



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON YAPILAN
HASTALARDA LUTEAL FAZ DESTEĞİNİN
GEBELİK ORANINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayten Ayaz Akyol

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL

İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İNTRAUTERİN İNSEMINASYON YAPILAN
HASTALARDA LUTEAL FAZ DESTEĞİNİN
GEBELİK ORANINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayten Ayaz Akyol

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüseyin Görkemli

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde hekimliği ve insanlığı ile mükemmel bir yol gösterici olan, ufkumu genişleten değerli abim, sayın başhekimimiz Doç. Dr. Resul Karakuş'a,

Tez sürecimde desteğini esirgemeyen, bilgi birikimi ile bu çalışmayı tamamlayabilmemde büyük rol oynayan danışman hocam Prof. Dr. Hüseyin Görkemli'ye,

Hekimlik becerisine ve insanlığına hayran olduğum, en zorlandığım noktada desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Çetin Kılıççı'ya,

Mükemmel kalbi ve hocalığı ile uzmanlık sürecimde büyük emeği olan saygıdeğer eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Pınar Kumru'ya,

Eğitim sürecimde hem insani hem de mesleki anlamda desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sadık Şahin'e,

Hekimliği ve insanlığı ile uzmanlık sürecime büyük katkı sağlayan, hakkını ödeyemeyeceğim değerli abim, hocam Doç. Dr. Erbil Çakar'a,

Kişiliği ve hekimliği ile örnek aldığım Doç. Dr. Belgin Devranoğlu'na,

Hekimlik anlayışlarını örnek aldığım; eğitim sürecimde büyük emekleri olan Doç. Dr. Habibe Ayvacı Taşan'a ve Op Dr. Nazan Tarhan'a,

Hekimliğine ve insanlığına hayran olduğum, hayatıma olumlu dokunuşlarıyla desteğini yürekten hissettiğim canım ablam Doç. Dr. Mucize Eriç Özdemir'e,

Bilgi birikimini bizlerle paylaşan, kendime olan inancımı artıran ve desteğini esirgemeyen Op. Dr. Reyhan Gökçen İşcan'a,

Asistanlık sürecimin başından sonuna kadar desteğini yürekten hissettiğim Op. Dr. Gizem Boz İzceyhan, Op. Dr. Özgür Aktaş, Op. Dr. A. Betül Albayrak Denizli, Op. Dr. Eralp Bulutlara'a,

Bu süreçte bilgileri ve tecrübeleri ile yanımda olan Op. Dr. Önder Tosun, Op Dr. Mine Güray Uzun, Op Dr. M. Banu Yılmaz, Op Dr. Sultan Seren Karakuş, Doç. Dr. Filiz Bilir, Op Dr. Pelin Özdemir, Op Dr. Latife Aslı Cilli'ye,

Asistanlık sürecimde birlikte yol almaktan çok mutlu olduğum canım arkadaşlarım Op. Dr. Şeyma Matoğlu, Op. Dr. Yasemin Albayrak, Op. Dr. Özge Burçin Topçu, Op. Dr. Öznur Bilgeç ve Op. Dr. Zuhal Dinç'e

Dahil olduğum ilk andan itibaren bana yuvamda hissettiren tüm Zeynep Kâmil ailesine,

Hayatımın büyük bir kısmında olduğu gibi uzmanlık sürecimde de desteklerini esirgemeyen can dostlarım Dr. Nazlı Kunt’a ve Dr. Fadime G. Oğuz’a,

Yoluma ışık olan zge zcan’a,

Büyük bir emekle beni bugünlere getiren canım annem ve babama, bana olan güvenini her daim hissettiğim canım kardeşime,

Bugün hayatta olmasa da benimle duyduğu gururu ve desteğini kalbimde hissettiğim, bugünlere gelmemde üzerimde büyük emeği olan babaanneme,

Hayatıma girdiği ilk andan bu yana her şeyi güzelleştiren, sevgisini, desteğini, sabrını benden esirgemeyen, kalbindeki sonsuz iyilik ve merhametle hayatı daha yaşanabilir kılan, birlikte olursak her şeyin üstesinden gelebileceğimize inandıran, hayattaki en büyük şansım, biricik eşim Dr. Gültekin Akyol’a,

Asistanlık sürecimin en güzel hediyeleri olan, bana tarif edilemez güzellikte duygular yaşatan, en değerli varlıklarım kızım Ada’ya ve oğlum Atlas’a,

Sonsuz Teşekkrlerimle...

Dr. Ayten Ayaz Akyol

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DOĞAL MENSTRÜEL DÖNGÜ.....	2
2.2. İNFERTİLİTE	4
2.3. İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON	5
2.3.1. Tanım ve Tarihçe	5
2.3.2. IUI Endikasyonları ve Kontraendikasyonları:	6
2.3.3. İntrauterin İnseminasyon Aşamaları	6
2.3.4. IUI Tedavisinde Ovülasyon İndüksiyonu (OI)	6
2.3.5. Spermin Alınması ve Hazırlanması	8
2.3.6. Spermin Uterin Kaviteye Yerleştirilmesi.....	8
2.4. LUTEAL FAZ DESTEĞİ	10
2.5. b-hCG GEBELİK İLİŞKİSİ.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	14
3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ	15
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI	15
3.4. OVÜLASYON İNDUKSİYON PROTOKOLÜ	15
3.5. IUI İŞLEMİ	16
3.6. LUTEAL FAZ DESTEĞİ	16
3.7. ETİK KURUL	16
3.8. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	17

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR	31
7. KAYNAKLAR	32



KISALTMALAR

IUI	: İntrauterin inseminasyon
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
hCG	: Human chorionic gonadotropin
FSH	: Folikül stimule edici hormon
LH	: Lüteinleştirici hormon
UI	: Açıklanamayan İnfertilite
IVF	: In vitro fertilizasyon
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
OI	: Ovülasyon İndüksiyonu
COH	: Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon
LFD	: Luteal faz desteği
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
GnRH-a	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Analogu
OHSS	: Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu
TPMSS	: Total Progresif Motil Sperm Sayısı
AMH	: Anti-müllerian hormon
E2	: Estradiol
AFC	: Antral folikül sayımı
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** İnfertilitenin sınıflandırılmasında başlıca rol oynayan faktörler5
- Tablo 2:** İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği
almamış çalışma grubu hastalarının gebelik cevaplarının yüzdeleri.24
- Tablo 3:** İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almış
kontrol grup (kontrol grubu) hastalarının gebelik cevaplarının yüzdeleri ..25



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Normal menstrual siklus boyunca hormon değişimleri.....3
- Şekil 2:** Gebeliğin 6-8. Haftalarında gerçekleşen luteal plasental geçişi4



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Fizyolojik gebelik esnasında insan koryonik gonodotropin hormonunun serumdaki konsantrasyon değerleri	13
Grafik 2: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almış kontrol grup (kontrol grubu) ile intrauterin inseminasyona ek luteal faz desteği almamış çalışma grubu hastalarının b-hCG ile gebelik sonuçlarının bağımsız örneklem iki yönlü t-testi ile karşılaştırılması, 0,1234 (ns), 0,0332 (*), 0,0021 (**), 0,0002 (***), <0,0001 (****).	19
Grafik 3: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almış kontrol grup (kontrol grubu) ile intrauterin inseminasyona ek luteal faz desteği almamış çalışma grubu hastalarının b-hCG ile gebelik sonuçlarının ki-kare testi ile karşılaştırılması, 0,1234 (ns), 0,0332 (*), 0,0021 (**), 0,0002 (***), <0,0001 (****).	21
Grafik 4: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almamış çalışma grubu hastalarının gebelik cevaplarının yüzdelerinin pasta grafiği.....	23
Grafik 5: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almış kontrol grup (kontrol grubu) hastalarının gebelik cevaplarının yüzdelerinin pasta grafiği.....	24
Grafik 6: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almış çalışma grubu hastalarının b-hCG ile doğrulanmış gebelik cevaplarının yaşa göre dağılımı.	25
Grafik 7: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almamış çalışma grubu hastalarının b-hCG ile doğrulanmış gebelik cevaplarının yaşa göre dağılımı.	26

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, intrauterin inseminasyon (IUI) tedavisine ek olarak luteal faz desteği (LFD) verilmesinin gebelik oranları üzerindeki etkisini retrospektif ve prospektif hasta grupları arasında değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: Ocak 2024-Haziran 2024 tarihleri arasında hastanemiz infertilite kliniğine başvurup tedavi kararı alınan hasta sayısı 437 idi. Bu 437 hastadan 62' sine klomifen sitrat uygulanmasına karar verildi. 76 hasta ise çeşitli nedenlerle (PCOS tanısı, tedavi iptali gibi) çalışma dışında bırakıldı. IUI sonrası LFD verilmiş olan, geriye kalan 299 hastadan 100 hasta randomize olarak seçilerek retrospektif grup (kontrol grubu) oluşturuldu. Haziran 2024-Eylül 2024 tarihleri hastanemiz infertilite kliniğine başvurup tedavi kararı alınan hasta sayısı 198 idi. Bu 198 hastadan 32 sine klomifen sitrat uygulanmasına karar verildi. 25 hasta ise çeşitli nedenlerle (PCOS tanısı, tedavi iptali, onam vermeme gibi) çalışma dışında bırakıldı. Geriye kalan 141 hastaya IUI sonrası LFD verilmedi ve 100 hasta randomize olarak seçilerek prospektif grup (çalışma grubu) oluşturuldu. Çalışmada, b-hCG ile doğrulanmış gebelik oranları analiz edilerek tedavi başarısının istatistiksel anlamlılığı bağımsız örneklem t-testi ve ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Kontrol grup (hastalarının %13'ünde b-hCG pozitifliği ile doğrulanmış gebelik elde edilirken, çalışma grubu hastalarında bu oran %17 olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel analizler sonucunda ($p>0,05$), iki grup arasında gebelik oranları açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca LFD'nin gebelik oranları üzerindeki etkisi sorgulanmış ve IUI tedavisine ek LFD'nin gerekliliği tartışmaya açılmıştır. Çalışmamızda, LFD alan ve almayan gruplar arasında, yaş aralıkları da göz önünde bulundurularak, b-hCG ile doğrulanmış gebelik sonuçları değerlendirmiştir.

Sonuç: Gebelik pozitifliği oranlarının özellikle 26-30 yaş aralığında yüksek olduğu görülmüş, bu yaş grubunun üreme sağlığı açısından kritik önemi vurgulanmıştır. Aynı zamanda, LFD alan grupta gebelik oranlarının bir miktar daha

düşük olması, LFD verilmesinin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmada kullanılan LFD dozu (600 mg vajinal progesteron kapsül), mevcut literatürle karşılaştırılarak etkinliği değerlendirilmiştir. Ancak farklı doz seçenekleri uygulanmasına ve hasta popülasyonlarında yapılacak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak, LFD'nin IUI tedavisindeki rolü, gebelik başarısına istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamamış olsa da daha geniş örneklem gruplarında, farklı protokollerle yeniden değerlendirilmelidir. Klinik uygulamalarda maliyet-etkinlik analizleri ve multidisipliner yaklaşımların entegrasyonu, tedavi başarısını artırmada kritik öneme sahiptir. Çalışmanın sonuçları, IUI tedavisinin optimizasyonu ve LFD protokollerinin geliştirilmesi için yol gösterici niteliktedir.

Anahtar sözcükler: Açıklanamayan infertilite, İntrauterin İnseminasyon, Luteal Faz Desteği

ABSTRACT

Aim: This study aims to evaluate the impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination (IUI) treatment by comparing retrospective and prospective patient groups.

Materials and Methods: Between January 2024 and June 2024, the number of patients who applied to the infertility clinic of our hospital and received a treatment decision was 437. Clomiphene citrate was decided to be administered to 62 of these 437 patients. 76 patients were excluded from the study for various reasons (such as PCOS diagnosis, treatment cancellation). A retrospective group was formed by randomly selecting 100 patients from the remaining 299 patients who received luteal phase support after IUI. Between June 2024 and September 2024, the number of patients who applied to the infertility clinic of our hospital and received a treatment decision was 198. Of these 198 patients, 32 patients were decided to be treated with clomiphene citrate. 25 patients were excluded from the study for various reasons (PCOS diagnosis, treatment cancellation, non-consent). The remaining 141 patients did not receive luteal phase support after IUI and 100 patients were randomly selected to form a prospective group

The pregnancy rates confirmed by b-hCG were analyzed, and the statistical significance of treatment success was compared using independent sample t-tests and chi-square tests. In our study, we evaluated b-Hcg-confirmed pregnancy outcomes between the groups with and without luteal phase support, taking into account age ranges.

