-analizde 4 RKÇ incelenmiştir ve toplam 587 hastada luteal faz desteği için P'nun E2 birlikte verilen hastalarla sadece P verilen hastalar arasında gebe kalma oranlarına bakılmış ve benzer bulunmuştur(140). Ancak araştırmacılar sınırlı sayıdaki siklus, farklı analog protokoller, uygulanan farklı östrojen doz ve tiplerinin olması gibi alt grup analizi yapılamadığını vurgulamışlardır.

Çalışmalarda E2 preparatlarının uygulanma yolları ve dozlar heterojendir. Luteal faz desteği için 2015'te yayınlanan 15 çalışmanın meta-analizinde östrojen eklenmesinin IVF sonuçlarını etkilemediği, oral östrojenin farklı dozlarının (2,4,6 mg) ve kullanımının da sonuçlarının benzer olduğu izlenmiştir. Östrojenin vajinal , transdermal kullanılmasıyla ve kullanım süresiyle ilgili ek araştırmalara gerek olduğu bildirilmiştir(141).

2.3.5 Luteal Faz Desteğinin Zamanlaması ve süresi

Luteal faz desteğine başlama zamanı ile ilgili bir görüş birliği olmamasına karşın bu konu ile ilgili yapılan birkaç çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri Mochtar ve arkadaşları tarafından 385 hastadan oluşan IVF çalışması idi. Bu çalışmada oosit toplanmasından 36 saat önce, oosit toplandığı akşam ya da oosit toplanmasından 3 gün sonra progesteron alan hastaların canlı doğum oranları arasında anlamlı fark bulunamamışlardır(15) . Matthew ve arkadaşlarının yaptığı bir sistematik derlemede oosit atılımının olduğu gün ve 3 gün sonrasında kadar progesteron başlamanın ideal olduğunu göstermiştir(142) .Mevcut klinik pratikte farklı günlerde başlanmaktadır. Çok sayıda merkez oosit toplama günü veya IUI gününde başlanmaktadır.

Luteal faz desteğine başlama zamanında görüş birliği olmadığı gibi luteal faz desteğinin ne zaman kesileceği konusunda da bir görüş birliği yoktur. Bu konuyla ilgili ilk çalışma Prietl ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. IVF sonrası pozitif β -hCG si olan 120 hastanın 55 tanesine östrojen ve progesteron desteği 12. haftaya kadar devam edilmiş, 65 hastaya da luteal desteğe devam edilmemiştir. Tedavi verilen grupta abortus oranları belirgin olarak düşük bulunmuştur (143).Schmit ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hCG pozitifleşince vajinal progesteron desteği kesilen 200 gebe ile gestasyonun son 7 haftasına kadar destek verilen 200 gebe karşılaştırılmış ve doğum oranları arasında fark görülmemiştir(144) Erdem ve arkadaşlarının Gn ile OI+IUI yaptıkları 214 siklus içeren çalışmalarında luteal desteğe gebeliğin 12. haftasına dek devam etmişlerdir (5). Miralpeix ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde Ebrahimi ve Agha Hosseini ve arkadaşları sırasıyla 10 ve 12.haftalara dek, Kyrou ve arkadaşları 7.haftaya, Erdem ve arkadaşları 12.haftaya dek, Maher ve arkadaşları 14 gün boyunca luteal destekte bulunmuşlardır (12). Bu meta-analizde Gn ile OI+IUI yapılan ve luteal destek olarak progesteron başlanan gruplarda klinik gebelik oranı kontrollere kıyasla daha yüksekti. Bu çalışmalara rağmen luteal desteğin ne zaman sonlanması gerektiği konusunda bir konsensusa varılamamıştır

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma 2017 – 2021 yılları arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına çocuk istemi sebebi ile başvurup yapılan muayene ve tetkikler sonrasında çeşitli infertilite nedenleri saptanan , 20-40 yaş arası klasik step up protokol ile IUI(intrauterin inseminasyon) tedavisi uygulanan toplam 100 hastayı kapsamaktadır. Hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya hem primer hem de sekonder infertilitesi olan hastalar alınmıştır. Her hasta çalışmaya sadece bir kez dahil edilmiş olup takip eden diğer siklusları çalışmaya alınmamıştır.Hastalara ovulasyon induksiyon ajanı olarak gonadotropin kullanılmıştır. IUI günü luteal faz desteği amacıyla 1. gruptaki 50 hastaya progesteron vajinal tablet (Lutinus 100 mg vajinal tablet) 1x100 mg/gün ve 2. gruptaki 50 hastaya mikronize progesteron vajinal (Progestan 200 mg yumuşak kapsül) 1x200 mg/gün olarak uygulanmıştır. İki hasta grubu arasında klinik gebelik oranları retrospektif olarak kıyaslanmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızın yöntemi retrospektif kohort çalışmasıdır. Kliniğimizde IUI öncesi rutin olarak değerlendirmeye alınan 20-40 yaş arası hastaların siklusun 2. ya da 3. günü bazal serum FSH, LH, östradiol, prolaktin TSH seviyeleri ölçülmüştür. Dosya bilgilerinin tamamına ulaşılan hastaların ilk başvurularında anamnezleri alınarak fizik ve pelvik muayeneleri yapılmıştır. HSG (histerosalpingografi) ile hastaların en az bir tüpünün açık olduğu izlenmiştir. Rutin tedavi pratiğinde kliniğimizde klasik step up protokol (ovülasyon induksiyonu için siklusun 3-5. Günleri arasında FSH kullanımı, ovülasyon sağlanması için hCG kullanımı) sık olarak uygulanmaktadır.

Hastaların IUI için endikasyonları ve araştırmaya dahil edilme kriterleri; erkek faktör subfertilitesi, servikal faktör subfertilitesi ovulatuvar disfonksiyon, evre 1 - 2 endometriozis, açıklanamayan infertilite ve tedavi edilmemiş hiper-hipotroidi ya da hiperprolaktinemi olmamasıdır. Arşiv taraması sonucunda 100 hastanın dosya bilgilerine ulaşılmış ve çalışmaya dahil edilmiştir.Spermiyogram değerlendirmesi WHO 2015 kriterlerine göre yapılmıştır.Total motil sperm sayısına göre uygun hastalar seçilmiştir.(Total Motil Sperm sayısı=volümXkonsantrasyonXprogresif motilite)

3.2. Ovülasyon İndüksiyon Protokolü

Çalışmamızda hastaların, siklusun 2. ya da 3. günü hipofizer down regülasyon olup olmadığının belirlenmesi için bazal FSH, LH, östrodiol değerlerine bakılmıştır. TV-USG yapılmıştır. Hasta mensturasyonun 2. ya da 3. günü tedaviye alınarak FSH(Gonal F ® 450 IU / 0.75 mL, Merck Serono-Follitropin alfa) başlanmıştır. Yaş, antral folikül sayısı (AFC), bazal serum FSH seviyesi düzeylerine bakılarak hastaların günlük FSH dozu 50-150 IU arasında belirlenmiştir. Her gün aynı saatte gonadotropin(FSH) uygulandıktan sonra foliküler cevabın takibi için 5-7 gün sonra hastaların TV-USG ile folikülometri yapılmıştır ve serum E2 düzeylerine bakılmıştır. Hastaların foliküler cevabına göre gonadotropin dozları tekrar ayarlanmıştır.

Hastaların sonraki kontrolünde TV-USG’de 18 mm ve üzerinde 1 ya da 2 dominant folikülün izlenmesi halinde serum E2 düzeylerini de kontrol ederek hCG (Ovitrelle 250 mikrogram/0.5mL Merck Serono-Koriogonadotropin alfa) intramüsküler olarak yapılmış ve 36 saat sonrasında IUI yapılması planlanmıştır.Hastalardan işlem günü hafif derecede idrara sıkışık olmaları istenmiştir.

3.3. Semen Hazırlığı

Hastaların eşleri en az 3 günlük cinsel perhizden sonra masturbasyon ile semen vermiş olup laboratuarda swim up yöntemi kullanılmıştır. Bir konik tüp içerisine (Falcon 2095,Aksuvar ve Asist Medikal, USA) %80’lik gradient mediumundan (Suprasperm,Tek Medikal Servis, Denmark)1 ml’lik pipet yardımıyla (Falcon 7521,Aksuvar veAsist Medikal, USA) 2 ml alınarak tüpün çeperinden yavaşça bırakılmıştır. Bunun üzerine %55’lik gradient mediumundan (Suprasperm,Tek Medikal Servis, Denmark) 2 ml alınarak tüpün çeperinden yavaşça eklenmiştir. Likefaksiyon olmuş semen numunesinin tamamı 2 ml’lik pipet (Falcon 7507, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) yardımıyla yavaşça karıştırılıp sayıldıktan sonra, tamamı gradient mediumu üzerine çeperden yavaşça bırakılarak 300 g’de(1200 rpm) 20 dakika santrüfjü edilmiştir. Süre bitiminde süpernatant kısım alınarak dipteki pelet üzerine 15 ml’lik yuvarlak dipli tüpe (Falcon 2001,Aksuvar ve Asist Medikal, USA) konulan Medi-cult IVF (Tek Medikal Servis, Denmark) yıkama mediumundan 3 ml pelet üzerine eklenerek resüspanse edilmiştir. 300 g’de (1200rpm) 10 dakika santrüfjü edilmiş, santrüfjü sonrası süpernatant kısmı alınmıştır. Pelet üzerine son hacim 0,6 ml kalacak şekilde Medi-cult IVF yıkama mediumundan (Tek Medikal Servis, Denmark)koyularak resüspanse edilmiştir. 1 ml’lik pipet (Falcon 7521,Aksuvar ve Asist

Medikal, USA) yardımıyla 5 ml'lik tüpe (Falcon 2003, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) koyularak ve son sayımı yapılarak laminar flow da bekletilmiştir

3.4. IUI İşlemi

İşlem hCG yapılmasından sonra 36.-37. saatte gerçekleştirilmiştir. Hastaların işleme hafif derecede idrara sıkışık gelmeleri istenmiştir. İşlem öncesi hastalara IV hiçbir medikasyon uygulanmamıştır. Laboratuvar hazırlığı yapıldıktan sonra hasta müdahale masasına dorsal litotomi pozisyonunda alınmıştır. Steril spekulum ile vulva vajen steril serum fizyolojik ile yıkanmıştır. Steril spanç ile nazikçe temizlenmiştir. Hastanın eşinden alınan sperm 1ml'lik enjektör içine alınmış ve daha az travmatik olduğu düşünülen soft inseminasyon katateri (Wallace®, Smiths Medical International Ltd, UK, 180mm) yardımı ile endoservikal kanaldan girilerek uterin fundusa temas etmeden yaklaşık 30 saniye sürede intrauterin kavite içine enjekte edilmiştir. Katater nazikçe çıkarıldıktan sonra hasta ters trendelenburg pozisyonuna alınarak yaklaşık 15 dakika müdahale masasında yatırılmıştır. Akabinde günlük yaşamsal aktivitelerine dönebileceği ifade edilmiştir.

3.5. Luteal Faz Desteği

IUI işleminin yapıldığı gün 1. gruptaki hastalara vajinal progesteron (Lutinus 100 mg vajinal tablet Ferring İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.) 1 x 100 mg/gün başlanmıştır. 2. gruptaki hastalara mikronize progesteron vajinal (Progestan 200 mg yumuşak kapsül Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi) 1x200 mg/gün olarak uygulanmıştır.

3.6. Gebelik Teşhisi

Hastaların IUI işleminden en az 15 gün sonra serum β -Hcg ve progesteron baktırmaları istenmiştir. Sonucu negatif gelen hastaların tedavileri kesilirken, pozitif gelen hastalarda ise gebeliğin 10. haftasına kadar vajinal progesteron uygulamasına devam edilmiştir.

Gebelik testi pozitif gelen hastalarda 2 gün sonra β -hCG değerindeki artış değerlendirilmiştir. β -hCG değeri düşen ve USG'de kese izlenmeyen hastalar biyokimyasal gebelik olarak değerlendirilmiştir Serum kantitatif hCG ölçümleri artan hastalara yaklaşık 2 hafta sonra TV USG ile bakılarak değerlendirilmiştir Gebelik kesesi görülürse klinik gebelik olarak kabul edilmiştir.

3.7. İstatistiksel Yöntem

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v23 ile analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılımları Kolmogrov-Smirnow testi ve histogramlar ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösterdiği belirlenen sürekli değişkenler Students t-test analizi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir.

