



T.C

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SİKLUSLARINDA LUTEAL FAZ
DESTEĞİ İÇİN SUBKUTAN VE VAJİNAL PROGESTERONUN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Fulya KOÇ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Pınar ÖZCAN

Temmuz 2022



T.C

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SİKLUSLARINDA LUTEAL FAZ
DESTEĞİ İÇİN SUBKUTAN VE VAJİNAL PROGESTERONUN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Fulya KOÇ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Pınar ÖZCAN

Temmuz 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nin Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Fulya KOÇ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Luteal Faz Desteği İçin Subkutan ve Vajinal Progesteronun Etkinliğinin Karşılaştırılması" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı :

Doç. Dr. Pınar ÖZCAN

.....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri :

Prof. Dr. Gürkan KIRAN

.....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Gürkan BOZDAĞ

.....

Koç Üniversitesi

Teslim Tarihi : 19 Temmuz 2022

Savunma Tarihi : 22 Temmuz 2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gürkan KIRAN'a bana öğrettikleri ve destekleri için teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım Doç. Dr. Pınar ÖZCAN'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik eğitimimde emeği geçen, yol gösteren tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Dört yıl boyunca birlikte çalıştığım, asistanlık sürecimi kolaylaştıran sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Kliniğimizdeki tüm hemşire ve personellerimize, doğumhanedeki ebe ve personellerimize, ameliyathane ekibine, anabilim dalı sekreteryasına, yardımcı üreme merkezi çalışanlarına destek ve yardımları için teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her daim desteğini esirgemeyen, uzakta da olsalar her zaman yanımda hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

Temmuz 2022

Fulya KOÇ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Fulya KOÇ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	ii
BEYAN.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İnfertilite	
2.1.1 İnfertilite nedenleri.....	3
2.1.2 Yardımla üreme teknikleri.....	4
2.1.3 İntrauterin inseminasyon (IUI).....	5
2.1.3.1 IUI endikasyonları.....	6
2.1.4 Ovulasyon indüksiyonu.....	9
2.1.4.1 Klomifen sitrat (CC) ile IUI.....	10
2.1.4.2 Aromataz inhibitörleri ile IUI.....	11
2.1.4.3 Gonadotropinler ile IUI.....	12
2.1.5 Semen hazırlığı.....	13
2.1.6 IUI işlemi.....	15
2.2 Menstrüel Siklus.....	15
2.2.1 Korpus luteum (CL).....	18
2.2.2 Progesteron.....	20

2.3 Luteal Faz Yetmezliği (LFY).....	22
2.3.1 Stimüle sikluslarda LFY.....	23
2.4 Luteal Faz Desteği (LFD).....	24
3. MATERYAL METOT.....	30
3.1 Hasta seçimi ve etik kurul onayı.....	30
3.2 Ovulasyon indüksiyonu ve IUI işlemi.....	31
3.3 İstatistiksel analiz.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKÇA	48
EKLER.....	59
ÖZGEÇMİŞ.....	62

KISALTMALAR

AMH: Anti-Mullerian Hormon

ASRM: Amerikan Üreme Tıbbi Derneği

AUC: Area Under Curve (Eğri altında kalan alan)

CC: Klomifen Sitrat

CECERM grup: (Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine).

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

CL: Korpus Luteum

E2: Östradiol

ESHRE: Avrupa İnsan Üremesi ve Endokrinoloji Derneği

FGF: Fibroblastik Growth Faktör

FSH: Folikül Stimülan Hormon

GND: Gonadotropin

GnRH: Gonadotropin Realising Hormon

hCG: Human Koryonik Gonadotropin

hMG: Human Menopozal Gonadotropin

İÜİ: İntrauterin İnseminasyon

IVF: In Vitro Fertilizasyon

KOH: Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon

LFD: Luteal Faz Desteği

LFY: Luteal Faz Yetmezliği

LH: Luteinizan Hormon

OHSS: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PR: Progesteron Reseptörü

rFSH: Rekombinant Folikül Stimülan Hormon

rLH: Rekombinant Lüteinleştirici Hormon

ROC: Receiver Operating Characteristic

SD: Standart Sapma

TMSS: Total Motil Sperm Sayısı

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri.....	36
Tablo 4.2: IUI yapılan hastaların sperm parametreleri ve siklus karakteristikleri...	37
Tablo 4.3: IUI yapılan sikluslar (per protokol) ve randomize sikluslar (intention-to-treat) için gebelik sonuçlarının analizi.....	38
Tablo 4.4: Gebelik testi pozitif olanlar için bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizi.....	40
Tablo 4.5: Gebelik testi pozitif ve negatif olanların sayısal değişken ortalamaları bakımından karşılaştırılması.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Çiftlerde infertilite nedenleri.....	4
Şekil 2.2: FSH penceresi ve folikülogenezis.....	12
Şekil 2.3: Hipotalamus-hipofiz-gonad aksı.....	17
Şekil 2.4: Menstrüel siklus.....	18
Şekil 2.5: Progesteron hormonu.....	20
Şekil 2.6: Steroid hormon biyosentezi.....	21
Şekil 4.1: CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) diyagramı.....	34
Şekil 4.2: Gebelik testi pozitif olan hastaların dağılımı.....	39

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SİKLUSLARINDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ İÇİN SUBKUTAN VE VAJİNAL PROGESTERONUN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Gonadotropinle indüklenen IUI sikluslarında luteal faz desteği için subkutan ve vajinal progesteronun etkinliğini karşılaştırarak gebelik oranlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesinde Nisan 2022 ve Haziran 2022 tarihleri arasında prospektif randomize kontrollü olarak yürütüldü. Açıklanamayan infertilite, anovulasyon ve hafif erkek faktör nedeniyle IUI uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplamda 146 hasta iki gruba randomize edildi. Hastalara inseminasyon sonrası ilk günden itibaren 1. gruba intravajinal progesteron (LUTINUS® 100 mg vajinal tablet, Ferring GmbH Wittland/Kiel/Almanya) günde 1 kez, 2. gruba subkutan progesteron (PROLUTEX® 25 mg Enjeksiyonluk Çözelti, IBSA Group, Lugano, Switzerland) günde 1 kez verildi. İşlem sonrası 15. gün kanda gebelik testi yapılarak gebelik oranları kaydedildi. Çalışma sonucunda hastaların betahCG pozitifliği, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplamda 137 hastaya IUI uygulanmıştır. Çalışma sonucunda gruplar arasında demografik veriler, sperm parametreleri ve siklus karakteristikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Hastaların gebelik sonuçları incelendiğinde klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları vajinal progesteron ile luteal faz desteği uygulanan grupta subkutan progesterona daha yüksek izlenmiştir [RR 2.63; 95% CI, 1.26–5.49; p=0.011 ve RR 2.87; 95% CI, 1.21–6.79; p=0.019]. Biyokimyasal gebelik ve missed abort oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir [RR 0.63; 95% CI, 0.18–2.16; p=0.690 ve RR 1.91; 95% CI, 0.36–10.1; p=0.718].

Sonuç: Gonadotropinlerle indüklenen IUI sikluslarında luteal faz desteği için vajinal progesteron subkutan progesterona göre anlamlı derecede daha yüksek klinik gebelik ve devam eden gebelik oranı sağlamaktadır

Anahtar kelimeler: iui, luteal faz desteği, vajinal progesteron, subkutan progesteron

COMPARISON OF THE EFFECT OF SUBCUTANEOUS PROGESTERONE AND VAGINAL PROGESTERONE FOR LUTEAL PHASE SUPPORT

SUMMARY

Objective: It was aimed to examine pregnancy rates by comparing the efficacy of subcutaneous and vaginal progesterone for luteal phase support in gonadotropin-induced IUI (intrauterine insemination) cycles.

Methods: The study was conducted in Bezmialem Vakıf University Hospital between April 2022 and June 2022 as a prospective randomized controlled study. Patients who underwent IUI due to unexplained infertility, anovulation and mild male factor were included in the study. In total, 146 patients were randomized into two groups. From the first day after insemination, patients received intravaginal progesterone (LUTINUS® 100 mg vaginal tablet, Ferring GmbH Wittland/Kiel/Germany) once a day in group 1, subcutaneous progesterone in group 2 (PROLUTEX® 25 mg Injectable Solution, IBSA Group, Lugano, Switzerland) from the first day after insemination was given once a day. Pregnancy rates were recorded by performing a blood pregnancy test on the 15th day after the procedure. At the end of the study, betahCG positivity, biochemical pregnancy, clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates of the patients were compared.

Results: A total of 137 patients underwent IUI. As a result of the study, no statistically significant difference was observed between the groups in terms of demographic data, sperm parameters and cycle characteristics. When the pregnancy outcomes of the patients were examined, the rates of clinical pregnancy and ongoing pregnancy were higher in the group that received luteal phase support with vaginal progesterone compared to subcutaneous progesterone [RR 2.63; 95% CI, 1.26–5.49; p=0.011 and RR 2.87; 95% CI, 1.21–6.79; p=0.019]. There was no significant difference between the groups in terms of biochemical pregnancy and missed abortion rates [RR 0.63; 95% CI, 0.18–2.16; p=0.690 and RR 1.91; 95% CI, 0.36–10.1; p=0.718]

Conclusion: Vaginal progesterone for luteal phase support in gonadotropin-induced IUI cycles provides a significantly higher clinical pregnancy and ongoing pregnancy rate than subcutaneous progesterone.

Keywords: iui, luteal phase support, vaginal progesterone, subcutaneous progesterone

1. GİRİŞ

İnfertilite 1 yıllık düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen gebeliğe ulaşamaması olarak tanımlanır [1]. Üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %10-15'i infertilite sorunu yaşamaktadırlar[2]. İnfertilite yaklaşık %30-40 erkek faktör, %30-40 kadın faktör, %10-15 açıklanamayan infertilite ve %10-15 multifaktöriyeldir [3]. Mevcut standart tanı metotları uygulanmasına rağmen, olguların %10-15'inde infertilite nedeni bulunamamaktadır ve açıklanamayan infertilite olarak kabul edilmektedir [4].

Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesiyle beraber infertilite tedavisinde başarı oranları artmaya başlamıştır. Tedavi yöntemleri arasında ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon (IUI) infertilite tedavisinin temelini oluşturmaktadır [5]. IUI; diğer yardımcı üreme tekniklerine göre ucuz, kolay uygulanabilir ve daha az invazif olması nedeniyle en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir [6].

Ovülasyon ile menstruasyon döneminin başlaması arasındaki süre luteal faz olarak tanımlanır ve ortalama 14 gündür. Bu dönemdeki progesteron üretimi korpus luteumun fonksiyonuna bağlıdır. Gonadotropin (GND) ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda progesteron luteal destek amacıyla kullanılmaktadır. İnfertilite tedavisinde randomize çalışmaların metaanalizinde progesteron ile luteal faz desteğinin plaseboya göre daha yüksek gebelik oranları sağladığı rapor edilmektedir [7, 8]. Seviye 1 randomize kontrollü çalışma verileri gonadotropinle yapılan ovulasyon indüksiyonu ve IUI'da, luteal fazda uygulanan eksojen progesteronun klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırdığını göstermiştir [9].

Progesteron; oral, intravajinal, subkutan, intramüsküler, nazal ve transdermal olarak kullanılabilir. Luteal fazın progesteronla desteklenmesinde en uygun yöntem ve doz henüz belirli değildir [10]. Vajinal progesteronun avantajı kullanımı kolaydır, girişimsel değildir. Dezavantajı kullanımı hastaya bağlıdır, vajinal irritasyona neden olabilir. Subkutan progesteron kullanımı kolaydır, uygulama için sağlık personeli olması gerekmez. Dezavantajı her gün enjeksiyon yapılması gerekir, enjeksiyona bağlı ekimoz-hematoma oluşabilir.

Biz bu çalışmada Nisan 2022 ve Haziran 2022 tarihleri arasında kliniğimizde IUI yapılacak hastaları prospektif randomize kontrollü olarak 2 farklı gruba ayırmayı; 1.

gruba intravajinal progesteron, 2. gruba subkutan progesteron uygulayarak iki farklı yolla verilen progesteronun luteal faz desteği açısından etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnfertilite

İnfertilite 1 yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğe ulaşılamaması olarak tanımlanır[1]. İnfertilite reproduktif dönemin %10-15'ini etkilemektedir.

Primer infertilite daha önceden hiç gebelik oluşmaması iken; sekonder infertilite daha önce nasıl sonuçlandığına bakılmaksızın bir gebelik elde etmiş çiftlerin yeniden gebelik elde edememesi durumudur[11]. Subfertilite ise gebelik elde edememiş ve henüz infertil tanısı almamış çiftler için kullanılan tanımlamadır.

Siklus fekundabilitesi, gebelikle sonuçlanan bir siklus olma olasılığı; fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığıdır. Son yıllarda infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi dramatik olarak değişmiştir. Günümüzde infertil çiftlerin tıbbi öneri, değerlendirme ve tedaviye yönelmesi daha olası bir hal almıştır.

2.1.1 İnfertilite nedenleri

İnfertilitenin ana nedenleri; over rezervinin azalması, erkek faktör, ovulatuvar faktör, tubal faktör, pelvik faktör, uterin faktör ve açıklanamayan nedenlerdir. İnfertilitenin nedenleri yaklaşık %30-40 erkek faktör, %30-40 kadın faktör, %10-15 multifaktöryeldir. %10-15'lik kısımda ise infertilite için herhangi bir neden bulunamamıştır ve açıklanamayan infertilite olarak adlandırılmıştır.

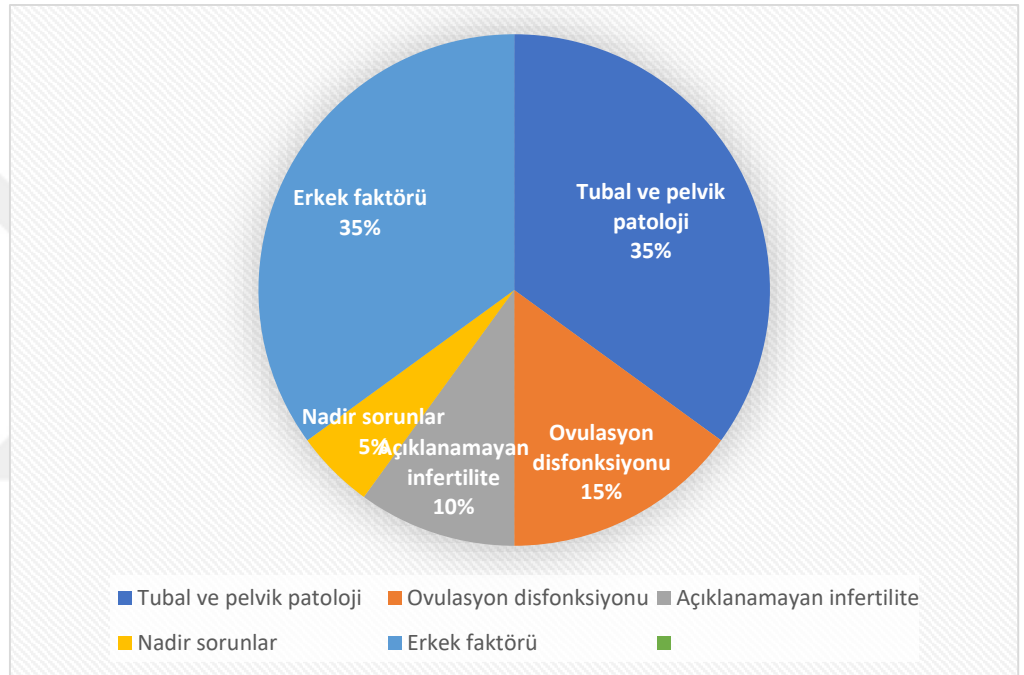
İnfertilite nedenlerinin insidansı yaşa göre ve infertilite süresine göre değişkenlik göstermektedir. Genç hasta grubunda ovulasyon disfonksiyonu daha yaygınken; erkek faktör ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir [12, 13].

İnfertilite kadın yaşı, infertilite süresi, daha önceki gebelik öyküsü gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Tedavisiz canlı doğum olasılığı, yaş ve infertilite süresinin artmasıyla beraber azalma gösterir [14, 15]. Tedavisiz gebelik ihtimali kadın yaşının her bir yılı için %5 azalır [16].

En iyi prognozlu hastalar anovulasyon ve açıklanamayan infertilite grubundaki hastalardır.

Sekonder infertilitesi olan hastalar primer infertilitesi olanlara göre daha iyi prognozludur.

Bir yıldan daha uzun süre düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan tüm hastalara değerlendirme önerilmelidir. Bununla birlikte ek risk faktörleri olan (pelvik enfeksiyon, endometriozis, geçirilmiş pelvik cerrahi, semen kalitesinde bilinen yetersizlik) hastalarda değerlendirme için bir yıl beklenmemelidir [17].



Şekil 2.1: Çiftlerde infertilite nedenleri

2.1.2 Yardımla üreme teknikleri

İnfertil çiftlerin aktif yönetiminde tedavi seçenekleri ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon ve invitro fertilizasyon şeklindedir. Seçilecek tedavi kararı kadının yaşı, infertilite sebebi, over rezervi, infertilite süresi gibi birçok faktöre bağlı değişkenlik gösterebilir. Tedaviye ulaşılabilirlik, etkinlik, maliyet, güvenilirlik ve riskler de tedavi kararını etkileyecek önemli faktörler arasındadır. İnfertilite tedavisine

başlamadan önce değerlendirilecek temel parametreler; semen analizi, ovulasyonun değerlendirilmesi ve tubal açıklığın gösterilmesidir.