Results: In the retrospective group, 13% of patients achieved pregnancy confirmed by b-hCG, compared to 17% in the prospective group. Statistical analyses ($p>0.05$) revealed no significant difference in pregnancy rates between the two groups. Additionally, the effect of luteal phase support on pregnancy rates was questioned, and the necessity of luteal phase support in IUI treatment was debated. The study also evaluated demographic characteristics, age ranges, and the effectiveness of treatment protocols between groups with and without luteal phase support. Pregnancy positivity

rates were notably higher among patients aged 26-30, highlighting the critical importance of this age group in reproductive health. Furthermore, the lower pregnancy rates in the group receiving luteal phase support suggest that clinical protocols for luteal phase support need to be reevaluated. Seasonal variations in sperm quality and their impact on pregnancy rates were identified as parameters that should be considered in the timing of treatment protocols. The luteal phase support protocol used in this study (600 mg vaginal progesterone) was assessed for efficacy in comparison with existing literature. However, it was noted that further studies involving different protocols and larger patient populations are required. In conclusion, while luteal phase support did not show a statistically significant contribution to pregnancy success in IUI treatment, its role should be reassessed in larger sample sizes and with varied protocols. Cost-effectiveness analyses and the integration of multidisciplinary approaches in clinical practice are critical for improving treatment outcomes. The findings of this study provide a roadmap for optimizing IUI treatment and developing effective luteal phase support protocols.

Key words: Unexplained infertility, Intrauterine Insemination, Luteal Phase Support

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin inseminasyon (IUI), infertilite tedavisinde sıkça kullanılan bir yardımcı üreme tekniğidir ve özellikle açıklanamayan infertilite (UI), hafif erkek faktörlü infertilite ve ovulasyon bozuklukları gibi durumlarda başarı oranlarını artırmayı hedefler. Ancak IUI'nın başarısını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır ve LFD, bu süreçte potansiyel bir katkı sağlayıcı olarak tartışılmaktadır. LFD, embriyo implantasyonunu desteklemek ve gebelik oranlarını artırmak amacıyla, özellikle progesteron gibi hormonların eklenmesiyle uygulanır. Bununla birlikte, LFD'nin etkinliği, IUI tedavisine spesifik olarak net bir şekilde ortaya konmamıştır ve literatürde bu konuda çelişkili sonuçlar yer almaktadır.

Bu çalışmanın amacı, IUI tedavisine ek LFD'nin gebelik oranları üzerindeki etkisini retrospektif ve prospektif hasta grupları arasında karşılaştırmaktır. Araştırmada, b-hCG ile doğrulanmış gebelik oranları değerlendirilerek LFD'nin gebelik başarısına katkısının olup olmadığı incelenmiştir. Ayrıca, tedavi sonuçlarını etkileyen yaş, mevsimsel değişiklikler ve kullanılan luteal faz protokollerinin etkinliği gibi faktörler de dikkate alınmıştır.

Araştırma Soruları

1. IUI tedavisine ek LFD gebelik oranlarını artırır mı?
2. Kullanılan LFD protokolü literatürdeki diğer yaklaşımlarla karşılaştırıldığında ne kadar etkilidir?

Bu çalışma, IUI tedavisinde LFD'nin etkinliğini netleştirmeyi, uygulama protokollerini optimize etmeyi ve bu tedavi yaklaşımının maliyet-etkinlik analizine katkıda bulunmayı hedeflemektedir. Elde edilen sonuçların, infertilite tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde ve klinik uygulamaların iyileştirilmesinde yol gösterici olması beklenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DOĞAL MENSTRÜEL DÖNGÜ

Doğal menstrüel döngü sırasında, folikül stimüle edici hormon (FSH), bir yumurtalıkta baskın bir folikülün büyüyüp gelişmesini sağlar. Östrojen seviyeleri düzenli olarak artarken, ani bir yükseliş, granüloza hücrelerinden yavaş bir progesteron üretim artışı sağlayarak Lüteinleştirici hormon (LH) ve FSH salgısında artmaya neden olacak bir geri bildirim mekanizmasını tetikler^[1,2] (Şekil 1).

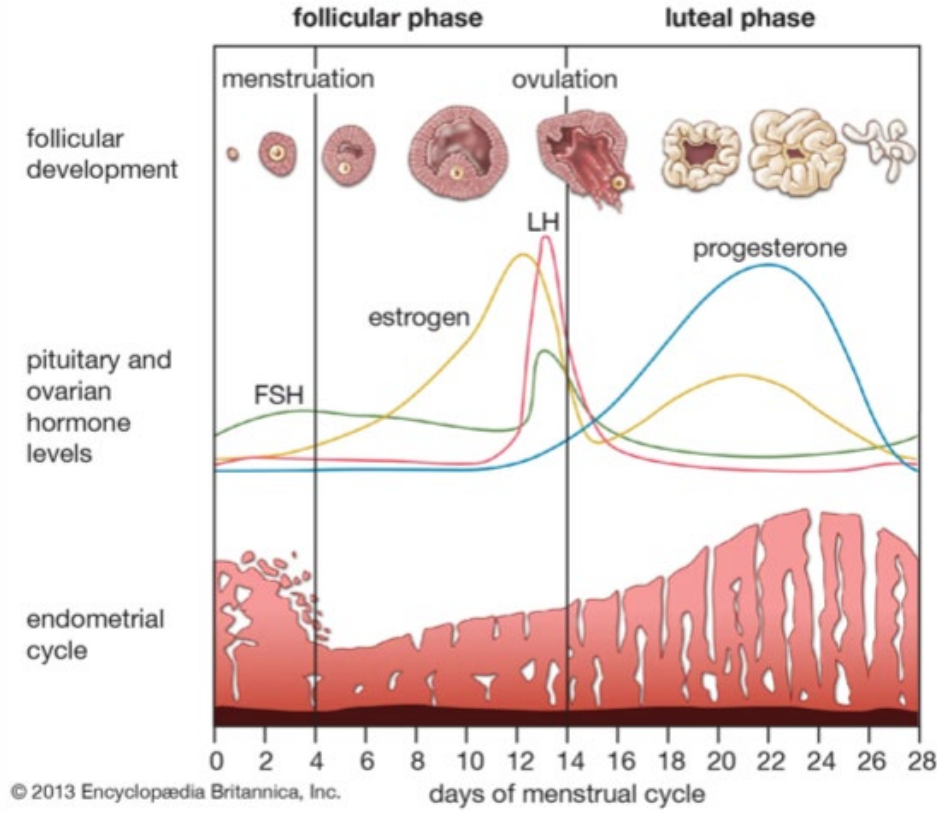
Siklusun ortalarına denk gelecek bir zaman aralığında ise bu gonadotropin artışı, hem oositin son olgun haline gelmesini hem de ovulasyonu kolaylaştırır ve granüloza hücrelerinin steroid üretim yeteneğini hem estradiol (E2) hem de progesteronu üretecek şekilde değişikliğe uğratar. Granüloza hücrelerinin bu hazırlığı, luteal faz başlangıcı hakkında güçlü bir kanıttır^[1].

Hipofizin pulsatil LH salınımı ile yön verdiği korpus luteum, endometriumu tetikleyerek gerekli olan progesteronu üretirme görevini üstlenir ^[3] . Bu durum da blastosistin implantasyonu için kritik bir görev üstlenmektedir ^[1,4,5] .

Progesteron seviyeleri, ovulasyon bitiminden yaklaşık olarak 8-10 gün sonra en üst seviyesine ulaşır^[1,6].

Gebelik oluşmadığı durumda, korpus luteum bozulacak, hormon seviyelerinde düşüş yaşanacaktır. Menstrüal siklus bitim tetiklenecek ve menstrual kanama başlangıcı ile yeni bir siklusun da başlangıcı için gerekli biyolojik yollar aktive olacaktır.

The menstrual cycle

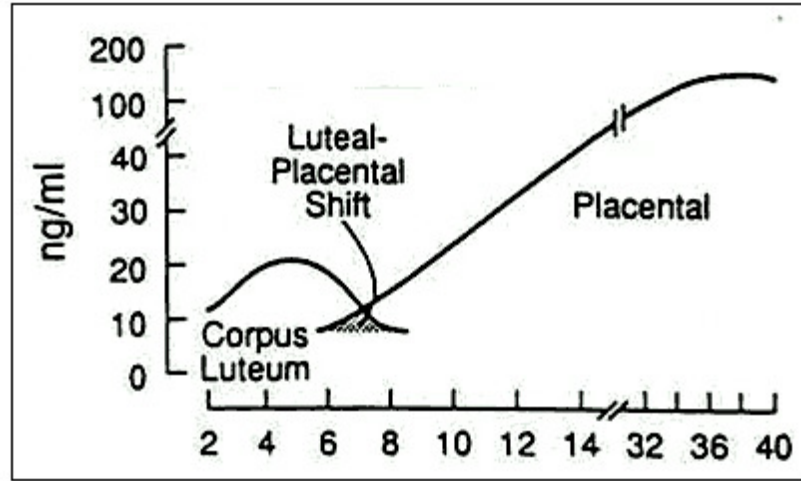


Şekil 1: Normal menstrual siklus boyunca hormon değişimleri

(Menstrual cycle., Resim, Encyclopædia Britannica , Encyclopædia Britannica,

URL:<https://www.britannica.com/science/menstrual-cycle#/media/1/375292/112920> Erişim tarihi 6 Kasım 2024).

İmplantasyon gerçekleştiği yani gebelik olduğu durumda, hCG seviyeleri artacak ve korpus luteumu korunarak progesteron seviyeleri gebelik boyunca yüksek kalacaktır. Progesteronun bu yüksek seviyelerdeki seyri gelişen gebeliği destekleyecektir. Gebeliğin 6-8. Haftalarında ise korpus luteum görevini luteal-plasental geçiş ile plasentaya devredecektir^[1] (Şekil 2). Gebelik artık korpus luteuma bağımlı olma durumundan plasentaya bağımlı olma şeklinde progesteron üretiminde bir değişikliğe uğrayacaktır^[7].



Şekil 2: Gebeliğin 6-8. Haftalarında ger..ekleşen luteal placentel geçiş

(Tal, R., & Taylor, H. S. (2021). Endocrinology of Pregnancy. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.).

2.2. İNFERTİLİTE

İnfertilite en bilinen tanımıyla, düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 12 ay sonunda gebelik sonucu elde edilememesi durumu olarak tanımlanır^[7]. Gebe kalmak istese de 12 ay korunmasız cinsel ilişki veya donör inseminasyonu yöntemleri ile gebelik denemesi başarısız sonuçlanmış heteroseksüel kadınlara infertilite değerlendirmesi önerilmesi tavsiye edilmektedir^[7].

İnfertilite tanısı almış çiftlerin yaklaşık %85inde tanımlanabilir nedenler bulunabilmektedir. (Tablo1) En yaygın nedenler arasında ovulatuvar disfonksiyon, erkek infertilitesi ve tubal hastalıklar yer almaktadır^[7].

Embriyo implantasyonunda yaşanan problemler için endometriyal reseptivitenin azalmış olma durumu ise UI tanısı almış kadın hastalarda sıklıkla görülen bir neden olarak tanımlanmıştır^[8].

Kalan %15 hasta grubunda ise UI tanısı ile herhangi bir neden bulunamadan infertilite durumu ile karşılaşılmaktadır^[6,7,9,10].

35 yaş üzeri kadın hasta popülasyonu için 6 ay içinde gebe kalınamadığı takdirde erken değerlendirme önerilirken, 40 yaş üzeri kadın hasta popülasyonu için mümkün olan en erken zaman diliminde değerlendirme yapılması önerilmektedir^[7].

Tablo 1: İnfertilitenin sınıflandırılmasında başlıca rol oynayan faktörler.



