



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNFERTİLİTE HASTALARININ İNTRAUTERİN
İNSEMINASYON SONRASI LUTEAL FAZ DESTEĞİ
İÇİN VAJİNAL PROGESTERON VE ORAL
DİDROGESTERON KULLANIMININ SONUÇLARI**

Dr. Nisan Helin DÖNMEZ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Şubat, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

İNFERTİLİTE HASTALARININ İNTRAUTERİN
İNSEMINASYON SONRASI LUTEAL FAZ DESTEĞİ
İÇİN VAJİNAL PROGESTERON VE ORAL
DİDROGESTERON KULLANIMININ SONUÇLARI

Dr. Nisan Helin DÖNMEZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT

İSTANBUL
Şubat, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliğı hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Nisan Helin DÖNMEZ'İN hazırladığı ve jüri önünde savunduğı "İNFERTİLİTE HASTALARININ İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SONRASI LUTEAL FAZ DESTEĞİ İÇİN VAJİNAL PROGESTERON VE ORAL DİDROGESTERON KULLANIMININ SONUÇLARI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/02/2022

Yazar Bildirimi

“İNFERTİLİTE HASTALARININ İNTRAUTERİN İNSEMINASYON SONRASI LUTEAL FAZ DESTEĞİ İÇİN VAJİNAL PROGESTERON VE ORAL DİDROGESTERON KULLANIMININ SONUÇLARI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Nisan Helin DÖNMEZ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içersine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Şubat, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Nisan Helin DÖNMEZ



Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi birikimini bizden esirgemeyen, hekimlik sanatını bize aktarıp, akademik gelişimimizi her zaman destekleyen çok sevdiğim ve saygı duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Ateş Karateke'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tıbbi misyonunu bize aşılıp hayatın her alanında başarılı bir insan olabilmemiz için desteğini asla esirgemeyen, kliniğimizi bir aile gibi hissettiren, her zaman yanımda olduğunu bildiğimiz tez danışmanım çok sevdiğim sayın hocam Prof. Dr. Abdülkadir Turgut'a teşekkürlerimi sunarım.

Çok sevgili yardımcı tez danışmanım, uzmanımız Dr. Ergül Demirçivi Bör'e beni akademik anlamda her zaman teşvik ettiği, tezimin araştırma ve yazma sürecinde her zaman yanımda olduğu, hiçbir konuda bilgisini asla esirgemediği ve benim için çok büyük anlam ifade eden sevgisiyle her zaman yanımda olduğunu hissettirdiği için teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince mesleki olarak bana katkılarından dolayı tüm hocalarıma, kliniğimiz uzmanlarına ve dayanışma ile iyi bir ekip olmanın değerini anlamamı sağlayan asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, bu noktaya gelmemde en büyük emeği olan, bütün sevgisini ve hayatını çocuklarına adayan ilk öğretmenim, canım babam Ali Haydar Üzülmmez'e sonsuz teşekkür ederim. En büyük emanetimiz ve kıymetlimiz, en yakın arkadaşım canım kardeşim Can'a; beni hiçbir zaman yalnız hissettirmedeğin, her konuda motive ettiğin ve mutluluk kaynağım olduğun için çok teşekkür ederim. Akademik serüvenim için sınırsız desteği ve katkılarıyla yanımda olan ve bu konuda elinden gelen her şeyi yapan, her zaman çok güçlü hissetmemi sağlayan, gerçek sevginin ne kadar muhteşem bir duygu olduğunu her gün daha çok yaşadığım, heyecanla beklediğimiz kızımız Leyla'nın babası, canım eşim Evren Dönmez'e çok teşekkür ederim.

Ve tezimi, kızı olmaktan dolayı her zaman gurur duyduğum en büyük ilham kaynağım olan canım annem Makbule Üzülmmez'e ithaf etmek istiyorum. Her zaman yanımda olduğunu biliyorum ve gözlerindeki mutluluğu görebiliyorum.

Dr. Nisan Helin DÖNMEZ

Özet

İNFERTİLİTE HASTALARININ İNTRAUTERİN İNSEMINASYON SONRASILUTEAL FAZ DESTEĞİ İÇİN VAJİNAL PROGESTERON VE ORAL DİDROGESTERON KULLANIMININ SONUÇLARI

Amaç: Biz bu çalışmamızda infertilite kliniğimizde yapılan intrauterin inseminasyon sonrası luteal faz desteği amacıyla başladığımız vajinal progesteron ve oral didrogesteron tedavileri sonucu oluşan klinik gebelik oranlarını ve gebeliği öngörmek açısından hangi faktörlerin etkili olduğunu değerlendirmeyi amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamızda Haziran 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimize infertilite tanısı ile başvuran 18-40 yaş arası intrauterin inseminasyon tekniği uyguladığımız hastalarımızın luteal faz desteği amaçlı vajinal mikronize progesteron veya oral didrogesteron kullanımı sonrası gebelik oranlarını analiz ettik. Hastalarımızı (n:49 hasta, 109 siklus) kontrol ve çalışma grubu olarak iki gruba ayırdık. Ovaryen stimülasyonun ardından yapılan intrauterin inseminasyon uygulaması sonrası kontrol grubumuza (n:54 siklus) luteal fazda 200 mg/gün doz ile vajinal mikronize progesteron verirken, çalışma grubumuza (n:55 siklus) luteal fazda 2×10 mg/gün doz ile oral didrogesteron başladık. 15 gün sonra kanda b-hCG testi görerek klinik gebelik oranlarını karşılaştırdık.

Bulgular: Klinik gebelik oranlarını karşılaştırdığımızda vajinal mikronize progesteron ile luteal faz desteği sağladığımız hastalarda gebelik oranı %20,4 olarak görülürken, oral didrogesteron ile luteal faz desteği sağladığımız hastalarda bu oran %10,9 olarak görüldü fakat istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,273). Hastalarımızı vajinal progesteron ve oral didrogesteron kullanım kolaylığı açısından sorguladığımızda didrogesteronun vajinal progesterona göre kullanımının daha kolay olduğu sonucunu gördük ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p <0,001). Siklus sonu gebelik pozitifliğini etkileyen faktörleri incelediğimiz regresyon analizimizde FSH'nin siklus sonu gebelik pozitifliği ile ters yönde ilişkili olduğu, FSH değerindeki bir birimlik artışın gebelik pozitifliğini %54 azalttığını gördük.

Ayrıca etyolojilerimizin büyük bir kısmını oluştan polikistik over sendromu olan hasta grubu (23.5% vs. 9.4%, $p=0,226$) ve açıklanamayan infertilitesi olan hasta grubumuzun (16.7% vs. 15%, $p=0,999$) her ikisinde de luteal faz desteğinde vajinal mikronize progesteron verdiğimiz grupta gebelik başarı oranlarımız daha yüksek çıktı fakat istatistiksel bir fark görülmedi.

Bunun yanında ovulasyon indüksiyonu için başladığımız gonadotropin (18.5% vs. 11.5%, $p=0,704$) ve klomifen sitrat tedavi rejimlerinin (22.2% vs. 10.3%, $p=0,288$) her ikisinde de vajinal mikronize progesteron verdiğimiz gruplarda gebelik başarı oranı oral didrogesteron verdiğimiz gruba göre daha yüksek çıktı fakat burada da istatistiksel bir fark görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda oral didrogesteron ile luteal faz desteği sağladığımız hastalar ile vajinal mikronize progesteron verdiğimiz hastalarda gebelik başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamakla ($p=0,273$) beraber vajinal mikronize progesteron verdiğimiz hastalarda gebelik sonuçlarının daha yüksek olduğunu gördük. Aynı zamanda hastalarımıza vajinal progesteron ve oral didrogesteronu kullanım kolaylıkları yönünden sordüğümüzda didrogesteronun vajinal progesterona göre kullanımının daha kolay olduğu sonucunu gördük ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Anahtar Kelimeler: Luteal faz desteği, Progesteron, Didrogesteron, İntrauterin İnseminasyon

Abstract

RESULTS OF USING VAGINAL PROGESTERONE AND ORAL DYDROGESTERONE FOR LUTEAL PHASE SUPPORT IN INTRAUTERINE INSEMINATION CYCLE

Objective: In this study, we aimed to evaluate the clinical pregnancy rates resulting from vaginal progesterone and oral dydrogesterone treatments, which we started for luteal phase support after intrauterine insemination performed in our infertility clinic, and which factors are effective in predicting pregnancy.

Materials and Methods: In our study, we analyzed the pregnancy rates of our patients aged 18-40 years, who applied to our clinic with the diagnosis of infertility between June 2021 and December 2021, to whom we applied the intrauterine insemination technique, after the use of vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone for luteal phase support. We divided our patients (n:49 patients, 109 cycles) into two groups as control and study groups. After ovarian stimulation and intrauterine insemination, our control group (n:54 cycles) was given vaginal micronized progesterone at a dose of 200 mg/day in the luteal phase, while our study group (n:55 cycles) was started oral dydrogesterone at a dose of 2×10 mg/day in the luteal phase. We compared the clinical pregnancy rates by seeing the β -hCG test in the blood after 15 days.

Results: When we compared the clinical pregnancy rates, the pregnancy rate was 20.4% in patients who provided luteal phase support with vaginal micronized progesterone, while this rate was 10.9% in patients who provided luteal phase support with oral dydrogesterone, but no statistically significant difference was found between the two groups ($p=0.273$). When we questioned our patients in terms of the ease of use of vaginal progesterone and oral dydrogesterone, we found that dydrogesterone was easier to use than vaginal progesterone, and this result was found to be statistically significant. ($p<0.001$). In our regression analysis, in which we examined the factors affecting post-cycle pregnancy positivity, we found that FSH was inversely

correlated to post-cycle pregnancy positivity, and a one-unit increase in FSH value reduced pregnancy positivity by 54%.

In the patient group with polycystic ovary syndrome (23.5% vs. 9.4%, $p=0.226$) and in our patient group with unexplained infertility (16.7% vs. 15%, $p=0.999$), which constitutes a large part of our etiologies, the pregnancy success rate was higher in the group given vaginal micronized progesterone compared to the group given oral dydrogesterone, but there was no statistical difference was observed.

In addition, in both the gonadotropin (18.5% vs. 11.5%, $p=0.704$) and clomiphene citrate treatment (22.2% vs. 10.3%, $p=0.288$) regimens we started for ovulation induction, the pregnancy success rate was higher in the group given vaginal micronized progesterone compared to the group given oral dydrogesterone, but there was no statistical difference here either.

Conclusion: As a result of our study, there was no statistically significant difference between the pregnancy success rates of the patients who were given oral dydrogesterone and the patients who were given vaginal micronized progesterone in luteal phase support, but we saw that the pregnancy results were higher in the patients who were given vaginal micronized progesterone. ($p=0.273$). At the same time, when we asked patients about vaginal progesterone and oral dydrogesterone in terms of ease of use, we found that dydrogesterone was easier to use than vaginal progesterone, and this result was statistically significant ($p<0.001$).

Keywords: Luteal phase support, Progesterone, Dydrogesterone, Intrauterine Insemination

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ	5
2.1.1 İnfertilite Araştırması Zamanlaması	5
2.1.2 İnfertil Çiftten Öykü Alma	7
2.1.3 İnfertil Çiftin Fizik Muayenesi	7
2.1.4 İnfertil Çiftlerde Birinci Basamak Tanıya Yönelik Testler	7
2.1.4.1 Temel Testler.....	7
2.1.4.2 Sperm Analizi.....	8
2.1.4.3 Bazal Hormonal Testler	9
2.1.4.4 Bazal Ultrasonografik İnceleme	9
2.1.4.5 Ovulasyonun Saptanması için Yapılan Testler	9
2.1.4.6 Tubal Açıklığın Değerlendirilmesi	10
2.1.4.7 Uterin Kavitenin Değerlendirilmesi.....	10
2.1.4.8 Over Rezervinin Belirlenmesi.....	11
2.1.4.9 Laparoskopi ve Histereskopi.....	13
2.2 İNFERTİLİTE NEDENLERİ	13
2.2.1 Kadın Kaynaklı İnfertilite Nedenleri	14
2.2.1.1 Ovulatuar Bozukluklar	14
2.2.1.2 Tubo-Peritoneal Faktörler	16
2.2.1.3 Uterin Faktörler	18
2.2.1.4 Servikal Faktörler.....	19
2.2.1.5 Endometriozis	19
2.2.1.6 Açıklanamayan İnfertilite	20
2.2.1.7 Diğer Faktörler.....	20
2.2.2 Erkek Kaynaklı İnfertilite Nedenleri.....	20
2.3 INTRAUTERİN INSEMINASYON (IUI).....	23
2.3.1 Intrauterin İnseminasyon Endikasyonları	23
2.3.2 Intrauterin İnseminasyon Kontrendikasyonları	24
2.3.3 Intrauterin İnseminasyon Öncesi Çiftin Değerlendirilmesi	24
2.3.4 Ovulasyon İndüksiyonu Yapılmadan IUI	24
2.3.5 Intrauterin İnseminasyon Öncesi Ovulasyon İndüksiyonu.....	25
2.3.5.1 Klomifen Sitrat.....	25

2.3.5.2	Aromataz İnhibitörleri	27
2.3.5.3	Kontrollü Ovulasyon İndüksiyonu (KOİ)	28
2.3.5.4	Gonadotropinler	28
2.3.5.4.1	Eksojen Gonadotropin Tedavisi	
	Endikasyonları	30
2.3.5.4.1.1	Hipogonadotropik	
	Hipogonadizm Olgularında	
	Gonadotropin Kullanımı	30
2.3.5.4.1.2	Oral Anti-Östrojen Dirençli	
	Anovulasyonlu Olgularda	
	Gonadotropin Kullanımı	31
2.3.5.4.1.3	Açıklanamayan İnfertilite	
	Olgularında Gonadotropin	
	Kullanımı.....	31
2.3.5.4.2	Gonadotropin Tedavi Protokolleri	31
2.3.5.4.3	Eksojen Gonadotropin Tedavi	
	Sonuçları.....	33
2.3.6	IUI Zamanlaması.....	33
2.3.7	Sperm Hazırlama Teknikleri ve IUI işlemi.....	34
2.4	İNTRAUTERİN İNSEMİNASYONDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ.....	34
2.4.1	Luteal Faz ve Korpus Luteum.....	34
2.4.2	Luteal Faz Yetmezliği.....	35
2.4.3	Kontrollü Ovaryen Stimulasyon Uygulanan YÜT	
	Sikluslarında Luteal Faz	36
2.4.4	Luteal Faz Desteği.....	37
2.4.4.1	Progesteron ve Luteal Faz Desteği	37
2.4.4.2	Didrogesteron ve Luteal Faz Desteği.....	38
2.4.5	Luteal Faz Desteğinin Zamanlaması ve Süresi.....	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM		40
3.1	HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	41
3.2	TEDAVİ PROTOKOLÜ	42
3.3	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	44
4. BULGULAR		45
5. TARTIŞMA ve SONUÇ		62
5.1	TARTIŞMA	62
5.2	SONUÇ.....	71
Kaynaklar		74
Ek A. Etik Kurul Onay Formu		93

Tablo Listesi

2.1:	WHO kriterlerine göre normal semen analizi değerleri.....	8
2.2:	Anovulasyon nedenleri.....	15
2.3:	Erkek infertilitesinin nedenleri	21
2.4:	Fertil erkekte alt sınır semen analizi değerleri (%95 güven aralığı) ..	22
4.1:	İndüksiyon sayısı.....	46
4.2:	Demografik özellikler	46
4.3:	Ovulatuar faktör ve açıklanamayan infertilitesi olan olgularda klomifen sitrat ve gonadotropin verilen sikluslar.....	47
4.4:	İnfertilite, etiyoloji ve tedavi rejimleri	47
4.5:	Tedavi dozları, aşılama günü ve endometrium kalınlığı.....	48
4.6:	Kadın hormon profili ve erkek spermiogram değerleri laboratuvar parametreleri.....	48
4.7:	Sonuç	49
4.8:	Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre genel özellikler	49
4.9:	Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımının etiyoloji ve tedavi ile ilişkisi	50
4.10:	Çalışma gruplarına göre laboratuvar parametreleri.....	51
4.11:	Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre tedavi dozları, aşılama günü ve endometrium kalınlığı	52
4.12:	Klomifen sitrat-cc ve gonodotropin verilen sikluslarda endometrium kalınlığı.....	53
4.13:	Klomifen sitrat-cc ve gonodotropin alan hastalarda çalışma gruplarına göre gebelik durumu	53
4.14:	Çalışma grupları ve infertil faktörlere göre tedavi dozları ve endometrium kalınlığı.....	54
4.15:	Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımının hasta memnuniyeti ile ilişkisi	55
4.16:	Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre siklus sonu gebelik pozitifliği	55
4.17:	Gonadotropin kullananlarda vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre siklus sonu gebelik pozitifliği	56
4.18:	Klomifen sitrat kullananlarda vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre siklus sonu gebelik pozitifliği	56

4.19: PCOS tanısı alan olgularda vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre siklus sonu gebelik pozitifliği.....	57
4.20: Açıklanamayan infertilitesi olan grupta vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre siklus sonu gebelik pozitifliği.....	57
4.21: Siklus sonu gebelik pozitifliğini etkileyen faktörler- Tek ve çok değişkenli Lojistik regresyon analizi bulguları.....	58



Şekil Listesi

2.1:	Yaş faktörünün oosit kalitesi ve folikül sayısı üzerine etkisi.....	4
2.2:	İnfertilite nedenleri	14
2.3:	Erkek üreme sistemi anatomisi	21
4.1:	Hastaların infertilite nedenleri	45
4.2:	Çalışma grupları.....	46



ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AMH	Anti-Mullerian Hormon
ART.....	Yardımcı Üreme Teknikleri
ASRM.....	American Society for Reproductive Medicine
B-HCG	Human Koryonik Gonadotropin
BMI.....	Vücut Kitle İndeksi
BUN.....	Blood Urea Nitrogen
CC	Klomifen sitrat
CCT	Klomifen Sitrat Challenge Test
CDC.....	Hastalık Kontrol ve Üreme Merkezi
DIPI	Direkt Peritoneal İnseminasyon
E2.....	Östradiol
ET.....	Embriyo Transferi
FSH	Folikül Stimülan Hormon
FSP.....	Fallop Tüpü Sperm Füzyonu
GAST	Gonadotropin Agonist Stimulasyon Testi
GnRH.....	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hCG	Human Koryonik Gonadotropin
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
hMG	Human Menopausal Gonadotropin
hp-FSH.....	High- Pure Folikül Stimülan Hormon
HSG.....	Histerosalpingografi
HYCOSY	Histerosalfingo-kontrast Sonografi
HYFOSY.....	Histerosalpingo-foam Sonografi
ICI	İntraservikal İnseminasyon
IFI.....	İntrafallopian İnseminasyon
IM	Intra Muskuler
IU	International Unit
IUI	Intrauterin İnseminasyon
IVF.....	In Vitro Fertilizasyon
KOI	Kontrollü Ovaryen İndüksiyonu
KT.....	Kemoterapi
LFY	Luteal Faz Yetmezliği
LH.....	Luteinizan Hormon
MG	Miligram

ML	Mililitre
MM	Milimetre
NG	Nanogram
NICE.....	National Institute for Care Excellence
OHSS.....	Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
OR	Odds Oranı
OT	Oosit Toplama
PAP.....	Papanicolaou
p-FSH	Pure Folikül Stimülan Hormon
PG	Pikogram
PID	Pelvik İnflamatuar Hastalık
PKOS	Polikistik Over Sendromu
POI	Prematur Ovaryen Yetmezlik
r-FSH.....	Rekombinant Folikül Stimülan Hormon
RT.....	Radyoterapi
SD	Ortalama±Standart Sapma
SERM	Selektif Östrojen Modulatorü
Sono-HSG.....	Sono-Histerosalpingografi
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TBC	Tuberkuloz
TPMSS.....	Total Progresif Motil Sperm Sayısı
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TV-USG	Transvajinal ultrasonografi
ü-HMG.....	Üriner Human Menopausal Gonadotropin
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO.....	World Health Organization
YÜT	Yardımcı Üreme Teknikleri

GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite, bir yıl süreyle korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalınamaması şeklinde tanımlanmaktadır (1). İnfertilite tüm dünyada reproduktif dönemdeki çiftlerin yüzde %10-15'ini etkileyen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde yaşam koşullarının modernleşmesi nedeniyle çiftler daha ileri yaşlarda çocuk sahibi olmayı planlamakta ve çiftlerin yaşı arttıkça yardımcı üreme tekniklerine olan gereksinim artmaktadır. Sık kullanılan yardımcı üreme tekniklerinden biri de intrauterin inseminasyondur.

Intrauterin inseminasyon (IUI), semenin belirli işlemlerden geçirildikten sonra hazırlanmasının ardından özel bir kateter yardımı ile endometrial kaviteye bırakılma işlemidir. Bu işlemin yapılabilmesi için belirli endikasyonların sağlanması gerekir ve işlemin başarısını etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden biri luteal fazın kalitesidir.

Luteal faz ovulasyonun gerçekleşmesinden, menstruel kanamanın başlangıcına veya gebelik oluşumuna kadar geçen dönemi ifade eder (2). Luteal fonksiyon varlığı yani korpus luteumdan devamlı bir progesteron üretimi implantasyon ve gebeliğin devamlılığı için çok önemlidir.

Luteinizan hormon (LH) piki ile dominant folikülün rüptürü, ardından oluşan korpus luteumun yeterli kanlanması, oluşan yeterli kanlanma ile granuloza ve teka hücrelerinin devam eden LH pulsatil salgılamasına bağlı olarak lutenizasyonu ve gebeliğin majör steroid hormonu olan progesteronun üretimi normal lutein fonksiyonun olduğunu gösterir.

Ovulasyondan sonra takip eden 8-10. günler endometrial reseptivite ve başarılı implantasyon için en uygun dönemdir (3). Bu dönemin majör steroidi olan progesteron, proliferatif fazdaki östrojen etkisi altında olan endometriyumun, sekretuar transformasyona uğrayarak reseptivite kazanmasını sağlar (4).

Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak yapılan tedavilerin sonuçlarında da menstruel siklusun luteal faz kalitesi çok önemlidir. In Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarındaki luteal faz yetmezliğinin nedeni olarak birkaç teori öne sürülmekte ve bunlardan öne çıkanlardan biri olan stimule sikluslarda gelişen multipl korpus luteumlar tarafından erken luteal fazda suprafizyolojik dozda salgılanan steroid hormonların hipotalamo-hipofizer aksdan LH salınımını inhibe ederek luteal fazın kısılmasını sağlar teorisinin ovaryen induksiyonla yapılan IUI sikluslarında da geçerli olduğu düşünülmektedir.

Ovaryen induksiyonla beraber yapılan intrauterin inseminasyonda luteal faz desteğinin etkinliği hala tartışmalıdır ama yaygın bir yaklaşım olarak bu sikluslarda luteal faz boyunca progesteron desteği sağlanır. Optimal uygulama yolu, dozu, süresi, türü ise hala tartışılmaktadır. Progesteronlar doğal ve sentetik olarak iki formda bulunurlar.

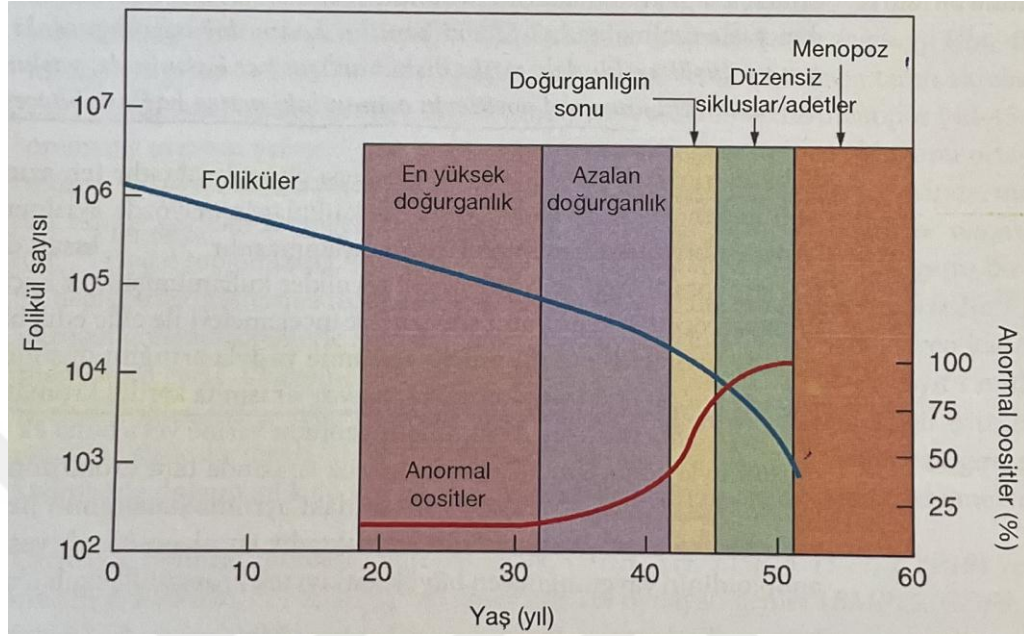
Çalışmamızın amacı infertilite hastalarının IUI sonrası luteal faz desteği için vajinal yolla uygulanan doğal progesteron ile oral yolla alınan sentetik progesteron türevi didrogesteronun kullanımının gebelik başarı sonuçlarına olan etkisini karşılaştırmak olarak belirlendi.

GENEL BİLGİLER

İnfertilite, bir yıl süre ile korunmasız ilişkide bulunulmasına rağmen gebe kalınmaması şeklinde tanımlanır (5, 6). Bu tanıma biraz daha açacak olursak, infertilite, herhangi bir korunma yöntemi kullanılmadan düzenli cinsel ilişkiye rağmen 35 yaş altı kadında 1 yıl süre ile 35 yaş üstü kadında ise 6 ay süreyle gebe kalınmaması durumudur. Tek bir kişiyi değil çiftleri ilgilendiren bir sağlık durumudur. Primer infertilite daha önce hiç gebelik oluşmaması, sekonder infertilite ise canlı doğumla sonuçlansın veya sonuçlanmasın ektopik gebelik de dahil olmak üzere en az bir pozitif gebelik testi sonucu almayı tanımlar. Sekonder infertilite için istenilen sayıda çocuk sahibi olamamayı da tanımlar denilebilir. Normal bir çiftin, bir menstrüel siklus başına gebe kalma olasılığı (fekundabilite) yaklaşık %25'tir. Bu oran 6. ayda yaklaşık %70, birinci yılın sonunda yaklaşık %80'dir. Kümülatif gebe kalma oranı 1 yılın üzerinde %90'a çıkmaktadır (7). Bu nedenle bilinen sağlık problemi olmayan, düzenli ilişkileri olan reproduktif çağıdaki bir çifti infertil olarak değerlendirip profesyonel yardıma yönlendirmek için en az bir yıl beklemek gerekir. Fekundite (doğurganlık) ise bir menstrüel siklus içinde canlı doğum yapabilme yeteneğidir. İnfertilite çiftlerin % 10-15'ini ilgilendiren bir sorundur.