2.1.3. İntrauterin inseminasyon

İntrauterin inseminasyon (IUI) semenin özel işlemlerden geçirilmesinin ardından özel bir kateter kullanılarak uterin kaviteye bırakılması işlemidir. IUI'daki temel prensip uygun ve basit sperm hazırlama teknikleri ile daha az DNA hasarı ve daha intakt hücre membranı olan morfolojik ve genetik olarak normal spermilerin izole edilip seçilerek oosite ulaşmasını sağlamak ve böylece gebelik şansını artırmaktır.

IUI işlemi ovulasyon indüksiyonuyla beraber ya da doğal siklusta yapılabilir. Ancak doğal siklusta IUI yapılması ilişki problemi yaşayan hastalar dışında önerilmez. IUI popülaritesi yıllar içerisinde değişkenlik göstermiştir. IVF'ye kıyasla başarı oranının düşük olması, etkinliğinin yeterli düzeyde kanıtlanamamış olması ve artan çoğul gebelik riski IUI tedavisinin dezavantajları olarak görülmektedir[18]. Diğer yandan IUI; ucuz, kolay uygulanabilen ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu açısından az risk taşıyan bir tedavi yöntemidir.

ESHRE verilerine göre IUI sonrası canlı doğum oranı %8,9 olarak bildirilmiştir [19]. Ovulasyon indüksiyonuyla beraber yapılan IUI'da siklus başına başarı oranı %11-16,4 arasında bildirilmiştir [20].

2013 yılında NİCE kılavuzunda en sık IUI endikasyonları olan hafif erkek faktör, açıklanamayan infertilite ve evre I-II endometriyozis hastalarında IVF için dini, kültürel ve sosyal yasaklar olmadığı sürece IUI yapılmasını önermemiştir. 2 yıl bekledikten sonra gebelik olmadığı durumda doğrudan IVF yapılmasını önermiştir. Fakat kılavuzda sunulan bu önerinin sadece iki çalışmanın sonuçlarına dayalı olması nedeniyle daha pahalı, invaziv ve zor bir yöntem olan IVF'in daha yaygın kullanılması konusunu sorgulatmıştır [21, 22]. Kılavuz yayımlandıktan sonra yapılan araştırmalar pratik uygulamada belirsizliğin devam ettiğini ve sınırlı sayıda kliniğin IUI sayısını azalttığını göstermektedir[23].

2.1.3.1 IUI endikasyonları

IUI çoğunlukla hafif erkek faktör, açıklanamayan infertilite, evre I-II endometriyozis ve servikal faktör için önerilmektedir [5]. IUI uygun çiftlerin infertilite yönetiminde basit, ucuz, invaziv olmayan ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

IUI için uygun hastanın seçiminde ilk olarak 2004 yılında Hunault tarafından bir model validasyonu yapılmıştır [24]. Model; kadın yaşı, infertilite süresi, primer/sekonder infertilite ve motil sperm sayısına dayalı olmakla birlikte, bir yıl içinde çiftin spontan gebelik şansını belirlemeyi hedeflemektedir. 2007 yılında CECERM grup tarafından bir model sistemi oluşturulmuş olup, her iki tüp patent, infertilite süresi >1 yıl, kadın yaşı<38, ovulatuar ve ciddi erkek faktörü olmayan hastalar için uygun bir model olarak önerilmiştir [25]. Bu modelde de kadın yaşı, infertilite süresi, primer/sekonder infertilite ve motil sperm sayısı girilerek 1 yıllık spontan gebelik skoru hesaplanmaktadır. Her iki modelde de skor <30 ise hastalar IUI için uygun sayılabilir. Genel olarak literatür sonuçlarında kadın yaşı genç, over rezervi iyi, infertilite süresi kısa ve sekonder infertil hastalarda IUI başarı şansı daha yüksek görünmektedir. 7 merkezli 1,079 subfertil çift ve 4,244 IUI siklusunu içeren prospektif validasyon çalışmasının sonuçlarına göre IUI için siklus başına toplam devam eden gebelik oranı %6,6 olarak bildirilmiştir [26]. Oluşturdukları skor sistemine göre gebelik şansının en yüksek olduğu grup skor<5 ve gebelik şansı>%12 olarak belirlenmiştir. Kadın yaşına göre skorlar; 20–25 yaş:7, 26–31 yaş:9, 32–35 yaş:10; 36–39 yaş:11, 40 yaş üzeri:12 olarak belirlenmiştir. İnfertilite süresine göre skorlar 1–2 yıl:0, 2–5 yıl:1, 5–7 yıl:2, 7–13 yıl:3; etyolojiye göre skorlar açıklanamayan infertilite:0, servikal faktör: -3, erkek faktör:1, stimülasyon protokolüne göre skorlar stimülasyon uygulanmayanlar:0, klomifen: -2, hMG veya FSH: -2 ve siklus sayısına göre 1:1; 2: 2; 3: 3; 4: 4; 5–13: 5 olarak belirlenmiştir.

2.1.3.1.1 Anovulasyon ve IUI

Ovulatuar disfonksiyon infertil çiftlerin yaklaşık %15'inde görülürken, infertil kadınların yaklaşık %30-40'ında görülmektedir [27]. Ovulasyon bozuklukları genellikle infertilitenin en kolay tanınan ve tedavi edilebilen nedenleri arasındadır. Genellikle oligomenore-amenore gibi menstrüel düzensizliklerle ortaya çıkmaktadır. Oligoovulasyon ve anovulasyonun en sık nedeni, hem genel popülasyonda hem de

infertilite nedeniyle başvuran kadınlarda polikistik over sendromudur (PKOS) [28]. Kronik anovulasyon; infertilite, endometrial hiperplazi ve neoplaziye neden olabilir. Anovulatuvar infertilitede birinci basamak tedavi ovulasyon indüksiyonudur [29]. Ovulasyonu olmayan veya düzenli ovulasyonu olmayan hastada ovulasyon iindüksiyonunun temel amacı tedavi ile siklus başına tek yumurta oluşmasını sağlamaktır [30].

2.1.3.1.2 Erkek faktör ve IUI

Erkek fertilitesinde gebelik şansını belirleyen en önemli faktör progresif motil sperm sayısıdır. IUI için gereken insemine edilen materyaldeki progresif motil sperm sayısı minimum 5 milyon/ml olarak belirlenmiştir. Cohlen ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada TMSS 10 milyonun altında olan çiftlerde ovulasyon indüksiyonunun gebelik sonuçlarına faydası olmadığı bildirilmiştir [31]. 2015 yılında Bensdorp ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada hafif erkek faktörü olan infertil çiftlerde OI-IUI ile IVF sonuçları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır [32].

2.1.3.1.3 Açıklanamayan infertilite ve IUI

Ovulasyon bozukluğu olmayan, semen parametreleri normal, en az bir patent tubası olan ve normal uterin kavite olmasına rağmen gebelik oluşmaması durumuna açıklanamayan infertilite denilir. Açıklanamayan infertilite tedavisinde gonadotropinler ile kontrollü ovaryan stimülasyon (KOH) ve IUI sık kullanılmaktadır.

Zeyneloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan açıklanamayan infertilitesi olan hastaları içeren prospektif randomize çalışmaların metaanalizinde IUI yapılan hastalarda gebelik oranında artış izlenmiştir [33]. Açıklanamayan infertilitede siklus fekundabilitesi tedavisiz izlemde %1,3-4,1, gonadotropin-IUI ile %17,1, IVF ile %20,7 olarak bildirilmiştir [34].

2010'da Reindollar ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü FASTT (fast track and standart treatment) çalışmasında 21-39 yaş arası açıklanamayan infertilitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bir gruba hızlandırılmış tedavi stratejisi ile 3 siklus CC+IUI ardından IVF uygulanmış, diğer gruba ise standart basamaklı tedavi 3 siklus CC+IUI ardından 3 siklus GND+IUI sonrası IVF uygulanmıştır. Siklus

fekundabiliteleri CC+IUI için %7,6, GND+IUI için %9,8, IVF için %30,7 olarak izlenmiştir. Gebeliğe ulaşma süresi hızlandırılmış tedavi grubunda anlamlı olarak daha kısa izlenmiştir. Ayrıca maliyet analizlerine bakıldığında hızlandırılmış tedavi kolunda maliyetin daha az olduğu rapor edilmiştir. Çalışma sonucunda hem gebeliğe ulaşma süresini kısaltmak hem de maliyeti azaltmak amacıyla 3 siklus CC+IUI sonrası gebelik oluşmaması durumunda doğrudan IVF'e geçilmesi önerilmiştir [22].

2018'de yapılan TUI (The Uterine Insemination) çalışmasında açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde 3 siklus ovulasyon indüksiyonu ile IUI yapılmasının 3 siklus tedavisiz izleme göre canlı doğum oranlarını 3 kat artırdığı görülmüştür [35].

2019 Kanada rehberi açıklanamayan infertil çiftlerde kadın yaşı ve infertilite süresine göre uygun vakalarda bekleme önerilebileceğini, tedavi planlanan çiftlerde ise IVF ilk seçenek olarak düşünülebileceği gibi 3 siklus Oİ-IUI denenip gebelik oluşmadığı takdirde IVF'e geçilebileceğini önermektedir [36]. Ayrıca gonadotropin ile stimüle IUI'larda çoğul gebelik riskinin artmasından dolayı dikkat edilmesi gerektiği de vurgulanmıştır. Aynı şekilde, 2020 ASRM kılavuzunda 3-4 siklus Oİ-IUI denenmesini, gebe kalınmadığı takdirde IVF'e geçilmesini önermektedir [37].

Diğer taraftan, ASRM kadın yaşı>38 ise gebeliğe ulaşma süresini kısaltmak ve bu yaş grubunda IVF ile daha yüksek gebelik sonuçları olması nedeniyle IVF'i ilk basamak tedavi olarak düşünülebilir diye belirtmiştir.

Avrupa'da yapılan 319105 IVF ve 30669 IUI siklusunun değerlendirildiği IUI ve IVF sikluslarının maliyet analizini içeren çalışma, IUI'nın başarı oranının neredeyse IVF ile aynı olduğunu, maliyetinin ve maternal ve neonatal komplikasyon oranının daha düşük olduğunu göstermiştir [38]. Açıklanamayan infertilite grubunda IVF'i gebelik oranları açısından diğer tedavi modaliteleri (bekle-gör, IUI, Oİ-IUI) ile karşılaştıran 2015 Cochrane derlemesinde daha önce tedavi almamış hastalarda IVF ve Oİ-IUI arasında canlı doğum oranları açısından fark gösterilememiştir [39]. Bu sonuçlara dayalı olarak, IUI'dan yarar görebilecek popülasyonun seçimi ile gereksiz IVF uygulamalarından kaçınmak uygun yaklaşım olacaktır [40]. IUI 40 yaş altında, sperm parametreleri normal olan ve en az bir patent tubası olan infertil çiftler için uygun bir tedavi seçeneğidir.

Açıklanamayan infertilitede Oİ-IUI ile IVF sonuçlarını karşılaştıran ve 8 tane randomize kontrollü çalışmayı içeren sistematik derlemede; kadın yaşı <38 ise ve daha önceki tedavi öykülerinden bağımsız olarak canlı doğum oranları arasında fark olmadığı vurgulanmakla birlikte, kadın yaşı>38 olan grupta canlı doğum oranlarının IVF’de 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir [41]. Goldman ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü FORT (the Forty and Over Treatment) çalışmasında 38-42 yaş arası açıklanamayan infertilite grubunda IVF ve Oİ-IUI (oral ajanlar ve gonadotropin) sonuçları karşılaştırılmış; ileri yaş kadınlarda IVF ile gebelik oranlarının daha yüksek, gebeliğe ulaşma süresinin daha hızlı olduğu gösterilmiştir [42]. Mevcut sonuçlara bakılarak, kadın yaşı ile birlikte artan anöploidi riski, IVF ile daha yüksek gebelik oranları ve gebeliğe ulaşma süresinin kısalması gibi faktörler göz önüne alındığında, ileri kadın yaşında IVF ilk seçenek olarak düşünülebilir.

2.1.4 Ovulasyon indüksiyonu

IUI tedavisinde başarı şansı ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda ovulasyon indüksiyonu yapılmayan hastalara göre daha yüksektir. IUI sikluslarında ovulasyon indüksiyonu yöntemleri karşılaştırıldığında gonadotropinlerin anti-östrojenlerden daha fazla gebelik sayısı sağladığı izlenmiştir [43]. Ovulasyon indüksiyonunda anti-östrojen ya da aromataz inhibitörü kullanılması arasında gebelik sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır[44].

Doğal siklus IUI ile stimüle siklus IUI sonuçlarını karşılaştıran 29 çalışma ve 5316 kadını kapsayan metaanalizde; gonadotropin ile stimüle IUI sikluslarında daha yüksek gebelik oranları olduğu gösterilmekle birlikte, çoğul gebelik oranlarının artmaması için katı iptal kriterlerinin uygulanması önerilmiştir [45]. 15 çalışma ve 2068 kadını içeren 2020 Cochrane derlemesi açıklanamayan infertil grupta stimüle ya da doğal IUI sikluslarını, ilişki zamanlaması ve bekle-gör tedavisi ile karşılaştırıp canlı doğum oranlarını değerlendirmiştir [46]. Veriler çok güçlü olmamakla birlikte, doğal konsepsiyon şansı az olan düşük skorlu grupta, Oİ-IUI’nın bekle-gör tedavisi ile karşılaştırıldığında kümülatif canlı doğum oranlarını arttırabileceği söylenmiştir. Aynı şekilde, doğal siklus IUI’nın da Oİ-ilişki zamanlaması ile karşılaştırıldığında kümülatif canlı doğum oranlarını arttırabileceği söylenmiştir. Oİ-IUI’nın doğal siklus IUI tedavisi ile karşılaştırıldığında kümülatif canlı doğum oranlarını arttırabileceği gösterilmiştir.

Sonuç olarak Oİ-IUI bu yaklaşımlar içinde kümülatif canlı doğum oranı en yüksek yaklaşım gibi görülmektedir

Oİ-IUI ile IVF sonuçlarını karşılaştıran 3 randomize kontrollü çalışmada 3-6 siklus Oİ-IUI ile 1-2 IVF tedavisinde benzer canlı doğum oranlarına ulaşıldığını göstermişlerdir. Çalışmalarda vurgulanan önemli kısım, tek embriyo transferli IVF tedavisine karşın, gonadotropinle stimule IUI sikluslarında artabilecek çoğul gebelik riskine (%7-25) karşı katı iptal oranlarının uygulanması şeklinde olmuştur [32, 47, 48].

27 randomize kontrollü çalışma ve 4349 çifti içeren ve açıklanamayan infertilitede farklı tedavi protokollerini (bekle-gör, IUI, Oİ-IUI ve IVF) değerlendiren sistematik derleme Oİ-IUI tedavisinin gebelik oranlarını düzelttiğini fakat çoğul gebelik insidansını arttırabileceğini göstermiştir. Çoğul gebelik insidansındaki bu artışın katı iptal kriterleri ile önlenebileceği vurgulanmıştır. Fakat Oİ için kullanılacak gonadotropinlerin arttırdığı maliyet ile ilgili analiz yapılmamıştır [49].

15 mm'den büyük >2 folikül ve 10 mm'den büyük >5 folikül olduğu durumlarda artabilecek çoğul gebelik olasılığını önlemek için IUI siklusunun iptal edilmesi veya kurtarma IVF uygun olacaktır.

2.1.4.1 Klomifen Sitrat (CC) ile IUI

Klomifen sitrat ovulasyon indüksiyonu amacıyla en çok kullanılan ajandır. Kullanımı kolaydır, maliyeti azdır ve yakın takip gerekmez. Klomifen sitrat selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Östrojenin hipotalamus üzerindeki negatif feedback etkisini engelleyerek FSH ve LH salgılanmasını artırır. Uterus ve serviks üzerine anti-östrojenik etki gösterir. CC ile ovulasyon indüksiyonunda endometrial kalınlık daha az olmaktadır. Bu da klomifen sitratın olumsuz özelliğidir.

CC ile ovulasyon oranları %70-92 arasında izlenirken gebelik oranları düşüktür. Yüksek ovulasyon oranlarına rağmen gebelik oranlarının düşük olması CC'nin endometrium ve serviks üzerindeki antiöstrojenik etkilerine bağlı olabileceği öne sürülmüştür.

CC adet 3-5. günlerinde başlanır ve 5 gün boyunca kullanılır. Başlangıç dozu 50 mg/gün'dür. 150 mg/gün üzerinde doz kullanımı önerilmez. 10. günden sonra ultrason ile folikül gelişimi izlenir. Dominant folikül çapı 18-20 mm çapa ulaştığı zaman hCG

ovulasyonun oluşması için yapılır. CC ile genel çoğul gebelik riski %7-10 kadardır ve çoğul gebeliklerin büyük çoğunluğu ikizdir [50]. Gebeliklerde düşük riski artmıştır. Ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) çok sık görülmez.

2.1.4.2 Aromataz inhibitörleri ile IUI

Aromataz enzimi, kolesterolden steroid hormonu üretimi sırasında androjenden östrojen üretimini sağlayan hız kısıtlayıcı basamaktır. Aromataz inhibitörleri, overde aromatazı inhibe ederek estradiolün periferdeki dolaşımını azaltır. Bu sayede östrojenin endojen gonadotropinler üzerindeki negatif feedback etkisini önler. Endojen gonadotropinlerin artmasıyla ovaryan foliküllerin büyümesi uyarılır. Ayrıca östrojenin azalmasıyla aktivin seviyeleri artar ve gonadotropin üzerindeki doğrudan etkisi ile FSH salgılanmasını artırır [51].