İnfertilite sorunun çiftler ve aileleri üzerindeki önemli psikolojik, sosyolojik, finansal ve toplumsal yükü göz önüne alınırsa, infertilite konusuna yoğunlaşmakta ve infertilite problemini çözmek için potansiyel tedavi yaklaşımları için gün geçtikçe yapılan çalışmalar genişletilmektedir ^[6].

İnfertilite tedavilerinden bahsedilirken başlıca dikkat çeken yaklaşımlar arasında, ovulasyon tetiklemek için ilaç kullanım protokolleri içeren ovulasyon indüksiyonu ve yumurtalığın birden fazla olgun folikülü üretmesine neden olacak over stimülasyonu sayılabilir ^[7].

Döllenme prosedürü, ovulasyon ile eş zamanlı planlı cinsel ilişki veya IUI yöntemlerinin tercih edilmesiyle sağlanabilmektedir ^[7].

Alternatif bir yöntem olarak da olgun yumurtaların bir iğne ile doğrudan ultrason rehberliğinde yumurtalıktan alındığı in vitro fertilizasyon (İVF) işlemi gerçekleştirilebilir ^[7].

2.3. İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON

2.3.1. Tanım ve Tarihçe

IUI, daha az invaziv tedavi yöntemleri ile IVF gibi daha karmaşık prosedürler arasında bir köprü işlevi gören yaygın olarak kullanılan bir yardımcı üreme tekniğidir (YÜT). İnsanlarda ilk olarak 18. yüzyılda tanımlanmış, ancak modern uygulamaları 20. yüzyılın ortalarına dayanır. Geçen sürede gerçekleşen teknik ve teknolojik gelişmeler, IUI'nın başarısını artırmıştır ^[11].

İntrauterin inseminasyonda amaç hazırlanan spermin uygun yumurtlama zamanına göre doğrudan uterin kaviteye yerleştirilmesini ve böylece döllenme olasılığını arttırmayı amaçlamaktadır. IUI, özellikle UI, servikal patolojiler, hafif erkek

faktörlü infertilite ve ovulasyon bozuklukları gibi rahatsızlıkları bulunan çiftler için gebelik olasılığını arttırmaktadır ^[12].

2.3.2. IUI Endikasyonları ve Kontraendikasyonları:

Endikasyonları

1. Açıklanamayan infertilite
2. Erkek faktörü
3. Servikal faktörler
4. Seksüel disfonksiyonlar (vajinismus vb.)
5. Ejekülasyon (retrograde Ejekülasyon vb.) ve/veya ereksiyon problemleri
6. Evre 1-2 endometriozis
7. Verici(döner) sperm kullanılması

Kontraendikasyonları

1. Rahim İçi Enfeksiyon
2. Aşırı Düşük Sperm Sayısı
3. Şiddetli Uterin Anomaliler
4. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar (CYBE)
5. Kanama Bozuklukları

2.3.3. İntrauterin İnseminasyon Aşamaları

- Ovulasyon İndüksiyonu
- Spermin Alınması ve Hazırlanması
- Spermin Uterin Kaviteye Yerleştirilmesi

2.3.4. IUI Tedavisinde Ovülasyon İndüksiyonu (OI)

IUI'ın başarısını artırmada yumurtalık stimülasyonunun rolü oldukça önemlidir. Kломifen sitrat veya gonadotropinler gibi ilaçlarla yapılan kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (COH), birden fazla folikülün gelişmesine yol açarak döllenme şansını artırabilir^{[13][14]}.

Ovulasyon indüksiyonu, infertilite tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır ve özellikle polikistik over sendromu (PCOS) gibi hormonal dengesizliklerden kaynaklanan ovulasyon sorunları olan kadınlar için yaygın bir tedavi yöntemidir.

Bu süreç, kadınların doğal döngülerinin düzenlenmesine ve yumurta üretiminin artırılmasına yardımcı olur.

Ovulasyon indüksiyonu için en sık kullanılan ajanlardan biri klomifen sitrattır. Klomifen, hipotalamus üzerindeki östrojen reseptörlerini bloke ederek, hipofiz bezinden folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salınımını artırır. Bu hormonlar, yumurtalıklarda folikül gelişimini teşvik eder. Klomifen sitrat, genellikle tedaviye başlamak için 5 gün boyunca, adet 3. veya 5. gününde uygulanır. Bu tedavi, yumurtlama olasılığını artırarak, gebelik şansını yükseltir^[15].

Diğer bir önemli ajan ise gonadotropinlerdir. Bu ilaçlar, doğrudan yumurtalıkları uyararak folikül gelişimini destekler. Gonadotropinler, FSH ve LH içeren enjeksiyonlar şeklinde uygulanır. Bu tedavi genellikle, klomifen tedavisine yanıt vermeyen veya daha yoğun bir uyarım gerektiren hastalar için tercih edilir. Gonadotropinlerle yapılan indüksiyon, yumurta sayısını artırma potansiyeline sahiptir, ancak çoklu gebelik riskini de beraberinde getirir^[16].

Bir diğer önemli tedavi yöntemi ise aromataz inhibitörleridir (Letrozol gibi). Bu ilaçlar, östrojen sentezini azaltarak hipotalamusun gonadotropin salınımını artırmasına yardımcı olur. Bu yöntem, özellikle klomifen tedavisine yanıt vermeyen PCOS hastalarında etkili olabilir^[17].

Ovulasyon indüksiyonu, sadece hormonal dengenin sağlanması değil, aynı zamanda ovulasyon sonrası gebelik sağlama şansını artırmak amacıyla da kullanılır. Tedavi sürecinde, hastaların adet döngüleri ve yumurtlama süreleri dikkatlice izlenir. Ultrasonografi ile folikül gelişimi takip edilir ve gerektiğinde hCG (human chorionic gonadotropin) ile ovulasyonun tetiklenmesi sağlanır. Bu, yumurtanın zamanında salınmasını ve döllenme olasılığını artırır^[18].

Sonuç olarak, ovulasyon indüksiyonu, infertilite tedavisinde etkili bir yöntemdir ve farklı hormon tedavileri ile kişiye özel yaklaşımlar, kadınların gebelik şansını artırmak için kullanılmaktadır. Bu süreç, hormonal dengeyi sağlama, folikül gelişimini teşvik etme ve ovulasyonu düzenleme hedefleri doğrultusunda uygulanmaktadır.

Hastanın özellikleri ve klinik durumu değerlendirilerek uygun ovulasyon indüksiyonu ilacının seçilmesi süreç yönetimi açısından çok önemlidir. Kломifen sitrat genellikle ilk tercih olarak tercih edilirken, letrozol PCOS nedenli takipli olan hastalarda daha etkili bulunmuştur ^[19]. Gonadotropin tedavisi ise daha invaziv bir yaklaşım olması nedeniyle takiplerinde dikkat edilmelidir.

OI sırasında hastanın durumu, kan tahlilleri ve ultrason ile düzenli olarak izlenmelidir. Transvajinal ultrason folikül büyüklüğü ve endometrium kalınlığı kontrolü için yardımcı olmaktadır. Olgun foliküllerin 18-22 mm arasında olması ovulasyon için uygun bir durumun göstergesidir. Bu takibin yapılması için transvajinal ultrason önemli bir araçtır. Olgunlaşan foliküllerin varlığını göstermesi nedeniyle serum E2 seviye takibi çok değerlidir^[20].

OI sonrasında ovulasyonun gerçekleşmesi için LH piki kullanılmaktadır. Doğru zaman tespit edilerek IUI işleminin yapılması başarılı sonuç olasılığını arttırmaktadır ^[21]. IUI tedavisinde OI, tedavi sürecinin kritik bir kısmıdır. İyi planlanmış bir OI, hastanın özelliklerine uyulanır ve bu durum IUI'nın başarı oranlarını artırır. Bu nedenle, OI'nın dikkatli bir şekilde planlanması, izlenmesi ve yönetilmesi, infertilite tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır.

2.3.5. Spermin Alınması ve Hazırlanması

İki günlük cinsel perhizin sonrasında seminal plazma örnekleri steril kaba alınır. Amaç morfolojisi normal, hareketli ve uygun spermleri ayırmaktır. Bu ayırma işlemi yapılırken 'swim-up' tekniği ve yoğunluğa bağlı santrifüj işlemi kullanılmaktadır. 5 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde karşılaştırılan sperm hazırlama teknikleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ^[22].

2.3.6. Spermin Uterin Kaviteye Yerleştirilmesi

Ovulasyonun zamanlaması, IUI'nın başarısı için kritik öneme sahiptir. Genellikle, ovulasyondan 24-36 saat önce IUI uygulanması önerilmektedir^[23]. Bu, sperm hücrelerinin yumurtayı en iyi şekilde dölleyebilmesi için optimal bir ortam sağlar. Ovulasyonun tahmini, ultrasonografi ve ovulasyon testleri kullanılarak yapılır. Ultrasonografi ile folikül büyüklüğü izlenir ve foliküler çap 18-20 mm'ye ulaştığında ovulasyonun gerçekleşmesi beklenir ^[24].

Sperm örneği, inseminasyondan birkaç saat önce hazırlanmalıdır. Bu süreçte, sperm hücreleri yıkanarak, hareketliliği artırılır ve toksik maddelerden arındırılır. Bu işlem, sperm kalitesini artırarak, döllenme şansını yükseltir ^[25]. IUI uygulaması, genellikle jinekolojik muayene masasında yapılır ve hastanın konforu için uygun bir pozisyonda tutulur.

IUI'nın zamanlamasında dikkate alınması gereken diğer bir faktör ise kadınların hormonal durumu ve bireysel farklılıklardır. Her bireyin hormonal yanıtı farklı olabileceğinden, tedavi süreci kişiye özel olarak düzenlenmelidir. Hormonal tedavi ile ovulasyon indüksiyonu yapılması durumunda, hastanın düzenli izlenmesi ve uygun zamanda inseminasyon yapılması kritik öneme sahiptir.

Inseminasyon için en uygun zaman, genellikle insan koryonik gonadotropini (hCG) gibi hormonal tetikleyicilerle kolaylaştırılan ovülasyonun tahmin edilmesiyle belirlenir ^[26]. Araştırmalar, IUI'nın hCG uygulamasından 24 ila 36 saat sonra gerçekleştirilmesinin, prosedürün planlanmasında esneklik sağladığını ve uygun gebelik oranları elde edilmesine olanak tanıdığını göstermektedir ^[26]. Ayrıca, endometriyal kalınlık gibi parametrelerle değerlendirilen endometriyal reseptivite, IUI'ı takiben başarılı gebelik sonuçları için öngörücü bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır ^[27].

IUI işlemi öncesinde hasta litotomi pozisyonuna alınır. Spekulumla serviks görülür ardından, salin solüsyon ile temizlenmektedir. Uteroservikal açığı işlem başarısı için en uygun açıya getirilir. İnseminasyon materyali elverişli olan kateterle endoservikal kanaldan USG eşliğinde fundusa temas etmeden itilmektedir. Sonra semen yavaşça uterin kaviteye gönderilir. Hasta işlemin ardından 10-15 dakika supin pozisyonda tutulabilir.

IUI uygulamasının duygusal ve psikolojik boyutları da göz ardı edilemez. Bu süreç, özellikle doğurganlıkla ilgili zorluklarla karşılaşan çiftler için kaygı ve stresle dolu olabilir ^[28,29]. Bu nedenle, tedavi süreci boyunca kapsamlı destek ve danışmanlık sağlanması, hastaların genel refahını artırmak için büyük önem taşır. Bu bütüncül yaklaşım, infertilitenin yalnızca tıbbi yönlerini değil, aynı zamanda ona eşlik eden duygusal ve psikolojik zorlukları da ele almaktadır.

2.4. LUTEAL FAZ DESTEĞİ

LFD'nin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, özellikle yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) uygulamalarında üreme sonuçlarının başarısını arttırmak için gereklidir. Yumurtlamayı takip eden luteal faz, endometriyumu potansiyel embriyo implantasyonuna hazırlamak için kritik bir hormon olan progesteronun korpus luteumdan salgılanması ile karakterize edilir. Bu faz sırasında yetersiz progesteron seviyeleri, infertiliteye ve tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabilen luteal faz defektlerine neden olabilir [30-32]. Bu nedenle, progesteron seviyelerini artırmak ve gebelik sonuçlarını iyileştirmek amacıyla luteal faz destek (LPS) tedavileri kullanılmaktadır.