Modern yaşamla beraber artan çiftlerin ileri yaşlarda çocuk sahibi olma istemleri, bir infertilite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaş ilerledikçe oosit kalitesi düşer, oosit rezervi azalır ve oositlerde anöploidi olma riski artar. Düşük riski ve anöploid oositlerin yaygınlığı 35 yaşa kadar düşük olmakla beraber, 35 yaş sonrası kademeli bir şekilde artmakta ve 40 yaşta %70'e, 45 yaştan sonra hemen hemen %100'e yakın oranlara ulaşmaktadır (8, 9). Erkek yaşının gebelik oranları üzerine etkisi ile ilgili çalışmalardan çıkan eldeki

kanıtlar ise şöyledir: Paternal yaşın artmasıyla gebelik oranları azalır ve gebe kalma süresi uzar (10).



Şekil 2.1: Yaş faktörünün oosit kalitesi ve folikül sayısı üzerine etkisi (11,12)

IVF sonrası ilk gebelik ve IVF bir embriyodan gelişen ilk doğum 1976 ve 1978'de bildirilmiştir (13). O zamandan beri, yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile dünya çapında tahmini yedi milyon gebelik elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki canlı doğumların yüzde 1 ila 3'ünü yardımcı üreme teknikleri oluşturmaktadır (14).

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinde artan tecrübe ve yükselen başarı oranları sayesinde infertil çiftler daha şanslı hale gelmişlerdir. Tedavide en önemli basamak spontan gebelik elde edebilmek için infertilitenin nedenlerini araştırmak ve bu sebepleri düzeltmeye yönelik yaklaşımlar olmalıdır. Konvansiyonel yöntemlerin başarıya ulaşmadığı durumlar varlığında yardımcı üreme teknikleri gerçekleştirilmelidir.

İnfertil çiftlere bakan hekimler hastalarına tedavileri sürecince doğru bilgiyi sağlamalı, çevreden alınan varsa yanlış bilgileri gidermeli, onları emosyonel olarak desteklemeli ve tedaviden kaynaklanan anksiyetelerini gidermelidirler.

2.1 İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertilite tedavisi için başvuran çiftler öncelikle beraber ve bütünsel değerlendirilmelidirler. Her iki eşin de değerlendirme sırasında muayenede olmaları gerekir. İnfertilite değerlendirmesinde ayrıntılı öykü almak çok önemlidir. Çiftlerin yaşam tarzları, kullandıkları kontraseptif yöntemler, sigara ve alkol kullanımları, koit sıklıkları, kullandıkları ilaçlar, kronik hastalık ve geçirilen cerrahi işlem varlığı detaylıca sorgulanmalıdır.

Değerlendirme yapılırken hekim tarafından infertil çiftlere bazı önemli bakış açılarının kazandırılması gerekir. Her menstruel siklusta normal fertil bir çiftin %20 oranında gebe kalabildiği, gebeliklerin çok yüksek oranda ovulasyonu takiben 6 gün içinde gerçekleştiği dolayısıyla zamanlanmış cinsel ilişkinin gebelik şansını arttırdığı fakat doğru zamanlanan cinsel ilişki ile bile gebelik oluşma şansının %35 kadar olduğu çiftlere anlatılmalıdır.

Obezitenin hem kadın hem erkek için fertilitiyi olumsuz yönde etkilediği detaylıca anlatılmalıdır. Obezite vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m^2 'nin üzerinde olmasıdır ve kadınlarda obezite menstrüel bozukluklar, düşükler, doğurganlığın azalması ile ilişkilirken, erkeklerde anormal sperm parametreleri ile ilişkilidir (15).

Aynı şekilde doğurganlık üzerinde çok büyük bir etken olan sigaranın gebelik sonuçları üzerine olan olumsuz etkileri çiftlere anlatılmalıdır. Pek çok çift sigara içmenin doğurganlık üzerine olumsuz etkilerinin bilincinde değildir. Bu nedenle çiftler sigaranın bırakılması için teşvik edilmelidir (16).

İnfertilitenin ana nedenleri, ovulatuvar disfonksiyon (%20-40), tubal ve peritoneal patolojiler (%30-40), erkek faktör (%30-40); nadir görülmekle beraber uterin patolojiler, kalan nedenler de büyük ölçüde açıklanamamaktadır (17). Çiftlerin %20-30'unda infertilite yaratabilecek bir neden bulunamaz ve bu hastalar 'açıklanamayan infertilite' tanısını alırlar (18).

2.1.1 İnfertilite Araştırması Zamanlaması

Bir yıl süre ile düzenli korunmasız cinsel ilişki sonu gebe kalamamak infertilite araştırması gerektirir. Ancak, ileri yaş varlığında veya öykü-fizik muayene bulgularında bir anormallik tespit edilmesi durumunda

araştırmaya erken başlamak gerekir. Çiftlerde düzenli ilişki varlığında, kadın yaşı 35–40 aralığında ise 6 ay bekleme sonrasında, 40 yaş üstünde ise hiç beklemeden başvuru sırasında değerlendirme yapılır.

İnfertilite tetkiklerine erken başlanmasını gerektiren risk faktörleri aşağıda sıralandığı gibidir.

Kadın için;

- 35 yaş üstü olmak, 6 aylık infertilite
- Siklus uzunluğunun <21 gün, >35 gün olması
- Oligomenore, amenore, galaktore, hirsutismus varlığı
- İleri evre kanser öyküsü
- Vajinismus
- Geçirilmiş pelvik cerrahi, pelvik inflamatuvar hastalık (PID), ektopik gebelik, endometriozis
- Bilinen veya şüpheli uterin/tubal hastalık
- Prematür ovaryen yetmezlik (POİ) risk faktörlerinin bulunması, örn; geçirilmiş over cerrahisi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT)
- Hirsutismus, galaktore, tiroid bozukluklar
- Mullerian anomaliler
- Sigara
- Ailede erken menapoz ve/veya POİ varlığı

Erkek için;

- Ürogenital cerrahi geçirmiş olmak
- Varikosel
- Kriptorşitizm
- Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü
- İnmemiş testis veya orşidopeksi varlığı
- Erişkin yaşta kabakulak geçirmiş olmak
- Cinsel İşlev Bozuklukları
- KT ve/veya RT öyküsü

2.1.2 İnfertil Çiftten Öykü Alma

- Genel özellikler: Yaş, gravida, parite, madde bağımlılığı, sigara, alkol, obezite, yeme bozuklukları, tiroid bozukluklar, kronik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon), hirsutismus, galaktore, akne, alopesi, sitotoksik ajan kullanımı, nöroleptik ve antidepresan ilaç kullanım öyküsü, abdominal radyoterapi öyküsü vs.
- Obstetrik öykü: Gebeliklerin oluş şekli ve sonuçları (abortus, ektopik gebelik, puerperal sepsis öyküsü vb.)
- Menstruasyon öyküsü: Menarş, siklus uzunlukları ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti, intermenstruel kanama öyküsü
- Geçirilmiş tıbbi veya cerrahi problemler: Pelvik cerrahi, sezaryen, önceki anormal pap smear sonuçları, konizasyon, appendektomi vb., geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı, pelvik enflamatuvar hastalık öyküsü
- Cinsel öykü: Cinsel işlev bozuklukları ve koit sıklığı, kullanılan kontrasepsiyon yöntemleri
- Aile öyküsü: Ailede başka infertil birey olup olmadığı, doğumsal anomali varlığı, genetik mutasyonlar veya mental retardasyonu içeren aile öyküsü sorgulanır. Örn; Frajil X premutasyonlu kadınlarda POİ gelişebilir.

detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır (17).

2.1.3 İnfertil Çiftin Fizik Muayenesi

- Hastanın ağırlığına ve VKİ'ne bakılır.
- Tiroid muayenesi yapılır.
- Hiperandrojenemi bulgularına bakılır.
- Sekonder seksüel karakterlere bakılır.
- Kadın partnere detaylı bimanuel muayene pelvik veya abdominal hassasiyet, nodularite, ele gelen kitle varlığı açısından yapılmalıdır. Erkek partnerin de genital muayenesi unutulmamalıdır (17).

2.1.4 İnfertil Çiftlerde Birinci Basamak Tanıya Yönelik Testler

2.1.4.1 Temel Testler

Üreme çağındaki cinsel aktif olan tüm kadınlara servikovajinal pap smear önerilmelidir (19). Kan grubu tayini, tam kan sayımı, Rh durumu ve Rh

negatif olan kadınlarda antikor taraması yapılmalıdır. Geçirilmiş rubella enfeksiyonu veya aşılama durumu bilinmeyen tüm kadınlar seronegatifse aşılanmalıdır. Hastalık Kontrol ve Üreme Merkezi (CDC) rubella aşısından sonra 1 ay korunmanın yeterli olduğunu belirlemiştir (20). CDC aynı zamanda varisella geçirmemiş veya aşısı olmayan kadınlar için de 2 doz aşılama sonrası her dozdan sonra 1 ay korunmanın yeterli olduğunu söylemektedir (21). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar olan klamidy, gonore, hepatit B ve C, HIV-1 için de değerlendirme yapılması yararlı olur.

2.1.4.2 Sperm Analizi

İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinden tek başına erkek faktörü sorumludur ve yaklaşık %20-40'ında da katkı sahibidir. Erkek faktörlü infertilite için ilk değerlendirme en az bir uygun şekilde yapılmış semen analizini içerir. Semen analizi anormal ise, en az 4 hafta sonra başka bir semen analizi yapılmalıdır (22). 2-3 gün cinsel perhiz sonrası mastürbasyon ile temiz bir kutuya alınan ejakulat laboratuvar ortamında belirli işlemlerden geçirilerek analiz edilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından semen analizi için normal referans değerleri belirlenmiştir (23-25).

Tablo 2.1: WHO kriterlerine göre normal semen analizi değerleri

Volüm	1.5-5 mL
pH	>7.2
Viskosite	<3 (0-4 arasında)
Sperm konsantrasyonu	>20 milyon/ml
Total sperm sayısı	>40 milyon/ejakulat
Motilite yüzdesi	>%50
İleri hareket	>2 (0-4 arasında)
Normal morfoloji	>%50 normal >%30 normal >%14 normal
Yuvarlak hücre	<5 milyon/ml
Sperm aglutinasyonu	<2 (0-3 arasında)

2.1.4.3 Bazal Hormonal Testler

Bazal hormonal testler menstrual siklusun 3. günü folikül stimulan hormon (FSH), östrodiol (E2), LH ölçümü ile yapılır. Bunun yanında tiroid stimulan hormon (TSH), T3, T4, prolaktin değerlerine de siklusun herhangi bir günü bakılmalıdır.

2.1.4.4 Bazal Ultrasonografik İnceleme

Menstruasyonun 3. gününde yapılan ultrasonografik incelemede her iki overde çapı 2-9 mm arası değişen foliküllerin izlenmesi over rezervi hakkında bilgi verirken, her iki overdeki toplam folikül sayısının 2 veya altında olması düşük ovaryen yanıtı, 16 üzerinde olması ise aşırı yanıtın öngörülmesini sağlar (26, 27). Aynı zamanda uterusun detaylı değerlendirilmesi, myom ve poliplerin lokalizasyonu, tüplerin hidrosalpenks açısından değerlendirilmesi, ovaryen kistlerin görülmesi, adneksiyel kitle tespiti açısından bazal ultrasonografik inceleme çok değerlidir.

2.1.4.5 Ovulasyonun Saptanması için Yapılan Testler

Menstruel öyküyü bilmek önemlidir. Düzenli adet gören kadınların hemen hemen hepsi ovulatuardır, düzensiz seyrek adet gören kadınlar ise genelde anovulatuardır. Anovulasyonun en sık nedenleri polikistik over sendromu (PKOS), hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozuklukları, obezite veya aşırı zayıflıktır.

Bazal vücut ısısı tayini ile ovulasyon zamanını tayin etmeye çalışmak artık pratikte kullanılan bir yöntem değildir. Serum progesteron düzeyi ölçümü, adet tarihinden bir hafta önce yapılması hedeflenirse oldukça güvenilir bir testtir. Değerin >3 ng/mL olması gerçekleşmiş ovulasyonu düşündürür. Değerin <3 ng/mL olduğu durumlarda anovulasyon düşünülür ve nedenleri için araştırılmaya gidilir. Üriner LH testleri, LH'nin pik yaptığı dönemde idrarla pozitif çıkan kitler ile sadece ovulasyonu değil aynı zamanda ovulasyonun ne zaman olacağının saptanmasını da sağlar. Tam değerlendirme için tahmini ovulasyon gününden en az 2-3 gün önce günlük testler yapılmaya başlanmalıdır. Sabah ilk idrar ideal örnekleme için uygundur. Endometriyal biyopsi ile ovulasyon varlığı tayini, luteal fazda uterustan alınan biyopsi örnekleminde histolojik olarak sekretuar fazda endometriyum tanısı olarak

konulabilir. Fakat invaziv ve pahalı bir test olması nedeniyle pratikte kullanımı yoktur. Transvajinal ultrasonografi (TV-USG) seri bir şekilde yapılarak erken foliküler fazda antral folikül sayısı takibi ve bunların gelişimleri (günde yaklaşık 2 mm'lik büyüme gösterirler) izlenir (17). Böylece dominant folikül takibi yapılarak ovulasyon zamanı tahmini yapılabilir. Ovulasyon sonrası rüptüre folikülün kenarları düzensizleşir, ekojenite yoğunluğu artar ve douglas boşluğunda sıvı birikir (28, 29). Servikal mukusun yoğunluğu, kıvamı, miktarı proliferatif ve sekretuar fazlarda farklıdır. Ovulasyonun gerçekleştiği servikal mukusun incelenmesi ile de tahmin edilebilir.

2.1.4.6 Tubal Açıklığın Değerlendirilmesi

Tubal açıklığın değerlendirilmesinde histerosalpingografi (HSG) önemli bir testtir.. Tanısal olduğu gibi terapötik etkisi de vardır. Uterin kavitenin şeklini, konturlerini, tubal geçişi ve tubaların trasesini gösterir. Kavite içi yer tutan kitle varlığında (polip, myom gibi) dolum defekti oluşturur. Erken foliküler fazda, adet bitiminde yapılması gerekir. HSG çekiminde su veya yağ bazlı bir kontrast madde kullanılır. Olası bir enfeksiyon varlığında veya PID şüphesinde çekilmesi kontrendikedir. Histerosalpingo-kontrast sonografi (HYCOSY), histerosalpingo-foam sonografi (HYFOSY) gibi tekniklerle de görüntüleme yapılabilir.

Diğer görüntüleme tekniklerine bakacak olursak transvajinal ultrasonografi günlük rutinde sıklıkla kullanılır.

2.1.4.7 Uterin Kavitenin Değerlendirilmesi

Uterin kavite değerlendirmesinde temel yöntemler; HSG, transvajinal ultrasonografi (TVUS), salin infüzyon sonografi (SİS), histeroskopidir. İnfertil hastalarda ilk basamak test HSG'dir. Tubaların değerlendirilmesine gereklilik duyulmayan yalnızca uterin kavite değerlendirilmesi yapılmak istenen durumlarda SİS veya ofis histeroskopi önerilir.

Gerek duyulduğu takdirde 3-D ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi tetkikler de yapılabilir.

2.1.4.8 Over Rezervinin Belirlenmesi

Over rezervi testleri, overde var olan oositlerin kalite ve sayısını ön görmeye yarayan özellikle risk altındaki bireyler için kullanılan testlerdir. 'Azalmış over rezervi' ise kalan oositlerin üreme potansiyelinin, oosit kalite ve sayısının azalmasını tanımlar. Overin rezervi azaldıkça gonatropinlerle stimulusya daha zayıf yanıt gösterir.

Şunu vurgulamak gerekir ki azalmış over rezervini tarayan pek çok test yapılmasına karşın kesin tanısını koyacak ideal bir test yoktur. Bu testler sadece tedavi ile gebelik elde edilme olasılığı daha az olan kadınları saptayabilir.

En sık kullanılan over rezerv testleri, bazal (3. gün) FSH ve E2 ölçümü ve siklusun herhangi bir zamanında bakılabilen antimüllerian hormon (AMH) düzeyleridir. Ultrasonografik olarak ise antral folikül sayımı yapılarak, volüm ölçümü hesaplanarak ve overyan kan akımına bakılarak öngörde bulunulur. Ovaryen stimulusyon sırasında kan akımında artış görölmesi iyi rezervi düşündürür.

FSH ve E2'nin aynı anda ölçümü, FSH testinin yanlış negatifliğini önler. Siklusun 3. günü bakılan FSH düzeyinin >10IU/L olması kötü over rezervi olduğunu düşündürür. FSH'nın 10 IU/L'nin üzerinde olduğu durumlarda konvansiyonel ovulasyon indüksiyonu ve ART uygulamalarının ovaryen cevabı ve gebelik oranları azalmaktadır (30).

Siklusun 3. Gününde bakılan E2 düzeyinin <20 pg/ml ve >80 pg/ml'nin olması kötü over rezervi olduğunu düşündürür. Kontrollü over hiperstimulusyonunda human koryonik gonadotropin (hCG) günü E2 değerinin 800 pg/ml'nin altında olması da zayıf cevap olarak adlandırılmaktadır (30).

AMH, küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerin tarafından üretilmektedir. Bu foliküllerin sayılarının da kalan folikül havuzunun büyüklüğü ile ilgili olduğu düşünölür. Bu nedenle menopoza yaklaştıkça AMH düzeyleri saptanamaz hale gelir (31-34). Bazal değerleri laboratuvarlara göre değışmekle beraber düzeyinin 1.0 ng/mL altında olması düşük over rezervini, 1- 3.5 ng/mL olması iyi ovaryan yanıtı, 3.5 ng/ml üzerinde olması ise artmış ovaryan yanıtı gösterir.

İnhibin B testinin over rezervi taramasında küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınması nedeniyle bir değerinin olması beklenmektedir, 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, iptal riskinin yüksek olduğu düşünülür fakat siklus esnasında alınan ölçümlerde büyük değişimler göstermesi nedeniyle güvenilir bir ölçüm olarak kabul edilmemektedir (35, 36).

Diğer testler klomifen sitrat challenge test (CCT), Gonadotropin agonist stimülasyon testi (GAST), Ekzojen FSH EFORT testidir.

CCT, bazal FSH ve klomifen sitrat uyarısı sonrası provoke edilmiş FSH ölçümüne bakarak azalmış ovaryen rezerv hakkında öngöründe bulunulabilir. Adetin 3. gününde bazal FSH ve E2 bakıldıktan sonra, 5-9. günlerinde hastaya 100 mg klomifen sitrat verilir. Daha sonra 10. gün bakılan FSH değeriyle, 3. gün bakılan FSH değerleri karşılaştırılır. Azalmış folikül havuzu ve yetersiz ovaryen hormon salgılayan hastalarda yüksek FSH düzeyleri görülür.

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogu stimülasyon testi GAST yapılırken, adetini ikinci ya da üçüncü günü verilen GnRH analoguna cevaben E2'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (37).

Adetin 2-4. günlerinde yapılan TV-USG ile 2-10 mm ölçülen foliküller antral folikül olarak kabul edilir. Antral folikül sayımı yapmak overin rezervi için faydalı bir ölçümdür çünkü çalışmalar overlerdeki küçük antral folikül sayılarının kalan primordiyal foliküllerle orantılı sayıda olduğunu göstermektedir (38).

Antral folikül sayısı ile hastanın yaşı, indüksiyon için kullanılan toplam ilaç miktarı, hCG günü toplam E2 değeri, elde edilen toplam folikül sayısı, metafaz II oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Antral folikül sayısına göre yapılan derecelendirme tedavi şeması ve ilaç dozları belirlemede yardımcı olmaktadır (39, 40).

Derecelendirmeye göre;

Grade 1: Overler 4 ve altında antral folikül içerir. Yanıtlar genelde başarısızdır.

Grade 2: Overlerde 4-6 antral folikül bulunur. Kontrollü ovaryen hiperstimulasyona cevap yetersizdir.

Grade 3: Overlerde 7-10 antral folikül bulunur. Bu hastalarda yanıt iyidir.

Grade 4: Overler PCO veya PCO benzeri olup bunlarda foliküler atrezi veya ovaryen hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riski yüksektir.

Bu testler yardımcı üreme teknikleri (ART) sikluslarında kötü yanıtı belirlemede spesifik olmalarına karşın, tedavi sonuçlarını iyi öngöremezler.

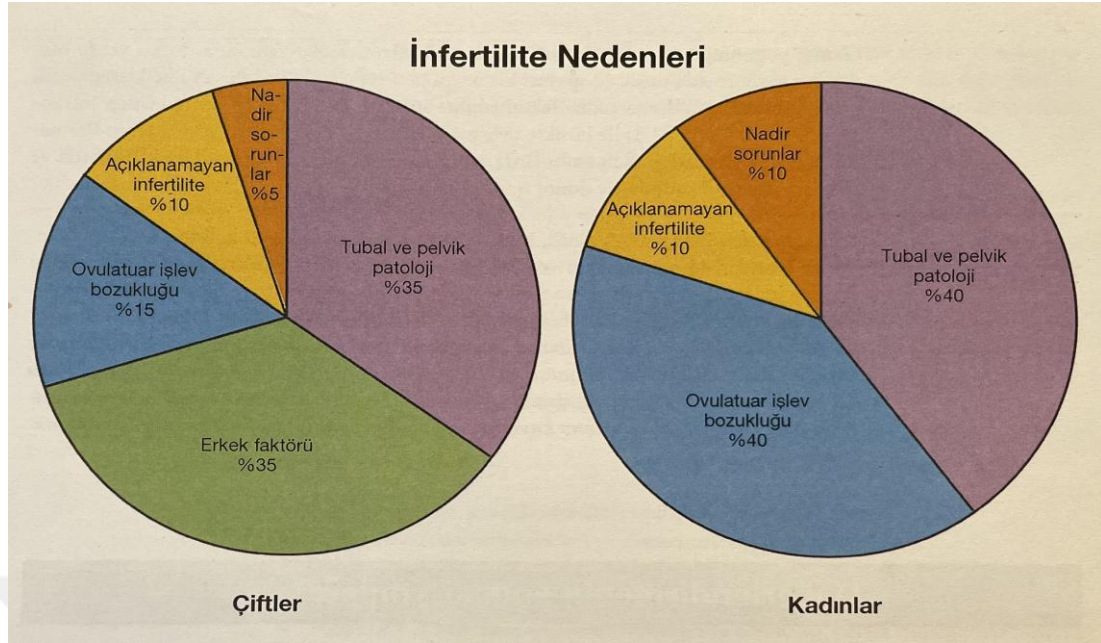
2.1.4.9 Laparoskopi ve Histereskopi

Rutin tedavi yöntemleri değildir. İleri incelemeler arasında sayılırlar. Laparoskopi anormal bir intraabdominal bulgusu olan (endometriozis, ovaryen kist, pelvik adezyon, tubal adezyon, subseröz myom vb..) hastalarda hem tanı hem de aynı seansta tedavi için endikedir. Laparoskopi yapıldığında eş zamanlı olarak histeroskopi ve kromopertubasyon yapılabilir. Laparoskopik kromopertubasyon tubalarla ilgili bilgi edinmekte altın standart metottur. Aynı seansta histereskopi de yapılabilir. Histereskopi intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde altın standart yöntemdir (17). Histereskopi ile intrauterin polip, submukozal myom ve intrauterin sineşi gibi lezyonların tanısı konularak aynı seansta tedavisi yapılabilir.

Klinik değeri sınırlı olan pek çok test daha infertil çiftlere yapılabilir. Örneğin; antisperm antikor bakılması, postkoital test, mikoplasma kültürü ve antikor ölçümü gibi testler günümüzde artık uygulanmamaktadır. İleri incelemeler kapsamında kromozom karyotiplemesi yapılabilir.

2.2 İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilitenin ana nedenleri, ovulatuvar disfonksiyon (%20-40), tubal ve peritoneal patolojiler (%30-40), erkek faktör (%30-40); nadir görülmekle beraber uterin patolojiler, kalan nedenler de büyük ölçüde açıklanamamaktadır (17). Çiftlerin %20-30'unda infertilite yaratabilecek bir neden bulunamaz ve bu hastalar 'açıklanamayan infertilite' tanısını alırlar (18).



Şekil 2.2: İnfertilite nedenleri (17)

2.2.1 Kadın Kaynaklı İnfertilite Nedenleri

WHO gelişmiş ülkelerde infertilite nedenleri içinde kadın kaynaklı nedenleri %37, erkek kaynaklı nedenleri %8, kadın ve erkeğin beraber oluşturduğu nedenleri %35 olarak tanımlamıştır (41). Kadın yaşının 35 üzerinde olması veya öykü ve fizik muayenede özellik varlığı birçok otorite tarafından erken araştırılması gereken durumlar olarak kabul edilmiştir. Kadınlarda infertilite prevalansı yaş ilerledikçe artar bu nedenle 35-40 yaş arası kadınlar 6 ay gözlem sonrası, 40 yaş üstü kadınlar ise bir an önce değerlendirilmeye tabi tutulmalıdır.

2.2.1.1 Ovulatuvar Bozukluklar

Kadın infertilitesinin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Anovulasyon WHO tarafından hipogonadotropik hipogonadizm, normogonadotropik hipogonadizm ve hipergonadotropik hipogonadizm olarak 3 grupta incelenmiş olup, revize edilen sınıflamaya dördüncü grup olarak hiperprolaktinemi de eklenmiştir. Ovulatuvar disfonksiyon, kabaca menstrual siklusun 21 günden kısa ve 35 günden uzun olması olarak tanımlanabilir.

Tablo 2.2: Anovulasyon nedenleri

GRUP-1 %5-10	Hipogonadotropik- Hipogonadizm	Düşük-GnRH Düşükveya normal- gonadotropin (FSH) Düşük- östrojen	Kallman's Sendromu Sheehan Sendromu Aşırı egzersiz Anoreksia Nevroza Stres Sarkoidoz Kraniofaringioma, Germinoma İdiopatik
GRUP-2 %70-85	Normogonadotropik- Hipogonadizm	Normal- FSH Normal veya yüksek - LH Normal- östrojen Oligomenore	PKOS
GRUP-3 %10-20	Hipergonadotropik- Hipogonadizm	Yüksek- gonadotropin Düşük- östrojen	Turner Sendromu POİ Radyo-Kemoterapi ile Ovaryen Hasar
	Hiperprolaktinematik Anovulasyon	Yüksek -prolaktin İnhibe edilmiş gonadotropin ve östradiol	Prolaktin adenomu Primer hipotiroidi İlaç

WHO GRUP 1-Hipogonadotropik Hipogonadizm: İdyopatik hipogonadotropik hipogonadizm olarak bilinen konjenital GnRH yetmezliği görülebilir, anosmi eşlik ederse en sık konjenital neden olan Kallman Sendromu olarak adlandırılır.

WHO GRUP 2 – Normogonadotropik Hipogonadizm: PKOS reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen en sık endokrin bozukluklardan biridir ve normogonadotropik anovulasyonun en sık nedenidir, en geniş grubu (yaklaşık%85) oluşturur. Rotterdam kriterlerine bakılarak tanısı konulur. Oligo/anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, ultrasonografide polikistik görünüm kriterlerinin en az ikisinin görülmesiyle tanısı konulabilir. Konjenital adrenal hiperplaziyi, androjen salgılayan tümör varlığını veya Cushing sendromunu dışlamak gerekir.

