

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Koray ELTER

**KONTROLLÜ OVERYAN HİPERSTİMÜLASYON İLE  
İNTRAUTERİN İNSEMINASYON SIKLUSLARINDA  
HCG İLE OVULASYON TETİKLEME GÜNÜNDE  
SERUM PROGESTERON DÜZEYLERİNİN GEBELİK  
ORANLARI İLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Başak DAĞDELEN**

EDİRNE -2020

## TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve deneyiminden faydalandığım, bilimsel çalışma ortamında özgüvenimin gelişmesine katkıda bulunan, sağladığı ortam ile bizlerin en üst düzeyde eğitim almamıza olanak veren, bizlere her zaman destek olan değerli hocam Prof. Dr. Koray Elter' e,

Kadın Hastalıkları ve Doğum eğitimim süresince bilgi birikimleri ve deneyimlerini bizlere hoşgörü ile aktaran, emeğinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim sevgili hocalarım , Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı Başkanı Prof. Dr. Cenk Sayın 'a, Prof.Dr. Füsün Varol'a ve Doç. Dr. Nihal Dolgun'a

Berber çalıştığımız Dr. Süheyla Görmez , Dr. Meltem Şahin ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, büyütüp okutan ve üzerimde sonsuz hak ve emekleri olan sevgili annem Şenay Gümüştaş'a , babam Nureddin Gümüştaş'a ve kardeşim Bahar Gümüştaş 'a ,

Tüm mesleki ve özel yaşamımda, hep yanımda olan ve olacak olan hayat arkadaşım Cem Dağdelen'e

Teşekkür etmekten şeref ve mutluluk duyarım.

## İÇİNDEKİLER

|   |    |
|---|----|
| <b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....                  | 1  |
| <b>GENEL BİLGİLER</b> .....                 | 3  |
| <b>İNERTİLİTE</b> .....                     | 3  |
| <b>İNERTİLİTE NEDENLERİ</b> .....           | 4  |
| <b>İNTRAUTERİN İNSEMINASYON (İUİ)</b> ..... | 9  |
| <b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....             | 16 |
| <b>BULGULAR</b> .....                       | 19 |
| <b>TARTIŞMA</b> .....                       | 24 |
| <b>SONUÇLAR</b> .....                       | 27 |
| <b>ÖZET</b> .....                           | 29 |
| <b>SUMMARY</b> .....                        | 31 |
| <b>KAYNAKLAR</b> .....                      | 33 |
| <b>EKLER</b>                                |    |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|       |   |
|-------|---|
| Ark.  | : Arkadaş   |
| DSÖ   | : Dünya Sağlık Örgütü                                   |
| E2    | : Östrodiol   |
| FSH   | : Folikül Uyarıcı Hormon (Follicle-Stimulating Hormone) |
| GnRH  | : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon                       |
| hCG   | : Human Korionik Gonadotropin                           |
| hMG   | : Human Menopozal Gonadotropin                          |
| IVF   | : İn Vitro Fertilizasyon                                |
| İSSE  | : İntrastopilazmik Sperm Enjeksiyonu                    |
| İÜİ   | : İntrauterin İnseminasyon                              |
| KOS   | : Kontrollü Ovulasyon Stimülasyonu                      |
| KS    | : Klomifen Sitrata                                      |
| LH    | : Luteinize Edici Hormon                                |
| OHSS  | : Aşırı Over Stimülasyon Sendromu                       |
| PKOS  | : Polikistik Over Sendromu                              |
| YÜT   | : Yardımcı Üreme Teknikleri                             |
| USG   | : Ultrasonografi  |
| TVUSG | : Transvajinal Ultrasonografi                           |

## GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, 35 yaş altı kadınlarda 1 yıl içerisinde, 35 yaş ve üzeri kadınlarda ise 6 ay içerisinde hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkiyle gebe kalamama olarak tanımlanan durumdur (1). Hiç gebelik oluşmaması durumu primer infertilite olarak tanımlanırken; en az bir gebelik sonrası görülen infertiliteye ise sekonder infertilite denmektedir. İnfertilite tedavisinde birçok yaklaşım kullanılmaktadır. Ovulasyon uyarımı ve intrauterin inseminasyon (İÜİ) en sık kullanılan yöntemleri oluşturmaktadır. İÜİ endikasyonları arasında hafif endometriozis, hafif ve orta erkek faktör, servikal faktör, ovulasyon bozuklukları ve açıklanamayan infertilite gibi nedenler bulunmaktadır (2).

İÜİ, over uyarımı yapılan sikluslarda tedavi basamaklarından biridir. Over uyarımı ile İÜİ birlikteliği infertilite tedavisi için kullanılan önemli bir tedavi seçeneği olarak kalmaya devam etmektedir. Bunun yanında over stimülasyonu ile İÜİ, diğer yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile karşılaştırıldığında daha az maliyetli ve daha az invaziv girişim gerektiren bir yöntem olmaktadır (3). İÜİ yönetiminde, over uyarılmadan veya klomifen sitrat (KS), human menopozal gonadotropin (hMG) ve human korionik gonadotropin (hCG) ile oluşturulan kontrollü over uyarılması sonrası çeşitli tekniklerle hazırlanmış verici spermilerin uterus içerisine enjekte edilerek gebelik elde edilmeye çalışılma yöntemidir (4).

Literatürde İÜİ için siklus başına gebelik oranlarının %8-22 arasında olduğu bildirilmiştir (5). Literatürde İÜİ başarısı üzerine çeşitli faktörler incelenmiştir. Bunlar içinde kontrollü over uyarımı için kullanılan ajanın tipi, sperm hazırlama tekniği, sperm yıkama solüsyonunun pH değeri, semenin toplandığı yer (ev, laboratuvar), semen toplama ve hazırlama

ile İÜİ arasındaki süre, spermin taze ya da donmuş olup olmaması durumu, inseminasyon sayısı, infertilite süresi ve nedeni gibi birçok faktörün etkisi sayılabilmektedir (6-9).

Yapılan çalışmalarda sebebi bilinmeyen infertilite hastalarında over stimülasyonu ile İÜİ yapılması, normal siklüstaki İÜİ'ye göre anlamlı derecede daha yüksek gebelik oranları ile sonuçlandığı gösterilmiştir (10). Yine Rumste ve ark.'nın yaptıkları çalışmada over stimülasyonu ile İÜİ yapılan olgularda birden fazla folikül gelişen grupta tek folikül gelişen gruba nazaran gebelik oranında anlamlı artış görülmüştür (11).

Over rezervi, overlerde follikülogenez ve steroidogenez fonksiyonunu yerine getirecek folliküllerin sayısı ve kalitesini, yeterliliğini tanımlamaktadır. Kadınlarda yaşla birlikte over rezervi primordiyal folliküllerin apoptotik kaybına bağlı olarak azalmaktadır. Özellikle 30'lu yaşların sonu ve 40'lı yaşların başında çocuk sahibi olmak isteyen kadınlar için önem arz etmektedir (12).

Biz çalışmamızda Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma Ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'na başvurup kontrollü overyan hiperstimülasyon ile İÜİ planlanan hastalarda, kontrollü overyan hiperstimülasyon ile İÜİ sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme gününde serum progesteron düzeylerinin gebelik oranları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### İNFERTİLİTE

#### Tanımı ve İnsidansı

İnfertilite, 35 yaş altı kadınlarda 1 yıl içerisinde, 35 yaş ve üzeri kadınlarda ise 6 ay içerisinde hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkiyle gebe kalamama olarak tanımlanan durumdur (1). Fekundabilite tek bir siklusla gebelik oluşması olasılığını belirtir ve normal bir çiftte %20-25 oranındadır. Fekundite ise tek bir menstrual siklusta canlı doğum elde edebilme yeteneği olarak tariflenmektedir (13).

#### Epidemiyolojisi

İnfertilite, retrodüktif dönemdeki çiftlerin %10-15'inde görülürken, sağlıklı çiftlerde bir yıllık süre içinde %85-90'ından gebelik görülmektedir. 30'lu yaşların sonunda ise infertilite görülme oranı ise %25 kadardır. Bu oran 40 yaşın üstünde daha da artmaktadır (14,15).

#### Etiyolojisi

Dünya genelinde infertilite ve subfertilitenin %51.2'nden erkek faktörü ve %25 ile %35'nden tubal blokaj sorumludur (1 yıl sonundaki konsepsiyon) (16,17). Avrupa'da, infertilitenin %21 ile %32'sinden tubal ovulatuvar disfonksiyon, %19 ile %57'sinden erkek faktörü, %14 ile %26'sından tubal faktör, %4 ile %6'sından endometriozis ve %34,4'ü kombine erkek ve kadın faktöründen sorumludur (18,19).

## İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilite nedenlerinin erkek ve kadın olarak dağılımı konusunda net olarak tanımlar yapılamamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 8500 çift ile yaptıkları çalışmada infertil olan çiftlerin %37'sinde kadın faktörünün, %8'inde erkek faktörünün, %35'inde hem erkek hem kadın faktörünün, %5'inde açıklanamayan infertilitenin, infertiliteye neden olduğunu bu çalışma sırasında da %15 çiftin gebelik yaşadığını bildirmişlerdir (20). Fakat DSÖ'nün yaptığı bu dağılım toplumun demografik ve çevresel faktörlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Literatürde yine bir toplum için infertilite nedenleri araştırılırken;

- %26 olguda erkek faktörünün (hipogonadizm, post-testiküler defekt, seminifer tübül disfonksiyonu) infertilitede rol oynadığını,
- %21 olguda ovulatuvar faktörlerin rol oynadığı,
- %14 olguda tubal hasarın infertilite rol oynadığını,
- %6 olguda endometriozisin rol oynadığını,
- %6 olguda koital bozukluklarında infertilitede rol oynadığını,
- %3 olguda servikal faktörlerin rol oynadığını,
- %28 olguda infertilite nedeninin açıklanamadığı bildirilmiştir (21).

Bu faktörler hem primer infertilitede hem de sekonder infertilitede benzer şekilde rol oynamaktadır. Son 25 yılda da bu nedenler arasında pek değişiklik olmamıştır (22).

### Kadın İnfertilitesi ve Nedenleri

Kadın infertilite nedenleri arasında en sık olarak görülen neden ovulatuvar bozukluklardır. Kadın infertilitesinde diğer nedenler arasında; endometriozis, pelvik adezyonlar, tubal tıkanıklık, hiperprolaktinemi gibi nedenler rol oynamaktadır (20)(Tablo 1).

**Tablo 1. Kadın infertilite nedenleri ve sıklıkları**

| Nedenler                | Sıklığı |
|-------------------------|---------|
| Ovulatuvar Bozukluklar  | %25     |
| Endometriozis           | %15     |
| Pelvik adezyonlar       | %12     |
| Tubal tıkanıklıklar     | %11     |
| Diğer tubal patolojiler | %11     |
| Hiperprolaktinemi       | %7      |
|                         |         |

**Ovülasyon bozuklukları:** Fertilizasyon için her ay düzenli olarak oosit atılmaması durumu oligoovulasyon ya da anovulasyon olarak tanımlanır. Bu durum infertilizasyon ile sonuçlanmaktadır. Her ay düzenli olarak adet gören, memede hassasiyet , dismenore ve bulantı yaşayan kadınlar tipik olarak ovulatuardır.

Ovulatuvar bozukluklara birçok faktör neden olabilmektedir (Tablo 2).