Progesteron, insan koryonik gonadotropini (hCG) ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistlerinin verilmesi gibi çeşitli luteal faz destek yöntemleri araştırılmıştır. İster vajinal ister oral yoldan uygulansın, progesteron takviyesinin ART (YÜT) uygulanan kadınlarda gebelik oranlarını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir [33,34]. Vajinal yoldan progesteron takviyesi, sonuçlarının olumlu olması ve yan etkilerinin düşük olması nedeniyle sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. [35,36]

Çalışmalar, luteal faz progesteron takviyesinin başarılı implantasyon olasılığını ve canlı doğum oranlarını artırdığı için özellikle tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda faydalı olduğunu göstermektedir [33,34].

Günümüzdeki seçenekler arasında, vajinal, oral veya parenteral progesteron uygulamaları, hCG uygulaması ve gonadotropin serbestleştirici hormon analogu (GnRH-a) uygulaması bulunmaktadır. Günlük pratikte kullanım dozları aşağıdaki gibidir:

- 90 mg/gün progesteron-vajinal bioadheziv jel
- 100-800 mg/gün dozlarda mikronize progesteron-vajinal kapsül
- 25-100 mg/gün mikronize progesteron-intramuskuler uygulama
- hCG 1000-5000 IU/değişken sıklıkta parenteral uygulama
- 200-800 mg/gün mikronize progesteron-oral kullanım
- 20-40 mg/gün sentetik progesteron (didrogesteron)-oral kullanım

Progesterona ek olarak, hCG luteal faz sırasında potansiyel bir destek ajanı olarak araştırılmıştır. HCG uygulaması, korpus luteumun ve progesteron üretiminin sürdürülmesi için çok önemli olan doğal luteinize edici hormon artışını taklit edebilir

[37,38] Bununla birlikte, hCG kullanımı, YÜT uygulanan hastaların klinik yönetimini zorlaştırabilecek olan ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) potansiyeli de dahil olmak üzere birçok istenmeyen sonuca neden olabilir [39].

Sonuç olarak, LFD seçimi, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda, etkinlik ve güvenlik arasında bir denge kurmayı gerektirir.

Birçok çalışmada, LFD’de GnRH agonistlerinin rolü de değerlendirilmiştir. Bu ajanlar, özellikle diğer destek yöntemleriyle birlikte kullanıldığında, belirli YÜT protokollerinde gebelik sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir [40–42].

Örneğin, GnRH agonistlerinin eklenmesi, GnRH antagonist protokollerinin kullanıldığı döngülerde gelişmiş implantasyon oranları ve devam eden gebelik oranları ile ilişkilendirilmiştir [41,43]. Bununla birlikte, GnRH agonistleri için en uygun zamanlama, dozaj ve uygulama yöntemi, üreme tıbbı topluluğu içinde devam eden araştırma ve tartışma konuları olmaya devam etmektedir [43,44].

LFD’nin klinik önemi, YÜT ün ötesine uzanmaktadır çünkü luteal faz kusurları doğal döngüye sahip kadınlarda da ortaya çıkabilmektedir. Anormal luteal fazların hormonal belirleyicileri tanımlanmış olup, serum progesteron seviyelerinin izlenmesinin luteal faz yeterliliği hakkında bilgi sağlayabileceği ve klinik müdahaleleri bilgilendirebileceği düşünülmektedir [30,32].

Ayrıca, LFD ‘nin başlatılmasının zamanlaması kritiktir; çalışmalar, progesteron desteğinin uygun zamanda başlatılmasının gebelik sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermektedir [31,34].

Özetle, LFD, özellikle YÜT bağlamında üreme sağlığının hayati bir bileşenidir. Progesteron, hCG ve GnRH agonistlerinin tedavi protokollerine entegrasyonunun gebelik oranlarını artırdığı ve infertilite sorunlarıyla karşılaşan kadınlar için sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu stratejileri rafine etmek, tedavi rejimlerini optimize etmek ve farklı hasta popülasyonlarında LFD’nin güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için devam eden araştırmalar gereklidir.

2.5. b-hCG GEBELİK İLİŞKİSİ

İnsan koryonik gonadotropin (hCG) ölçümü, gebeliğin teşhisinden, gebelikle ilgili durumlara; doğum öncesi taramalardan jinekolojik kanserlere kadar çok çeşitli spektrumda klinik durumların değerlendirilmesinde yaygın olarak

kullanılabilmektedir ^[45,46]. 1927de Ascheim ve Zondek tarafından geliştirilen ve "A – Z testi" olarak bilinen bir biyoanaliz ilk gebelik testi olarak tanımlanmıştır ^[45,47]. Bu testin çalışma prensibi, gebe kadının idrarının matüre olmamış bir fare ya da sıçana enjekte edilmesiyle hCGnin seviyesini tespit etmeye dayanıyordu ^[45,47] 1960 yılında devrim niteliğinde bir gelişme olan, poliklonal antikorların geliştirilmesiyle ilk immünolojik gebelik testlerini de temelleri atılmıştır ^[45,48]. 1967de ise poliklonal antiserumlar kullanılarak ilk radyoimmünolojik testlerin (RIA) gerçekleştirildiği bilinmektedir^[45,49].

Ne var ki, bu erken testlerin en büyük dezavantajı hCG ile LH arasındaki kimyasal yapı benzerliği nedeniyle özgül olarak tespit edilemiyor hCG ve LH testin spesifitesini azaltacak çapraz reaksiyonlar gösteriyordu.

1972de, LH varlığında dahi çapraz reaksiyon vermeden hCGyi spesifik olarak ölçebilecek, hCGye özgü bir tavşan antiserumu (SB6) kullanılarak yeni bir RIA geliştirilmiştir ^[45,50].

1980lerin ortalarında monoklonal antikorların keşfi ile yeni bir bakış açısının da kapısı aralanmış, hCG ilk iki antikorlu immünometrik testleri geliştirilmiş ve hCG için yeni bir dönem başlamıştır ^[45,51].

Günümüzde uygulanan ticari immünoassayler ise, "sandviç" prensibine dayanmaktadır. İki farklı antikor kullanılarak gerçekleştirilen bu yöntemde ilk antikor, hCGyi spesifik olarak tespit etmek için üretilmiş bir monoklonal anti-hCGdir ^[45]

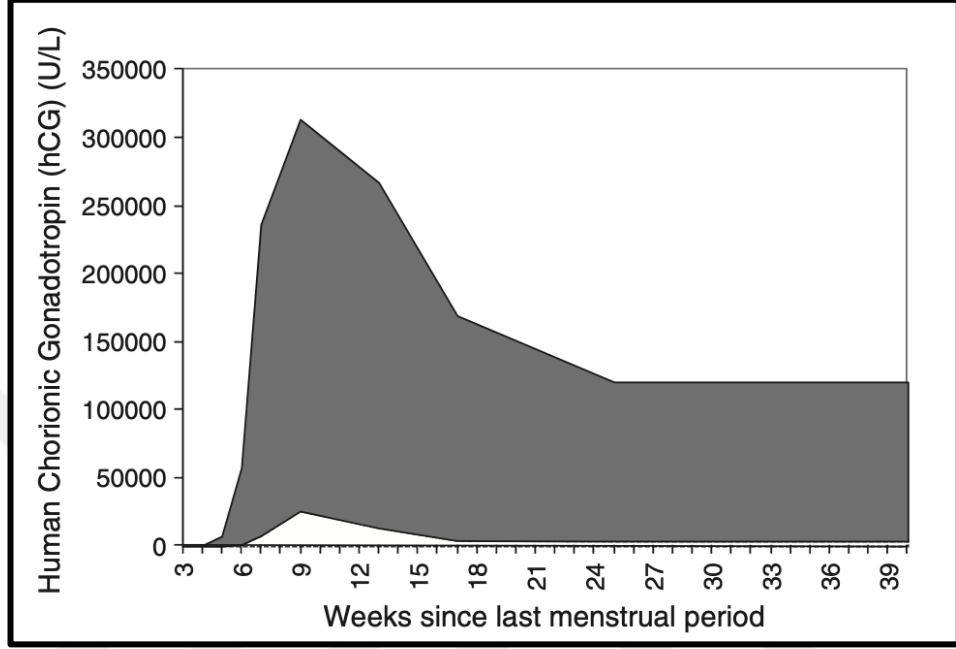
İkincisi ise (monoklonal veya poliklonal) hCG hormonunun yapısal olarak uzak bir bölgesine bağlanarak bir sinyal ajanı (boya, radyoaktif madde veya enzim) ile konjuge halde bulunmakta, bu da yakalanan hCGnin tespit edilebilmesini ve ölçülebilmesini sağlamaktadır ^[45].

Testlerin bazılarında biraz daha farklı bir prensip benimsenerek, molekülü yakalamak amacıyla ek bir monoklonal anti-hCGβ antikorunu kullanılabilmektedir^[45].

Laboratuvar, ofis veya ev tipi kullanıma uygun olması için idrardaki hCG'yi tespit edebilecek veya serumdaki hCG'nin ölçümünü yapmak amacıyla birden fazla otomatik veya manuel immünoassay bazlı geliştirilmiş kitler mevcuttur ^[45].

Bireyler arasındaki biyolojik farklılıklar gebelik testi sonuçlarını değerlendirirken dikkate alınması gereken en önemli konuların başında gelmektedir. (Grafik 1) Çünkü hCG seviyeleri, gebe olmayan sağlıklı kadınlarda bile normal

referans aralığının üst sınırını tutarlı şekilde aşabilmektedir^[52] Bunun yanında, gebe olmayan popülasyondaki hCG'nin üst referans seviyesi de yaşla birlikte kayda değer biçimde artış göstermektedir ^[45,53].



Grafik 1: Fizyolojik gebelik esnasında insan koryonik gonodotropin hormonunun serumdaki konsantrasyon değerleri ^[45]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde Ocak 2024 – Haziran 2024 tarihleri arasında intrauterin inseminasyon yapılan ve LFD almış 100 hastanın retrospektif ve Haziran 2024 – Eylül 2024 tarihleri arasında intrauterin inseminasyon yapılan ve LFD almamış 100 hastanın prospektif olarak incelenmesiyle yapılmıştır.

Hastaları retrospektif ve prospektif iki gruba ayırıp değerlendirmemizin gerekçesi, süre kısıtlılığı nedeniyle yeterli hasta sayısına ulaşamayacak olmamızdır. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmanın kontrol ve çalışma grubu sadece prospektif seçilemediği için kontrol grubu retrospektif olarak belirlenmiştir.

Hastalar dahil edilme kriterlerine göre havuzlar haline getirilip randomize şekilde 100 hasta retrospektif grup ve 100 hasta prospektif grup için seçilmiştir.

3.1. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- *Normal adet döngüsü olmak (ovulatuvar)
- *23-35 yaş aralığında olmak
- *Normal semen analizine sahip olmak (total progresif motil sperm sayısı (TPMSS)> 5 milyon)
- *Normal over rezervine sahip olmak (Anti-müllerian hormon (AMH)>1.1 ng/ml, FSH<10 mIU/mL , E2 < 65 pg/ml)
- *Antral folikül sayısı normal olmak (AFC)> 5-6)
- *Bazal hormon tetkiklerinde normal olmak (Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ve Prolaktin Düzeyi)
- *Vücut kitle indeksi normal aralıkta (18-30 kg/m²) olmak
- *Histerosalpingografide en az bir tubada açıklığına sahip olmak
- *Histerosalpingografi veya histeroskopi ile doğrulanan normal uterus kaviteye sahip olmak

Kriterlerine eşlik eden **açıklanamayan infertilite** tanı kriterlerine sahip olgular çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ

*Vücut kitle İndeksi $<18 \text{ kg/m}^2$ ve $>30 \text{ kg/m}^2$ olmak

*35 yaş üstü olmak

*Tiroid fonksiyon bozukluğuna sahip olmak

*Hiperprolaktinemi tanısı almış olmak

*Adrenal patolojiler açısından tanı almış olmak

*Diyabet tanısı almış olmak

*Diğer endokrin patolojiler açısından tanı almış olmak;

kriterlerine ek olarak veya kendi başına açıklanamayan infertilite kriterlerine uymayan tüm olgular çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Ocak 2024 – Haziran 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Kliniği'ne başvuran, dahil edilme kriterlerine uygun ve açıklanamayan infertilite tanısı alıp intrauterin inseminasyon tedavisine ek LFD almış hasta grubu ve Haziran 2024 – Eylül 2024 tarihleri arasında yine Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Kliniği'ne başvuran dahil edilme kriterlerine uygun olarak intrauterin inseminasyon tedavisi uygulanıp, aydınlatılmış onam alınarak LFD almayan ve gebelik koşulları mümkün olabilecek tüm riskler açısından yakın takip edilen hasta grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Verilerin toplanması için hastanemiz otomasyon sistemi ve infertilite kliniğinin dosya arşivi kullanılmıştır.