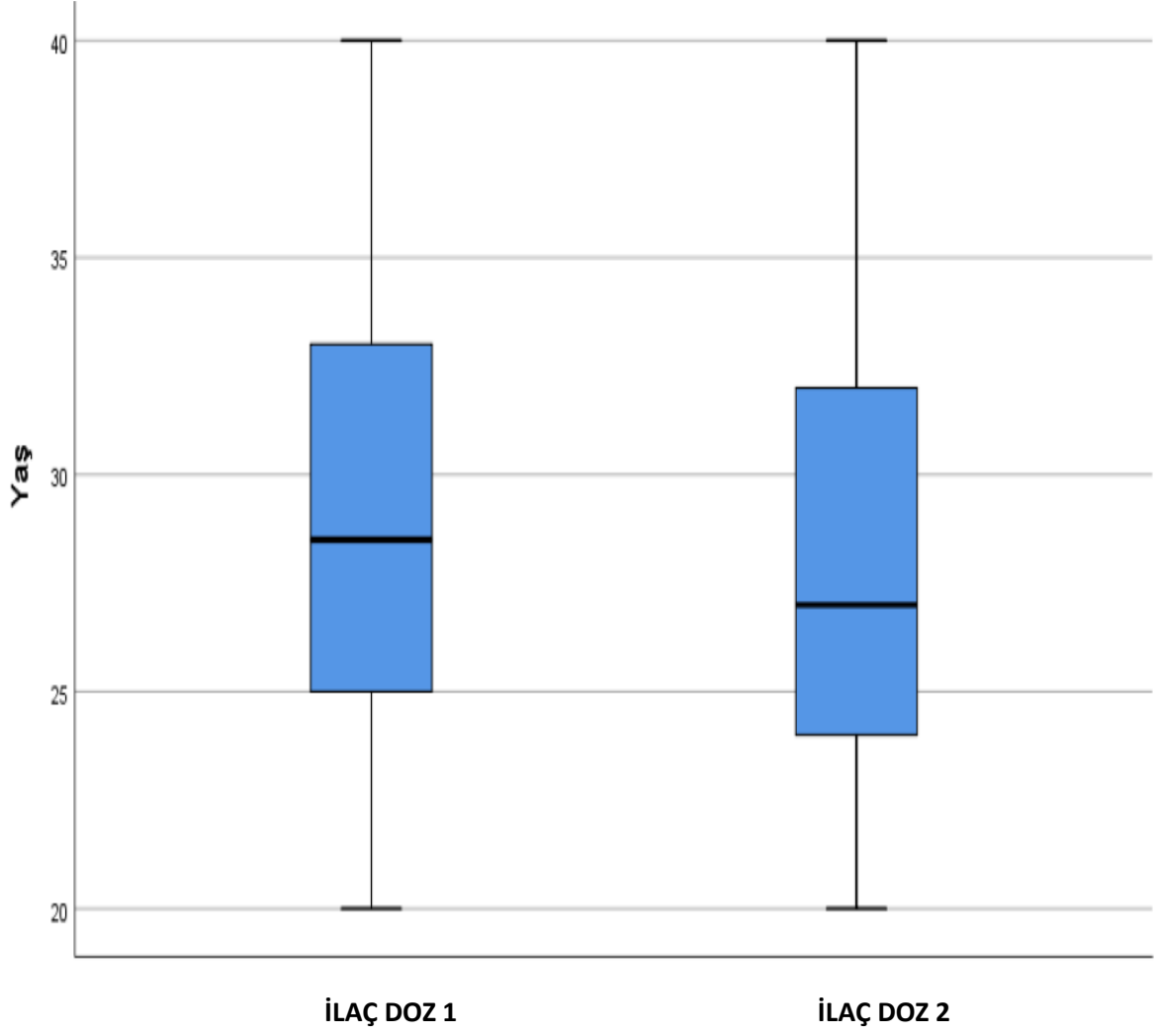
4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada, kliniğimize 2017 ile 2021 yılları arasında çocuk istemi ile başvuran, çalışma kriterlerine uyarak Gn ile OI yapıldıktan sonra IUI uygulanan 100 hasta dahil edilerek değerlendirmeye alınmıştır. 1. Gruptaki 50 hastaya progesteron vajinal tablet (Lutinus 100 mg) 1x100 mg/gün, 2. Gruptaki 50 hastaya ise mikronize progesteron (Progestan 200 mg) vajinal kapsül 1x200 mg/gün ile luteal destek uygulanmıştır. Bütün veriler gruplara özel olarak istatistiksel olarak incelenmiştir.

	DOZ 1(n=50)	DOZ 2(n=50)	P değeri
Yaş (yıl)	28.8±5.1	27.9±5.3	0.415
FSH	6.1±1.8	6.6±1.5	0.162
LH	5.5±1.9	5.8±1.4	0.326
E2	45.2±15.3	45.4±13.4	0.941
PRL	12.4±4.0	11.9±4.3	0.585
TSH	2.2±0.7	2.2±0.6	0.935
Klinik gebelik	13(26.0)	11(22.0)	0.640
Veriler ortalama ± standart sapma ve n (%) olarak gösterilmiştir.			

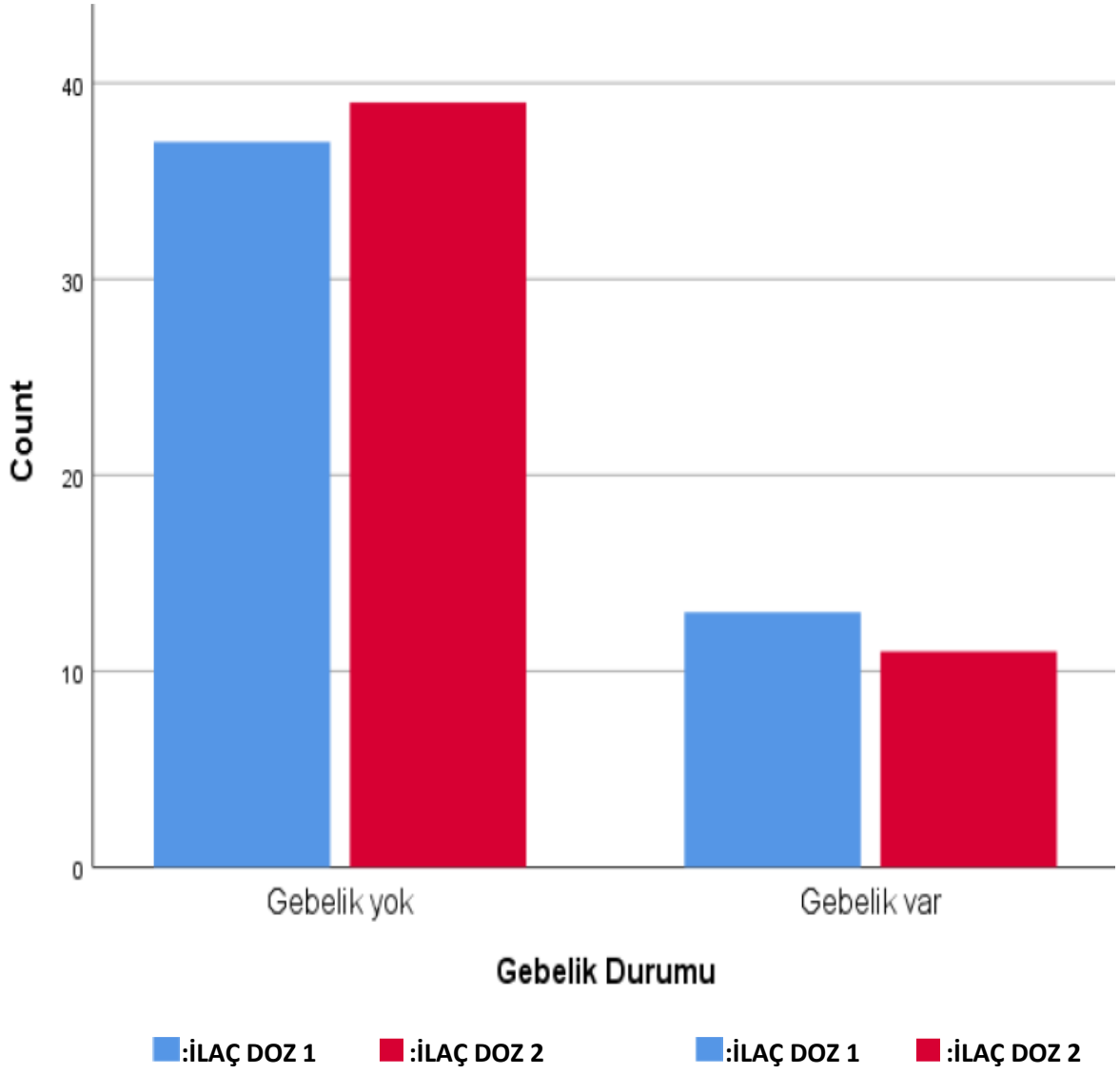
Tablo 12 .Grupların demografik özellikleri (yaş ,bazal FSH, LH ,E2,PRL ve TSH) ve klinik gebelik oranlarının kıyaslanması

Çalışmadaki tüm hastaların yaş ortalaması 28.35 ± 5.2 olarak saptanmıştır..Toplam 24 hastada gebelik izlenmiştir. (%24,0). Gruplar arasında yaş, FSH, LH ,E2, PRL, TSH ve klinik gebelik oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir. (p değerleri sırasıyla 0.415, 0.162, 0.326, 0.941, 0.585, 0.935,0.640).



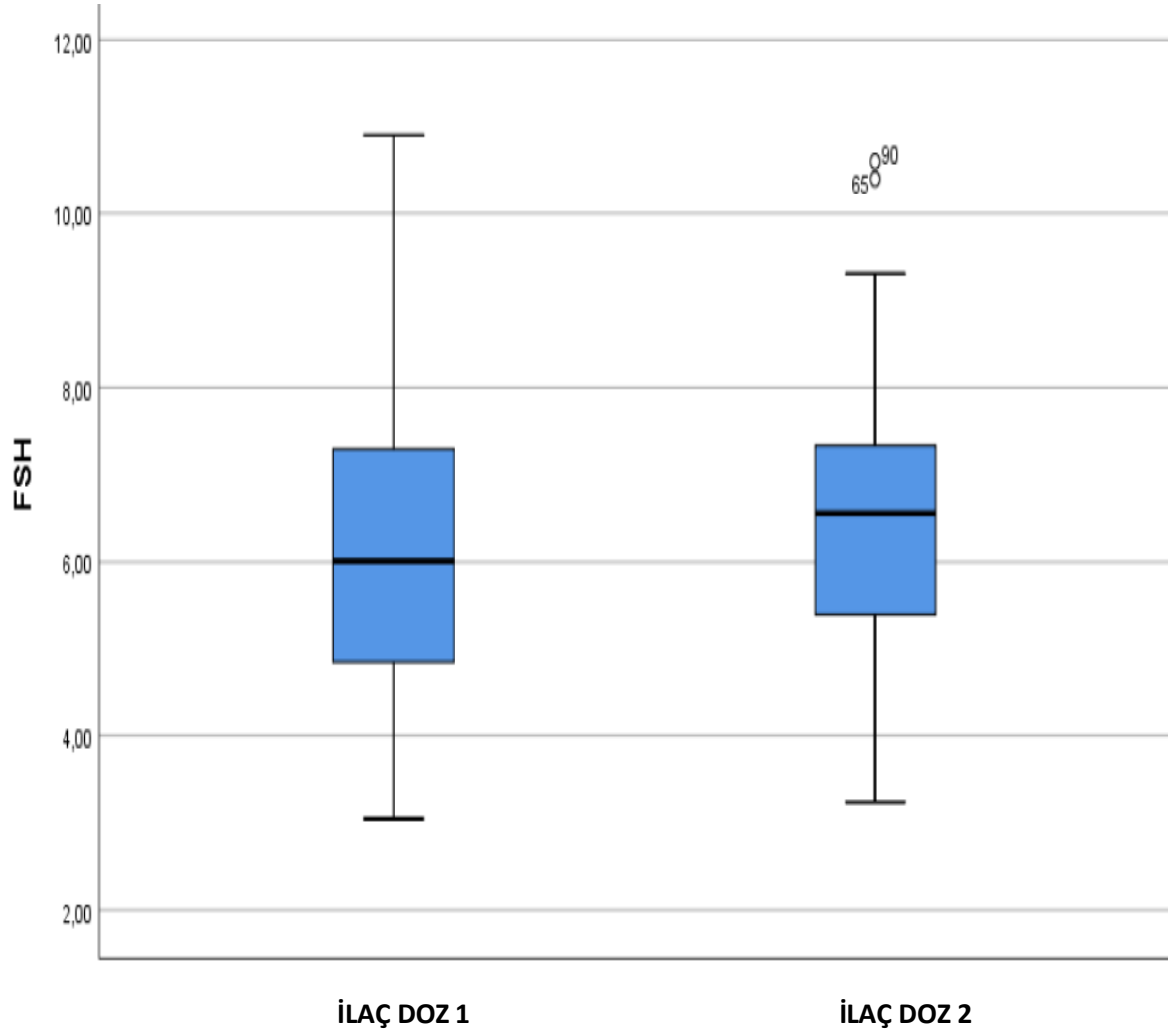
Grafik 1. Hastaların (ilaç doz 1 ve 2) yaşlarına göre karşılaştırılması