**Tablo 2. Ovulatuvar bozukluk nedenleri**

| <b>Primer Hipotalamik-pituiter fonksiyon bozukluğu</b> | <b>Diğer bozukluklar</b>                                   |
|--|--|
| Kallman sendromu (amenore ve anosmi)                   | Polikistik over sendromu (PKOS)                            |
| İdiopatik hipogonadotropik gonadizm                    | Hipo/hipertiroidizm  |
| Sheehan sendromu                                       | Hormon üreten adrenal ya da over tümörleri                 |
| Boş sella sendromu                                     | Kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği                      |
| Hipotalamik veya hipofizer bölge tümörleri             | Cushing hastalığı  |
| Hipofiz adenomu ve diğer pituiter tümörler             | Konjenital adrenal hiperplazi                              |
| Lenfositik hipofizit                                   | Otoimmün, genetik, cerrahi ve idiyopatik overyan yetmezlik |
| Menarş ve perimenopozal dönem                          | Turner sendromu  |
| Laktasyonel amenore                                    | Androjen duyarsızlığı sendromu                             |
| Stres  |  |
| Yeme bozuklukları                                      |  |
| Aşırı egzersiz   |  |
| <b>İlaçlar</b>   |  |
| Oral kontraseptifler                                   |  |
| Progesteronlar   |  |
| Antidepresan ve antipsikotik ilaçlar                   |  |
| Kortikosteroidler                                      |  |
| Kemoterapötik ajanlar                                  |  |

Ovulasyon bozuklukları, infertilite nedeniyle başvuran çiftlerin %20'sinde temel faktördür. DSÖ ovulatuvar disfonksiyon sınıflandırması ile bu durumu 3 grupta incelemiştir (Tablo 3). Anovulasyonu olan infertil kadınların revize edilmiş sınıflandırmasına, hiperprolaktinemi DSÖ sınıflandırmasına ek olarak 4.grup olarak değerlendirilmiştir. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olan PKOS'unda içinde olduğu DSÖ grup 2 ovulatuvar bozukluk en geniş gruptur (23-27).

**Tablo 3. DSÖ'nün Ovulatuvar bozukluk sınıflandırması \***

| Grup | Ovulatuvar bozukluk   | Sıklığı (%) | Biyokimyasal karakteristiği                         |
|------|---|-------------|---|
| 1    | Hipotalamo-hipofizer yetmezlik<br>(hipotalamik amenore veya<br>hipogonadotropik hipogonadizm) | 10          | Bazal gonadotropik ↓<br>Prolaktin N**<br>Östrojen ↓ |
| 2    | Hipotalamo-hipofizer bozukluk   | 85          | Gonadotropin N**<br>Östrojen N**                    |
| 3    | Overyan yetmezlik   | 5           | Gonadotropin ↑<br>Östrojen ↓                        |

\*Hamilton 14'ten alınmıştır; N\*\*: Normal.

**Uterusa ait nedenler:** Uterin anomaliler konjenital veya kazanılmış olmak üzere geniş bir spektrumda infertilite ve tekrarlayan düşük olgularıyla ilişkilendirilmiştir. Yapılan ayrıntılı bir transvajinal ultrasonografi (USG) ile %95-98 oranında uterin patolojiler saptanabilmektedir (28). Uterin anomaliler içinde myom, polip, adenomyozis, intrauterin adhezyonlar ve enfeksiyon yer almaktadır.

Uterin malformasyon prevalansı; infertil kadınlarda %7-8 olarak bildirilmiştir(25). İntrauterin septum varlığı en sık görülen ve tedavi gerekliliği çok sık tartışılan patolojidir. Hafif arcuat uterus olguları ile 1 cm'den daha kısa septum varlığı infertilite nedeni değildir ve dokunulmamalıdır (29).

**Tuboperitoneal faktörler:** İnfertil kadınların yaklaşık %20'sinde tuba uterin ya da peritoneal hastalık görülmektedir (23,26). Endometriozis, infertil kadınlarda fertil kadınlara nazaran daha sık görülmektedir. Fertil kadınlarda bu oran %5'lerde iken infertil kadınlarda %40-48'lere kadar çıkmaktadır (27,29).

### **Erkek İnfertilitesi ve Nedenleri**

Erkek infertilitesi nedenleri belirlenirken tanısal zorluklar nedeniyle tam bir sınıflandırma oluşturulamamıştır. DSÖ tarafından 1992'de bir sınıflandırma yapılmış olsada (Tablo 4), diagnostik kategorilerin birçoğu deskriptik bir yapıya ve tartışmalı klinik ilişkiye dayanmıştır. Fakat karşılaştırmalı çok merkezi çalışma ve standartizasyon açısından büyük önem taşımaktadır. Erkek infertilitesi konusunda yapılan birçok genetik çalışma sonrasında

aydınlatılmış konuların tekrar incelenmesi ve bu sınıflandırmada revizyon yapılması gerekmektedir (25).

Comhaire ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 25 farklı ülkede 33 farklı merkezde 8500 çiftin katılımında, erkek infertilitesi nedenlerinin araştırılmasında; nedeni bilinmeyen seminal anormalliklerin en geniş diagnostik grubu oluşturduğu, erkek aksesuar bez bozuklukları gibi varikozel de rölatif olarak en son görülen patolojilerden olduğu ancak sistemik, iatrojenik, genetik ve endokrin nedenlerin nadir olduğu göstermiştir (25).

**Tablo 4. Erkek infertilite nedenleri (DSÖ kategorik sınıflandırması)**

| <b>Erkek infertilite nedenleri</b>  |                           |
|---|---------------------------|
| Seksüel ve/veya erektil disfonksiyonlar   | İatrojenik nedenler       |
| İzole seminal plazma anormallikleri   | İmmünolojik nedenler      |
| Konjenital anomaliler <ul style="list-style-type: none"><li>❖ İnmemiş testis</li><li>❖ Karyotip anormallikleri</li><li>❖ Seminal vezikül veya vas deferenslerin konjenital agenezisi</li><li>❖ Diğer konjenital anormallikler</li></ul> | Sistemik Nedenler         |
| Edinilmiş testiküler hasar  | Endokrin nedenler         |
| Varikozel   | İdiopatik oligozoospermi  |
| Erkek aksesuar vez enfeksiyonları   | İdiopatik astenozoospermi |
| İdiopatik teratozoospermi   | Obstrüktif azospermi      |
| İdiopatik azospermi   |                           |

**Oligozoospermi/Astenozoospermi/Teratozoospermi/Kriptoospermi/ Azospermi**

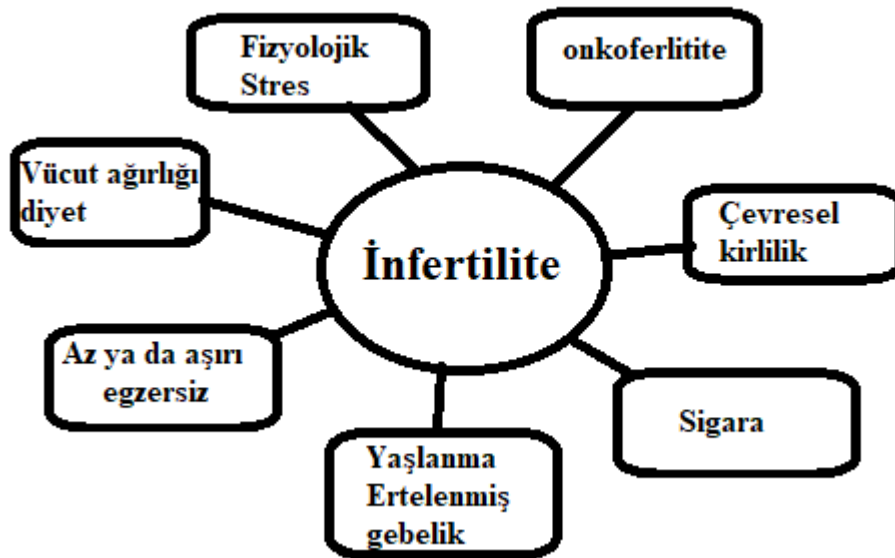
Semende patolojik bulguların varlığında kullanılan nomenklatur Tablo 5'te gösterilmiştir (23).

**Tablo 5. Semen özellikleri Nomenklatürü (DSÖ 2010)**

| Patoloji                     | Bulguları   |
|------------------------------|---|
| Oligozoospermi               | Sperm konsantrasyonu $<15 \times 10^6/\text{ml}$ ; total sperm sayısı $<39 \times 10^6/\text{ml}$ |
| İdiopatik astenozoospermi    | $< \%32$ progresif motil spermatozoa  |
| İdiopatik teratozoospermi    | $< \%4$ morfolojik normal spermatozoa   |
| Oligo-asteno-teratozoospermi | Her üç parametrenin birlikte olması   |
| Azospermi                    | Ejekulatta spermatozoa olmaması   |
| Kriptozoospermi              | Taze preparatta spermatozoa olmaması ama santrifüj edilmiş palette görülmesi                      |
| Aspermi                      | Ejekulatta sperm olmaması   |
| Lökospermi (Lökositospermi)  | Ejekulatta $>1 \times 10^6/\text{ml}$ lökosit olması  |

### **Kadın ve Erkek İnfertilitesi İçin Risk Faktörleri**

Yaşayış stili üreme sağlığını ve başarısını etkilemektedir. Bu faktörler içinde, obezite, az yada aşırı egzersiz yapma, uykusuzluk, stres, aşırı alkol, sigara ve kafein tüketimi, uygunsuz diyet, kimyasallar, ertelenmiş çocuk doğurma isteği ve çevresel kirlilik bunlardan sık görülenleridir (Şekil 1). Bu faktörler arasında mesleğin etkisini değerlendiren bir çalışmada, kadın kuaförlerinde çalışan 16900 katılımcı ile yapılan çalışmada normal popülasyona oranla daha fazla infertilitenin görüldüğü tespit edilmiştir (24).



**Şekil 1 Her iki cinsiyette de infertilite için risk faktörleri**

## İNTRAUTERİN İNSEMINASYON (İÜİ)

### Tarihçesi

İÜİ; seçilmiş infertil çiftler için uygun olan, en sık uygulanan ve en basit YET'ndendir. Erkek partnerin semeniyle inseminasyon, vajinal inseminasyondan intrauterin inseminasyona kadar gelişmiştir (30,31). Partner ya da donör spermiyle inseminasyon yaklaşık olarak 200 yılı aşkın süredir kullanılan intravajinal teknik, şırınga ya da benzeri bir alet yardımı ile en fazla oranda semenin vajinada birikmesi temeline dayanmaktadır (32).

Inseminasyon prensibi ilk olarak 2.yy'nin ilk 30 yılında Hebraic Talmud tarafından dökümante edilmiştir. İkinci olarak 1322'de Arap Hicri sırasında boy gösteren bir Arap gösterilmektedir. Ludwig Jakobi 1780'de denemesinde başarılı olmuş;1780'de İtalyan anatomist bir hayat kadını köpek semeni ile gebe bırakmıştır (33).