3.4. OVÜLASYON İNDUKSİYON PROTOKOLÜ

Hastalar menstrüel siklusunun 2. ya da 3. günü tedaviye alınarak rekombinant FSH başlandı. Yaş, AFC, bazal serum FSH seviyesi düzeylerine bakılarak hastaların günlük FSH dozu 50-150 IU arasında belirlendi. Her gün aynı saatte FSH uygulandıktan sonra foliküler cevabın takibi için 5-7 gün sonra hastaların TV-USG ile folikül ölçümü yapıldı. Hastaların foliküler cevabına göre gonadotropin dozları tekrar ayarlandı. Hastaların sonraki kontrollerinde TV-USG'de 18 mm ve üzerinde 1 ya da 2

dominant folikülün izlenmesi halinde serum rekombinant hCG uygulandı. Yaklaşık 36 saat sonrasında IUI yapılması planlandı.

3.5. IUI İŞLEMİ

İşlem hCG uygulamasından yaklaşık 36 saat sonra gerçekleştirildi. Hastalara öncesinde hafif derecede idrara sıkışık gelmeleri istendi. Hastalar hafif idrara sıkışık şekilde dorsal litotomi pozisyonunda alındı. Steril spekulum ile vulva vajen steril serum fizyolojik ile yıkandı. Steril spanç ile nazikçe temizlendi. Hastaların eşlerinden alınıp andoroloji labaratuvarında inseminasyona hazır hale getirilen spermier katater yardımı ile endoservikal kanaldan girilerek intrauterin kavite içine enjekte edildi. Katater nazikçe çıkarıldı. Hastalar ters trendelenburg pozisyonuna alınarak yaklaşık 10-15 dakika müdahale masasında yatırıldı. Sonrasında normal günlük hayatlarına devam edebilecekleri bilgisi verildi.

3.6. LUTEAL FAZ DESTEĞİ

IUI işleminin yapıldığı aynı gün kontrol grubu olan LFD almış hastalara günlük 600 mg vajinal progesteron kapsül başlandı. Çalışma grubuna ise progesteron verilmedi.

3.7. ETİK KURUL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği uzmanlık öğrencisi Dr. Ayten Ayaz Akyol'un İntrauterin İnseminasyon Yapılan Hastalarda Luteal Faz Desteğinin Gebelik Oranına Etkisinin Araştırılması başlıklı tez konusu tez danışmanı Prof. Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ gözetiminde gerçekleştirilmiş olup karar hakemleri Doç.Dr. Belgin DEVRANOĞLU ve Doç. Dr. Mucize ERİÇ ÖZDEMİR tarafından değerlendirilmesi yapılmış; 21.05.2024 tarihli Eğitim Planlama Kurulunda uygun bulunup karar numarası 15-5 olarak belirlenmiş ve 05.06.2024 tarihli etik kurulda 08 numaralı karar ile onay verilmiştir.

3.8. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması aşamalarının herhangi birinde çıkar çatışması bulunmamaktadır. Araştırmanın tasarımı, veri toplama süreçleri, analizlerin gerçekleştirilmesi ve sonuçların yorumlanması tamamen bilimsel ve akademik prensipler çerçevesinde, objektif bir yaklaşımla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın hiçbir aşamasında, sonuçları etkileyebilecek ya da yönlendirebilecek herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan maddi/manevi destek alınmamıştır. Araştırma kapsamında kullanılan tüm kaynakların referans bilgileri akademik etik kurallarına uygun şekilde raporlanmış olup, verilerin toplanması ya da analizi süreçlerinde herhangi bir manipülasyon yapılmamıştır.

Bu çalışmayı yapan uzmanlık öğrencisi ve danışmanı, araştırmanın her aşamasında şeffaflık ilkesine bağlı kalarak çalışmışlardır. Çalışmanın sonuçları üzerinde etkili olabilecek herhangi bir finansal ilişki, ticari bağlantı veya potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır. Araştırma sürecinde kullanılan tüm ekipman ve materyaller, kurumsal kaynaklar, yasal izinler ve etik kurul kararı çerçevesinde temin edilip analizlere dahil edilmiştir.

Ayrıca, çalışmada yer alan tüm araştırmacılar (klinik verilerin oluşması esnasında tedavi protokollerini uygulayan hekimler), herhangi bir ilaç firması, medikal cihaz üreticisi veya sağlık teknolojileri şirketi ile finansal veya danışmanlık ilişkisi içinde bulunmadıklarını beyan etmektedirler.

Tüm veriler ve analizler, tarafsız olarak bilimsel araştırma metodolojisine uygun bir şekilde gerçekleştirilmiş ve raporlanmıştır.

Bu beyan, tüm yazarlar tarafından araştırmanın güvenilirliğini ve bilimsel tarafsızlığını teyit etmek amacıyla onaylanmıştır.

Çalışmanın sonuçlarının yayınlanması sürecinde de olası bir çıkar çatışmasına yol açacak herhangi bir durum söz konusu değildir.

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

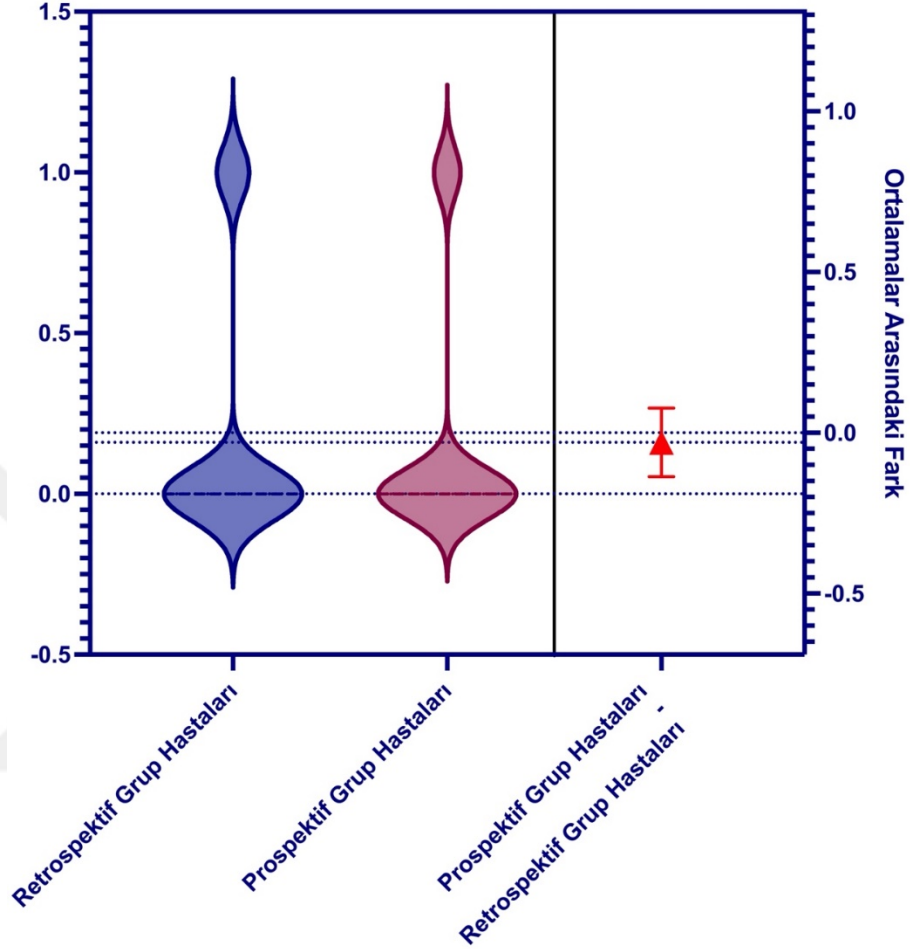
Verilerin değerlendirilmesinde GraphPad Prism 10.1.1 istatistik programı kullanılmıştır. Değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare ve bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir. Pasta

grafikleri, yüzdelik dağılımlar ve yaş gruplarına göre gebelik sonuçlarının görselleştirilmesi için deskriptif analiz kullanılmıştır.



4. BULGULAR

T-Test



Grafik 2: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almış kontrol grup ile intrauterin inseminasyona ek luteal faz desteği almamış çalışma grubu hastalarının b-hCG ile gebelik sonuçlarının bağımsız örneklem iki yönlü t-testi ile karşılaştırılması , 0,1234 (ns), 0,0332 (*), 0,0021 (**), 0,0002 (***), <0,0001 (****).

Bu grafik, kontrol ve çalışma grupların dağılımlarını ve aralarındaki ortalama farkı gösteren bir tahmin grafiğidir.

Grafik, her grubun kendi içinde yoğunluk dağılımını kontrol ve çalışma grupların arasındaki ortalama farkı göstermektedir.

- Yoğunluk Dağılımları: Solda mavi ve ortada pembe renkle ifade edilmiş "violin" grafikleri, kontrol ve çalışma grupların kendi içlerindeki veri dağılımlarını ifade eden grafiklerdir.

Bu grafikler, verilerin yoğunlaştığı bölgeleri gösterir ve her iki grubun ortalamasını noktalı çizgilerle vurgular.

- Ortalama Farkı: Grafiğin sağında, kontrol ve çalışma gruplar arasındaki ortalamaların farkını gösteren kırmızı bir üçgen bulunmaktadır. Bu işaret, iki grup arasındaki ortalama farkı ve güven aralığını (genellikle %95) temsil eden istatistiksel olarak verilerin güvenilirliğini tespit etmek için kullandığımız bir parametredir.
- Güven Aralığı: Kırmızı çizginin uçları ise, farkın güven aralığını belirten diğer bir önemli parametredir. Bu aralığın sıfır çizgisini (dikey eksen) kesmesi, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmayabileceğine dair önemli bir parametredir.

Kontrol ve çalışma grupların dağılımları birbirine oldukça benzer olarak tespit edilmiştir. Diğer bir yandan ortalama farkı gösteren kırmızı işaretin sıfırın çok yakınında bulunması gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmayabileceğini göstermektedir.