WHO GRUP 3- Hipergonadotropik Hipogonadizm: prematur ovaryen yetmezlik (POİ) tanılı hastalar bu grupta yer alır. Bu hastaların birçoğunda oosit havuzu çok azalmıştır. Ovulasyon indüksiyonuna kötü yanıt veren hastalardır. Östrojen eksikliğine bağlı kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz riskleri fazladır.

Hiperprolaktinematik Anovulasyon: Prolaktin yüksekliği GnRH inhibisyonu yaparak gonadotropin salınımını inhibe eder. Serum gonadotropin düzeyleri genellikle normal veya azalmıştır. Hastalardan detaylı anamnez alınması önemlidir. Gerekirse kraniyal MR değerlendirilmesi yapılmalıdır. Tedavide dopamin agonistleri bromokriptin veya kabergolin kullanılmaktadır.

Ovulasyon tespiti; menstruel öykü, mittelschmerz ağrısı, ovulasyon sonrası gelişen minimal semptomlar, bazal vücut ısısı takibi, pozitif üriner LH tespiti, midluteal progesteronun >3 ng/ml olması, transvajinal ultrasonografi ile korpus luteumun görülmesi, endometriyal biyopsi sonucunun sekretuar paternde endometriyum çıkması ile yapılabilir. Ancak hiçbir ovulasyonu tek başına kanıtlamaz, ovulasyonun tek kanıtı aynı siklus sonu görülen pozitif gebelik testidir.

İntrauterin dönemde 6-7 milyon sayıda olan oogonyalar, birinci mayotik bölünmeye girip oosit olduktan sonra doğumda 1-2 milyon, pubertede 300.000-500.000 folikule geriler. Kırklı yaşlarda foliküler havuz 25.000'e düşecek ve menopozda 1000'den az sayıda folikül kalacaktır (42). Folikül havuzunun azalması ile beraber inhibin B sekresyonu azalır, dolaylı olarak FSH düzeyleri artar. Erken foliküler fazda artan FSH hızlıca dominant folikül seçilimine sebep olur, bu durum klinikte karşımıza kısa foliküler faz ve düzensiz menstrasyonlar olarak çıkar (43).

Yaşa bağlı folikül sayısı azaldıkça oosit kalitesi de azalır bunun nedeni mayozda ayrılmamanın artması, germ hücre hasarının birikiyor olması veya oositin etrafındaki granuloza hücrelerinin kalitelerinin bozulması olarak düşünülür (44).

Ovaryen folikül havuzunun büyüklüğü ve kalitesi over rezerv testleri kullanılarak araştırılabilir. Bu testler over rezerv testleri bölümünde detaylıca anlatılmıştır.

2.2.1.2 Tubo-Peritoneal Faktörler

Tubal ve peritoneal patolojiler infertilitenin en sık görülen nedenleri arasındadır ve hem genç hem ileri yaştaki kadınların %25-35'unda birincil tanıdır (45).

Sperm ve oositin fallop tüpündeki normal transportunun bozulması ile infertilite meydana gelir. Etyolojisinde klamidy ve gonoreenin yol açtığı pelvik inflamatuvar hastalık, artmış makrofaj ve immün aktivite, edometrio is, ge irilm   cerrahi, non-tubal batında meydana gelen enfeksiyonlar, pelvik tüberküloz vb.yer almaktadır.

Proksimal tubal obstrüksiyon, distal tubal obstrüksiyon, hidrosalpenks s k karşımıza çıkan tubal patolojilerdir. Sperm veya oositin migrasyonunu bozarlar ve tubal içeriğin retrograd regurjitasyonuna neden olabildiklerinden implantasyonu olumsuz etkilerler. Proksimal tubal faktör, uterotubal spazmdan da kaynaklanabilece inden her zaman gerçek anatomik okluzyonu yansıtmayabilir (46).

Tubal faktörün yönetiminde, tubal sterilizasyon yaptırıp bundan pişmanlık duyan genç hastalar için rekonstruktif cerrahi yöntemler tercih edilirken, daha ileri ya  grubu hastalar için IVF tercih edilmektedir. Uygun olarak seçilmiş adaylarda, mikrocerrahi yöntemi ile tüplerin rekanalizasyonu işlemi sonucu konsepsiyon oranları genellikle iyi (%45-82) gözükmektedir (17).

Tubal faktörün değerlendirilmesinde ilk tercih edilen tanı yöntemi HSG'dir. Tanısal olduğu gibi terapotik etkisi de vardır. Benzer amaçla histerosalpingo-kontrast sonografi de (HYCOSY) ve sono-histerosalpingografi (Sono-HSG) alternatif bir testlerdir. Karar verilemeyen durumlarda laparoskopik kromopert basyon (fallop tüpünün kontrast medyum veya renkli madde örneğin metilen mavisi ile yıkanması) ya da fluoroskopik/histeroskopik selektif tubal kanulasyon işlemleri hem kesin tanı hem de tedavi imkanı sunmaktadır (47). Klamidy antikör testleri tubal faktörü değerlendirmede kullanılan bir diğer yöntemdir, ucuz ve minimal invazivdir. Bu testler daha çok tubal hastalık olma riski fazla olan ve laparoskopi ile de erlendirilmeyi hak eden kadınları taramak için kullanılmaktadır (48).

Günümüzde tubal okluzyon onarım cerrahilerinin yerini genel olarak IVF başarı oranlarını 2 kat artırdığı görülen laparoskopik salpenjektomi veya proksimal tubal okluzyon cerrahileri almıştır (17).

2.2.1.3 Uterin Faktörler

İnfertilite yaratabilecek uterin anormallikler; leiomyomlar, doğumsal anomaliler, endometriyal polipler ve intrauterin yapışıklıklardır. İnfertilitenin değerlendirilmesinde tek işlevsel bozukluk kronik endometrittir. Endometriyumun işlevselliğini ve reseptivitesini etkilemektedir.

Dört yöntem ile uterin kavite değerlendirilebilir: histerosalpingografi (HSG), TV-USG, salin histersonografi, histereskopi.

Uterin miyomlar, düz kasın benign tümörleridir. Submukoz veya intrakaviter komponenti olan myomların implantasyon oranlarını düşürdüğü, kavite ilişkisiz intramural ve subseroz olan myomların fertilitayı etkilemediği görülmüştür (49). Serviksin yerinin değişmesi ile spermilerin geçişinin zorlaşması, uterin kavitenin alanının artması veya şekil değişikliği ile spermin taşınmasının zorlaşması, fallop tüplerinin interstisyel segmentinin obstrüksiyonu, adneksiyel anatomisinin yer değiştirmesiyle ovumun yakalanmasının zorlaşması, bozulmuş uterin kontraktile nedeniyle embriyo taşınmasının engellenmesi, uterin kan akımının bozulması veya kronik endometrit nedeni implantasyonun engellenmesi gibi nedenler miyomla ilişkili infertil mekanizmalar olarak görülmektedir (50). Submukoz miyomu olan veya intrakaviter bası yapan intramural miyomu olan hastalar cerrahi girişim için en uygun adaydırlar.

Doğumsal uterin anomalilere bakacak olursak, yakın tarihli bir sistematik derlemede septat uterus infertil kadınlar arasında en sık görülen anomali (%3) olarak görülmüştür. Bunu arkuat uterus (%2), bicornuat uterus (%1.1), unicornuat uterus(%0.5) ve didelfis uterus (%0.3) izlemekteydi (51, 52). Septat uterus, infertilite, birinci ve ikinci trimestr düşüklüğü, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, fetal malprezentasyon ve obstetrik komplikasyonlarla en yüksek oranda ilişkili olan anomalidir (51, 53) (54). Uterin septumlar histeroskop ile başarılı bir şekilde rezeke edilebilmekte ve cerrahi sonrası canlı doğum başarı oranları artmaktadır. Uterin anomalilere eşlik eden renal sistem anomalileri de olabileceğinden renal sistem değerlendirmesi de ihmal edilmemelidir.

İntrauterin yapışıklıklar genellikle endometriyumun travması sonucu oluşmaktadır ve karşımıza menstruel düzensizlikler ve infertilite nedeni

olarak çıkmaktadır (55). Geçirilen enflamasyonlar ve enfeksiyonlar yapışıklık yaratabilirler (56-58). Hastaların yaklaşık %90 'ı abortus veya doğum sonrası konsepsiyon ürünleri resti nedenli yapılan küretajlar sonucu sineşi yaşamaktadırlar (59). Oluşan adezyonların ayrıştırılması için en ideal yöntem histeroskopik adezyolizistir. Operasyon sonrası adezyonun tekrarlanmaması için ilaçsız rahim içi araçlar ve balon kateterler gibi çeşitli fiziksel bariyerler kullanılabilir ayrıca eksojen östrojen ve buna son hafta eklenen progestajen kullanılarak endometrial epitelizasyon hızlandırılabilir (60, 61). Endometrial poliplerin infertil kadınlardaki gerçek prevalansı bilinmemektedir ve değişen rakamlar bildirilmektedir (62). Mevcut kanıtlar polipektominin infertil kadınlarda üreme performansını iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Tedavi, polipin boyutuna, ilişkili semptomlara ve farkedilmesine yol açan koşullara bağlı olarak kişiselleştirilmelidir (63, 64).

2.2.1.4 Servikal Faktörler

Servikal mukus vajinadaki ejakulattan spermleri yakalayıp, koruma, besleme ve depolama işlevi görmektedir (65). Midsiklus döneminde servikal mukusun miktarı ve akışkanlığı artarak sperm transportunu kolaylaştırır. Serviksin konjenital malformasyonları veya travmaları mukus üretiminin bozulmasına yol açarak fertilitiyi etkileyebilmektedir. Servikal faktörün tanısı için kullanılan postkoital testin tanı değeri düşüktür. Günümüzde servikal faktör sorunu öncelikle IUI uygulamaları, ikinci sırada da IVF yaklaşımları ile çözülmektedir.

2.2.1.5 Endometriozis

Normal çiftlerde aylık fekundite oranı %15-20 civarında iken, endometriozisli kadınlarda fekundite oranı %2-10'dur (66). Endometriozisde pelvik adezyonlara sekonder oluşan anatomik distorsiyon, endometriomanın kendisinin overlerde yol açtığı doku hasarı veya cerrahi olarak çıkarılması nedeniyle oluşabilen ovaryan hasar, kendisinin yarattığı sitokin artış ve artan büyüme faktörleri ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyonu bozarak infertiliteye yol açabilir.

2.2.1.6 Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite tanısı, sistematik bir değerlendirme sonucu etyolojinin tespit edilemediği durumlarda konulan bir dışlama tanısıdır. Açıklanamayan infertilite insidansı, tanı kriterlerine bağlı olarak infertil popülasyonlar arasında %10 ile %30 arasında değişmektedir (67-69).

Çiftleri açıklanamayan infertilite sınıfına koymak için en azından; normal ovulatuvar fonksiyonlar görülmesi, over rezerv testlerinde saptanabilir bir anormallik saptanmaması, uterin kavitenin ve tubaların doğal olması, spermiyogram testinin normal olması gerekir.

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde gebelik oranlarını etkileyen asıl değişkenler kadın yaşı ve infertilite süresidir. Bu süreler uzadıkça gebelik şansı azalmaktadır. Açıklanamayan infertilite tanısı konulan çiftlerde spontan gebelik ihtimali siklus başına %4 olarak bildirilmekte ve infertilite süresi uzadıkça ihtimal azalmaktadır (70).

Açıklanamayan infertilitenin en olası nedenleri, immünolojik nedenler (gametlerdeki veya implantasyondaki fark edilemeyen sorunlar), hafif derecede tubal hastalık, minimal veya hafif şiddette endometriozis, ileri kadın yaşıdır. Ampirik tedavi yapılır. En sık uygulanan tedaviler IUI, klomifen sitrat veya gonadotropinlerle ovaryen stimulasyon sonrası IUI ya da IVF'tir.

2.2.1.7 Diğer Faktörler

Kalıtsal trombofililer, antifosfolipid sendromu varlığı, otoimmün faktörler, Çölyak hastalığı, karyotip anormalliklerine bağlı genetik nedenler, yaşam tarzı faktörleri kadın infertilitesi araştırmasında bakılabilecek diğer faktörlerdir.

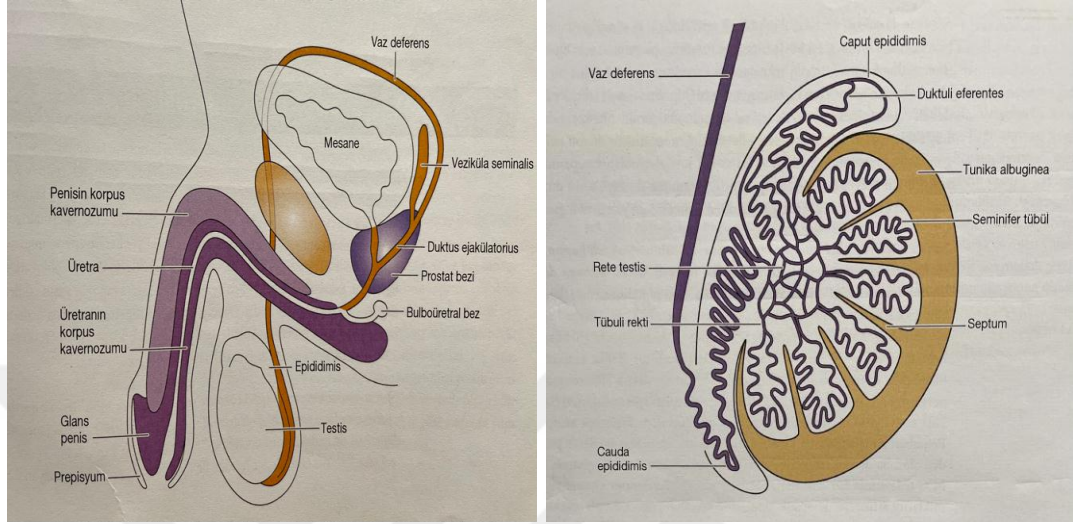
2.2.2 Erkek Kaynaklı İnfertilite Nedenleri

Düzenli, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 1 yılın sonunda gebelik elde edilemediyse erkek eş için değerlendirme gereklidir. Günümüzde erkek infertilitesinin tek başına infertilitenin %20'sini oluşturduğu, %20-40'ının ise infertilitenin önemli bir kısmına eşlik ettiği bilinmektedir (71).

Erkek infertilitesi nedenleri 4 ana başlıkta incelenebilir.

- Hipotalamo-hipofizer bozukluklar (Pre-testikuler nedenler)- %1-2

- Primer gonadal bozukluklar (Testikuler hastalıklar) – %30-40
- Sperm transport bozuklukları (Post-testikuler patolojiler) – (%10-20)
- İdiyopatik (%40-50)



Şekil 2.3: Erkek üreme sistemi anatomisi (17)

Tablo 2.3: Erkek infertilitesinin nedenleri

Hipotalamo-hipofizer bozukluklar (Pre-testikuler nedenler) %1-2	Primer gonadal bozukluklar (Testikuler hastalıklar) %30-40	Sperm transport bozuklukları (Post-testikuler patolojiler) %10-20
• İdiyopatik izole gonadotropin eksik. • Kallman Sendromu • Tek Gen Mutasyonları • Hipotalamik-Hipofizer Tümörler (Örn; Kraniofarengioma, makroadenom vs.) • İnfiltratif Hastalıklar (Örn; Sarkoidoz, Hemokromatozis vs.) • Hiperprolaktinemi • İlaçlar (GnRH analogları, androjenler, östrojenler, opiatlar vs.) • Malnutrisyon • Enfeksiyonlar (Örn; Menenjit) • Obezite	• Klinefelter Sendromu • Y Kromozom Delesyonu • Kriptorşidizm • Varikozel • Enfeksiyonlar (Örn; Viral orşit, tbc, lepra vs.) • İlaçlar (Örn; Alkilleyiciler antiandrojenler vs.) • Radyasyon • Çevresel Toksinler (Örn; sigara, sıcaklık, pestisidler, metaller vs.) • Kronik Hastalıklar (Renal yetmezlik, Siroz, Kanser, Orak Hücreli Anemi, Amiloidoz, vaskülit, Çölyak vs.)	• Epididimal obstrüksiyon veya disfonksiyon • Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu (CFTR mutasyonlarına sekonder) • Vas Deferens Obstrüksiyonuna neden olan enfeksiyonlar (Örn; gonore, klamidya, tbc vs.) • Kartagener Sendromu (primer siliyar diskinezi) • Young Sendromu • Ejakulatuar disfonksiyon (Örn; Spinal Kord Hastalığı, Otoimmün Disfonksiyon vs.)

Fertil bir spermin; hareketli olması, uygun pH'da olması, zona pellusida ve vitelin membranı tanıyıp bağlanacak proteinleri bulundurması, akrozomal enzimleri içermesi, DNA içeriğinin bulunması gerekir.

Erkek infertilitesi değerlendirmesinde öncelikle detayı öykü alınır. Erkek partnerin puberte yaşı, geçirdiği enfeksiyonlar, mesleği, çevresel maruziyete mağdur kalıp kalmadığı, seksüel öyküsü, çiftin infertilite süresi, kullandığı ilaçları cerrahi öyküsünün olup olmadığı vs. sorgulanır. Ardından fizik muayeneye geçilir. Fizik muayenesinde penis ve uretral meatusun yerinin değerlendirilmesi, testis ölçümü ve palpasyonu, varikosel muayenesi, vas deferens ve epididimis varlığı ve sertliği, sekonder seks karakterleri incelemesi ve rektum muayenesi yapılmalıdır. Ardından değerlendirmede ilk ve temel test olan semen analizi istenmelidir. İdeal semen 2 günlük perhiz sonrası verilen ve 1 saatte laboratuvara ulaştırılıp değerlendirilen semendir. WHO 2010 yılında semen analizi için alt referans değerleri tanımlamıştır (72).

Tablo 2.4: Fertil erkekte alt sınır semen analizi değerleri (%95 güven aralığı)
WHO 2010

Volüm	1.5 (1.4-1.7) ml
Sperm Konsantrasyonu	15 (12-16) milyon/ml
Total Sperm Sayısı	39 (33-46) milyon/ejekulat
Total Motilite	%40 (38-42)
Progresif Motilite	%32 (31-34)
Normal Morfoloji	%4 (3-4)
Vitalite	%58 (55-63)

Semen analizi terminolojisi şöyledir:

- Aspermi: Hiç ejekulatın olmaması durumudur.
- Azospermi: Ejekulatta sperm olmamasını ifade eder.
- Oligozoospermi: Sperm sayısının alt referans değerinden az olmasıdır.
- Astenozoospermi: İleri hareketli spermilerin motilite yüzdesi alt referans limitin altındadır.
- Teratozoospermi: Anormal morfolojideki spermilerin artmasıdır.
- Nekrozoospermi: Ejekulatta yüksek yüzdede hareketsiz, düşük yüzdede canlı spermilerin bulunmasıdır.
- Lökostospermi: Semende lökositlerin artmasıdır.

2.3 INTRAUTERİN INSEMINASYON (IUI)

Tarihi 17. yy'a kadar eskiye uzanmakla beraber, bilimsel anlamda homolog ilk inseminasyon 19. yy'da denenmiştir. Bu inseminasyonlarda semen özel işlemlerden geçirilmeden direkt olarak vajinaya yerleştirilmiştir (73, 74).

İntrauterin inseminasyon (IUI) çeşitli yöntemlerle hazırlanmış ve konsantre edilmiş motil spermlerin özel kateterler yardımıyla direkt olarak endometriyal kaviteye verilmesidir (75, 76). Amaç mümkün olan en fazla sağlıklı sperm uterin kaviteye yerleştirerek gebelik şansını artırmaktır.

2.3.1 İntrauterin Inseminasyon Endikasyonları

IUI endikasyonları, açıklanamayan infertilite, servikal faktöre bağlı infertilite, ovulatuvar disfonksiyon, ejakulatuvar disfonksiyon (retrograd ejakulasyon, erektil problemler), hafif erkek faktörü, evre 1-2 endometriyozis, verici sperm kullanılması, vajinismus şeklinde özetlenebilir. IUI tekniği, kadın partnerde en az bir tuba geçirgen ise pek çok infertilite sebebinde tedavi amaçlı kullanılabilir.

Servikal faktör: American Society for Reproductive Medicine (ASRM) artık servikal faktör tanısı için postkoital testi önermemektedir çünkü bu testi standardize etmek güçtür (77). Servikal mukus üretimindeki anormalliklerin konsepsiyonu olumsuz etkileyecek bir ortam yaratacağı bilindiğinden, IUI mantıklı bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkar.

Erkek faktör: Günümüzde erkek infertilitesi için bakılan temel test semen analizidir. Genel kabul hazırlık sonrası total ileri hareketli sperm sayısının eşik değerinin 1×10^6 milyon üzerinde olmasıdır (78). Bu sayının altında başarı oranı oldukça düştüğünden, eşik değerin altındaki olgular direkt olarak IVF tedavisi için yönlendirilebilir. Sperm normal morfolojide olan sperm sayısı arttıkça, IUI sikluslarının başarıları artar. Morfolojik olarak %14 ve üzerinde normal sperm varlığında IUI başarıları çok yüksekken, %4-14 arasında orta seviyede başarıya düşer. %4 altın normal morfoloji sperm varlığında ise başarı oranı oldukça düşüktür (79).

Açıklanamayan infertilite ve hafif endometriyozis: Açıklanamayan infertilite tanısı, kapsamlı bir değerlendirme sonucu etyolojinin tespit edilemediği durumlarda konulan bir dışlama tanısıdır ve bu grup hastalarının içinde

küçük bir oranda hafif endometriyozisli hastalar bulunabilir. Kadın yaşı uygunsa, semen analizi ve over rezervi parametreleri normalse ilk basamak tedavi olarak NICE kılavuzlarına göre açıklanamayan infertilite tanısı alan çiftlere ART önerilmeden önce IUI seçeneği önerilmelidir (80).

IUI tedavisi yapılırken konsantre edilmiş motil spermiler sırasıyla vajen, serviks ve endometriyal kaviteyi kateter yardımıyla geçirilerek kat edecekleri yol kısaltılır, motilitesi düşük olan spermilerin kolayca tubal ampullaya ulaşmaları sağlanır. Aynı zamanda servikal faktörün olası olumsuzlukları (pH değişiklikleri, enfeksiyonlar, antikorlar vs.) by-pass edilir. Ovulasyon indüksiyonu yapılarak fekundabilite artırılır. Yakın takip edilen hastaların fertilizasyon zamanları daha kolay tayin edilir. Tüm bunlar IUI tekniğinin başarı sağlayan olası etki mekanizmalarını oluştururlar.

2.3.2 Intrauterin İnseminasyon Kontrendikasyonları

Aktif pelvik enflamatuvar hastalık varlığında, bilateral tüplerin kapalı olması halinde, partnerlerden herhangi birinde cinsel yolla bulaşan hastalık olması halinde, semen parametrelerinde ileri derecede bozukluk olması halinde, erkek partnerde genetik anomali varlığında, açıklanamayan genital trakt kanamalarında, pelvik kitle varlığında, servikal atrezi varlığında IUI işlemi kontrendikedir.

2.3.3 Intrauterin İnseminasyon Öncesi Çiftin Değerlendirilmesi

Çiftlerden iyi öykü alınarak, detaylı fizik muayene ve detaylı pelvik muayene yapılarak başlanmalıdır. Tüplerin açık olup olmadığını değerlendiren bir görüntüleme yapılmış olmalı, semen analizi sonucu mutlaka var olmalıdır. 35 yaş üstü, bilinen endometriozisi olan, overyan cerrahi öyküsü olan kadınlarda over rezerv testlerine de bakmak gerekir.

2.3.4 Ovulasyon İndüksiyonu Yapılmadan IUI

Ovulasyon indüksiyon ajanları kullanmak istemeyen menstruel siklusları düzenli olan hastalar için tercih edilebilir. Hastalar tahmini ovulasyon günlerinden 3 veya 4 gün önce idrarda LH testi yapmaya başlarlar, LH testinin pozitif geldiği günün ertesi günü IUI işlemi yapılır. Oligo-anovulasyonu olan hastalarda tercih edilmemelidir.

2.3.5 Intrauterin İnseminasyon Öncesi Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonu yapıp ardından IUI yapılan hastaların başarı oranları tek başına IUI yapılan hastalardan daha yüksektir (81). Bu nedenle ovulasyon indüksiyonu ile IUI tedavisi yapılması daha uygundur.

İnfertil çiftlerin %18-25'inde ovulatuvar bozukluk görülür (82). Ovulasyon indüksiyonu terim olarak anovulatuvar olgularda ovulasyonu sağlamak için verilen tedavileri temsil eder. Doğru hasta seçimiyle uygulanan uygun ovulasyon indüksiyonlarının IUI ve IVF sikluslarının başarı artışlarında önemli katkıları vardır. Tedavide hedef, ovulasyon indüksiyonu sağlayan ilaçlar kullanarak anovulatuvar hastalarda monofoliküler gelişim sağladıktan sonra ovulasyonu gerçekleştirmektir. Ovulatuvar olan ve overleri multipl folikül gelişimi için uyaran yöntemlere ovaryen hiperstimulasyon denilir.

WHO anovulasyon sınıflaması hipogonadotropik hipogonadizm, normogonadotropik hipogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm ve hiperprolaktinematik anovulasyon olarak 4 gruba ayrılır. Anovulasyon nedenleri WHO anovulasyon sınıflamasına bakılarak tespit edildikten sonra uygun tedavi ajanı ve yöntemi seçilir.

2.3.5.1 Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat (CC) non-steroidal bir ajan olup ilk olarak 1956 yılında sentezlenmiş, 1960 yılında klinik denemeleri başlatılmış ve ilk klinik kullanım onayı ABD'de 1967 yılında verilmiştir. Klomifen sitrat ile ilk klinik denemelerde tedavi edilmiş kadınların %60-80'inde ovulasyon sağlanmış ve bu kadınların %50'sinde de gebelik sağlanmıştır (83-85).

Klomifen sitrat selektif östrojen modülatörüdür (SERM). Hiptalamo-hipofizer akstaki östrojen reseptörlerine bağlanarak, östrojenin negatif feed-back etkisini ortadan kaldırır. Bu sayede FSH ve LH artışına sebep olur. Artan gonadotropinler folikül büyümesini uyarırlar. Endometriyum ve servikal bezler üzerine anti-östrojenik etkiye sahiptir. CC ile yapılan indüksiyon tedavilerinde endometriyum kalınlık artışı daha az olmaktadır. Bu olumsuz etki yüzünden CC ile yapılan IUI'ların gebelik oranları daha düşüktür.

Eğer hipotalamo-hipofizer aks normal değilse klomifen etkisini gösteremez. Yani bu ajan hipotalo-hipofizer aksın bozuk olduğu WHO-1 grupta olan hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalar için kullanılmaz.

En sık kullanıldığı hasta grubu WHO-2 grup normogonadotropik normogonadizimli infertil hastalardır. PKOS'un ilk tedavi seçeneğidir. Klomifen sitrat tedavisine cevap veren anovulatuvar ve infertil kadınlarda ovulasyonu sağlama başarısı %70-80'e varırken toplam fekundibilite oranı %15'e ulaşmaktadır. Başka bir infertil faktör yoksa bu rakam %22'ye kadar çıkabilir. 6-9 sikluskuluk tedavi rejimleri sonrası toplam %70-75 gebelik oranları beklenebilir (86, 88). Klomifene verilen yanıt ileri yaş, insülin direnci varlığı, serbest androjen yüksekliği, BMI yüksekliği ile azalmaktadır (86).