Çalışmadaki tüm hastaların yaş ortalaması 28.35 ± 5.2 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p= 0.415$)



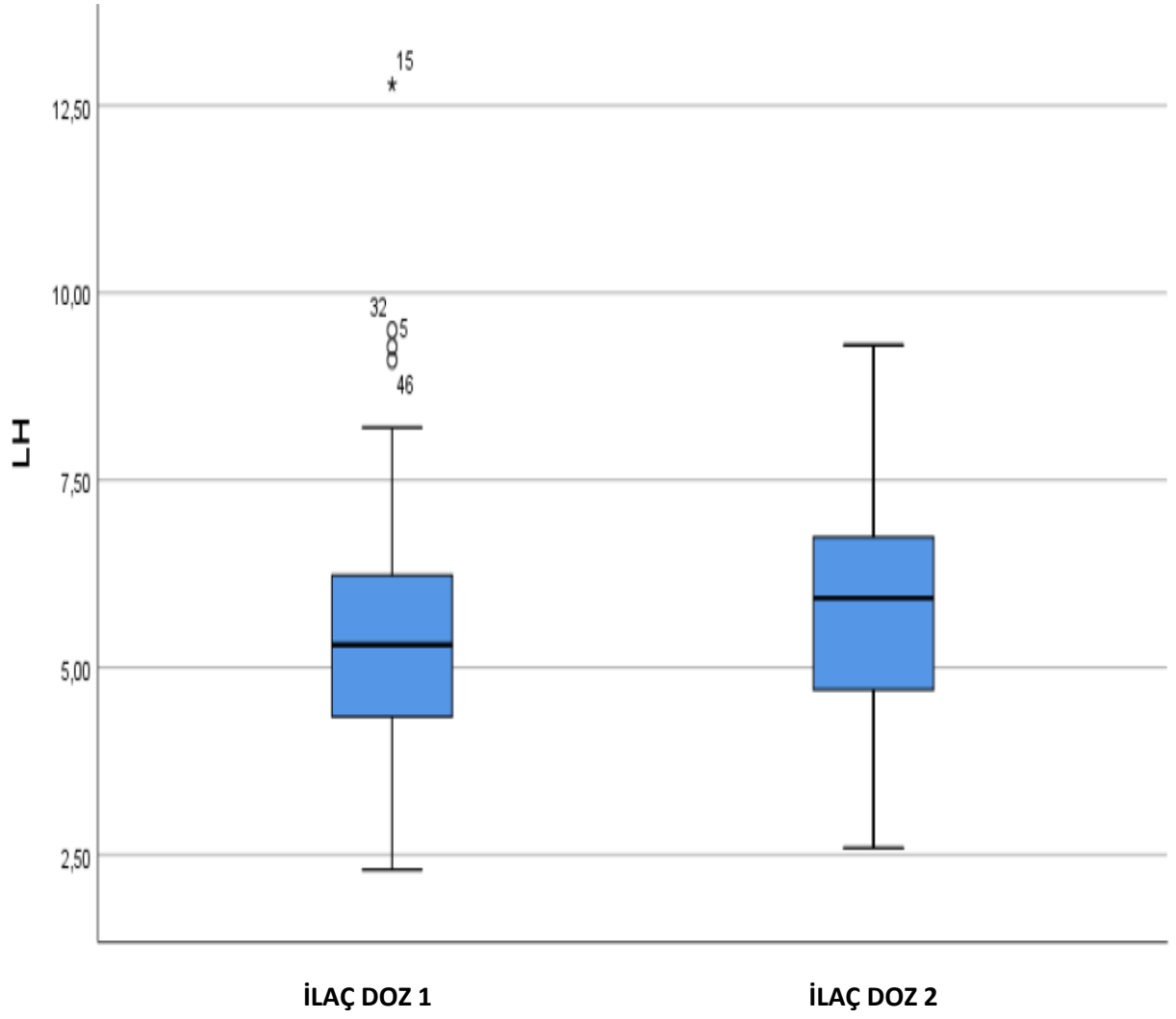
Grafik 2. Hastaların(ilaç doz 1 ve 2) klinik gebelik oranlarına göre karşılaştırılması

Çalışmaya katılan 100 hastadan 1. Grupta 13 , 2. Grupta 11 olmak üzere toplam 24 hastada klinik gebelik izlenmiştir. (%24) ve gruplar arasında klinik gebelik oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.($p=0,640$)



Grafik 3. Hastaların (ilaç doz 1 ve 2) bazal FSH değerlerine göre karşılaştırılması

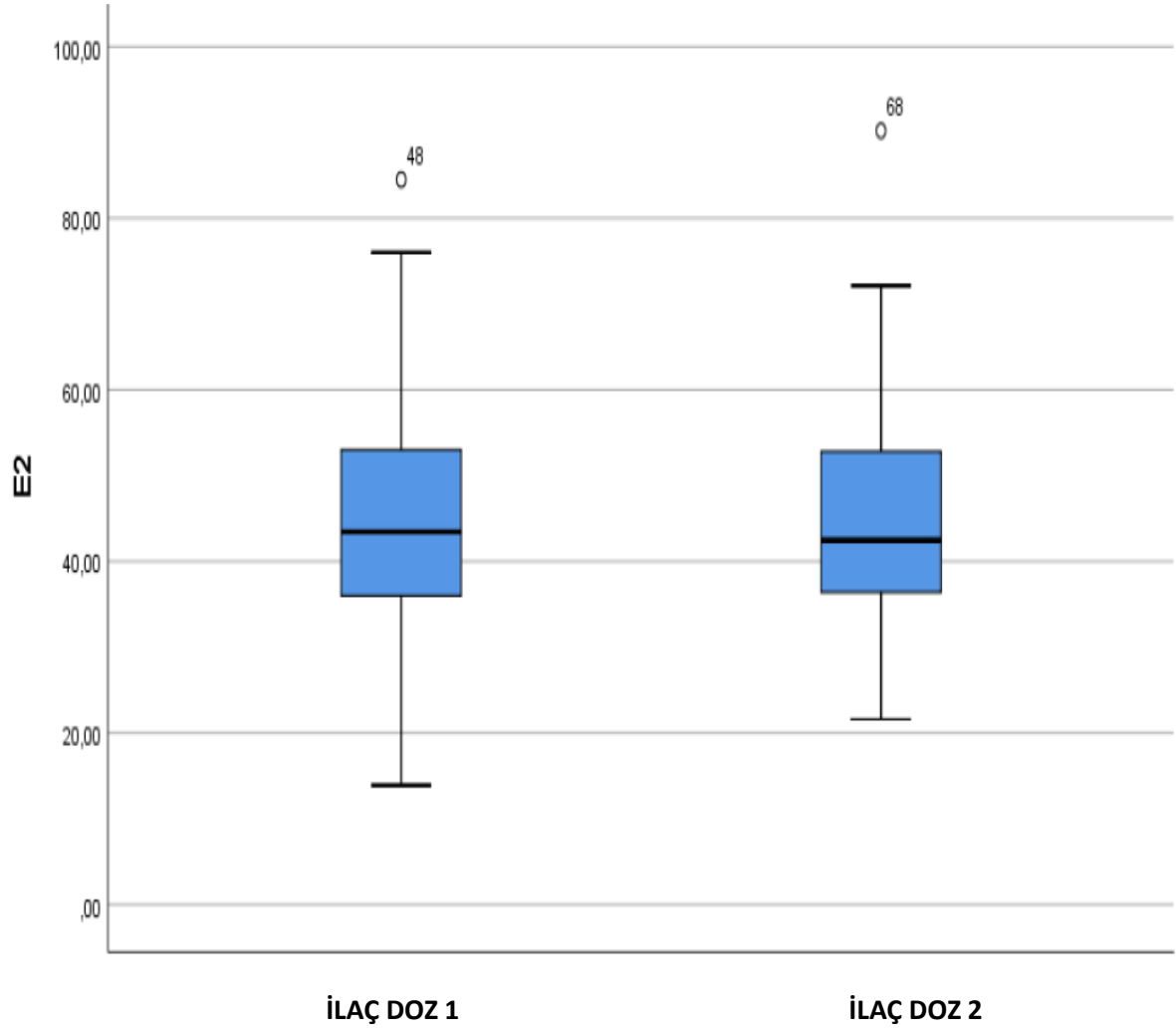
Gruplar arasında bazal FSH değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.(p=0.162)



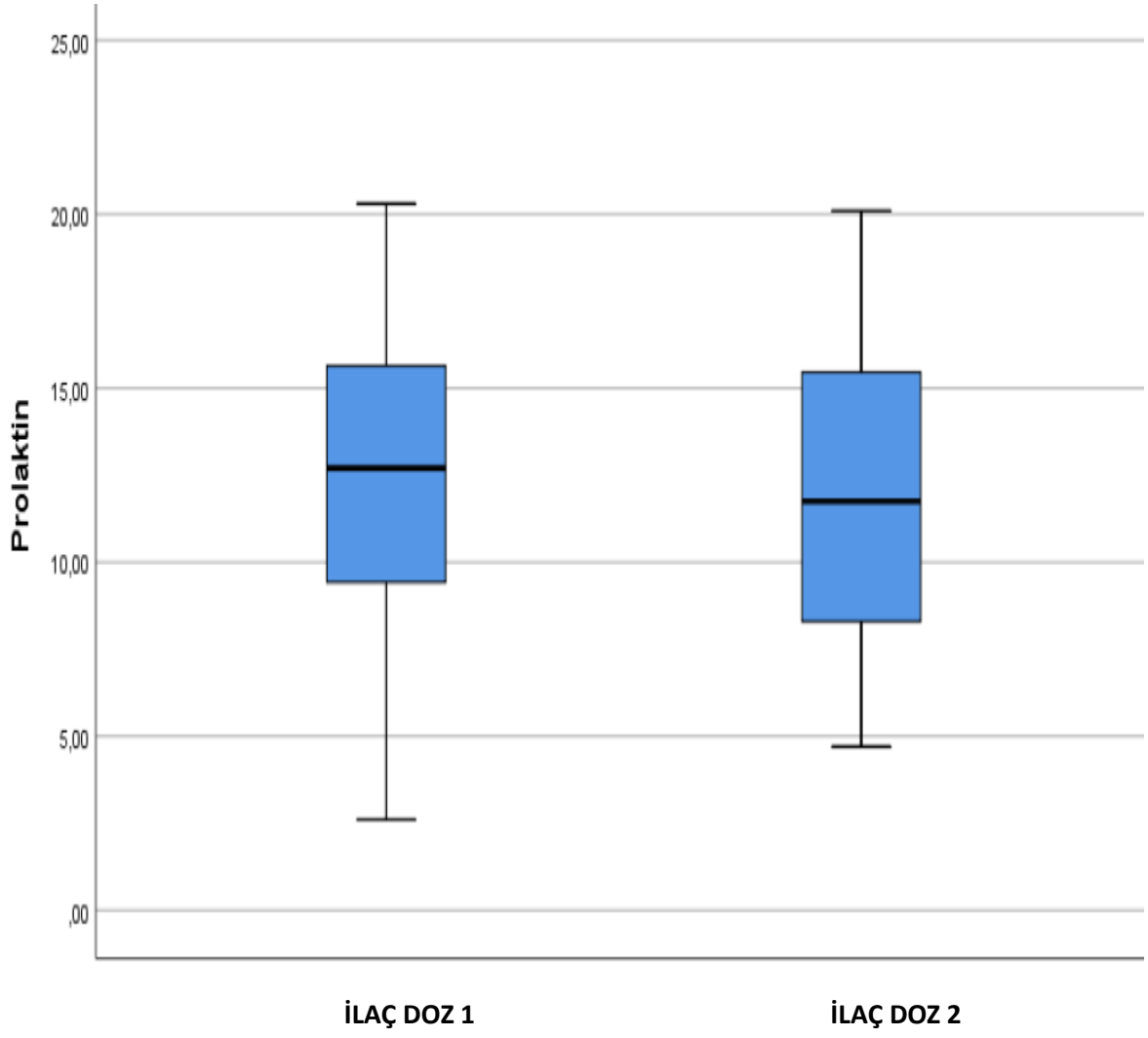
Grafik 4 .Hastaların(ilaç doz 1 ve 2) LH değerlerine göre karşılaştırılması