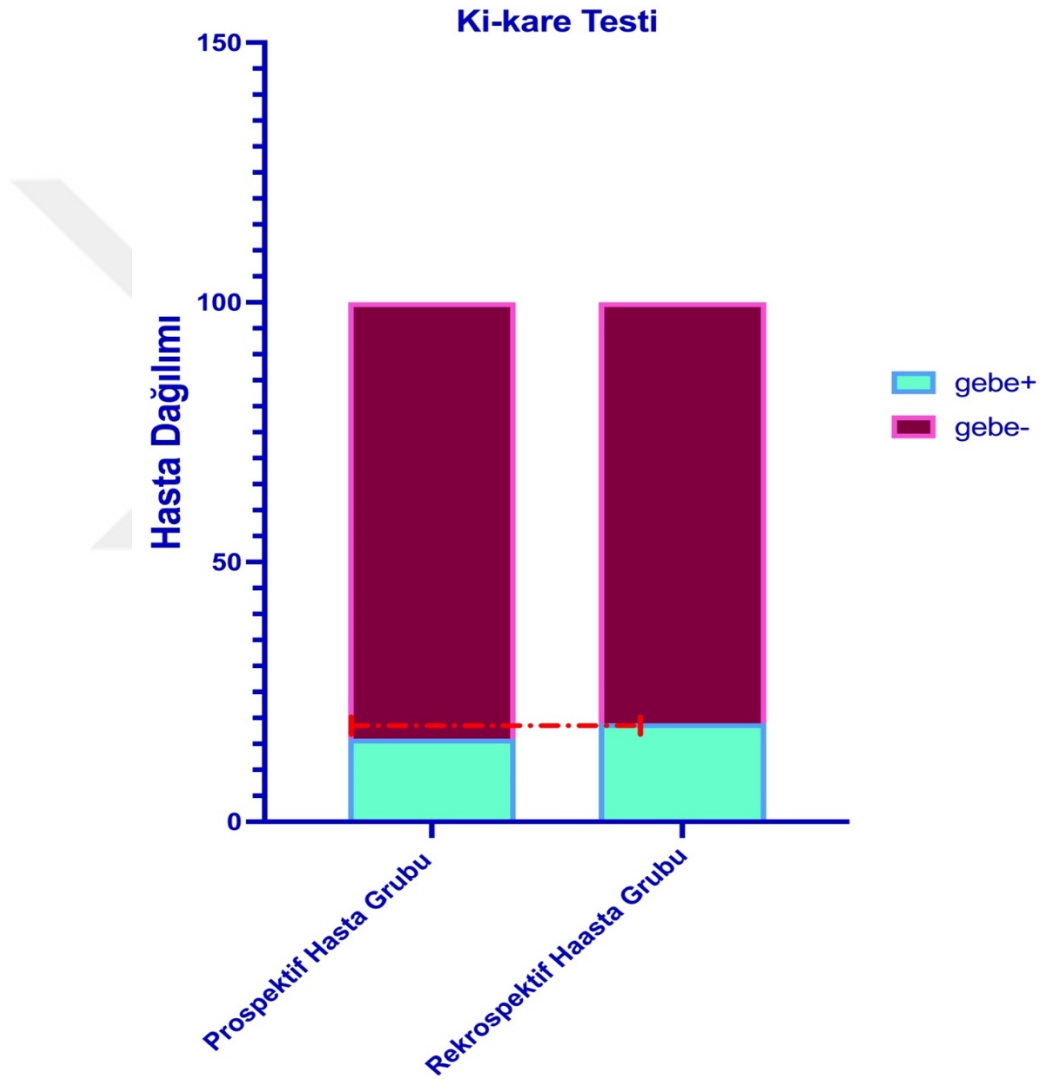
İki grubun bağımsız örneklem iki yönlü t-testine göre değerlendirilmesinden elde edilmiş p değeri 0,5789 olarak bulunmuştur. LFD alan kontrol hasta grubu ile LFD almayan çalışma hasta grubu arasında B-hCG ile doğrulanmış gebelik açısından istatistiksel anlamlılık ifade edecek herhangi bir farkın olmadığını göstermektedir.

T değeri ise 0.5559 olarak bulunmuştur. Bu değer, test istatistiğinin değerini ifade eden bir değerdir ve iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın standart hata cinsinden ne kadar büyük olduğunu ifade eden önemli bir parametredir. Bu değer 0.5559 olması, gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık açısından iki grup arasında anlamlılık olmadığını gösteren diğer bir güçlü parametredir.

Serbestlik Derecesi (df) 198 olarak tespit edilmiştir. Serbestlik derecesi t dağılımının hesaplanmasında kullanılan bir parametredir. Örneklem büyüklüğü ve veri setinin durumuna göre hesaplanan istatistiksel bir parametredir. Serbestlik derecesi, yapılan istatistiksel testin hassasiyetini etkileyen önemli bir kavramdır.

Sonuç olarak p değeri 0.5789, yani 0.05'ten büyük olarak bulunmuştur. Bu da gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı anlamına gelmektedir. Diğer bir şekilde ifade edilmek istenirse, iki grup arasında gözlemlenen fark rastlantısal olarak da değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, bu bağımsız örneklem iki yönlü t-testi sonuçlarına göre, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Grafik 2)



Grafik 3: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almış kontrol grup ile intrauterin inseminasyona ek luteal faz desteği almamış çalışma grup hastalarının b-hCG ile gebelik sonuçlarının ki-kare testi ile karşılaştırılması , 0,1234 (ns), 0,0332 (*), 0,0021 (**), 0,0002 (***), <0,0001 (****).

Bu grafik, iki farklı grup (çalışma ve kontrol) için yapılan bir ki-kare (chi-square) testi sonuçlarını yansıtmaktadır. Grafikte, her iki grubun gebe + (pozitif) ve gebe- (negatif) sonuçları arasındaki dağılımları ifade edilmiştir.

Grafiğin grupları:

- X ekseninde "Prospektif" ve "kontrol" hasta grupları yer almaktadır
- Her bir grup için iki farklı kategori renklendirilmiş olup bunlar: gebe + (açık mavi) ve gebe - (koyu pembe).

Sütun Grafiklerinin Yükseklikleri:

- Y eksenini, her grubun toplam sayısını veya yüzdesini temsil etmektedir.
- Her sütunun üst kısmı, gebe – sonucu alan hastaları ifade ederken alt kısımları ise gebe + sonucu alan hastaları ifade etmektedir.
- Görüldüğü üzere her iki hasta grubunda da gebe – sonucu alan hastaların oranı oldukça yüksek ve baskın olarak tespit edilmiştir.

Kırmızı Noktalı Çizgi:

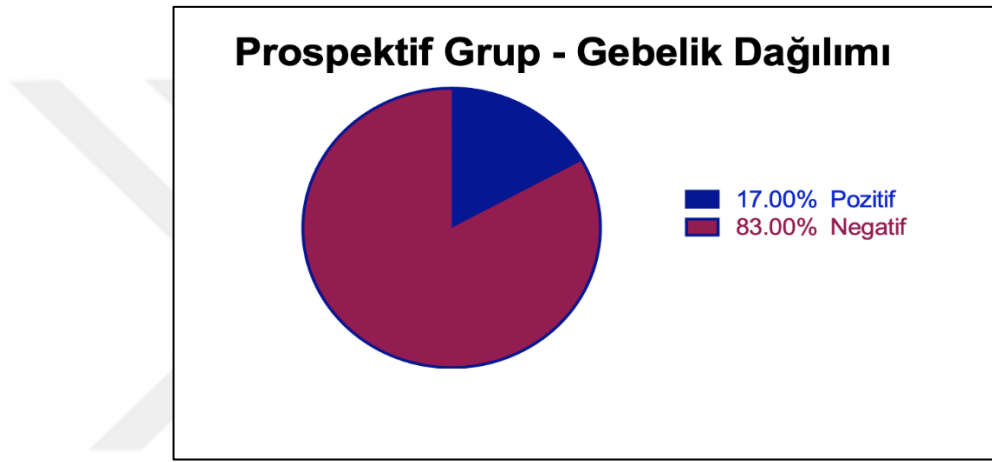
- Sütunların altında yer alan ve gebe + sonucu alan hastaların oranlarının karşılaştırılmasını gösteren kırmızı, noktalı bir çizgi bulunmaktadır. Bu çizgi, iki grup arasındaki gebe + sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırıldığını ve ki-kare testi sonucu değerlendirilmesini ifade eden görsel bir parametredir.

Eğer iki grup arasındaki fark anlamlı ise, genellikle ki-kare testinin sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı yani 0.05'ten küçük bir p-değeri elde edilmelidir. Bu grafikte ise her iki gruptaki gebe + ve gebe- oranları oldukça benzer olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ifade edecek ilk parametredir.

Yapılan ki-kare testi içinde %95 güvenli aralıkta atfedilebilir risk 0.8421(0,4629- 1,527) olarak, ters atfedilebilir risk ise 1.188 (0,6550 to 2,160) olarak bulunmuştur.

Odd değeri 0.8120 (0,3908 - 1,632), ters odd değeri ise 1.231(0,6128-2,559) olarak saptanırken ki-kare testinin sensitivitesi 0.4571 (0,3047 - 0,6181), spesifitesi ise 0.4909 (0,4157-0,5665) olarak saptanmıştır.

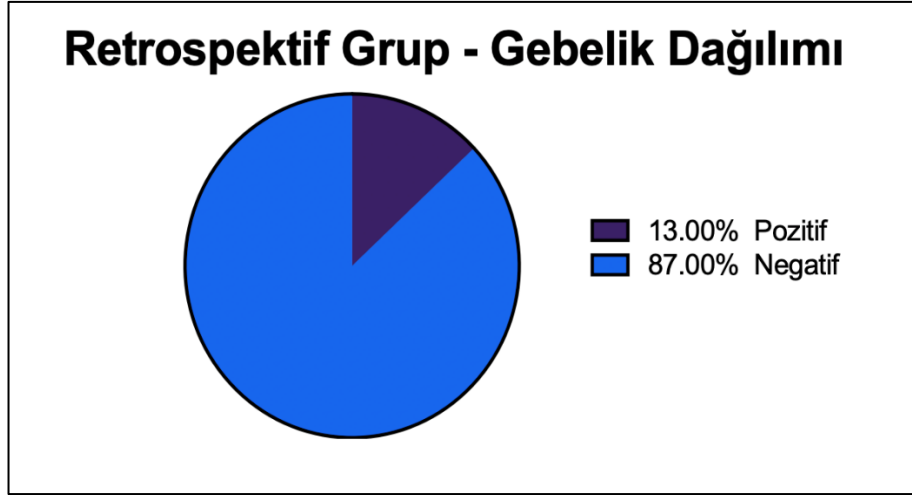
Özetle, bu oranlar ve %95 güven aralıkları, kontrol ve çalışma grup hastalarının tedavi sonrası gebelik sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını ve sonuçların güvenilirliğini gösteren önemli parametrelerdir. Tüm bu metriklerin %95 güven aralıkları içinde olması yapılan ki-kare testinden istatistiksel olarak güvenilir değerler elde edildiğini göstermektedir. (Grafik 3)



Grafik 4: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almamış çalışma grubu hastalarının gebelik cevaplarının yüzdelerinin pasta grafiği.

Bu pasta grafiği, çalışma hasta grubunda gerçekleştirilen gebelik testlerinin sonuçlarını yüzdelik dilim olarak ifade etmektedir. Grafikte görüldüğü gibi, çalışmaya dahil edilen vakaların %17sinde (mavi dilim) pozitif gebelik sonucu elde edilirken, %83ünde (bordo dilim) negatif sonuç gözlenmiştir.

Bu veriler, intrauterin inseminasyona ek verilen LFD'nin tedavi başarı oranlarını nasıl etkilediğini değerlendirmek açısından önemli bilgiler sunmaktadır. %17lik gebelik başarı oranı, intrauterin inseminasyona ek LFD verilmesinin etkinliğini göstermekte ve literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılabilir niteliktedir (Grafik 4).



Grafik 5: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almış kontrol grup hastalarının gebelik cevaplarının yüzdelerinin pasta grafiği.

Kontrol hasta grubunun gebelik durumlarının dağılımını gösteren bu grafikte:

- Mavi bölge, “negatif” sonuçları temsil ederken toplam grubun %87’sini oluşturmaktadır. Bu, kontrol hasta grubunda olup intrauterin inseminasyona ek LFD alan bireylerin büyük bir çoğunluğunun gebelik sonucunun negatif olduğunu göstermektedir.
- Mor bölge, ise “pozitif” sonuçları temsil ederken toplam grubun %13’ünü oluşturur. Bu, kontrol hasta grubunda olup intrauterin inseminasyona ek LFD alan bireylerin gebelik sonucunun çoğunlukla negatif olduğunu göstermektedir (Grafik 5).