Klomifen sitratın temel kullanım alanı anovulasyon tedavileridir fakat açıklanamayan infertilitede de sınırlı etkinliğine rağmen kullanılabilir. Yapılan çalışmalar sonucunda açıklanamayan infertilite tedavisinde tek başına CC kullanımının etkinliği düşük bulunmuştur (89). Fakat CC + IUI kombine tedavi tercih edildiğinde siklus başına gebelik ihtimali %1,3-4'ten %7,6'ya yükselmiş, 3 siklus tekrarıda ise kümülatif oran %26 şeklinde bulunmuştur. Bu nedenle maliyetinin de düşük olduğu düşünülecek olursa CC+ IUI açıklanamayan infertilitenin ilk basamak tedavisinde denenmelidir (90).

Klomifen sitrata siklusun beşinci gününde, 50-150 mg/gün dozunda başlanarak 5 gün devam edilir. İlk siklus denemesinde 50 mg/gün dozunda başlamak ovulasyon görülmezse sonraki sıklusta 50 mg/gün daha artırmak mantıklı olan yaklaşımdır. Hastanın ovulatuvar olduğu gözlemlendiyse mevcut dozdan 3-6 sıklusa kadar devam edilebilir. Ovulasyon indüksiyonu ultrasonografi ile takip ediliyorsa 10. günden itibaren folikül takibi yapılır, dominant folikül 18-20 mm'e ulaştığında hCG verilir.

Klomifen sitrat kullanımı diğer ovulasyon indüksiyon protokollerinde olduğu gibi çoğul gebelik riskini artırmaktadır. Kullanımı PKOS hastalarında %35-60 oranda multifoliküler gelişim yapsa da gebeliklerin sadece %7-9 'u çoğul gebeliktir, bunlarında büyük kısmı ikiz gebeliktir, üçüz gebelik oranı %0.3-0.5'tir (91, 92). OHSS nadir görülen bir komplikasyondur. Konjenital anomali ve abort sıklığında artış yapılan çalışmalar sonucunda gözlenmemiştir. En

sık görülen yan etkisi %10-20 oranında sıcak basmasıdır (93). Daha az görülen yan etkiler baş ağrısı, abdominal şişlik-ağrı, meme hassasiyeti, bulantı ve kusmadır (%2-5). Görme bozuklukları (bulanık veya çift görme, skotom, ışık hassasiyeti) nadirdir (%1-2) ve geri dönüşümlüdür, ancak optik nöropati retinal toksisite gibi nadir görülen durumlar da rapor edilmiştir. Bu durumlarda en uygun yaklaşım tedaviyi hemen durdurmaktır (94). Konjenital anomali veya abort sıklığını artırdığına dair kanıtlar mevcut değildir (95, 96). Ovulasyonu indükleyen ilaçlar ile over, meme veya endometriyal kanser arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır ancak yine de CC ile uzun süreli tedaviden öncelikle başarı şansı gittikçe azaldığı için kaçınılmalıdır (17).

Klomifen sitrata rezistans olan olgularda gonadotropin tedavisine geçilmelidir fakat öncesinde klomifenle beraber metformin, deksametazon, human koryonik gonadotropin rejimleri eklenerek alternatif yaratılabilir.

2.3.5.2 Aromataz İnhibitörleri

Aromataz, sitokrom P450 bağımlı vücutta over, meme, beyin, adipoz ve kas dokularda bulunan androjeni östrojene çeviren bir enzimdir. Kompetitif olarak aromataz enzimini inhibe ederek dokularda östrojen düzeyini azaltır. Östrojen düzeyinin azalması hipotalamo-hipofizer aksdaki negatif-feed back etkiyi ortadan kaldırır. Buna bağlı olarak FSH ve LH salınımı artar. İkinci etkin mekanizma tedavi sırasında androjen birikimi FSH reseptör ekspresyonunu, insülin like growth faktör (IGF-1) artışını ve FSH etkisini artırır.

Aromataz inhibitörleri, birincil olarak meme kanseri olan hastaların tedavisinde kullanılırken artan bir hızla infertilite tedavilerinde kullanılmaya başlanan bir ilaç grubudur. Günümüzde klinikte 3. kuşak aromataz inhibitörleri olan anastrozol ve letrazol kullanılmaktadır. Her iki ilaç da oral yolla kullanılır. PKOS'lu hastalarda letrazol siklusun 3-7. Günleri arasında 2.5- 7.5mg/gün 5 gün boyunca veya anastrozol 1 mg/gün dozunda 5 gün kullanılır.

Klomifen ile tedavi sonlandığında östrojen reseptörleri hala baskılı olduğu için östrojen negatif feed back etkisini göstermeye başlayamaz bu nedenle de FSH salınımı devam eder ve multifoliküler gelişim riski devamlılığını korur.

Aromataz inhibitörlerinde ise reseptör düzeyinde bir baskı olmadığı için östrojen dominant folikül büyüdükçe negatif feed back etkisini göstermeye başlar, FSH azalır ve bu sayede monoovulatuvar gelişim izlenir. Fakat buna rağmen aromataz inhibitörleri ve klomifen sitrat arasında bir siklusta gelişen folikül sayısı ve monoovulatuvar siklus sayıları açısından bir fark yoktur. Aynı şekilde her iki tedavi rejiminin çoğul gebelik oranları da birbirine benzerdir (97, 98).

Aromataz inhibitörlerinin klomifen sitrattan olan diğer farkı ise başlangıçtaki kullanımında azalan östrojen düzeylerinin endometriyumda östrojen reseptör-up regülasyonu yaratarak östrojen düzeyini artırması ve bu sayede endometriyumun kalınlaşmasına neden olmalarıdır. Endometriyum kalınlığının 5mm altında kaldığı CC tedavilerinde, aromataz inhibitörleri uygun alternatiflerdir. Son dönemlerde yapılan, letrozol ve CC'nin (klomifen sitrat direnci olmayan olgularla yapılan çalışmalar) karşılaştırıldığı pek çok çalışma sonucunda mevcut kanıtlar letrozolun PKOS'lu anovulatuvar kadınların tedavisinde, ovulasyon indüksiyonu için birinci basamak ajan olarak kullanılması gerektiğini düşündürmektedir (17).

Letrozol genelde iyi tolere edilir. En yaygın yan etkileri baş ağrıları ve kramplardır. Letrozol verilen hasta grubunda klomifen sitrat hastalarına oranla daha fazla baş dönmesi (%12) ve yorgunluk (%20) bildirilmiştir. Bununla birlikte sıcak basması klomifen sitrat kullanan kadınlarda letrozol kullananlara oranla daha fazladır (%33-%20) (99).

2.3.5.3 Kontrollü Ovulasyon İndüksiyonu (KOİ)

Klomifen sitrat ile yapılan ovulasyon indüksiyonu ilaç belirli bir dozda verilip süreç takip edildiği için kontrollü bir tedavi yöntemi değildir. Kontrollü ovulasyon indüksiyonu tedavisinde ise gonadotropinler verilerek doz ayarlaması yapılır. Bu sayede overlerin cevabı takip edilebilir.

2.3.5.4 Gonadotropinler

Yaklaşık 50 yıldır kullanılmakta olan bu preparatlar, daha saf ve güvenilir olmak adına gittikçe geliştirilerek sırasıyla hayvanlardan, insan kadavrasından, insan idrarından ve son olarak da rekombinant DNA teknolojisi ile sıçanlardan üretilerek infertilite tedavisinde etkin olarak

kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlar oldukça etkin, ancak maliyeti yüksek preparatlardır.

İlk kullanılan ajan human menopozal gonadotropin (hMG), postmenopozal kadınların idrarından elde edilmiş olup 1 ampulde eşit miktarda FSH ve LH (75IU) içerir, 30 yıl boyunca kullanılmıştır ve intramuskuler yolla uygulanır. İçerisinde sadece %3-4 oranında gonadotropinler kalan kısmında ise antijenik olabilecek ham proteinler bulundurmasından ötürü ideal bir preparat değildir (100). Yeni üretilen hMG preparatları cilt altı uygulanabilen çok daha saflaştırılmış preparatlardır (101).

1980'li yıllarda LH aktivitesinden anti-hCG antikoru ile uzaklaştırılmış, daha saf üriner FSH (pFSH) preparatları elde edilmiştir (102). Bu preparatların içeriklerinde LH miktarı 1IU'den daha az bırakılmış olmasına rağmen hala %5 saflıktadırlar. Bu preparatlar da intramuskuler kullanılmaktadırlar.

1993 yılında 0.001 IU'den daha az LH içeren alerjik reaksiyonları minime indiren yüksek oranda saflaştırılmış FSH (hp FSH) preparatları kullanılmaya başlanmıştır.

Son olarak ise 1995 yılında in vitro FSH, rekombinant DNA teknolojileri kullanılarak üretilmiştir. %100 saflıkta üretilen follitropin alfa (Gonal-f ®) ve bir sonraki yıl üretilen follitropin beta (Puregon ®) adlı iki adet rekombinant FSH (rFSH) klinik kullanıma girmiştir. Rekombinant formlar daha az asidik FSH içerirler, daha az üriner protein içerirler, daha tutarlı bir yapıları vardır ama östrojen salınımını aynı veya daha güçlü şekilde uyarırlar (103). Bu preparatlar subkutan kullanılırlar. Rekombinant LH ve rekombinant FSH ın beraber bulunduğu içinde 150IU FSH ve 150 IU LH olan preparatlar (Pergoveris ®) hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde kullanılırlar.

Ardından aynı teknoloji ile sadece LH kullanılan rekombinant LH preparatları (Luveris ®) ve sadece hCG aktivitesi olan rekombinant hCG (Ovitrelle ®) üretilmişlerdir.

Gonadotropin tedavisinin en önemli komplikasyonu OHSS riski ve çoğul gebeliklerdir.

Normal spontan bir siklusta, antral foliküller siklusun 5-7. günleri arasında ultrasonografi ile tespit edilebilir. Dominant olacak olan folikül 8-12. gün arası belirginleşir, günde ortalama 1-3 mm kadar büyür ve 20-24 mm'e ulaştığında da ovule olur (104, 105). Gonadotropin verilen sikluslarda ultrasonografi ile folikül takibi yapılması ve doğru zamanda yani folikül boyutu 17-18 mm olunca hCG verilerek ovulasyonun tetiklenmesi gerekir. hCG günündeki endometrial kalınlığın 7 mm'den ince olduğu durumlarda gebelik çok nadir elde edilmektedir (106). Siklus başında mutlaka ultrasonografi ile overler incelenmeli olası bir kist varlığında tedavi ertelenmelidir. Tek folikül gelişimi planlanan IUI olgularında 3 veya daha fazla 15 mm üzeri folikül gelişimi izlenirse o siklus OHSS riski nedeniyle iptal edilmelidir. Gonadotropin tedavisinde optimum sonuçlar östrojenin 500-1500 pg/ml olduğu olgularda gerçekleşir. Tedavi sırasında östrojen seviyeleri de aynı anda takip edilerek en büyük folikül çapına ulaşmadan hemen önce östrojen düzeylerinin her 2-3 günde 2 katına çıkacak şekilde görülmesi gerekir. Artışın az veya çok görüldüğü durumlarda doz artırma veya doz azaltmaya gidilir. Östrojenin 200 pg/ml olduğu olgularda gebelik ihtimali çok düşüktür (107-111).

2.3.5.4.1 Eksojen Gonadotropin Tedavisi Endikasyonları

Eksojen gonadotropin tedavi endikasyonları hipogonadotropik hipogonadizmi olan olguları, klomifen sitrata dirençli anovulasyonu olan olgular ve açıklanamayan infertilite olgularıdır.

2.3.5.4.1.1 Hipogonadotropik Hipogonadizm Olgularında Gonadotropin Kullanımı

Hipogonadotropik hipogonadizm olgularında FSH+LH olan gonadotropin ajanları kullanılmalı ve LH eksikliği olduğu için ovulasyondan sonra luteal faz mutlaka desteklenmelidir. Tedaviye 75-225 IU/gün dozunda başlanır, 5 gün sonunda ultrasonografi yapılarak ve östrojen düzeyi bakılarak ovaryen yanıtı göre doz ayarlamasına gidilir. Dominant folikül 17-18 mm'e ulaştığında OHSS riski yoksa hCG ile ovulasyon tetiklenir.

2.3.5.4.1.2 Oral Anti-Östrojen Dirençli Anovulasyonlu Olgularda Gonadotropin Kullanımı

Klomifen sitrat veya aromataz inhibitörleri tedavilerine rezistan gebelik sağlanamayan infertil grupta gonadotropin kullanımı uygundur. PKOS'u olan hastalar gonadotropin stimülasyonuna oldukça hassastırlar bu grupta çoğul gebelik ve OHSS riski oldukça yüksektir. PKOS'lu hastaların birçoğunun LH düzeylerinin yüksek olması tedavide LH içeren preparatların kullanımına şüpheyle yaklaşılmasına sebep olsa da rekombinant FSH'nin hMG'ye karşı üstünlüğünü gösteren bir kanıt yoktur. Rekombinant FSH'nin, üriner FSH'nin ve hMG'nin klomifen sitrata dirençli PKOS'ta karşılaştırmasının yapıldığı 14 çalışmayı derleyen bir metaanalizde ovulasyon, klinik gebelik, çoğul gebelik, abortus, OHSS oranları birbirine benzer çıkmıştır (112).

2.3.5.4.1.3 Açıklanamayan İnfertilite Olgularında Gonadotropin Kullanımı

Açıklanamayan infertilitede amaç anovulasyon tedavi protokollerinde olduğu gibi tek bir dominant folikül oluşturmak değildir çünkü bu kadınlar zaten ovulatuarlardır. Bu nedenle amaç multifoliküller gelişim sağlamaktır. Gonadotropin tedavisinin tek başına kullanımı siklus başına %7,7 başarı sağlarken, IUI ile kullanımı %17 gebelik başarısı sağlamaktadır. Bu nedenle gonadotropinler IUI ile kombine edilerek kullanılmalıdır (113). Tedavide superovulasyon amaçlanmış olsa bile OHSS'den kaçınmak adına hastalar iyi monitorize edilmelidir.

2.3.5.4.2 Gonadotropin Tedavi Protokolleri

Step-up protokol: Konvansiyonel step-up rejimde tedaviye siklusun 3. Gününde 150 IU/ gün doz ile başlanır, yanıt alınana kadar her 3-5 günde bir doz %50 artırılır. Çoğul gebelik ve OHSS riski nedeniyle günümüzde pek tercih edilmez (114). Hem hipogonadotropik hipogonadizmlili gruba hem de PKOS'lu hastalara en sık başlanılan protokol düşük doz step up rejimidir. Bu sayede aşırı uyarılmanın önüne geçmek hedeflenir. Menstruasyonun 2 veya 3. gününde 75 IU/gün dozla başlanır. Daha önce aşırı uyarıldığı görülen hasta popülasyonlarında 37.5 IU/gün doz ile de başlanabilir. Başlangıç dozu 4-7 günlük bir uyarımla devam ettikten sonra ilk cevabı ölçmek için

ultrasonografi ve serum östrodiol düzeyleri bakılır. 14 gün beklemenin ardından cevap yok ise doz 37.5 IU/gün artırılır. Folikül boyutlarında artış yok ise 7 gün ara ile doz artımına devam edilir. Maksimum doz 225 IU/gün 'dür. Folikül boyutu 16-18 mm'ye ulaşınca hCG yapılarak 36-48 saat sonra ovulasyon beklenir.

Step-down protokol: Fizyolojik FSH paternine yakın bir patern olan 150-225 IU/gün dozlarla tedaviye başlanır. 10 mm üzerinde folikül gelişene kadar tedaviye aynı dozda devam edilir, daha sonra 3 günde bir doz 37.5 IU kadar düşürülerek folikül gelişimi 17-18 mm olana kadar takip edilir. Tedaviye ilk 5 gün içinde cevap alınamazsa yani en büyük folikül boyutu hala 10 mm'nin altında kaldıysa tedavi dozu 2-3 günde bir 37.5 IU artırılarak folikül boyutu 10 mm'ye ulaştırılmaya çalışılır. 10 mm'ye ulaşılınca tekrar düzenli doz azaltılarak dominant folikül oluşumu beklenir.

Sequential (Ardışık) protokol: Step up ve step down protokolleri ardışık olarak kombine edilerek kullanılırlar. Step up protokolle başlanıp folikül seçilimi sağlanmasının ardından önde giden folikül görülünce step down protokole geçilir.

Klomifen ve gonadotropinlerle ardışık tedavi protokolü: Klomifen sitrata dirençli olan veya açıklanamayan infertilitesi olan olgular bu tedaviden fayda görebilirler. İlk siklusta standart klomifen tedavisini takiben klomifen tedavisinin son günü veya ertesi günü düşük doz gonadotropin (75IU FSH veya HMG) kullanılabilir ve gonadotropinlerle tedaviye devam edilir. Birçok çalışmada ardışık protokol yapılarak ulaşılan gebelik oranları tek başına gonadotropin verilenlerle benzer siklus fekunditesine ulaşmaktadır (115).

PCOS'lu klomifen sitrat dirençli kadınların çoğunda artmış LH düzeyleri eksojen gonadotropin tedavisi sırasında erken lüteinizasyona sebep olur. Bu durum oluşan gebeliklerde düşük oranının nedeni gibi gözükmemektedir. Gonadotropin tedavisinden önce verilen uzun süreli GnRH agonist tedavisi LH'nin erken salınmasının baskılar ve prematur lüteinizasyonu engelleyebilir (116-118). Gonadotropin tedavisine GnRH agonistleri eklenerek kombine bir tedavi rejimi de yürütülebilir. Bu sayede klomifene dirençli vakalarda siklus fekunditesinin artırılabilir olduğu gösterilmiştir (117-119).

GnRH analog ve antagonistleri IUI sikluslarında rutin olarak kullanılmazlar. GnRH antagonistlerinin kullanım amaçları prematur luteinizasyon ve prematur ovulasyonu engellemektir. Haftasonu IUI yapmamak amaçlı veya ötelemeyi gerektiren durumlarda uygulanabilir (120).

2.3.5.4.3 Eksojen Gonadotropin Tedavi Sonuçları

Eksojen gonadotropin tedavisi hem hipohonadotropik hipogonadizimli (WHO Grup 1) hastalarda hem de klomifen sitrat dirençli anovulasyonlu (WHO Grup 2) hastalarda %90'a kadar ovulasyonu sağlar. Fakat her iki popülasyonun gebelik oranları farklılık gösterir. Klomifene dirençli vakalarda siklus fekunditesi %5-15 arasındayken, 6 aylık toplam gebelik oranları %30-60 civarındadır. Hiperandrojenik CC dirençli anovulasyonlu kadınlar en kötü prognoza sahiptir. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan vakaların ise siklus fekunditesi yaklaşık %25 iken, 6 aylık gebelik oranları %90 'lara kadar yükselmektedir (121-125).

Gonadotropin tedavilerinin hepsinin takibi östrodiol takibi yapılarak ve seri ultrasonografi ile yapılmalıdır. En sık karşılaşılan komplikasyonlar çoğul gebelikler ve OHSS'dir. Çoğul gebelik oranları gonadotropinle uyarılma sonrası %15 iken, klomifen sitratla yapılan tedavide %5-8, spontan gebeliklerde ise 1/80'e kadar düşmektedir. Eksojen gonadotropinle abortus oranları yaklaşık %20-25 iken spontan gebelikle abortus oranları yaklaşık %15'dir (122-124, 126). Klomifen sitrat tedavisinde olduğu gibi bu tedavide de konjenital anomali riskinin arttığına dair veri mevcut değildir (127).

2.3.6 IUI Zamanlaması

İnseminasyon uygulamasının başarı şansını artırmak için doğru zamanda yani ovulasyon döneminde yapılması gerekir. Tek veya çift IUI yapılabilir, hangi yöntemin daha üstün olduğuna dair ortak bir konsensus yoktur. Doğal veya stimüle siklularda inseminasyon zamanının en iyi tespiti beklenen ovulasyondan 3 gün önce başlanan üriner LH monitorizasyonu ile olur. LH artışından 24 saat sonra IUI yapılması önerilir. Ovulasyonun hCG ile uyarıldığı siklularda ise literature bakıldığında pek çok çalışma doğal ve stimüle siklularda inseminasyon için uygun zamanın hCG uygulamasını takiben 34-40. saat olarak belirlenmesi gerektiğini bildirmiştir (17).

2.3.7 Sperm Hazırlama Teknikleri ve IUI işlemi

2 günlük cinsel perhizin ardından steril kaba alınan seminal plazmanın içindeki prostoglandinlerin, ölü spermilerin enfeksiyon ajanlarının uzaklaştırılması ve hareketli, morfolojisi normal spermilerin kullanılması amaçlanmaktadır. Bu işlemlerin yapılabilmesi için kullanılan metotlar konvansiyonel yıkama, 'swim-up' tekniği, yoğunluğa bağlı santrifüj tekniğidir. Yapılan 5 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde karşılaştırılan üç sperm hazırlama tekniğinde herhangi bir tekniği önerebilmek için yeterli veri bulunamamıştır (128).

Inseminasyon protokollerinden en sık kullanılan yöntem intrauterin inseminasyondur (IUI). Diğer yöntemler intraservikal inseminasyon (ICI), direkt peritoneal inseminasyon (DIPİ), intrafallopian inseminasyon (IFI) ve fallop tüpü sperm füzyonudur (FSP).

Inseminasyona karar verilen gün kliniğe gelen hasta litotomi pozisyonuna alınır. Spekulum ile serviks görülür ardından salin solüsyonla temizlenir. Povidon iodin veya alkol spermlere toksik olduğu için kullanılmazlar. Uteroservikal açı en uygun hale getirilir. Yaklaşık 0.5 ml olan inseminasyon materyali işlem için uygun olduğu düşünülen kateter yardımıyla endoservikal kanaldan USG eşliğinde kateter fundusa değdirilmeden itilir. Ardından semen yavaş bir şekilde yaklaşık 10-30 saniye içerisinde uterin kaviteye verilir. Hasta işlem sonrası 10-15 dakika supin pozisyonda yatırılabilir.

2.4 İNTRAUTERİN İNSEMINASYONDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ

2.4.1 Luteal Faz ve Korpus Luteum

Luteal faz ovulasyonun gerçekleşmesinden, menstruel kanamanın başlangıcına veya gebelik oluşumuna kadar geçen dönemi ifade eder (2). Ovulasyonun ardından gelen luteal faz korpus luteumun formasyonu ve steroid hormonların (östrojen ve progesteron) yapımıyla karakterizedir. Korpus luteum, doğal bir siklusta gelişen preovulatuvar folikülün ovulasyonunu takiben bu folikülün kalıntılarından gelişen endokrin bir bez olarak tanımlanabilir. Gebelik oluşumu yoksa yaşam süresi yaklaşık 14

gündür. Başarılı bir implantasyon için korpus luteumun progesteron üretmesi şarttır.

Progesteron sentezi korpus luteumun iyi kanlanması ile kolesterol ve pregnenalonan yapılır. Gebeliğin yaklaşık 10. haftasına kadar progesteron ana üretim merkezi korpus luteumdur. İmplantate gebelikten kaynaklanan pulsatil luteinize edici hormon (LH) ve ovulasyonun yaklaşık 10. gününde salgılanmaya başlanan insan koryonik gonadotropini (hCG), plasental progesteron üretiminin yeterli olmadığı yaklaşık yedinci haftaya kadar gebeliğin sürdürülmesi için gerekli olan progesteron üretimini korpus luteumdan uyarır (129). LH piki granuloza ve teka hücrelerinin luteolizasyonunu sağlayarak steroid salınımını artırır. Progesteron endometriyal reseptiviteyi sağlar ve endometriyal fonksiyonu değiştirerek blastokistin tutunabileceği koşulları yaratır. İmplantasyon sonrası sinsityotrofoblast hücreleri tarafından salgılanan hCG'nin görevi ise korpus luteumun devamlılığını sağlaması ve progesteron üretimini devam ettirmesidir.

Progesteron konsantrasyonları, LH pikinin olduğu gün yaklaşık 1-2 ng/mL'den 7 gün içinde yaklaşık 10-35 ng/mL'lik bir düzeye çıkar ve luteo-plasental geçişe kadar bu düzeyde seyreder. Erken gebelik döneminde yani 10. haftaya kadar yaklaşık 10 ng/mL'lik maternal progesteron dolaşımını sağlamak için günde 100 mg eksojen progesteron desteği gereklidir (130). Luteo-plasental şift sonrası yani 7. ve 10. haftalar arasındaki geçiş döneminden sonra plasenta progesteron yapımının ana kaynağı olur. Term dönemde plasenta 250 mg/gün progesteron üretimi yaparken, progesteron seviyeleri 100-200 ng/ml arasında değişerek en yüksek düzeyde seyreder.

2.4.2 Luteal Faz Yetmezliği

Luteal faz defekti, korpus luteumdan progesteron salınımının miktar veya süre olarak yetersiz salınarak endometriyumun implantasyon için hazırlanamaması şeklinde tanımlanabilir. Luteal faz defekti terimi 60 yıl öncesine dayanmaktadır (131). Normoovulatuvar siklusları olan infertil kadınların yaklaşık %8.1'inde luteal faz yetmezliği (LFY) insidansı vardır (132). Luteal fonksiyon yeterliliğini anlamak için kullanılan bazı yöntemler vardır. Doğal sikluslarda mid-luteal fazda serum progesteron düzeyi ölçümü

ve endometriyal örnekleme ile siklusun gününün tayini gibi yöntemler luteal faz defektinin varlığını anlamak için kullanılabilirler. Mid-luteal fazda progesteron ölçümünün 10 ng/ml'nin altında olması veya aynı siklusun luteal fazında yapılan 3 farklı ölçümün toplamının 30 ng/ml 'nin altında olması luteal faz defekti tanısında kullanılabilir (133). Tek bir düşük düzey serum progesteron düzeylerinin pulsatil olmasından dolayı tanı koymak için yeterli değildir. Yakın zamana kadar birbirini takip eden iki farklı sekretuar faz siklusundan alınan endometriyal doku örneklemesinden yapılan histolojik gün tayinin, olduğu tahmin edilen siklus günüyle arasında 2 günden fazla fark olması LFY tanısı kriterlerinden diğerydi. Fakat bu yöntemin sübjektif olması ve standardizasyonun olmaması nedeniyle infertilitenin tanısai değerlendirilmesinde artık yeri yoktur.

LFY tanısı için geçerliliği olan bir yöntemin olmaması, böyle bir tanımın olmadığını ve bu sorunun infertilite patofizyolojisindeki önemini asla reddetmemektedir. LFY'nin klinik yansıması premenstrüel lekelenme şeklinde kanama tekrarlayan gebelik kayıpları şeklinde karşımıza çıkabilir. Neticede başarılı bir ovulasyon varlığı yoksa o siklusta sağlıklı bir luteal faz dönemi olmayacaktır.

2.4.3 Kontrollü Ovaryen Stimulasyon Uygulanan YÜT Sikluslarında Luteal Faz

Luteal faz yetmezliği doğal sikluslarda yaklaşık %8 civarındayken, IVF teknolojisiyle stimule edilen tüm sikluslarda luteal fazın anormal olduğu görülmüş fakat bu durumun nedeni hala net olarak anlaşılamamıştır.