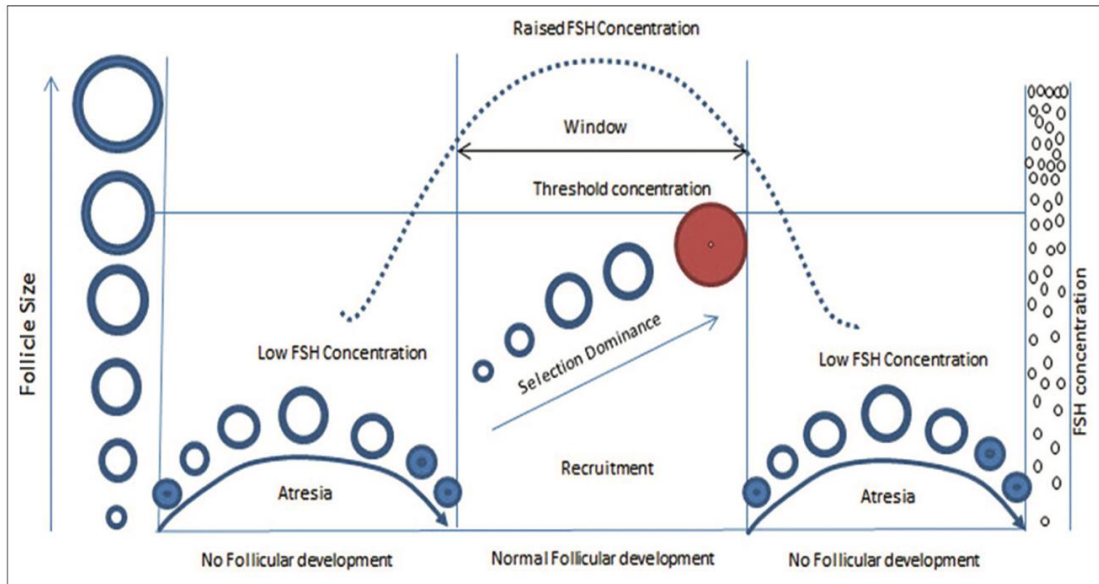
Aromataz inhibitörlerinin östrojen reseptörleri üzerine etkisi olmadığı için feedback mekanizmaları çalışmaya devam etmektedir. Dominant folikül büyüdükçe östrojen negatif feedback etki göstererek FSH salınımını süprese eder ve küçük foliküllerin atreziye gitmesine neden olur. Böylece tek bir dominant folikül gelişimi ve monoovulasyon izlenir. Bu nedenle aromataz inhibitörleri ile OI da CC'ye göre çoğul gebelik daha az sıklıkta görülmektedir. Aromataz inhibitörleri meme neoplazisi öyküsü olan hastalarda güvenlidir.

Aromataz inhibitörleri olarak letrozol ve anastrozol kullanılabilir. Kullanımı CC ile benzerdir. Siklusun 3-5. günlerinde 2,5-5 mg/gün başlanır ve 5 gün kullanılır. Dominant folikül çapı 18-20 mm çapa ulaştığı zaman hCG yapılır.

Letrozol PKOS'lu hastalarda OI için ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir [52]. 2014'te Legro ve arkadaşlarının yaptığı randomize çok merkezli PKOS hastalarıyla yapılan çalışmada 374 kadına letrozol, 376 kadına CC verilmiş letrozol grubunda canlı doğum oranı daha yüksek bulunmuştur [53].

2021 yılında yayınlanan infertil PKOS hastalarıyla yapılan randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde CC ve letrozol ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan 26 çalışma dahil edilmiş ve letrozol ile tedavi edilen siklularda ovulasyon oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma da infertil PKOS hastalarında letrozolün ilk basamak tedavi olarak kullanılmasını desteklemiştir [54].

CC ve aromatoz inhibitörlerine yanıtız, hipogonadotropik anovulasyonu olan ve açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu tercih edilebilir.



(Raju GA, Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyperstimulation. J Hum Reprod Sci. 2013)

GND ile ovulasyon indüksiyonunda amaç; monofoliküler gelişimde normal fizyolojiyi restore etmek iken multifoliküler gelişimde FSH'ın yükselip belli bir eşik değerin üzerinde kaldığı 'FSH pencere' dönemini uzun süre açık tutarak kohorta girecek folikül sayısını artırmaktır [55] (şekil 2.2).

2019 yılında yapılan 2387 hasta ve 15 çalışmanın dahil edildiği metaanalizde rFSH ile ürener gonadotropin uygulanan hastaların karşılaştırılmasında çoğul gebelik, klinik gebelik ve düşük oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır [56]. Aynı çalışmada CC yanıtı olmayan hastalarda gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonunun canlı doğum oranlarının daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Gonadotropinler açıklanamayan infertilite tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. GND ile ovulasyon indüksiyonu preovulatuvar foliküllerin sayısını artırır. Rutin testlerle tespit edilemeyen ovulasyon bozukluklarını düzeltebilir. Gonadotropinlerle OI-IUI'nin başarılı olduğunu gösteren birçok çalışma vardır [57, 58]. Siklus başına gebelik oranı sadece GND ile %7,7, GND-IUI kombinasyonu ile %17,1 olarak bildirilmiştir [34].

Gonadotropin uygulaması için farklı protokoller kullanılmaktadır (konvansiyonel protokol, klasik step-up protokol, kronik düşük doz protokol, step-down protokol).

Step-up protokolde siklusun 3-5. Günlerinde 75 IU gonadotropin ile başlanır. 7 gün sonra yapılan USG'de ovaryan yanıt ve kandaki serum östradiol düzeylerine göre doz ayarlaması yapılır. FSH dozu ayarlandıktan sonra 2-3 gün aralıklarla ultrason yapılır. USG'de 17-18 mm'ye ulaşan dominant folikül varlığında hCG ile ovulasyon tetiklenir.

Gonadotropinlerle indüklenen sikluslarda ovulasyon %76-100, çoğul gebelik riski %22-33, OHSS riski %1,1-4,4 oranında görülür. Gonadotropinle ovulasyon indüksiyonunda çoğul gebelik riski olduğundan hastalar yakın takip edilmeli doz ayarlamaları dikkatli yapılmalıdır.

2.1.5 Semen hazırlığı

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) semen hazırlığından önce 2-7 gün cinsel perhiz önermiştir. 2-7 gün cinsel perhiz sonrası semen hacminin daha yüksek ve total motil sperm sayısının daha fazla olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [59, 60]. 2016'da Bahadur ve arkadaşlarının yaptığı daha güncel bir çalışmada ilk verilen örnekte total motil

sperm sayısı <5 milyon olan infertil erkeklerin 40 dakika sonra verdikleri örnekte motil sperm sayısının ve morfolojisinin daha iyi olduğu bildirilmiştir [61]. Cinsel perhiz süresi uzadıkça radikal oksijen türlerine maruziyetin arttığı ve DNA fragmentasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür [60]. Güncel çalışmalar ile cinsel perhiz süresinin maksimum 3 gün olması önerilmiştir [62].

Semen hazırlığı için kullanılan teknikler; konvansiyonel yıkama, swim-up tekniği ve dansite gradient yöntemidir. Konvasiyonel yıkamada steril tüpteki semen örneği düşük hacimli mediumla dilüe edilir. İki veya daha fazla düşük hızlı santrifüj sonrası süpernatant alınır ve kalan son pellet mediumda tekrar süspanse edilerek inseminasyon için kullanılır. Bu yöntemle fazla miktarda semen elde edilebilir ancak son örnek ölü, anormal spermeleri ve hücresel debrisleri de içerir. Swim-up tekniğinde konvansiyonel yıkamada elde edilen pellet taze mediuma yayılır ve yaklaşık bir saat 37 derecede inkübe edilir. En hareketli spermeler süpernatant içerisinde yukarı yüzer, böylece ölü spermeler ve diğer hücresel atıklardan arınarak daha temiz bir örnek oluşur [63]. Dansite gradient yöntemi ise likefiye ejakülatın 15-30 dakikalık düşük santrifüj sonrası yüksek dansiteli medyumun üzerine yayılması esasına dayanır. En hızlı hareket eden spermeler yoğunluk farklarını daha hızlı geçerek en altta toplanır [63]. Anormal morfolojili ve immotil spermeler ayrıştırılır. Swim-up ve dansite gradient yöntemleriyle konvansiyonel yıkamaya göre daha yüksek kalitede ancak daha az miktarda sperm elde edilir.

5 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde semen hazırlama yöntemleri karşılaştırılmış ancak yöntemlerin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir [64]. Bununla birlikte dansite gradient yöntemi ile daha yüksek motil sperm sayısı elde edilebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle oligo astenospermisi olan erkeklerde dansite gradient yöntemi öncelikli olarak tercih edilebilir [65].

IUI için ideal motil sperm sayısının kaç olması gerektiğiyle ilgili net bir konsensus yoktur. Genel yaklaşım yıkama öncesi TMSS'nin 3-10 milyon, yıkama sonrası TMSS'nin >1 milyon olması yönündedir [66].

Çalışmalarda belirlenmiş bir eşik değeri olmamakla birlikte, total motil sperm sayısı da IUI tedavisinde başarıyı etkileyen önemli bir faktör olması nedeniyle TMSS<10

milyon ve ciddi erkek faktör olan hastalarda IVF ilk basamak tedavide daha uygun bir seçenek olarak düşünülebilir [67].

2.1.6 IUI işlemi

LH pikinden 24 saat sonra ya da hCG uygulanmasından 24-40 saat sonra IUI işlemi yapılabilir [68]. Hasta litotomi pozisyonunda hazırlanır. Spekulum takılır. Serum fizyolojik ile vajen yıkanır. Permisid etkilerinden dolayı batikon kullanılmaz.

Hazırlanan semen 1 ml'lik enjektör içerisine aspire edilir ve vücut sıcaklığında bekletilir. Kateter USG eşliğinde uterin kaviteye yerleştirilir. Yaklaşık 6,5 cm'e kadar kateter itilir. Kateterin fundusa temas etmediği teyit edilir. IUI'da kullanılan kateter yumuşak ya da sert olabilir. Kateter seçiminin gebelik oranlarını etkilemediği gösterilmiştir [69].

IUI işlemi sonrasında hasta yatar pozisyonunda 15 dakika dinlenir. IUI sonrası 10-15 dakika dinlenmenin gebelik oranlarını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [70, 71]. Ancak 2017'de yapılan daha güncel randomize kontrollü çalışmada IUI sonrası 15 dakika dinlenme ile hemen mobilizasyon arasında düşük oranları ve canlı gebelik oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır [72].

Maksimum IUI sayısı ile ilgili kanıtlar yetersiz olmakla birlikte dünya genelinde kabul gören yaklaşım 3-6 siklus IUI yapılması gebelik olmaması durumunda IVF'e geçilmesi yönündedir [73].

Hasta takiplerinde ultrasonda >3 dominant folikül izlenmesi durumunda ve serum E2 >1500 pg/ml ise çoğul gebelik ve OHSS riski nedeniyle IUI işlemi iptal edilmelidir.

2.2 Menstrüel Siklus

Normal menstrüel siklusta düzenli siklik hormon üretimi ve buna paralel olarak endometriyumun proliferasyonu ile embriyonun implantasyonu için uygun ortam hazırlanır. Menstrüel siklus bozuklukları; infertilite, tekrarlayan gebelik kaybı, malignite gibi çeşitli patolojik durumlara neden olabilir. Normal menstrüel siklus over siklusu (foliküler ve luteal faz) ve uterus siklusundan (proliferatif ve sekretuar faz)

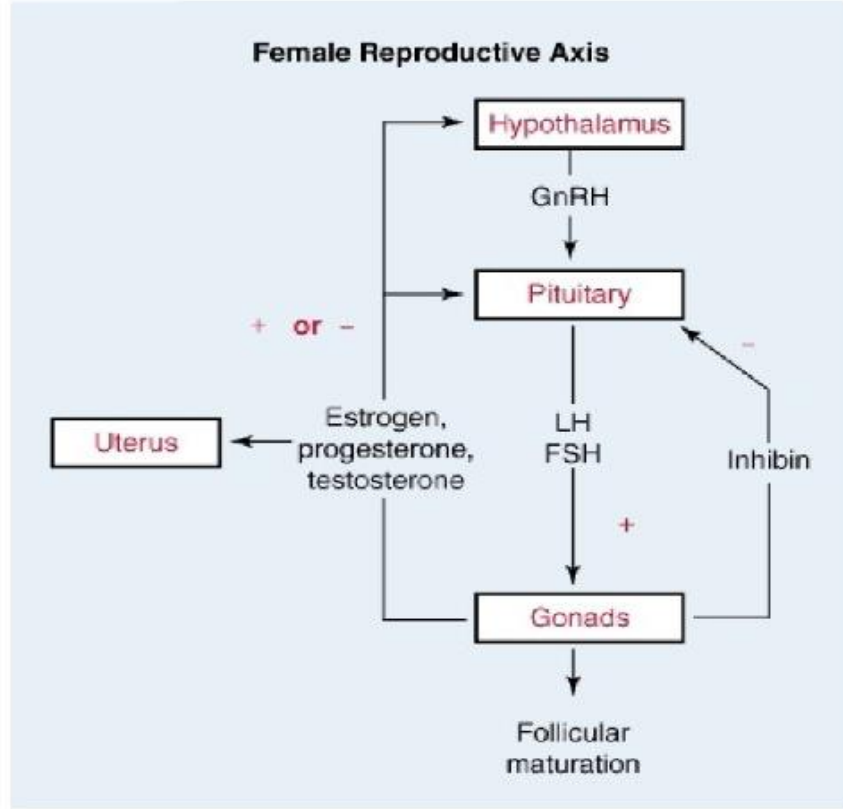
oluşur. Siklus genellikle ayda bir olur ve döllenmeye hazır tek matür oositin salınması hedeflenir. Gebelik oluşmadığında siklus menstrüasyon ile sonlanır ve yeni bir siklus başlar.

Foliküler faz menstrüasyonun 1. gününde başlayıp ovulasyona kadar devam eder, ortalama 10-21 gündür. Luteal faz ovulasyondan başlayıp bir sonraki siklus başlangıcına kadar devam eder, ortalama 14 gündür. Ovulasyon öncesi dönem proliferatif faza denk gelirken, sekretuar faz ovulasyon sonrası döneme denk gelir.

Erken foliküler faz, overlerin hormonal olarak en az aktif olduğu dönemdir. Serum östrojen ve progesteron seviyeleri düşüktür. Hipotalamustan negatif geri bildirim ile artan pulsatil frekansta ve şiddette gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) dolaşıma salgılanır. GnRH daha sonra ön hipofize ulaşarak FSH ve LH sentezini ve sistemik dolaşıma katılmasını sağlar. FSH'nın artmasıyla birlikte folikülogenez uyarılır (şekil 2.3).

Midfoliküler fazda; folikül içerisindeki oosit, granüloza ve teka hücreleri tarafından çevrelenir. LH teka hücrelerini uyarak androjen salınımını artırır, FSH ise granüloza hücrelerini uyarak östrojen üretimini artırır. FSH aromataz enzimini indükleyerek androjenleri östrojene çevirir. Aynı zamanda FSH granüloza hücrelerini uyarak inhibin üretilmesini sağlar. Östradiol ve inhibin hipotalamus ve hipofiz bezine negatif feedback etki göstererek FSH ve LH salgılanmasını azaltırlar.

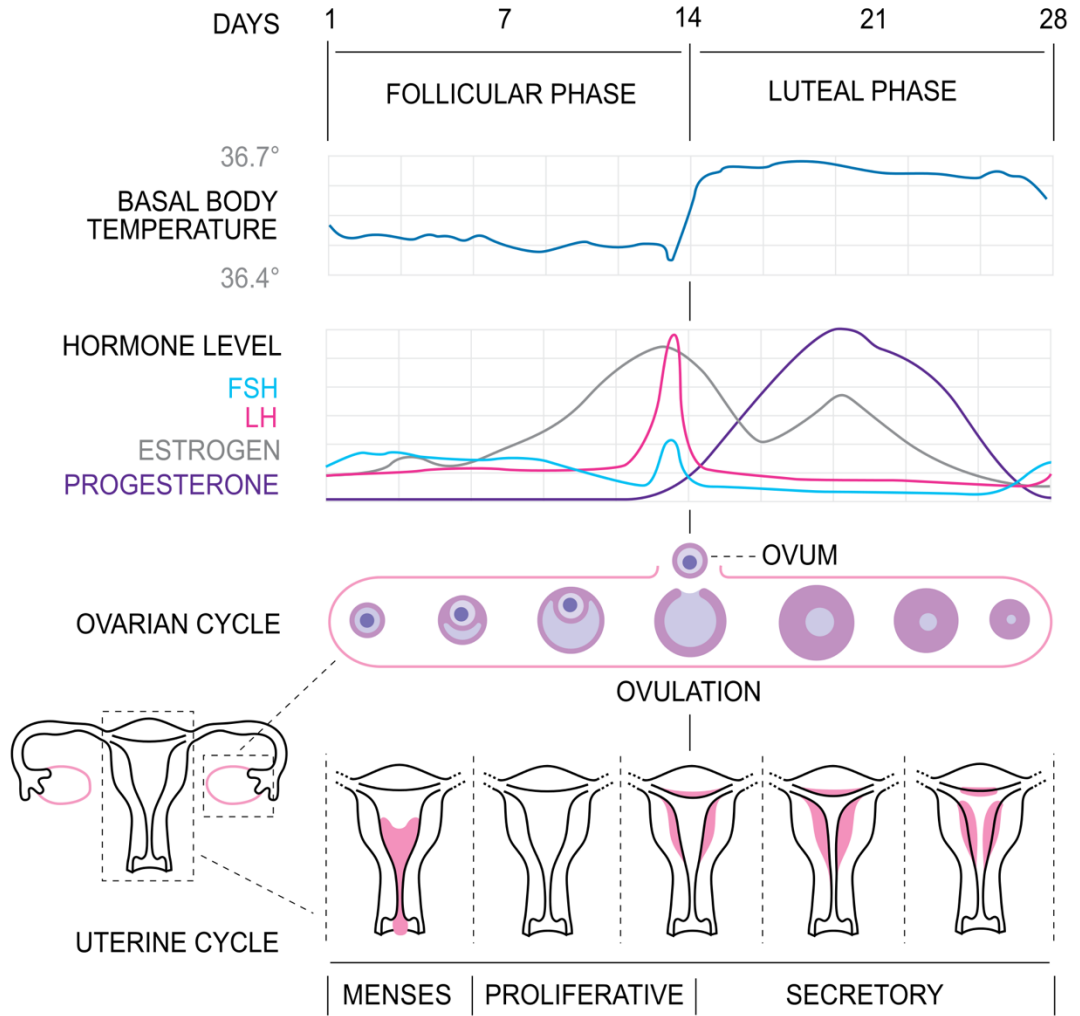
Geç foliküler fazda; dominant folikül negatif feedback etki ile diğer foliküllerin gelişmesini baskılar ve ovulasyon sırasında tek oosit salınması sağlanır. Artan östradiol seviyeleri endometriyumda proliferasyonu ve kalınlaşmayı sağlar. Serum östradiol seviyesi eşik değere ulaşıncaya kadar foliküler büyüme devam eder. Eşik değeri geçildiğinde midsiklus LH artışı tetiklenir. LH artışıyla birlikte dominant folikül içerisindeki oosit mayoz bölünmeye devam eder ve yaklaşık 36 saat sonra ovulasyon sağlanır.