LH değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

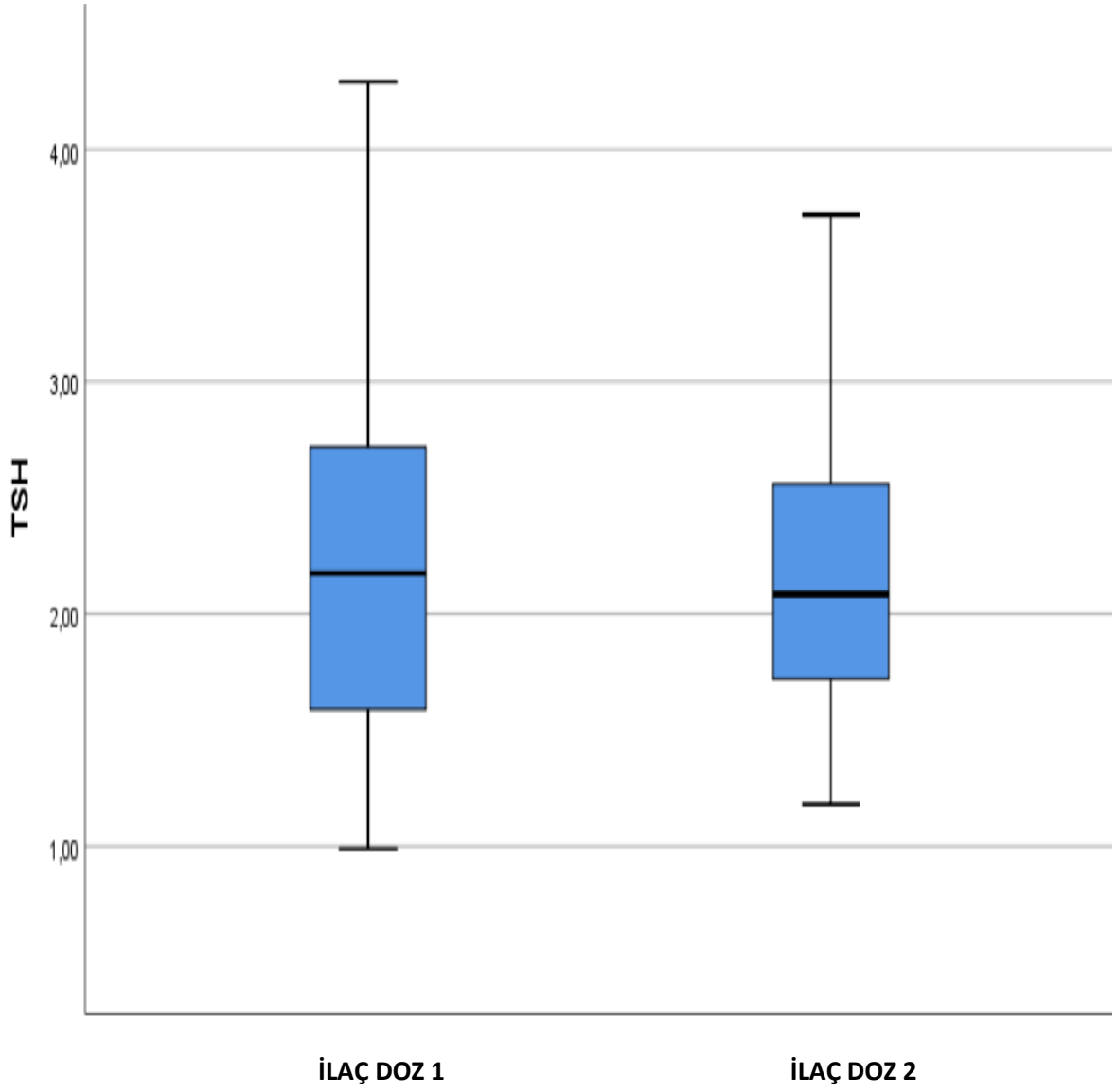
(p=0.326)



Grafik 5. Hastaların (ilaç doz 1 ve 2) E2 değerlerine göre karşılaştırılması
Gruplar arasında E2 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.(p= 0.941)



Grafik 6. Hastaların (ilaç doz 1 ve 2) PRL değerlerine göre karşılaştırılması
Gruplar arasında PRL değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.
(p= 0.585)



Grafik 7 . Hastaların (ilaç doz 1 ve 2) TSH değerlerine göre karşılaştırılması
Gruplar arasında TSH değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.
(p= 0.935)

5. TARTIŞMA

Başarılı bir gebelik eldesi için kaliteli bir embriyo ile implantasyona hazır endometrium karşılaşmalıdır. Endometrial reseptivite, 28 günlük doğal siklusun 20-24. günleri arasında sınırlıdır. Endometrial gelişmede 3 günlük öne kayma gebeliğin gerçekleşmemesi ile sonuçlanır(145).Progesteron luteal faz döneminde endometriumun sekretuar fonksiyonunu tamamlamasında önemlidir(146).

Luteal faz desteği için doğal progesteron ve hCG en çok kullanılan terapötik ajanlardır(147).hCG ile yapılan destek KL'ü uyarak progesteron salınımına yol açar ve indirekt olarak etki etmektedir. Prits ve Atwood'un,1995 ve 2001 yılları arsında yayımlanan IVF çalışmalarını inceleyerek yaptığı 2002 yılında yayımlanmış meta-analizde çalışmasında luteal destek için hCG kullanımının klinik gebelik oranlarının intramusküler ve vajinal progesteronla eşit etkinliğe sahip olduğunu, oral progesteronun ise daha az etkili olduğunu ayrıca daha çok yan etkiye sahip olduğunu göstermiştir (148). hCG'nin iki sebepten ötürü luteal faz desteği olarak progesterondan daha üstün olabileceği öne sürülmüştür. Birincisi KL'yi kurtaracak ve hem progesteron hem de östrojen üretilecektir (149). İkincisi ise KL'den salgılanarak implantasyonu etkileyen diğer bilinmeyen ürünler hCG ile uyarılabilecektir (150).Ancak hCG ile luteal destekte ovaryan hiper stimülasyon sendromu (OHSS) gelişme riskinde artış söz konusudur. Bu da luteal faz desteğinde progesteronun öne çıkmasına neden olmuştur (151).

Keenan J.A. ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada gonadotropinlerle ile KOI uygulanan ve IUI tedavisi sonrasında hCG kullanan hastalarda kullanım formları arasında klinik gebelik oranı açısından benzerlik izlenmiştir(152).

Daya S ve Gunby J tarafından yayınlanan metaanalizde IVF sikluslarında luteal faz desteğinde hCG ve progesteron araştırılmıştır. Progesteron ile birlikte Hcg verilmesi ile tek başına progesteron verilmesinde bir farklılık gösterilememiştir. Bu çalışmada izlenen en önemli veri ise hCG ilave edilen hasta grubunda OHSS görülmesindeki artışın izlenmesidir(153).

Hamilton CJ ve arkadaşlarının yaptığı başka bir RKÇ'de IUI sonrası progesteron uygulanmasının gebelik başarı şansını artırdığı görülmüştür (154).

Bizde çalışmamızda luteal destek ajanı olarak progesteron kullandık ve progesteronun farklı dozlarda tedavi başarısı üzerine etkisini karşılaştırdık.

IUI'da tedavi başarısı yaş, fertilité durumu, tercih edilen KOI protokolü ve luteal faz desteği ile ilgilidir(155). IUI tedavilerinde tercih edilen ovulasyon indüksiyonunun luteal fazı negatif yönde etkilediğine dair çok araştırma bulunmamakla birlikte bu konuyu araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Klomifen sitratla stimüle edilen IUI sikluslarında, luteal faz desteğinin faydasına dair az sayıda veri mevcuttur.

Kyrou ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği, luteal faz desteği için vajinal progesteron kullanımını değerlendiren çalışmada; siklusun 3. gününden başlanarak 5 gün boyunca 50 mg CC verilen ve ovulasyonu tetiklemek için hCG kullanılan hastalardan 243'üne 3*200 mg vajinal progesteron desteği verilirken, 225 hastaya destek verilmemiştir. Devam eden gebelik oranları 2 grup arasında benzer (bir grupta %8,7 olmasına karşın diğer grupta %9,3) bulunurken; erken gebelik kaybı riski açısından 2 grubun da etkilenmediği bulunmuştur. Sonuç olarak luteal fazda CC ile stimüle edilen 37 yaş altı 400 normal ovulatar fonksiyona sahip kadındaki IUI siklusunda vajinal progesteron ile gebelik oranlarında düzelme olmadığı sonucuna varılmıştır(117, 156).

Hill ve arkadaşlarının, yukarıda sözü geçen çalışmayı da kapsayan (Kyrou ve ark) meta-analizinde ise 1298 hasta ve 1938 siklusa dair verilerin değerlendirmesinden yola çıkarak gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılan IUI hastalarında progesteronla luteal faz desteğinin, faydalı olabileceği; ancak CC ile stimülasyon yapılan sikluslarda progesteron ile luteal faz desteğinin herhangi bir faydasının olmadığı bildirilmiştir. Bu durum, gonadotropinlerle ve CC ile stimülasyonda endojen luteal faz fonksiyonun farklı olmasıyla açıklanmıştır. Şöyle ki; egzojen gonadotropinlerin over üzerindeki doğrudan etkisi artmış E2 düzeylerine ve dolayısıyla hipotalomo-hipofizer aks üzerinde negatif feed-back'e neden olur. Bu da aberran LH pulsatilitesine ve CL'den P sekresyonuna neden olur. Bu feed-back halkası, gonadotropinlerle stimüle edilen sikluslarda luteal faz disfonksiyonunun mekanizması olarak ileri sürülmüştür. Gonadotropin sikluslarındaki LH konsantrasyonlarındaki azalmaya karşın CC LH konsantrasyonlarında artmaya neden olur. Bu da CC uygulamasıyla luteal faz E2 ve P düzeylerinde doz bağımlı pozitif bir ilişki yaratır. Dolayısıyla CC sikluslarında aksine CL fonksiyonu kuvvetlenir. Bu nedenle CC siklusları gonadotropin sikluslarının aksine progesterondan fayda görmez (157).

Dickey ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da , spontan siklularda mid-luteal serum progesteron düzeyleri 2700 ng/mL, term gebelikle sonuçlanan CC siklularda ise 3200 ng/mL olarak saptanmıştır. CC uygulaması, serum östradiol ve progesteron düzeylerinde önemli bir artış ve luteal fazda uzama sağlayan LH salınım frekansında artışa neden olur. CC ile stimüle edilen IUI siklularda luteal faz desteğininin, fayda sağlamamasının bir diğer kanıtı mahiyetindedir.

Gn'ler ile yapılan siklularda doğal siklularda kıyasla daha yüksek serum östradiol konsantrasyonları bulunmaktadır. Bu yüksek östradiol LH konsantrasyonlarını azaltır. Buda östrojen progesteron oranlarında sapmaya neden olarak endometrial reseptiviteyi bozmaktadır. Büyüyen blastokistin implantasyonu, endometriyumun progesteronun direkt etkisi altında olduğu luteal faz döneminde meydana gelir(158). Gn'lerin kullanıldığı siklularda hipofiz bezinin baskılanması ile pulsatil LH salgısının bloke olması KL'dan yetersiz progesteron üretimi ile endometrial reseptivitenin bozulmasına ve buna bağlı olarak azalmış implantasyon ve gebelik oranlarına neden olmaktadır (159, 160). Buna bağlı olarak Gn ile OI+IUI yapılan hastalarda çeşitli çalışmalar luteal faz desteğine ihtiyaç olduğunu göstermiştir.(12,16,56,149,152,156,159).Gn'ler ile yapılan stimülasyonlarda döngülerin yaklaşık %20'sinde kısa luteal faz bildirilmiştir.

Olson ve arkadaşlarının 1983 yılında 126 siklus, hMG ve hCG ile yapılan indüksiyonda 18 siklusta luteal faz 11 gün veya daha kısaydı ve insidansı %14 olarak verildi(161) .Yapılan bir çalışmada kontrol grubundaki hastalarda luteal faz uzunluğu 11 gündü ve luteal faz desteği uygulanmayan hastaların üçte birinde luteal faz kusurunun bir özelliği olarak kısalmış luteal faz gözlenmiştir(162).