YÜT uygulanan hastalarda luteal faz disfonksiyonu yaratabilecek pek çok neden sıralanmıştır. Olası açıklamalar arasında gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) hipotalamustan baskılanması, GnRH reseptörlerinin hipofizer down regülasyonu ve blokajı, oosit toplanması sırasında granüloza hücre aspirasyonunun progesteron üretiliminde azalmaya neden olması gibi teoriler sayılabilir.

Stimule edilen siklusların finalinde oosit maturasyonunu sağlamak amacıyla kullanılan hCG'nin LH sekresyonunu baskılaması, düşünülen bir başka olası nedendir. Fakat ovulatuar kadınların doğal sikluslarında yapılan hCG'nin LH

inhibisyonu yaratmadığının görülmüş olması bu teoriden uzaklaşılmasını sağlamıştır (134).

Bir başka teori GnRH agonistlerinin hipofiz üzerinden LH supresyonu yaparak korpus luteuma yeterli LH desteğinin sağlanamamasıyla LFY yarattığı düşüncesidir (135). GnRH antagonist sikluslarda ise prematur luteolizis olduğu ve kısa luteal faz nedenli gebelik ihtimalinin azaldığı söylenmektedir (136).

Günümüzde en geçerli teori ise stimule sikluslarda gelişen multipl korpus luteumlardan salgılanan suprafizyolojik doz steroid hormonlarının hipofizer LH salınımını baskılayarak luteal fazı kısaltması olarak düşünülmektedir (137). Bu durum korpus luteumdan progesteron üretiminde azalmaya neden olmaktadır. Erdem A. ve arkadaşlarının yaptığı sadece FSH ile stimule edilmiş IUI sonrası luteal faz desteği için eksojen progesteron verilen hastaların gebelik oranlarının daha yüksek görüldüğü çalışma bu hipotezi desteklemektedir (138).

YÜT uygulanan hastalarda progesteron desteğine ihtiyaç olduğu açık olmakla birlikte, optimal doz, zamanlama ve uygulama ile alakalı önemli tartışmalar vardır.

2.4.4 Luteal Faz Desteği

Luteal faz desteği için kullanılabilecek tedavi yöntemleri; progesteron, hCG, GnRH agonistleri, östrojendir.

2.4.4.1 Progesteron ve Luteal Faz Desteği

YÜT sikluslarında progesteron kullanılarak luteal faz desteği sağlamak yaygın bir yaklaşım olmakla beraber uygulanım şekli, dozu ve zamanı ile ilgili çok sayıda karşılaştırmalı veri bulunmaktadır. Optimal uygulanma şekli ve yolu hala tartışmalıdır.

Progesteronlar doğal ve sentetik olarak iki formdur. Mevcut formülasyonları, oral, vajinal, rektal, intramuskuler, subkutan olarak çeşitlilik göstermektedir. Oral yolla mikronize kapsül (600-1200 mg/gün), vajinal yolla uygulanan mikronize kapsül (200-600 mg/gün), vajinal krem (100 mg), IM enjeksiyonlar (12.5-100 mg/gün), jel (90 mg), tablet (100 mg), peser, oral

sentetik progesteron olan didrogesteron (10-30 mg/gün) gibi uygulamalar bulunmaktadır.

Vajinal mikronize progesteron 21 karbon atomuna sahip steroid yapılı, doğal progesteron formu olup uzun yıllardır oral veya vajinal yolla luteal faz desteğinde kullanılmaktadır. Vajinal yolla kullanım biyoyarlanımının daha yüksek olması, karaciğer ilk geçiş metabolizmasına uğramaması, hızlı absorbe edilebilmesi ve yan etki profilinin daha az olması nedeniyle luteal faz desteğinde oral progesterona göre daha çok tercih edilir. Sıklıkla iki farklı vajinal progesteron formu kullanılmaktadır, mikronize 100-200 mg kapsüller 3×1-2 şeklinde veya kontrollü uzun salınımlı jel formu günde bir defa 90 mg şeklinde uygulanmaktadır. Mikronize kapsül progesteronun vajinal uygulamaya sekonder akıntı, ısı artışı, iritasyon gibi yan etkileri görülebilmektedir. Mikronize progesteronun vajinal yolla kullanımı için üretilmiş tablet formu da mevcuttur fakat ülkemizde bulunmamaktadır.

Oral progesteron karaciğerde enzimatik yıkıma uğraması nedeniyle düşük biyoyarlanıma sahiptir. Doz çok yükseltiğinde ise yan etkileri örneğin uyuşukluk, uykuya meyil hissi artar.

Intramuskular progesteron uygulamaları daha uzun ve yüksek plasma konsantrasyonları sağlarlar fakat vajinal progesteronların intramuskular uygulamalar kadar etkili olduğuna dair veriler gittikçe artmaktadır (139). Ayrıca ağırlı enjeksiyon, döküntü, inflamatuvar reaksiyon, steril abse gibi yan etkilerini olabilmektedir.

2.4.4.2 Didrogesteron ve Luteal Faz Desteği

Didrogesteron 1950'li yıllarda geliştirilmiş ve 1960'lı yıllarda klinik kullanıma geçmiş oral yolla biyoyarlanımı yüksek olan, progesteronun stereoizomeri olan bir retroprogesterondur. Progesteron molekulundan farkı 6. ve 7. karbon molekülüleri arasında ek bir çift bağ bulundurmasıdır. Didrogesteron 10. karbondaki metil grubunun beta pozisyonundan alfa pozisyonuna geçmesi ve 9. karbondaki hidrojen atomunun alfa pozisyonundan beta pozisyonuna geçmesi nedeniyle progesterona göre kolaylıkla bükülebilen bir moleküldür. Didrogesteron yüksek selektiviteye sahip bir progestindir bu nedenle sadece progesteron reseptörlerine bağlanır. Yine de progesteron reseptörlerine progesterona göre biraz daha düşük affinite ile bağlanır. Didrogesteronun yan

etkileri; migren, baş ağrısı, bulantı, meme hassasiyeti ve ağrısı olabilir. Didrogesteron endojen progesteron ile benzer farmakolojik etkilere sahiptir. İki molekülde progestojeniktirler fakat androjenik ve östrojenik etkiye sahip değildirler. Yine her iki molekülde düşük antimineralokortikoid ve düşük antiandrojenik aktiviteye sahiptirler. Farklı olarak progesteron molekülünün antogonadotropik ve glukokortikoid etkisi bulunmaktadır (140). Didrogesteronun dismenore, menometroraji, adet düzensizlikleri, endometriyozis, tekrarlayan düşük tedavisi, premenstruel sendrom, luteal faz desteği, hormon replasman tedavisi gibi pek çok alanda kullanımı mevcuttur.

Oral biyoyararlanımı yüksek olan didrogesteronun vajinal yolla uygulanan progestanlar kadar etkin olup olmadığının araştırıldığı çalışmalar gündemdedir. 2018 yılında IVF siklusları için yapılan 3386 kadının dahil edildiği 8 randomize kontrollü çalışmayı birleştiren oral didrogesteron ve vajinal progesteronun luteal faz desteğini araştıran bir metaanalizde, oral didrogesteronun da en az vajinal progesteron kadar etkili olduğu bildirilmiştir (141). Öte yandan prematur ovaryen yetmezliği olan bir grupta yapılan benzer bir çalışmada vajinal progesteron ve didrogesteron karşılaştırmasında, vajinal progesteron verilen grubun sekretuar faz transformasyonun daha fazla olduğu görülmüştür (142, 143).

2.4.5 Luteal Faz Desteğinin Zamanlaması ve Süresi

Luteal faz desteğine yaygın olarak daha çok her klinik kendi pratiğine göre, IUI günü, hCG uygulama günü, oosit toplama (OT) günü veya embriyo transferi (ET) günü başlamaktadır. Luteal faz desteğine ne zaman başlanması gerektiği üzerine hala tartışılmakta olan bir konudur. En geç embriyo transferi yapılan gün başlanması uygun görülmektedir. Pozitif hCG'nin görüldüğü gün veya en geç 7. gestasyonel haftada kesilebilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 2021 Haziran-2021 Aralık tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünün İnfertilite Polikliniğine başvuran toplam 49 hasta üzerinde prospektif, gözlemsel olarak yapılmıştır. Çalışmamız için; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesinde Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.06.2021 tarih ve 2021/0317 nolu etik kurul onayı (Ek-1) alındı. Çalışmamız 2000 yılında revize edilmiş ve 1975 yılında kabul edilmiş Helsinki Deklarasyonu'na uygun etik kurallar çerçevesinde yapıldı.

Araştırmamızın primer amacı kliniğimize başvuran infertil hastaların uyguladığımız intrauterin inseminasyon işlemi sonrası luteal faz desteği için vajinal progesteron ve oral didrogesteron kullanımının sonuçlarının gebelik sonuçları üzerine etkisine bakmaktır.

Çalışmamıza 49 hasta dahil edilmiş, bazı hastalara birden fazla siklusa ovulasyon induksiyonu ve intrauterin inseminasyon yapılarak toplam 109 siklus incelenmiştir. Kontrol ve çalışma grubu olarak iki grup oluşturulmuştur. Kontrol grubu olan 54 siklusa vajinal progesteron verilmiş, çalışma grubu olan 55 siklusa oral didrogesteron verilmiştir. Hastaların çalışma için aydınlatılmış onamları alınmıştır.

En az 1 yıllık infertilite süresi olan, kadın partnerin >18 yaş, <40 yaş olduğu, AMH değerinin >1 ng/ml olan, bazal FSH düzeyi 14 mIU/ml'nin altında olan, pap-smear sonucu normal olan ve açıklanamayan infertilite, ovulatuar disfonksiyon, hafif erkek faktör, hafif endometriozis saptadığımız IUI için uygun endikasyona sahip olan hastalar çalışmamıza dahil edilmişlerdir.

IVF endikasyonu olan, histerosalpingografi (HSG) sonucunda bilateral tubal tıkanıklık gördüğümüz, şiddetli erkek faktörü olan, progesteron tedavisi için kontrendikasyonu olan, klinik olarak anlamlı sistemik, endokrin veya metabolik hastalıkları olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemişlerdir.

3.1 HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların başvuruları sırasında çift olarak anamnezleri alındı. Çiftlerin yaşları, meslekleri, infertilite tipi ve süreleri, varsa normal canlı doğum, düşük, kürtaj ve ektopik gebelik sayıları, bilinen kronik, endokrin, metabolik hastalıklarının olup olmadığı, geçirilmiş cerrahilerinin olup olmadığı, cinsel yolla bulaşan hastalık geçirip geçirmediği, sigara- alkol kullanım öyküleri detaylıca yazıldı. Her iki partnerin de tam kan sayımlarına, kan gruplarına, serolojik testlerine (hepatit B ve C, HIV-1) bakıldı

Fizik muayenelerinde vücut kitle indeksleri hesaplandı, kan basınçları ölçüldü. Sekonder seks karakter gelişimlerine ve hiperandrojenemi bulguları varlığına bakıldı, pelvik muayeneleri yapıldı. Tüm kadın partnerlerden servikal smear sitolojisi ve vajinal kültür tetkiki istendi. Sonuçlarında anormallik olup olmadığı değerlendirildi. Yine tüm kadın hastalarımızın kliniğimiz radyoloji bölümünde, foliküler fazda Histerosalpingografileri (HSG) çekilerek uterin kavitelerine ve tubalarına bakıldı, sonuçları değerlendirildi. Bilateral tubal patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm erkek partnerlerden spermiyogram analizi istendi. WHO standartlarına göre değerlendirilen semen örneklerinin sperm konsantrasyonları, morfolojileri, total sperm motiliteleri ve progresif motiliteleri kayıt altına alındı. Semen analizleri normal veya hafif şiddette bozuk olanlar çalışmaya dahil edildi. Erkek partnerlerden 2-3 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yolu ile elde edilen steril plastik kaplar içerisindeki semen örnekleri 10 dakika süre ile inkübatörde bekletilerek likefaksiyonları sağlandı. Örnekler Makler sperm sayma kamarası ile WHO kriterlerine göre değerlendirilip dansite gradiyent santrifugasyon metodu ile hazırlandılar. Likefiye olmuş semen örneklerine steril 15 mililitre konik tabanlı santrifüj tüpler içerisinde Sil-Select Plus/Lower (%90) ve Upper Layer (%45) medyumları (FertiPro Belgium)

kullanılarak oluşturulan iki katmanlı gradiyent sütunları ilave edildi. 10 dakika süre ile 1800 rpm'de yapılan santrifüj sonrası süpernatantlar uzaklaştırılıp peletlere 2 mililitre Sil-Select Plus Washing (FertiPro Belgium) medyum ilave edilerek 1600 rpm'de sintrifüj ile yıkama işlemleri gerçekleştirildi. Süpernatantlar uzaklaştırılarak hazırlanan 0.7 ml'lik sperm örnekleri soft kateterler (Medbar, Türkiye) veya servikal geçiş sağlanamadığı durumlar için mandrenli kateterler (Medbar, Türkiye) kullanılarak hazırlandılar. Bu işlemlerin hepsi hastanemizin İnfertilite Laboratuvarı'nda tek hekim tarafından yapıldı. IUI hazırlığı yapılırken yıkama öncesi total hareketli sperm sayısının 5 milyon/ml'nin üzerinde olması dikkate alındı.

Tüm kadın hastalarımıza bimanuel muayene yapıldıktan sonra sikluslarının ilk haftasında (proliferatif fazda) tek hekim tarafından bazal transvajinal ultrasonografi yapıldı. Yapılan jinekolojik muayenede uterus boyutlarına ve pozisyonuna, endometriyal kalınlığa, bilateral adnekslere, bilateral over boyutlarına, antral folikül varlığına ve sayısına bakıldı. Varsa overlerde kistik görünüm veya endometriotik görünüm, adenomyozis, polip veya leiomyom varlığı, tubalarda patolojik bir görüntü olup olmadığı not edilerek, indüksiyon ve inseminasyon için uygunlukları değerlendirildi. Bu işlemler için Esaote CrystaLine MyLab™ Seven marka ultrasonografi cihazı ve 9-3 MHz vajinal prob kullanıldı.

Tüm kadın hastalarımıza sikluslarının 2-4. Günleri arasında bazal hormon profili (FSH, LH, östradiol) bakıldı. TSH, T3, T4, prolaktin, AMH, karaciğer fonksiyon testleri, BUN, kreatinin değerlerine de sikluslarının herhangi bir gününde bakılarak not edildi.

3.2 TEDAVİ PROTOKOLÜ

Tüm hastalar uygulanacak tedaviler hakkında bilgilendirilerek kendi istekleri ile imzaları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Tüm sonuçları değerlendirilen hastalarımızın endikasyonları belirlendikten sonra (açıklanamayan infertilite, ovulatuar disfonksiyon, erkek faktör, endometriozis) sikluslarının 2. günlerinde bazal trans vajinal ultrasonografi yapılarak uygun tedavileri başlatıldı. Klomifen sitrat (Klomen® 50 mg, oral, Kocak Farma) veya r-FSH, Follitropin alfa (Gonal-f ® 75IU, 5.5 mikrogram,

subkutan, Merck) başlanan hastalarımız sikluslarının 6. Gününden itibaren belirli aralıklarla transvajinal ultrasonografi ile folikül gelişimi takibi için kliniğimize çağrıldı. Bu sayede antral folikül sayısı ve gelişimleri takip edilerek gerektiğinde doz ayarlamaları yapıldı. Tüm hastaların klomifen sitrat ve gonadotropin başlangıç ve totalde verilen dozları, kaç gün tedavi aldıkları, hCG uygulama günleri, hCG uygulama günlerindeki endometriyum kalınlıkları kaydedildi. Monofoliküler gelişim planladığımız hastalarımızda, 2 veya daha fazla dominant folikül izlediklerimizin siklusları iptal edildi ve çalışma harici tutuldu. Yaklaşık 18-20 mm preovulatuvar folikül görülen tüm hastalarımıza 250 mg/0.5 mL koriogonadotropin alfa- rekombinant hCG (Ovitrelle®, Merck) subkutan uygulamaları yapıldı. Bu uygulamalardan 36 saat sonra intrauterin inseminasyon işlemleri yapıldı. 3 tane siklusta dominant folikül ovule olduğu için hCG uygulamaları yapılamadı. Preovulatuvar folikülü 18-20 mm'e ulaşan tüm hastalarımızın endometriyal kalınlık ölçümleri iki basalis tabakasının dış sınırlarından ölçülerek not edildi.

Erkek partnerlerin 2 günlük cinsel perhizleri sonrası kliniğimiz çatısı altında steril bir kaba semen örneklemelerini bırakmalarının ardından, örneklerin 1 saat içerisinde androloji laboratuvarımızda tek embriyolog tarafından hazırlanmalarıyla intrauterin inseminasyon işlemleri başlatıldı. Bu işlemlerin ardından litotomi pozisyonuna alınan kadın partnerlerin serviksleri spekulum ile görülür hale getirilip salin solüsyonla yıkandı. Uteroservikal açı en uygun hale getirildikten sonra soft kateterlere (Medbar, Türkiye) veya servikal geçiş sağlanamadığı durumlar için kullanılan mandrenli kateterlere (Medbar, Türkiye) konulan 0.7 ml olarak ayarladığımız sperm örnekleri alınarak yavaş bir şekilde, yaklaşık 10-30 saniye içerisinde uterin kaviteye verildi. Hastaların işlem sonrası 10-15 dakika supin pozisyonda yatırılmalarının ardından işlemleri tamamlandı. Tüm inseminasyon işlemleri aynı klinisyen tarafından yapıldı.

Luteal faz desteği olarak intrauterin inseminasyonun yapıldığı gün kontrol grubu hastalara vajinal natürel mikronize progesteron (Progestan® 200 mg Yumuşak Kapsul, Kocak Farma) 1 ×200 mg, çalışma grubu hastalara ise oral didrogesteron (Duphaston® 10 mg Film Tablet, Abbott) 2 ×10 mg başlandı. Hastalar aranarak tedavilerini doğru doz ve metotla uyguladıklarından emin

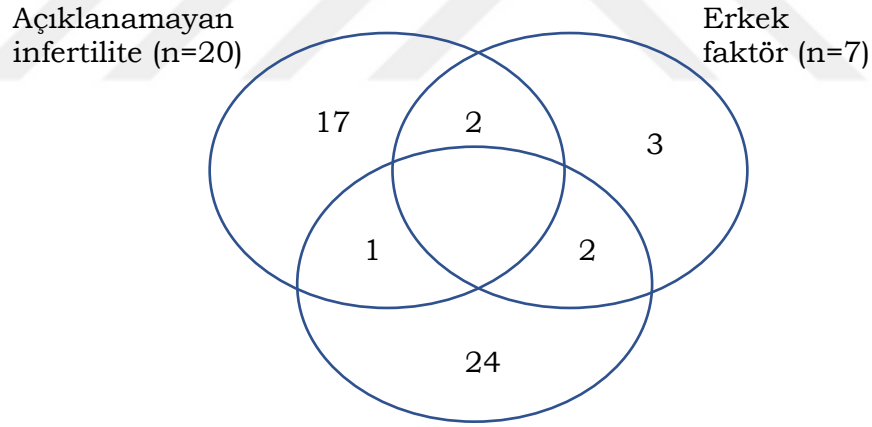
olundu ve 15 gün süre ile tedavilerine devam edildi. 15 gün sonra alınan kan örneklemesinde beta- hCG pozitifliği klinik gebelik olarak tanımlandı. Gebe olan grubun luteal faz desteği 10. haftaya kadar devam edilmek üzere karar alındı.

3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD), medyan (en küçük ve en büyük) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher Exact kullanılmıştır. İki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımların sağlandığı durumlarda student t testi, sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenler ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve tek değişkenli analizlerde $p<0,02$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dâhil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite bölümüne Haziran 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında infertilite tanısıyla müracaat eden çalışma kriterlerimize uygun 49 hasta dahil edildi. Çalışmamız hastalarımızın siklus sayıları (109 siklus) baz alınarak planlandı. 55 siklusta oral didrogesteron ile luteal faz desteği sağlanırken, 54 siklusta vajinal progesteron ile luteal faz desteği sağlandı.



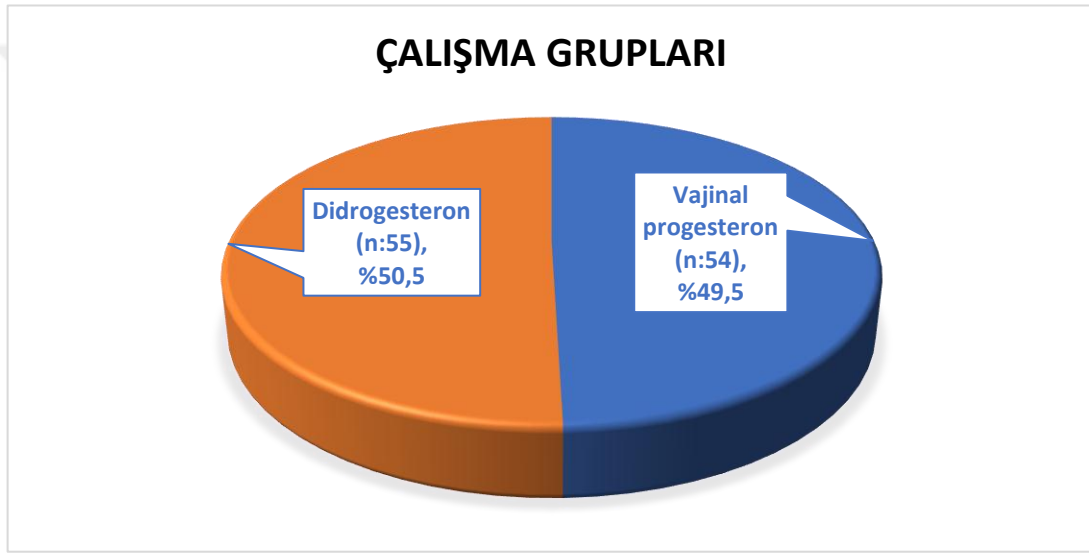
Şekil 4.1: Hastaların infertilite nedenleri

Çalışmaya dahil edilen 49 kişinin; 20'sinde (%40,8) açıklanamayan infertilite, 7'sinde (%14,3) erkek faktör, 27'sinde (%55,1) PKOS bulunmaktadır, 3 hastada (%6) ise endometriozis bulunmaktadır. 2 hastada açıklanamayan infertilite ile erkek faktör, 2 hastada PKOS ile erkek faktör, 1 hastada açıklanamayan infertilite ile PKOS, 2 hastada endometriozis ile erkek faktör, 1 hastada ise endometriozis, PKOS ve erkek faktör birlikte bulunmaktadır (Şekil 4.1).

Tablo 4.1: İndüksiyon sayısı

İndüksiyon sayısı (n=109)	n	%
1	49	45,0
2	32	29,4
3	20	18,3
4	6	5,5
5	2	1,8

Bu 49 hastanın bazılarında birden fazla siklusa indüksiyon yapılarak toplam 109 siklus sonucu ile çalışma planlanmıştır (Tablo 4.1).

**Şekil 4.2:** Çalışma grupları

109 siklusun 55'inde (%50,5) didrogesteron, 54'ünde (%49,5) vajinal progesteron tedavisi uygulanmıştır (Şekil 4.2).

Tablo 4.2: Demografik özellikler

Değişken (n=109)	Ort±sd	Ortanca(min-maks)
Yaş (yıl)	30,56±4,92	29(21-43)
BMI (kg/m ²)	26,11±5,04	25,2(16,5-42,0)
İnfertilite süresi (ay)	29,98±17,19	24(8-87)
İndüksiyon sayısı	1,90±1,00	2(1-5)

Hastaların özellikleri analiz edilirken her siklusa yer alan kişiler ayrı bir veri olarak değerlendirilmiş ve genel özellikler Tablo 4.2 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre katılımcıların yaş ortalamaları 30,56±4,92 yıl olarak

hesaplanmıştır, en küçük yaştaki katılımcı 21, en büyük yaştaki katılımcı 43 yaşındadır. BMI ortalamaları $26,11 \pm 5,04$ kg/m²'dir ve 16,5-42,0 kg/m² aralığında değişmektedir. En kısa infertilite süresi 8, en uzun infertilite süresi 87 ay ve ortalama infertilite süresi $29,98 \pm 17,19$ ay olarak hesaplanmıştır. Ortalama indüksiyon sayısı $1,90 \pm 1,00$ 'dir, en az 1 en fazla 5 indüksiyon yapılmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.3: Ovulatuar faktör ve açıklanamayan infertilitesi olan olgularda klomifen sitrat ve gonadotropin verilen sikluslar

	Klomifen sitrat-cc	Gonadotropin
PKOS (n=66)	51 siklus	15 siklus
Açıklanamayan infertilite (n=38)	5 siklus	33 siklus

Ovulatuar faktörü olan grubun %77'sine klomifen sitrat rejimi başlanırken, sadece %23'üne gonadotropin rejimi başlandı. Açıklanamayan infertilitesi olan grupta ise %86 olguya gonadotropin başlanırken, sadece %14 olguya klomifen sitrat rejimi uygulandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.4: İnfertilite, etiyoloji ve tedavi rejimleri

Değişken (n=109 siklus)	n	%
Primer infertilite	91	83,5
Sekonder infertilite	18	16,5
Etiyolojiler		
Açıklanamayan İnfertilite	38	34,9
Erkek faktör	17	15,6
Ovulatuar faktör (PKOS)	66	60,6
Endometriozis	5	4,6
Tedaviler		
Klomifen sitrat-cc	56	51,4
Gonadotropin	53	48,6

Tablo 4.4'e baktığımızda primer infertilite oranı %83,5, sekonder infertilite oranı %16,5'tir. Etiyolojide ise açıklanamayan infertilite oranı %34,9, erkek faktör görülme sıklığı %15,6, PKOS görülme sıklığı %60,6, endometriozis görülme sıklığı ise %4,6'dır. Tedavi olarak 56 (%51,4) siklusta klomifen sitrat-cc, 53 (%48,6) siklusta gonadotropin verilmiştir. (Tablo 4.4).

Tablo 4.5: Tedavi dozları, aşılama günü ve endometrium kalınlığı

Değişken (n=109 siklus)	Ort±sd	Ortanca(min-maks)
Gonadotropin doz (IU) (n=53)	612,02±298,48	600(150-1650)
Klomifen sitrat-cc dozu (mg) (n=56)	336,69±251,14	250(12,5-1250)
Hcg-Ovitrelle (gün) (n=106)	11,44±4,47	10(5-24)
Endometrium kalınlığı (mm) (n=109)	9,50±2,54	9(4-16)

53 siklusta verilen gonadotropin dozu ortalaması 612,02±298,48 IU, 56 siklusta verilen klomifen sitrat-cc dozu ortalaması 336,69±251,14 mg olarak hesaplanmıştır. En erken aşılama 5. gün iken en geç aşılama ise 24. günde yapılmıştır. Aşılama günü ortalaması ise 11,44±4,47'dir. hCG yapılan günün endometrium kalınlığı 4 ile 16 mm arasında değişmekle birlikte ortalama 9,50±2,54 mm olarak ölçülmüştür (Tablo 4.5).