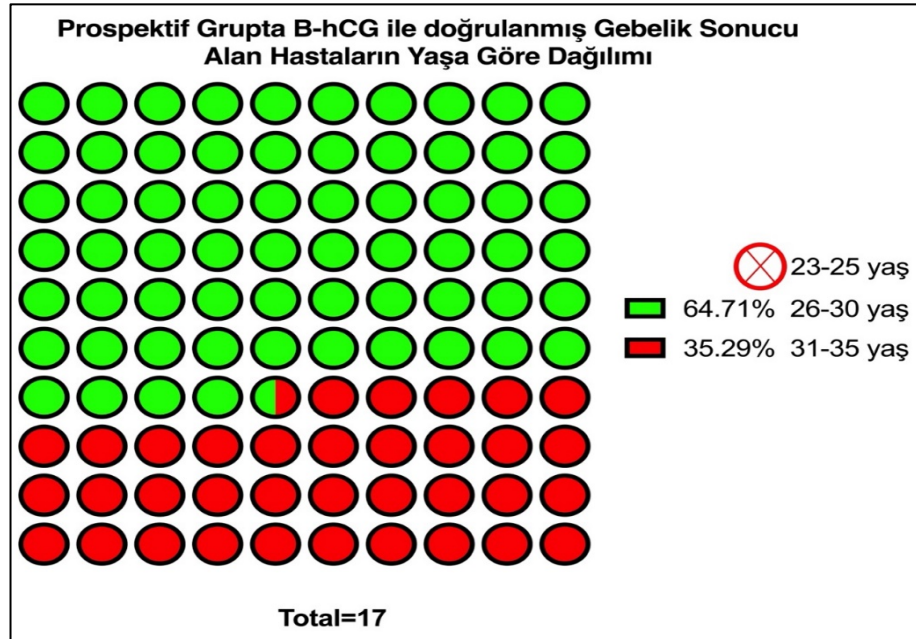
Tablo 2: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almamış çalışma grubu hastalarının gebelik cevaplarının yüzdeleri

Hasta Grubu	B-hCG pozitifliği ile doğrulanan Gebelik sonucu alan Hastalar	B-hCG negatifliği ile gebelik negatifliği doğrulanan hastalar
Çalışma (IUI tedavisine ek LFD almayan)	%17	%83

Tablo 3: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almış kontrol grup hastalarının gebelik cevaplarının yüzdeleri

Hasta Grubu	B-hCG pozitifliği ile doğrulanmış Gebelik sonucu alan Hastalar	B-hCG negatifliği ile gebelik negatifliği doğrulanmış hastalar
Kontrol (IUI tedavisine ek LFD alan)	%13	%87

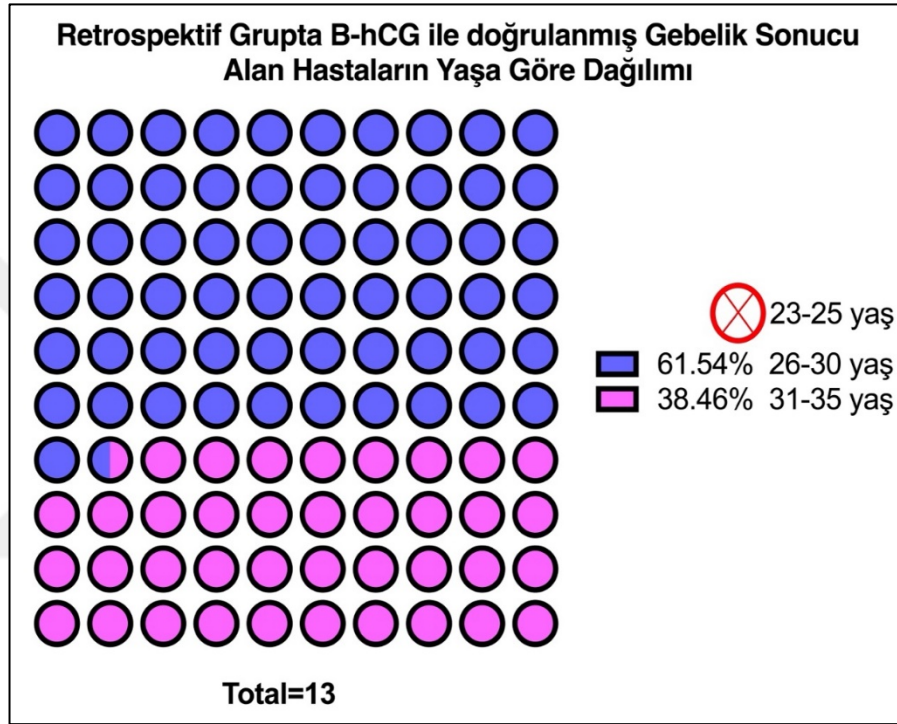
Özetle Ocak 2024 – Haziran 2024 tarihleri arasında intrauterin inseminasyona ek LFD alan 100 hastalık kontrol grupta %13 b-hCG pozitifliği ile doğrulanmış gebelik pozitifliği cevabı alınırken %87 hastada b-hCG negatifliği ile doğrulanmış gebelik negatifliği cevabı alınmıştır. Diğer bir yandan Haziran 2024 – Eylül 2024 tarihleri arasında LFD almayan 100 hasta örneklemini kendi içinde karşılaştırıldığında %17 b-hCG ile doğrulanmış gebelik açısından pozitif, %83'ü ise b-hCG negatifliği ile doğrulanmış negatif gebelik açısından intrauterin inseminasyon tedavi cevabı almıştır (Tablo 2-3).



Grafik 6: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almış çalışma grubu hastalarının b-hCG ile doğrulanmış gebelik cevaplarının yaşa göre dağılımı

B-hCG testi ile doğrulanmış gebelik pozitifliği olan hastaların yaş dağılımını inceledik. Araştırmamızda çalışma hasta grubunda toplam 17 hasta gebelik pozitifliği sonucu almış olup, sonuçlar dikkat çekici bir yaş dağılımı ortaya koymaktadır (Grafik 6).

Grafiğin en çarpıcı bulgusu, gebelik pozitifliği saptanan hastaların büyük çoğunluğunun (%64,71) 26-30 yaş aralığında tespit edilmiş olmasıdır.



Grafik 7: İntrauterin inseminasyon tedavisine ek olarak luteal faz desteği almamış çalışma grup hastalarının b-hCG ile doğrulanmış gebelik cevaplarının yaşa göre dağılımı

Kontrol grupta b-hCG testi ile doğrulanmış gebelik sonucuna sahip hastaların yaşa göre dağılımı grafiğinde:

- 26-30 yaş arası hastalar mavi renkle gösterilmiş olup, toplam hasta sayısının %61,54ünü oluşturmaktadır.
- 31-35 yaş arası hastalar pembe renkle gösterilmiş olup, toplam hasta sayısının %38,46sını oluşturmaktadır.
- 23-25 yaş grubuna ait herhangi bir hasta bulunmamaktadır; bu nedenle bu yaş grubu X işareti ile gösterilmiştir.

B-hCG ile doğrulanmış gebelik pozitifliği sonucu alan toplam hasta sayısı intrauterin inseminasyona ek LFD alan kontrol hasta grubunda 13 olarak belirlenmiştir (Grafik 7).



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda IUI tedavisinde LFD'nin gebelik oranlarına etkisini araştırdık. 600 mg vajinal kapsül şeklinde LFD alan kontrol grubuna dahil 100 hastamızın 13'ünde b-Hcg pozitif, 87'sinde ise negatif olarak bulunmuştur. IUI tedavisine ek olarak LFD almayan çalışma grubumuzdaki 100 hastanın 17' sinde b-Hcg pozitif, 83'ünde ise negatif olarak bulunmuştur. Çalışmamız sonucunda LFD verilen ve verilmeyen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

IUI tedavisine ek LFD'nin; kontrol ve çalışma gruplarımız arasında yapılan değerlendirilmelerde, tedavi başarısına istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir katkı sağlamadığı tespit edilmiştir.

IUI tedavisine ek LFD'de progesteron; oral, vajinal ve parenteral yollarla farklı doz ve formlarda verilebilir.

IUI döngülerinde pozitif sonucu arttırmak için LFD'nin gerekliliği net olarak aydınlatılamayan ve bu nedenle araştırmalara konu olan bir durumdur. Yapılan birçok çalışmada farklı sonuçlarla karşılaşmaktayız.

Keskin ve ark. tarafından yapılan çalışmada 44 hastaya günlük 400 mg olacak şekilde vajinal progesteron verilmiş ve LFD sağlanmış. Eş zamanlı olarak 43 hasta IUI döngüsü ek bir destek tedavi almadan takip edilmiştir. LFD verilmesinin β -hCG pozitifliği ve klinik gebelik oranları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir^[54].

Benzer sonuçlara vardığımız diğer çalışmaları inceleyecek olursak Nieto ve ark., IUI tedavisine ek olarak vajinal progesteron ile LFD verilmesinin, LFD verilmeyen hastalara kıyasla klinik gebelik oranında anlamlı bir artışa neden olmadığını göstermiştir^[55].

Peeraer K. ve ark, çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışma planlayarak LFD olarak verilen vajinal progesteron jelinin klinik gebelik üzerine etkisini incelemeyi amaçlamışlar. Sonuçlar incelendiğinde herhangi bir destek tedavi verilmeyen grup ile LFD verilen grup arasında klinik gebelik açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir^[56].

Aytaç ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada açıklanamayan infertilitesi olan hastalara ek olarak PCOS hastaları da çalışmaya eklendiğini gözlemledik. Çalışmamızın bulgularını destekler şekilde, LFD alan grup ile almayan

grup arasında gebelik oranları ve canlı doğum oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır^[57].

Biberoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada IUI yapılan hastalarda LFD olarak verilen farklı dozlarda vajinal progesteronun gebelik oranlarına etkileri incelenmiş. Bu çalışmada hastalara 300 mg ve 600 mg olmak üzere iki farklı dozda progesteron tedavisi uygulanarak sonuçlar değerlendirilmiş ve klinik gebelik açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmadan yola çıkarsak, LFD verilmesi sırasında progesteron dozunun yükseltilmesinin sonuçta anlamlı bir fark yaratmamış olması LFD olarak kullanılan progesteron dozunun da tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir^[58].

Yapılan birçok çalışmanın sonucu çalışmamızı destekler nitelikte olsa bile farklı sonuçlara ulaşılan birçok çalışma literatürde mevcuttur.

Oktem ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak IUI tedavisine ek olarak LFD verilen hasta grubu ile verilmeyen hasta grubu karşılaştırılmış. LFD hastalara progesteron vajinal yoldan kapsül veya jel formatında uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarında bizden farklı olarak hem kapsül hem de jel formatında verilen desteğin b-hCG ile doğrulanmış gebelik açısından anlamlı sonuçlar verdiği gözlenmiştir^[59].

Erdem ve ark tarafından yapılan prospektif randomize kontrollü çalışmada çalışma grubuna vajinal progesteron jel uygulanırken kontrol grubuna IUI tedavisine ek olarak LFD verilmemiştir. Çalışmanın sonuçları irdelenecek olursa klinik gebelik oranları çalışma grubunda (%39,4) kontrol grubuna (%23,8) kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulunmuş^[60].

Marzieh ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmaya baktığımızda 290 hasta çalışmaya dahil edilerek 142 tanesine vajinal kapsül olarak progesteron ile LFD verilmiş ve bizim çalışmamızdan farklı olarak klinik gebelik oranı daha yüksek bulunmuştur^[61].

G. Casarramona ve ark tarafından 2022 yılında daha önce konuyla ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analiz yayınlanmıştır. Sonuçlarına bakacak olursak IUI sonrası progesteron ile ek LFD verilen hasta grubunda klinik gebelik oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın diğer sonuçlarında çoğul gebelik ve abort açısından anlamlı bir fark olmadığı

belirtilmiştir. Ancak çalışmanın sonunda çalışmaların güvenilirlikleri orta ve düşük olduğu ve daha çok araştırma yapılması gerektiği belirtilmiştir^[1].

Klinik gebelik oranı açısından farklılık gösteren çalışmalar genel olarak incelendiğinde çalışmaya dahil edilen hasta sayısının daha fazla olmasının sonucu değiştiren faktörlerden olabileceğini düşünmekteyiz. Bu yüzden çalışma evrenini genişleterek çalışmanın geliştirilmesi pozitif katkı sağlayacaktır.

Çalışmamız doğrultusunda ulaştığımız bir diğer sonuç ise 26-30 yaş aralığındaki hasta grubunun progesteron ile ek LFD almasından bağımsız olarak diğer yaş gruplarından daha fazla pozitif gebelik oranı ile sonlanmış olmasıdır.

Bu sonuçtan yola çıkarak IUI için ideal yaş aralığının 26- 30 olduğu söylenebilir ancak yapılan çalışmaların çoğunda bu parametrenin değerlendirilmediği gözlenmiştir. Bu açıdan yapılacak çalışmaların literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak IUI tedavisine ek LFD'nin; kontrol ve çalışma hasta gruplarımız arasında yapılan istatistiksel değerlendirilmelerde, tedavi başarısına istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir katkı sağlamadığı tespit edilmiştir. LFD'nin gebelik oranlarına etkisinin %13 ve 17 gibi benzer hatta LFD almamış grupta %17 olarak daha yüksek olması da IUI tedavisine ek LFD verilmesinin gerekliliğini sorgulatmaktadır.

Her gebelik değerli olmakla birlikte YÜT kullanılarak yapılan gebelikler literatürde de kıymetli gebelik olarak geçmektedir. IUI tedavisine ek olarak vajinal progesteron desteğinin gebelik oranı açısından anlamlı bir farklılık yaratmadığı sonucuna ulaştık.

Yaş grubu olarak incelediğimizde 26- 30 yaş grubunun IUI'dan luteal faz desteğinden bağımsız daha olumlu sonuçlar aldığını gözlemledik. IUI işlemi tercih edileceği durumlarda hastanın yaşını göz önüne almamız gerektiğini unutmamalıyız.

Çalışmaya dahil edebildiğimiz hasta grubunun sayısının sınırlı olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Uzun bir dönemde örneklem büyüklüğü artırılarak yeni bir çalışma yapılması daha değerli sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Süre kısıtlılığımız nedeniyle hastaların canlı doğum oranları incelenememiştir. IUI başarısının değerlendirilmesi için önemli bir parametre olan bu durumun incelenmesi ile prosedürün netleşmesi için daha sağlıklı verilere ulaşılabileceğini düşünüyoruz.

Ayrıca, maliyet-etkinlik analizleri yapılarak klinikte IUI tedavisine ek LFD'nin verilmesinin klinik pratikte rutin kullanımı konusunda sağlık ekonomisi açısından da önemli detaylar ortaya koyabilir.

Sonuç olarak daha geniş örnekleme olan, demografik özelliklerinin toplumu yansıtacak şekilde planlanan hasta gruplarını inceleyen ve bunun yanı sıra klinik gebelik sonucuyla birlikte; canlı doğum, abortus veya çoğul gebelik oranlarını karşılaştıran geniş çaplı randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Casarramona G, Lalmahomed T, Lemmen CHC, Eijkemans MJC, Broekmans FJM, Cantineau AEP, et al. The efficacy and safety of luteal phase support with progesterone following ovarian stimulation and intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13.
2. Dozortsev D, Pellicer A, Diamond MP. Progesterone is a physiological trigger of ovulatory gonadotropins. *Fertil Steril* 2020;113(5):923–4.
3. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online* 2013;27(5):497–505.
4. Graham JD, Clarke CL. Physiological Action of Progesterone in Target Tissues*. *Endocr Rev* 1997;18(4):502–19.
5. Johannisson E, Parker RA, Landgren BM, Diczfalusy E. Morphometric analysis of the human endometrium in relation to peripheral hormone levels. *Fertil Steril* 1982;38(5):564–71.
6. Aali BS, Ebrahimipour S, Medhdizadeh S. The effectiveness of luteal phase support with cyclogest in ovarian stimulated intra uterine insemination cycles: A randomized controlled trial. *Iran J Reprod Med* 2013;11(4):309–14.
7. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility. *JAMA* 2021;326(1):65.
8. Donaghy M, Lessey B. Uterine Receptivity: Alterations Associated with Benign Gynecological Disease. *Semin Reprod Med* 2007;25(6):461–75.
9. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1992;39(4):267–75.
10. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, Stovall DW, et al. Infertility: Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Human Reproduction* 1994;9(12):2306–10.
11. Werner Z, O’connor L, Barnard J. (326) Intrauterine Insemination: A Story of Husbandry and Husbands. *J Sex Med* 2024;21(Supplement_1).
12. Raguraman S, Muhunthan K. Intra uterine insemination. *Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2021;43(4):314–21.
13. Guan HJ, Pan LQ, Song H, Tang HY, Tang LS. Predictors of pregnancy after intrauterine insemination in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of International Medical Research* 2021;49(5).
14. Khanam S, Khanam R, Shuvro MA, Shati MF, Obayed T. Female Factors related with Infertility and Their Pregnancy Outcome after Intrauterine Insemination: Experience of 790 Cases in Bangladesh. *Journal of Current and Advance Medical Research* 2019;6(2):87–91.
15. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? a mini-review. *Human Reproduction* 2005;20(8):2043–51.

16. Friedler S, Gilboa S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron El R. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment – a comparative study. *Reprod Biomed Online* 2006;12(1):27–32.
17. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016;22(6):687–708.
18. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2014;371(2):119–29.
19. Ghasemi-Rad M, Hajishafiha M, Dehghan M, Kiarang N, Sadegh-Asadi N, Navid Shayegh S. Combined letrozole and clomiphene versus letrozole and clomiphene alone in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Drug Des Devel Ther* 2013;1427.
20. Prasad S, Kumar Y, Singhal M, Sharma S. Estradiol Level on Day 2 and Day of Trigger: A Potential Predictor of the IVF-ET Success. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2014;64(3):202–7.
21. SEYHAN A, SOFUOĞLU K, OSMANLIOĞLU MB. GnRH Agonist Uzun Protokol tedavi uygulanan Polikistik Over Sendromu olan ve olmayan hastaların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2020;51(1):19–22.
22. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;
23. Sávio LF, Prakash NS, Clavijo R, Kryvenko ON, Ramasamy R. Microsurgical identification and excision of an intratesticular mass. *Fertil Steril* 2017;107(4):e16.
24. Christensen K, Ostersen LH, Glavind K, Krarup AL, Kjærgaard N. Acute colonic pseudo-obstruction after cesarean section and gastrointestinal symptoms*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2020;252:418–23.
25. Cheung S, Xie P, Palermo GD. When to jump-start fertilization. *Fertil Steril* 2019;112(2):230–1.
26. Firouz M, Noori N, Ghasemi M, Dashipour A, Keikha N. Comparing the Effectiveness of Doing Intra-uterine Insemination 36 and 42 Hours after Human Chorionic Gonadotropin (HCG) Injection on Pregnancy Rate: A Randomized Clinical Trial. *J Family Reprod Health* 2020;
27. Panda B, Mohapatra L, Sahu MC, Padhy RN. Success in Pregnancy Through Intrauterine Insemination at First Cycle in 300 Infertile Couples: An Analysis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2014;64(2):134–42.
28. Ghosh C. Pregnancy and adoption among infertile women following ovulation induction and intrauterine insemination. *Hum Fertil* 2012;15(1):35–41.
29. Sicchieri F, Silva AB, Silva ACJ de SR e, Navarro PA de AS, Ferriani RA, Reis RM dos. Prognostic factors in intrauterine insemination cycles. *JBRA Assist Reprod* 2018;
30. Abdulla SH, Bouchard TP, Leiva RA, Boyle P, Iwaz J, Ecochard R. Hormonal Predictors of Abnormal Luteal Phases in Normally Cycling Women. *Front Public Health* 2018;6.

31. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the Luteal Phase. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42(1):135–51.
32. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(1):44.
33. Bjuresten K, Landgren BM, Hovatta O, Stavreus-Evers A. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. *Fertil Steril* 2011;95(2):534–7.
34. Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2017;107(3):684–690.e2.
35. Michnova L, Dostal J, Kudela M, Hamal P, Langova K. Vaginal use of micronized progesterone for luteal support. A randomized study comparing Utrogestan® and Crinone® 8%. *Biomedical Papers* 2017;161(1):86–91.
36. Vidal A, Dhakal C, Werth N, Weiss JM, Lehnick D, Kohl Schwartz AS. Supplementary dydrogesterone is beneficial as luteal phase support in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles compared to micronized progesterone alone. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14.
37. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril* 2010;93(2):447–54.
38. Radesic B, Tremellen K. Oocyte maturation employing a GnRH agonist in combination with low-dose hCG luteal rescue minimizes the severity of ovarian hyperstimulation syndrome while maintaining excellent pregnancy rates. *Human Reproduction* 2011;26(12):3437–42.
39. Munoz E, Taboas E, Portela S, Aguilar J, Fernandez I, Munoz L, et al. Treatment of Luteal Phase Defects in Assisted Reproduction. *Curr Drug Targets* 2013;14(8):832–42.
40. Agha-Hosseini M, Rahmani M, Alleyassin A, Safdarian L, Sarvi F. The effect of progesterone supplementation on pregnancy rates in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles: a randomized prospective trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012;165(2):249–53.
41. Fang F, Li H, Liu Y, Zhang Y, Tao Y, Li Y, et al. Active immunization with recombinant GnRH fusion protein in boars reduces both testicular development and mRNA expression levels of GnRH receptor in pituitary. *Anim Reprod Sci* 2010;119(3–4):275–81.
42. Fusi FM, Brigante CM, Zanga L, Mignini Renzini M, Bosisio C, Fadini R. GnRH agonists to sustain the luteal phase in antagonist IVF cycles: a randomized prospective trial. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2019;17(1):103.
43. Maghraby H, Abdelbadie AS, Aboali A, Elnashar A. GnRH agonist as a luteal support in IVF cycle: mini-review—is there a role? *Middle East Fertil Soc J* 2022;27(1):18.
44. Simsek E, Bulgan Kilicdag E, Caglar Aytac P, Coban G, Yuksel Simsek S, Cok T, et al. Addition of gonadotropin releasing hormone agonist for luteal phase support in in-vitro fertilization: an analysis of 2739 cycles. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2015;16(2):96–101.
45. Montagnana M, Trenti T, Aloe R, Cervellin G, Lippi G. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clinica Chimica Acta* 2011;412(17–18):1515–20.

46. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):769–84.
47. Zondek B, Aschheim S. Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin Wochenschr* 1927;6(6):248–52.
48. Wide L, Gemzell CA. AN IMMUNOLOGICAL PREGNANCY TEST. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1960;XXXV(II):261–7.
49. Odell WD, Ross GT, Rayford PL. Radioimmunoassay for Luteinizing Hormone in Human plasma Or Serum: Physiological Studies*. *Journal of Clinical Investigation* 1967;46(2):248–55.
50. Vaitukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113(6):751–8.
51. Bidart JM, Ozturk M, Bellet DH, Jolivet M, Gras-Masse H, Troalen F, et al. Identification of epitopes associated with hCG and the beta hCG carboxyl terminus by monoclonal antibodies produced against a synthetic peptide. *J Immunol* 1985;134(1):457–64.
52. Palmieri C, Dhillon T, Fisher RA, Young AM, Short D, Mitchell H, et al. Management and outcome of healthy women with a persistently elevated β -hCG. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):35–43.
53. Snyder JA, Haymond S, Parvin CA, Gronowski AM, Grenache DG. Diagnostic Considerations in the Measurement of Human Chorionic Gonadotropin in Aging Women. *Clin Chem* 2005;51(10):1830–5.
54. Keskin M, Aytac R. Does Luteal Phase Support Effect Pregnancy Rates in Intrauterine Insemination Cycles? A Prospective Randomised Controlled Study in a Tertiary Center. *Obstet Gynecol Int* 2020;2020:1–5.
55. Romero Nieto MI, Lorente González J, Arjona-Berral JE, del Muñoz-Villanueva M, Castelo-Branco C. Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Gynecological Endocrinology* 2014;30(3):197–201.
56. Peeraer K, D’Hooghe T, Laurent P, Pelckmans S, Delvigne A, Laenen A, et al. Impact of luteal phase support with vaginal progesterone on the clinical pregnancy rate in intrauterine insemination cycles stimulated with gonadotropins: a randomized multicenter study. *Fertil Steril* 2016;106(6):1490–5.
57. Keskin M, Aytac R. Does Luteal Phase Support Effect Pregnancy Rates in Intrauterine Insemination Cycles? A Prospective Randomised Controlled Study in a Tertiary Center. *Obstet Gynecol Int* 2020;2020:1–5.
58. Biberoglu EH, Tanrikulu F, Erdem M, Erdem A, Biberoglu KO. Luteal phase support in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study of 300 mg versus 600 mg intravaginal progesterone tablet. *Gynecological Endocrinology* 2016;32(1):55–7.
59. Oktem M, Altinkaya SO, Yilmaz SA, Bozkurt N, Erdem M, Erdem A, et al. Effect of luteal phase support after ovulation induction and intrauterine insemination. *Gynecological Endocrinology* 2014;30(12):909–12.

60. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91(6):2508–13.
61. Agha-Hosseini M, Rahmani M, Alleyassin A, Safdarian L, Sarvi F. The effect of progesterone supplementation on pregnancy rates in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles: a randomized prospective trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012;165(2):249–53.