Maher ve arkadaşlarının FSH ile ovaryen stimülasyon yapılan IUI sikluslarında progesteron ile desteğin etkisini değerlendiren prospektif randomize çalışmasında. 71 hasta değerlendirilmiştir ve 37 hasta, inseminasyon günü başlanıp 14 gün devam etmek koşuluyla günde bir kez vajinal progesteron ile luteal faz desteği verilirken, 34 hastaya destek verilmemiştir. 2.siklusta ise ilk siklusta luteal faz desteği almış olan hastalara destek verilmezken, almamış hastalara destek verilmiştir. Toplamda 132 luteal faz desteği verilen siklusla 126 desteksiz siklus karşılaştırılmıştır ve siklus başına klinik gebelik oranı anlamında luteal faz desteği verilen ve verilmeyen sikluslar arasında anlamlı bir fark bulunamazken (bir grupta %29,5 olmasına karşın diğer grupta %19,84); hasta başına klinik gebelik oranı, luteal faz desteği verilen grupta verilmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (bir grupta %54,9 olmasına karşın diğer grupta %35,21). Ayrıca; hem hasta başına hem de siklus başına canlı doğum oranları da luteal faz desteği alan grupta daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak; IUI sikluslarında, FSH ile ovulasyon indüksiyonu yapıldığı takdirde vajinal progesteron ile luteal faz desteğinin IUI başarısını arttırdığı ileri sürülmüştür (163).

Erdem ve arkadaşları tarafından açıklanamayan infertilitesi olan normo-ovuluar 214 hastaya rFSH ile ovaryen stimülasyon yapılmıştır ve hastalar 2 gruba randomize edilmiştir. Gruplardan birine vajinal jel formunda progesteron (Crinone 8%) ile luteal faz desteği yapılırken diğer gruba luteal faz desteği verilmemiştir. Çalışma grubunda siklus başına ve hasta başına klinik gebelik oranları (sırasıyla %21,1 ve %39,4), kontrol grubuna kıyasla (sırasıyla %12,7 ve %23,8) istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Siklus başına ve hasta başına canlı doğum oranı da benzer şekilde luteal faz desteği yapılan hastalarda (sırasıyla %17,4 ve %35,8), kontrol hastalarına göre (sırasıyla %9,3 ve %18,1) göre anlamlı olarak yüksektir. Erdem ve arkadaşları burdan yola çıkarak vajinal progesteron jel ile luteal faz desteğinin, açıklanamayan infertiliteye sahip IUI hastalarında ovaryen stimülasyon başarısını önemli ölçüde etkilediğini vurgulamıştır (164).

Çalışmamızda hastalarının demografik özellikleri ve siklus karakteristikleri açısından homojenitenin olması ile Erdem ve arkadaşlarının çalışmasındakine benzer şekilde ovaryen stimülasyonda sadece gonadotropinlerin kullanılması luteal faz desteğinin klinik gebelik oranlarına etkisini değerlendirirken yanlısamları azaltmıştır

Miralpeix ve arkadaşlarını yaptığı,1271 IUI hastanın bulunduğu meta-analizde vajinal progesteron ile tedavi edilen 951 hastada kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda daha yüksek klinik gebelik ve canlı doğum oranı ortaya konulmuştur(12).

Hosseini ve arkadaşlarına ait başka bir çalışmada da; hafif erkek infertilitesine veya açıklanamayan infertiliteye sahip 18-35 yaş arası 290 hastaya, 4 farklı ovaryen stimülasyon protokolü ile (1.gruba CC, 2.gruba letrozol, 3.gruba CC+hMG, 4.gruba ise letrozol+hMG) IUI uygulamıştır. 148 hastaya inseminasyon gününden başlanarak, β -hCG pozitif olduğu takdirde 12.haftaya kadar sürdürülecek şekilde günde 1 kez vajinal progesteron ile luteal faz desteği (400 mg) verilirken, 142 hastaya ise luteal faz desteği verilmemiştir. Siklus başına gebelik oranı luteal faz desteği verilen grupta, istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve hafif erkek infertilitesi kaynaklı ya da açıklanamayan infertiliteye sahip hastalarda, vajinal suppozituarlarla luteal faz desteğinin, kontrollü ovaryen stimülasyonda gebelik oranlarını arttırdığı ileri sürülmüştür(165).

Ebrahimi ve arkadaşlarının 200 çiftte 511 siklusu içeren çalışmasında ise; açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerde kontrollü ovaryen stimülasyon sonrası (CC ve hMG ile) luteal fazda vajinal progesteron desteği verilen ve verilmeyen hastalar arasında gebelik oranları açısından fark bulunmamıştır ve vajinal progesteron ile luteal faz desteğinin stimüle IUI sikluslarının reproduktif sonuçlarında düzelme sağlamadığı ileri sürülmüştür (166).

Rashidi ve arkadaşlarının, CC ve hMG ile ovaryen stimülasyon ve sonrasında IUI uyguladıkları 253 sub-fertil çifti kapsayan çalışmasında da günlük 800 mg vajinal progesteron ile luteal faz desteğinin, IUI sonuçlarını etkilemediği belirtilmiştir ancak 30 yaş üstü kadınlarda luteal faz desteğinin IUI sonuçlarını iyileştirebileceğine de dikkat çekilmiştir. Kontrol grubu için plasebo kullanılması çalışmanın güçlü yönlerinden biri olarak gösterilmiştir(167) .

Elguero ve arkadaşlarının 426 CC-IUI siklusunu değerlendirdikleri çalışmada ise primer sonuç olan klinik gebelik oranlarındaki artıştan yola çıkarak, vajinal progesteron ile luteal faz desteğinin endometrial reseptiviteyi düzelttiğini ileri sürmüştür. Çalışmanın retrospektif yapısına bağlı kısıtlamalar, çalışmanın zayıf yönlerindedir(168).

Öktem ve arkadaşlarının çalışmasında da 579 COS-IUI siklusunun (stimülasyon gonadotropinlerle yapılmıştır) 142'sinde vajinal progesteron ile, 309'unda vajinal jel formunda progesteron ile luteal faz desteği verilirken; 128 siklusa destek verilmemiştir. Klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının luteal faz desteğiyle arttığı; desteğin jel veya kapsül formunda verilmesi arasında fark olmadığı bulunmuştur. Retrospektif yapısına rağmen, örneklem büyüklüğü çalışmanın önemli avantajlarından (169).

Yakın zamanda Romero Nieto ve arkadaşlarının 398 hastayı ve 893 gonadotropinlerle COS-IUI siklusunun değerlendirildiği çalışmada; gonadotropinlerle

ovaryen stimülasyon yapılan IUI sikluslarında, canlı doğum oranı ve klinik gebelik oranlarının vajinal progesteron desteğiyle değişmediği ortaya konmuştur. Bugüne kadar yapılmış çalışmalar içinde en büyük örnekleme sahip olması, en büyük avantajıdır. Üç çalışma arasında metodoloji ve stimülasyon yöntemleri açısından önemli farklar vardır ancak bu çalışmanın sonuçları, Kyrou ve Ebrahimi'nin çalışmalarının sonuçlarını desteklemektedir. Çalışmanın; Erdem, Maher ve Agha-Hosseini'nin çalışmalarıyla zıt sonuçlara sahip olması ise sözü geçen çalışmalardaki stimülasyon düzeylerinin daha yüksek olmasıyla açıklanmıştır (170).

Luteal destek infertilite tedavisinin olmazsa olmazlarından. Başlangıçta sadece intra musküler olarak uygulanan progesteron destek tedavisi invazif işlem olması, ağrı oluşturması, steril abse formasyonu yapması ve nadir de olsa nöropatiye neden olmasından ötürü alternatif uygulama yollarına gereksinim oluşturmuştur. İntramusküler progesteron ile luteal destek yapılan hastalarda elde edilen başarının elde edilememesi korkusu yeni alternatif yollara yönelmeyi zorlaştırırsa da hasta uyumu, kullanım zorluğu ve yan etki riski vajinal ve oral desteği araştırmaya sevk etmiştir.

İntramusküler uygulama yağlı bir taşıyıcı ajanla uygulanmaktadır. Bu uygulama yüksek etkinliğe sahiptir. Bu uygulamanın dezavantajı enjeksiyona bağlı lokal ağrı, steril abse formasyonu gelişebilir. Farklı progesteron uygulama yolları arasında vajinal yolun intra musküler veya oral yola kıyasla daha rahat ve etkin olduğunun düşünüldüğünü göstermiştir (171).

Luteal faz desteği için progesteron tercihinde amaç, kullanım yolu açısından yüksek klinik gebelik oranı sağlamak ve özellikle hastalar için en kullanışlı ve tolere edilebilecekleri yolu bulmaktır. Oral progesteron kullanımında kolay kullanım avantajı olsa da absorpsiyon oranlarının kötü olması nedeniyle güncel çalışmalar daha çok intramusküler ve vajinal progesteron üzerindedir(153).

Biz çalışmamıza, intramusküler uygulamanın yukarıda belirtilen yan etki potansiyeli ve hasta uyumunun zorluğunu göz önünde bulundurarak I.M. progesteronu dahil etmedik .Oral kullanımında kötü absorpsiyon sonuçlarını dikkate alarak çalışmamızda sadece vajinal progesteronu kullandık.

Dal Prato 2008 yılında yaşları 28 ile 37 arasında değişen 412 IVF hastası ile üç gruplu bir çalışma yapmış. Gruplardan birine 50 mg/gün intra musküler progesteron(153) , birine 90 mg/gün vajinal progesteron(146) ve birine 90 mg günde iki kez vajinal progesteron(151) başlamış. Günde iki kez verilen vajinal progesteron grubunda gebelik oranları daha fazla görülmesine karşın çalışma sonunda üç grup arasında yapılan

istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptamamış. β -hCG pozitifliği intramusküler yapılan grupta % 38,4, vajinal 90 mg yapılan grupta % 35 ve vajinal 180 mg yapılan grupta % 43,1 olarak hesaplanmıştır(172). İstatistiksel olarak fark olmaması vajinal tek doz kullanım rahatlığı açısından tercih edilebileceğini gösterir.

Kaylen ve arkadaşlarının IVF hastalarında yaptığı 474 hasta içeren çalışmasında luteal destek amaçlı hastalarına vajinal progesteron ve intramusküler progesteron başlamıştır. Vajinal progesteron kullanan hasta grubunda gebelik oranları daha fazlaydı. Yaşa göre alt grup analizleri yapıldığında da yine vajinal progesteron başlanan grupta gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur(173).

Yapılan bir meta-analiz çalışması, IVF sikluslarında klinik gebelik ve devam eden gebelik sonlanım noktalarında vajinal progesteron (3x200 mg tablet ve 1x90 mg jel) ve intramusküler progesteron (1x50 mg) uygulamasının etkilerinin benzer olduğunu gösterdi, aynı zamanda vajinal progesteronun intra musküler progesterona kıyasla anlamlı şekilde daha düşük nominal düşük oranına sahip olduğunu göstermiştir. (174).

Çok merkezli başka bir çalışmada Alan S. Penzias yaptığı reviewde vajinal progesteron ile intra musküler progesteronun aynı etkide olduğunu ancak oral progesteronun daha düşük başarısının olduğunu IVF sikluslarında göstermiştir(175).

Pabucçcu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IVF hastalarında intramusküler ve vajinal progesteron kombinasyonu ile vajinal progesteron luteal faz desteği olarak verilmiş ve anlamlı derecede yüksek implantasyon oranlarına rağmen klinik ve devam eden gebelik oranları her iki grupta benzer bulunmuştur.(176).

Patki ve ark. yaptığı çalışmada didrogesteron kullanan hasta grubunda, mikronize vaginal progesteron ve ya plasebo kullanan hasta grupları arasında gebelik oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu izlemiştir(177).

Ashalatha Ganesh ve arkadaşlarının IVF sikluslarında 23-42 yaş aralığında 1363 hasta üzerinde yaptığı çalışmanın ana amacı IVF uygulanan büyük bir kadın popülasyonunda oral didrogesteronun etkinliğini vajinal mikronize progesteron ve vajinal jel progesteron ile karşılaştırmaktı. Vajinal jel progesteron, vajinal tablet progesteron ve oral didrogesteron karşılaştırmışlar ve üç grup arasında gebelik oranları açısından anlamlı fark bulamamışlar (158).Yapılan başka bir çalışmada 853 IVF/ICSI hastalarına üzerinde luteal destek olarak vajinal progesteron jel 1x90 mg/gün ve oral didrogesteron 2x10 mg/gün başlanmış. Devam eden gebelik oranları vajinal progesteron jel ve oral didrogesteron uygulamalarında benzer olarak bulunmuş. Genel memnuniyet ve tolerabilite didrogesteron grubunda vajinal jel progesteron grubundan anlamlı şekilde daha yüksektir.

Vajinal kanama, koitus ile etkileşim ve vajinal irritasyon ve akıntı gibi lokal yan etkiler vajinal jel progesteron grubunda didrogesteron grubuna nazaran anlamlı şekilde daha fazla meydana gelmiştir. (178).

Chakravarty ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın amacı ART sikluslarında luteal faz desteği olarak vajinal mikronize progesteronun etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesinin oral didrogesteron ile karşılaştırmaktı. 351 kadına mikronize progesteron vajinal 3x200 mg/gün ve 79 kadına didrogesteron 2x10 mg/gün başlandı. Gebelik testi pozitif gelen hastalara luteal desteğe 12 hafta boyunca devam edildi. Gebelik oranları aynı idi ancak vajinal progesteron verilen grupta vajinal akıntı ve irritasyon oranları mevcutken oral progesteron grubunda memnuniyet fazlaydı (179). Barbosa ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde ART siklularında luteal faz desteği olarak oral didrogesteron ve vajinal progesteron karşılaştıran yayınlar araştırılmış ve devam eden gebelik, klinik gebelik ve düşüklerde oral didrogesteronun vajinal progesteron kadar efektif olduğu belirtilmiştir (180). Aynı çalışmada hasta memnuniyetine de bakılmış ve vajinal progesteron kullanan hastalarda memnuniyetsizlik daha fazlaydı.

Bizim çalışmamızın 2017 -2021 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışma olması nedeni ile hasta uyumu ve memnuniyeti değerlendirilememiştir. Ayrıca hastaların canlı doğum ve düşük oranlarının bilinmemesi araştırmamızın kısıtlayıcı özelliğidir.

Günümüzde indüklenen IUI sikluslarında; luteal faz desteği olarak mikronize progesteron vajinal tablet olarak 300-600 mg/gün, 2 veya 3 doza bölünmüş şekilde verilmektedir. Ancak şu ana kadar IUI sikluslarında kullanılan vajinal progesteron dozunda konsensus bulunmamaktadır.

Biberoğlu ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 200 hasta çalışmaya dahil edilmiş. 100 hastaya vajinal progesteron tablet 300 mg/gün, 100 hastaya vajinal progesteron tablet 600 mg/gün olarak luteal desteğe başlanmıştır. İstatistiksel olarak her iki çalışma grubu arasında gebelik oranları ve devam eden gebelik oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle 300 mg vajinal progesteron tabletin IUI döngülerinde luteal faz desteği olarak maksimum doz olması gerektiği ileri sürülmüştür (181).

Biz de çalışmamız da Biberoğlu ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya benzer olarak OI –IUI uygulanan 100 hastada luteal faz desteği ajanı olarak farklı dozlarda vajinal progesteron preparatları kullandık. 1. gruptaki 50 hastaya 100 mg/gün vajinal progesteron ve 2. gruptaki 50 hastaya da 200 mg/gün vajinal mikronize progesteron uyguladık. 1 grupta 13 hastada, 2. Grupta 11 hastada olmak üzere toplam 24 hastada klinik gebelik elde edilmiştir. (%24). Gruplar arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir

fark saptanmamıştır ($p= 0.640$). Ancak bizim çalışmamızın kısıtlayıcı özelliği devam eden gebelik oranlarının bilinmemesidir.

IVF ve IUI olmak üzere luteal desteğinin gerekliliği pek çok yayında kanıtlanmış olsada hangi uygulama yollarının daha etkili olduğu konusunda IVF sikluslarında yapılmış kapsamlı çalışmalar mevcutken, IUI siklusları ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

IUI siklusu olarak literatürdeki ilk ve tek karşılaştırma Donya Khosravi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 180 hasta dahil edildi. 90 didrogesteron ve 90 vajinal progesteron olmak üzere iki eşit gruba bölündü. Vajinal progesteron 400 mg/gün ve didrogesteron 2x10 mg/gün olarak verilmiştir. Gebelik oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,582$). Hasta memnuniyeti açısından bakıldığında didrogesteron grubundaki hastaların oranı daha fazla idi (%85, $p=0,001$). Bu çalışmada didrogesteron grubundan 8 kişi ve vajinal progesteron grubundan 7 kişi OHSS nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır(182).

Başka bir randomize kontrollü çalışmada gonadotropin ile OI yapılan hastalarda luteal faz desteği için tek doz vajinal progesteron verilen grup ile oral mikronize progesteron verilen hastalar olarak iki gruba ayrılmış ve gruplar arasında bazal hormon değerleri, infertilite nedeni, süresi, GND başlangıç dozu, total kullanılan GND dozu, hCG günü estradiol (E2) düzeyi, hCG günü endometrium kalınlığı, indüksiyon süresi ve gebelik oluşum oranları karşılaştırılmıştır. Hastaların ortalama yaşı her iki grupta sırasıyla $28,7\pm 5,0$ ve $28,8\pm 5,4$ idi ($p=0,839$). Gruplar arasında yaş, BMI, hormonal parametreler, infertilite süresi, hCG günü bakılan endometrium kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. ($p>0,05$). Klinik gebelik oranları ; naturel mikronize progesteron kullanılan grupta %14,2 ($n=22$), %8 vaginal progesteron kullanılan grupta ise %12,5 ($n=19$) idi ($p=0,7$)(183).

Biz de çalışmamızda; gruplar arasında yaş ,bazal FSH,LH,E2,PRL ve TSH değerleri açısından anlamlı bir fark saptamadık.

Başka bir randomize kontrollü çalışmada IUI tedavisine alınan hastalarda sperm sayısı morfolojisine bakılarak IUI sonuçlarına etkisi karşılaştırılmıştır. Sonuçta ise çiftlerin inseminasyon programına alınması için bazal spermiogramda total motil normal sperm sayısının minimum >200 bin olması ve insemine edilecek total motil sperm sayısının >10 milyon olması gerektiğini göstermişler ve bu değerlerin altındaki hastalarda invitro fertilizasyon programları önermişlerdir. Ayrıca IUI sikluslarında ovulasyon indüksiyonuna CC ile başlamak avantajlı olmakla beraber bu tedaviye iki siklustan fazla devam etmemek gerektiği bildirilmiştir(184).

Bizim çalışmamızda hastaların eşlerinden alınan spermiyogramda total motil sperm sayısı, hareketlilik, morfoloji kriterlerine bakarak infertil çiftlerde IUI tedavisine karar verilmiştir.

Demirel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kadın yaşı ile gebelik oranı arasında ilişki izlenmemiştir ancak literatürdeki birçok çalışma kadın yaşının IUI başarısı üzerinde en etkili belirleyicilerden biri olduğunu ortaya koymaktadır(185, 186) . Genel olarak bütün bu çalışmalarda, kadın yaşının 30'un altında olduğu durumlarda en yüksek gebelik oranları elde edilmiştir. Bunun en muhtemel açıklaması yaşın oosit kalitesinin indirekt göstergesi oluşudur. İlerleyen yaşla birlikte kadında folikül sayısı, granuloza fonksiyonu, oosit kalitesi ve endometrium reseptivitesinde azalma meydana gelmektedir. Bizim çalışmamızda 20-40 yaş arasındaki hastalar IUI tedavisine alınmıştır. Tüm hastaların yaş ortalaması 28.35 ± 5.2 olarak saptanmış ve yaşa bağlı istatistiksel olarak klinik gebelik oranları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda Gnd+OI yapılan IUI sikluslarında luteal faz desteği olarak vajinal progesteronun farklı dozlarda kullanımının tedavi başarısı üzerine etkisi karşılaştırılmış olup klinik gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

6.SONUÇ

Birçok klinikte olduğu gibi kliniğimizde de IUI sikluslarında luteal faz desteği rutin pratik haline gelmiştir. Bu çalışmada, infertilite nedeni ile Gn kullanılarak OI+IUI yapılan sikluslarda luteal faz destek ajanı olarak vajinal progesteronun farklı dozlarda kullanımının tedavi başarısı üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma boyunca 100 sıklusa Gn ile OI+IUI yapılmış olup, 50 hastaya 100 mg/gün vajinal progesteron tablet ,50 hastaya ise 200 mg/gün vajinal mikronize progesteron kapsül başlanmıştır. Tüm hastaların yaş ortalaması 28.35 ± 5.2 olarak saptanmıştır. Toplam 24 hastada klinik gebelik izlenmiştir (%24). Gruplar arasında yaş, FSH,LH, E2, PRL, TSH ve klinik gebelik oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p değerleri sırasıyla 0.415, 0.162, 0.326, 0.941, 0.585, 0.935, 0.640).

Sonuç olarak vajinal progesteron ile farklı dozlarda luteal faz desteği uygulamanın klinik gebelik oranları üzerine etkisi benzer bulunmuştur. Çalışmamızın retrospektif olması, örnekleminin sınırlı olması ve kayıtlarımızın yetersizliğinden dolayı canlı doğum ve abortus sayılarına ulaşılamamış ve hasta memnuniyeti değerlendirilememiştir. Hasta sayısının sınırlı olmasına rağmen çalışmamız daha kapsamlı diğer çalışmalara temel oluşturması bakımından önemlidir.

Daha objektif bir değerlendirme için daha geniş örnekleme sahip , demografik özellikleri homojen dağılım gösteren hasta gruplarını inceleyen, canlı doğum oranlarını karşılaştıran geniş çaplı randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Abramowicz JS, Archer DF. Uterin endometrial peristalsis transvaginal ultrasound study. Fertil Steril. 1999; 54: 51-4.**
2. **Barbieri RL. Female infertility , (5th ed) Reproductive endocrinology, Pennsylvania 2004; pp 633-68.**
3. **Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodrigez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: Is it better? Fertil Steril 1993;59:35-44.**
4. **Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG: Results of prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European – Cetrorelix Study Group. Hum Reprod 2000; 15:526-31**
5. **Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC, Baracat EC, Freitas V. Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: A Cochrane Review. Hum Reprod 2003; 18:2008-17.**
6. **Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: A Cochrane review. Hum Reprod 2002; 17:874-875**
7. **American Society for Reproductive Medicine. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Aug. 2001. .**
8. **Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC.. “Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer.” Lancet. 1984 Nov 3;2(8410):1034-5.**
9. **Bahar L, Baykal Tülin. The Role of Endometrial Receptivity in Implantation. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi 2008; 1 (2):1-6.**
10. **Baka S, Grigoriou O, Hassiakos D, et al (2009) Treatment of sperm with platelet activating factor does not improve intrauterine insemination outcome in unselected cases of mild male factor infertility: prospective double-blind randomized cross over study. Urology 74 :1025-1028**
11. **Balash J, Jove I, Marquez M, Vanrell JA. Hormonal and histological evaluation of the luteal phase after combined GnRH-agonist/gonadotrophin treatment for superovulation and luteal phase support in in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1991;6(7):914-7.**
12. **Miralpeix E, González-Comadran M, Solà I et al., Efficacy of luteal phase support with vaginal progesterone in intra uterine insemination: a systematic review and meta-analysis Genet 2014; 31:89–100.**
13. **Barbosa MW, Silva LR; Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone vs progesterone for luteal phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Aug;48(2) 161-70.**
14. **Barlow DH. GnRH agonists and in vitro fertilization. J Reprod Med. 1998;43:245-51. .**

15. Mochtar MH, Van Wely M, Van der Veen F. Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. *Hum Reprod.* 2006;2:905-908.
16. Erdem A., Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intra uterine insemination cycles: a prospective randomized study *Fertil Steril.* 2009;91:2508-13.
17. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on invitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-56
18. H M Fatemi , B Popovic-Todorovic, E Papanikolaou, P Donoso, P Devroey An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles, *Hum Repro Update.* 2007;13(6):581-90.
19. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. INtrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26:358-64
20. Beksaç M.S. Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite Jinekolojik onkoloji. 1. Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2006.
21. Benadiva CA, Metzger DA. Superovulation with human menopausal gonadotropins is associated with endometrial gland-stroma dyssynchrony. *Fertil Steril.* 1994;61(4):700-4. .
22. P. G. Crosignani. Intrauterin insemination. *Human Reprod.* 2009;15(3):265-277.
23. Csapo AI, Pulkkinen MO, Kaihola HL. The relationship between the timing of luteectomy and the incidence of complete abortions. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118:985-9.
24. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115:759-65.
25. Nardo LG, Sallam HN . Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online.* 2006
26. Ganesh A ,Chakravorty N ,Mukherjee R, Goswami S ,Chaudhury K, Chakravarty B .Comparison of oral dydrogestrone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study *Fertil Steril.* 2011 ;95(6):1961-5.
27. Taş M, Uludag SZ, Aygen ME, Şahin Y., Comparison of oral dydrogestrone and vaginal micronized progesterone for luteal phase support in intrauterine insemination. *Comparative Study .* 2020; 36(1):77-80.
28. C.Gnoth, E.Godehardt, P.Frank-Herrmann, K.Friol, Ju`rgen Tigges, G.Freundl. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction* 2005;20:1144–1147.
29. WHO. (1991). Infertility, a tabulation of available data on prevalence of primary and secondary infertility. Programme on maternal and child health and family planning division of family health World Health Organization Geneva.
30. Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, Smits J, Van Steirteghem AC. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990; 5:537-43. .
31. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WLDM, Marjoribanks J. (2014). Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews (Review). *The Cochrane Library*, 12, 1-113.