Tablo 4.6: Kadın hormon profili ve erkek spermiogram değerleri laboratuvar parametreleri

Değişken (n=109 siklus)	Ort±sd	Ortanca(min-maks)
Kadın Hormon Profili		
FSH (mIU/ml)	6,06±1,24	6,00(2,80-12,30)
LH (mIU/ml)	6,55±6,01	4,90(0,00-52,00)
TSH (mIU/ml)	1,95±0,84	1,80(0,40-4,69)
Prolaktin (ng/ml)	20,50±13,28	16,54(2,24-64,03)
AMH (ng/ml)	4,08±3,12	2,90(1,04-16,30)
Estradiol (pg/ml)	36,54±13,82	35,00(4,99-63,00)
Erkek Spermiogram Değerleri		
Sperm konsantrasyonu (10 milyon/ml)	77,77±75,76	49,00(8,70-590,00)
Normal morf (%) (n=74)	11,82±15,43	7,00(2,00-85,00)
Total sperm motilitesi (%)	54,06±16,44	53,00(25-94)
Progresif motilite (%)	38,72±19,37	39,00(0-77)

Tablo 4.6'da kadın hormon profili ve spermiogram laboratuvar değerleri sunulmuştur. Kadın hastalar için ortalama FSH değeri 6,06±1,24 mIU/ml, LH değeri 6,55±6,01 mIU/ml, TSH değeri 1,95±0,84 mIU/ml, prolaktin değeri 20,50±13,28 ng/ml, AMH değeri 4,08±3,12 ng/ml, estradiol değeri 36,54±13,82 pg/ml şeklinde görülmüştür. Erkek spermiogramı için ise ortalama sperm konsantrasyonu 77,77±75,76 milyon/ml, normal morfoloji oranı %11,82±15,43, total sperm motilitesi %54,06±16,44, progresif motilite oranı %38,72±19,37'dir (Tablo 4.6).

Tablo 4.7: Sonuç

Siklus sonu gebelik pozitifliği (n=109 siklus)	n	%
Negatif	92	84,4
Pozitif	17	15,6

İncelenen 109 siklus sonucunda gebelik pozitifliği görülme oranı %15,6 (n=17) olmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.8: Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre genel özellikler

Değişken (n=109)	Vajinal progesteron (n=54)		Didrogesteron (n=55)		p
	Ort±sd	Ortanca (min-maks)	Ort±sd	Ortanca (min-maks)	
Yaş (yıl)	30,94±5,20	30,5(21-43)	30,18±4,64	28(22-40)	0,254
BMI (kg/m²)	25,08±4,74	24(16,5-42)	27,12±5,15	25,90(18,30-42,00)	0,035
İnfertilite süresi (ay)	30,14±15,32	30(8-84)	29,81±18,98	24(8-87)	0,409
İndüksiyon sayısı	1,63±0,73	1(1-3)	2,16±1,16	2(1-5)	0,020

Mann Whitney U testi yapılmış, sonuçlar ort±sd ve ortanca(min-maks) değerleri ile gösterilmiştir.

54 siklusun yer aldığı vajinal progesteron grubu ve 55 siklusun yer aldığı oral didrogesteron grubunun genel özellikleri karşılaştırmalı olarak analiz edilmiş ve bulgular tablo 4.8 ile gösterilmiştir. Medyan yaş vajinal progesteron grubunda 30,5(21-43) yıl, oral didrogesteron grubunda 28(22-40) yıl olarak hesaplanmıştır. Medyan infertilite süresi vajinal progesteron grubunda 30(8-84) ay, oral didrogesteron grubunda 24(8-87) ay olarak hesaplanmıştır. Vajinal progesteron grubunun yaşları ve infertilite süreleri didrogesteron grubundakilere göre daha fazla olmakla birlikte bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,254 ve p=0,409). Medyan BMI vajinal progesteron grubunda 24(16,5-42), oral didrogesteron grubunda 25,90(18,30-42,00) kg/m² olarak hesaplanmıştır. Didrogesteron verilen olguların BMI'leri vajinal progesteron verilenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,035). Medyan indüksiyon sayısı ise vajinal progesteron grubunda 1(1-3), didrogesteron grubunda 2(1-5) olarak hesaplanmıştır. Didrogesteron grubunda yer alan hastaların indüksiyon sayıları vajinal progesteron grubundakilere göre daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,020) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9: Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımının etiyoloji ve tedavi ile ilişkisi

Değişken (n=109 siklus)	Vajinal progesteron (n=54)		Didrogesteron (n=55)		p
	n	%	n	%	
Etiyoloji					
Açıklanamayan infertilite	18	33,3	20	36,4	0,896
Erkek faktör	6	11,1	11	20,0	0,310
Ovulatuar faktör (PKOS)	34	63,0	32	58,2	0,610
Endometriozis	3	5,6	2	3,6	0,679
İnfertilite					
Primer infertilite	50	92,6	41	74,5	0,023
Sekonder infertilite	4	7,4	14	25,5	
Tedaviler					
Klomifen sitrat-cc	27	50,0	29	52,7	0,776
Gonadotropin	27	50,0	26	47,3	

Pearson Ki kare ve Fisher Exact test yapılmış, sonuçlar frekans(n) ve sütun yüzdesi (%sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

Vajinal progesteron verilen grupta 18 (%33,3), didrogesteron verilen grupta ise 20 (%36,4) siklusa açıklanamayan infertilite ($p=0,896$) izlenmiştir. Vajinal progesteron verilen grupta 6 (%11,1), didrogesteron verilen grupta ise 11 (%20,0) siklusa erkek faktör ($p=0,310$) görülürken, yine vajinal progesteron verilen grubun 34 (%63,0) siklusunda, didrogesteron verilen grubun ise 32 (%58,2) siklusunda PKOS izlenmiştir. Vajinal progesteron grubunda 3 (%5,6), didrogesteron grubunda ise 2 (%3,6) siklusa endometriozis ($p=0,679$) gözlenmiştir. Tüm bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Ancak primer ve sekonder infertilite görülme oranları gruplar arasında farklılık göstermektedir. Vajinal progesteron verilen grupta %92,6 oranında primer infertilite, %7,4 oranında ise sekonder infertilite görülürken; didrogesteron verilen grupta ise %74,5 oranında primer, %25,5 oranında ise sekonder infertilite görülmektedir. Sekonder infertilite görülme oranı didrogesteron grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,023$).

Tedaviler analiz edildiğinde ise her iki grubun benzerlik gösterdiği gözlenmiştir ($p=0,776$). Vajinal progesteron verilen gruba %50 oranında klomifen sitrat-cc, %50 oranında gonadotropin verilirken; didrogesteron verilen gruba %52,7 oranında klomifen sitrat-cc, %47,3 oranında gonadotropin verilmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Çalışma gruplarına göre laboratuvar parametreleri

Değişken	Vajinal progesteron (n=54)		Didrogesteron (n=55)		p
	Ort±sd	Ortanca (min-maks)	Ort±sd	Ortanca (min-maks)	
Kadın Hormon Profili					
FSH (mIU/ml)	6,16±1,43	6,00 (2,80-12,30)	5,96±1,02	6,00 (2,80-8,70)	0,667
LH (mIU/ml)	7,30±7,64	5,00 (1,70-52,00)	5,82±3,71	4,80 (0,00-17,00)	0,308
TSH (mIU/ml)	1,80±0,85	1,68 (0,40-4,69)	2,09±0,82	1,99 (0,73-4,14)	0,049
Prolaktin (ng/ml)	17,87±12,87	14,20 (2,24-64,03)	23,07±13,28	17,90 (4,70-64,03)	0,015
AMH (ng/ml)	4,31±3,60	3,10 (1,04-16,00)	3,86±2,59	2,86 (1,21-16,30)	0,868
Estradiol (pg/ml)	37,85±14,04	35,00 (5,00-63,00)	35,24±13,61	35,00 (4,99-58,70)	0,484
Erkek Spermiogram Değerleri					
Sperm konsantrasyonu (10 milyon/ml)	70,28±57,25	44,00 (8,70-263,00)	85,13±90,29	49,00 (11,50-590,00)	0,316
Normal morf (%) (n=39/44)	11,18±14,38	7,00 (2,00-70,00)	12,38±16,45	7,00 (4,00-85,00)	0,768
Total sperm motilitesi (%)	52,46±14,19	49,00 (34-88)	55,62±18,37	57,00 (25-94)	0,361
Progresif motilite (%)	36,81±18,33	35,00 (0-77)	40,58±20,34	44,00 (0-77)	0,243

Mann Whitney U testi yapılmış, sonuçlar ort±sd ve ortanca(min-maks) değerleri ile gösterilmiştir.

Hastaların laboratuvar parametreleri çalışma gruplarına göre analiz edilmiş ve sonuçlar tablo 14 ile gösterilmiştir. Ortanca FSH değeri vajinal progesteron grubunda 6,00(2,80-12,30) mIU/ml, didrogesteron grubunda 6,00(2,80-8,70) mIU/ml'dir (p=0,667). Ortanca LH değeri vajinal progesteron grubunda 5,00(1,70-52,00) mIU/ml, didrogesteron grubunda 4,80(0,00-17,00) mIU/ml'dir (p=0,308). Ortanca TSH değeri vajinal progesteron grubunda 1,68(0,40-4,69) mIU/ml, didrogesteron grubunda 1,99(0,73-4,14) mIU/ml'dir. TSH değerleri didrogesteron grubunda yüksek çıkmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,049). Ortanca prolaktin değeri vajinal progesteron grubunda 14,20(2,24-64,03) ng/ml, didrogesteron grubunda 17,90(4,70-64,03) ng/ml'dir. Prolaktin değerleri didrogesteron grubunda yüksek çıkmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur(p=0,015). Ortanca AMH değeri vajinal progesteron grubunda 3,10(1,04-16,00) ng/ml, didrogesteron grubunda 2,86(1,21-16,30) ng/ml'dir (p=0,868). Ortanca estradiol değeri vajinal progesteron grubunda 35,00(5,00-63,00) pg/ml, didrogesteron grubunda 35,00(4,99-58,70) pg/ml'dir (p=0,484). Ortanca sperm konsantrasyonu vajinal progesteron grubunda 44,00(8,70-263,00) 10 milyon/ml, didrogesteron grubunda 49,00(11,50-590,00) 10 milyon/ml'dir (p=0,316). Ortanca normal morfoloji oranı vajinal progesteron grubunda %7,00(2,00-70,00), didrogesteron grubunda %7,00(4,00-85,00)'dir (p=0,768). Ortanca progresif motilite oranı vajinal progesteron grubunda %35,00(0-77), didrogesteron grubunda %44,00(0-77)'dir (p=0,243). TSH ve prolaktin dışındaki tüm parametreler her iki grupta benzer bulunur iken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.11: Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre tedavi dozları, aşılama günü ve endometrium kalınlığı

Değişken (n=109)	Vajinal progesteron (n=54)		Didrogesteron (n=55)		p
	Ort±sd	Ortanca (min-maks)	Ort±sd	Ortanca (min-maks)	
Gonadotropin doz (IU) (n=27/26)	636,57±343,60	600 (150-1650)	586,53±247,38	562,5 (225-1350)	0,695
Klomifen sitrat-cc dozu (mg) (n=27/29)	363,88±309,55	250 (12,5-1250)	311,37±183,14	250 (30-750)	0,846
Hcg-Ovitrelle (gün) (n=52/54)	11,73±4,87	10 (6-23)	11,17±4,07	10 (5-24)	0,999
Endometrium kalınlığı (mm) (n=54/55)	9,69±2,56	9 (5,10-16,00)	9,32±2,53	9,20 (4,00-14,70)	0,587

Mann Whitney U testi yapılmış, sonuçlar ort±sd ve ortanca (min-maks) değerleri ile gösterilmiştir.

Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre tedavi dozları, aşılama günü ve endometrium kalınlığı tablo 4.11 ile gösterilmiştir. Medyan gonadotropin dozu vajinal progesteron grubunda 600(150-1650) IU, didrogesteron grubunda 562,5(225-1350) IU (p=0,695) IU olarak izlenmiştir. Medyan klomifen sitrat-cc dozu vajinal progesteron grubunda 250(12,5-1250) mg, didrogesteron grubunda 250(30-750) mg (p=0,846) olarak görülmüştür. Medyan hCG yapılma günü, vajinal progesteron grubunda 10.(6-23.) gün iken didrogesteron grubunda 10.(5-24.) gün (p=0,999) olarak görülmüştür. hCG

yapılma günü ölçülen medyan endometrium kalınlığı ise vajinal progesteron grubunda 9(5,10-16,00) mm, didrogesteron grubunda 9,20(4,00-14,70) mm ($p=0,587$) olarak hesaplanmıştır. Tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12: Klomifen sitrat-cc ve gonadotropin verilen siklularda endometrium kalınlığı

Değişken (n=109 siklus)	Klomifen sitrat-cc (n=56)		Gonadotropin (n=53)		p
	Ort±sd	Ortanca (min-maks)	Ort±sd	Ortanca (min-maks)	
Endometrium kalınlığı (mm)	9,26±2,85	8,9(4-15)	9,76±2,16	9,5(5,8-16)	0,251

Mann Whitney U testi yapılmış, sonuçlar ort±sd ve ortanca(min-maks) değerleri ile gösterilmiştir.

hCG günü bakılan endometrium kalınlığı medyan değeri klomifen sitrat-cc alan hastalarda 8,9(4-15) mm, gonadotropin alan hastalarda 9,5(5,8-16) mm'dir. Gonadotropin alan hastaların endometrium kalınlığı daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,251$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.13: Klomifen sitrat-cc ve gonadotropin alan hastalarda çalışma gruplarına göre gebelik durumu

Değişken (n=109)	Klomifen sitrat-cc		Gonadotropin		p
	n=56	%	n=53	%	
Vajinal progesteron kullananlarda siklus sonu gebelik pozitifliği (n=27/27)					
Negatif	21	77,8	22	81,5	0,999
Pozitif	6	22,2	5	18,5	
Didrogesteron kullananlarda siklus sonu gebelik pozitifliği (n=29/26)					
Negatif	26	89,7	23	88,5	0,999
Pozitif	3	10,3	3	11,5	

Pearson Ki kare ve Fisher Exact test yapılmış, sonuçlar frekans(n) ve sütun yüzdesi (%sütun) değerleri ile gösterilmiştir

Klomifen sitrat-cc ve gonadotropin alan hastalardaki siklus sonu gebelik pozitifliği çalışma gruplarına göre ayrı ayrı analiz edilmiş ve sonuçlar tablo 4.13 ile gösterilmiştir. Sadece vajinal progesteron kullanılan olgular ele alındığında klomifen sitrat-cc verilen 27 siklusun %22,2'sinde (n=6), gonadotropin verilen 27 siklusun %18,5'inde (n=5) siklus sonu gebelik pozitifliği gözlenmiştir, bu oranlar istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0,999$). Sadece

didrogesteron kullanan olgular ele alındığında ise klomifen sitrat-cc verilen 29 siklusun %10,3'ünde (n=3), gonodotropin verilen 26 siklusun %11,5'inde (n=3) siklus sonu gebelik pozitifliği gözlenmiştir, bu oranlar da istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0,999) (Tablo 4.13).

Tablo 4.14: Çalışma grupları ve infertil faktörlere göre tedavi dozları ve endometrium kalınlığı

Değişken (n=109)	Vajinal progesteron		Didrogesteron		p
	Ort±sd	Ortanca (min-maks)	Ort±sd	Ortanca (min-maks)	
Açıklanamayan infertilite olan sikluslar (n= 38 siklus)					
Gonadotropin doz (IU) (n=16/17)	607,81±333,13	562,5 (300-1650)	626,47±266,26	575 (300-1350)	0,625
Endometrium kalınlığı (mm) (n=18/20)	9,73±2,66	9 (5,8-16,0)	8,58±2,08	8,5 (6,0-12,0)	0,235
Ovulatuvar faktör (PKOS) olan sikluslar (n=66 siklus)					
Gonadotropin doz (IU) (n=9/6)	723,61±374,18	700 (150-1325)	597,91±176,85	637,5 (300-787,5)	0,460*
Klomifen sitrat-cc dozu (mg) (n=25/26)	373±320,37	250 (12,5-1250)	318,46±192,51	250 (30-750)	0,859
Endometrium kalınlığı (mm) (n=34/32)	9,54±2,59	9 (5,1-15)	9,61±2,76	9,25 (4-14,7)	0,807

*Student t testi, diğerleri için Mann Whitney U testi yapılmış, sonuçlar ort±sd ve ortanca(min-maks) değerleri ile gösterilmiştir.

Vajinal progesteron verilip açıklanamayan infertilitesi olan olguların medyan gonadotropin dozu 562,5(300-1650) IU, didrogesteron verilip açıklanamayan infertilitesi olan olguların medyan gonadotropin dozu 575(300-1350) IU'dir (p=0,625). Vajinal progesteron verilip açıklanamayan infertilitesi olan olguların medyan endometrium kalınlığı 9(5,8-16,0) mm, didrogesteron verilip açıklanamayan infertilitesi olan olguların ise medyan endometrium kalınlığı 8,5(6,0-12,0) mm'dir (p=0,235).

Vajinal progesteron verilip ovulatuvar faktörü olan olguların ortalama gonadotropin dozu 723,61±374,18 IU, didrogesteron verilip ovulatuvar faktörü olan olguların ise ortalama gonadotropin dozu 597,91±176,85 IU'dir (p=0,460).

Vajinal progesteron verilip ovulatuar faktörü olan olguların medyan klomifen sitrat-cc dozu 250(12,5-1250) mg, didrogesteron verilip ovulatuar faktörü olan olguların ise medyan gonadotropin dozu 250(30-750) mg'dır ($p=0,859$). Vajinal progesteron verilip ovulatuar faktörü olan olguların medyan endometrium kalınlığı 9(5,1-15) mm, didrogesteron verilip ovulatuar faktörü olan olguların ise medyan endometrium kalınlığı 9,25(4-14,7) mm'dir ($p=0,807$). Tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Açıklanamayan infertilitesi olup klomifen sitrat tedavisi başladığımız sadece 5 siklus olduğu için bu tablonun istatistiği yapılamamıştır. (Tablo 4.14).

Tablo 4.15: Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımının hasta memnuniyeti ile ilişkisi

Hasta memnuniyeti	Vajinal progesteron (n=54)		Didrogesteron (n=55)		p
	n	%	n	%	
Kolay kullanım	14	25,9	55	100,0	<0,001
Zor kullanım	40	74,1	0	0,0	

Pearson Ki kare ve Fisher Exact test yapılmış, sonuçlar frekans(n) ve sütun yüzdesi(%sütun) değerleri ile gösterilmiştir

Çalışma gruplarına göre hasta memnuniyeti değerlendirildiğinde didrogesteron grubundaki hastaların tamamının kolay kullanımı, vajinal progesteron grubundaki hastaların ise çoğunluğunun (%74,1) zor kullanımı seçtikleri gözlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16: Vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre siklus sonu gebelik pozitifliği

Siklus sonu gebelik pozitifliği	Vajinal progesteron (n=54)		Didrogesteron (n=55)		p
	n	%	n	%	
Negatif	43	79,6	49	89,1	0,273
Pozitif	11	20,4	6	10,9	

Pearson Ki kare ve Fisher Exact test yapılmış, sonuçlar frekans(n) ve sütun yüzdesi(%sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

Siklus sonu gebelik pozitifliği açısından incelendiğinde vajinal progesteron grubundaki 11 (%20,4) sonucun, didrogesteron grubundaki 6 (%10,9) sonucun pozitif olduğu tespit edilmiştir. Vajinal progesteron grubunda pozitif gebelik

sonucu didrogesteron grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,273$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.17: Gonadotropin kullananlarda vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre siklus sonu gebelik pozitifliği

Gonadotropin kullananlarda siklus sonu gebelik pozitifliği	Vajinal progesteron (n=27)		Didrogesteron (n=26)		p
	n	%	n	%	
Negatif	22	81,5	23	88,5	0,704
Pozitif	5	18,5	3	11,5	

Pearson Ki kare ve Fisher Exact test yapılmış, sonuçlar frekans(n) ve sütun yüzdesi (%sütun) değerleri ile gösterilmiştir

Gonadotropin kullanan olguların siklus sonu gebelik pozitiflikleri incelendiğinde vajinal progesteron verilen grupta 5 (%18,5) sonucun, didrogesteron verilen grupta ise 3 (%11,5) sonucun pozitif olduğu tespit edilmiştir. Gonadotropin tedavi rejimi uygulanan vajinal progesteron grubunda pozitif gebelik sonucu didrogesteron grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,704$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.18: Klomifen sitrat kullananlarda vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre siklus sonu gebelik pozitifliği

Klomifen sitrat kullananlarda siklus sonu gebelik pozitifliği	Vajinal progesteron (n=27)		Didrogesteron (n=29)		p
	n	%	n	%	
Negatif	21	77,8	26	89,7	0,288
Pozitif	6	22,2	3	10,3	

Pearson Ki kare ve Fisher Exact test yapılmış, sonuçlar frekans(n) ve sütun yüzdesi (%sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

Klomifen sitrat kullanan olguların siklus sonu gebelik pozitiflikleri incelendiğinde vajinal progesteron verilen grupta 6 (%22,2) sonucun, didrogesteron verilen grupta ise 3 (%10,3) sonucun pozitif olduğu tespit edilmiştir. Klomifen sitrat tedavi rejimi uygulanan vajinal progesteron grubunda pozitif gebelik sonucu didrogesteron grubunun 2 katı kadar çıkmıştır ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,288$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.19: PCOS tanısı alan olgularda vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre siklus sonu gebelik pozitifliği

PCOS olan olgularda siklus sonu gebelik pozitifliği	Vajinal progesteron (n=34)		Didrogesteron (n=32)		p
	n	%	n	%	
Negatif	26	76,5	29	90,6	0,226
Pozitif	8	23,5	3	9,4	

Pearson Ki kare ve Fisher Exact test yapılmış, sonuçlar frekans(n) ve sütun yüzdesi (%sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

PKOS tanılı olguların siklus sonu gebelik pozitifliklerine baktığımızda vajinal progesteron grubundaki 8 (%23,5) sonucun, didrogesteron grubundaki 3 (%9,4) sonucun pozitif olduğu tespit edilmiştir. PKOS tanılı olgularda vajinal progesteron verdiğimiz grubun pozitif gebelik sonucunun didrogesteron grubuna göre çok daha yüksek oranda olduğu izlenmekle beraber bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,226$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.20: Açıklanamayan infertilitesi olan grupta vajinal progesteron ve didrogesteron kullanımına göre siklus sonu gebelik pozitifliği

Açıklanamayan infertilite olan hastalarda siklus sonu gebelik pozitifliği	Vajinal progesteron (n=18)		Didrogesteron (n=20)		p
	n	%	n	%	
Negatif	15	83,3	17	85,0	0,999
Pozitif	3	16,7	3	15,0	

Pearson Ki kare ve Fisher Exact test yapılmış, sonuçlar frekans(n) ve sütun yüzdesi (%sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

Açıklanamayan infertilitesi olan grup siklus sonu gebelik pozitifliği açısından incelendiğinde vajinal progesteron verilenlerde 3 (%16,7) sonucun, didrogesteron verilenlerde ise 3 (%15,0) sonucun pozitif olduğu tespit edilmiştir. Açıklanamayan infertilite tanısı alan olgularda vajinal progesteron verdiğimiz grubun pozitif gebelik sonucunun didrogesteron başladığımız grupla aynı sayıda olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,999$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.21: Siklus sonu gebelik pozitifliğini etkileyen faktörler- Tek ve çok değişkenli Lojistik regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Yaş (yıl)	1,019(0,918-1,131)	0,727		
BMI (kg/m ²)	1,100(0,998-1,211)	0,054	1,115(0,994-1,251)	0,064
İnfertilite süresi (ay)	0,996(0,965-1,027)	0,785		
İndüksiyon sayısı	0,585(0,304-1,123)	0,107	0,764(0,369-1,582)	0,468
Açıklanamayan infertilite	1,023(0,346-3,022)	0,968		
Sekonder infertilite	1,100(0,281-4,304)	0,891		
Ovulatuar faktör (PKOS)	1,233(0,419-3,626)	0,703		
Gonadotropin doz(IU)	1,002(0,999-1,004)	0,160		
Klomifen sitrat-cc dozu (mg)	1,001(0,999-1,004)	0,410		
Hcg-Ovitrelle (gün)	1,100(0,987-1,225)	0,085	1,058(0,930-1,203)	0,393
Endometrium kalınlığı (mm)	0,881(0,712-1,090)	0,244		
FSH (mIU/ml)	0,547(0,328-0,913)	0,021	0,565(0,315-1,012)	0,055
LH (mIU/ml)	1,044(0,974-1,120)	0,223		
TSH (mIU/ml)	0,848(0,450-1,598)	0,610		
Prolaktin (ng/ml)	0,986(0,945-1,030)	0,525		
AMH (ng/ml)	1,058(0,910-1,229)	0,464		
Estradiol (pg/ml)	0,979(0,942-1,018)	0,285		
Sperm konsantrasyonu (10 milyon/ml)	1,003(0,997-1,008)	0,400		
Normal morf (%)	1,017(0,986-1,048)	0,285		
Total sperm motilitesi (%)	1,012(0,981-1,044)	0,449		
Progresif motilite (%)	1,022(0,994-1,051)	0,121	1,029(0,995-1,064)	0,097
Zor kullanım	2,214(0,778-6,300)	0,136	1,725(0,226-13,149)	0,599
Vajinal Progesteron	2,089(0,712-6,126)	0,179	1,668(0,221-12,596)	0,620

Tek değişkenli analizde $p < 0,02$ çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir (Nagelkerke R Square:0,234).

Tablo 4.21’de siklus sonu gebelik pozitifliğini etkileyen faktörlerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları sunulmuştur. Yapılan tek

değişkenli analizler sonucunda FSH'nin siklus sonu gebelik pozitifliği ile ters yönde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (OR:0,547; %95CI: 0,328-0,913; p=0,021). FSH değerindeki bir birimlik artış gebelik pozitifliğini %54 azaltmaktadır. Çoklu analiz sonucuna göre ise FSH değerindeki bir birimlik artış gebelik pozitifliğini %56 azaltmaktadır ancak istatistiksel anlamlılık kaybolmuştur (OR:0,565; %95CI: 0,315-1,012; p=0,055).

Diğer bağımsız değişkenler ile gebelik pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemekle birlikte bazı analiz sonuçları şu şekildedir; BMI değerindeki bir birimlik artış gebelik pozitifliğini 1,10 kat arttırmaktadır (OR:1,100; %95CI: 0,998-1,211; p=0,054). İnfertilite süresindeki bir birimlik artış gebelik pozitifliğini 0,99 kat arttırmaktadır (OR:0,996; %95CI: 0,965-1,027; p=0,785). Sekonder infertilitesi olan hastalarda primer infertilitesi olan hastalara göre gebelik pozitifliğini oranı 1,10 kat daha fazladır (OR:1,100; %95CI: 0,281-4,304; p=0,891). PKOS'u olan hastalarda olmayan hastalara göre gebelik pozitifliğini oranı 1,23 kat daha fazladır (OR:1,233; %95CI: 0,419-3,626; p=0,703). Normal morfoloji yüzdesindeki bir birimlik artış gebelik pozitifliğini 1,01 kat arttırmaktadır (OR:1,017; %95CI: 0,986-1,048; p=0,285). Total sperm motilite yüzdesindeki bir birimlik artış gebelik pozitifliğini 1,01 kat arttırmaktadır (OR:1,012; %95CI: 0,981-1,044; p=0,449). Progresif motilite yüzdesindeki bir birimlik artış gebelik pozitifliğini 1,02 kat arttırmaktadır (OR:1,022; %95CI: 0,994-1,051; p=0,121). Vajinal progesteron grubundaki hastalarda didrogesteron grubundaki hastalara göre gebelik pozitifliğini oranı 2,08 kat daha fazladır (OR:2,089; %95CI: 0,712-6,126; p=0,179) (Tablo 4.21).