Şekil 2.3: Hipotalamus-hipofiz-gonad aksı

Luteal fazda granüloza hücrelerinin büyüklüğü artar ve lutein pigmentinin birikmesiyle sarı renkli bir görünüm alır; oluşan bu yapıya korpus luteum, sürece ise luteinizasyon denilir. Stromada bulunan teka lutein hücreleri de CL'a katılmak için farklılaşır. LH salınımı luteinize granüloza hücrelerinde üretilen vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi anjiogenik faktörleri indükler [74]. Anjiogenezis luteinizasyon işleminin önemli bir özelliğidir ve LH'a verilen cevaptır. Ovulasyon sonrası 9. günde vaskülarizasyon maksimuma ulaşır, korpus luteumun kan akımı artar. Östrojen ve progesteron seviyeleri maksimum düzeye çıkar. LH düzeyinin artmasıyla birlikte LDL reseptörleri de artar ve steroid hormon prekürsörü kolesterol mitokondriye alınır [75]. Progesteron artışıyla beraber LH salınımı yavaşlar ve endometriyumu embriyo implantasyonu için desidualize eder. Oosit fertilize olursa endometriyuma implante olarak hCG üretmeye başlar. hCG; gebeliğin ilk aylarında, plasenta gebeliğin devamını sağlayacak kadar östrojen ve progesteron üretene kadar

korpus luteumun devamlılığını ve progesteron üretimini sağlar. Oosit fertilize olmazsa korpus luteum geriler. Progesteron ve östrojen azalır. Progesteronun azalmasıyla birlikte endometrial kan akımı azalır, endometriyum dökülür ve menstrüasyon başlar. Menstrüasyonun başlamasıyla luteal faz sonlanır. Östradiol ve progesteronun negatif feedback etkisinin ortadan kalkmasıyla birlikte FSH tekrar artar, yeni menstrüel siklus başlar (şekil 2.4).



Şekil 2.4: Menstrüel siklus

2.2.1 Korpus luteum (CL)

Korpus luteum küçük luteal hücreler (teka hücrelerinden gelişir) ve büyük luteal hücreler (granüloza hücrelerinden gelişir) olmak üzere iki hücre grubundan oluşur. Büyük luteal hücreler östrojen sentezi için gerekli p450 aromataz enzimini içerirken

küçük luteal hücreler androjen üretimi için gerekli p450c17 enzimini içerir [76]. Büyük luteal hücreler steroidogenezin büyük kısmından sorumludur, erken luteal fazda progesteron üretimini yaparlar. Küçük luteal hücreler hCG ve LH reseptörlerini eksprese ederler, orta luteal fazda progesteron üretiminden sorumludurlar [77]. Korpus luteumun varoluş nedeni progesteron üretimidir. Progesteronun gebeliğin devamı için çok önemli olması nedeniyle gebelik süresince progesteronu belirli seviyede tutan karmaşık bir dizi kontrol ve denge geliştirilmiştir. Gebelik süresince CL devamlılığında ovaryan, hipofizer ve plasental düzenleyiciler rol oynar [78].

Normal luteal fonksiyon için optimal preovulatuvar foliküler gelişim gerekir. Foliküler fazda FSH'ın baskılanması, düşük preovulatuvar östradiol değerleri, düşük midluteal progesteron üretimi ve luteal hücre kütlelerinde azalma ile birliktedir [79]. Foliküler faz süresince meydana gelen LH reseptör birikimi luteinizasyonun derecesini ve korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini belirler.

Steroid yapımı LDL ile kolesterol taşınmasına bağımlıdır. Bu nedenle granüloza hücre tabakasının vaskülarizasyonu, LDL-kolesterolün progesteron yapımı için gerekli substratı sağlamak üzere luteal hücrelere ulaşması önemlidir. Midsiklusta LH'nin ani artışıyla beraber luteinizasyonun erken evrelerinde granüloza hücrelerinde LDL reseptör ekspresyonu meydana gelir [80]. Bu mekanizma steroidogenez için kolesterolün mitokondriye taşınmasını sağlamaktadır.

LH pikinden yaklaşık 8 gün sonra progesteron değerleri tepe noktasına ulaşır. Luteal fazda yeni folikül gelişimi östrojen, progesteron ve inhibin-A'nın negatif geri bildirimine bağlı olarak düşük gonadotropin düzeylerince inhibe edilir.

Luteal faz yaklaşık 14 gündür, 11-17 gün arası normal olarak kabul edilmektedir [81]. Kısa luteal faz yaklaşık olarak %5-6 kadardır. Siklus uzunluğu açısından belirgin değişkenlik foliküler fazdaki folikül matürasyonu için gerekli sürenin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte sürekli artan LH maruziyetine rağmen luteal fazın uzamaması CL kaybının aktif luteolitik mekanizmaya bağlı olduğunu göstermektedir.

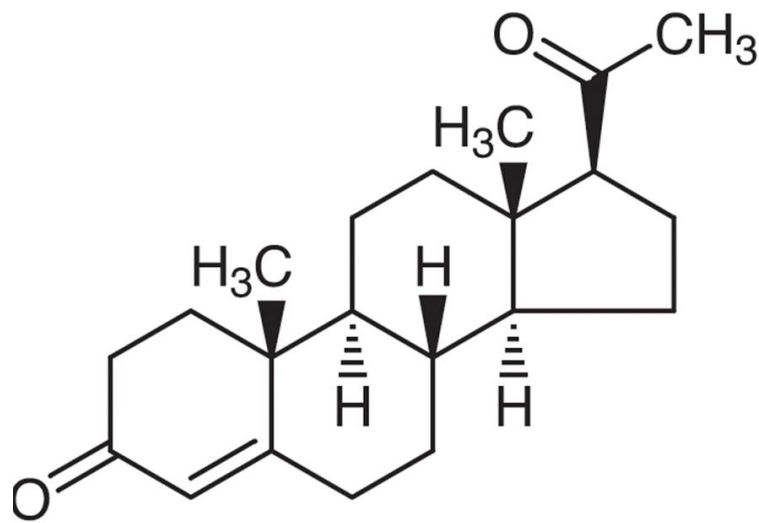
CL ömrü LH'nin devamlı tonik salınımına bağlıdır. Hipofizektomili kadınlarda yapılan çalışmalarda CL'nin normal fonksiyon gösterebilmesi için LH'nin devamlılığının olması gerektiği gösterilmiştir [82]. Geç luteal fazda LH sekresyonu azalır. Ovulasyon

sonrası 9-11. günlerde CL progresif olarak küçülür. Gebelik oluşmaması durumunda CL lutealiz ile regrese olur. Progesteron ve E2 seviyeleri düşer, kanlanma azalır ve menstrüasyonla sonuçlanır.

Gebeliğin ilk 7-9 haftasında CL hayati önem taşımaktadır. Erken gebelik döneminde CL cerrahi olarak çıkarılan hastalarda gebeliğin düşük ile sonuçlandığı gösterilmiştir [83]. CL devamlılığı gebelikte hCG tarafından sağlanır. 10. haftadan sonra progesteron üretiminden plasenta sorumludur. Buna luteoplasental geçiş denilmektedir.

2.2.2 Progesteron

Progesteron 21 karbonlu pregnenolondan sentezlenen kolesterol türevi steroid bir hormondur (şekil 2.5). Progesteronun asıl üretimi korpus luteum ve plasentadan sağlanır. Az miktarda da adrenal korteks ve testislerden üretilmektedir. Ovaryan dokularda asetattan kolesterol, kolesterolden pregnenolon üretimi olur (şekil 2.6). Progesteron sentezinde hız kısıtlayıcı basamak kolesterolün dış mitokondriyal membrandan iç mitokondriyal membrana taşınmasıdır. Bu taşınma StAR proteinleri aracılığı ile olmaktadır. Korpus luteumdaki StAR protein seviyeleri erken luteal fazda orta seviyede izlenirken orta luteal fazda artış gösterip geç luteal fazda azalır [84]. Kolesterolden pregnenolon sentezi mitokondri iç membranında bulunan sitokrom p450scc enzimi ile sağlanır. Pregnenolondan progesteron sentezi ise endoplazmik retikulumda bulunan 3-betahidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile sağlanır.

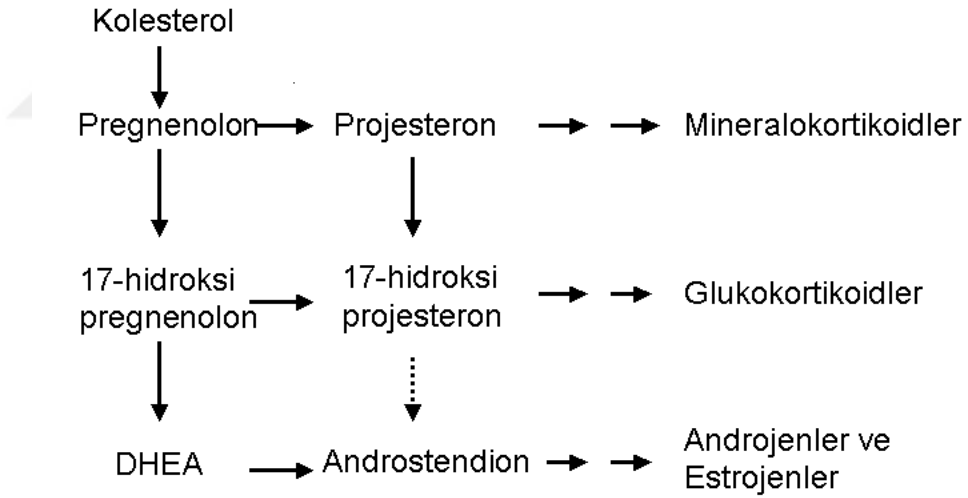


Şekil 2.5: Progesteron hormonu

Preovulatar fazda progesteron üretimi <1 mg/gün iken luteal fazda 20-30 mg/gündür. Progesteronun %80'i albümine, %18'i kortikosteroid bağlayıcı globüline bağlıdır. %2'si ise serbest halde bulunur. Progesteron karaciğerde pregnandiole çevrilir ve glukuronik asitle konjüge şekilde idrar yolu ile vücuttan atılır. Progesteron etkisini progesteron reseptörleri aracılığıyla gösterir. Progesteron reseptör-A normal ovaryan ve uterin fonksiyon için gereklidir, genellikle inhibitör yönde etki gösterir. Progesteron reseptör-B meme gelişimi için gereklidir, genellikle pozitif yönde etki gösterir.

Progesteron memede lobul ve alveol gelişimini uyarır, duktal doku farklılaşmasını sağlar. Endometriyum, serviks ve vajendeki siklik değişimleri uyarır. Endometriyumun kalınlaşmasını uyarak implantasyona hazır hale getirir.

Progesteron uterin kontraksiyonları inhibe eder, uterin kanlanmayı ve oksijenizasyonu artırır. Bu sayede erken gebeliğin devamlılığını sağlar [85]. Ayrıca immünsüpresif etkisi ile NK hücre aktivitesini ve T hücre fonksiyonunu inhibe ederek maternal immünitenin embriyo rejeksiyonunu önler [86].



Şekil 2.6: Steroid hormon biyosentezi

Doğal siklusta LH pikinden sonra veya ovulasyon indüksiyonunda hCG uygulanmasından sonra ovulasyonun tetiklenmesiyle serum progesteron seviyeleri artar [87]. Serum progesteron düzeyi luteal fazda ve erken gebelik döneminde 10-35 ng/ml seviyelerinde izlenir. Gebelikte majör steroid hormon progesterondur. Serum

progesteron düzeyi az olursa düşük riski ve implantasyon bozukluğu artar. Devamlı LH salınımının olması CL'den progesteron salgılanması için önemlidir. GnRH agonist ve antagonistleri kullanılarak yapılan ovulasyon indüksiyonunda GnRH kesildikten sonra ortaya çıkan luteolizis CL'un LH'ya bağımlılığını desteklemektedir [88].

2.3 Luteal Faz Yetmezliği (LFY)

Luteal faz yetmezliği uzun zamandır hem infertilite hem de erken gebelik kaybının önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir [89]. LFY tanısı için geçerli herhangi bir yöntem yoktur. Tanı yöntemlerinin yetersizliği nedeniyle LFY'e bağlı abort veya infertilite tanısı koymak zordur. LFY, CL'den süre veya miktar olarak yetersiz progesteron üretimine bağlı olarak endometriyumun yetersiz hazırlanması olarak tanımlanabilir. Klinik olarak LFY luteal fazın 10 günden kısa sürmesi olarak tanımlanabilir. Menstrüel siklusu normal infertil hastaların yaklaşık %8'inde luteal faz yetmezliği bildirilmiştir [90]. Bununla birlikte sağlıklı fertil kadınların yaklaşık %5'inde de kısa luteal faz izlenmiştir [81].

Progesteron embriyo implantasyonu için gereklidir [91]. Düşük progesteron seviyelerinde endometriyal olgunlaşma gecikerek başarısız veya geç implantasyona neden olabilir. Gecikmiş implantasyon CL fonksiyonunu olumsuz etkileyerek üreme bozukluklarına neden olmaktadır [92].

Luteal fazda CL tarafından salgılanan progesteron endometriyumun sekretuar dönüşümünü indükler. Anovulatuvar kadınlar her zaman foliküler fazdadır ve endometriyumları her zaman proliferatiftir. Bununla beraber endometriyum sürekli östrojen uyarısına maruz kaldığında hiperplastik hale gelebilir. Ekzojen progesteron verilmediği durumda izlenen sekretuar endometriyum yakın zamanda ovulasyon olduğunu göstermektedir. Geçmişte infertil hastalarda luteal faz yetmezliği tanısı için endometriyal biyopsi temel öge olarak kabul edilirken günümüzde bu görüş geçerliliğini yitirmiştir.

Gebeliğin normal şekilde devam edebilmesi için başarılı bir implantasyon gerekmektedir. İmplantasyon başarısı endometriyum proliferasyonu ve embriyo kalitesi arasındaki senkronizasyona bağlıdır [93]. İmplantasyon fertilizasyon sonrası 5-6. günde gerçekleşmektedir. Progesteron implantasyon regülasyonunda önemli rol oynar. Endometriyumda progesteron reseptör sentezi için östrojen gereklidir [94].

Sekretuar endometriyumun fonksiyonel olarak normal olması için östrojen ve progesteron dengesinin normal olması gerekir. Progesteron, östrojenler tarafından regüle edilen reseptörler aracılığıyla endometriyumu implantasyona hazırlar.

2.3.1 Stimüle siklularda LFY

Ovaryan stimölasyon protokollerinde endometriyal ve hormonal düzeyde LFY ortaya çıkmaktadır. Stimüle siklularda multifoliküler gelişime bağı olarak daha fazla sayıda CL oluşumu ile daha yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri izlenmektedir. Buna bağı olarak hipofiz bezi üzerine negatif feedback etki ile LH sekresyonu baskılanıp KL'den progesteron sentezi inhibe olur. Ovulasyon indüksiyonunda aşırı östrojen yüksekliğinin prematür luteolizise neden olarak CL fonksiyonunu ve implantasyon hızını etkilediğı gösterilmiştir [95, 96].

Molina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IVF tedavisi için CC ve hMG ile indüklenen siklulur ile stimüle edilmeyen siklulur karşılaştırılmış. Luteal dönemdeki endometriyal biyosilerde her iki grupta benzer östrojen reseptör düzeyi izlenirken stimüle siklularda progesteron reseptör içeriğinin azalmış olduğı izlenmiştir ve bunun anormal endometriyal gelişimin mekanizmasını açıklayabileceğı sonucuna varılmıştır [97].