İlk homolog inseminasyon 15.yy'ın ortasında De Villeneuve tarafından tanımlanmıştır. Kastilya kralı IV. Henry'nin karısı De Villeneuve'nin hastası ve infertildir. Alman Dr. Hieronymus Munzer tarafından Kral Henry'de erektil disfonksiyonu olduğu tespit edilmesi sonrası İskoçyalı Fizyolog Dr John Hunter Kral Henry'e postkoital semenin enjektör benzeri araç ile toplanmasını ve sonrasında dişi organı henüz koit etkisindeyken ve semeni kabul etmek için uygunken, bunu karısının vajinasına aktarmasını önermiştir. Bu sayede kralın karısı gebe kalmıştır (32,33). Sims'te 19.yy'da negatif postkoital teste sahip 6 kadını yapay yolla insemine etmiştir. 1866'da inseminasyon ile ilgili ilk yayın bu sayede yapılmıştır. 1980'lerde inseminasyon yaygın hale gelmesine rağmen, tekniğe dair ilk bildirim 1922'de Dr. Dickinson tarafından yapılmıştır (34,35). İÜİ hem ekonomik olması hem de daha az invaziv gerektirmesi nedeniyle ilk sırada tedavi seçeneği olarak kalmıştır (36,37).

### Endikasyonları

İÜİ endikasyonları, kadın ve erkek partnere ait nedenler olarak iki grupta incelenmiştir (Tablo 6). Ancak İÜİ endikasyonları arasında kimi belirsizlikler ve in vitro fertilizasyon (İVF)'a geçme kararını verdiren klinik kriterler günümüzde de tartışma konusu olmaktadır (37,38).

**Tablo 6. İÜİ endikasyonları**

| <b>Erkek partnere ait nedenler</b>              | <b>Kadın partnere ait nedenler</b> |
|---|------------------------------------|
| Partnerin taze spermi                           | Servikal faktör patolojileri       |
| Partnerin donmuş spermi                         | Ovulatuvar disfonksiyon            |
| Retrograd ejakulasyon                           | Seminal plasma allerjisi           |
| İmpotans veya ejakulatuvar disfonksiyon         | Endometriozis                      |
| Hipospadias                                     | Açıklanamayan infertilite          |
| Hipospermi                                      |                                    |
| Erkek partmnerin uzakta oluşu                   |                                    |
| Kanser tedavisi                                 |                                    |
| Bozulmuş sperm parametreleri                    |                                    |
| Likefiye olmayan ya da yüksek sperm vizkozitesi |                                    |
| Vazektomi                                       |                                    |
| Diğer ilaç tedavileri                           |                                    |

Avrupa İşbirliği Raporu (European Collaborative Report) verilerine göre İÜİ endikasyonları arasında en sık olarak erkek partner nedenleri yer almaktadır (38).

#### **Kontrendikasyonları**

İÜİ, kadın partnerde üreme sisteminden salgılanan, sperm pasajını ve fertilizasyon sonrası süreci etkileyen ve fertilizasyonu inhibe eden antikorları olan kadınlarda kontrendikedir. Ciddi erkek infertilitesine sahip çiftlerde, anormal pelvik anotomi, fallop tüp hastalıkları, ampuller mukozal hasar, ileri derece endometriozis ve servikal malignite diğer kontrendikasyonlar arasında sayılabilmektedir (36,40) (Tablo 7).

**Tablo 7. İÜİ kontrendikasyonları**

|   |
|---|
| Tuba uterin patolojileri ve bilateral tubal adhezyon      |
| Partnerlerden herhangi birinde genital enfeksiyon varlığı |
| Semen parametrelerinin ileri derece bozukluğu             |
| Erkek partnerde genetik bozukluk                          |
| Pelvik kitle  |
| Yaşlı kadın partner                                       |
| Birden fazla infertilite patolojisinin birlikte bulunması |
| Gebeliğin kontrendike olduğu durumlar                     |
| Yakın zamanda kanser tedavisi alması                      |
| Pelvik cerrahi öyküsü                                     |
| Partnerlerin en az birinde ciddi hastalık öyküsü          |
| İÜİ'de çoklu başarısız deneme                             |

## **İÜİ İçin Semen Hazırlanması**

Tüm semen hazırlama tekniklerinde amaç, fertilizasyonu olumsuz etkileyecek tüm neden/patolojileri elimine etmektir. Bunun yanı sıra prostaglandin gibi uterin kontraksiyonlarına neden olacak ya da sperm konsantrasyonu, motilitesi ile kapasitesini artırmaktır. Bu duruma ancak seminal plazmayı ve spermatozoalardan hızlı ve etkili şekilde ayrılmasıyla ulaşılabilmektedir (41-43). Birçok semen hazırlama tekniği olsada en sık olarak:

- Standart yıkama (Standart sperm wash) tekniği
- Yüzdürme (Swim up) tekniği
- Dansite gradient (Density gradient centrifugation) tekniği

kullanılmaktadır (42).

Standart yıkama işlemi en yüksek oranda sperm elde edilmesini sağlarken, semen kalitesi iyi olduğu takdirde yeterli olmaktadır. Genellikle İÜİ için sperm hazırlanması için kullanılır. Ancak sperm hareket ve motil olmayan fraksiyonun motil sperm üzerine etkisi hakkında bu metot için kaygılar mevcuttur (43,44).

Yüzdürme tekniği en iyi motiliteye sahip spermleri elde etmeyi sağlar(43,44).

Dansite gradyent yöntemi, iyi kalitede sperm seçilmesini ve spermin diğer hücre tiplerinden ayrıştırılmasını sağlar. Yüzdürme tekniğine göre standartizasyonu daha kolay ve anlaşılır olmasından kaynaklı olarak daha fazla tercih edilen yöntemdir.

## **İÜİ için Ovulasyon İndeksiyonu**

İÜİ'nin kontrollü ovulasyon stimülasyonu (KOS)'yla birleşmesi%3-40 arasında değişen artmış gebelik oranıyla sonuçlanmaktadır. Açıklanamayan infertilitede KOS, İÜİ ile kombine edildiğinde, kümülatif gebelik oranları, intrastopilazmik sperm enjeksiyonu (İSSE) ile kombine edilmiş ya da edilmemiş İVF gibi YÜT ile benzer oranlardadır (45-47).

## **Ovulasyon İndeksiyon Ajanları**

**Klomifen sitrat (KS) tedavisi:**Anovulasyon ve düzensiz ovulasyon problemi olan ve bazal endojen Estrodiol (E2) seviyesi normal olan (DSÖ grup II) kadınların tedavisinde birinci basamakta yer almaktadır (48). Siklusun 2-5. gününde başlanır ve 5 gün devam edilir. Amenore olması durumunda gebelik dışlanmalı ve sonrasında çekilme kanaması için 5 gün medroksiprogesteron asetat (10-20 mg/gün) tedavisi verilmelidir. Başlangıç dozu 50 mg/gündür. Kadınların üçte ikisi ilk siklusta bu doza cevap verdiği için doz arttırımı ikinci siklusta planlanmalıdır. Doz artışına rağmen yanıt alınamıyorsa ilacı bırakmak en iyi

yaklaşımıdır. 100 mg/gün dozunda yanıt nadir olarak alınmakta olsada 150 mg/gün ve üzeri dozlarda servikal mukozal kalınlaşma yapması ve istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle önerilmemektedir.

KS ve İÜİ kombine tedavisi gerektiği inseminasyon için en uygun zamanlama spontan luteinize edici hormon (LH) artışından sonradır. Çünkü LH artışından yaklaşık 14-16 saat sonrasında ovulasyon oluşmaktadır (49). En düşük LH saptama seviyesi 20-40 IU/L arasındadır. Ekzojen hCG, İÜİ gereken, ama başarılı ovulasyon indiksiyonu olmasına rağmen LH artışının saptanmadığı kadınlar için gereklidir. KS başlanan hastalar ovulasyon ve folikül geliş yönünden USG ve endokrin parametrelerce takip edilmelidir (50).

**Ampirik klomifen sitrat tedavisi:** Ampirik KS tedavisi daha çok hem sperm hem de oosit sayısında artış istendiği İÜİ yöntemleri ile birleştirildiği zaman etkili olmaktadır (51). KOS'ta KS standart ilk basamak tedavisidir. Eğer KS başarısız olursa enjektabl gonadotropinler ikinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır (52). Overyan rezervi azalmış ileri yaş hastalarda enjektabl gonadotropinler ilk basamak tedavi olarak uygulanabilmektedir.

**Gonadotropinler:** Ovulasyon indiksiyonu için kullanılan gonadotropinler, üriner, saf üriner ve rekombinant tedavi ile elde edilenler olarak sınıflandırılabilirler. Human Menopozal Gonadotropinler (hMG), ürofollitropin (üriner FSH), “Highly purified FSH” ve Rekombinant insan FSH (rFSH) bunlardan bazılarıdır. Gonadotropin tedavisi, İÜİ ile birlikte kullanıldığında tek başlarına kullanımlarından daha fazla etkili olabilmektedirler. Siklus başına gebelik oranı %9 ile %16 arasındadır (53,54). Hipogonadotropik hipogonadizmlili bir kadında ilaç seçimi menodotropin olmalıdır. PKOS'lu hastalarda olduğu gibi KS'a dirençli kadınlarda gonadotropinlerin daha düşük dozunda bile cevap verebilmektedir.

Açıklanamayan gebeliklerde gonadotropin tedavisinde sık rastlanan komplikasyonlardan biri çoğul gebelik ve aşırı over stimülasyon sendromu (OHSS)'dur. Çoğul gebelik riski %14-39 arasındadır. Gonadotropinler ile stimülasyon 3 siklusla sınırlandırılmalıdır çünkü sıklıkla 3 siklusta gebelik olmaktadır (55).

**Ekzojen hCG kullanımı:** Ekzojen hCG kullanımı genel olarak LH artışını taklit etmek için ve klomifen ile indüklenmiş sikluslarda ovulasyonu sağlamak için kullanılır. Bu durum özellikle açıklanamayan veya erkeğe bağlı infertilite problemi olan çiftlerde İÜİ işlemi için uygulanır. Tek başına KS verildiğinde ovulasyon sağlanamayan kadınlarda, adjuvan hCG

verilmesinin altta yatan mantığı KS'nin folikül gelişimini sağlayıp LH artışını sağlayamayacağı düşüncesidir. Fizyolojik olarak ve pratikte bu ihtimal zayıftır. Hatta bu fenomeni göstermek ve uygun zamanda ovulasyon olup olmadığını göstermek için seri transvajinal USG (TVUSG) yapılmalıdır. Eğer kontrolsüz ve erken yapılırsa, yani dominant folikül hCG indüksiyonuna cevap verecek kadar olgunlaşmamışsa, ovulasyondan çok atreziye gitme ihtimali daha yüksektir. Klinik çalışmalarda KS ile stimülasyon yapılan sikluslarda hCG zamanı folikül çapları 18-20 mm arasında, klinik çalışmalarda 18-30 mm'ye kadar değişebilmektedir. Normalde folikül kendi ovulasyon stimülasyonunu oluştururken bir yandan da LH artışı için gerekli olgunluğu ve östrojen artışını gösterir. Spontan LH pikinin zamanlaması dolayısıyla en optimum zaman olur. Bunun yanında hCG tedavisi asla kendiliğinden olan bir mekanizma kadar başarılı olmaz. KS ve hCG kombinasyon tedavisi gerektiğinde inseminasyon için en uygun zaman spontan LH artışı sonrasındadır. Bunun için çeşitli ticari kitler ortaya çıkmış ve kullanılmaktadır. Çünkü LH artışından yaklaşık olarak 14-26 saat sonrasında ovulasyon meydana gelmektedir (56). Ekzojen hCG, İÜİ için gerekli fakat LH artışının saptanamadığı az bir hasta grubu için gereklidir. Ovulasyon ekzojen hCG enjeksiyonundan yaklaşık olarak 34-36 saat sonra olur. Bu yüzden İÜİ 36 saat sonra uygulanmaktadır. LH artışı tespit edildiği zaman, adjuvan hCG tedavisinin bir önemi yoktur ve sadece fazladan maliyet ve rahatsızlık vermektedir. Bir çok çalışmada endojen LH artışı veya eksojen hCG enjeksiyonu ile KS stimülasyonu yapılmış İÜİ tedavileri karşılaştırılmıştır (57,58). Spontan ovulasyon sikluslarında, LH artışı üzerine hCG enjeksiyonunun lüteal faz sürecini uzattığı, serum östrojen veya progesteron konsantrasyonları üzerine katkısı olmadığı görülmüş. KS ile stimüle edilen ovulasyonlarda da benzer durum görülmüştür. Adjuvan hCG enjeksiyonunun İÜİ gereken ve ovulasyona rağmen LH piki gözlenmeyen infertil kadınlar ile sınırlıdır.

**Foliküler fazda progesteron yükselmesinin olası etkisi:** Progesteronun geç foliküler fazda yükselişinin etkileri hem folikülde hem de endometriumda görülmektedir. Prematur luteinizasyon olmadan progesteron seviyelerinin yükselmesi erken progesteron yükselmesidir (%5-%38). Cut off değeri 0.8-3,5 ng/mlt belirlenmiştir. Progesteron, overde yerel parankimal etki göstererek folikülojenezi etkiler. Progesteron reseptör antagonisti olan RU486'nın orta ve geç foliküler fazda uyarılması ile serum östrodiol seviyesinde düşme olur ve dominant folikül dramatik şekilde kollapsa uğrar. Bununla birlikte RU486'nın bu etkileri serum LH ve progesteron seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadan meydana gelir. Bu da RU486'nın over içinde lokal etki gösterdiğini göstermektedir (59).

Stimule siklularda neden erken progesteron yükselmesi ile karşılaşılır ?

En başta aşırı FSH stimülasyonu ve HCG-LH aktivitesi de progesteron yükselmesi ile ilişkili mi diye araştırılmış.

Bosch ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; hCG uygulamasının yapıldığı gün artan progesteron konsantrasyonlarının, devam etmekte olan hamilelik ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (60). Özellikle Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti ve antagonisti yapılması sonrasında serum progesteron konsantrasyonları  $> 1.5$  ng/ml (4.77 nmol/l) olan IVF / intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunu olgularında düşük gebelik oranlarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Serum progesteron konsantrasyonları  $< 1.5$  ng/ml olan hastalarda son oosit olgunlaşma zamanı, hipofiz down regülasyonu için kullanılan GnRH'dan bağımsız olarak, progesteron konsantrasyonları  $> 1.5$  ng/ml olanlardan önemli ölçüde daha yüksek bildirilmiştir (60). Bu nedenle, bu bulgular over stimülasyonu sırasında foliküler fazda progesteron artışının zararlı etkisi kavramını desteklemektedir.

Her ne kadar yeni yayınlar hCG gününde serum progesteron ile IVF'nin başarısı arasında anlamlı bir negatif ilişki olduğunu açıkça göstermiş olsa da, ilgili endokrinolojik mekanizma belirsizliğini koruyor. Geç foliküler fazdaki periferik progesteronun, endometriyal olgunlaşmayı etkilemesi muhtemel olduğu ve endometriyum ile gelişen embriyo arasında asenkronize olmasına yol açabileceği öne sürülmüştür (61). Kolibianakis ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, oosit alımında endometriyum, Noyes kriterleri ile değerlendirilen gerçek ve beklenen kronolojik tarih arasında 3 günlük bir tutarsızlık göstermişse, gebelik başarısının muhtemel olmadığını göstermiştir (62). Histolojik tanıma sonuçları daha yakın tarihli bir çalışmada moleküler düzeyde doğrulanmış olup, 3 günlük tutarsızlık endometriyum ayrı bir moleküler küme profilinde gösterilmiştir (63).

## İÜİ'de Prognoz

**Semen parametreleri ve prognozu:** Sperm yoğunluğu, motilitesi ve morfolojisi infertil eş ile yapılan İÜİ başarısını direkt olarak etkilemektedir. Toplam motil sperm sayısı arttıkça İÜİ başarısı artmaktadır. İÜİ için sperm yıkaması sonrası minimum motil sperm sayısı hala tartışmalıdır (64). Yıkama sonrasında motil sperm sayısı  $>5-10$  milyon/mm'de olduğunda gebelik şansı yüksek olmakla birlikte 5 milyon altında da gebelik ihtimali olmaktadır (65). En iyi sonuçlar ise mm'de 10 milyonun üstünde motil sperm olduğunda olmaktadır. Oligospermik erkekten yaklaşık 4 saat ara ile iki sperm örneği alınmakta ve bu örnekler birleştirilerek hareketli sperm sayısı arttırılmaya çalışılmaktadır (66).

**Strik sperm morfolojisi:** İÜİ başarısı için morfolojik olarak normal sperm sayısı arttıkça artar. Morfolojik olarak normal sperm sayısı %14 ve üzerinde ise İÜİ başarısı en yüksek, %4-14 arasında ise orta ve %4'ten az ise başarı oldukça düşük olarak kabul edilmektedir (67).

**Diğer faktörler:** İÜİ başarısı üzerine kadının yaşı, ovuluar fonksiyonu, uterin ve tubal faktörleri etkilidir. Kadının yaşı infertilite için kilit rol oynamakta ve yaş arttıkça İÜİ başarı oranı düşmektedir. Ovulasyon bozukluğu olan ve indiksiyon uygulanan hastalarda, ovulasyon indiksiyonu ve İÜİ kombine edildiğinde gebelik oranları daha yüksek seyretmektedir (68). İÜİ başarısı erkek ve tubal faktörlerin birlikte görüldüğü durumlarda belirgin olarak azalmaktadır.

İÜİ ve over uyarımında ekzojen gonadotropin tedavisinde dezavantaj olarak birden fazla folikülde büyümeyi indüklemesi, çoğul gebelik ve OHSS görülmesi riskini arttırmıştır.

Çoğul gebelik herhangi yaşta olursa olsun yüksek riskli gebelik olup, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diyabetes mellitus ve preeklamsi gibi durumlar için riski arttırması ve yüksek infant mortalite ve morbiditesiyle ilişkilidir (69). Gonadotropinler hipogonadotropik hipogonadizmlili infertil hastalarda, klomifene dirençli kadınlarda, ileri yaşta süperovülasyon için, açıklanamayan infertil hastalarda, ovulasyon gösteren ama gebe kalamayan kadınlarda verilebilir.

Çoğul gebelik riski serum östradiol konsantrasyonu, toplam gelişen ovaryan folikül ve azalan yaş ile ilişkili olarak bulunmuştur.

OHSS, ekzojen gonadotropinler ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda ve birden fazla folikül gelişen olgularda görülebilen tıbbi bir komplikasyondur. Bu gibi durumlar nadir olarak KS ile stimülasyon sonrasında da görülebilmektedir.

OHSS için risk faktörleri genç yaş, düşük beden ağırlığı, PKOS, yüksek gonadotropin düzeyi ve daha önceki stimülasyon sayısıdır. Risk yüksek östradiol seviyesi ve gelişen ovaryan folikül sayısının artması ile ve ovulasyon sonrası lüteal faz desteği için hCG verilmesi durumu ile de artmaktadır (70).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 25/03/2019 tarihli TÜTF-BAEK 2019/152 protokol no.lu etik kurulu onayı (EK-1) alındıktan sonra başlandı. Trakya Üniversitesi Sağlık ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri Kliniği'ne 25.03.2019 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktör sebepli IUI tedavisi başlanan hastalar ileriye dönük tarandı. 55 infertil hastaya mensin 2-3. gününde hasta yaşı,antral folikülü, AMH değeri, body mass indeksi göz önünde bulundurularak gonadotropin başlandı, transvajinal ultrason ile takiplere alındı , folikül boyutları 17- 18mm üzerinde olunca 250 mikrogram rekombinant hCG verildi ve o gün serum progesteron değerlerine bakıldı.Tetikleme saatinden 36 saat sonra IUI işlemi yapıldı.Bu işlemden 15 gün sonra gebelik tespiti için hastalar kliniğimize çağırıldı.

Hastanemiz Enlil bilgi sisteminden tespit edilip kayıtları incelenen hasta içinden; çalışma kriterlerini karşılayan 55 hasta tespit edildi. Bu bilgiler dâhilinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı kayıtlarından yararlanılarak hastaların dosyalarına ulaşıldı.

### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;**

- Hafif Erkek faktör nedeni ile infertilite tanısı alan çiftler için kriter (WHO 2010 kriterleri):
  - ❖ Sperm konsantrasyonu mililitrede 15.000 altı,
  - ❖ Total sperm sayısı 39.000 \mlt altında,
  - ❖ Sperm motilitesinin %40 altında olması,

- Açıklanamayan infertilite: Standart testlerle tanı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon anormallikleri ,tubal fonsiyon bozukluğu olmayan, dölleme, implantasyon ve embriyo gelişim bozukluklarını içermektedir.
- ❖ Düzenli menstural siklusu olan kadınlar (21-35 günde siklus, sikluslar arası 5 günden az değişkenlik göstermesi ),
- ❖ Menstural siklusun 2 veya 3. Gününde FSH  $\leq$  15 IU/mL, estradiol seviyesi  $\leq$ 80 pg/mL ,prolaktin seviyesi  $\leq$ 30 ng /ml Anti-müllerin hormon (AMH)  $\geq$ 1.1 olan kadınlar,
- ❖ Bir yıl ve üzerinde düzenli cinsel aktivitesi olan fakat gebe olamayan 18- 42 yaş aralığındaki kadınlar

çalışmaya alınacaktır.

#### **Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;**

- Persistan ovaryan kisti olanlar,
- Ağır erkek faktör (Total motil sperm sayısı için bazı yayınlarda 5 milyon bazılarında ise 10 milyon sınır değer olarak kabul edilmiştir.) nedeni ile infertilite tanısı alanlar (85),
- Kalp hastalığı, Diabetes mellitus tanısı olan kadınlar,
- Polikistik over sendromu tanısı olan kadınlar,
- Bilinen endometriozis tanısı olan kadınlar

çalışmaya dahil edilmeyeceklerdir.

Çalışmada hastaların demografik özellikleri (yaş, boy ve kilo), obsetrik özgeçmişleri (gravita, parite, abortus ve sectio), menstrüel siklusun 2. günü bakılan FSH, LH, Estrodiol ve Progesteron düzeyleri, Ovülasyonun yapıldığı gün bakılan FSH, LH, Estrodiol ve Progesteron düzeyleri, kaç gün stimülasyon yapıldığı, spermatogram ve işlem sonrası gebelik durumları incelendi.

#### **VERİLERİN ANALİZİ**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda 10240642 lisans numaralı SPSS 20.0 for Windows® istatistik programı (IBM Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları, tek örnek Kolmogrov-Smirnov testi ile kontrol edilerek parametrik veya nonparametrik testlerin kullanılmasına karar verildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak minimum-maksimum (min-mak)

değerleri ve aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ve niteliksel verilere ilişkin sayı (n) ve yüzdeler (%) hesaplandı. Gruplar arasında (Gebelik var / Gebelik yok) niceliksel verilerin karşılaştırılmasında verilerin dağılım özellikleri dikkate alınarak Bağımsız T Testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki- kare testi kullanıldı. hCG uygulama gününde ölçülen Progesteronun eşik değerini belirlemek için ROC analizi kullanıldı.

İstatistikî anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışmamız 55 kişi ile yapıldı. Çalışmamıza alınan olguların yaş ortalamaları  $29,73 \pm 4,54$  yıl, infertilite süreleri ortalamaları  $50,00 \pm 34,40$  ay olarak tespit edildi. Diğer parametrelerin tanımlayıcı değerleri Tablo 8'de verildi.

**Tablo 8. Olguların demografik ve laboratuvar verilerinin analizi**

| Parametre                               | Ortalama $\pm$ Standart sapma | Minimum | Maksimum |
|---|-------------------------------|---------|----------|
| Yaş (yıl)                               | $29,73 \pm 4,54$              | 21      | 42       |
| İnfertilite süresi (ay)                 | $50,00 \pm 34,40$             | 12,0    | 168,0    |
| Kilo (kg)                               | $69,47 \pm 14,46$             | 45      | 105      |
| Boy (cm)                                | $163,49 \pm 6,38$             | 150     | 182      |
| FSH (menstrüel 2. gün) (ng/ml)          | $7,14 \pm 2,54$               | 0,29    | 13,60    |
| LH (menstrüel 2. gün) (ng/ml)           | $6,34 \pm 4,17$               | 0,03    | 21,6     |
| Östradiol (menstrüel 2. gün) (ng/ml)    | $45,90 \pm 24,63$             | 6,70    | 132,0    |
| Progesteron (menstrüel 2. gün) (ng/ml)  | $0,53 \pm 0,28$               | 0,11    | 1,4      |
| Total gonadotropin (mg)                 | $746,71 \pm 675,50$           | 200     | 4125     |
| Stimülan (gün)                          | $10,12 \pm 4,39$              | 5       | 29       |
| Stimülan başlangıç (gün)                | $2,78 \pm 0,73$               | 2       | 5        |
| FSH (hCG uygulama günü) (ng/ml)         | $7,57 \pm 2,79$               | 3,12    | 15,78    |
| LH (hCG uygulama günü) (ng/ml)          | $12,04 \pm 11,19$             | 0,14    | 58,98    |
| Östradiol (hCG uygulama günü) (ng/ml)   | $403,71 \pm 300,38$           | 36,60   | 1242,00  |
| Progesteron (hCG uygulama günü) (ng/ml) | $0,91 \pm 1,11$               | 0,09    | 6,20     |

**Tablo 8'in Devamı: Olguların demografik ve laboratuvar verilerinin analizi**

| Parametre                                  | Ortalama ± Standart sapma | Minimum | Maksimum |
|--|---------------------------|---------|----------|
| hCG uygulama gününde >10 mm folikül sayısı | 2,09 ± 1,14               | 1,0     | 5,0      |
| Folikül 1                                  | 17,41 ± 2,26              | 14,0    | 23,0     |
| Folikül 2                                  | 10,74 ± 4,72              | 0,0     | 20,0     |
| Folikül 3                                  | 7,09 ± 4,42               | 0,0     | 15,0     |
| <b>Spermiyogram parametreleri</b>          |                           |         |          |
| Hızlı-ileri (%)                            | 32,38 ± 10,20             | 10      | 68       |
| Yavaş-ileri (%)                            | 10,29 ± 5,25              | 3       | 28       |
| Yerinde hareketli (%)                      | 45,49 ± 14,27             | 18      | 84       |
| Hareketsiz (%)                             | 2,0 ± 0,86                | 1       | 4        |
| Toplam hareketli (x10 <sup>6</sup> )       | 87,77 ± 81,53             | 4       | 317      |
| İnsemine edilen (x10 <sup>6</sup> )        | 54,60 ± 49,52             | 1       | 230      |
| Yıkama sonrası (x10 <sup>6</sup> )         | 96,25 ± 14,0              | 9       | 100      |

Gebe kalanlar ve kalamayan hastaların ortalama değerleri arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık bulunamadı (Tablo 9).

**Tablo 9. Gebe kalan olgular ile gebe kalamayan olguların verilerinin karşılaştırılması**

| Parametre                                   | Gebe hastalar (n=5)<br>Ortalama ± Ss | Gebe olmayan hastalar (n=55)<br>Ortalama ± Ss | p*          |
|---|--------------------------------------|---|-------------|
| Yaş (yıl)                                   | 28,40 ± 2,19                         | 29,86 ± 4,70                                  | ,498        |
| İnfertilite süresi (ay)                     | 44,40 ± 29,87                        | 50,56 ± 35,04                                 | ,706        |
| Gebe kalan hastaların %60'ı primer infertil |                                      |   |             |
| Kilo (kg)                                   | 68,60 ± 11,67                        | 69,56 ± 14,81                                 | ,889        |
| Boy (cm)                                    | 160,60 ± 7,98                        | 163,78 ± 6,22                                 | ,292        |
| FSH (mens 2. gün)                           | 5,40 ± 5,09                          | 7,31 ± 2,16                                   | ,111        |
| LH (mens 2. gün)                            | 4,14 ± 3,88                          | 6,56 ± 4,17                                   | ,221        |
| Östrodiol (mens 2. gün)                     | 40,96 ± 27,56                        | 46,39 ± 24,57                                 | ,643        |
| Progesteron (mens 2. gün)                   | 0,49 ± 0,43                          | 0,54 ± 0,26                                   | ,719        |
| Total gonadotropin gün                      | 1045,00 ± 725,94                     | 716,89 ± 670,7                                | ,305        |
| FSH (hCG günü)                              | 10,32 ± 1,45                         | 7,29 ± 2,74                                   | <b>,020</b> |
| LH (hCG günü)                               | 11,91 ± 13,32                        | 12,06 ± 11,12                                 | ,978        |
| Östrodiol (hCG günü)                        | 474,70 ± 271,45                      | 396,62 ± 304,72                               | ,584        |
| Progesteron (hCG günü)                      | 0,45 ± 0,14                          | 0,95 ± 1,15                                   | ,335        |
| MMBY10                                      | 3,0 ± 1,87                           | 2,0 ± 1,03                                    | ,061        |
| Hızlı-ileri (%)                             | 30,0 ± 11,66                         | 32,62 ± 10,15                                 | ,589        |
| Toplam hareketli (x10 <sup>6</sup> )        | 40,2 ± 29,28                         | 92,53 ± 83,67                                 | ,173        |
| İnsemine edilen (x10 <sup>6</sup> )         | 43,2 ± 26,32                         | 55,74 ± 51,29                                 | ,594        |

\*: Bağımsız T Testi uygulanmıştır.

Çalışmamızda olgulara hCG uygulanan günde çapı 10 mm'nin üstünde olan folikül sayıları değerlendirildi. Bu olgular içinden folikül sayısı 3'ün üstünde ve altında olanlar sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan hastalar içinde folikül sayısı 3 ve üzerinde üstünde olan olguların, folikül sayısı 3'ün atında olan olgulara göre gebelik görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu ( $p=0,012$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Folikül sayısına göre gebelik oranı değerlendirmesi**

| Folikül sayısı (>10 mm) | Gebelik olmayan n (%) | Gebelik olan n (%) | p*   |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|------|
| <3 folikül              | 46 (95,8)             | 2 (4,2)            | ,012 |
| >3 folikül              | 4 (57,1)              | 3 (42,9)           |      |

\*: Pearson Ki Kare Testi uygulanmıştır.

Gebelik laboratuvar ve demografik verilerin gebelik üzerine etkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 11).

**Tablo 11. Olguların laboratuvar ve demografik verilerinin gebe kalma üstüne etkisi**

| Parametre                      | Alt parametre     | Ortalama sıra | p*   |
|--------------------------------|-------------------|---------------|------|
| Yaş                            | Gebe kalanlar     | 23,30         | ,490 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 28,47         |      |
| İnfertilite süresi             | Gebe kalanlar     | 27,50         | ,941 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 28,05         |      |
| Kilo                           | Gebe kalanlar     | 28,30         | ,965 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 27,97         |      |
| Boy                            | Gebe kalanlar     | 23,80         | ,537 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 28,42         |      |
| FSH (Menstrüel 2. Gün)         | Gebe kalanlar     | 22,70         | ,438 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 28,53         |      |
| LH (Menstrüel 2. Gün)          | Gebe kalanlar     | 21,00         | ,305 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 28,70         |      |
| Östradiol (Menstrüel 2. Gün)   | Gebe kalanlar     | 25,60         | ,725 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 28,24         |      |
| Progesteron (Menstrüel 2. Gün) | Gebe kalanlar     | 22,10         | ,388 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 28,59         |      |
| Total Gonadotropin             | Gebe kalanlar     | 38,00         | ,142 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 27,00         |      |
| FSH (hCG günü)                 | Gebe kalanlar     | 45,80         | ,009 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 26,22         |      |
| LH (hCG günü)                  | Gebe kalanlar     | 25,60         | ,725 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 28,24         |      |
| Östradiol (hCG günü)           | Gebe kalanlar     | 34,70         | ,327 |
|                                | Gebe kalamayanlar | 27,33         |      |

**Tablo 11'in Devamı: Olguların laboratuvar ve demografik verilerinin gebe kalma üstüne etkisi**

| Parametre               | Alt parametre     | Ortalama sıra | p*   |
|-------------------------|-------------------|---------------|------|
| Progesteron (hCG günü)  | Gebe kalanlar     | 21,10         | ,312 |
|                         | Gebe kalamayanlar | 28,69         |      |
| Hızlı ileri sperm       | Gebe kalanlar     | 24,40         | ,598 |
|                         | Gebe kalamayanlar | 28,36         |      |
| Yavaş ileri sperm       | Gebe kalanlar     | 22,90         | ,453 |
|                         | Gebe kalamayanlar | 28,51         |      |
| Yerinde hareketli sperm | Gebe kalanlar     | 35,40         | ,278 |
|                         | Gebe kalamayanlar | 27,26         |      |
| Hareketsiz sperm        | Gebe kalanlar     | 27,15         | ,185 |
|                         | Gebe kalamayanlar | 36,50         |      |
| Toplam hareketli sperm  | Gebe kalanlar     | 18,70         | ,173 |
|                         | Gebe kalamayanlar | 28,93         |      |
| İnsemine edilen sperm   | Gebe kalanlar     | 26,70         | ,849 |
|                         | Gebe kalamayanlar | 28,13         |      |
| Yıkama sonrası sperm    | Gebe kalanlar     | 31,50         | ,376 |
|                         | Gebe kalamayanlar | 27,65         |      |

\*: Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Olguların gebelik durumları ile hCG yükleme gününde progesteron düzeyleri incelendi ve gebelik durumları ile progesteron düzeyleri arasında istatistiksel ilişki görülmedi (Tablo 12). Fakat gebeliği olan hastaların hepsinin progesteron değerinin <1.5 ng/ml altında olduğu görüldü.

**Tablo 12. Gebelik durumu ile hCG yükleme günü progesteron düzeyi arasındaki ilişki**

| Progesteron düzeyi     | Gebelik olmayan n (%) | Gebelik olan n (%) | p*    |
|------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
| Progesteron >1,5 ng/mL | 8 (16,0)              | 0 (0,0)            | 1,000 |
| Progesteron <1,5 ng/mL | 42 (84,0)             | 5 (100,0)          |       |

\*:Fisher's Exact Testi kullanılmıştır.

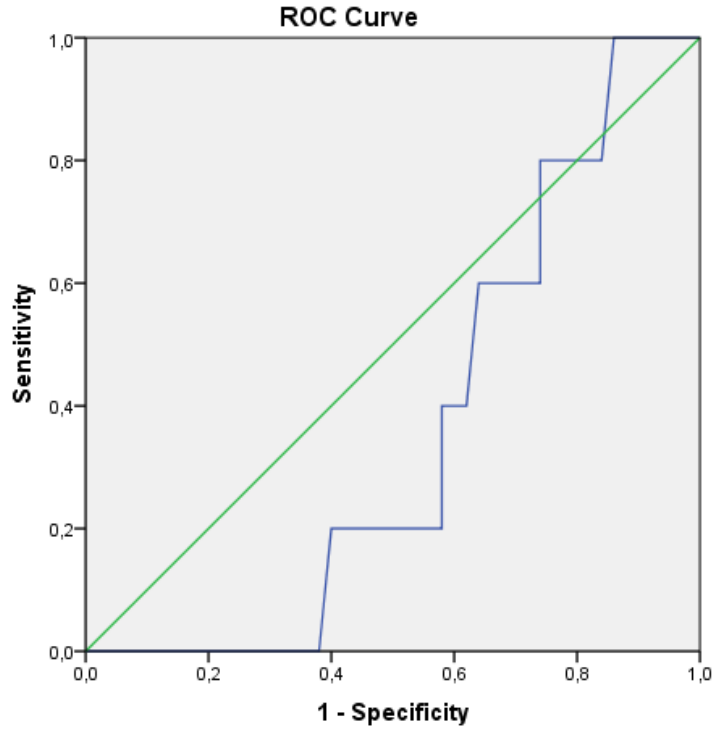
Olguların geçirilmiş gebelik öyküsü göz önünde bulundurulduğunda hiç gebe kalamayanlar primer infertil, gebe kalanlar ise sekonder infertil olarak ayrıldığında; primer infertiller ile sekonder infertiller arasında yapılan induksiyon sonrası gebe kalma durumu konusunda istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 13).

**Tablo 13. İnfertilite tipi ile gebe kalanlar arasındaki ilişki**

| İnfertilite tipi  | Gebelik olmayan n (%) | Gebelik olan n (%) | p*   |
|-------------------|-----------------------|--------------------|------|
| Primer infertil   | 40 (93,0)             | 3 (7,0)            | ,298 |
| Sekonder infertil | 10 (83,3)             | 2 (16,7)           |      |

\*:Fisher's Exact Testi kullanılmıştır.

Olgulara hCG yapıldığı gün ölçülen progesteron değeri incelendiğinde progesteron düzeylerinde anlamlılık görülmedi. (Şekil 2 ve Tablo 14).



Diagonal segments are produced by ties.

**Şekil 2. Olgularda gebelik ile hCG günü ölçülen Progesteron düzeyi için yapılan ROC Analizi**

**Tablo 14 Olgularda gebelik ile hCG günü ölçülen Progesteron düzeyi için yapılan ROC analiz sonuçları**

| Parametre    | Cut off | Sensivite % | Spesifite % | %95 Confidence Interval |             | p    |
|--------------|---------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|------|
|              |         |             |             | Lower Bound             | Upper Bound |      |
| Progesteron* | 0,49    | 40          | 42          | ,187                    | ,537        | ,312 |

\*: hCG uygulama günü ölçülen düzey

## TARTIŞMA

İnfertilite toplumun %10 ile 15'ini ilgilendirmekte olup çiftlerin tüm dünyada yaygın sorunu olarak bilinmektedir (71). İÜİ ve KOS diğer YÜT'ne göre daha basit, maliyet olarak daha düşük ve daha az invazyon gerektirmektedir. Günümüzde en çok açıklanamayan infertilite, hafif-orta şiddetli erkek faktör, servikal faktör, anovülasyon, endometriozis ve tuboperitoneal faktörlerin varlığında uygulanmaktadır (72,73).

Biz yapmış olduğumuz prospektif çalışmada merkezimizde uygulanan KOS + İÜİ sonrası elde edilen gebelik oranları üzerine etkili olabileceğini düşündüğümüz hCG ile tetkiklenen over stimülasyonu günü progesteron değerlerinin önemini ve İÜİ siklusları içinde sınır değerini belirlemeye çalıştık. Bizim çalışmamızda 55 infertil hasta alınmış olup hastaların hCG tetikleme gününde progesteron değerlerine bakılmıştır, sonuçlara göre 5 hastada gebelik tespit edilmiştir. Yapılan İVF çalışmalarında sınır değer olarak belirlenen progesteron 1.5 ng/mlt değeri alınırsa gebe kalan hastaların tamamı bu değer altından progesterona sahiptir. Çizdiğimiz ROC analizinde optimal sınır değeri belirlenmemiştir.

HCG günü progesteron bakılması ilk önce İVF sikluslarında bakılmaya başlanmıştır. Bugüne kadar tüp bebekte yapılmış olan çalışmaların meta analizinin yapan Venetis ve ark. (74) 60.000 İVF siklusunu incelemişlerdir. Bu çalışmalarında progesteron değerlerini gruplara ayırmışlardır. Progesteron değerleri 0.4-0.6 ng/mlt , 0.8-1.1 ng/mlt , 1.2-1.4 ng/mlt, 1.5-1.75ng/mlt, 1.9- 3.7 ng/mlt arasında sınıflandırılmıştır. Bu meta analizde 70'e yakın çalışma kaynak olarak alınmıştır. Bu meta analizde hCG günündeki progesteron değerlerinin yüksekliği gebelik olasılığını düşürdüğü göstermiştir. Anlamlılık 0.8-1.1 ng/mlt aralığında odds oranı 0.79; 1.2-1.4 ng/mlt aralığında odds oranı 0.67; 1.5-1.75 ng/mlt aralığında odds oranı 0,64 ;

1.9-3.7 ng/ml aralığında odds oranı 0,68 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla 0,8 ve üzeri bir sınır değeri alındığında tüm sınır değerlerin benzer etkinlikte olduğu anlaşılmaktadır. ROC analizi ile yapılan çalışmalarda çok değişik sınır değerler bulunmuştur. Örnek olarak Urman ve ark. 0,9 ng/ml (75); Saleh ve ark. 1.0 ng/ml (76); Cui ve ark. 1.04 ng/ml (77); Li ve ark. 1.25 ng/ml (78); Groenewoud ve ark. 1.44 ng/ml (79) ve Bosch ve ark. 1.2 ng/ml sınır değerini (80) bildirmişlerdir. Retrospektif çalışmaların analizinin yapıldığı (81) 4.000'e yakın siklusun incelendiği analizde optimal cutt off 1.5 ng/ml olarak bildirilmiştir. Bu nedenle pratikte tüp bebek sikluslarında 1.5ng/ml sınırı kullanılmaktadır. Progesteron değeri ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin doğrusal olmadığı için ROC metodunun optimal sınırı belirlemede etkin bir yöntem olmadığını bildirilmiştir.

IUI sikluslarına gelindiğinde; Mutlu ve ark.'nın yaptıkları prospektif KOH-IUI çalışmasında, 480 açıklanamayan infertilitesi olan kadını incelemişlerdir. HCG uygulama gününde ölçülen progesteron yüksekliğinin gebelik oranları ile negatif ilişkide olduğunu bildirmişlerdir (82). Bu çalışmada hastalarda progesteron sınır değeri 1,5 ng/mL olarak alındığında hastalarda canlı doğum oranı %6.4 ( progesteron >1.5ng/ml) - %20.8(progesteron < 1.5ng/ml) olduğu görülmüştür. Sınır değeri 1.0ng/ml olarak alındığında %7.9 (progesteron >1ng/ml) -%22.6 (progesteron <1ng/ml) olarak canlı doğum oranı görülmüştür.

Diğer bir KOH+ IUI çalışmasında Matorras ve ark. 152 infertil hastaya 208 KOH + IUI siklusunu prospektif olarak takip etmişlerdir. Mensin 2. gününde 75-150- IU gonadotropin başlanıyor, ultrason ile takibe alınıyor, folikül boyutu 14mm olduğunda GnRH antagonisti ekleniyor. Folikül boyutları 18mm üzerinde olunca hCG veriliyor ve o gün LH, progesteron değerlerine bakılıyor. Progesteron değerinin gebelik oranlarına bakıldığında; sınır değeri olarak 1.0 ng/mL alınca olguların %22'sinde progesteron yüksekliği görülmüştür. Sınır değeri 1.2 ng/mL alındığında progesteron yüksekliği sıklığı %16.8 olarak görülmüş. Sınır değeri 1.4 ng/mL alındığında progesteron yüksekliği sıklığı %8,7 olarak görülmüştür. Bizim çalışmamızda sınır değeri 1.5 ng/ml olarak alındığında progesteron yüksekliği sıklığı %14.5 olarak görülmüştür. Matorras ve ark.'nın yaptığı çalışmada yapılan ROC analizi anlamlı sınır değeri vermemiştir. 152 hastadaki progesteron değeri ile gebelik oranları arasındaki ilişki incelenmiş olup; Sonucunda da progesteron düzeyi arttıkça gebelik oranının düştüğünü tespit etmişlerdir ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sınır değeri 1.0 ng/ml alındığında %6.5 (progesteron >1ng/ml) - %10.9 (progesteron <1ng/ml) ; sınır değeri 1.2 ng/ml alındığında %26 (progesteron <1.2ng/ml) - %8.6 (progesteron >1.2ng/ml) olduğunu; sınır değeri 1.4 ng/ml alındığında %25.6 (progesteron <1.4ng/ml) - %7.1 (progesteron

>1.4ng/mlt); sınır değeri 1.6ng/mlt alındığında %25.3(progesteron<1.6 ng/mlt) - %0 (progesteron>1.6 ng/mlt) olduğu görülmüştür. Bu çalışmada sınır değer arttıkça odds oranlarında arttığı gözlenmektedir (83).

Requena ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada 2458 KOH+ IUI hastasını incelemişlerdir. HCG günü ölçülen progesteron düzeyleri ile gebeliğin devamı arasındaki ilişki incelenmiştir. Progesteron seviyeleri <0.2 ng/mlt , 0.21-0.3ng/mlt , 0.31-0.6 ng/mlt , 0.6-1.1 ng/mlt ve >1.1 ng/mlt olarak gruplara ayrılmıştır. Bu gruplar arasında gebelik oranlaması yapılmıştır. Çizilen ROC eğrisinde sınır değere bakılmıştır. ROC eğrisi optimal sınır değeri belirlememiştir, kendilerinin belirledikleri sınırlandırma sonucunda progesteron sınır değeri 1.1 ng/mlt olduğunda anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Sınır değer 1.1ng/mlt kabul edildiğinde gebelik oranı %6 (progesteron >1.1ng/mlt) - %15 (progesteron <1.1ng/mlt). Gebelik ile hCG indüksiyon günündeki progesteron düzeylerinin negatif yönde ilişkisi olduğu bu ilişkinin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (84).

Sonuç olarak tüp bebek sikluslarında olduğu gibi aşılama sikluslarında da hCG günü progesteron değerleri gebelik oranlarını olumsuz etkilediği görülmektedir. Bu nedenle bu sikluslarda GnRH antagonist kullanımı düşünülebilir.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Sağlık ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri Kliniği'ne 1 Ocak 2018 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktör sebebiyle IUI tedavisi başlanan 55 hastanın, kontrollü overyan hiperstimülasyon ile IUI sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme gününde serum progesteron düzeylerinin gebelik oranları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık ve elde ettiğimiz verileri değerlendirdik.

1. Hastalarımızın yaş ortalamaları  $29,73 \pm 4,54$  yıl ve infertilite süreleri ortalamaları  $50,00 \pm 34,40$  ay idi.
2. Hastaların 5 tanesinde indüksiyon sonrasında gebelik olduğu görüldü. Hasta başına düşen gebelik oranı %9,6 olarak tespit edildi ve bu oranın literatürdeki çalışmalardaki verilere göre düşük olduğu görüldü.
3. Gebe kalanlar ile gebe kalamayan olguların hCG uygulama günündeki progesteron düzeyleri incelendiğinde istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı, fakat gebe kalan tüm olguların hCG günü progesteron düzeylerinin  $<1.5$  ng/mL olduğu görüldü.
4. Bakılan diğer tüm parametrelerin gebelik üstünde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.
5. Menstrüel siklus 2.günü bakılan hormon profilinin gebeliği belirlemede anlamlı olmadığını istatistiksel olarak gördük. Daha net değerlendirme için daha fazla kişi ile çalışma yapılması gerektiğini düşündük.

6. Çalışmamızda hasta sayımızın az olması nedeniyle bazı veriler üstünde net sonuca varılamadı. Bu nedenle daha kapsamlı ve daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmaların hem bize hem de literatüre bilgi sağlayacağı kanaatindeyiz.



## ÖZET

Çalışmamızda kontrollü overyan hiperstimülasyon ile İÜİ planlanan hastalarda, kontrollü overyan hiperstimülasyon ile İÜİ sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme gününde serum progesteron düzeylerinin gebelik oranları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 25.03.2019 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma Ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'na başvurup kontrollü overyan hiperstimülasyon ile İÜİ planlanan 55 olgu dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, obstetrik özgeçmişleri, menstrüel siklusun 2. günü bakılan FSH, LH, Estrodiol ve Progesteron düzeyleri, ovülasyon günü FSH, LH, Estrodiol ve Progesteron düzeyleri, spermatogram ve işlem sonrası gebelik durumları incelenerek elde edilen veriler kaydedildi. İstatistiksel analiz SPSS 20.0 paket programında hesaplandı. Sonuçlar karşılaştırılıp anlamlı fark olup olmamasına göre rapor edildi.

Olguların yaşı ortalama  $29,73 \pm 4,54$  yıl, infertilite süreleri ortalama  $50,00 \pm 34,40$  ay olarak hesaplandı. Olguların hCG uygulama gününde ölçülen progesterone düzeyi  $0,91 \pm 1,11$  ng/mL olarak hesaplandı. hCG uygulanan günde çapı 10 mm'nin üstünde folikül sayısı  $>3$  olan olguların, folikül sayısı  $<3$  olan olgulara göre gebelik görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu ( $p=0,012$ ). Gebe olan ve olmayan olgularda yaş, infertilite süresi, menstrüel 2.günde ve hCG uygulama gününde ölçülen hormonal parametreler açısından hiçbir fark bulunmadı. Olguların gebelik durumları ile hCG yükleme gününde progesteron düzeyleri arasında istatistiksel ilişki görülmedi. Fakat gebeliği olan hastaların hepsinin progesteron değerinin  $<1.5$  ng/ml altında olduğu görüldü. Primer infertiller ile sekonder infertiller arasında yapılan indüksiyon sonrası gebe kalma durumu konusunda istatistiksel olarak fark bulunmadı.

İnfertilite toplumun %10 ile 15'ini ilgilendirmekte olup çiftlerin tüm dünyada yaygın sorunu olarak bilinmektedir. Çalışmamızda infertile olgularda hCG yükleme gününde bakılan progesterone düzeyleri ile gebelik arasındaki ilişki bulunmadı. Fakat gebe olguların hepsinde progesteron düzeylerinin 1.5 ng/mL altında olduğu görüldü. Birçok çalışmada bu konuda farklı bir çok sınır değeri bulunmuş olup; progesterone düzeyinin düşük olmasının gebelik için iyi olduğu ve literatürde birçok çalışmada hCG günü bakılan progesteronun gebelik üzerinde ters yönde etkisinin olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelime:** Progesteron, Hiperstimülasyon, Gebelik



# **THE RELATIONSHIP OF SERUM PROGESTERONE LEVELS TO THE PREGNANCY RATIOS OF OVULATION TRIGGER DAY ON THE INSPINATION CYCLES OF INTRAUTER WITH CONTROLLED OVERYAN HYPERSTIMULATION**

## **SUMMARY**

In our study, we aimed to investigate the relationship between serum progesterone levels and pregnancy rates on the day of ovulation triggering with hCG in IUI cycles with controlled ovarian hyperstimulation in patients scheduled for IUI with controlled ovarian hyperstimulation.

The study included 55 patients who were admitted to the Department of Gynecology and Obstetrics of Trakya University Health Research and Application Center between 25.03.2019 and 1 January 2020, with controlled ovarian hyperstimulation. The data obtained by examining the demographic characteristics, obsetric CVs, FSH, LH, Estrodiol and Progesterone levels on the 2nd day of the menstrual cycle, FSH, LH, Estrodiol and Progesterone levels, spermatogram and post-operative pregnancy were recorded. Statistical analysis was calculated in SPSS 20.0 package program. The results were compared and reported according to whether there was a significant difference.

The average age of the cases was calculated as  $29.73 \pm 4.54$  years, and the duration of infertility was an average of  $50.00 \pm 34.40$  months. Progesterone levels measured on the day of hCG application were calculated as  $0.91 \pm 1.11$  ng / mL. The rate of gestation was found to be statistically significantly higher in cases with a follicle count > 3 over 10 mm in diameter per

day with hCG compared to those with a follicle count  $<3$  ( $p = 0.012$ ). No difference was found in terms of age, infertility, menstrual 2nd day and hormonal parameters measured on hCG application day in pregnant and non-pregnant cases. There was no statistical relationship between pregnancy status of the patients and progesterone levels on the day of hCG loading. However, all patients with pregnancy were found to have a progesterone value below  $<1.5$  ng \ ml. No statistically significant difference was found between primary infertiles and secondary infertiles after induction.

Infertility concerns 10% to 15% of the society and is known as the common problem of couples worldwide. In our study, no relationship was found between the progesterone levels observed on the day of hCG loading and pregnancy in infertile cases. However, progesterone levels were found to be below 1.5 ng / mL in all pregnant cases. Many studies have found many different cut off values in this regard; Low progesterone level is good for pregnancy and it has been seen in many studies that progesterone on hCG day has adverse effects on pregnancy.

**Keyword:** Progesterone, Hyperstimulation, Pregnancy

## KAYNAKLAR

1. Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.065.
2. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Feb;267(4):177-88. Epub 2002 May 4.
3. Kossakowski J, Stephenson M and Smith H. Intrauterine insemination with husband's sperm: comparison of pregnancy rates in couples with cervical factor, male factor, immunological factor and idiopathic infertility. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1993; 33(2): 183-6.
4. Kılıc S, Beytur A, Altunoluk B, Beytur L, Oguz F, Atmaca R. Results of 78 intrauterin inseminasyon (IUI) cycles with husband sperm in infertility and factors affecting IUI success: *Türk Üroloji Dergisi*: 2005; 31 (4): 516- 23.
5. Bagis T, Haydardedeoglu B, Kilicdag EB, Cok T, Simsek E, Parlakgumus AH. Single versus double intrauterine insemination in multi-follicular ovarian hyperstimulation cycles: a randomized trial. *Hum Reprod*, 2010; 25(7): 1684-90.
6. van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet*, 1998; 15(6): 359-64.
7. Zadehmodarres S, Oladi B, Saeedi S, Jahed F and Ashraf H. Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factors affecting outcome. *J Assist Reprod Genet*, 2009; 26(1): 7-11.
8. Francavilla F, Sciarretta F, Sorgentone S, Necozone S, Santucci R, Barbonetti A, et al. Intrauterine insemination with or without mild ovarian stimulation in couples with

- male subfertility due to oligo/astheno- and/or teratozoospermia or antisperm antibodies: a prospective cross-over trial. *Fertil Steril*, 2009; 92(3):1009-11.
9. Jeon YE, Jung JA, Kim HY, Seo SK, Cho S, Choi YS, et al. Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin. *Gynecol Endocrinol*, 2013; 29(9): 834-8.
  10. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 19;2:CD001838. doi: 10.1002/14651858.CD001838.pub5.
  11. van Rumste MM, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008 Nov-Dec;14(6):563-70. doi: 10.1093/humupd/dmn034. Epub 2008 Aug 6.
  12. Doğan DG, Berker B. Over rezervinin değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008; 18: 254- 65.
  13. Speroff L, Fritz M.A. Female infertility. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8 ed: LWW, 2010:1137-91.
  14. Tuarnaye H. Gamete source and manipulation. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO 2002: 83-101.
  15. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vidal C, Landazabal A, Remohi J, Simon C, et al. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). *Human Reproduction* 2001;16(12):2533-9.
  16. Tournaye H. Evidence-based management of male subfertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2006; 18(3): 253-9.
  17. Das S, Nardo LG and Seif MW. Proximal tubal disease: the place for tubal cannulation. *Reproductive biomedicine online*, 2007;15(4): 383-8.
  18. Maheshwari A, Hamilton M and Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*, 2008; 23(3): 538-42.
  19. Wilkes S, Chinn DJ, Murdoch A, Rubin G. Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. *Fam Pract*, 2009; 26(4): 269-74.
  20. Organization WH. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990]. 1992.
  21. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985; 291(6510):1693-7.

22. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod*, 2009; 24(12): p. 3096-107.
23. Barbieri RL. Female infertility. J Strauss & R L Barbieri (eds.) *Yen & Jeffe's reproductive endocrinology physiology pathophysiology and clinical management* (pp.512-37). Philadelphia: Elsevier Saunders Press, 2014.
24. Luciano A A, Lanzone A, Goverde A J. Management of female infertility from hormonal causes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2013;123: 9-17.
25. Hamilton M. Infertility. K Edmonds (ed.). *Dewharst's textbook of obstetrics & gynecology* (pp.567-79). London: Wiley Blackwell Press, 2012.
26. Petraglia F, Serour GI, Chapron C. The changing prevalence of infertility. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2013; 123: 4-8.
27. Ramalingam M, Suresh K, Mahmood T. (2014). Review: male fertility and infertility. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 2018;24(11): 326-32.
28. Uncu G. Bir bakışta kadın infertilitesi. N. Çiçek (editör). *Jinekolojik endokrinoloji ve infertilite el kitabı*. Ankara: Modern Tıp Kitabevi, 2013.
29. Dominguez AA, Reijo Pera RA. Infertility. *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, 2013; 4: 71-4.
30. Safi J, Sharma RK, Agarwal A. Intrauterine insemination. E. Seli (ed.). *Infertility*. New Jersey: Wiley Blackwell press, 2011:114-6.
31. Meniru GI. Intrauterine insemination. Meniru GI (ed.). *Cambridge guide to infertility management and assisted reproduction* (pp.213-31). Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
32. Steures P, Mol BWJ, Van Der Veen F. Artificial insemination: intrauterine insemination. DT, Carrell CM. Peterson (eds.). *Reproductive endocrinology and infertility: integrating modern clinical and laboratory practice* (sayfa 481-496). New York: Springer, 2010.
33. Dastur AE. Artificial Insemination historical review. Allahbadia GN (ed.). *Intrauterine insemination* (pp.1-4). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2005.
34. Putowski L, Kedzierski Z, Tkaczuk Wlach J. Intrauterine insemination current indications. *Archives of Perinatal Medicine* 2014;20(2): 89-92.
35. Angell NF, Moustafa HF, Rizk BR, George Nawar M, Rizk C B, Huff C A, et al. Intrauterine insemination. *Infertility and Assisted Reproduction*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008:416-20.

36. Allahbadia GN, Merchant R. Intrauterine insemination. Nagy ZP (ed.). Practical manual of in vitro fertilization: advanced methods and novel devices. New York: Springer, 2012:281-96.
37. Pai RD. Introduction to IUI. Pai's textbook of intrauterine insemination. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2011: 1-4.
38. Kahn JA, Sunde A, Von Düring V, Sordal T, Molne K. Intrauterine insemination. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1991; 626, 452–9.
39. Kim Y, Park CW, Ku SY. Endications of intrauterine insemination for male and non–male factor infertility. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2014; (32) 4, 306-12.
40. Kliesch S. Diagnosis of Male Infertility: Diagnostic Work-up of the Infertile Man. *European Urology Supplements*, 2014; 13, 73-82.
41. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination review. *The Cochrane Library*, 2007; 4, 1-34.
42. Karamahmutoglu H, Erdem A, Erdem M, Mutlu MF, Bozkurt N, Öktem M, et al. The gradient technique improves success rates in intrauterine insemination cycles of unexplained subfertile couples when compared to swim up technique; a prospective randomized study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2014; (31), 1139-45.
43. Pyrzak R. Semen preparation for intrauterine insemination. Dickey RP, Brinsden PR, Pyrzak R (eds). *Manual of intrauterine insemination and ovulation induction*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010:53-67.
44. Morshed M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility*, 2003; 79(3):1625-32.
45. Cantineau AEP, Cohlen BJ. Ovarian stimulation protocols (anti oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility (Review). *The Cochrane Library*, 2007; 2,1-91.
46. Balasch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reproductive Biomedicine Online*, 2004; 9(6), 664-72.
47. Van Rumste MME, Den Hartog JE, Dumoulin JCM, Evers JLH, Land JA. Is controlled ovarian stimulation in intrauterine insemination an acceptable therapy in couples with unexplained non-conception in the perspective of multiple pregnancies?. *Human Reproduction*, 2006; 21,701–e14.
48. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Human Reproduction* 1997;3(4):359-65.

49. Miller PB and MR. The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 87(1): 13-7.
50. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Human Reproduction* 1997;12(3):449-53.
51. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril*, 1990; 54(6): 1083-8.
52. Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, Hamilton CJ, Pasker-de Jong PC, Straatman H, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Human Reproduction*, 2006; 22(3):792-7.
53. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertility and sterility*, 1998; 70(2): 207-13.
54. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD001838. doi: 10.1002/14651858.CD001838.pub4.
55. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C, et al. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertility and Sterility*, 2001; 75(1):88-91.
56. 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 oligoamenorrhic infertility, *Fertil Steril* 77: 91, 2002.
57. Deaton JL, Clark RR, Pittaway DE, Herbst P, Bauguess P. Clomiphene citrate ovulation induction in combination with a timed intrauterine insemination: the value of urinary luteinizing hormone versus human chorionic gonadotropin timing. *Fertil Steril*, 1997; 68: 43.
58. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P, Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intra uterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta- 90 analysis, *Fertil Steril*, 2007; 87: 607.
59. Liu JH, Garzo G, Morris S. Disruption of follicular maturation and delay of ovulation after administration of the antiprogesterone RU486. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1987;65: 1135-40.

60. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simo'n C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum. Reprod.* 2010;25: 2092–100.
61. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum. Reprod. Update* 2006;12: 731–46.
62. Kolibianakis EM, Albano C, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Prolongation of the follicular phase in in vitro fertilization results in a lower ongoing pregnancy rate in cycles stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil. Steril.* 2004; 82:102–7.
63. Van Vaerenbergh I, Van Lommel L, Ghislain V, In't Veld P, Schuit F, Fatemi HM, Devroey P, et al. In GnRH antagonist/rec-FSH stimulated cycles, advanced endometrial maturation on the day of oocyte retrieval correlates with altered gene expression. *Hum. Reprod.* 2009;24: 1085–91.
64. van Weert JM, Repping S, Van Voorhis BJ, van der Veen F, Bossuyt PM, Mol BW. Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 2004; 82(3): 612-20.
65. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, et al., Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Human reproduction*, 2004;19(9): 2060-5.
66. Tur-Kaspa I, Dudkiewicz A, Confino E, Gleicher N. Pooled sequential ejaculates: a way to increase the total number of motile sperm from oligozoospermic men. *Fertility and sterility*, 1990; 54(5): 906-9.
67. Plant T and Dubey A. Evidence from the Rhesus Monkey (Macaco, mulatto) for the View that Negative Feedback Control of Luteinizing Hormone Secretion by the Testis Is Mediated by a Deceleration of Hypothalamic Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Frequency. *Endocrinology*, 198;. 115(6): 2145-53.
68. Arcaini L, Bianchi S, Baglioni A, Marchini M, Tozzi L, Fedele L. Superovulation and intrauterine insemination vs. superovulation alone in the treatment of unexplained infertility. A randomized study. *The Journal of reproductive medicine*, 1996; 41(8):614-8.
69. Martin JA, MacDorman MF and Mathews T. Triplet births: trends and outcomes, 1971-94. *Vital and health statistics. Series 21, Data on natality, marriage, and divorce*, 1997;55:1-20.
70. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 199;71(5): 808-14.

71. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. *Fertil Steril* 1991;56(5):836-41.
72. Chaffkin L, Nulsen J, Luciano A, Metzger D. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone). *Fertil Steril* 1991;55:252-7.
73. Hurst B, Wallach E. Superovulation with intrauterine insemination: empiric therapy for infertile couples. *Postgraduate Obstetrics and Gynecology* 1990;10:1-6.
74. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):433-57. doi: 10.1093/humupd/dmt014. Epub 2013 Jul 4.
75. Urman B, Alatas C, Aksoy S, Mercan R, Isiklar A, Balaban B. Elevated serum progesterone level on the day of human chorionic gonadotropin administration does not adversely affect implantation rates after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer. *Fertil Steril* 1999;72(6):975-9.
76. Saleh HA, Omran MS, Draz M. Does subtle progesterone rise on the day of HCG affect pregnancy rate in long agonist ICSI cycles? *J Assist Reprod Genet* 2009;26(5):239-42.
77. Cui N, Zhang J, Xu Y, Jiang L, Yang A, Hao G1. Premature Progesterone Rise Positively Correlates with Clinical Pregnancy Rate in In Vitro Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Patients with good Ovarian Response. *Horm Metab Res* 2017 ;49(5):372-9.
78. Li R, Qiao J, Wang L, Li L, Zhen X, Liu P, et al. MicroRNA array and microarray evaluation of endometrial receptivity in patients with high serum progesterone levels on the day of hCG administration. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011; 9: 29.
79. Groenewoud ER, Macklon NS, Cohlen BJ; ANTARCTICA Study Group. The effect of elevated progesterone levels before HCG triggering in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online*. 2017 May;34(5):546-554. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.02.008. Epub 2017 Feb 28.
80. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2003 Dec;80(6):1444-9.
81. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, Pellicer A. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod*. 2010 Aug;25(8):2092-100. doi: 10.1093/humrep/deq125. Epub 2010 Jun 10.

82. Mutlu MF, Bařtu E, Öktem M. Açıklanamayan İnfertiliteye Güncel Bakış. GMJ 2013; 24: 29-32.
83. Matorras R, Ruiz JI, Mendoza R, Ruiz N, Sanjurjo P and Rodríguez-Escudero FJ. Fatty acid composition of fertilization—failed human oocytes. Hum. Reprod,1998;13:2227–30.
84. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2008;14(6):571-82.
85. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, Bosmans E, Kruger T. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. Reprod Biomed Online. 2014 Mar;28(3):300-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.10.023. Epub 2013 Nov 15.



## **EKLER**



## EK-1: ETİK KURUL ONAYI

### TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| <b>ARAŞTIRMA BAŞVURUSU<br/>ONAYIBAŞVURU<br/>BİLGİLERİ</b> | PROTOKOL KODU   | TÜTF-BAEK 2019/152   |  |
|   | PROTOKOL ADI  | Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon ile İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında hcG ile Ovulasyon Tetikleme Gününde Serum Progesteron, Düzeylerinin Gebelik Oranları ile İlişkinin Araştırılması |  |
|   | SORUMLU ARAŞTIRICI<br>ÜNVANI / ADI  | Prof. Dr. Koray ELTER  |  |
|   | ARAŞTIRMA MERKEZİ   |  |  |
|   | DESTEKLEYİCİ  |  |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN<br>MERKEZLER                          | Tek Merkez<br>Ulusal  | Çok Merkez<br>Uluslararası   |  |
| <b>KARAR<br/>BİLGİLERİ</b>                                | Karar No: 06/49   | Tarih:25.03.2019   |  |
|   | Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Koray ELTER'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Başak DAĞDELEN GÜMÜŞTAŞ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir. |  |  |
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>                               |   |  |  |
| <b>ÇALIŞMA ESASI</b>                                      | Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi   |  |  |

#### ÜYELER

| Ünvan/Ad/ Soyadı                               | Uzmanlık Dalı                 | Kurumu                                    | Cinsiyeti | İlişki(*) | Katılım (**) | İmza      |
|--|-------------------------------|---|-----------|-----------|--------------|-----------|
| Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK<br>Başkan     | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D | K         | E (H)     | (E) H        |           |
| Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR<br>Başkan Yardımcısı | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları   | T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.            | K         | E (H)     | (E) H        |           |
| Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ<br>Üye         | Tıbbi Farmakoloji.            | T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D             | K         | E (H)     | (E) H        |           |
| Doç. Dr. Üyesi F. Nesrin TURAN<br>Üye          | Biyoistatistik                | T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.               | K         | E (H)     | (E) H        |           |
| Doç. Dr. Hakan GÜRKAN<br>Üye                   | Tıbbi Genetik                 | T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.               | E         | E H       | E H          | Mazeretli |
| Prof. Dr. Hasan ÜMİT<br>Üye                    | İç Hastalıkları               | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.             | E         | E H       | E H          | Mazeretli |
| Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA<br>Üye               | Fizyoloji                     | T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.                   | E         | E H       | E H          | Mazeretli |
| Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN<br>Üye             | Kardiyoloji                   | T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.                 | E         | E (H)     | (E) H        |           |
| Prof. Dr. Galip EKUKLU<br>Üye                  | Halk Sağlığı                  | T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.                | E         | E (H)     | (E) H        |           |
| Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN<br>Üye             | Kadın Hastalıkları ve Doğum   | T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. | E         | E (H)     | (E) H        |           |
| Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN<br>Üye        | Anestezi ve Reanimasyon       | T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.     | K         | E H       | E H          | Mazeretli |
| Prof. Dr. Atakan SEZER<br>Üye                  | Genel Cerrahi                 | T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.               | E         | E H       | E H          | Mazeretli |
| Avukat Emine NURLU<br>Üye                      |                               | T.Ü. Rektörlüğü                           | K         | E (H)     | (E) H        |           |
| Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN<br>Üye            |                               | Serbest Üye                               | E         | E H       | E H          | Mazeretli |

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL  
Dekan a.  
Dekan Yrd.