32. ESHRE. (2014). Art fact sheet (July 2014). <http://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/ART-fact-sheet.aspx> adresinden alınmıştır.
33. NICE. (2013, February). NICE clinical guideline 156: Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems. Key priorities for implementation. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156> adresinden alınmıştır.
34. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. (2012). Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reproductive BioMedicine Online* 24, 591– 602.
35. Barbieri R L. (2014). Female infertility. J Strauss&R L Barbieri (editörler) Yen & Jeffe's reproductive endocrinology physiology pathophysiology and clinical management kitabından (sayfa 512-537). Philadelphia: Elsevier Saunders Press.
36. Marc A. Fritz and Leon Speroff. Female Infertility. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Eighth Edition LWW, 2010:1156.
37. *Am Fam Physician*. Lindsay TJ1, Vitrikas KR2. 2015;91:308-14.
38. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. Roos J1, Johnson S, Weddell S, Godehardt E, Schiffner J, Freundl G, Gnoth C. 2015;27:1-13. .
39. Marc A. Fritz and Leon Speroff. Female Infertility. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Eighth Edition LWW, 2010:1265-1266. .
40. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;267:177-88.
41. Direkvand Moghadam A, Delpisheh A, Khosravi A. (2013). Epidemiology of female infertility; a review of literature. *Biosciences Biotechnology Research Asia*, 10(2), 559-567.
42. WHO. (2012). Meeting to Develop a Global Consensus on Preconception Care to Reduce Maternal and Childhood Mortality and Morbidity. Annex 3: Health problems, problem behaviours and risk factors Infertility/subfertility. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241505000_annex3/en/ adresinden alınmıştır.
43. Fritz M A. (2012). The Modern Infertility Evaluation. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(3), 692–705.
44. BJ Cohlen, P Vandekerckhove, ER te Velde, JDF Habbema. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men.10.1002/14651858.CD000360.
45. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility, *Fertil Steril*. 1998;70:207-13.
46. Hull, M.G., Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet*, 1994;47:99-108.
47. Safi J, Sharma R K, Agarwal A. (2011). Intrauterine insemination. E. Seli (editör). *Infertility* kitabından (sayfa 114-116). New Jersey: Wiley Blackwell press.
48. Intrauterine insemination. G.I. Meniru (editör). *Cambridge guide to infertility management and assisted reproduction* kitabından (sayfa 213-231). Cambridge: Cambridge University Press.

49. Steures P, Mol B W J, Van Der Veen F. (2010). Artificial insemination: intrauterine insemination. D.T. Carrell C.M. Peterson (editörler). Reproductive endocrinology and infertility: integrating modern clinical and laboratory practice kitabından (sayfa 481-496). New York: Springer.
50. Dastur A E. (2005). Artificial Insemination historical review. G.N. Allahbadia (editör). Intrauterine insemination kitabından (sayfa 1-4). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. .
51. Brinsden P R, Marcus S F. (1997). An overview of intrauterine insemination. G.I. Meniru, P.R. Brinsden, I.L. Craft. (editörler). A handbook for intrauterine insemination (sayfa: 1-9). Cambridge: Cambridge University Press. .
52. Putowski L, Kedzierski Z, Tkaczuk Wlach J. (2014). Intrauterine insemination current indications. Archives of Perinatal Medicine 20(2), 89-92. .
53. Angell N F, Moustafa H F, Rizk B R M B, George Nawar M, Rizk C B, Huff C A, Sallam H N. (2008). Intrauterine insemination. Infertility and Assisted Reproduction kitabından (sayfa 416-427). Cambridge: Cambridge University Press. .
54. Allahbadia G N, Merchant R. (2012). Intrauterine insemination. Z.P. Nagy (editör). Practical manual of in vitro fertilization: advanced methods and novel devices (sayfa: 281-296) New York: Springer. .
55. Introduction to IUI. (2011). R.D. Pai (editör). Pai's textbook of intrauterine insemination kitabından (sayfa: 1-4). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. .
56. Kahn J A, Sunde A, Von Düring V, Sordal T, Molne K. (1991). Intrauterine insemination. Annals of the New York Academy of Sciences 626, 452–459. 65
57. Kim Y, Park C W, Ku S Y. (2014). Endications of intrauterine insemination for male and non–male factor infertility. Seminars in Reproductive Medicine (32) 4, 306-312.
58. Elnashar A. M. (2004). Intrauterine insemination. Middle East Fertility Society Journal 9 (2), 101-106.
59. Burney RO, Schust DJ, Yao MWM (2007). Infertility. In:J.S Berek (Ed) , Berek &Novak's Gynecology(1226-1227). Philadelphia(PA) : Lippincott Williams & Wilkins. .
60. Cantineau AE, Janssen MJ & Cohlen BJ (2010) Synchronise dapproach for intrauterine insemination in subfertile couples. Cochrane Database Syst Rev: CD006942
61. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, 2008 assisted reproductive technology success rates, US. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA. 2010 . <http://www.cdc.gov/art/ART2008/index.htm>
62. Kliesch S. (2014). Diagnosis of Male Infertility: Diagnostic Work-up of the Infertile Man. European Urology Supplements 13, 73-82.
63. Kamel R M. (2010). Management of the infertile couple: an evidence based protocol. Reproductive Biology and Endocrinology, 8(21), 1-7. .
64. Akhter N, Jebunnaher S. (2012). Evaluation of Female Infertility. J Medicine, 13, 200-209.
65. Dubin L, Amelar RD. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. Fertil Steril 1971;22:469–474. .

66. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996; 11:917
67. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology(ART) cycles; result of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97(S):416-20
68. Claman P, Domingo M, Garner P, Leader A, Spence JEH. Natural cycle in vitro fertilization – embryo transfer at the University of Ottawa: an inefficient therapy for tubal infertility. *Fertil Steril* 1993; 60:298
69. Crosignani PG&Somiglina E(2007) Effect of GnRh antagonists in FSH mild lystimulated intrauterin insemination cycles: a multicentre randomized trial. *Hum Reprod* 22:500-505.
70. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, Wiest WG. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112(8):1061-7
71. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115(6):759-65
72. Csemiczky G, Harlin J, Fried G. Predictive power of clomiphene citrate challenge test for failure of in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:954
73. Dastur AE (2005) Artificial insemination Historical review in intrauterin insemination: Taylor and Francis.
74. Daya S. Luteal support: progestogens for pregnancy protection. *Maturitas* 2009;65 Suppl 1:S29-34
75. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1186 infertile womem. *Fertil Steril* 2000; 73:106.
76. De Sutter P. Rational diagnosis and treatment in fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(5):647-64
77. Dehbashi S, Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A. Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Jan;80(1):49-53. .
78. Devato L, Kohen P, Munoz A, Strauss 3rd. Human corpus luteum physiology and the leteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2009;18 Suppl 2;19-24 Review
79. Donnez J, Casanas-Roux F. Prognostic factors of fimbrial microsurgery. *Fertil Steril* 1986; 46:200-4
80. Donnez J, Joudel P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424
81. Elinwood WE, Norman RL, Spies HG. Changing frequency of pulsatile luteinizing hormone and progesterone secretion during the phase of mensrual cycle of rhesus monkeys. *Biol Reprod.*1984;31(4) :714-22

82. WHO. (2000). WHO manual for the standardized investigation diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press.
83. Pourmatroud E, Zargar M, Nikbakht R, Moramazi F. 2013. A new look at tamoxifen: co-administration with letrozole in intrauterine insemination cycles Archives of Gynecology and Obstetrics 287:383-387.
84. Van Santbrink E J P, Fauser B J M. (2011). Ovulation induction for anovulatory patients. M. Aboulghar, B. Rizk (editörler). Ovarian stimulation kitabından (sayfa 14-26). Cambridge: Cambridge University Press.
85. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, Papanikolaou EG, Andersen CY. GnRH α trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients Hum Reprod 2013 Sep;28(9):2511-21
86. Guido Ragni, Edgardo Somigliana, Walter Vegetti. Timing of intrauterine insemination: where are we? Fertil Steril. 2004;82:25-6.
87. Blockeel C, Knez J, Polyzos NP, De Vos M, Camus M, Tournaye H. Should an intrauterine insemination with donor semen be performed 1 or 2 days after the spontaneous LH rise? A prospective RCT. Hum Reprod. 2014;29(4):697-703.
88. Engel JB, Ludwig M, Felberbaum R, Albano C, Devroey P, Diedrich K. Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins : a suitable approach to „friendly IVF“?. Hum Reprod 2002; 17:2022
89. Van der Poel N, Farquhar C, Abou-Setta A M, Benschop L, Heineman M J. (2010). Soft versus firm catheters for intrauterine insemination (Review). The Cochrane Library 11, 1-45.
90. Dickey R P, Brinsden P R, Pyrzak R. (2010). Insemination technique and insemination complications. R. P. Dickey, P. R. Brinsden, R. Pyrzak (editörler). Manual of intrauterine insemination and ovulation induction kitabından (sayfa 80-91). Cambridge: Cambridge University Press.
91. Custers I M, Flierman P A, Maas P, Cox T, Van Dessel T J H M, Gerards M H,.....Mol B W J. (2009). Immobilisation versus immediate mobilisation after intrauterine insemination: randomised controlled trial. British Medical Journal 339: b4080. doi:10.1136/bmj.b4080.
92. Balci O, Acar A, Colakoglu M C. (2009). Does tenaculum application to the cervix during intrauterine insemination affect pregnancy rates? Acta Obstetrica et Gynecologica 88, 1053-1056.
93. Fahy UM, Cahill DJ, Wardle PG, Hull MG. In vitro fertilization in completely natural cycles. Hum Reprod 1995; 10:572
94. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledee N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer, Fertil Steril. 2001; 75(6):1136-40
95. Angell N F, Moustafa H F, Rizk B R B M, George Nawar M, Rizk C B, Huff C A,.....Sallam H N. (2008). Intrauterine Insemination. B. R. M. B. Rizk, J. A. Garcia-Velasco, H. N. Sallam, A. Makrigiannakis (editörler). Infertility and Assisted Reproduction kitabından (sayfa 416-427).

96. Isa A M, Abu-Rafea B, Alasiri S A, Binsaleh S, Ismail K H, Vilos G A. (2014). Age, body mass index, and number of previous trials: are they prognosticators of intra-uterine-insemination for infertility treatment? *International Journal of Fertility and Sterility* 8(3), 255-260.
97. Merviel P, Heraud M H, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. (2010). Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertility and Sterility* 93(1), 79-88.
98. Speyer B E, Abramov, Saab W, Doshi A, Sarna U, Harper J C, Serhal P. (2013). Factors influencing the outcome of intrauterine insemination (IUI): Age, clinical variables and significant thresholds. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 33, 697-700.
99. Soria M, Pradillo G, García J, Ramón R, Castillo A, Jordana C, Paricio P. (2012). Pregnancy predictors after Intrauterine Insemination: analysis of 3012 cycles in 1201 couples. *Journal of Reproduction & Infertility* 13(3), 158-166.
100. Jeon Y E, Jung J A, Kim H Y, Seo S K, Cho S, Choi Y S, Lee B Y. (2013). Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin. *Gynecological Endocrinology* 29(9), 834-838.
101. Ahinko Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. (2007). Success in intrauterine insemination: the role of etiology. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 86, 855-860.
102. Yavuz A, Demirci O, Sözen H, Uludoğan M. (2013). Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 11 (3) 227-234.
103. Zhao Y, Vlahos N, Wyncott D, Petrella C, Garcia J, Zacur H, Wallach E E. (2004). Impact of semen characteristics on the success of intrauterine insemination. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 21(5), 143-148.
104. Popović- Todorović B, Fatemi H M. (2011). Luteal phase support in in vitro fertilization. M Aboulghar, B Rizk (editörler). *Ovarian Stimulation* kitabından (sayfa 244-254). Cambridge: Cambridge University Press.
105. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323-7. .
106. Fatemi HM. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reprod Biomed Online*. 2009; 19 Suppl 4;4331
107. Fatemi HM; Bourgain C, Donoso P, Blockeel C, Papanikolaou EG, Popovic-Todorovic B, Devroet P. Effect of oral administration of dydrogestrone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept. *Hum Reprod* 2007; 22(5):1260-3.
108. Makrigiannakis A, Rolaki A. Folliculogenesis: from preantral follicles to corpus luteum regression. (2008). Botros R. M. B. Rizk, Juan A. Garcia-Velasco, H. N. Sallam, A. Makrigiannakis (editörler). *Infertility and assisted reproduction* kitabından (sayfa 3-9). Cambridge: Cambridge University Press. .

109. Devoto L (2008). Human corpus luteum physiology and the luteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. *Reproductive BioMedicine Online* 18(2), 19-24. www.rbmonline.com/Article/3732 adresinden alınmıştır. .
110. Feichtinger W, Papalambrau K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14:596
111. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to multiple dose protocol: A prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000; 15:1015-20
112. Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest.* 1984;73(6):1638-47. .
113. Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormone. In Katzung BG (ed), *Basic and clinical pharmacology*. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643. .
114. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83: 4177-88. .
115. Nardo L G, Gelbaya T A. Luteal phase support in assisted reproduction. (2008). B. R. M. B. Rizk, J. A. Garcia-Velasco, H. N. Sallam, A. Makrigiannakis (editörler). *Infertility and assisted reproduction kitabından (sayfa 395-406)*. Cambridge: Cambridge University Press.
116. Franchin R, de Ziegler D, Olivennes F. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:1607-11. .
117. Bhat A, Allahbadia A, Allahbadia G N. (2013). Luteal phase support in intrauterine insemination cycles-does it influence the outcome?. G. N. Allahbadia, R. Merchant (editörler). *Intrauterine Insemination kitabından (sayfa 362-373)*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers.
118. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril.* 2011;95(6) :1961-5
119. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: A better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53:302-5
120. Hatasaka H (2011) New perspectives for explained infertility. *Clin obstet Gynecol* 54:727-733
121. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LF et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a metaanalysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83:291-301. .
122. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: The Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000; 15:1211-6
123. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin -B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 1998; 69:474

124. Hoozemans AD, Schats R, Lambalk BC, Homburg R, Peter G. A Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology. *RBM Online* 2004; 9:692-715
125. Hsu A Arny M, Knee AB, Bell C, Cook E, Novak AL, Grow DR. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertil Steril*. 2011. 2011 Feb95(2):474-9
126. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or as assisted fecundity. *Fertil Steril* 1996; 66:679
127. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58:888
128. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age – related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 65:783
129. Hutchison JS, Zeleznik AJ. The rhesus monkey corpus luteum dependent on pituitary gonadotropin secretion throughout the luteal phase of the menstrual cycle. *Endocrinology* 1984; 115:1780-6
130. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* 2001; 16:696
131. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Does-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double – blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2000; 15:2333
132. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Quantification of ovarian power doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2003 Oct; 102(4):816-22. .
133. Johnson NP, Mak W, Sowter MC. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3:CD002125
134. Johnson W. 120 Infertile men. *Br J Urol* 1975;47 :230
135. Jones G. Luteal phase defect:a review of pathophysiology *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991;3:641-648. .
136. Jones GS Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1991; 3(5) 641-8
137. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. 1994;62(1) 54-62
138. Kahraman S, Karhkaya G. Ovulasyon induksiyonu İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2009. .
139. Engmann L, Benadiva C, Humaidan P. GnRH agonist trigger for induction of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF cycles; a SWOT analysis. *Reprod Biomed Online* 2016 Mar; 32(3):274-85

140. Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support on in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF; a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008; 23(6):1346-54
141. Huang N, Situ B, Chen X Liu J, Yan P, Kang X, Kong S, Huang M. Meta-analysis of estradiol for luteal phase support in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2015 Feb;103(2):367-73
142. Matthew T. Connell, Jennifer M. Szatkowski, Nancy Terry et al., Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril.* 2015;103:939-946
143. Prietl G, Diedrich K, van der Ven HH et al.,The effect of 17 alpha-hydroxprogesterone caproate/oestradiol valerate on the development and outcome of early pregnancies following in vitro fertilization and embryo transfer: A prospective and randomised controlled trial. *Hum Reprod.* 1992; 7:1-5.
144. Schmidt KL, Ziebe S, Popovic B et al., Progesterone supplementation during early gestation after in vitro fertilization has no effect on the delivery rate. *Fertil Steril* 2001;75:337–41.
145. Lass A, Peat D, Avery S et al., Histological evaluation of endometrium on the day of oocyte retrieval after gonodotrophin-realising homone agonist- follicle stimulating hormone ovulation induction for in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3203-5.
146. Speroff L, Fritz M(2014) *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite* 121-140/1137/1367-1368)
147. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000;6(2):139-48.
148. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287-2299
149. Hutchinson-Williams KA, DeCherney AH, Lavy G et al.,Luteal rescue in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1990;53(3):495-501. .
150. Mochtar MH, Hogerzeil HV, Mol BW. Progesterone alone versus progesterone combined with hCG as luteal support in GnRHα/hMG induced IVF cycles :a randomized clinical trial . *Human Reprod.* 1996;118:1602-5.
151. Luigi Devato, Ariel Fuentes, Paulina Kohn et al., The human corpus luteum: life cycle and function in natürel cycles. *Fertil Steril.* 2009;92:1067-79
152. Keenan JA, Moghissi KS. Luteal phase support with hCG does not improve fecundity rate in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Obstet Gynecol* 1992;79(6):983-7. .
153. Speroff L, Fritz M. A. *İnfertilite.* Erk. A, Günalp. S. Eds. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, 7. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 2007;1013,1014 / 1215-1257
154. Hamilton CJ, Jaroudi KA, Sieck UV. The value of luteal support with progesterone in gonadotropin-induced cycles. *Fertil Steril* 1993;60(5):786-90. .
155. Freour T, Jean M, Mirallie S, Langlois ML, Dubourdieu S, Barriere P. Predictive value of CASA parameters in IUI with frozen donor sperm. *Int J Androl* 2009;32(5):498-504. .

156. **Kyrou D, Fatemi H M, Tournaye H, Devroey P. (2010). Luteal phase support in normoovulatory women stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination: need or habit?. Human Reproduction 25(10), 2501-2506.**
157. **Hill M, Whitcomb B W, Lewis T L, Wu M, Terry N, DeCherney A H, Propst A M. (2013). Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility 100(5), 1373-1380.**
158. **Ashalatha Ganesh, Nishant Chakravorty, Rashmi Mukherjee et al., Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. Fertil Steril. 2011;95:1961-5.**
159. **Luigi Devoto, Paulina Kohen, Alex Muñoz et al.. Human corpus luteum physiology and the luteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. Reproductive BioMedicine. 2009;19-24.**
160. **Auletta FJ, Flint AP, Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates, and women especially in relation to the time of luteolysis. Endocr Rev. 1988;9:88-105.**
161. **Olson JL, Rebar RW, Schreiber JR, Vaitukaitis JL. Shortened luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. Fertil Steril. 1983;39(3):284-91.**
162. **Ferenczy A, Bergeron C. Histology of the human endometrium: from birth to senescence, In: Bulletti C, Gurside E, eds. The Primate endometrium, The New York Academy of Sciences. 1991; 6:27.**
163. **Maher M A. (2011). Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 157, 57-62.**
164. **Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. (2009). Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. Fertility and Sterility 91(6), 2508-2513.**
165. **Agha-Hosseini M, Rahmani M, Alleyassin A, Safdarian L, Sarvi F. (2012). The effect of progesterone supplementation on pregnancy rates in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles: a randomized prospective trials European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 165, 249-253. .**
166. **Ebrahimi M, Akbari Asbagh F, Darvish S. (2010). 'The Effect of luteal phase support on pregnancy rates of the stimulated intrauterine insemination cycles in couples with unexplained infertility. International Journal of Fertility and Sterility 4(2), 51-56.**
167. **Rashidi B H, Davari Tanha F, Rahmanpour H, Ghazizadeh M. (2014). Luteal Phase Support in the Intrauterine Insemination (IUI) Cycles: A Randomized Double Blind, Placebo Controlled Study. Journal of Family and Reproductive Health 8(4), 149-153.**
168. **Elguero S, Wyman A, Hurd W W, Barker N, Patel B, Liu J H. (2014). Does progesterone supplementation improve pregnancy rates in clomiphene citrate and intrauterine insemination**

- treatment cycles?. *Gynecological Endocrinology*, Early Online, 1-4.doi: 10.3109/09513590.2014.981803. .
169. Oktem M, Altinkaya S O, Yilmaz A S, Bozkurt N, Erdem M, Erdem A, Gumuslu S. (2014). Effect of luteal phase support after ovulation induction and intrauterine insemination. *Gynecological Endocrinology* 30(12), 909-912. .
 170. Nieto M I R, González J L, Arjona-Berral J E, Del Muñoz-Villanueva M, Castelo-Branco C. (2014). Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Gynecological Endocrinology* 30(3), 197-201.
 171. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P., Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update*. 2000;6(2):139-48. .
 172. Dal Prato L, Bianchi L, Cattoli M et. all., Vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation: a prospective randomized trial. *Reprod Biomed Online*. 2008;16(3):361-7.
 173. Kaylen M. Silverberg, Thomas C. Vaughn, Lisa J. Hansard et all., Vaginal (Crinone 8%) geln vs. intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in in vitro fertilization: a large prospective trial. *Fertil Steril*. 2012;97:344-8.
 174. Paul W. Zarutskie, James A. Philips. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril*. 2009;92:163-9.
 175. Alan S. Penzias. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77:318-23
 176. Pabuccu EG, Pabuccu R, Evliyaoglu Ozdegirmenci O, Bostancı Durmus A, Keskin M. Combined progesterone (IM + V) versus vaginal progesterone for luteal support in cleavage-stage embryo transfer cycles of good prognosis patients. *Gynecol Endocrinol*. 2016;6:1-4.
 177. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(Suppl 1):68-72. .
 178. Vlatka Tomic, Jozo Tomic, Djurdja Zigmundovac Klaic. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015;186:49–53
 179. Baidya Nath Chakravarty, Hasibul Hasan Shirazee, Purvita Dam. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: Results of a randomised study. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2005;97:416–420
 180. Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA et all., Dydrogesterone versus progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;18:10.1002-15814
 181. Biberoglu EH, Tanrikulu F, Erdem M, Erdem A, Biberoglu KO. Luteal phase support in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study of 300 mg versus 600 mg intravaginal progesterone tablet. *Gynecol Endocrinol*. 2015;19:1-3. .

182. Donya Khosravi, Robabeh Taheripناه, Anahita Taheripناه et all., Comparison of oral dydrogesterone with vaginal progesterone for luteal support in IUI cycles: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2015;13(7):433-438.
183. Pekcan, M. K., & Özaksit, G. (2019). Gonadotropin ile oluşturulan kontrollü ovaryan stimülasyon–intrauterin inseminasyon sikluslarında kullanılan progesteron formunun ve tedavi etkinliğinin karşılaştırılması. *Ege Tıp Dergisi*, 58(1), 74-77. .
184. Kılıçdağ, E. B. Bağış, T. Haydardedeoğlu, B., Tarım, E., Aslan, E., ERKANLI, S., ... & Zeyneloğlu, H. İntrauterin İnseminasyon(IUI) Sikluslarında Gebelik Sonuçlarını Etkileyebilecek Prognositik Faktörler. .
185. Botchan A, Hauser R, Gamzu R. Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod* 2001;16:2298-304. 78. Pittrof RU, Shaker A, Dean N. Success of intrauterine insemination using cryopreserved donor sperm is related to the age of the woman and the number of preovulatory follicles. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:310-4. .
186. Shenfield F, Doyle P, Valentine A. Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years. *Hum Reprod* 1993;8: 60-4. .