2006 yılında Duffy ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü prospektif çalışmada; IUI siklulurında sadece hMG ve hMG ile birlikte leuprolide asetat kullanılmış ve luteal fazlar karşılaştırılmıştır. İki grup arasında luteal faz yetmezliğı ve siklus fekunditesi açısından anlamlı fark izlenmemiştir [98].

Olson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GND ile uyarılan IUI siklulurında LFY oranı %18,4 olarak bulunmuştur [99].

Ovulasyon indüksiyonu yapılan siklularda; luteal fazdaki düşük LH düzeylerini kompanse etmek amacıyla luteal fazda östrojen, progesteron, hCG gibi hormonlar kullanılmış ve gebelik oranlarında artış izlenmiştir. En sık kullanılan ajanlar natürel progesteron ve hCG'dir [100].

hCG CL'yi stimüle ederek luteal destek oluşturur. 2002'de yayınlanan randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde; luteal faz desteğı için hCG kullanımı ile intramüsküler ve vajinal progesteron kullanımının klinik gebelik oranları açısından

benzer etkinlikleri olduğu gösterilmiştir [7]. Bununla birlikte hCG kullanımının dezavantajı OHSS riskinde artış olmasıdır [100].

2.4 Luteal faz desteği (LFD)

İnfertilite tedavisinde, randomize çalışmaların metaanalizinde progesteron ile luteal faz desteğinin plaseboya göre daha yüksek gebelik oranı sağladığı gösterilmiştir [7, 8]. 2017’de yayınlanan metaanalizde; seviye 1 randomize kontrollü çalışma verileri, gonadotropinle yapılan ovulasyon indüksiyonu ve IUI’da luteal fazda uygulanan ekzojen progesteronun klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırdığını göstermiştir [9]. Ancak CC veya CC+GND ile yapılan OI/IUI tedavilerinde luteal faz desteği için progesteron verilmesinin gebelik sonuçları üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir.

2015’te yayınlanan 94 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği Cochrane metaanalizinde yardımcı üreme teknolojileri tedavilerinde luteal faz desteği için uygulanan preparatlar, uygulama yolları ve dozları değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre progesteron kullanıldığında tedavisiz izlemle karşılaştırıldığında devam eden gebelik ve canlı doğum oranları daha yüksek izlenmiştir. Progesteronların kullanım yolları açısından karşılaştırıldığında benzer etkiler gösterdiği izlenmiştir. Yalnızca progesteron kullanılan grup ile progesterona GnRH agonisti eklenen grup karşılaştırıldığında GnRH eklenen grupta devam eden gebelik ve canlı doğum oranları daha yüksek bulunmuştur. Progesterona östrojen veya hCG eklenmesinin ise gebelik oranlarını artırmadığı ayrıca hCG’nin OHSS riskini artırdığı vurgulanmıştır [101].

Piyasada doğal ve sentetik olarak iki progesteron formu vardır. Progesteron oral, intramüsküler, subkutan, vajinal ve rektal olarak kullanılabilir [102]. Luteal fazın progesteronla desteklenmesinde en uygun yöntem ve doz henüz belli değildir [10].

Oral progesteronun uygulama yolu kolaydır ancak karaciğerde ilk geçiş etkisine uğraması nedeniyle etkinliği azalır. Oral progesteronun yıkım ürünleri sedasyon, bulantı, sıvı retansiyonuna neden olabilir. Over yetmezliği olan 43 hastayla yapılan bir çalışmada hastalara oral, vajinal ve intramüsküler progesteron verilmiş; endometriyal biyopsi ile değerlendirildiğinde oral progesteronun sekretuar endometrium oluşturmada yetersiz olduğu görülmüştür [103].

Yapılan bir metaanalizde luteal fazda oral progesteron kullanımı diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında daha az yararlı bulunmuştur. Ayrıca gebelik döneminde oral mikronize progesteron kullanan hastalarda intrahepatik kolestez riskinde artış izlenmiştir [104].

2005 yılında IVF uygulanan 430 hastayla yapılan prospektif randomize kontrollü çalışmada luteal faz desteği için sentetik progesteron türevi olan didrogesteron ve vajinal mikronize progesteron kullanılmış ve didrogesteronun oral kullanımda biyoyararlanımının iyi olduğu, vajinal progesteron kadar etkili olduğu gözlenmiştir [105].

Patki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oral didrogesteron ile vajinal mikronize progesteron karşılaştırılmış, oral didrogesteron kullanan grupta gebelik oranları daha yüksek izlenmiştir [106].

2011 yılında Ganesh ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize kontrollü bir çalışmada IVF uygulanan 1373 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastalara luteal faz desteği için vajinal jel, vajinal mikronize progesteron kapsül, oral didrogesteron verilmiştir. Gruplar arasında gebe kalma oranları ve düşük oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir [107].

Taş ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada toplam 432 hastanın 466 IUI siklusu incelenmiş oral didrogesteron ile vajinal mikronize progesteron karşılaştırıldığında klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları benzer bulunmuştur [108].

2015 yılında IUI uygulanan hastalarla yapılan randomize kontrollü çalışmada oral didrogesteron ile vajinal progesteron karşılaştırılmış, gebelik sonuçları benzer olmakla beraber oral didrogesteron alan grupta hasta memnuniyeti daha yüksek izlenmiştir [109].

Tomic ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada luteal faz desteği için vajinal mikronize progesteron ile oral didrogesteron karşılaştırılmıştır. İki grup arasında gebelik oranları benzer izlenirken oral didrogesteron kullanılan grupta hasta memnuniyeti ve tolerasyonu daha fazla görülmüştür [110].

2016'da yayınlanan güncel bir metaanalizde luteal faz desteği için oral didrogesteron ve vajinal progesteron kullanımının benzer sonuçları olduğu gösterilmiştir [111]. Ancak LFD için oral didrogesteron kullanımı ek araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Elguero ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 292 hastanın 426 CC-IUI siklusu çalışmaya dahil edilmiş intravajinal progesteron verilen grupta luteal faz desteği verilmeyen grupla karşılaştırıldığında klinik gebelik oranı daha yüksek izlenmiştir [112].

IVF sikluslarında luteal faz desteği için yapılan randomize kontrollü bir çalışmada intramüsküler progesteron ile vajinal progesteron karşılaştırılmış; klinik gebelik ve düşük oranları açısından birbirine benzer bulunmuştur [113].

IVF sikluslarında vajinal ve intramüsküler progesteronun karşılaştırıldığı çok merkezli başka bir çalışmada klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır [114].

2002'de yapılan 5 prospektif randomize çalışmanın metaanalizinde ise intramüsküler progesteron kullanımında vajinal progesterona göre daha yüksek gebelik ve canlı doğum oranları saptanmıştır [7].

2008 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada luteal faz desteği için vajinal jel ve intramüsküler progesteron karşılaştırılmış klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından benzer sonuçlar izlenmiştir [115].

2009 yılında yayınlanan 9 çalışmanın dahil edildiği daha güncel bir metaanalizde ise intravajinal ve intramüsküler progesteron karşılaştırıldığında devam eden gebelik oranları benzer bulunmuştur [116]. Bununla birlikte intramüsküler progesteron ağırlı enjeksiyon, inflamatuvar reaksiyon, kızarıklık, abse gibi yan etkilere neden olmaktadır. Ayrıca luteal faz desteği için intramüsküler progesteron uygulanan bazı hastalarda akut eozinofilik pnömoni geliştiği rapor edilmiştir [117, 118]. Bu nedenlerle luteal faz desteği için intramüsküler progesteron ilk seçenek tedavi olarak önerilmemektedir.

Vajinal progesteron; emiliminin hızlı olması, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramaması, yan etkisinin az olması gibi nedenlerle avantajlı gözükmemektedir ve yardımcı üreme teknikleri tedavilerinde önemli bir yeri vardır. Etkinliği intramüsküler

progesteron kadar yüksektir. Bununla birlikte vajinal irritasyon, kaşıntı, sosyal ve kültürel nedenlerle bazı hastalar tarafından tercih edilmemektedir.

2009 yılında yapılan 7 çalışmanın dahil edildiği metaanalizde IVF/ICSI sikluslarında vajinal jel ile diğer vajinal progesteron preparatları karşılaştırılmış ve gebelik oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir [119].

Biberoğlu ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çalışmada 300 mg ve 600 mg vajinal progesteron karşılaştırılmış gebelik oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir [120].

Miralpeix ve arkadaşları tarafından yapılan 5 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde 1271 hastanın 1886 siklusu incelenmiş GND ile indüklenen IUI sikluslarında vajinal progesteron kullanılan grupta kullanılmayan gruba göre daha yüksek oranda canlı doğum oranı izlenmiştir [121].

2009 yılında Erdem ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada rFSH ile indüklenen IUI sikluslarında 214 hastanın 427 siklusu değerlendirilmiş. İki gruba ayrılan hastalardan birinci gruba vajinal jel progesteron verilirken diğer gruba luteal faz desteği verilmemiştir. Vajinal progesteron verilen grupta klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [122].

Peeraer ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli prospektif randomize çalışmada GND ile indüklenen 393 IUI siklusunda vajinal progesteron ile luteal faz desteği uygulanan ve luteal faz desteği uygulanmayan sikluslar karşılaştırılmış; klinik gebelik ve canlı doğum oranları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir [123].

2011 yılında GND ile indüklenen IUI sikluslarıyla yapılan prospektif randomize çalışmada bir gruba 90 mg vajinal jel progesteron verilirken diğer gruba luteal faz desteği uygulanmamıştır. Luteal faz desteği uygulanan grupta canlı doğum oranları daha yüksek izlenmiştir [124].

2012 yılında 290 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada OI-IUI yapılan hastalar 2 gruba ayrılmış, birinci gruba vajinal progesteron verilirken ikinci gruba herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Vajinal progesteron ile luteal faz desteği uygulanan grupta klinik gebelik oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [125].

2019'da Chi ve arkadaşları tarafından yapılan güncel çok merkezli prospektif randomize çalışmada luteal faz desteği için vajinal progesteron jel ile intramusküler progesteron karşılaştırılmış gebelik sonuçları açısından anlamlı fark izlenmemiştir [126].

IUI sikluslarıyla yapılan 88 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada ise bir gruba vajinal progesteron verilirken diğer gruba luteal faz desteği uygulanmamıştır. Çalışma sonucunda klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir [127].

Oktem ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada GND ile indüklenen 579 IUI siklusu incelenmiş vajinal progesteron ile luteal faz desteği verilen grupta luteal faz desteği verilmeyen grupla karşılaştırıldığında klinik gebelik ve devam eden gebelik oranı daha yüksek bulunmuştur [128].

Subkutan progesteron progesteronun suda çözünebilir yeni bir formudur. 2012 yılında Sator ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; subkutan progesteron, farmokokinetik ve güvenilirlik açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda subkutan progesteronun absorpsiyonu ve pik serum konsantrasyonuna ulaşma hızı intramusküler progesterondan daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada subkutan progesteronun tedavi tolerasyonunda problem izlenmemiştir. Kendi kendine uygulama kolaylığı da göz önünde bulundurulduğunda YÜT tedavilerinde alternatif olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür [129].

2013 yılında Ziegler ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada hastalara 25 mg ve 50 mg subkutan progesteron uygulanmış; tedavi sonrası endometriyal biyopsiler karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda her iki grupta da %100 oranında endometriyumda predesidual değişiklik izlenmiştir [130].

Lockwood ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çok merkezli 683 hastanın dahil edildiği bir çalışmada subkutan progesteron ile vajinal progesteron jel karşılaştırılmış devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir [131].

Baker ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çok merkezli başka bir çalışmada 800 hasta çalışmaya dahil edilmiş; subkutan progesteron ile vajinal progesteron karşılaştırılmış gebelik ve düşük oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir [132].

2016 yılında yayınlanan metaanalizde IVF sikluslarında luteal faz desteği için vajinal ve subkutan progesteron karşılaştırıldığında devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir [133].

2020 yılında Turkgeldi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada FET (frozen embryo transfer) sikluslarında luteal faz desteği için vajinal progesteron ile subkutan progesteronu karşılaştırmışlar ve devam eden gebelik oranı, canlı doğum oranı, düşük oranı açısından benzer sonuçlar elde etmişlerdir[134].

2021 yılında Salehpour ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada ICSI (intracytoplasmic sperm injection) sikluslarında luteal faz desteği için subkutan ve vajinal progesteron karşılaştırılmış ve tedavi etkinliği açısından subkutan progesteronun vajinal progesteron kadar etkili olduğu izlenmiştir [135].

Sonuç olarak subkutan progesteron vajinal progesteron kadar etkilidir ve vajinal tedaviye uyum sağlamayan hastalarda tercih edilebilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta seçimi ve etik kurul onayı

Bu çalışma Nisan 2022 ile Haziran 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı yardımcı üreme merkezine infertilite nedeniyle başvuran hastaları kapsamaktadır. Açıklanamayan infertilite, anovulasyon ve hafif erkek faktör nedeniyle infertilite kliniğine başvuran, çalışma için uygun şartları sağlayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden çiftler çalışmaya dahil edildi.

Çalışma prospektif randomize ve tek merkezli yürütüldü. Çalışma öncesi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.10.2021 tarihinde E.36477 kayıt numarası ile etik kurul onayı alındı. Bu çalışma clinicaltrials.gov veri tabanına kaydedildi (NCT05276531).

İlk başvuruda hastaların anamnezleri alındı, pelvik muayeneleri yapıldı. Siklusun 2 veya 3. günü serum FSH, LH, östradiol, prolaktin, TSH değerleri ölçüldü. HSG (histerosalpingografi) ile en az bir tubanın açık olduğu izlendi.

Spermiyogram değerlendirmesi WHO 2010 kriterlerine göre yapıldı. Total motil sperm sayısı (TMSS) uygun hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, sigara öyküsü, BMI, infertilite süresi, infertilite tipi, infertilite nedeni, total motil sperm sayısı (TMSS) ve sperm morfolojisi, antral follikül sayısı, geliştirilen matür follikül sayısı ve endometriyal kalınlık verileri kaydedildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- Bazal ultrasonda 10mm'den büyük follikül olmaması
- Endometriyal kalınlığın 5mm'in altında olması
- Siklusun 3 .günü kanda yapılan hormon testinde FSH<10 IU/ml, E2<60-80pg/ml olan hastalar ve utrasonda antral follikül sayısı 7'nin üzerinde olan hastalar
- Total motil sperm sayısının 10 mil/ml'den fazla olması
- 18-40 yaş kadın, 18-50 yaş erkek

-Anovulasyon, açıklanamayan infertilite, hafif erkek faktör infertilitesi tanısı alan hastalar

-Kadın VKİ<25 kg/m²

-Gönüllü olmak

Dışlanma (araştırmaya almama) kriterleri

-Diğer infertilite nedenleri

-Kriterleri sağlamayan hastalar

-Araştırmaya katılmayı reddetmek

Araştırmaya son verme kriterleri

-Araştırmaya devam etmeyi reddetmek

-Kadın eşin ilaçlarla yeterli folikülünün gelişmemesi (Stimülasyonun 12.gününde >10mm follikül yoksa veya endometriyal kalınlık<7mm)

-Üçten fazla matür folikül gelişmesi

-Çalışmanın tamamlanması

3.2 Ovulasyon indüksiyonu ve IUI işlemi

Kontrollü ovaryan stimülasyon için gonadotropin kullanıldı. Tedaviye siklusun iki veya üçüncü gününde başlandı. GND dozu hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, over rezervi ve önceki stimülasyon dozu cevabına göre belirlendi. Tedavi sürecindeki gonadotropin dozu folikül gelişimi ve endometriyal kalınlığa göre ayarlandı. Ultrasonda dominant follikül çapı 17-18 mm'e ulaştığında hCG (human chorionic gonadotropin) ovulasyonun oluşması için tedaviye eklendi. hCG'den 36-40 saat sonra IUI işlemi yapıldı. Stimülasyonun 12. gününde matür folikül oluşmaması veya 3'ten fazla matür folikül oluşması durumunda IUI işlemi iptal edildi. Bütün IUI işlemleri aynı jinekolog (PÖ) tarafından yapıldı. Spermiler işlemiden 2 saat önce 2-4 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyonla elde edildi. Dansite gradient metodu ile elde edilen fresh spermier kadın eşe transabdominal ultrason eşliğinde mesane doluyken dorsalitotomi pozisyonunda soft kateter yardımı ile uygulandı. Hastalara sedasyon veya anestezi uygulanmadı. İşlem sonrası hasta 15 dakika supin pozisyonunda bekletildi.

Her hastaya tek inseminasyon yapıldı ve işlem sonrası 3 gün boyunca cinsel ilişkiye devam etmeleri söylendi.

Randomize kontrollü iki farklı gruba ayrılan hastalara inseminasyon sonrası ilk günden itibaren 1. gruba intravajinal progesteron (LUTINUS® 100 mg vajinal tablet, Ferring GmbH Wittland/Kiel/Almanya) günde 1 kez, 2. gruba subkutan progesteron (PROLUTEX® 25 mg Enjeksiyonluk Çözelti, IBSA Group, Lugano, Switzerland) günde 1 kez verildi. İşlem sonrası 15. gün kanda gebelik testi yapıldı.

Gebelik testi pozitif olan hastalarda progesteron ile luteal faz desteğine gebeliğin 10. haftasına kadar devam edildi.

Çalışmanın ana sonuçları klinik gebelik ve devam eden gebelik olarak belirlendi. Klinik gebelik; 6-8. haftada transvajinal USG ile fetal kalp atımının pozitif izlenmesi; missed abort; 12 haftadan önceki gebelik kayıpları, devam eden gebelik; 12 hafta üzeri gebelikler olarak değerlendirildi.

3.3 İstatistiksel analiz

Çalışmanın power analizi ‘Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles’ makalesinde “livebirth rate (%): 10/37 (27%), 3/34 (8.8%) p=0.04” değerleri baz alınarak hesaplandı [124]. Daha önceki çalışmalar referans alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç için oranlar arası fark %18,2 olarak alındığında minimum örneklem sayısı her bir grup için 67 olmak üzere toplam 134 olarak bulundu.

İntravajinal ve subkutan progesteron ile luteal faz desteği uygulanacak olan hastalar bilgisayar tarafından oluşturulan randomizasyon tablosuna göre rastgele seçilerek iki gruba ayrıldı.

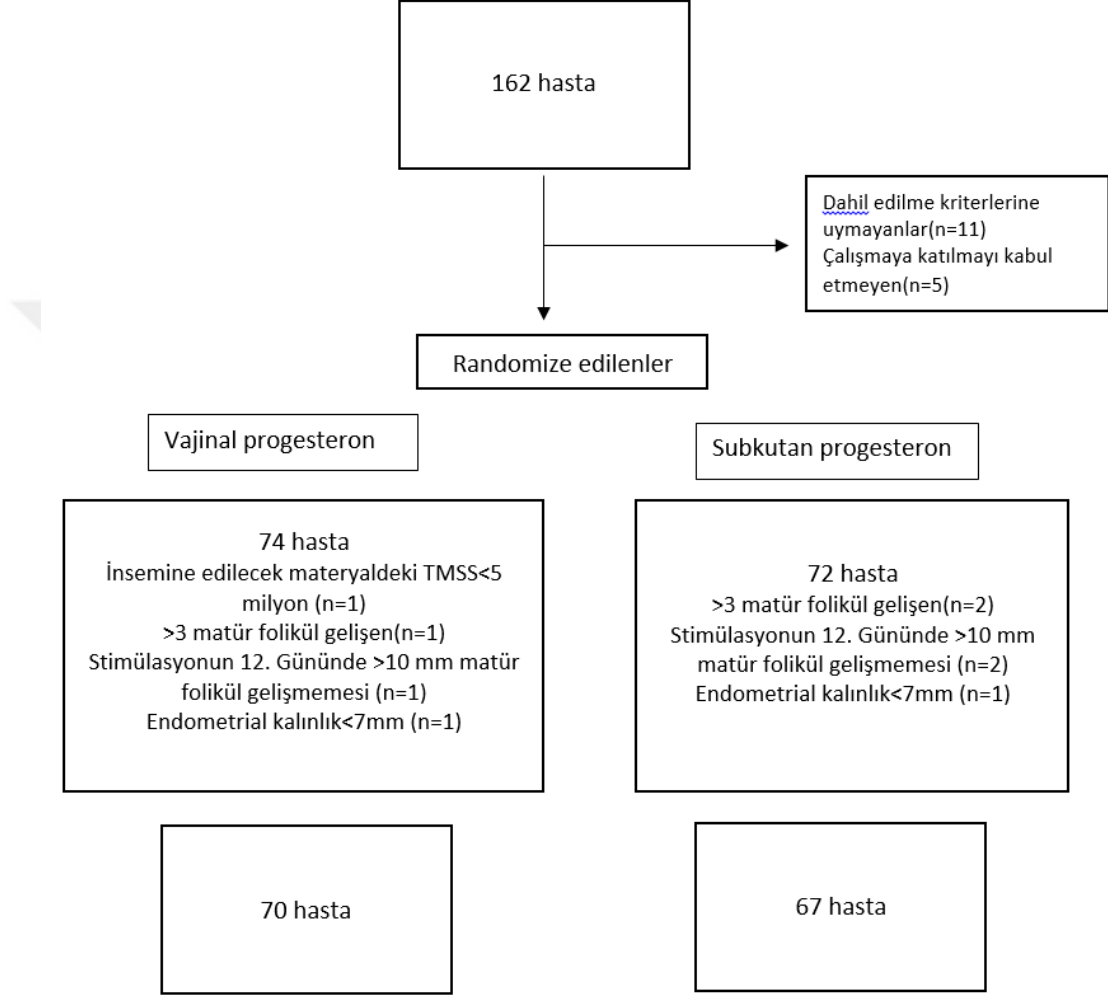
İstatistiksel hesaplamalarda SPSS (Statistics for Windows, Version 28 IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. Çalışmadaki niceliksel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilirken, niteliksel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin ortalamaları bakımından iki grup ortalama karşılaştırmasında independent sample t test, normal dağılım göstermeyen

değişkenlerin ortalamaları bakımından iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Hesaplamalarda $p \leq 0,05$ anlamlılık düzeyi önemli olarak kabul edildi. Devam eden gebeliği etkileyen ortak değişkenleri tanımlamak için lojistik regresyon analizi yapıldı. Gebeliğe etkili olan faktörlerin incelenmesinde binary lojistik regresyon analizi çok değişkenli istatistiksel analiz yöntemi kullanılmıştır. Model açıklayıcılığı Nagelkerke R square değeri ile, modelin uyumu ise Hosmer and Lemeshow testi ile incelenmiştir.



4.BULGULAR

Toplamda 162 hasta çalışmaya alınmış bunlardan 11 kişi dahil edilme kriterlerine uymadıkları için, 5 kişi ise çalışmaya katılmayı kabul etmediği için çalışmanın dışında tutulmuştur. 146 hasta iki gruba randomize edilmiştir. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1: CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) diyagramı

Randomizasyon sonrası 1. gruptaki 74 hastadan 1 hasta insemine edilecek materyaldeki TMSS<5 milyon olması nedeniyle, 1 hasta 3'ten fazla matür folikül gelişmesi nedeniyle, 1 hasta stimülasyonun 12. gününde matür folikül gelişmemesi nedeniyle, 1 hasta ise endometrial kalınlığının <7 mm olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. 2. gruptaki 72 hastadan 2 hasta 3'ten fazla matür folikül gelişmesi nedeniyle, 2 hasta stimülasyonun 12. gününde matür folikül gelişmemesi nedeniyle, 1

hasta ise endometriyal kalınlığın <7 mm olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 1. gruptan 70 hasta, 2. gruptan 67 hastaya IUI işlemi uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; kadın yaşı 1. grupta ortalama $30,26 \pm 4,75$, 2. grupta $30,79 \pm 5,01$ ($p=0,428$); erkek yaşı 1. grupta ortalama $32,70 \pm 4,89$, 2. grupta ortalama $32,75 \pm 4,95$ ($p=0,978$); kadın BMI 1. grupta ortalama $23,39 \pm 1,76$, 2. grupta ortalama $23,43 \pm 1,76$ olarak izlendi ($p=0,964$). Çalışmaya dahil olan kadınlardan 1. grupta 11 kişi (%15,7), 2. grupta 13 kişi (%19,4) sigara içiyordu ($p=0,570$). Erkeklerden ise 1. grupta 31 kişi (%44,3), 2. grupta 31 kişi (%46,3) sigara içiyordu ($p=0,816$). Hastaların ortalama infertilite sürelerine bakıldığında 1. grupta $3,02 \pm 1,66$, 2. grupta $3,26 \pm 2,15$ olarak izlendi ($p=0,550$). 1. grupta 38 hasta (%54,3) primer infertil, 32 hasta (%45,7) sekonder infertildi ($p=0,678$). 2. grupta 34 hasta (%50,7) primer infertil, 33 hasta (%49,3) sekonder infertildi. Infertilite nedenlerine bakıldığında 1. grupta; 30 kişinin (%42,9) anovulasyon, 30 kişinin (%42,9) açıklanamayan infertilite, 10 kişinin (%14,3) ise erkek faktör infertilitesi, 2. grupta; 27 kişinin (%40,3) anovulasyon, 25 kişinin (%37,3) açıklanamayan infertilite, 15 kişinin (%22,4) ise erkek faktör infertilitesi olduğu görüldü ($p=0,461$). Gruplar arasında kadın yaşı, erkek yaşı, BMI, sigara faktörü, infertilite süresi, infertilite türü ve infertilite nedenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (tablo 4.1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların sperm parametreleri incelendiğinde; insemine edilen materyaldeki progresif motil sperm sayısı (xmilyon/ml) 1. grupta ortalama $46,28 \pm 32,52$ milyon/ml, 2. grupta ortalama $38,94 \pm 23,91$ milyon/ml ($p=0,396$); sperm morfolojisi 1. grupta ortalama $\%2,50 \pm 2,28$, 2. grupta ortalama $\%2,15 \pm 2,20$ izlenmiştir ($p=0,312$). Gruplar arasında insemine edilen materyaldeki progresif motil sperm sayısı ve sperm morfolojisi açısından anlamlı fark izlenmemiştir (tablo 4.2).

Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri

	Grup 1 (n=70)	Grup 2 (n=67)	P değeri
Kadın yaşı	30,26 ± 4,75	30,79 ± 5,01	0,428
Erkek yaşı	32,70 ± 4,89	32,75 ± 4,95	0,978
BMI (kg/m2)	23,39 ± 1,76	23,43 ± 1,76	0,964
Sigara			
Kadın	%15,7 (n=11)	%19,4 (n=13)	0,570
Erkek	%44,3 (n=31)	%46,3 (n=31)	0,816
İnfertilite süresi	3,02 ± 1,66	3,26 ± 2,15	0,550
İnfertilite türü			
Primer	%54,3 (n=38)	%50,7 (n=34)	0,678
Sekonder	%45,7 (n=32)	%49,3 (n=33)	
İnfertilite nedeni			
Anovulasyon	%42,9 (n=30)	%40,3 (n=27)	0,461
Açıklanamayan	%42,9 (n=30)	%37,3 (n=25)	
Erkek faktör	%14,3 (n=10)	%22,4 (n=15)	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Sürekli değişkenler ortalama değer ± standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların siklus karakteristikleri incelendiğinde total doz gonadotropin 1. grupta ortalama 724,29±360 IU, 2. grupta ortalama 658,21±343,40 IU (p=0,141), stimülasyon süresi 1. grupta ortalama 8,10±2,33 gün, 2. grupta ortalama 7,69±1,74 gün (p=0,475); hCG günü endometriyum kalınlığı 1. grupta ortalama 8,49±1,44 mm, 2. grupta ortalama 8,65±1,61 mm (p=0,968); hCG günü >14mm dominant folikül sayısı 1. grupta ortalama 1,71±0,45, 2. grupta ortalama 1,66±0,56 (p=0,475) olarak izlenmiştir. Gruplar arasında siklus karakteristikleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (tablo 4.2).

Tablo 4.2: IUI yapılan hastaların sperm parametreleri ve siklus karakteristikleri

	Grup 1 (n=70)	Grup 2 (n=67)	P değeri
Sperm parametreleri			
İnsemine edilen materyaldeki progresif motil sperm sayısı (x milyon/ml)	46,28±32,52	38,94±23,91	0,396
Morfoloji (%)	2,50±2,28	2,15±2,20	0,312
Siklus karakteristikleri			
Total doz gonadotropin (IU)	724,29±360	658,21±343,40	0,141
Stimülasyon süresi (gün)	8,10±2,33	7,69±1,74	0,475
hCG günü endometrium kalınlığı(mm)	8,49±1,44	8,65±1,61	0,968
hCG günü >14mm dominant folikül sayısı	1,71±0,45	1,66±0,56	0,475

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Sürekli değişkenler ortalama değer ± standart sapma olarak ifade edildi.

Hastaların gebelik sonuçları değerlendirildiğinde toplamda 40 hastanın betahCG değeri pozitif izlendi. IUI yapılan sikluslarda betahCG pozitifliği oranı 1. grupta %37,1 iken (26 kişi), 2. grupta gebelik testi pozitifliği oranı ise %20,9 (14 kişi) olarak izlenmiştir [RR 1.77; 95% CI, 1.01–3.10; p=0.058]. Randomize sikluslarda ise gebelik testi pozitifliği oranı 1. grupta %35, 2. grupta ise %19,4 olarak izlenmiştir [RR 1.80; 95% CI, 1.02–3.17; p=0.044] (tablo 4.3).

Klinik gebelik oranları değerlendirildiğinde vajinal progesteron alan grupta 22 kişide (%31,4) klinik gebelik izlenirken, subkutan progesteron alan grupta 8 kişide (%11,9) klinik gebelik izlenmiştir. 2 grup karşılaştırıldığında vajinal progesteron alan grupta klinik gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [RR 2.63; 95% CI, 1.26–5.49; p=0.011].

Biyokimyasal gebelik oranı subkutan progesteron alan grupta (%8,9) vajinal progesteron alan gruptan (%5,7) daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [RR 0.63; 95% CI, 0.18–2.16; p=0.690].

Devam eden gebelik oranları değerlendirildiğinde vajinal progesteron alan grupta 18 kişide (%25,7) devam eden gebelik izlenirken, subkutan progesteron alan grupta 6

kişide (%8,9) devam eden gebelik izlenmiştir. 2 grup karşılaştırıldığında vajinal progesteron alan grupta devam eden gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [RR 2.87; 95% CI, 1.21–6.79; p=0.019].

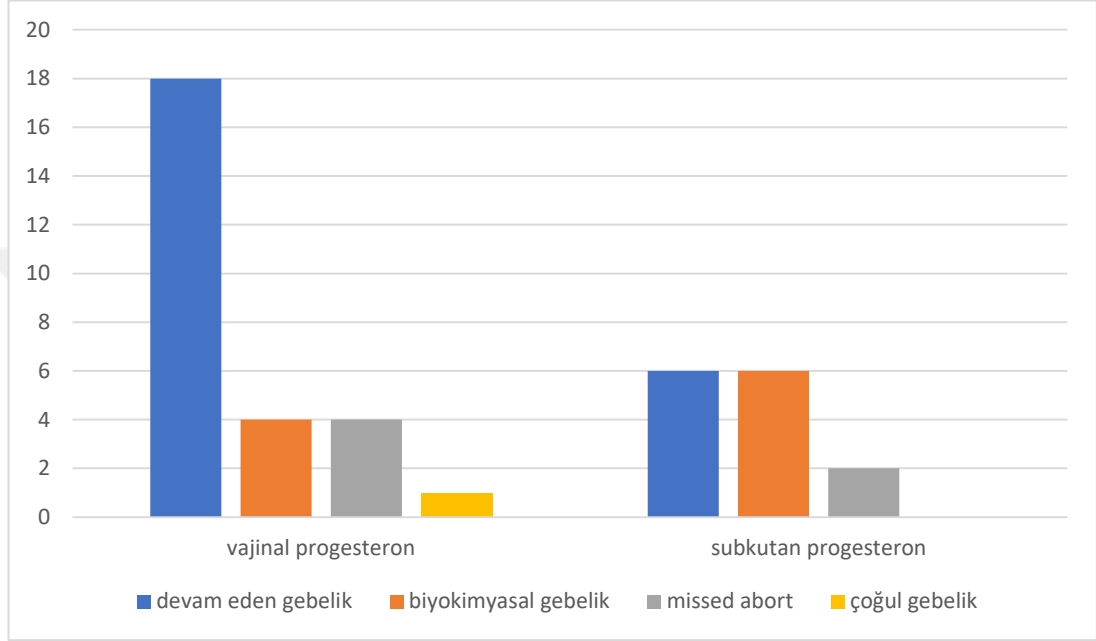
Missed abort oranları değerlendirildiğinde vajinal progesteron alan grupta %5,7 (4 kişi) izlenirken, subkutan progesteron alan grupta %3 (2 kişi) (%8,9) izlenmiştir. Missed abort açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir [RR 1.91; 95% CI, 0.36–10.1; p=0.718].

Tablo 4.3: IUI yapılan sikluslar (Per protocol) ve randomize edilen sikluslar (intention-to-treat) için gebelik sonuçlarının analizi

IUI yapılan sikluslar	1.Grup (n=70)	2.Grup (n=67)	Relative risk (%95 CI)	Absolute risk reduction (%95 CI)	P değeri
Beta-HCG pozitif	26/70(%37,1)	14/67(%20,9)	1.778(1.01;3.10)	-16.2(-31.18; -1.31)	0.058
Klinik gebelik	22/70(%31,4)	8/67(%11,9)	2.632(1.26;5.49)	-19.5(-32.8; -6.12)	0.011*
Biyokimyasal gebelik	4/70 (%5,7)	6/67 (%8,9)	0.638(0.18;2.16)	3.2(-5.49; 11.97)	0.690
Missed abort	4/70(%5,7)	2/67(%3)	1.914(0.36;10.10)	-2.7(-9.52; 4.06)	0.718
Devam eden gebelik	18/70(%25,7)	6/67(%9)	2.871(1.21;6.79)	-16.8(-29.07; -4.44)	0.019*
Randomize sikluslar	1.Grup (n=74)	2.Grup (n=72)	Relative risk (%95 CI)	Absolute risk reduction (%95 CI)	P değeri
Beta-HCG pozitif	26/74(%35)	14/72(%19,4)	1.807(1.02;3.17)	-15.7(-29.89; -1.48)	0.044*
Klinik gebelik	22/74(%29,7)	8/72(%11,1)	2.676(1.27;5.61)	-18.6(-31.31; -5.92)	0.010*
Biyokimyasal gebelik	4/74 (%5,4)	6/72 (%8,3)	0.649(0.19;2.20)	2.9(-5.27; 11.13)	0.710
Missed abort	4/74(%5,4)	2/72(%2,8)	1.946(0.36;10.29)	-2.6(-9.02; 3.77)	0.703
Devam eden gebelik	18/74(%24,3)	6/72(%8,3)	2.919(1.22;6.93)	-16(-27.66; -4.31)	0.018*

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, CI=confidence interval

Gebelik testi pozitif olan hastalar değerlendirildiğinde devam eden gebelik 1. grupta %69,2 (18 kişi), 2. grupta %42,9 (6 kişi), biyokimyasal gebelik 1. grupta %15,4 (4 kişi), 2. grupta %42,9 (6 kişi); missed abort 1. grupta %15,4 (4 kişi), 2. grupta %14,3 (2 kişi) olarak izlenmiştir. 1. grupta 1 kişide çoğul gebelik izlenirken 2. grupta çoğul gebelik izlenmemiştir (şekil 4.2).



Şekil 4.2: Gebelik testi pozitif olan hastaların dağılımı

Gebelik testi pozitifliği bağımlı değişken olarak alınarak lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Kadın yaşı, erkek yaşı, BMI, sigara (kadın), sigara (erkek), infertilite türü, infertilite süresi, insemine edilen materyaldeki progresif motil sperm sayısı (x milyon/ml), sperm morfolojisi (%), antral folikül sayısı, total doz gonadotropin (IU), stimülasyon süresi (gün), hCG günü endometrium kalınlığı(mm), hCG günü >14mm dominant folikül sayısı bağımsız değişkenler olarak alınmıştır. Dahil edilen tüm potansiyel bağımsız değişkenler arasında BMI (OR 0.782, 95%CI 0.623–0.983; p = 0.035) gebelik testi pozitifliğinin önemli belirleyicisi olarak kaydedilmiştir. Lojistik regresyon analizi düşük BMI'ın gebelik testi pozitifliğini artırdığını ortaya koymuştur (tablo 4.4).

Kurulan binary lojistik modelinin uyumunun iyi olduğu belirlenmiştir (Hosmer and Lemeshow için $p=0,104$). Modelin bağımsız değişkenler tarafından açıklanma yüzdesi ise Nagelkerke R square göre %15 olarak elde edilmiştir.

Tablo 4.4: Gebelik testi pozitif olanlar için bağımsız değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Değişkenler	OR (%95 CI)	P değeri
Kadın yaşı	0.998 (0.887-1.122)	0.972
Erkek yaşı	0.963 (0.855-1.084)	0.529
BMI	0.782 (0.623-0.983)	0.035*
Sigara (kadın)	0.564 (0.174-1.823)	0.339
Sigara (erkek)	1.155 (0,497-2.689)	0.737
İnfertilite türü	0.717 (0.299-1.720)	0.456
İnfertilite süresi	1.049 (0.847-1.299)	0.662
İnsemine edilen materyaldeki progresif motil sperm sayısı (x milyon/ml)	0.998 (0.980-1.015)	0.801
Sperm morfoloji (%)	1.214 (0.990-1.489)	0.063
Antral folikül sayısı	0.986 (0.858-1.132)	0.839
Total doz gonadotropin (IU)	0.999 (0.997-1.001)	0.422
Stimülasyon süresi (gün)	1.010 (0.766-1.331)	0.945
hCG günü endometrium kalınlığı(mm)	0.965 (0.720-1.293)	0.810
hCG günü >14mm dominant folikül sayısı	1.298 (0.569-2.964)	0.536

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

OR= odds ratio; CI=confidence interval

Aşağıdaki tabloda gebelik sonucu pozitif ve negatif olanlar arasında ilgili sayısal değişken ortalamaları bakımından karşılaştırmalar yapılmış ve karşılaştırma sonucunda gruplara ait tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri verilmiştir. Tablo incelendiğinde gebe kalan ve kalmayanlar arasında demografik veriler, siklus karakteristikleri ve sperm parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadece gebelik testi negatif olanların BMI ortalaması, gebelik testi pozitif olanlara göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p=0,005) (tablo 4.5).

Tablo 4.5: Gebelik testi pozitif ve negatif olanların sayısal değişken ortalamaları bakımından karşılaştırılması

Değişkenler	Gebelik testi pozitif (n=40)	Gebelik testi negatif (97)	P değeri
Kadın yaşı	30,40±4,74	30,57±4,94	0,868
Erkek yaşı	32,1±4,66	32,95±5,0	0,314
BMI	22,77±2,06	23,67±1,64	0,005*
İnfertilite süresi	3,36±2,29	3,05±1,74	0,471
İnsemine edilen materyaldeki progresif motil sperm sayısı (x milyon/ml)	40,45±25,16	43,62±30,20	0,820
Sperm morfoloji (%)	2,65±2,50	2,20±2,12	0,444
Antral folikül sayısı	11,05±3,40	11,39±3,31	0,587
Total doz gonadotropin (IU)	631,88±189,80	716,75±398,77	0,473
Stimülasyon süresi (gün)	7,70±1,41	7,98±2,28	0,550
hCG günü endometrium kalınlığı(mm)	8,55±1,30	8,57±1,61	0,714
hCG günü >14mm dominant folikül sayısı	1,75±0,43	1,66±0,53	0,281

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Sürekli değişkenler ortalama değer ± standart sapma olarak ifade edildi.

5. TARTIŞMA

Embriyo implantasyonu; embriyo ve endometriyumun morfolojik ve yapısal değişikliklerini içeren kompleks ve dinamik bir süreçtir. İmplantasyon aşaması reproduktif sonuçları etkileyen en önemli faktörlerdendir.

Başarılı bir implantasyon ve gebeliğin devamı için optimal şekilde hazırlanmış endometriyum gerekmektedir. Luteal fazda CL tarafından salgılanan progesteron endometriyumun sekretuar dönüşümünü indükler ve reseptivite kazandırır [136]. Luteal faz disfonksiyonunda yetersiz progesteron seviyelerine bağlı olarak endometriyal olgunlaşma gecikir ve başarısız veya geç implantasyona neden olabilir. Gecikmiş implantasyon CL fonksiyonunu olumsuz etkileyerek fertilite bozukluklarına neden olur [92].

Progesteron aynı zamanda uterin kontraksiyonları inhibe ederek, uterin kanlanmayı ve oksijenizasyonu artırır. Bu sayede erken gebeliğin devamlılığını sağlar [85]. Ayrıca immünsüpresif etkisi ile NK hücre aktivitesini ve T hücre fonksiyonunu inhibe ederek maternal immünitenin embriyo rejeksiyonunu önler [86].

Stimüle sikluslarda suprafizyolojik düzeyde hormon üretimine ve multifoliküler gelişime bağlı olarak daha fazla sayıda CL oluşumu ile daha yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri izlenmektedir. Buna bağlı olarak hipofiz bezi üzerine negatif feedback etki ile LH sekresyonu baskılanıp KL'den progesteron sentezi inhibe olur. Ayrıca ovulasyon indüksiyonunda aşırı östrojen yüksekliği prematür luteolizise neden olarak CL fonksiyonunu ve implantasyon hızını etkiler [95, 96].

Son yıllarda yardımla üreme tekniklerinde luteal faz desteği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. IUI sikluslarında luteal faz desteği için progesteron kullanımının faydası yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmasına rağmen 2017 yılında Green ve arkadaşları tarafından yapılan güncel metaanalizde 11 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş, 2842 hastanın 4065 OI-IUI siklusu incelenmiştir. Çalışma sonucunda gonadotropinlerle indüklenen IUI sikluslarında progesteron ile luteal faz desteğinin klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırdığı gösterilmiştir [9].

GND ile indüklenen IUI sikluslarında progesteron ile luteal faz desteği gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkilerken CC ile indüklenen IUI sikluslarında etkisinin olmaması ilaçların etki mekanizmasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. CC ovulasyonu indükleyici etkisini hipotalamus düzeyinde başlatır, östrojen reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanır ve östradiolün negatif geri bildirim etkisini önler. Bu geribildirimdeki eksiklik sayesinde GnRH pulsatilitesi artar ve hipofizden FSH ve LH salınımı artar [137, 138]. Artan LH'la birlikte korpus luteumun işlevi gelişir ve luteal fazda hem östrodiolü hem de progesteronu artırır [139]. Gonadotropinler ise overleri östradiol sentezi için doğrudan uyarır ve hipotalamus ve hipofizden negatif geri bildirime yol açar [140]. Bunun sonucunda hipofizden LH'nın pulsatil salınımı ve korpus luteumdan progesteron salınımı bozulur [141].

GND ile ovulasyon indüksiyonu sonrası luteal fazda kısalma gösterilmiştir ve luteal fazdaki yetersiz serum progesteron seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir [99, 122]. Luteal faz yetmezliği GND sikluslarının %12-20'sinde görülmektedir [98, 99]. Bu nedenle GND ile indüklenen IUI sikluslarında eksojen progesteron ile luteal faz desteği gerekli görülmektedir [9].

Güncel çalışmalarla gonadotropinlerle indüklenen IUI sikluslarında progesteron ile luteal faz desteği yapılması konusunda konsensüs oluşmuştur ancak IUI sikluslarında luteal faz desteği için en uygun yöntem ve doz henüz belirlenememiştir [10].

2009 yılında Erdem ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif randomize çalışmada rFSH ile indüklenen IUI sikluslarında 214 hastanın 427 siklusu değerlendirilmiş. İki gruba ayrılan hastalardan birinci gruba vajinal jel progesteron verilirken diğer gruba luteal faz desteği verilmemiştir. Vajinal progesteron verilen grupta klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [121].

Miralpeix ve arkadaşları tarafından yapılan 5 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde 1271 hastanın 1886 siklusu incelenmiş GND ile indüklenen IUI sikluslarında vajinal progesteron kullanılan grupta kullanılmayan gruba göre daha yüksek oranda canlı doğum oranı izlenmiştir [120].

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde IVF sikluslarıyla yapılan 4 randomize kontrollü çalışmada luteal faz desteği için intramüsküler progesteron ile vajinal

progesteron karşılaştırılmış gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır [113-115, 126].

2009 yılında yayınlanan 9 çalışmanın dahil edildiği metaanalizde intravajinal ve intramüsküler progesteron karşılaştırıldığında devam eden gebelik oranları benzer bulunmuştur [116].

Vajinal progesteronun gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Vajinal progesteron; uterustan ilk geçiş etkisiyle daha iyi lokal etki göstermesi, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramaması, yan etkisinin az olması gibi nedenlerle avantajlı gözükmemektedir ve yardımcı üreme teknikleri tedavilerinde önemli bir yeri vardır. Etkinliği intramüsküler progesteron kadar yüksektir. Ancak vajinal iritasyon, akıntı, kaşıntı, sosyal ve kültürel nedenlerle bazı hastalar tarafından tercih edilmemektedir.

Subkutan progesteron suda çözünebilir yeni bir progesteron formudur. Uygulama kolaylığı ve uygulama için sağlık profesyoneli gerektirmemesi, intramüsküler progesterona göre daha az ağrıya neden olması gibi avantajlarıyla vajinal progesterona alternatif olarak düşünülebilir.

Lockwood ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çok merkezli 683 hastanın dahil edildiği çalışmada IVF sikluslarında luteal faz desteği için subkutan progesteron ile vajinal progesteron jel karşılaştırılmış devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir [131].

Baker ve arkadaşları tarafından IVF sikluslarıyla yapılan randomize kontrollü çok merkezli başka bir çalışmada 800 hasta çalışmaya dahil edilmiş; subkutan progesteron ile vajinal progesteron karşılaştırılmış gebelik ve düşük oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir [132].

2016 yılında yayınlanan metaanalizde IVF sikluslarında luteal faz desteği için vajinal ve subkutan progesteron karşılaştırıldığında devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından benzer sonuçlar izlenmiştir [133].

2020 yılında Turkgeldi ve arkadaşları tarafından yapılan 214 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada FET (frozen embryo transfer) sikluslarında luteal faz desteği için vajinal progesteron ile subkutan progesteronu karşılaştırmışlar ve canlı doğum

oranı, devam eden gebelik oranı açısından benzer sonuçlar elde etmişlerdir (39.3% ve 35.5%; $P = 0.57$; RR 1.11; 95% CI 0.78;1.56) [134].

Schütt ve arkadaşları tarafından yapılan 273 hastanın IVF siklusunun değerlendirildiği retrospektif çalışmada vajinal progesteron ile subkutan progesteron karşılaştırılmış ve gebelik sonuçları arasında anlamlı fark izlenmemiştir [142].

2021 yılında Salehpour ve arkadaşları tarafından yapılan güncel prospektif randomize çalışmada ICSI sikluslarında luteal faz desteği için subkutan ve vajinal progesteron karşılaştırılmış ve tedavi etkinliği açısından subkutan progesteronun vajinal progesteron kadar etkili olduğu izlenmiştir [135].

Bu çalışmalar ışığında subkutan progesteron vajinal progesteron kadar etkili ve vajinal tedaviye uyum sağlamayan hastalarda tercih edilebilir gözükmektedir.

Biz çalışmamızda GND indüksiyonu ile IUI yapılan hastaları randomize kontrollü olarak iki gruba ayırdık ve luteal faz desteği için 1. gruba intravajinal progesteron, 2. gruba subkutan progesteron vererek gebelik sonuçları üzerine etkinliğini araştırdık. Çalışma sonucunda gruplar arasında demografik veriler, sperm parametreleri ve siklus karakteristikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Hastaların gebelik sonuçları incelendiğinde klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları vajinal progesteron alan grupta daha yüksek izlenmiştir. Biyokimyasal gebelik ve missed abort oranları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Literatürde subkutan progesteronla luteal faz desteğini araştıran çalışmalar az olmakla birlikte IVF sikluslarıyla yapılan subkutan ve vajinal progesteronun etkinliğinin karşılaştırıldığı diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları vajinal progesteron alan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gebelik testi pozitif olan hastalar değerlendirildiğinde subkutan progesteron uygulanan grupta biyokimyasal gebelik oranı daha yüksek izlenmiştir (1. grupta %15,4; 2. grupta %42,9).

Sonuçlar değerlendirildiğinde; GND ile indüklenen IUI sikluslarında luteal faz desteği için vajinal progesteron kullanılmasının, subkutan progesterona göre gebelik sonuçlarını daha olumlu etkilediği görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gonadotropin ile indüklenen IUI sikluslarında luteal faz desteği için progesteron önerilmektedir. Ancak en uygun yöntem ve doz hakkında konsensüs yoktur. Çalışmamızın verilerine göre; GND ile indüklenen IUI sikluslarında, vajinal progesteron ile luteal faz desteği subkutan progesterona göre daha yüksek klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları sağlamaktadır.

Çalışmamızın prospektif ve randomize olması, randomizasyonun objektif olması ve grupların homojen dağılımı, per protokol ve intention-to-treat analizlerinin yapılması güçlü yönleridir. Çalışmada canlı doğum oranlarının bilinmemesi kısıtlayıcı özelliğidir. Çalışmamız IUI sikluslarında luteal faz desteği için subkutan ve vajinal progesteronu karşılaştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Verilerin desteklenmesi için daha geniş çaplı randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, a.a.o. and M. Practice Committee of the American Society for Reproductive, *Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion*. Fertil Steril, 2021. **116**(5): p. 1255-1265.
2. Guzick, D.S., et al., *Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing*. Hum Reprod, 1994. **9**(12): p. 2306-10.
3. Nuojua-Huttunen, S., et al., *Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome*. Hum Reprod, 1999. **14**(3): p. 698-703.
4. Moghissi, K.S. and E.E. Wallach, *Unexplained infertility*. Fertil Steril, 1983. **39**(1): p. 5-21.
5. Van Voorhis, B.J., et al., *Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2001. **75**(4): p. 661-8.
6. Ghosh, C., et al., *Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination*. Fertil Steril, 2003. **80**(2): p. 328-35.
7. Pritts, E.A. and A.K. Atwood, *Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials*. Hum Reprod, 2002. **17**(9): p. 2287-99.
8. Soliman, S., et al., *The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials*. Fertil Steril, 1994. **61**(6): p. 1068-76.
9. Green, K.A., et al., *Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2017. **107**(4): p. 924-933 e5.
10. Daya, S. and J. Gunby, *Luteal phase support in assisted reproduction cycles*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD004830.
11. Cramer, D.W., A.M. Walker, and I. Schiff, *Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy*. Fertil Steril, 1979. **32**(1): p. 80-6.
12. Maheshwari, A., M. Hamilton, and S. Bhattacharya, *Effect of female age on the diagnostic categories of infertility*. Hum Reprod, 2008. **23**(3): p. 538-42.
13. Miller, J.H., et al., *The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(4): p. 952-7.
14. Bostofte, E., et al., *Fertility prognosis for infertile couples*. Fertil Steril, 1993. **59**(1): p. 102-7.

15. Snick, H.K., et al., *The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study*. Hum Reprod, 1997. **12**(7): p. 1582-8.
16. Collins, J.A., E.A. Burrows, and A.R. Wilan, *The prognosis for live birth among untreated infertile couples*. Fertil Steril, 1995. **64**(1): p. 22-8.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion*. Fertil Steril, 2015. **103**(6): p. e44-50.
18. Kandavel, V. and Y. Cheong, *Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice?* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **53**: p. 3-10.
19. Kupka, M.S., et al., *Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHREdagger*. Hum Reprod, 2014. **29**(10): p. 2099-113.
20. Merviel, P., et al., *Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature*. Fertil Steril, 2010. **93**(1): p. 79-88.
21. Bhattacharya, S., et al., *Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial*. BMJ, 2008. **337**: p. a716.
22. Reindollar, R.H., et al., *A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial*. Fertil Steril, 2010. **94**(3): p. 888-99.
23. Nandi, A., et al., *An online survey of specialists' opinion on first line management options for unexplained subfertility*. Hum Fertil (Camb), 2015. **18**(1): p. 48-53.
24. Hunault, C.C., et al., *Prospective validation of two models predicting pregnancy leading to live birth among untreated subfertile couples*. Hum Reprod, 2005. **20**(6): p. 1636-41.
25. van der Steeg, J.W., et al., *Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples*. Hum Reprod, 2007. **22**(2): p. 536-42.
26. Custers, I.M., et al., *External validation of a prediction model for an ongoing pregnancy after intrauterine insemination*. Fertil Steril, 2007. **88**(2): p. 425-31.
27. Mosher, W.D., *Fecundity and infertility in the United States*. Am J Public Health, 1988. **78**(2): p. 181-2.
28. Thessaloniki, E.A.-S.P.C.W.G., *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 505-22.
29. Brown, J., et al., *Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD002249.

30. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Use of clomiphene citrate in women*. Fertil Steril, 2006. **86**(5 Suppl 1): p. S187-93.
31. Cohlen, B.J., et al., *Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study*. Hum Reprod, 1998. **13**(6): p. 1553-8.
32. Bensdorp, A.J., et al., *Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation*. BMJ, 2015. **350**: p. g7771.
33. Zeyneloglu, H.B., et al., *Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis*. Fertil Steril, 1998. **69**(3): p. 486-91.
34. Guzick, D.S., et al., *Efficacy of treatment for unexplained infertility*. Fertil Steril, 1998. **70**(2): p. 207-13.
35. Farquhar, C.M., et al., *Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial*. Lancet, 2018. **391**(10119): p. 441-450.
36. Buckett, W. and S. Sierra, *The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society*. Reprod Biomed Online, 2019. **39**(4): p. 633-640.
37. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, a.a.o. and M. Practice Committee of the American Society for Reproductive, *Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline*. Fertil Steril, 2020. **113**(2): p. 305-322.
38. Bahadur, G., et al., *Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVF/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles*. BMJ Open, 2020. **10**(3): p. e034566.
39. Pandian, Z., A. Gibreel, and S. Bhattacharya, *In vitro fertilisation for unexplained subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(11): p. CD003357.
40. Homburg, R., *IUI is a better alternative than IVF as the first-line treatment of unexplained infertility*. Reprod Biomed Online, 2021.
41. Nandi, A., et al., *Intrauterine insemination + controlled ovarian hyperstimulation versus in vitro fertilisation in unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis*. Arch Gynecol Obstet, 2022. **305**(4): p. 805-824.
42. Goldman, M.B., et al., *A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T)*. Fertil Steril, 2014. **101**(6): p. 1574-81 e1-2.

43. Cantineau, A.E., A.G. Rutten, and B.J. Cohlen, *Agents for ovarian stimulation for intrauterine insemination (IUI) in ovulatory women with infertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2021. **11**: p. CD005356.
44. Cantineau, A.E., B.J. Cohlen, and M.J. Heineman, *Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. CD005356.
45. Danhof, N.A., et al., *IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2020. **26**(1): p. 1-15.
46. Ayeleke, R.O., et al., *Intra-uterine insemination for unexplained subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **3**: p. CD001838.
47. Custers, I.M., et al., *Couples with unexplained subfertility and unfavorable prognosis: a randomized pilot trial comparing the effectiveness of in vitro fertilization with elective single embryo transfer versus intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation*. Fertil Steril, 2011. **96**(5): p. 1107-11 e1.
48. Nandi, A., et al., *Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial*. Fertil Steril, 2017. **107**(6): p. 1329-1335 e2.
49. Wang, R., et al., *Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **9**: p. CD012692.
50. Correy, J.F., D.E. Marsden, and F.C. Schokman, *The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1982. **22**(1): p. 18-21.
51. Weil, S.J., et al., *Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(7): p. 2479-85.
52. ACOG Committee Opinion No. 738: *Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice*. Obstet Gynecol, 2018. **131**(6): p. 1.
53. Legro, R.S., et al., *Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med, 2014. **371**(2): p. 119-29.
54. Tsiami, A.P., et al., *Higher ovulation rate with letrozole as compared with clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hormones (Athens), 2021. **20**(3): p. 449-461.
55. Macklon, N.S. and B.C. Fauser, *Gonadotrophins in ovulation induction*. Reprod Biomed Online, 2005. **10 Suppl 3**: p. 25-31.

56. Weiss, N.S., et al., *Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **1**: p. CD010290.
57. Gregoriou, O., et al., *Controlled ovarian hyperstimulation with or without intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility*. Int J Gynaecol Obstet, 1995. **48**(1): p. 55-9.
58. Simon, A., et al., *The value of menotrophin treatment for unexplained infertility prior to an in-vitro fertilization attempt*. Hum Reprod, 1991. **6**(2): p. 222-6.
59. Marshburn, P.B., et al., *A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates*. Fertil Steril, 2010. **93**(1): p. 286-8.
60. Marshburn, P.B., et al., *Influence of ejaculatory abstinence on seminal total antioxidant capacity and sperm membrane lipid peroxidation*. Fertil Steril, 2014. **102**(3): p. 705-10.
61. Bahadur, G., et al., *Semen characteristics in consecutive ejaculates with short abstinence in subfertile males*. Reprod Biomed Online, 2016. **32**(3): p. 323-8.
62. Lemmens, L., et al., *Techniques used for IUI: is it time for a change?* Hum Reprod, 2017. **32**(9): p. 1835-1845.
63. Mahadevan, M.M. and A.O. Trounson, *Relationship of fine structure of sperm head to fertility of frozen human semen*. Fertil Steril, 1984. **41**(2): p. 287-93.
64. Boomsma, C.M., et al., *Semen preparation techniques for intrauterine insemination*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. CD004507.
65. Morshedi, M., et al., *Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study*. Fertil Steril, 2003. **79 Suppl 3**: p. 1625-32.
66. Ombelet, W., et al., *Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review*. Reprod Biomed Online, 2014. **28**(3): p. 300-9.
67. Cohlen, B., et al., *IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations*. Hum Reprod Update, 2018. **24**(3): p. 300-319.
68. Cantineau, A.E., et al., *Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(12): p. CD006942.
69. van der Poel, N., et al., *Soft versus firm catheters for intrauterine insemination*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(11): p. CD006225.
70. Custers, I.M., et al., *Immobilisation versus immediate mobilisation after intrauterine insemination: randomised controlled trial*. BMJ, 2009. **339**: p. b4080.

71. Saleh, A., et al., *A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination*. Fertil Steril, 2000. **74**(3): p. 509-11.
72. van Rijswijk, J., et al., *Immobilization or mobilization after IUI: an RCT*. Hum Reprod, 2017. **32**(11): p. 2218-2224.
73. Bendsdorp, A.J., et al., *The INeS study: prevention of multiple pregnancies: a randomised controlled trial comparing IUI COH versus IVF e SET versus MNC IVF in couples with unexplained or mild male subfertility*. BMC Womens Health, 2009. **9**: p. 35.
74. Anasti, J.N., et al., *Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles*. Hum Reprod, 1998. **13**(5): p. 1144-7.
75. Brannian, J.D., S.M. Shiigi, and R.L. Stouffer, *Gonadotropin surge increases fluorescent-tagged low-density lipoprotein uptake by macaque granulosa cells from preovulatory follicles*. Biol Reprod, 1992. **47**(3): p. 355-60.
76. Devoto, L., et al., *The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles*. Fertil Steril, 2009. **92**(3): p. 1067-1079.
77. Jones, G.S., *Luteal phase defect: a review of pathophysiology*. Curr Opin Obstet Gynecol, 1991. **3**(5): p. 641-8.
78. Stocco, C., C. Telleria, and G. Gibori, *The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression*. Endocr Rev, 2007. **28**(1): p. 117-49.
79. Smith, S.K., E.A. Lenton, and I.D. Cooke, *Plasma gonadotrophin and ovarian steroid concentrations in women with menstrual cycles with a short luteal phase*. J Reprod Fertil, 1985. **75**(2): p. 363-8.
80. Golos, T.G., et al., *Human chorionic gonadotropin and 8-bromo-adenosine 3',5'-monophosphate stimulate [125I]low density lipoprotein uptake and metabolism by luteinized human granulosa cells in culture*. J Clin Endocrinol Metab, 1985. **61**(4): p. 633-8.
81. Lenton, E.A., B.M. Landgren, and L. Sexton, *Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: identification of the short luteal phase*. Br J Obstet Gynaecol, 1984. **91**(7): p. 685-9.
82. Vande Wiele, R.L., et al., *Mechanisms regulating the menstrual cycle in women*. Recent Prog Horm Res, 1970. **26**: p. 63-103.
83. Csapo, A.I., M.O. Pulkkinen, and W.G. Wiest, *Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients*. Am J Obstet Gynecol, 1973. **115**(6): p. 759-65.
84. Devoto, L., et al., *Expression of steroidogenic acute regulatory protein in the human corpus luteum throughout the luteal phase*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(11): p. 5633-9.
85. Greenberg, S.H., L.I. Lipshultz, and A.J. Wein, *Experience with 425 subfertile male patients*. J Urol, 1978. **119**(4): p. 507-10.

86. Guzick, D.S., et al., *Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network.* N Engl J Med, 1999. **340**(3): p. 177-83.
87. Fanchin, R., et al., *Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3.* Hum Reprod, 2003. **18**(2): p. 323-7.
88. Hutchison, J.S. and A.J. Zeleznik, *The rhesus monkey corpus luteum is dependent on pituitary gonadotropin secretion throughout the luteal phase of the menstrual cycle.* Endocrinology, 1984. **115**(5): p. 1780-6.
89. Jones, G.S., *The luteal phase defect.* Fertil Steril, 1976. **27**(4): p. 351-6.
90. Frattarelli, J.L., et al., *A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles.* Fertil Steril, 2003. **80**(2): p. 350-5.
91. Young, S.L. and B.A. Lessey, *Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives.* Semin Reprod Med, 2010. **28**(1): p. 5-16.
92. Wilcox, A.J., D.D. Baird, and C.R. Weinberg, *Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy.* N Engl J Med, 1999. **340**(23): p. 1796-9.
93. Ubaldi, F., et al., *Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase.* Fertil Steril, 1997. **67**(3): p. 521-6.
94. Wuttke, W., et al., *LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency LPD).* Vitam Horm, 2001. **63**: p. 131-58.
95. Laatikainen, T., H. Kurunmaki, and A. Koskimies, *A short luteal phase in cycles stimulated with clomiphene and human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization.* J In Vitro Fert Embryo Transf, 1988. **5**(1): p. 14-7.
96. Paulson, R.J., M.V. Sauer, and R.A. Lobo, *Factors affecting embryo implantation after human in vitro fertilization: a hypothesis.* Am J Obstet Gynecol, 1990. **163**(6 Pt 1): p. 2020-3.
97. Molina, R., et al., *Luteal cytoplasmic estradiol and progesterone receptors in human endometrium: in vitro fertilization and normal cycles.* Fertil Steril, 1989. **51**(6): p. 976-9.
98. Duffy, D.A., et al., *Impact of leuprolide acetate on luteal phase function in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination.* Fertil Steril, 2006. **85**(2): p. 407-11.
99. Olson, J.L., et al., *Shortened luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin.* Fertil Steril, 1983. **39**(3): p. 284-91.
100. Fatemi, H.M., et al., *An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles.* Hum Reprod Update, 2007. **13**(6): p. 581-90.

101. van der Linden, M., et al., *Luteal phase support for assisted reproduction cycles*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(7): p. CD009154.
102. Chakmakjian, Z.H. and N.Y. Zachariah, *Bioavailability of progesterone with different modes of administration*. J Reprod Med, 1987. **32**(6): p. 443-8.
103. Bourgain, C., et al., *Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure*. Hum Reprod, 1990. **5**(5): p. 537-43.
104. Bacq, Y., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study*. Hepatology, 1997. **26**(2): p. 358-64.
105. Chakravarty, B.N., et al., *Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005. **97**(5): p. 416-20.
106. Patki, A. and V.C. Pawar, *Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone*. Gynecol Endocrinol, 2007. **23 Suppl 1**: p. 68-72.
107. Ganesh, A., et al., *Comparison of oral dydrogestrone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study*. Fertil Steril, 2011. **95**(6): p. 1961-5.
108. Tas, M., et al., *Comparison of oral dydrogesterone and vaginal micronized progesterone for luteal phase support in intrauterine insemination*. Gynecol Endocrinol, 2020. **36**(1): p. 77-80.
109. Khosravi, D., et al., *Comparison of oral dydrogesterone with vaginal progesterone for luteal support in IUI cycles: a randomized clinical trial*. Iran J Reprod Med, 2015. **13**(7): p. 433-8.
110. Tomic, V., et al., *Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. **186**: p. 49-53.
111. Barbosa, M.W., et al., *Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(2): p. 161-70.
112. Elguero, S., et al., *Does progesterone supplementation improve pregnancy rates in clomiphene citrate and intrauterine insemination treatment cycles?* Gynecol Endocrinol, 2015. **31**(3): p. 229-32.
113. Lightman, A., S. Kol, and J. Itskovitz-Eldor, *A prospective randomized study comparing intramuscular with intravaginal natural progesterone in programmed thaw cycles*. Hum Reprod, 1999. **14**(10): p. 2596-9.

114. Levine, H., *Luteal support in IVF using the novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: results of an open-label trial in 1184 women from 16 US centers.* Fertil Steril, 2000. **74**(4): p. 836-7.
115. Dal Prato, L., et al., *Vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation: a prospective randomized trial.* Reprod Biomed Online, 2008. **16**(3): p. 361-7.
116. Zarutskie, P.W. and J.A. Phillips, *A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone.* Fertil Steril, 2009. **92**(1): p. 163-9.
117. Bouckaert, Y., et al., *Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report.* Hum Reprod, 2004. **19**(8): p. 1806-10.
118. Veysman, B., I. Vlahos, and L. Oshva, *Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment.* Ann Emerg Med, 2006. **47**(5): p. 472-5.
119. Polyzos, N.P., et al., *Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis.* Fertil Steril, 2010. **94**(6): p. 2083-7.
120. Biberoglu, E.H., et al., *Luteal phase support in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study of 300 mg versus 600 mg intravaginal progesterone tablet.* Gynecol Endocrinol, 2016. **32**(1): p. 55-7.
121. Miralpeix, E., et al., *Efficacy of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis.* J Assist Reprod Genet, 2014. **31**(1): p. 89-100.
122. Erdem, A., et al., *Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study.* Fertil Steril, 2009. **91**(6): p. 2508-13.
123. Peeraer, K., 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): p. 1490-1495.
124. Maher, M.A., *Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **157**(1): p. 57-62.
125. Agha-Hosseini, M., et al., *The effect of progesterone supplementation on pregnancy rates in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles: a randomized prospective trial.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. **165**(2): p. 249-53.
126. Chi, H., et al., *Vaginal progesterone gel is non-inferior to intramuscular progesterone in efficacy with acceptable tolerability for luteal phase support: A prospective, randomized, multicenter study in China.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019. **237**: p. 100-105.

127. Keskin, M. and R. Aytac, *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**: p. 6234070.
128. Oktem, M., et al., *Effect of luteal phase support after ovulation induction and intrauterine insemination*. *Gynecol Endocrinol*, 2014. **30**(12): p. 909-12.
129. Sator, M., et al., *Pharmacokinetics and safety profile of a novel progesterone aqueous formulation administered by the s.c. route*. *Gynecol Endocrinol*, 2013. **29**(3): p. 205-8.
130. de Ziegler, D., et al., *A randomized trial comparing the endometrial effects of daily subcutaneous administration of 25 mg and 50 mg progesterone in aqueous preparation*. *Fertil Steril*, 2013. **100**(3): p. 860-6.
131. Lockwood, G., et al., *Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study*. *Fertil Steril*, 2014. **101**(1): p. 112-119 e3.
132. Baker, V.L., et al., *A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization*. *Hum Reprod*, 2014. **29**(10): p. 2212-20.
133. Dobliger, J., et al., *Subcutaneous Progesterone Is Effective and Safe for Luteal Phase Support in IVF: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Phase III Trials*. *PLoS One*, 2016. **11**(3): p. e0151388.
134. Turkgeldi, E., et al., *Subcutaneous versus vaginal progesterone for vitrified-warmed blastocyst transfer in artificial cycles*. *Reprod Biomed Online*, 2020. **41**(2): p. 248-253.
135. Salehpour, S., et al., *Comparison of Subcutaneous and Vaginal Progesterone Used for Luteal Phase Support in Patients Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles*. *JBRA Assist Reprod*, 2021. **25**(2): p. 242-245.
136. Large, M.J. and F.J. DeMayo, *The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling*. *Mol Cell Endocrinol*, 2012. **358**(2): p. 155-65.
137. Dickey, R.P., et al., *Observations on the mechanism of action of clomiphene (MRL-41)*. *Fertil Steril*, 1965. **16**(4): p. 485-94.
138. Kerin, J.F., et al., *Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985. **61**(2): p. 265-8.
139. Hammond, M.G. and L.M. Talbert, *Clomiphene citrate therapy of infertile women with low luteal phase progesterone levels*. *Obstet Gynecol*, 1982. **59**(3): p. 275-9.
140. Tavaniotou, A., et al., *Impact of ovarian stimulation on corpus luteum function and embryonic implantation*. *J Reprod Immunol*, 2002. **55**(1-2): p. 123-30.

141. Rossmanith, W.G., et al., *Pulsatile cosecretion of estradiol and progesterone by the midluteal phase corpus luteum: temporal link to luteinizing hormone pulses*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(4): p. 990-5.
142. Schutt, M., et al., *Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization: A retrospective analysis from daily clinical practice*. Clin Exp Reprod Med, 2021. **48**(3): p. 262-267.