Bulgularımızı kısaca özetleyecek olursak;

Çalışmamızda hastalarımızın yaşları, infertil kalma süreleri, siklusun 3. günü değerlendirdiğimiz bazal hormon değerleri, indüksiyon zamanları, sperm motiliteleri, morfolojileri her iki grup arasında benzerdir. Prolaktin (p=0,015) ve TSH (p=0,049) değerleri didrogesteron başladığımız grupta, vajinal progesteron verdiğimiz gruba göre anlamlı yüksek çıkmasına rağmen, değer aralıklarının normal sınırlarda olması ve hastaların kliniklerine yansıyan endokrin bir sorun olmaması nedeniyle bu sonucun bizim için pek anlamı yoktur. Aynı şekilde BMI (p=0,035) değerleri ve indüksiyon sayısı (p=0,02) didrogesteron başladığımız grupta vajinal progesteron verdiğimiz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı

yüksek çıkmıştır, fakat yine her iki grup arasında bu değerlerde ciddi bir rakamsal farklılık yoktur.

Etyolojilerin çoğunluğunu oluşturan açıklanamayan infertil ve PKOS hastalarının çalışma ve kontrol gruplarına eşit dağılım göstermiş olması çalışmamızı homojenleştiren faktörlerdendir. Aynı şekilde gonadotropin ve klomifen sitrat rejimleri de kontrol ve çalışma gruplarında nerdeyse eşit sayıda çalışılmıştır. Her ne kadar klomifen sitratın endometrium üzerine anti-östrojenik etkisi olsa da klomifen sitrat ve gonadotropin rejimi uygulanan iki grupta da hCG günü endometrium kalınlıklarına bakıldığında gonadotropin verilen grupta endometrium kalınlığı bir miktar daha fazla olmakla beraber, istatistiksel olarak bir fark çıkmamıştır ($p=0,251$).

Gonadotropin rejimi uygulanan ($n=53$) IUI sikluslarında vajinal progesteron desteği alan hasta grubunun ($n=27$), didrogesteron kullanan gruba ($n=26$) göre gebelik oranları daha yüksek çıkmıştır. Progesteron verilen grupta 5 hastada gebelik görülürken, didrogesteron verilen grupta 3 hastada gebelik görülmüştür. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Klomifen sitrat rejimi uygulanan ($n=56$) IUI sikluslarında vajinal progesteron desteği alan hasta gruplarında ($n=27$), didrogesteron kullanan gruba ($n=29$) göre gebelik oranları 2 kat daha yüksek çıkmıştır. Progesteron verilen grupta 6 hastada gebelik izlenirken, didrogesteron verilen grupta 3 gebelik izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

PKOS olan grupta ($n=66$), IUI sonrası vajinal progesteron desteği alan hastaların ($n=34$) gebelik sayısı 8 iken, didrogesteron ($n= 32$) desteği alanların gebelik sayısı 3 çıkmıştır. Rakamsal olarak ciddi bir fark olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Açıklanamayan infertilite ($n=38$) hastalarında vajinal progesteron ($n=18$) desteği alanların ve didrogesteron desteği alanların ($n=20$) gebelik rakamları eşit çıkmıştır. Her iki grupta da 3 gebelik görülmüştür.

Siklus sonu gebelik pozitifliğini etkileyen faktörleri incelediğimiz regresyon analizinde FSH'nin siklus sonu gebelik pozitifliği ile ters yönde ilişkili olduğu, FSH değerindeki bir birimlik artışın gebelik pozitifliğini %54 azalttığı görülmüştür.

Yine regresyon analizinde vajinal progesteron verdiğimiz gruptaki hastalarda didrogesteron verdiğimiz hastalara göre gebelik pozitifliği oranı 2,08 kat daha fazla görülmüştür. Bu iki sonuç da istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla beraber, değerli sonuçlardır.



TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

İntrauterin inseminasyon yapılan sikluslarda luteal faz desteğinin yeri pek çok çalışmada tartışılmakla beraber IVF sikluslarında luteal faz boyunca progesteron ve farklı formlarının uygulanması yaygın görülen bir yaklaşımdır.

Van der Linden ve arkadaşlarının 2015 yılında güncellenen IVF siklusları ile ilgili 94 randomize kontrollü çalışmayı içeren Cochrane metaanalizinde luteal faz desteğinde uygulanan rejimler ve bu rejimlerin uygulanım yolları ayrı ayrı analiz edilmiştir. Progesteron verilen ve herhangi bir tedavi uygulanmayan 5 randomize kontrollü çalışmaya bakıldığında, progesteronların devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarında plaseboya göre daha fazla başarı sağladığı görülmüştür (144).

Intrauterin inseminasyon yapılan sikluslarda ise luteal faz desteğinin yeri hala tartışılmakla beraber genel kanı IUI sikluslarında da luteal faz desteği uygulamaktan yanadır.

Green ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayınlanan 2842 hastayı, 4065 siklusu kapsayan 11 randomize kontrollü çalışmanın ele alındığı bir metaanalizde ovulasyon indüksiyonu yapılan IUI sikluslarında progesteron ile yapılan luteal faz desteğinin; gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılan grupta klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırdığı, klomifen sitrat ve/veya klomifen sitrata ek gonadotropin verilen ve IUI yapılan grupta ise klinik gebelik üzerine ek katkısının gözlemlenmediği görülmüştür (145).

Biz bu çalışmamızda infertilite kliniğimizde yapılan intrauterin inseminasyon sonrası luteal faz desteği amacıyla başladığımız vajinal progesteron ve oral didrogesteron tedavileri sonucu oluşan klinik gebelik oranlarını ve gebeliği öngörmek açısından hangi faktörlerin etkili olduğunu değerlendirmeyi amaçladık.

Bu amaçla kontrol grubumuza vajinal mikronize doğal progesteronu 1×200 mg/gün, çalışma grubumuza ise oral didrogesteronu 2×10 mg/gün şeklinde luteal faz desteği amaçlı hCG enjeksiyonu yaptığımız günden itibaren 15 gün devam edilmek üzere başladık.

Klinikte progesteronun luteal faz desteği için pek çok farklı formu kullanılmaktadır. Oral yolla mikronize kapsül, vajinal yolla uygulanan mikronize kapsül, vajinal krem, IM enjeksiyonlar, vajinal jel, tablet, peser, oral sentetik progesteron olan didrogesteron gibi uygulamaları vardır. Vajinal yolla progesteron kullanımı en sık mikronize progesteron kapsül veya progesteronun vajinal jel formuyla olmaktadır.

2009 yılında Zarutskie ve Phillips'in yaptıkları IVF sikluslarında 9 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde 50 mg/gün intramuskuler progesteron, 600 mg/gün vajinal mikronize progesteron, 90 mg/gün vajinal jelin luteal faz desteği için karşılaştırması yapılmış ve aralarında gebelik oranları açısından bir fark görülmemiştir (146).

Polyzos ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları 7 kontrollü randomize çalışmayı içeren 2447 hastanın bakıldığı bir metaanalizde vajinal progesteron jel ve diğer vajinal progesteron formları luteal faz desteği için karşılaştırılmış, klinik gebelik oranları arasında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (147).

Pouly ve arkadaşlarının 1996 yılında IVF sikluslarında luteal faz desteği için 283 hastayı içeren vajinal jel ve oral mikronize progesteronu karşılaştırdıkları randomize kontrollü bir çalışmada gebelik, doğum ve düşük oranları benzer çıkmış olsa da, Friedler ve arkadaşlarının ve Licciardi ve arkadaşlarının yine IVF siklusları için yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarda, oral progesteron ile vajinal ve intramuskuler progesteron karşılaştırmasında oral progesteron verilen gruplarda implantasyon başarısının diğer gruplara göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Yine Levine

ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada vajinal form kullanımının oral forma göre gebelik başarı şansını artırdığını söylemektedirler. Bu nedenlerle oral mikronize progesteron IVF sikluslarında luteal faz desteği için en az tercih edilen yöntemlerden biridir (148-151).

Intramuskuler formun ağırlı enjeksiyonlar, inflamatuvar reaksiyon veya steril abse gibi yan etkilerinin olması nedeni ile daha zor tolere edilebilmesi, vajinal jel formunun mikronize kapsüle göre maliyetinin çok daha yüksek olması, oral progesteron formunun ise biyoyararlanımının çok düşük olması nedeniyle biz çalışmamızda vajinal mikronize progesteronu tercih ettik.

Oral mikronize progesteronun tersine, oral didrogesteronu vajinal progesteronla karşılaştırdığımız IVF sikluslarında; oral didrogesteronun, vajinal progesterona benzer veya daha iyi klinik sonuçları olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur.

Chakravarty ve arkadaşlarının 2005 yılında IVF sikluslarında yaptığı prospektif ve randomize bir çalışmada vajinal mikronize progesteron (3×200 mg/gün) ve oral didrogesteron (2×10 mg/gün) 430 hasta için karşılaştırılmış ve benzer klinik gebelik sonuçları elde edilmiştir (152).

Patki ve arkadaşlarının 2007 yılında IVF sikluslarında yaptığı 2 fazlı randomize kontrollü çalışmanın faz 2'sinde uzun (long) protokol uygulanan ve OHSS riski olmayan 450 hasta üzerinde vajinal mikronize progesteron (3 × 200 mg/gün) ve oral didrogesteron (3 ×10 mg/gün) luteal faz desteği için karşılaştırılmış ve oral didrogesteron kullanılan grupta klinik gebelik oranları anlamlı daha yüksek bulunmuştur (153).

Ganesh ve arkadaşlarının 2011 yılında IVF sikluslarında 1363 kadın üzerinde yaptıkları kontrollü, prospektif randomize bir çalışmada 600 mg/gün mikronize vajinal progesteron, 90 mg/gün vajinal jel progesteron ve 20 mg/gün oral didrogesteron luteal faz desteği için karşılaştırılmış olup üç grup arasında klinik gebelik sonuçları ve düşük oranları benzer bulunmuştur (154).

Barbosa ve arkadaşlarının 2018 yılında 3386 kadının dahil edildiği 8 randomize kontrollü çalışmayı birleştiren oral didrogesteron ve vajinal progesteronun luteal faz desteğini yine IVF sikluslarında araştıran bir metaanalizde, oral didrogesteronun da en az vajinal progesteron kadar etkili

olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları her iki tedavi rejiminde benzer çıkmıştır (141).

2017 yılında yayınlanan faz 3, çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü Lotus 1 çalışmasında 1031 hasta üzerinde IVF sikluslarında 30 mg didrogesteron ve 600 mg vajinal mikronize progesteron luteal faz desteği amaçlı karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda gebelik ve canlı doğum oranlarının benzer olduğu, oral didrogesteronun vajinal progesteron kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastaların didrogesteronu daha iyi tolere ettiği ve iki ilacın yan etki profillerinin benzer olduğu açıklanmıştır (155).

2018 yılında tamamlanan faz 3, randomize kontrollü, çok merkezli Lotus 2 çalışmasında ise 1034 hasta üzerinde IVF sikluslarında 90 mg vajinal progesteron jel ve 30 mg oral didrogesteron luteal faz desteği amaçlı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda da klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından oral didrogesteronun vajinal progesteron jel ile benzer etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Her iki tedavi grubunda güvenlik ve tolere edilebilirlik profilleri arasında klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (156).

Bu nedenlerle ART sikluslarında luteal faz desteği için artık oral progesterondan daha çok vajinal mikronize progesteron ve oral didrogesteron kullanılmaktadır.

Literature baktığımızda IUI sikluslarında mikronize vajinal progesteron verilmesini destekleyen pek çok çalışma olmasına rağmen, oral didrogesteronun IUI sikluslarındaki yerini tartışan hala çok az çalışma mevcuttur. Yine literature baktığımızda oral didrogesteronun IVF sikluslarında luteal faz desteği olarak en az vajinal mikronize progesteron kadar etkili olduğunu tartışan yukarıda örneklerini verdiğimiz pek çok çalışma var olmasına rağmen, IUI sikluslarında bu karşılaştırmayı yapan çok az yayın vardır.

Jang ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan retrospektif, tek merkezli çalışmasında, 300 mg/gün oral mikronize progesteron (n=136 siklus) ve 20 mg/gün oral didrogesteron (n=47 siklus), 134 hasta (183 IUI siklusu) üzerinde IUI siklusları sonrası luteal faz desteği için karşılaştırılmıştır. Ovulasyon indüksiyonları üriner hMG, rekombinant FSH ve klomifen sitrat

ile yapılmış, dominant folikül 19 mm iken rekombinant hCG uygulanmış ve 36-40 saat sonra inseminasyonları yapılmıştır. Klinik gebelik ultrasonografide gestasyonel kesenin görülmesi ile onaylanmış ve gebe kalan kadınların tedavilerine 8 hafta kadar daha devam edilmiştir. Çalışma sonucunda total gonadotropin dozunun didrogesteron verilen grupta daha yüksek olduğu izlenmiş ve bu sonuç, didrogesteron grubunda daha çok gonadotropin protokolü uygulanmasına bağlanmıştır. hCG yapılan günde bakılan endometriyum kalınlıkları her iki grupta da benzer görülmüştür. Klinik gebelik oranlarının her iki grupta benzer olduğu (OP:21.3% vs. OD: 19.1%, $p=0.92$) fakat, düşük oranının mikronize progesteron verilen grupta 3 kat daha fazla görüldüğü gözlemlenmiştir. Düşük oranları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (34.5% vs. 11.1%, $p=0.36$). Toplam 5 çoğul gebelik olduğu bunlardan dördünün ikiz, birinin üçüz olduğu üçüzün ve iki tane ektopik gebeliğin mikronize progesteron verilen grupta görüldüğü bildirilmiştir (157).

Progesteron sikluslarının didrogesteron sikluslarına göre 3 kat kadar fazla sayıda olması ve çalışmanın retrospektif olarak yapıp iki ilacın yan etki ve kullanım kolaylığı profillerinin karşılaştırılamaması bizce bu çalışmanın zayıf yönlerindendir. Aynı zamanda her iki grup arasındaki ovaryen indüksiyon rejimlerinin homojen dağılmamış olması çalışmanın eksik yönlerindendir. Bizim çalışmamıza göre bu çalışmanın bir avantajı örneklem büyüklüğünün fazla olmasıdır. Diğer avantajı ise canlı doğum, küretaj, ektopik gebelik, abortus sayıları görülmüş ve istatistiksel olarak hesap yapılabilmektedir. Bizim çalışmamız 6 aylık bir süreci (Haziran 2021- Aralık 2021) değerlendirdiği için bu sonuçlarımız hala takip edilmektedir.

Biz çalışmamızı prospektif olarak yaptık ve mikronize vajinal progesteron ile oral didrogesteronu karşılaştırdık. Kontrol ve çalışma gruplarımızın sikluslarını eşit tuttuk. Ayrıca hem çalışma hem kontrol grubumuzda klomifen sitrat ve gonadotropin indüksiyonu yaptığımız sikluslar neredeyse yarı-yarıya eşit şekilde dağılım gösterdi. Bu yönlerden çalışmamızın daha avantajlı olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi hCG yapılan günde bakılan endometriyum kalınlıkları her iki grupta benzer olarak görüldü (MVP: 9,69 mm, OD: 9,32 mm, $p= 0,587$). Bizim çalışmamızda her iki grup arasında total gonadotropin dozları

karşılaştırıldığında, her iki grubumuza da neredeyse eşit sayıda siklusta gonadotropin ile indüksiyon yapılmış olup, progesteron verilen grupta gonadotropin dozunun bir miktar daha yüksek çıktığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (MVP:636,57, OD: 586,53 $p=0,695$). Prospektif çalışmanın avantajı olarak; iki ilacı hastalara sorarak kullanım kolaylıkları yönünden karşılaştırdığımızda didrogesteronun vajinal progesterona göre kullanımının daha kolay olduğu sonucu çıktı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Didrogesteron kullanan tüm hastalar kullanım kolaylığı tarif ederken, vajinal progesteron kullanan hastaların yalnızca %25'i kullanımının kolay olduğunu belirttiler ($p=0,001$). Yine çalışmamızda iki grubun klinik gebelik oranlarını karşılaştırdığımızda vajinal mikronize progesteron ile luteal faz desteği sağladığımız hastalarda gebelik oranı %20,4 olarak görülürken, oral didrogesteron ile luteal faz desteği sağladığımız hastalarda bu oran %10,9 olarak görüldü. Vajinal progesteron ve didrogesteron sikluslarımızı eşit sayıda tutarak planladığımız çalışmamızda vajinal progesteron desteği sağladığımız grubun gebelik oranları, didrogesteron desteği sağladığımız gruba göre yaklaşık 2 kat yüksek oranda görüldü fakat istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,273$).

Khosravi ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada vajinal progesteron ve oral didrogesteron IUI siklusları sonrası luteal faz desteği için karşılaştırılmıştır. 180 kişi çalışmaya dahil edilmiş olup, gruplar finalde 90 kişi vajinal progesteron, 90 kişi didrogesteron kullanacak şekilde ikiye bölünmüştür. Tüm hastalar açıklanamayan infertilitesi olan hastalardır. Her iki gruba da siklusun 3. gününde 100 mg/gün doz klomifen sitrat ile tedavi başlanıp, 5 gün devam edilip kesilmiştir. Ardından 8. gün itibari ile rekombinant FSH 150 IU/ gün dozdan başlanıp en az 2 veya 3 dominant folikül oluşuncaya ve folikül büyüklüğü 18-20 mm'ye ulaşuncaya kadar gonadotropin tedavisi devam etmiştir. 18-20 mm dominant folikül görüldüğünde ovulasyonu tetiklemek amacıyla 10000 IU hCG intramuskuler olarak yapılmıştır. hCG enjeksiyonundan 36-38 sonra inseminasyon işlemi uygulanmıştır. Her iki gruptan 8'er ve 7'ser hasta OHSS nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. IUI'dan 7 gün sonra hastaların mid-luteal progesteron oranları da ölçülmüştür.

IUI'dan 48 saat sonra bir gruba 400 mg/gün dozda tek seferde akşamları olmak üzere vajinal progesteron ve diğer gruba 2×10 mg/gün dozda sabah-akşam kullanılacak şekilde oral didrogesteron başlanması uygun görülmüştür. 2 hafta progesteron ve didrogesteron desteği alan hastalara, 2 haftanın sonunda kanda beta- hCG bakılarak klinik gebelik oranları belirlenmiş ve gebe kalan hastalar 10 haftaya kadar luteal faz desteğine devam etmişlerdir. Çalışmaya uyumsuzluk gösteren hastalar da çıkarıldığı zaman her iki grupta kalan 75 kişi ile istatistiksel analizler yapılmıştır. Çalışma sonucunda her iki grubun da klinik gebelik oranları birbirine benzer çıkmış, aralarında anlamlı bir istatistiksel fark görülmemiştir (MVP:25,7% vs. OD: 29,7%, p=0,582). Yine her iki grubun da düşük oranları benzer sonuçlanmıştır (p=0,056). Didrogesteron başlanan grupta mid-luteal serum progesteron oranı vajinal progesteron kullanılan gruba göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (p=0,001). Hasta memnuniyeti değerlendirildiğinde ise didrogesteron kullanan grubun memnuniyeti anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p=0,001) (158).

Bu çalışmanın prospektif olması, çalışma gruplarının dağılımlarının eşit olması, hasta memnuniyetlerinin ölçülmüş olması Jang ve arkadaşlarının çalışmasına göre bu çalışmayı daha üstün kılan faktörlerdendir. Fakat bu çalışmanın kısıtlaması da canlı doğum oranlarının ve çoğul gebelik oranlarının hesaplanmamış olmasıdır. Jang ve arkadaşlarının çalışmasında oral didrogesteron ve oral progesteron karşılaştırılırken bu çalışmada oral didrogesteron ve vajinal progesteron karşılaştırılmıştır.

Khosravi ve arkadaşlarının çalışmasını kendi çalışmamızla kıyaslayacak olursak her iki çalışmada prospektif yapılmıştır. Fakat bizim çalışmamız gözlemsel bir çalışma iken Khosravi ve arkadaşlarının çalışması randomize kontrollü bir çalışmadır. Yine bizim çalışmamız 6 ay süre ile yapılabildiğinden 109 siklus değerlendirilmiş, bu çalışma daha büyük bir örneklemle daha uzun sürede yapılmıştır. Biz çalışmamızda oral didrogesteronu bu çalışmada olduğu gibi 2×10 mg/gün dozdan başlamışken, vajinal progesteronu 200 mg/gün şeklinde kullandık. Bizim çalışmamızda da didrogesteron ve vajinal progesteron kullanımının klinik gebelik sonuçları bu çalışmadaki gibi istatistiksel olarak benzer çıkmıştır fakat progesteron verdiğimiz grupta gebelik sayımız bu çalışmaya göre düşük doz vajinal progesteron

uygulamamıza rağmen, didrogesteron verdiğimiz grubun sayısal olarak yaklaşık 2 katı çıkmıştır, bu çalışmada ise her iki rakam birbirine çok yakındır. Bizim çalışmamızda da yine bu çalışmada olduğu gibi canlı doğum oranları, çoğul gebelik oranları henüz hesaplanmamıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi yaş, infertilite süresi, sperm kalitesi, 3. gün FSH seviyesi oranları her iki grupta da yaklaşık eşit dağılımlardadır. Endikasyonlarımızın çoğunluğunu oluşturan açıklanamayan infertil ve PKOS hastalarının çalışma ve kontrol gruplarına eşit dağılım göstermiş olması çalışmamızı homojenleştiren faktörlerdendir. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak PKOS tanısı alan hastalar için de luteal faz desteği uygulanmış ve vajinal progesteron ve didrogesteron uygulanan hasta sayısı neredeyse eşit olmasına rağmen progesteron verilen grupta gebelik oranlarının didrogesteron verilen gruba göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Aynı şekilde gonadotropin ve klomifen sitrat rejimleri de kontrol ve çalışma gruplarında neredeyse eşit sayıda çalışılmıştır. Bizim çalışmamızın bu çalışmadan önemli bir farkı, biz ovulasyon indüksiyonlarımızda monofolikul gelişimini amaçlarken bu çalışmada hastaların hepsinin açıklanamayan infertil grup olması nedeniyle multifolikul gelişimi amaçlanmış ve her siklusta en az 2-3 dominant folikül oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda toplam gebelik başarı oranımız %15,6 çıkarken, bu çalışmada %27 çıkmıştır ve bunun nedeni multifoliküler dominant foliküller elde etmeleri olabilir. Bu nedenle, bu çalışmadaki gebelik başarı oranlarının nedenlerini anlamak (gelişen folikül sayısının fazla olması mı yoksa uygulanan luteal faz desteğinin formu, dozu ve süresinin etkinliği mi) bir miktar zorlaşmıştır.

Taş ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları retrospektif, randomize kontrollü, tek merkezli bir çalışmada yine oral didrogesteron ile vajinal mikronize progesteron IUI siklusları sonrası luteal faz desteği için karşılaştırılmıştır. Çalışmaya açıklanamayan infertilitesi olan 432 hasta (620 siklus) dahil edilmiştir. Didrogesteron 233 hastada (337 siklus) uygulanırken, vajinal progesteron 199 hastada (233 siklusta) verilmiştir. Ovaryen stimülasyonlar 75 IU rekombinant FSH ile yapılarak, en az 1 veya 2 dominant folikül gelişimi amaçlanmıştır. Dominant folikül 18 mm'e ulaştığında rekombinant hCG uygulaması yapılmıştır. Enjeksiyondan 36

saat sonra inseminasyon yapılmıştır. Didrogesteron 3×10 mg/gün doz ile vajinal mikronize progesteron ise 3×200 mg/gün doz ile uygulanmıştır. Klinik gebelik ultrasonografi ile fetal kalp atımı görülmesiyle tanımlanmıştır. Gebe olan kadınlara 8. haftanın sonuna kadar luteal faz desteği devam etmiştir. Çalışmanın sonucunda 620 siklusta toplam 58 gebelik elde edilmiş bunun 41'i canlı doğumla sonuçlanmıştır. Total (8% vs. 11%, p=0.329), kimyasal (1% vs. 0.3%, p=0.406) ve klinik gebelik oranları (7.4% vs. 10.2%, p=0.213) gruplar arasında benzer çıkmıştır. Düşük (21% vs. 23%, p=0.549) ve canlı doğum (68% vs. 73%, p=0.286) oranları da her iki grup arasında benzer çıkmıştır (159).

Bu çalışmada total gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum oranları sayısal olarak vajinal progesteron verilen grupta yüksek çıkmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da klinik gebelik oranlarımız progesteron verilen grubumuzda daha yüksek çıkmıştır. Fakat bu çalışmada didrogesteron dozu da progesteron dozu da bizim çalışmamızdan çok daha yüksek dozlarda uygulanmıştır ve multifoliküler gelişim sağlayarak indüksiyon yaptıkları hastalar vardır. Buna rağmen bizim çalışmamızda gebelik başarı oranımız %15,6 iken bu çalışmada %9 olarak görülmüştür. Bu çalışmanın bizim çalışmamıza olan üstünlüğü örnekleminin büyük olması ve canlı doğum, düşük, çoğul gebelik istatistiklerinin yapılmış olmasıdır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi gibi demografik özellikler her iki grup için benzerdir. Bizim çalışmamızın avantajı prospektif olması ve hasta memnuniyetlerini analiz edebilmiş olmasıdır.

Taş ve arkadaşlarının çalışmasını Khosravi ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırdığımızda, Taş ve arkadaşlarının çalışmasının örnekleminin büyük olması avantaj gibi gözükse de retrospektif bir çalışmadır. Her iki çalışmada açıklanamayan infertil hastalar üzerinde yapılmış fakat, indüksiyon rejimleri ve luteal fazda verilen progestin formlarının dozları farklı şekillerde uygulanmıştır. Khosravi ve arkadaşlarının çalışmasının gebelik oranları, Taş ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha düşük doz vajinal progesteron kullanmalarına rağmen çok daha yüksek çıkmıştır fakat tabii bunun nedeni her siklusta 2-3 dominant folikül oluşturmaları da olabilir. Khosravi ve

arkadaşlarının canlı doğum ve çoğul gebelik oranlarını hesaplamamış olması yine bu çalışmanın kısıtlamalarındandır.

Siklus sonu gebelik pozitifliğini etkileyen faktörleri incelediğimiz regresyon analizimizde, FSH'nin siklus sonu gebelik pozitifliği ile ters yönde ilişkili olduğu, FSH değerindeki bir birimlik artışın gebelik pozitifliğini %54 oranında azalttığı görülmüştür. Literatüre baktığımızda da Abdalla ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları 2057 hasta üzerinde IVF/ICSI sikluslarında yapılan bir çalışmada bazal FSH değerlerinin artması ile oosit ve embryo kalitesinin bozulmakta olduğu ve implantasyon oranlarının düştüğü görülmüştür (160). Başka bir çalışmada bazal FSH yüksekliğinin genç yaşta düşük over rezervinin yanında gebelik oranlarında azalmaya, düşük riskinde artmaya ve oosit kalitesinde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (161).

Literatürde IUI sikluslarında oral didrogesteron ve vajinal progesteronu luteal faz desteğinde karşılaştıran henüz çok kısıtlı çalışma vardır ve bizim çalışmamızda var olan tüm çalışmalar detaylı bir şekilde karşılaştırılmalı analiz edilmeye çalışılmıştır.

5.2 SONUÇ

İntrauterin inseminasyon yapılan sikluslarda luteal faz desteği yaygın olarak pek çok klinikte uygulanmaktadır.

IUI siklusları sonrası luteal faz desteği literatürü henüz kısıtlı olsa da şu zamana kadar yapılan çalışmalar, oral didrogesteron ve vajinal progesteronun benzer klinik gebelik, canlı doğum oranları, düşük, çoğul gebelik oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.

Biz çalışmamızı prospektif gözlemsel bir çalışma olarak oluşturduk. Kontrol ve çalışma grubu olarak ayırdığımız iki grubun klinik gebelik oranlarını karşılaştırdığımızda vajinal mikronize progesteron ile luteal faz desteği sağladığımız hastalarda gebelik oranı %20,4 olarak görülürken, oral didrogesteron ile luteal faz desteği sağladığımız hastalarda bu oran %10,9 olarak görüldü fakat istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,273$).

Prospektif çalışmanın avantajı olarak; vajinal progesteronu ve oral didrogesteronu hastalara kullanım kolaylıkları yönünden karşılaştırtığımızda didrogesteronun vajinal progesterona göre kullanımının daha kolay olduğu sonucu çıktı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Literatürdeki diğer IUI çalışmaları ile kıyasladığımızda bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak PKOS tanısı alan hastalar (n:66 siklus) için de luteal faz desteği uygulandı ve bu durum çalışmamızı avantajlı hale getirdi. PKOS'lu hastalarımızda vajinal progesteron ve didrogesteron uygulanma oranı eşit olmasına rağmen progesteron verilen grupta gebelik oranlarının didrogesteron verilen gruba göre çok daha yüksek olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmadı. Khosravi ve Taş'ın çalışmalarında sadece açıklanamayan infertilitesi olan hastalar üzerinde luteal faz desteği araştırılmışken, Jang'ın çalışmasında da ağırlıklı olarak açıklanamayan infertilitesi olan hastalar üzerinde luteal faz desteği araştırılmıştır.

Yine çalışmamızı literatürdeki diğer çalışmalarla kıyasladığımızda kullandığımız vajinal mikronize progesteron dozu ve oral didrogesteron dozu diğer çalışmalara oranla daha düşüktür fakat buna rağmen gebelik başarı oranlarımız birbirine çok yakındır. Hatta tedavi dozlarını en yüksek şekilde kullanan Taş ve arkadaşlarının çalışmasına göre gebelik başarı oranımız oldukça yüksektir.

Çalışmamızda tüm hastalarımız için monofolikül gelişim sağlayarak bu hastalarımızın intrauterin inseminasyonlarını yaptık. Khosravi ve arkadaşlarının çalışmasında multifolikul gelişimi amaçlanmış ve her siklusta en az 2-3 dominant folikül oluşturulmuştur. Jang ve Taş'ın çalışmalarında ise bu konuyla alakalı net bir bilgi yoktur. Bu nedenle, bu çalışmalardaki gebelik başarı oranlarının nedenlerini anlamak (gelişen folikül sayısının fazla olması mı yoksa uygulanan luteal faz desteğinin formu, dozu ve süresinin etkinliği mi) bir miktar zorlaşmıştır. Monofoliküler gelişim yaratmamıza rağmen bizim çalışmamızın gebelik başarı oranları bu çalışmalara benzer ve yüksektir.

Siklus sonu gebelik pozitifliğini etkileyen faktörleri incelediğimiz regresyon analizimizde literatürü destekleyecek şekilde FSH'nin siklus sonu gebelik pozitifliği ile ters yönde ilişkili olduğu, FSH değerindeki bir birimlik artışın gebelik pozitifliğini %54 oranında azalttığı görülmüştür.

Çalışmamızın prospektif olması, demografik özelliklerin gruplar arasında benzer olması ve hasta gruplarımızın ve tedavi rejimlerimizin homojen dağılımları çalışmamızın avantajları olmakla beraber kısıtlayıcı özelliği örneklemimizin diğer çalışmalara orana daha küçük olması ve hastalarımızın canlı doğum oranlarının, düşük oranlarının, çoğul gebelik oranlarının çalışmanın devam etmesi nedeniyle istatistiğinin bildirilemeyeşidir.

Çalışmamızda hasta sayımız sınırlı olmasına rağmen literatürde bu konuyla ilgili çok az çalışmanın yapılmış olması ve diğer çalışmalara temel oluşturması bakımından önemlidir.

IUI sikluslarında luteal faz desteğinde uygulanacak progesteron formunun, dozunun ve süresinin kullanımı hala tartışmalıdır. Luteal faz desteğinde optimal bir protokol için hala konsensus oluşmamıştır. Ortak bir konsensus yaratmak için daha geniş prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss, *Fertil Steril* 99(1):63, 2013. *Fertil Steril*. 2013 Jan 1;99(1):63.
2. Fatemi HM, Popovic-todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2021 Dec 4];13(6):581–90. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/13/6/581/683136>
3. Sonntag B, Ludwig M. An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2021 Dec 4];77(4):500–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.2012.04464.x>
4. Bourgain C, Devroey P, Waesberghe L Van, Smits J, Steirteghem ACV. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* [Internet]. 1990 Jul 1 [cited 2021 Dec 4];5(5):537–43. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/5/5/537/598857>
5. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2021 Dec 5];24(11):2683–7. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/24/11/2683/629168>
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Obesity and reproduction. *Fertil Steril*. 2020 Mar 1;113(3):533–5.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline. 2013 nice.org.uk/guidance/cg156.

8. Pellestor F, Andréo B, Arnal F, Humeau C, genetics JD-H, 2003 undefined. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. Springer [Internet]. [cited 2021 Dec 5]; Available from: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00439-002-0852-x.pdf&casa_token=zanVW1oVkdEAAAAA:w_AuQn3CJlJCvg_5meBQPbQlBq1lJiuusLTEX-LzzyJjhFJADLA_txuf-Kgjh5s4gimZnr61Lyf9RE3e
9. Geraedts J, Montag M, Magli M, ... SR-H, 2011 undefined. Polar body array CGH for prediction of the status of the corresponding oocyte. Part I: clinical results. academic.oup.com [Internet]. [cited 2021 Dec 5]; Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/26/11/3173/657948>
10. FRITZ MARC A. SL. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 8th ed. Dr. GGSP, editor. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1147 p.
11. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC, Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences, Endocr Rev 30:465, 2009.
12. Pellestor F, Andreo B, Anahory T, Hamamah S, The occurrence of aneuploidy in human: lessons from the cytogenetic studies of human oocytes, Eur J Med Genet 49:103, 2006.
13. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation Of A Human Embryo With Subsequent Tubal Pregnancy. Lancet. 1976 Apr 24;307(7965):880–2.
14. Dupree JM, Levinson Z, Kelley AS, Manning M, Dalton VK, Levy H, et al. Provision of Insurance Coverage for IVF by a Large Employer and Changes in IVF Rates Among Health Plan Enrollees. JAMA [Internet]. 2019 Nov 19 [cited 2021 Dec 6];322(19):1920–1. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2755588>
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine T. Obesity and reproduction: an educational bulletin. Fertil Steril [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2021 Dec 6];90(5):S21–9. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028208033025/fulltext>

16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine T. Smoking and infertility. *Fertil Steril* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2021 Dec 6]; 90(5):S254–9. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028208035358/fulltext>
17. HUGH S. TAYLOR, LUBNA PAL ES. Speroff's CLINICAL GYNECOLOGIC ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY. 9th ed. Wolters Kluwer; 2020.
18. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2021 Dec 6];24(6):591–602. Available from: <http://www.rbmojournal.com/article/S1472648312001459/fulltext>
19. Community Preventive Services Task Force T. Increasing Cervical Cancer Screening: Multicomponent Interventions Community Preventive Services Task Force Finding and Rationale Statement. 2016;
20. American College of Obstetrics and Gynecology, Frequently asked questions FAQ001 pregnancy, 2018.
21. Hruska KS, Furth PA, Seifer DB, Sharara FI, Flaws JA, Environmental factors in infertility, *Clin Obstet Gynecol* 43:821, 2000.
22. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2021 Dec 6];86(5):S202–9. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028206032791/fulltext>
23. World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 2nd ed, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.
24. World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 3rd ed, Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
25. World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th ed, Cambridge University Press, Cambridge, 1999.

26. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline. 2013 nice.org.uk/guidance/cg156.
27. Grisendi V, Lamarca A. Individualization of controlled ovarian stimulation in vitro fertilization using ovarian reserve markers. *Minerva Ginecol* [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2021 Dec 6];69(3):250–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/28271699>
28. Crespigny L De, O'Herlihy C, gynecology HR obstetrics and, 1981 undefined. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. Elsevier [Internet]. [cited 2021 Dec 6]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002937881904762>
29. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradaï R, Boehringer H, Girotto S, et al. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2000 Jul 1 [cited 2021 Dec 6];91(1):59–64. Available from: <http://www.ejog.org/article/S0301211599002493/fulltext>
30. Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
31. Sowers MFR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, et al. Anti-Mullerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2021 Dec 7];93(9):3478–83. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/93/9/3478/2596991>
32. Rooij I van, Tonkelaar I den, Menopause FB-, 2004 undefined. Anti-müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2021 Dec 7]; Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2004/11060/Anti_mullerian_hormone_is_a_promising_predictor.6.aspx

33. Rooij I van, Broekmans F, Sterility GS-F and, 2005 U. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. Elsevier [Internet]. 2005 [cited 2021 Dec 7]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028204032091>
34. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC, Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging, *Fertil Steril* 77:357, 2002.
35. McIlveen M, Skull J, reproduction WL-H, 2007 undefined. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *academic.oup.com* [Internet]. [cited 2021 Dec 7]; Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/22/3/778/2939187>
36. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2021 Dec 7];112(10):1384–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-0528.2005.00670.x>
37. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83(129): 4177-4188,1998.
38. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER, Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility, *Fertil Steril* 72:845, 1999.
39. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83(129): 4177-4188, 1998.

40. Carmina E, Lobo RA. In In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc. 5th ed, 2004, 939-961.
41. WHO Technical Report Series.Recent Advances in Medically Assisted Conception Number 820,1992,pp 1-111.
42. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related Infertility. Obstet Gynecol Clin [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Dec 7];42(1):15–25. Available from: <http://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889854514000771/fulltext>
43. Cramer D, Barbieri R, ... HX-TJ of C, 1994 undefined. Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. academic.oup.com [Internet]. [cited 2021 Dec 7]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/79/4/1105/2653172>
44. Ovarian aging:mechanisms and clinical consequences.Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Endocr Rev. 2009;30(5):465.Epub 2009 Jul9.
45. Honore GM, Holden AE, Schenken RS, Pathophysiology and management of proximal tubal blockage, Fertil Steril 71:785, 1999.
46. Committee opinion:role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology.Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Fertil Steril.2014;101(3):608.
47. Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup? Lim CP, Hasafa Z, Bhattacharya S, Maheshwari A Hum Reprod. 2011; 26(5):967.
48. Veenemans LM, van der Linden PJ, The value of Chlamydia trachomatis antibody testing in predicting tubal factor infertility, Hum Reprod 17:695, 2002.
49. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C.The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. Hum Reprod. 2002 May;17(5):1244-8.

50. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Myomas and reproductive function, *Fertil Steril* 90(Suppl 5):125, 2008.
51. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P, Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results, *Hum Reprod Update* 7:161, 2001.
52. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A, The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review, *Hum Reprod Update* 17:761, 2011.
53. Homer HA, Li TC, Cooke ID, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome, *Fertil Steril* 73:1, 2000.
54. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies, *Reprod Biomed Online* 29:665, 2014.
55. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril*. 1982 May;37(5):593-610. Review.
56. Romer T, Post-abortion-hysteroscopy—a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 57:171, 1994.
57. Taylor PJ, Cumming DC, Hill PJ, Significance of intrauterine adhesions detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women and role of antecedent curettage in their formation, *Am J Obstet Gynecol* 139:239, 1981.
58. Shaffer W, Role of uterine adhesions in the cause of multiple pregnancy losses, *Clin Obstet Gynecol* 29:912, 1986.
59. Schenker JG, Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 65:109, 1996.
60. Bellingham FR. Intrauterine adhesions: hysteroscopic lysis and adjunctive methods. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1996 May;36(2):171-4.

61. Farhi J, Bar-Hava I. Induced regeneration of endometrium following curettage for abortion: a comparative study. *Hum Reprod.* 1993 Jul;8(7):1143-4.
62. Kodaman PH, Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? *Curr Opin Gynecol Obstet* 28:184, 2016.
63. Afifi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya TA, Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151:117, 2010.
64. Lieng M, Istre O, Qvigstad E, Treatment of endometrial polyps: a systematic review, *Acta Obstet Gynecol Scand* 89:992, 2010.
65. Eggert-Kruse W, Reimann-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B. Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertil Steril.* 1995 Mar;63(3):612-24.
66. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:9663-70.
67. Dodson WC, Whitesides DB, Hughes CL Jr, Easley HA III, Haney AF, Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization, *Fertil Steril* 48:441, 1987.
68. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalussy E, Rubin B, Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28-9, 1992, *Hum Reprod* 8:977, 1993.
69. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalussy E, Rubin B, Unexplained infertility, *Hum Reprod* 8:977, 1993.
70. Paul B Marshburn, Counseling and Diagnostic Evaluation for the Infertile Couple *Obstet Gynecol Clin N Am* 42(2015) 1-14.

71. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A, Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988– 1989), Hum Reprod 6:811, 1991.
72. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM, World Health Organization reference values for human semen characteristics, Hum Reprod Update 16:231, 2010.
73. Steures P, Mol BWJ, Van Der Veen F. Artificial insemination: Intrauterine insemination. Reprod Endocrinol Infertil Integr Mod Clin Lab Pract. 2010;487–96.
74. DASTUR, Adi E. Artificial Insemination-Historical Review. Intrauterine Insemination, 2005, 1-4.
75. Dickinson RL. Artificial impregnation: essays in tubal insemination. Am J Obstet Gynecol. 1921;1:252-61.
76. Cohen MR, Intrauterine insemination. Int J Fertil 1962;7:235-240.
77. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion, Fertil Steril 103(6):e44, 2015.
78. Tournaye H (2012) Male factor infertility and ART. Asian J Androl 14: 103-108.
79. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT, Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination, Int J Androl 25:277, 2002.
80. National Institute of Clinical Excellence. Fertility: assesment and treatment of people with fertility problems, Clinical guidelines No:11. London: Abba Litho Ltd.UK, 2004.
81. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al (1999) Efficacy of super ovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 340:177-183.

82. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM, Population study of causes, treatment, and outcome of infertility, *Br Med J (Clin Res Ed)* 291:1693, 1985.
83. Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, Ray AW, Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report, *JAMA* 178:101, 1961.
84. Dickey RP, Holtkamp DE, Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate, *Hum Reprod Update* 2:483, 1996.
85. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F, Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatm.
86. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC, Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility, *J Clin Endocrinol Metab* 84:1617, 1999.
87. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC, A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility, *Fertil Steril* 77:91, 2002.
88. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC, Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2361, 1998.
89. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for enexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000057.
90. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2010; 94:888-99.

91. Dickey RP, Holtkamp DE. Development , pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996;2:483-506.
92. Scialli AR. The reproductive toxicity of ovulation induction. *Fertil Steril* 1986;45: 315-23.
93. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology, ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 34, February 2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. American College of Obstetricians a.
94. Purvin VA, Visual disturbance secondary to clomiphene citrate, *Arch Ophthalmol* 113:482, 1995.
95. Kurachi K, Aono T, Minagawa J, Miyake A, Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation, *Fertil Steril* 40:187, 1983.
96. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network, Clomiphene, metformin, or .
97. Amer SA, Smith J, Mahran A, Fox P, Fakis A, Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome, *Hum Reprod* 32:1631, 2017.
98. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C, Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* (5):CD010287, 2018.
99. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; NIC.

100. van de Weijer BH, Mulders JW, Bos ES, Verhaert PD, van den Hooven HW, Compositional analyses of a human menopausal gonadotrophin preparation extracted from urine (menotropin). Identification of some of its major impurities, *Reprod Biomed Online* 7:547, 200.
101. Gocial B, Keye WR, Fein SH, Nardi RV, Subcutaneously administered Repronex in female patients undergoing in vitro fertilization is as effective and well tolerated as intramuscular menotropin treatment. Repronex SC, IVF Study Group, *Fertil Steril* 74:73, 20.
102. Giudice E, Crisci C, Eshkol A, Papoian R, Composition of commercial gonadotrophin preparations extracted from human post-menopausal urine: characterization of non-gonadotrophin proteins, *Hum Reprod* 9:2291, 1994.
103. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, Parmegiani L, Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone, *Fertil Steril* 80:390, 2003.
104. de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP, Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation, *Am J Obstet Gynecol* 139:636, 1981.
105. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Girotto S, Barbato M, Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 91:59, 2000.
106. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM, Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin, *Fertil Steril* 59:756, 1993.
107. Muechler EK, Kohler D, Huang KE, Monitoring of ovulation induction with HMG-HCG therapy by plasma estrogen and progesterone, *Int J Fertil* 26:273, 1981.
108. Reuter KL, Cohen S, Furey L, Baker S, Sonographic appearance of the endometrium and ovaries during cycles stimulated with human menopausal gonadotropin, *J Reprod Med* 41:509, 1996.

109. Haning RV Jr, Levin RM, Behrman HR, Kase NG, Speroff L, Plasma estradiol window and urinary estriol glucuronide determinations for monitoring menotropin induction of ovulation, *Obstet Gynecol* 54:442, 1979.
110. Diamond MP, Wentz AC, Ovulation induction with human menopausal gonadotropins, *Obstet Gynecol Surv* 41:480, 1986.
111. Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, Brzezinski A, Birkenfeld A, Schenker JG, Periovulatory 17 beta- estradiol pattern in conceptional and nonconceptional cycles during menotropin treatment of anovulatory infertility, *Fertil Steril* 47:234, 1987.
112. Weiss NS, Nahuis M, Bayram N, Mol BW, Van der Veen F, van Wely M, Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD010290, 2015.
113. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP et al. Efficiency of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70: 207-13.
114. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997; 18: 71-106.
115. Lu PY, Chen AL. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril*. 1996 Mar;65(3):583-7.
116. Dodson WC, Hughes CL Jr, Yancy SE, Haney AF, Clinical characteristics of ovulation induction with human menopausal gonadotropins with and without leuprolide acetate in polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 52:915, 1989.
117. Manzi DL, Dumez S, Scott LB, Nulsen JC, Selective use of leuprolide acetate in women undergoing superovulation with intrauterine insemination results in significant improvement in pregnancy outcome, *Fertil Steril* 63:866, 1995.

118. Fleming R, Coutts JR, LHRH analogues for ovulation induction, with particular reference to polycystic ovary syndrome, *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 2:677, 1988.
119. Gagliardi CL, Emmi AM, Weiss G, Schmidt CL, Gonadotropin-releasing hormone agonist improves the efficiency of controlled ovarian hyperstimulation/intrauterine insemination, *Fertil Steril* 55:939, 1991.
120. Crosignani PG, Somigliana E, Intrauterine Insemination Study Group. Effect of GnRH antagonists in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles. A multicentre randomized trial. *Hum Reprod.* 2007;22(2):500-5. Epub 2006 Oct 24.
121. Balen AH, Braat DD, West C, Patel A, Jacobs HS, Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients, *Hum Reprod* 9:1563, 1994.
122. Ho YB, Pride SM, Induction of ovulation with exogenous gonadotropins in anovulatory infertile women, *Semin Reprod Med* 8:186–197, 1990.
123. Schwartz M, Jewelewicz R, Dyrenfurth I, Tropper P, Vande Wiele RL, The use of human menopausal and chorionic gonadotropins for induction of ovulation, Sixteen years' experience at the Sloane Hospital for Women, *Am J Obstet Gynecol* 138:801, 1980.
124. FlukerMR,UrmanB,MackinnonM,BarrowSR,PrideSM,YuenBH,Exogenousgonadotropintherapy in World Health Organization groups I and II ovulatory disorders, *Obstet Gynecol* 83:189, 1994.
125. Dor J, Itzkowic DJ, Mashiach S, Lunenfeld B, Serr DM, Cumulative conception rates following gonadotropin therapy, *Am J Obstet Gynecol* 136:102, 1980.
126. Naether OG, Fischer R, Weise HC, Geiger-Kotzler L, Delfs T, Rudolf K, Laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in infertile patients with polycystic ovarian disease, *Fertil Steril* 60:88, 1993.

127. Shoham Z, Zosmer A, Insler V, Early miscarriage and fetal malformations after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menotropins), in vitro fertilization, and gamete intrafallopian transfer, *Fertil Steril* 55:1, 1991.
128. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C, Semen preparation techniques for intrauterine insemination, *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD004507, 2007.
129. Csapo AL, Pulkkinen MO, Wiest WG, Effects of luteectomy and progesterone replacement in early pregnant patients, *Am J Obstet Gynecol* 115:759, 1973.
130. Schneider MA, Davies MC, Honour JW, The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation, *Fertil Steril* 59:1059, 1993.
131. Jones, G.S., Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1991; 3(5): p. 641- 8.
132. Rosenberg SM, Luciano AA, Riddick DH. The Luteal Phase Defect: The Relative Frequency of, and Encouraging Response to, Treatment with Vaginal Progesterone. *Fertil Steril*. 1980 Jul 1;34(1):17–20.
133. 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 Jul 1;62(1):54–62.
134. Tavaniotou, A. and Devroey, P., Effect of human chorionic gonadotropin on luteal luteinizing hormone concentrations in natural cycles. *Fertil Steril*, 2003; 80(3): p. 654- 5.
135. Smitz J, Erard P, Camus M, Devroey P, Tournaye H, Wisanto A, et al. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod* [Internet]. 1992 Oct 1 [cited 2021 Dec 18];7(9):1225–9. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/7/9/1225/622336>

136. Beckers NGM, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, et al. Nonsupplemented Luteal Phase Characteristics after the Administration of Recombinant Human Chorionic Gonadotropin, Recombinant Luteinizing Hormone, or Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist to Induce Final Oocyte Maturation in in Vitro Fertilization Patients after Ovarian Stimulation with Recombinant Follicle-Stimulating Hormone and GnRH Antagonist Cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2021 Dec 18];88(9):4186–92. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/88/9/4186/2845724>
137. Fatemi HM, Popovic-todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2021 Dec 18];13(6):581–90. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/13/6/581/683136>
138. Erdem, A., Erdem, M., Atmaca, S., and Guler, I., Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril*, 2008.
139. Fatemi HM. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2021 Dec 18];19:4331. Available from: <http://www.rbmojournal.com/article/S1472648310610656/fulltext>
140. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46(Suppl 1): S7-16.
141. Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016. [cited 2021 Dec 24]; Available from: <https://sci-hub.se/10.5935/1518-0557.20180018>
142. Chakravarty, B.N., Shirazee, H.H., Dam, P., Goswami, S.K., .

143. Fatemi HM, Bourgain C, Donoso P, Blockeel C, Papanikolaou EG, Popovic-Todorovic B, et al. Effect of oral administration of dydrogesterone 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* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2021 Dec 18];22(5):1260–3. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/22/5/1260/2914076>
144. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Jul 7 [cited 2022 Jan 4];2015(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009154.pub3/full>
145. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SMV, Lewis TD, Healy MW, Terry N, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Dec 24];107(4):924-933.e5. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028217300547/fulltext>
146. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2022 Jan 4];92(1):163–9. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028209003781/fulltext>
147. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, Mauri D, Tzioras S, Badawy A, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2022 Jan 4];94(6):2083–7. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028209043179/fulltext>
148. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, Hedon B, Nicollet B, Prada Y, et al. Luteal support after in-vitro fertilization: crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Hum Reprod* 1996; 11: 2085-9.

149. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between.
150. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berkeley AS, Krey LL, Grifo JA. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1999; 71: 614-8.
151. Levine H. Luteal support in IVF using novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: Results of an open-label trial in 1,184 women from 16 U.S. centers. *Fertil Steril* 2000;74(4):836-7.
152. 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: Results of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Dec 1;97(5):416–20.
153. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(Suppl 1): 68-72.
154. 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* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2021 Dec 24];95(6):1961–5. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028211001828/fulltext>
155. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Dec 24];32(10):2152–2152. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/32/10/2152/4093011>

156. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. Hum Reprod [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Jan 4];33(12):2212–21. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/12/2212/5125950>
157. Jeong Jang E, Chul Jee B, Don Kim S, Ryeol Lee J, Suk Suh C, 산부인과분당서울대학교병원, et al. Comparison of Oral Micronized Progesterone and Dydrogesterone as a Luteal Support in Intrauterine Insemination Cycle 자궁강내인공수정시 황체기 보강으로서 경구 미분화 프로게스테론과 디드로게스테론의 비교.
158. Khosravi D, Taheripناه R, Taheripناه A, Monfared V, Hosseini-Zijoud SM. Comparison of oral dydrogesterone with vaginal progesterone for luteal support in IUI cycles: a randomized clinical trial. Iran J Reprod Med [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Dec 24];13(7):433. Available from: [/pmc/articles/PMC4609323/](https://pmc/articles/PMC4609323/)
159. Taş M, Uludag S, ... MA-G, 2020 U. Comparison of oral dydrogesterone and vaginal micronized progesterone for luteal phase support in intrauterine insemination. Taylor Fr [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 12];36:77–80. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09513590.2019.1655728?casa_token=fLD5Gwooab8AAA:cQioDXsQ_YV1Fhfn98qpofqSfTc_cSjweH2ShTMrIT-dULMIERv1GvcznVhq0j2tf7PV0iTqq8TgXg
160. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. Hum Reprod [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2022 Jan 5];19(4):893–8. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/19/4/893/2913590>
161. Weghofer A, Margreiter M, Fauster Y, Schaetz T, Brandstetter A, Boehm D, et al. Age-specific FSH levels as a tool for appropriate patient counselling in assisted reproduction. Hum Reprod [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2022 Jan 5];20(9):2448–52. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/20/9/2448/2356741>

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 16.06.2021			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		İnfertilite hastalarının intrauterin inseminasyon sırasındaki luteal faz desteği için vajinal ve oral progesteron kullanımının sonuçları			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Abdulkadir Turgut- Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör – Dr Nisan Helin Dönmez			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Retrospektif	☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ CLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0317	Tarih: 16.06.2021			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tamsayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadı ÖNER
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 16.06.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnertilite hastalarının intrauterin inseminasyon sırasındaki luteal faz desteği için vajinal ve oral progesteron kullanımının sonuçları
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Safiha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza: