

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

**2016-2019 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE IUI
TEDAVİSİ UYGULANAN LUTEAL FAZ DESTEĞİ ALAN VE
ALMAYAN HASTALARDA KLİNİK GEBELİK
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Berna GENCEL

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ**

KONYA, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Hüseyin Görkemli'ye , Prof. Dr. Ali Acar'a , Prof. Dr. Mehmet Çolakoğlu'na, Yard. Doç. Dr. Hasan Enerđin'e, Yard. Doç. Dr. Jule Erinç'e, Yard. Doç. Dr. Emine Türen Demir'e, Yard. Doç. Dr. Fatma Kılınç'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince, Hemşire Esmâ Uluca'ya IVF ünitesinde çalışan biyologlarımıza, diğer çalışanlara, ameliyathanedeki kliniğimizde çalışan tüm hemşire ve personellerimize, asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, yaldal asistanı abi ve ablalarım, değerli anabilim dalı sekretaryasına, ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Dr. Tuğba Yıldırım'a, annem, babam ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. B. GENCEL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1.GİRİŞ	viii
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnfertilite	4
2.1.1. İnfertilite Nedenleri.....	4
2.2. Yardımla Üreme Teknikleri	5
2.2.1. İntrauterin İnseminasyon.....	5
2.3. Sperm Hazırlama Teknikleri.....	18
2.4. IUI'DA Kullanılacak Katater Tipi	19
2.5. IUI İşlemi	19
2.5.1. IUI Kontraendikasyonları.....	20
2.5.2. IUI İptali.....	20
2.6. Luteal Faz Ve Gebelik	20
2.6.1. Luteal Faz Yetmezliği (LFY).....	21
2.6.2. Luteal Faz Desteği.....	22
3. MATERYAL METOD	28
4. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	34
5. SONUÇ.....	38
6. KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR

AMH	: Anti Müllerian Hormon
ART	: Assisted Reproductive Technology
CCCT	:Klomifen Sitrat Challenge Test
E2	: Östradiol
EFORT	: Eksojen FSH Over Rezerv Testi
ET	: Embriyo Transferi
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GAST	: GnRH Analog Stimulasyon Testi
GIFT	: Gamet Intrafallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH_a	: Gonadotropin Releasing Hormon Analogları
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
hMG	: Human Menopozal Gonadotropin
IUI	: İnter Uterin İnseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
KL	: Korpus Luteum
KOH	: Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon
KOI	:Kontrollü Ovülasyon İndiksiyonu
LF	: Luteal Faz
LFD	: Luteal Faz Desteği
LFY	:Luteal faz Yetmezliği
LH	: Luteinizan Hormon
OHSS	: Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	: Oosit Pick Up
P	: Progesteron
rFSH	: Rekombinant FSH
YÜT	: Yardımla Üreme Teknikleri
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
GND	:Gonadotropin
mIU/L	:Miliinternasyonel ünite/litre
pg/mL	:Pikogram/mililitre
pmol/L	:pikomol/litre
mIU/ml	:miliinternasyoel ünite/mililitre
IU/gün	internasyonel ünite/gün
mcg	:mikrogram
cm	:santimetre
mm	:milimetre
USG:	:Ultrason
TV-USG	:Transvajinal ultrason
GS	:Gestasyonel kese
OK	:Oral kontraseptif
FKA	:Fetal kalp atımı
AFC	:Antral folikül sayısı
HSG	:Histerosalpingografi
B-hcg	:beta-human chorionic gonadotropin
W.H.O	:World Health Organization
PKOS	:Polikistik Over Sendromu
IM	:İntramüsküler

IV :İntravenöz
NO :Nitrik Oksit
NK :Naturel Killer
VEGF :Vaskuler Endotelial Growth Faktor



ÖZET

2016-2019 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE IUI TEDAVİSİ UYGULANAN LUTEAL FAZ DESTEĞİ ALAN VE ALMAYAN HASTALARDA KLİNİK GEBELİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu tez çalışmasında, IUI tedavisi uygulanan hastalarda luteal faz desteği için progesteron kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar karşılaştırılarak iki hasta grubu arasında klinik gebelik oranlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif planlanan çalışmada hasta dosyaları taranarak klasik step up protokol ile ovülasyon indüksiyonu uygulanan ve IUI tedavisine alınan toplam 102 hasta taranmıştır. IUI sonrası aynı gün progesteron(Crinone jel %8®) başlanan hasta grubu(n=56) ile progesteron başlanmayan hasta grupları(n=46) arasında gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. IUI işleminden 15 gün sonra hastalarda β -hCG ve progesteron kan düzeyine bakılmıştır. β -hCG negatifse tedavi kesilmiş pozitif ise progesteron desteğine gebeliğin 10. haftasına kadar devam edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda progesteron başlanan ile progesteron başlanmayan iki hasta grubu arasında klinik gebelik oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki grubun yaş ve bazal FSH değerleri arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda klasik step up protokol ile IUI tedavisine alınan infertil hastalarda luteal faz desteği amacıyla kullanılan vaginal progesteron formunun klinik gebelik sonuçlarını değiştirmediğini gözlemledik. Canlı doğum sayısı IUI'da başarı ölçütü olarak kabul edilirse bunu değerlendirmek için hastaların uzun dönem gebelik takip sonuçlarına ihtiyaç vardır. Daha objektif bir değerlendirme için daha geniş örnekleme olan homojen demografik özellikleri olan, canlı doğum oranlarını karşılaştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

ABSTRACT

THE COMPARISON OF CLINICAL PREGNANCY RESULTS IN PATIENTS WITH AND WITHOUT LUTEAL PHASE SUPPORT IN IUI TREATMENT IN OUR CLINIC BETWEEN 2016-2019

Objective: In this study, we aimed to investigate the clinical pregnancy rates between two groups of patients using progesterone for luteal phase support in patients having IUI therapy and comparing patients not using progesterone.

Material and method: In this retrospective study, 102 patients were screened for IUI and ovulation induction treated with step up protokol by classical step up protocol. Pregnancy results were compared between the patient group I (n = 56) who started progesterone (Crinone 8% ®) on the same day after IUI and the patient group who did not start progesterone (n = 46). β -hCG and progesterone blood levels were measured 15 days after IUI. If β -hCG was negative, treatment was discontinued and the pregnant group who progesterone supplementation continued until the 10th week of pregnancy.

Results: In our study, no significant difference were found between the clinical pregnancy rates the two groups of patients with progesterone onset. There were no significant differences between age and basal FSH values of both groups.

Result: Luteal phase support is important in patients undergoing IUI with gonadotrophin. In our study, we observed that vaginal progesterone form used for luteal support did not change clinical pregnancy outcomes in infertile patients treated with IUI. Although the number of patients is limited, our study is important as it provides the basis for further studies. However, large-scale randomized controlled prospective studies are needed to confirm this result.

Key Word: intrauterine insemination, vaginal progesterone, luteal phase, pregnancy

TABLolar DİZİNİ:

Tablo 1: İnfertilite nedenleri	4
Tablo 2: IUI endikasyonları	6
Tablo 3: Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar.....	11
Tablo 4: Erkek infertilitesi Genel Nedenleri.....	16
Tablo 5: Semen kalitesine ilişkin terminoloji.....	18
Tablo 6:Gruplar arasında yaş, bazal FSH ve gebelik oranlarının karşılaştırılması....	31
Tablo 7: Gruplar arasında gebelik oranlarının karşılaştırılması.....	31

ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1: İntrauterin İnseminasyon.....	5
Şekil 2:Klasik protokol.....	13
Şekil 3:Düşük doz step up protokol.....	14
Şekil 4:Step down protokol.....	15
Şekil 5:Düşük doz step down, düşük doz step up ve klasik protokollerin karşılaştırılması.....	15
Şekil 6:İntrauterin inseminasyon uygulaması.....	20

GRAFİKLER DİZİNİ:

Grafik 1:Progesteron alan grup ile alamayan grup arasında klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması.....	32
Grafik 2:Progesteron alan grup ile almayan grup arasında yaşların karşılaştırılması.....	33

1.GİRİŞ

İnfertilite, bir yıl boyunca, haftada en az 2-3 kez korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu olarak tanımlanmaktadır. Reprodüktif dönmdeki çiftlerin % 10-15'inde görülmektedir.¹ İnfertilite nedenleri; tubal ve pelvik faktör, erkek faktörü ve ovulatuvar disfonksiyon'dur. Yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaz ise nedeni açıklanamayan infertilite olarak tanımlanır.²⁻⁴ Tedavi ise klomifen sitrat intrauterin inseminasyon (IUI), kontrollü ovaryen hiperstimulasyon (KOH) ile birlikte IVF ve yardımcı üreme teknikleridir (YÜT). Doğal ve ya stimüle edilen sikluslarda başarılı bir gebelik, embriyo kalitesi ile endometrium arasındaki bağlantıyla ilişkilidir.⁵⁻⁶ İmplantasyon için luteal dönemde endometriumun iyi gelişmesi önemlidir. Endometriumun gelişimi, proliferatif fazda başlar ve luteal fazda devam eder. Doğal sikluslarda ovulasyon sonrası luteal faz başlar ve korpus luteum(KL) oluşur. KL ise östradiol (E2) ve günlük 40mg progesteron (P) salgılar. Böylece implantasyon için endometrium hazırlanmış olur.⁷ Luteal fazda, normal granüloza ve teka hücreleri fonksiyonu, serum luteinizan hormon (LH) seviyesinde ani artış ve ovulasyon gerçekleşikten sonra LH'nin pulsatil salınması beklenir.⁸ KL'nin devamlılığı pulsatil LH salınımına bağlıdır.⁹⁻¹¹ Gebelikteyse sinsityotrofoblastlardan salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG) LH benzeri etki gösterir. Luteoplasental geçiş başlayıncaya kadar KL'nin devamlılığını sağlar.¹² Ovulasyondan sonra 6-10. günlerde endometrial reseptivite gelişir ve implantasyon aralığı başlar.¹³ Erken luteal fazda suprafizyolojik östradiol ve progesteron seviyeleri gonadotropin(GND) kullanılan sikluslarda endometriumun erken gelişmesine böylece implantasyon evresinde embriyo ve endometrium arasında ilişkinin bozulmasına sebep olur. Multifoliküler gelişim olan siklusların yarısında erken dönem luteal fazda öne kayma geri kalanında ise geç dönem luteal fazda endometrial gelişimde bozukluk izlenmiştir.¹⁴ Bu da özellikle İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarında luteal faz defektine (LFD) neden olur. Luteal faz defektinde, yetersiz progesteron düzeyi endometrial reseptivitenin bozulmasına ve böylece implantasyonun azalmasına ve negatif gebelik sonuçlarına neden olmaktadır. Ancak luteal faz desteği için hCG ya da progesteron alan hastalar, elektron mikroskopisi kullanılarak ve immunohistokimyasal olarak incelenmiş ve orta ve geç luteal faz endometriumun histolojisinin düzeldiği gözlenmiştir.¹⁵

Kısa luteal faz normo-ovulatuvar kadınlarda yaklaşık % 5 iken, GnRH agonistleri kullanılmadan gonadotropin kullanılan KOH ve IUI tedavilerinde % 20 olarak izlenmiştir.¹⁶⁻¹⁷ IVF'te GnRH agonistlerinin kullanılması ile hipofizer baskılanma gerçekleşir. LH seviyesi düşük izlenir ve bu da KL disfonksiyonuna neden olur. KL disfonksiyonu ise luteal fazın kısa olmasına ve progesteron seviyesinin düşük olmasına neden olmaktadır^{10-12,18} GnRH agonistleri son dozdan sonra bile, hipofizer LH salınımının baskılanmasına neden olur. GnRH agonistleri kullanılmasa bile, IVF'te kullanılan protokollerin hemen hepsi, hormon ve endometrium düzeyinde luteal faz defektine sebep olmaktadır. Çünkü multifoliküler gelişim erken luteal faz sonrasında çok sayıda KL oluşmasına neden olacak ve yüksek östrojen ve progesteron seviyelerine, hipofiz üzerine negatif feedback ile LH sekresyonunu durduracaktır. Bu durumda IUI ve ovulasyon indüksiyonu ile yapılan tedavilerde multifoliküler cevabın IVF sikluslarındaki süperovulasyona benzediği ve luteal fazdaki yüksek steroid düzeyinin, luteal faz defektine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle multifoliküler cevabın elde edildiği, antagonist ya da agonistlerin kullanılmadığı gonadotropinler ile yapılan IUI tedavilerinde de luteal faz desteği gereklidir.¹⁹

KOH ve IUI tedavilerinde; luteal fazda düşük olan LH seviyesini düzenlemek için hCG progesteron, progesteronla birlikte östrojen olacak şekilde verilerek gebe kalma oranlarında artış sağlanmıştır.

Progesteron oral, sublingual, intramuskuler, transvajinal, rektal ve ya nazal olarak verilebilir. En çok da vajinal ve intramusküler yollar tercih edilmektedir. Mikronize progesteron, absorpsiyonu iyi olmasına rağmen oral alıma göre sistemik progesteron seviyeleri düşüktür ve yeterli endometrial desteği sağlayamaz. Oral progesteron, karaciğerde yüksek eliminasyonu nedeniyle % 10 kadarı serum seviyesine katılır ve metabolit konsantrasyonlarının yüksek olması nedeniyle santral sinir sistemine sedatif etki gösterir. IVF tedavilerinde, vajinal ve intramuskuler yolla progesteron kullanımı oral progesteron kullanımına göre daha başarılıdır. Progesteron intramusküler olarak hepatik eliminasyonuna uğramadan verilebilir. Fakat hasta konforu için iyi bir metod değildir. Soğuk abse, alerjik cevap gelişmesi gibi ciddi advers etkisi olabilir. Advers etkinin geçmesi de yarılanma süresinin uzun olmasına bağlı haftalar sürebilir. Ayrıca, enjeksiyonun yapılması için personel

ihtiyacının olması, tek kullanımlık iğneler ve günlük enjeksiyon yaptırmak intramusküler progesteron kullanımının başka dezavantajlarıdır.

Vajinal yol ile uygulamanın ağrısız olması, kullanışlı olması, kullanırken bir alet ve özel bir eğitime gerek olmaması, hepatik eliminasyona uğramaması gibi çeşitli avantajları vardır. Santral sinir sistemine herhangi bir etkisi yoktur ve ilk uterin geçiş etkisi ile lokal olarak endometriuma etki oluşturur. Crinone jel %8, 90 mg mikronize progesteron içeren biyoadeziv bir jeldir ve vajinal mukozaya penetre olarak etki eder. Kontrollü bir dağılım sağlar. Etkisinin daha uzun süreli olması, daha düşük dozlarda olması ve hastalar arasında absorpsiyonunun daha az değişkenlik göstermesi diğer preparatlara göre avantajlarıdır.²² YÜT'de LFD anlamlıdır. Gebelik oranlarında artış ile sonuçlanır. Ancak optimal verilme yolu progesteronun tam olarak belirlenememiştir.²³ Bu retrospektif çalışmamızda IUI'yı takiben LFD sağlamak için günlük 90 mg vajinal progesteron jeli kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında gebe kalma oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

Bir yıl boyunca, haftada en az 2-3 kez korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi durumu infertilite olarak tanımlanır. İnfertilite reproduktif dönemin % 10-15'ini etkilemektedir. Bir siklusda gebe kalma olasılığına fekundabilite denir. Normal çiftlerin fekundabilitesi % 25'tir. Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır.²³.

2.1.1. İnfertilite Nedenleri

Her toplumda infertilite nedenleri farklı olabilmektedir. Çiftlerin % 10-15'inde ise hiçbir neden izah edilememektedir(açıklanamayan infertilite). İnfertilite nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnfertilite nedenleri²⁴

	%
ERKEK	
Nedeni açıklanamayan grup	31
Varikosel	16
Endokrin Hipogonadizm	9
Subklinik Enfeksiyonlar	8
İnmemiş Testis	7
Eretil disfonksiyon, hipospadias	6
İmmünolojik	4,5
Diğer	18,5
KADIN	
Tubal ve pelvik patoloji	40
Ovulatuvar disfonksiyon	40
Açıklanamayan infertilite	10
Diğer	10

2.2. Yardımla Üreme Teknikleri

İnfertil çiftlerin çoğu hormon tedavisi, ameliyat, inseminasyon gibi yöntemlerle tedavi edilirken, geri kalan hastalarda ise ovum ve/veya spermatozoa sayısının artırılması ya da ovum ve spermatozoanın bir araya getirilmesi için düzenlenen daha ileri ve özel tıbbi tekniklere başvurulması gerekebilir. Bunlar yardımla üreme teknikleri (ART: Assisted Reproductive Technology) olarak adlandırılmaktadır.

2.2.1. İntrauterin İnseminasyon

2.2.1.1 Tanım ve Tarihçe

İntrauterin İnseminasyon tarihi 17. Yüzyıla kadar dayanır. Memelilerde 1790 yılında ilk olarak köpekte inseminasyon uygulanmış ve başarı ile gebelik sağlanmıştır.²⁵ İnsanlarda inseminasyon ise 19. Yüzyılda yapılmaya başlanmıştır. Semeni alıp vajinaya yerleştirmek için Fecondateur şırıngası adında özel bir alet geliştirilmişti ve semen herhangi bir işlemten geçirilmeden direkt olarak vajinaya yerleştirilmekteydi.

İntrauterin İnseminasyon (IUI), semenin özel işlemlerden geçirildikten sonra yine özel bir katateter kullanılarak uterin kaviteye bırakılması işlemidir. IUI işlemi ile amaçlanan mümkün olduğu kadar sağlıklı spermi fertilizasyon bölgesine yaklaştırmak ve gebelik şansını arttırmaktır



Şekil1: İntrauterin inseminasyon

2.2.1.2 IUI Endikasyonları

Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: IUI endikasyonları

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

IUI tedavilerinde, semen bir takım işlemlerden geçirilerek, yüksek ileri hareketli sperm oranı olan, prostat ve seminal sıvılardan temizlenmiş bakterilerden ve toksinlerden arındırılmış iyi bir materyal elde edilir. Bu materyal özel kateterler ile servikal kanaldan geçirilerek uterin kaviteye verilir. Böylece hastadaki servikal, immünolojik vs. gibi faktörlere maruz kalmaması sağlanmış olur. Ayrıca spermelerin aktivasyonunu başlatır.

Erkek infertilitesinde seçilecek YÜT önemlidir. Bugünün şartlarında erkek infertilitesine sperm analizi(spermiyogram) yapılarak bakılmaktadır. IUI tedavilerinde ne kadar ileri hareketli sperm olması hususunda net bir fikir birliği yoktur. Fakat genellikle kabul edilen yaklaşım toplam sperm sayısında ileri hareketli sperm sayısının hazırlık dönemi öncesi 5×10^6 ’den fazla, hazırlık sonrası dönemde ise 1×10^6 ’den fazla olmasıdır. (Total ileri hareketli sperm sayısı=total semen hacmi \times sperm sayısı/ml \times ileri hareketli sperm oran)²⁶. Bu sperm sayısından az olan vakalarda IUI tedavisinin başarılı olma şansı düşüktür. Bu vakalarda direkt olarak IVF düşünülmelidir.

IUI; sperm parametreleri iyi olan, kadın yaşı, over rezervi uygun olan ve evre 1-2 endometriozis açıklanamayan infertilite vakalarında ilk düşünülecek tedavi seçeneği olmalıdır. Normal cinsel ilişkinin olmadığı vakalarda da IUI cinsel ilişki yerine kullanılabilir.

Endikasyonlara göre IUI’ın başarı oranı değişmektedir. Açıklanamayan infertilitede tedavisiz aylık gebelik oluşma şansı %1,3 -4,1, sadece CC ile %5,3,

sadece IUI ile %4,76, CC+IUI ile %9,5, sadece KOI ile %4,1 KOI+IUI ile %8,7 - %11,4 (eski çalışmalarda %17,1) oranında gebelik şansı izlenmektedir.²⁷ IVF tedavisinin başarısı ise siklus başına ortalama %39,5'tir. Haifif erkek faktöründe KOI +IUI'nin gebelik oluşma oranı %8,3 ile %37,5 arasındadır.²⁸ Canlı doğum oranları %20-27,5 arasındadır²⁸.

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

2.2.1.3 IUI Öncesi Hastanın Değerlendirilmesi

Öncelikle hastalardan iyi bir anamnez alınmalıdır. Genel sistemik ve pelvik muayene yapılmalıdır. Histerosalpingografi(HSG) ile iki taraflı tüplerin açıklığına bakılmalıdır. Spermiyogram yapılmalıdır.

Yaşı 35'den büyük olan hastarda, tek overli olan hastalarda, çok fazla sigara içen hastalarda, bilinen endometriozisi olan hastalarda, over'den operasyon öyküsü olan hastalarda over rezervinin değerlendirmek önemlidir. Over rezervi;

- Kadın yaşı
- Antral folikül sayımı (<4-5=azalmış rezerv, 5-15= artmış over cevabı, >15=artmış over cevabı),
- Over hacmi ölçümü (azalmış rezerv <7 cm³, normal 7-10 cm³ artmış over cevabı >10cm³)
- Adetin 3. Günü FSH (RIA=<15 mIU/ml=normal >15 mIU/ml=azalmış rezerv, immunometrik assay(MEIA)=<9,5mlu/ml=normal, >10mlUml=azalmış rezerv)
- E2 ölçümü [>60-80 pg/ml=azalmış over rezervi (ovarian kist yok ise)],
- Anti müllerian hormon (AMH) (> 3,0 ng /ml yüksek over cevabı, 1,0-3,0 ng/ml normal, 0,7-0,9 ng/ml düşük normal, 0,3-0,6 ng/ml düşük , <0,3 ng/ml çok düşük),
- CC yükleme testi,
- GnRH agonist testi gibi testlerle değerlendirilebilir .

Antral folikül sayımı her iki overde 5'in altında ise over rezervinde azalma söz konusur. Bu olgularda CC kullanımında başarı şansı azdır. AMH, menstruel dönemle ilişkisi olmaması nedeniyle kullanılabilir.

-**Yaş:** Over rezervi ile yaş arasında bir doğru orantı vardır. Araştırmalarda 25 yaşından küçük kadınlarda gebe kalamama oranı % 6 iken 36-40 yaş arasındaki kadınlarda ise bu oran % 43'e yükseldiği izlenmiştir.²⁹

- **Biyokimyasal Belirteçler**

Statik testler

- **Bazal folikül stimulan hormon (FSH) ve östradiol (E2):** Menstrel siklusun erken foliküler fazında serum FSH ve E2 düzeyi, over rezervini göstermekte tercih edilen en sık yöntemdir. FSH ve E2 seviyeleri birlikte bakılmalıdır. Çünkü E2 yüksekliği negatif feed back ile FSH seviyesinin normal sınırlara gelmesine neden olabilir. 1478'de Toner ve ark.'nın IVF tedavilerindeki gebelik ve siklus iptali oranlarını belirlemek için yaptıkları çalışmada serum bazal FSH değerinin yaştan daha önemli bir kriter olduğu gösterilmiştir.³⁰

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

- **Antimülleryan hormon (AMH):** Yayınlanan çoğu araştırmada serum AMH değeri ile oosit sayısı arasında kuvvetli bir bağ izlenmiştir.³¹⁻³³ Menstrel siklusun herhangi bir zamanında ölçülebilir.

Dinamik testler

- **Klomifen Sitrat Challenge Test(CCCT):** Menstrel siklusun endokrin dinamiğini göstermede yardımcı bir testir. Sensitiftir. Klomifen sitrat kullanılarak siklusta bazal ve uyarılmış FSH değerlerine bakılır. Menstrel siklusun 3. günü FSH değerine bakılır ve sonrasında siklusun 5-9. günleri arasında 100 mg/gün klomifen sitrat verilir. Siklusun 10. günü FSH değerine bakılır. Menstrel Siklusun 10. günü FSH >12 mIU/ml ya da siklusun 3. günü ve 10. günü FSH değerlerinin toplamı >26 mIU/ml ölçülürse anormal test sonucu olarak kabul edilir.³⁴ Bu teste amaç yaşlanan veya azalmış over rezervi olan hastalarda küçük boyuttaki follüküllerin daha az inhibin B ve E2 salgıladığını, hipofiz negatif feed back'in daha az olduğunu ve daha az FSH salgılandığını gösterilmiştir.³⁵ menstrel siklusun 3. Günü bakılan FSH'nın artmış olması veya yüksek klomifen sitrat testi IVF şansı için prognozun kötü olduğunun bir göstergesidir.³⁶⁻⁴¹

- **Eksojen FSH overyan rezerv testi (EFORT):** Franchin ve ark. tarafından yapılan bu testte, menstruel siklusun 3. günü serum bazal FSH ve E2 düzeyleri ölçülür. Sonrasında hastaya tek doz olacak şekilde 300 IU FSH yapılır. Siklusun 4. günü serum E2 düzeyine ölçülür. 30 pg/mL'dan fazla ve FSH değerinin 11 mIU/mL'den az olması normal over rezervi olduğunu düşündürür.⁴² Fakat bu test klinik pratikte pek tercih edilmemektedir.

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

Ultrasonografik belirteçler

- **Antral folikül sayısı:** Menstruel Siklusun erken foliküler fazında transvajinal ultrason yardımıyla her iki overe bakılarak belirlenir. Her iki overde ölçülen folikül sayısının toplamı alınır. Antral folikül boyutu 2-10 mm arasında değişmektedir. Hendriks ve ark. yaptığı bir metaanalizde, over rezervini belirlemede erken foliküler fazda bakılan antral folikül sayısının serum bazal FSH ölçümünden daha önemli olduğu izlenmiştir.⁴³ Her iki overde toplam folikül sayısının 4-6 adetten az olması over kapasitesinin az olduğunu ifade eder. Antral folikül sayımı over rezervini ve ovaryan stimülasyona cevabı öngörmeye iyi bir yöntem olsa da oosit kalitesi, YÜT sonrası gebelik şansı konusunda tahmin yeteneği düşüktür.⁴⁴

-**Over volümü:** Over çapları 3 boyutlu ölçülerek elipsoid formülü ile hesaplanır. ($D_1 \times D_2 \times D_3 \times 0,52 = \text{volüm}$). Over volümü her iki overin volümlerinin ortalaması alınarak hesaplanır. Çoğu araştırmada over volümünün 3 ml altında veya 2 cm çapından az ölçülmesi stimülasyona zayıf cevabı tahmin etmede önemlidir. Ancak bu çalışmalara PCOS'u olan, büyük ovaryal kisti olan, endometriozisi olan hastalar dahil edilmediğinden sonuçlar genellenemez⁴⁵⁻⁴⁶. Günlük klinik pratiğinde kullanılmamaktadır.

-**Stromal ovaryal kan akımı:** bir metaanalizde ovaryan kan akımını değerlendirmede her çalışmada farklı parametre kullanıldığı için ovaryan kan akımını değerlendirmede net sonuca varılmamıştır.⁴⁷

Diğer

-Enfeksiyöz Hastalık Taraması: Tespit edilmeyen veya tedavi edilmeyen klamidya enfeksiyon varlığı YÜT başarı şansını azaltabilir ya da gebelikte abort riskini arttırabilir. Bu nedenle rutin taramada bakılmalıdır.⁴⁸⁻⁵⁰ Hepatit B, hepatit C, HIV açısından çifler rutin taranmalıdır. Bu tarama aynı zamanda YÜT ekibinin de korunmasını sağlamış olacaktır ve oluşacak gebelik sonrası fetusun postnatal dönemde korunması için de önemlidir.

-Uterusun değerlendirilmesi: uterin kavitede polip veya miyom mekanik implantasyonu engeller ve negatif gebelik sonuçlarına neden olabilirler. Bu nedenle endometrial kavite IUI tedavisi öncesi iyi değerlendirilmelidir. Hastanın yaklaşık 6 ay önce yapılan HSG'si yeterlidir. Sonohisterografi veya ofis histeroskopi, uterin kavite daha önce hiç değerlendirilmemiş ve şüpheli bir uterin patoloji düşünülüyorsa yapılabilir.

2.2.1.4. Ovülasyon İndüksiyonu Başlanmadan IUI

OI başlanmadan yapılan tedavidir. Hastada beklenen ovülasyon gününden 3-4 gün öncesinde idrarda LH bakılır. Menstürel siklusu düzenli olan hastalarda adet 11. gününden itibaren idrarda LH testine bakılabilir. İdrarda LH testi pozitif gelen hasta ertesi gün IUI tedavisine alınır. İkiz üçüz gibi çoğul gebelik istemeyen olan, İlaç başlamak istemeyen hastalarda kullanılabilir. Bilinen düzensiz menstürel siklusu olan ve anovülasyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

2.2.1.5 Ovulasyon Takibi

İdrarda ve ya serumda LH piki takip edilerek ovülasyon takip edilebilir. Serum LH'nın 20 mIU/ml ve üstünde olması LH pikini(ovülasyonu) gösterir. Başka bir takipse serum LH'nın her gün ölçülmesidir. Seri ölçümlerde bir önceki gün ile ölçülen gün arasında 3 kat artış farkı varsa LH piki olmuş demektir. LH idrada, kandaki LH pikinden 12 saat sonra ölçülebilir. LH idrarda ölçüldükten 2-36 saat sonra ovülasyon olur. Bazal vücut ısısı bakmak IUI tedavisinde pek tercih edilmez.

2.2.1.6. IUI tedavisinde Ovülasyon İndüksiyonu (OI)

IUI tedavisinde OI başlanan hastaların başarı şansı OI başlanmayan hastalara göre daha yüksektir.⁵¹ Bu nedenle IUI tedavisinde OI başlanması tercih edilmelidir.

OI için çeşitli ajanlar ve tedavi protokolleri tercih edilebilir. OI’da tercih edilen ajanlar aşağıdadır.

Tablo3: Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar

Klomifen sitrat (CC)
Ekzojen FSH hMG(LH’de içerir) ürofolloitropin (purifiye FSH) FSH-Hp
LH piki amaçlı kullanılan hCG rekombinant hCG
Rekombinant LH
GnRH agonistleri
GnRH antagonistleri
Aromataz inhibitörleri
Luteal faz destekleyiciler

2.2.1.6.1.Klomifen sitrat (CC)

OI tedavisinde kullanılan en sık ilaçtır. Ucuz, kullanımı kolay ve az yan etkisi olması nedeniyle sık tercih edilmektedir. Klomifen sitrat(CC) selektif östrojen reseptör analogudur. Hipotalamus, hipofiz, over, uterus ve serviks üzerine etkisi vardır. Esas etkisi hipotalamustaki östrojen reseptörlerinedir. Hipotalamusta E2’nin inhibisyonunu engeller ve FSH ve LH salgılanmasını artırır. Uterus ve servikte anti-östrojenik etkisi vardır. Bu özellik CC için bir dezavantajdır. Çünkü CC kullanılan OI’da endometrial kalınlık daha az olmaktadır bu da gebelik şansını azalmaktadır. Yüksek dozda (2x1 tablet, <100 mg/gün) servikse olumsuz etkisi de artmaktadır.

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

Koitus bırakılan hastalarda ovülasyon takibi önerilmez. Adetin 10-20 günleri arasında gün aşırı koitus önerilir. 21-24. günler arası serumda P bakılması önerilir. P<3 ng/ml ise ovülasyon olmadığı ve CC’nin etkili olmadığı kabul edilir ve sonraki siklusa doz günlük 50 mg daha da artırılır. Günlük 150 mg CC kullanımında ovülasyon olmuyorsa hasta CC’e dirençli olduğu düşünülür.

IUI planlanan hastalarda ovülasyon takibi yapılmalıdır. İdrarda LH testi yapılabilir. İdrarda LH pozitif izlendikten sonra ertesi gün hasta IUI tedavisine alınır.

idrarda LH testi ile ovülasyonu takip edilen hastalarda ovülasyon olması için hCG yapılması gerekmez.

Ovülasyon indüksiyonu USG ile takip ediliyor ise 10. Günden itibaren USG ölçümü ile folikül gelişimi izlenir. Önde gelen folikülün büyüklüğü yaklaşık 18-20 mm izlenirse ovülasyonun tetiklenmesi için rekominant hCG 250 mikrogram (S.C.) veya Üriner hCG 10,000 ünite (I.M.) yapılır.

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

CC, çoğul gebeliğe neden olabilir. Gebeliklerde abort riski artmıştır. Bulantı kusma, meme hassasiyeti, sıcak basması, overlerin büyümesi görülebilir. CC bırakılırsa overler normal haline geri döner. OHSS nadiren olabilir. Hastalarda retinal toksisiteye bağlı bulanık görme ya çift görme gibi durumlar olabilir %1-2 oranında görülebilir. Bu durumlarda CC kullanılmamalıdır. CC kesilmesi ile birlikte düzelme izlenir.

2.2.1.6.2. Kontrollü Ovülasyon İndüksiyonu(KOH)

KOI'da ajan olarak gonadotropinler tercih edilir. Kontrollü olarak doz ayarlanarak overlerin monitorizasyonu yapılır.

2.2.1.6.2.1. Gonadotropinler

Gonadotropinler rekombinant ve ya üriner olarak elde edilirler. FSH+LH ve ya sadece FSH içerebilirler. Üriner kaynaklı preparatların alerjik reaksiyon riski rekombinant preparatlara göre daha yüksektir. Rekombinant preparatlarda sadece FSH veya LH vardır. Rekombinat preparatlar subkutan uygulanarak kullanım avantajı sağlarlar. Hipogonadotropik hipogonadizm(Hipo-Hipo) olgularında FSH ve LH'nın birlikte olduğu preparatlar tercih edilmelidir.

IUI'da tercih edilen KOH protokolleri:

-Klasik Step up Protokol

Siklusun 3-5. gününde 75 IU ile başlanır.

7 gün sonra serum estradiol (E2) bakılır.

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

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

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

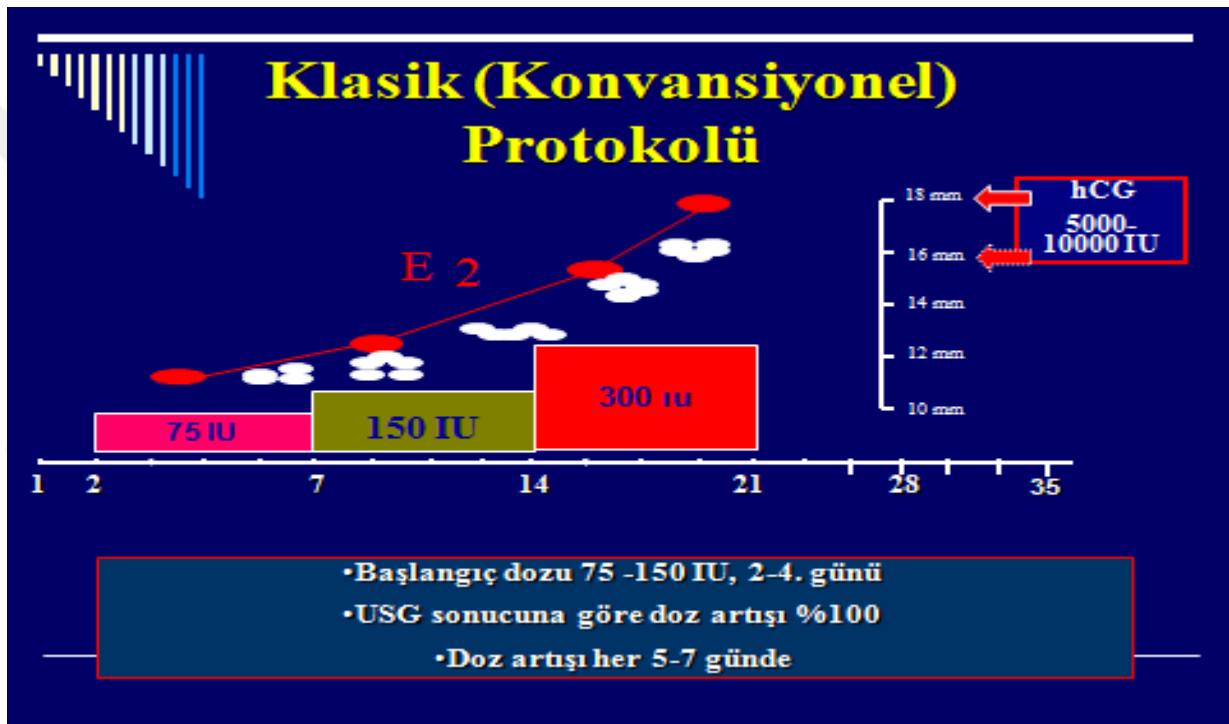
Doz artırımından sonra 2-3 gün aralarla USG bakılmalıdır. (folikülün çapına göre sıklık değişir.)

İlk 5 günden önce doz artırımının yararı yoktur.

Daha sonraki artışlar 5-7 gün ara ile yapılmalıdır.

Sonraki sikluslarda başlangıç dozu önceki siklustaki yanıtı göre belirlenir.

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



Şekil 2: Klasik Protokol

Kronik Düşük Doz Protokol

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

75 IU/gün ile başlanır.

7 gün sonra serum estradiol (E2) bakılır.

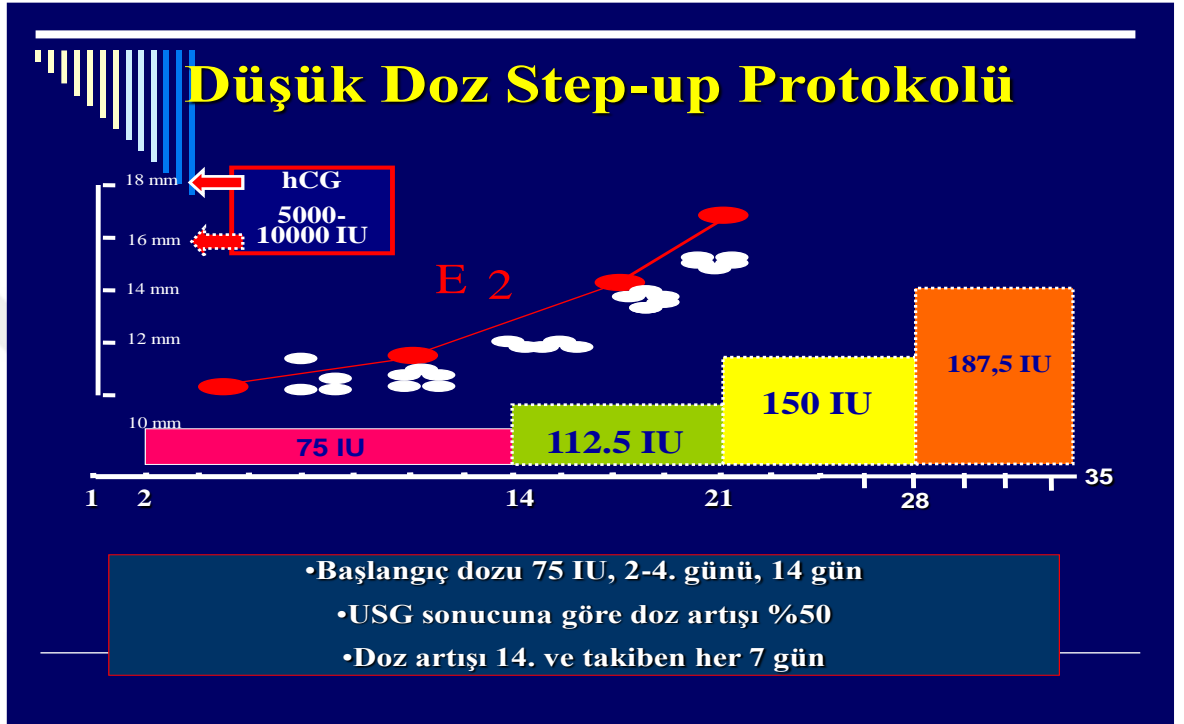
E2>100 pg/ml ise USG ile değerlendirilir.

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

14 gün sonra yanıt yoksa doz 37,5 IU/gün artırılır.

Daha sonra doz artırımını 7 günlük aralarla yapılır.

Tedavi süresi 35 güne kadar uzayabilir. 35 gün sonrasında cevap yoksa tedavi iptal edilir. Bir sonraki siklusta başlangıç dozu artırılır.



Şekil3: Düşük Doz Step Up Protokol

Step-Down Protokol

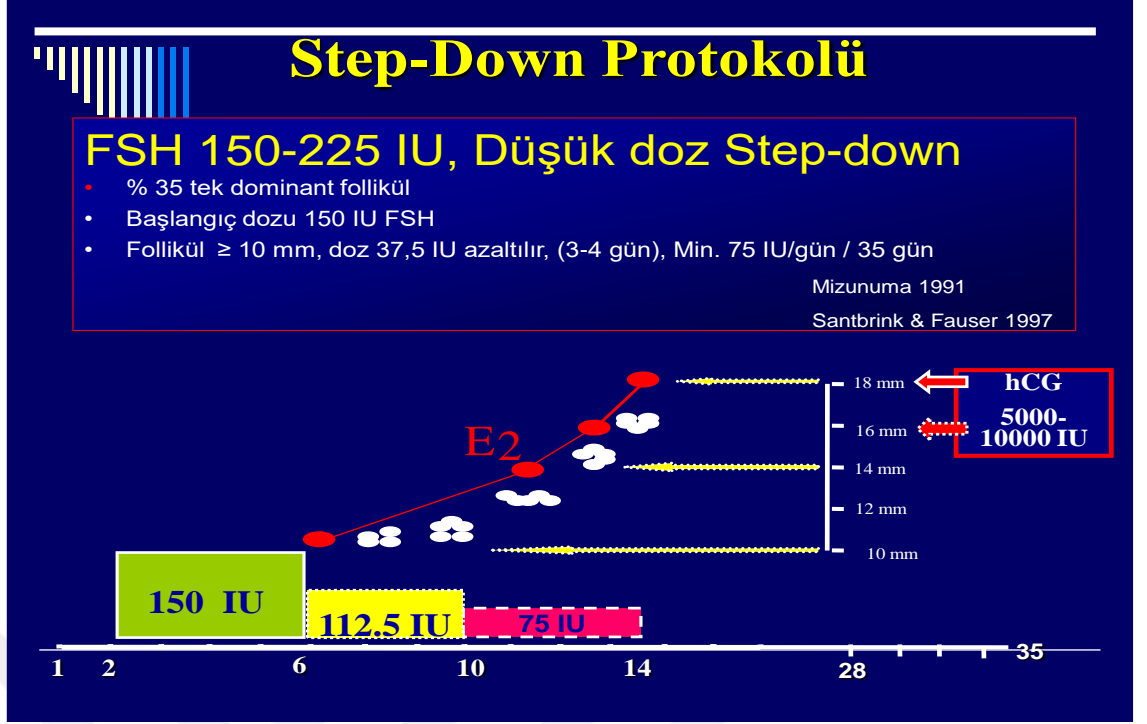
Günde 150 IU ile başlanıp folikül seçimi amaçlanır.

İlk kontrol 3 gün sonra yapılır.

Sık USG kontrolleri gerektirir.

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

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



Şekil4:Step Down Protokol

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

Hastanın yaşı over kapasitesi ve daha önceki tedavilerde over cevabı vs. hastanın başlangıç gonadotropin dozunu belirler. Son gonadotropin dozunun yapılmasında 24 saat sonra LH piki tetiklenmelidir. Gonadotropin kullanılan KOI+IUI'nın başarısı (%18), sadece IUI (%4) ve CC +IUI (%6,7)'a göre belirgin olarak daha yüksektir.

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

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

Andoh et al, Fertil Steril, 1998

Şekil5: Düşük doz step down, düşük doz step up ve klasik protokollerin karşılaştırılması.

2.2.1.6.2.2. KOI'DA GnRH Antagonist Kullanımı

GnRH antagonist kullanarak, LH pikini önlemek ve prematür lüteinizasyon, prematür ovülasyonu engellenmektedir. Hafta sonu IUI yapmamak için de tercih edilebilir. KOI'da antagonist kullanmanın gebelik oranlarını arttırdığını gösteren bir kanıt yoktur.⁵²

2.2.1.6.2.3. Aromataz İnhibitörleri

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

2.2.1.7.İnfertil Erkeğin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftlerde erkek infertilitesi yaklaşık olarak %20 oranında infertiliteden sorumludur. Erkek infertilitesi genelde anormal sperm parametreleriyle birliktedir.

Genel nedenler:

Tablo 4: Erkek infertilitesi Genel Nedenleri

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

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

2.2.1.7.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Antren yokluğu ve direnci ile ilgili semptom ve bulgular, varikosel varlığı/yokluğu ve ya vas deferensin varlığı/yokluğunu kontrol etmek amaçlı skrotal

muayene yapılması, kistik fibrozis ile bulgu ya da aile öyküsü olması, genitoüriner enfeksiyon geçirme hikayesi yada varlığı, androjen ekliğine ya da yokluğuna neden olan ilaç kullanımını (sempatolitik ajanlar), ejakülasyon problemleri (ejakülasyon yokluğu ya da azlığı), otonomik nöropati (diabetes mellitus vs.) Retroperitoneal ya da abdominopelvik cerrahi, spinal kord yaralanmaları ya da erektil disfonksiyon gibi nedenler sorgulanabilir.

2.2.1.1.7.2.Semen analizi

2-3 günlük bir cinsel perhiz sonrası spermiyogram yapılmalıdır. İdeal semen örneği laboratuvar ortamında verilmesidir ancak olmazsa da oda ya da vücut ısısında transfer edilmek üzere hastane dışında da verilebilir. Steril kaplarda hazırlanmalıdır. Semen völümü ve pH ölçümü, debris ve agglutinasyon için mikroskopi, sperm konstrasyonu, motilite ve morfolojilerin değerlendirilmesi, sperm lökosit sayısı, immatür germ hücrelerini araştırılması ile değerlendirilir.

Semen Dünya Sağlık Örgütü (W.H.O.) kriterlerine göre değerlendirilir.

SEMENİN KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİNİN ALT REFERANS LİMİTLERİ (%5-95 GÜVEN ARALIKLARI İLE)*	
Parametre	Alt referans limiti
Semen hacmi (ml)	1,5 (1,4-1,7)
Toplam sperm sayısı (10 ⁶ /ejakülat)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /ml)	15 (12-16)
Toplam motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
İleriye doğru hareketlilik (PR, %)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4 (3,0-4,0)
Uzlaşılacak diğer eşik değerler	
pH	≥7,2
Peroksidaz pozitif lökositler (10 ⁶ /ml)	<1,0
MAR testi (partiküllere bağlı hareketli sperm, %)	<50
İmmunobead testi (boncukların bağlandığı hareketli sperm, %)	<50
Seminal çinko (µmol/ejakülat)	≥2,4
Seminal früktoz (µmol/ejakülat)	≥13
Seminal nötral glikozidaz (µU/ejakülat)	≥20

Şekil 6: W.H.O. (Dünya Sağlık Örgütü) 2010 referans değerler

Tablo 5: Semen kalitesine ilişkin terminoloji

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

2.3. Sperm Hazırlama Teknikleri

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

Çeşitli sperm hazırlama teknikleri vardır. Basit yıkama, Swim up ve density gradient yöntemleri en çok tercih edilen yöntemlerdir. Yakın zamanda yapılan bir derlemede swim up, gradiet ve yıkama yöntemleri arasında gebelik oranları arasında bir fark izlenmemiştir.⁵³ Sperm hazırlanırken platelet activating faktör(PAF) gibi bazı ajanlar kullanılarak spermın fertilizasyon kapasitesi artırılır. Ancak spermın bu fertilizasyon kapasitesini arttıran ajanların gebe kalma oranlarını arttırmada bir etkileri yoktur.⁵⁴

2.4. IUI'da Kullanılacak Katater Tipi

Sert ya da yumuşak katater tercih edilebilir. Gebe kalma oranları yakındır.⁵⁵ Bükülebilen ya da bükülemeyen kataterler mevcuttur.

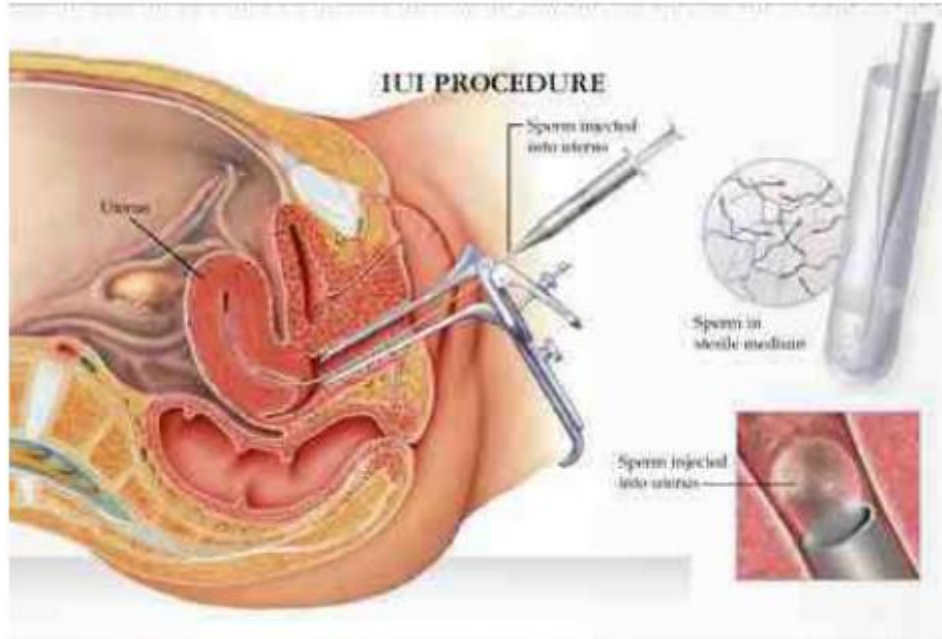
2.5. IUI İşlemi

Profilaktik antibiyotik başlamaya ihtiyaç yoktur. Hasta litotomi pozisyonuna alınır. Spekulum takılır. Batikon ya da alkol serviksi ve vajinayı yıkamak için kullanılmaz çünkü permisid etkileri vardır. 20-30 cc serum fizyolojik ile yıkma için kullanılabilir. Hazırlanan semen vücut sıcaklığında bekletilir. Antevert uterusu olan hastalarda mesanenin yarı dolu olması IUI işlemini kolaylaştırır. Retrovert uteruslarda mesanın dolu olmasının bir faydası yoktur.

Hazırlanan semen 1ml'lik şırınga içinde aspire edilir. Nazıkçe katater endoservikal kanaldan uterin kaviteye doğru yerleştirilir. Uterin kaviteye olup olmadığı değerlendirilir. USG eşliğinde yapılmıyor ise katater 6-6,5 cm'e itilir. Kataterin fundusa değmediğinden emin olmak gereklidir. IUI işlemini USG eşliğinde uygulamak daha faydalı olabilir.

İşlem sonrası hasta ters trandelenburg pozisyonunda veya 10 dakika sırt üstü uzanmalıdır. IUI sonrası yaklaşık 15 dakika hareketsiz şekilde yatmak gebelik oranlarını arttırmaktadır.⁵⁶

2010 yılında yapılan bir Cochane çalışmasında çift IUI, tek IUI'a göre daha fazla klinik gebelik sağlamaktadır.⁵⁷ Canlı doğum ya da devam eden klinik gebelik bilgisi yoktur.



Şekil6: İntrauterin İnseminasyon Uygulaması

2.5.1. IUI Kontraendikasyonları

Akut PID varlığında işlem yapılmamalıdır.

2.5.2. IUI İptali

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

2.6. Luteal Faz ve Gebelik

Gebeliğin devamı için luteal fonksiyonun normal olması önemlidir. Doğal bir menstruel siklusta LH piki sonrası ovulasyon olur ve luteal faz evresi başlar. LH piki ile dominant folikül rüptüre olur sonrasında korpus luteum formasyonu aktif anjiogenez ile vaskülarize olarak oluşur. Korpus luteumu teka ve luteinize granuloza hücreleri ile endotelial, fibroblastik ve immün sistem hücreleri gibi non-steroidojenik hücreler oluşturmaktadır.⁵⁸ Doğal siklusta LH pikinden sonra veya KOI'da hCG uygulanması sonrası ovulasyonun tetiklenmesiyle serum P ve 17a-OH-P seviyeleri artar.⁵⁸ Serum P düzeyi luteal fazda ve erken gebelikte 10-35 ng/ml seviyelerinde izlenir.

Kolesterol steroid prekürsürüdür. Yeterli kanlanma sağlanmasıyla luteal hücrelere dolasıyla korpus luteuma ulaşır.⁵⁹ Normal bir luteal fonksiyon için luteal kanlanma önemlidir.⁶⁰ Korpus luteumun kan akımının azalması luteal faz defektine neden olduğu bildirilmiştir.⁶¹ Gebeliğin majör steroid hormonu P'dur. Serum P düzeyi az olursa implantasyon bozukluğu veya abort riski artar. Devamli LH salınımının olması KL'nin P salgılanması için önemlidir.^{62,63}

LH piki olmasıyla granüloza ve teka hücreleri luteal hücrelere farklılaşır. Foliküler fazda granüloza hücrelerinin ürettiği östrojen endometriumun kalınlaşmasını sağlar. Menstrel Siklusun Luteal faz evresinde KL'den salgılanan P ile endometrium implantasyona uygun hale gelir. LH piki ile ovülasyonun tetiklenmesinden sonra 8-10. günler endometrial reseptivitenin arttığı ve implantasyon gerçekleşmesi için en uygun zamandır.⁶⁴ Gebelik oluşmaz ise KL yaklaşık iki hafta sonra luteoliz ile regresyona uygar. KL'nin fonksiyonunu kaybetmesinde esas faktör apopiozis olsa da katkısı olan diğer modülatörler tam olarak bilinmemektedir.⁵⁸ Gebelik oluşursa sinsityotrofoblastlardan hCG hormonu salgılanır ve KL regresyonu engellenir. Böylece KL'den P salgılanması devam eder. Sinsityotrofoblastlardan hCG ilk 10 haftaya kadar salgılanır.⁶⁵ Plasentanın gelişmesiyle 8-10. haftasından sonra P üretimi plasentadan olur. Buna luteoplasental geçiş denir. KL fonksiyonun defektif olması implantasyon bozukluğu dolasıyla abort riskiyle ilişkilidir.⁶⁶ Araştırmalarda gebeliğin ilk 7. Haftasında KL çıkartılmış ve hastaların abort ettiği izlenmiştir. Sonrasında dışarıdan P verilerek gebeliğin devam edebileceği, abort riskinin azaldığı izlenmiştir.⁶⁷⁻⁶⁸ Bu çalışmalara dayanarak, bir antiprogesteron ajan olan mifepiriston medikal abortus amacıyla tek olarak veya prostoglandin analoglarıyla(misoprostol) birlikte kullanılabilir.⁶⁹

2.6.1. Luteal Faz Yetmezliği (LFY)

“Luteal faz yetmezliği tanısı” halen araştırmakta ve tartışılmaktadır.⁷⁰ Menstrel siklusu normal olan infertil hastaların yaklaşık %8.1'inde LFY olduğu bildirilmiştir.⁷¹ Luteal faz yetmezliği, korpus luteumdan süre veya miktar olarak P üretiminin az olması sonucu endometriumun yetersiz hazırlanması olarak tanımlanabilir. Doğal bir menstrel siklusta luteal fazın normal olup olmadığının anlaşılması için kan P bakılması ve ya endometrial örnekleme ile siklus gününün belirlenmesi gibi yöntemler kullanılmıştır.⁶³ Midluteal faz serum progesteron

ölçümünün 10 ng/ml’az olması ya da aynı fazda 3 farklı ölçümün toplamının 30 ng/ml ‘dan az olması luteal faz yetmezliğinin belirlenmesinde bakılan yöntemler olarak kullanılmıştır.⁷² Luteal fazda LH amplitüdündeki değişimle doğru orantılı olarak kandaki P miktarı da pulsatilite gösterir ve ölçülen tek düşük düzeyin luteal faz tanısında yeterli olamayabileceği gösterilmiştir.⁷³ LFY’de klasik tanı kriterlerinden biri de İki farklı luteal faz döneminde alınan endometrial dokunun histolojik incelemesine bakılarak siklus zamanına göre beklenen gelişimden iki günden fazla geri kalıyorsa LFY olarak kabul edilir.⁷⁴ Ancak bu kriter sübjektif olduğu düşünülmektedir.⁶³ Güvenilir tanı yöntemlerinin yetersizliği nedeniyle LFY’e bağlı habituel abortus veya subfertilite tanısı zordur. Bu nedenle infertilite alanında son yıllarda yayınlanan çalışmalarda luteal faz değerlendirilmesi dahil edilmemiştir.⁷⁴ Hastalardan alınan anamnezlerde premenstürel lekelenme ve habitueal abort öyküsü luteal faz yetmezliği ile ilişkili olabilir. Bir önceki siklusta foliküler fazda gelişen folikül-oosit kalitesi ve ovülasyonun başarılı olması luteal fazın sağlıklı olması ile direkt ilişkilidir. Bir menstürel siklusta anovülasyon varsa luteal faz normal olmayacaktır.

2.6.2. Luteal Faz Desteği

2.6.2.1. PROGESTERON

Endometriumu sekretuar forma sokarak implantasyona hazırlayan ve gebeliğin devamını sağlayan esas hormon korpus luteumdan salgılanan progesterondur. Korpus luteumun devamlılığı için de LH’nın pulsatil olması önemlidir. LH piki olduktan sonra implantasyon penceresi dönemine girilir. Bu dönem 6-10. günler arasında endometrial pinopod, $\alpha 5\beta 3$ integrin gibi modülatörlerin ve progesteron üretiminin üst düzeyde olduğu dönemdir.⁷⁶ Östrojenle proliferen olan endometriumu progesteron sekretuar forma sokarak endometrial reseptiviteyi artırır. Ancak defektif luteal fazda progesteron düzeyinin az olması, infertilite ve ya habituel abortuslarla sonuçlanmaktadır. Progesteronun erken gebeliğin devamlılığı üzerine etkileri vardır.⁷⁵ Uterusun kontraksiyonlarını inhibe etmek, nitrik oksit(NO) yapımını stimüle ederek uterin kanlanmayı, oksijenizasyonu arttırmaktır.⁷⁷ Ayrıca immunsupresyon etkisi ile NK hücre aktivitesini ve T hücre fonksiyonlarını inhibe eder.⁷⁸⁻⁷⁹ Böylece maternal immunitenin embriyon rejeksiyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. IVF sikluslarında yapılan bir çalışmada embrio transfer günü

progesteron düzeyi ile uterin kontraksiyonların frekansı arasında negatif olduğu ve USG ile gözlenen yüksek frekanslı uterin kontraksiyonların gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediği izlenmiştir.⁸⁰

YÜT klinik uygulamalarında luteal faz boyunca progesteron uygulanması yaygın olarak kullanılmaktadır. Luteal faz desteğinin araştırılmasından bu yana progesteronun uygulanım yolu, dozu ve süresi ile ilgili çok sayıda karşılaştırmalı çalışma yapılmıştır. Ancak optimal kullanım yolu ve kullanılacak preparat halen tartışılmaktadır.⁸¹ Piyasadaki progesteronların doğal ve sentetik olarak iki formu vardır. Oral ve ya parenteral(vajinal, rektal, IM, subkutan) olarak kullanıma sunulmuştur. Literatürde çeşitli vajinal krem (100 mg), peser, tablet(100 mg), jel (90 mg) mikronize kapsüllerin vajinal yolla kullanımı (300-600 mg), IM enjeksiyonlar (12,5-100 mg)/gün, oral yolla mikronize progesteron kapsüller (600-1200 mg/gün) veya sentetik progesteron olan didrogesteron (10-30 mg/gün) oral alımı gibi uygulamalar mevcuttur. Doğal progesteronların oral kullanımlarında karaciğer elimasyondan geçmeleri nedeniyle plazma konsantrasyonları düşüktür. Ayrıca gebelik döneminde oral mikronize progesteron kullanımıyla intrahepatik kolestaz riskinde artış izlenmiştir.⁸² Chakravalty ve ark.'nın prospektif ve randomize çalışmalarında luteal faz desteğinde sentetik progesteron türevi olan didrogesteron kullanımının oral kullanımda biyoyararlanımının iyi olduğu gözlenmiş ve vajinal progesteronlar kadar etkili olduğu izlenmiştir.⁸³ Patki ve ark.'nın klinik gebelik oranlarını karşılaştırdığı bir çalışmada 30 mg/gün oral didrogesteron verilen grup ile 600 mg/gün vajinal mikronize progesteron verilen grup karşılaştırılmış ve didrogesteron alan grubun klinik gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur.⁸⁴ Ancak Fatemi ve ark.'larının prematur ovaryan yetmezlikli hastalarda yaptığı başka bir çalışmada yeterli östrojen ile hazırlanmış endometriumun vajinal mikronize progesteron uygulamasının oral didrogesteron uygulananlara göre sekretuar faz uygunluğunun daha fazla olduğu izlenmiştir.⁸⁵ Ganesh ve ark.'nın YÜT uygulanan 1363 kadında yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarda embrio transfer gününden itibaren luteal faz desteği için 90 mg/gün vajinal jel, 600 mg vajinal mikronize progesteron kapsül ve 20 mg oral didrogesteron kullanılmış hasta grupları arasında gebe kalma sonuçlarına bakılmış ve belirgin bir fark bulunmadığı görülmüştür.⁸⁶ 2016'da yayınlanan bir metaanalizde (8 randomize kontrollü çalışma) ise YÜT tedavilerinde LFD için oral didrogesteronun vaginal progesteronlara göre daha

etkili bulunduğu bildirilmiştir.⁸⁷ Ancak YÜT’de oral didrogesteron kullanımı LFD’de yeterli görülsede ek araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Progesteronun vajinal emiliminin hızlı olması, hepatik eliminasyona uğramaması, biyoyararlanımın yüksek olması ve yan etkinin daha az olması vs. gibi oral progesteron kullanımına göre avantajları vardır.⁸⁸ Hasta konforunun yüksek olması ve avantajları nedeniyle LFD’de vajinal progesteron kullanımı YÜT tedavilerinde önemli yeri vardır.⁸⁹ Vajinal yol için sıklıkla 90 mg/gün jel ve günde bir kez(1x1) veya mikronize kapsüllerin (100-200 mg) 3x1-2 uygulanması sık kullanılan uygulama yöntemleridir. Literatürde LFD tedavisi için seçilen vajinal progesteronların IM progesteronlar kadar etkili olduğuna dair sonuçlar artmaktadır.⁹⁰ IM yola yağlı eriyik halindeki doğal progesteronun günlük 25-100 mg dozlarda uygulanımı bir diğer seçenektir. Ancak IM kullanımda enjeksiyonların ağrılı olması, inflamatuvar reaksiyon ve steril apse gelişmesi gibi riski yan etkileri vardır. IM progesteron uygulanımı sonrası akut eozinofilik pnomoni gelişimi ile ilgili literatürde birkaç vaka sunumu yayınlanmıştır.⁹¹ 2002’de Pritts Atwood’un yaptıkları meta-analizde 5 prospektif randomize çalışmanın sonuçları toplanmış ve IM P kullanan hasta grubunda gebelik sonuçları ve canlı doğum oranları vajinal progesteron kullanan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.⁹² 2009’da yayınlanan Zarutskie ve Philips’in yaptıkları 9 çalışmanın meta-analizinde ise P’ların vajinal veya IM yolla kullanımı arasında gebelik sonuçları ve devam eden gebelik oranları arasında sonuçlar benzer bulunmuştur.⁹³ 2010 yılında yayınlanan RKÇ’da ise 40 yaşın altında ve serum bazal FSH<15 mIU/ml olan 407 hastada LFD için vajinal jel veya IM progesteron uygulanımı karşılaştırılmış ve gebelik sonuçları , devam eden gebelik/canlı doğum ve gebelik kaybı oranları açısından sonuçlar arasında fark gözlenmemiştir ve hatta araştırmacılar vajinal jel kullanımının hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini hasta konforunun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. 2012’de yayınlanan bir non-randomize prospektif çalışmada LFD’de 25-44 yaş arası 474 hasta grubunda vajinal jel kullanılırken 302 hasta grubunda ise 25-50 mg/gün IM progesteron kullanıldığı bildirilmiştir. Sonuçta tüm hasta grubunda ve özellikle <36 yaş grubunda canlı doğum oranlarının anlamlı olarak vajinal jel kullanılan grup için yüksek olduğu izlenmiştir.⁹⁴ Aksine dondurulmuş embriyo transferi (3.gün) sonrası (dönor ve otolog sikluslar dahil edilmiş) LFD’de vajinal jel ve IM progesteron kullanımının karşılaştırıldığı 2012’de yayınlanan bir başka

çalışmada ise vajinal jel kullanılan grupta daha düşük klinik gebelik (%36,9'a karşı %51.1) ve canlı doğum (%24,4'e karşılık %39,1) oranları bildirilmiştir. Bu çalışmada dondurulmuş çözülmüş ET sikluslarında transferden 3 gün önce 25mg/gün IM progesteron uygulanmış ve takip eden günlerde doz 50mg/gün olarak devam edilmiş. Araştırmacılar bu sikluslarda optimal vajinal jel dozu ve zamanlamasını belirlemeye yönelik daha fazla araştırmalara gerek olduğunu bildirmişlerdir.⁹⁵

Polyzos ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde vajinal olarak kullanılan jel ve diğer progesteron preparatlar ve gebelik sonuçları karşılaştırılmış ancak her iki hasta grubunda belirgin farklılık izlenmemiştir.⁹⁶

2015'te van der Linden ve ark.'nın güncellenen Cochrane meta-analizinde YÜT tedavilerinde LFD ile ilgili 94 RKKÇ'da uygulanan rejimler, dozlar ve kullanım yolları açısından ayrı ayrı analizler yapılmıştır ve sonuçlara bakılarak progesteron kullanımının plaseboya göre gebeliğin devamı veya canlı doğum üzerine etkili olduğu izlenmiştir. Canlı doğum/gebeliğin devamı oranları üzerine sentetik formdaki progesteronların mikronize formdaki progesterona göre farklı olmadığı(2RKKÇ), progesteronların kullanım yolları açısından bazı subgrup analizler dışında benzerlik gösterdiği izlenmiştir. Ayrıca progesterona GnRH agonisti eklenmesinin klinik gebelik (8RKKÇ, düşük kalitede yanıt) ve canlı doğum/gebelik devamı üzerine (9RKKÇ, düşük kalitede yanıt) etkisinin daha iyi olduğunu, progesterona östrojen veya hCG eklenmesinin sonuçlara olumlu etkisi olmayacağı olarak yorumlanmıştır. Hatta hCG eklenmesiyle OHSS riskinde artış olabileceği vurgulanmıştır. Yalnız progesteronun kullanımı diğer rejimlere göre (yalnız hCG ya da progesterona ek hCG'li rejimler) daha düşük OHSS riskiyle ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar bu meta-analizin sonucunda konuyla ilgili daha iyi kanıtlara ulaşmak için canlı doğum oranlarını hedefleyen uygun şekilde tasarlanmış yüksek kaliteli araştırmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.⁹⁷

IUI sikluslarında ise LFD araştırılmıştır. 2017'de yayınlanan bir meta-analizde OI/IUI yapılan sikluslarda LFD'de dışarıdan progesteron verilmesinin karşılaştırıldığı 11 RKKÇ bakılmıştır. Gonadotropin kullanılarak OI yapılan hastalarda LFD progesteron verilmesi daha yüksek klinik gebelik (RR 1.56 %95 1.56, %95 CI 1.21-2.02,5 RKKÇ, 927 kadın) ve canlı doğumla (RR 1.77 %95 CI 1.30-2.42,4 RKKÇ, 827 kadın) sonuçlandırıldığı izlenmiştir. Ek bir canlı doğuma ulaşmak için 11 hastada tedavi gerektiği (NNT=11) vurgulanmıştır. Yalnız klomifen sitrat

(3RKÇ,606 kadın) veya klomifene ek gonadotropin kullanıyla birlikte OI/IUI tedavilerinde (3RKÇ, 519 kadın830 siklus) LFD progesteron verilmesinin gebelik sonuçları üzerine katkısının mevcut sonuçlarla yeterli olmadığı bildirilmiştir.⁹⁸

2.6.2.2. HCG

Luteal faz döneminde hCG varlığı KL'nin regresyonunu engeller ve KL'de E2 ve P üretimini devam ettirir. hCG'nin LH reseptörlerine afinitesi olması, yarılanma ömrünün uzun olması ve luteotropik aktivitesi sonucu OHSS riski iyi bilinmektedir. Dolayısıyla LFD'de hCG yerine progesteronlar tercih edilmektedir.⁹⁹

LFD'de P, hCG ve hCG+P etkinliğini karşılaştıran literatürde çok araştırma vardır. Genellikle luteal faz desteğinde hCG aralıklı dozlarla (500-2000IU) kullanılmıştır. hCG ve progesteron kullanımını karşılaştıran çalışmalarda ikisinin etkisi arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Pritts ve Atwood'un 2002'de yaptıkları bir meta-analizde hCG ile IM ve vajinal progesteron kullanımı arasında gebe kalma oranlarına bakılmış ve benzer oranlar gözlenmiştir.¹⁰⁰ 2015'te Van der Linden ve ark.'nın yaptığı meta-analizde luteal faz desteğinde hCG uygulanmasıyla plesebo karşılaştırılmış. Sonuç olarak hCG'nin devam eden gebelik ve canlı doğum oranları üzerine daha etkili olduğu, ancak progesterona hCG eklenmesinin sonuçlara etki etmediği gösterilmiş ve OHSS görülmesi oranında artış izlenmiştir.¹⁰¹ Hcg kullanımı ile OHSS gelişmesi bir çok çalışmada vurgulanmıştır. Serum E2 düzeyi yüksek, ultrasonda izlenen oosit sayısı fazla ve OHSS riski içeren hasta grubunda luteal faz desteğinde hCG kullanılmaması önerilmektedir.

hCG'nin VEGF etki ederek apoptozis üzerine etkisi vardır. Günümüz şartlarında klinik pratikte minimal OI protokollerinin kullanılması, düşük doz hCG ile ve/veya GnRH analoglarıyla ovülasyonun tetiklenmesi sonucunda luteal fazda destek için alternatif bir yöntem olarak düşük doz hCG kullanılmasının tekrar düşünülebileceği bildirilmiştir.⁹⁹

2.6.2.3. ÖSTROJEN

YÜT tedavilerinde midluteal fazda serum E2 düzeyinin az olması gebelik oranlarının düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülerek luteal fazda desteği olarak P ile birlikte E2 kullanılması hakkında bir çok çalışma yapılmıştır. Çalışmalardan farklı sonuçlar çıkmıştır.¹⁰⁰ Pritts ve Atwood'un 2002'de yaptığı bir meta-analizde LFD'de P ile birlikte E2 verilmesinin implantasyon oranlarını

arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰¹ Kolibiniakis ve ark'nın 2008'de yaptıkları meta-analizde 4 RKC incelenmiştir ve toplam 587 hastada luteal faz desteği için P'nun E2 birlikte verilen hastalarla sadece P verilen hastalar arasında gebe kalma oranlarına bakılmış ve benzer bulunmuştur.¹⁰² Ancak araştırmacılar sınırlı sayıdaki siklus, farklı analog protokoller, uygulanan farklı östrojen doz ve tiplerinin olması gibi alt grup analizi yapılamadığını vurgulamışlardır.

Çalışmalarda E2 preparatlarının uygulanma yolları ve dozlar heterojendir. Luteal faz desteği için 2015'te yayınlanan 15 çalışmanın meta-analizinde östrojen eklenmesinin IVF sonuçlarını etkilemediği, oral östrojenin farklı dozlarının (2,4,6 mg) ve kullanımının da sonuçlarının benzer olduğu izlendi. Östrojenin vajinal, transdermal kullanılmasıyla ve kullanım süresiyle ilgili ek araştırmalara gerek olduğu bildirilmiştir.¹⁰³

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma 2016 ile 2019 yılları arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesine çeşitli infertilite nedenleriyle başvuran 20-40 yaş arası klasik step up protokol ile IUI(intrauterin inseminasyon) tedavisi uygulanan toplam 102 hastayı kapsamaktadır. Hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bir hasta çalışmaya sadece bir kere dahil edilmiştir, takip eden diğer siklusları çalışmaya alınmamıştır. Hastalara ovulasyon indüksiyonu için gonadotropin kullanılmıştır. IUI günü luteal destek amacıyla I. gruptaki 56 hastaya intravajinal progesteron (günlük 90mg) başlanmış, II. gruptaki 46 hastaya ise progesteron verilmemiştir. İki hasta grubu arasında gebe kalma oranları retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızın yöntemi retrospektif kohort çalışmasıdır. Kliniğimizde IUI öncesi rutin olarak değerlendirmeye alınan 20-40 yaş arası hastanın siklusun 2. ya da 3. günü bazal serum FSH, LH, östradiol, prolaktin TSH, serbest T3, serbest T4 seviyeleri ölçülmüştür. Dosya bilgilerinin tamamına ulaşılan hastalar, ilk başvurularında anamnezleri alınarak fizik ve pelvik muayeneleri yapılmıştır. HSG (histerosalpingografi) ile hastaların en az bir tüpünün açık olduğu izlenmiştir. Rutin tedavi pratiğinde kliniğimizde klasik step up protokol (ovülasyon indüksiyonu için siklusun 3-5. Günleri arasında FSH kullanımı, ovülasyon sağlanması için hCG kullanımı) sık olarak uygulanmaktadır.

Hastaların IUI için endikasyonları; erkek faktör subfertilitesi, servikal faktör subfertilitesi ovülatuar disfonksiyon, evre 1 ve 2 endometriozis ve açıklanamayan infertiliteydi.

En az 100 hastanın çalışmaya alınması planlandı arşiv taraması sonucunda 102 hastanın dosya bilgilerine ulaşıldı ve çalışmaya dahil edildi.

Spermiyogram değerlendirmesi WHO 2010 kriterlerine göre yapıldı. Total motil sperm sayısına göre uygun hastalar seçildi. (total motil sperm sayısı=volümXkonsantrasyonXprogresif motilite)

3.2. Ovülasyon İndüksiyon Protokolü

Çalışmamızda hastalar siklusun 2. ya da 3. günü hipofizer down regülasyon olup olmadığının belirlenmesi için bazal FSH, LH, östrodiol değerlerine bakılmıştır. TV-USG yapılmıştır. Hasta mensturasyonun 2. ya da 3. günü tedaviye alınarak FSH(Gonal F[®] 450 IU / 0.75 mL, Merck Serono-Follitropin alfa) başlanmıştır. Yaş, antral folikül sayısı (AFC), bazal serum FSH seviyesi düzeylerine bakılarak hastaların günlük FSH dozu 50-150 IU arasında belirlendi. Her gün aynı saatte gonadotropin(FSH) uygulandıktan sonra foliküler cevabın takibi için 5-7 gün sonra hastaların TV-USG ile folikülometri yapıldı ve serum E2 düzeylerine bakıldı. Hastaların foliküler cevabına göre gonadotropin dozları tekrar ayarlandı. Hastaların sonraki kontrolünde TV-USG'de 18 mm ve üzerinde 1 ya da 2 dominat folikülün izlenmesi halinde serum E2 düzeylerini de kontrol ederek hCG (Ovitrelle 250 mikrogram/0.5mL Merck Serono- Koriogonadotropin alfa) intramüsküler olarak yapıldı. 36 saat sonrasında IUI yapılması planlandı. Hastalardan hafif derecede idrara sıkışık olmaları istendi.

3.3. Semen Hazırlığı

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

konularak resüspanse edildi. 1 ml'lik pipet (Falcon 7521,Aksuvar ve Asist Medikal, USA) yardımıyla 5 ml'lik tüpe (Falcon 2003, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) konularak ve son sayımı yapılarak laminar flow da bekletildi.

3.4. IUI İşlemi

İşlem hCG yapılmasından 36.-37. saatte gerçekleştirildi. Hastalara öncesinde hafif derecede idrara sıkışık gelmeleri istendi. İşlem öncesi hastaya IV hiç bir şey uygulanmadı. Laboratuar hazırlığı yapıldı. Operasyon masasın hasta dorsal litotomi pozisyonunda alındı. Steril spekulum ile vulva vajen steril serum fizyolojik ile yıkandı. Steril spanç ile nazikçe temizlendi. Hastanın eşinden alınan spremler 1ml'lik enjektör içine alındı ve daha az travmatik olduğunu düşündüğümüz soft inseminasyon katateri (Wallace®, Smiths Medical International Ltd, UK, 180mm) yardımı ile endoservikal kanaldan girilerek intrauterin kavite içine enjekte edildi. Katater nazikçe çıkarıldı. Hasta ters trendelenburg pozisyonuna alınarak yaklaşık 15 dakika müdahale masasında yatırıldı. Sonrasında günlük yaşamına dönebileceği söylendi.

3.5. Luteal Faz Desteği

IUI işleminin yapıldığı aynı gün 1. gruba vajinal progesteron (crinone jel %8 Merck İlaç Ecza ve Kimya-progesteron) günlük 90 mg başlandı. 2. gruba ise progesteron verilmedi.

3.6.Gebelik Teşhisi

Hastaların IUI işleminden en az 15 gün sonra serum β -Hcg ve progesteron baktırmaları istendi. Sonucu negatif gelen hastaların tedavileri kesildi. Pozitif gelen hastalarda ise gebeliğin 10. haftasına kadar vajinal progesteron uygulamasına devam edildi.

3.7. İstatistiksel Yöntem

Toplanan tüm veriler SPSS sürüm 23 (SPSS Inc., Chicago, IL) ile analiz edildi. Her iki grubun değerlerinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler Student T testi ile karşılaştırırken,dağılıma uymayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Her iki grubun kategorik verileri Ki kare testi ile karşılaştırıldı. Ki kare testinin koşullarının sağlanamadığı durumlarda ise Fisher exact testi yapıldı.

İstatistiksel anlamlılık değeri $<p 0,05$ olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Tablo 6:Gruplar arasında yaş, bazal FSH ve gebelik oranlarının karşılaştırılması

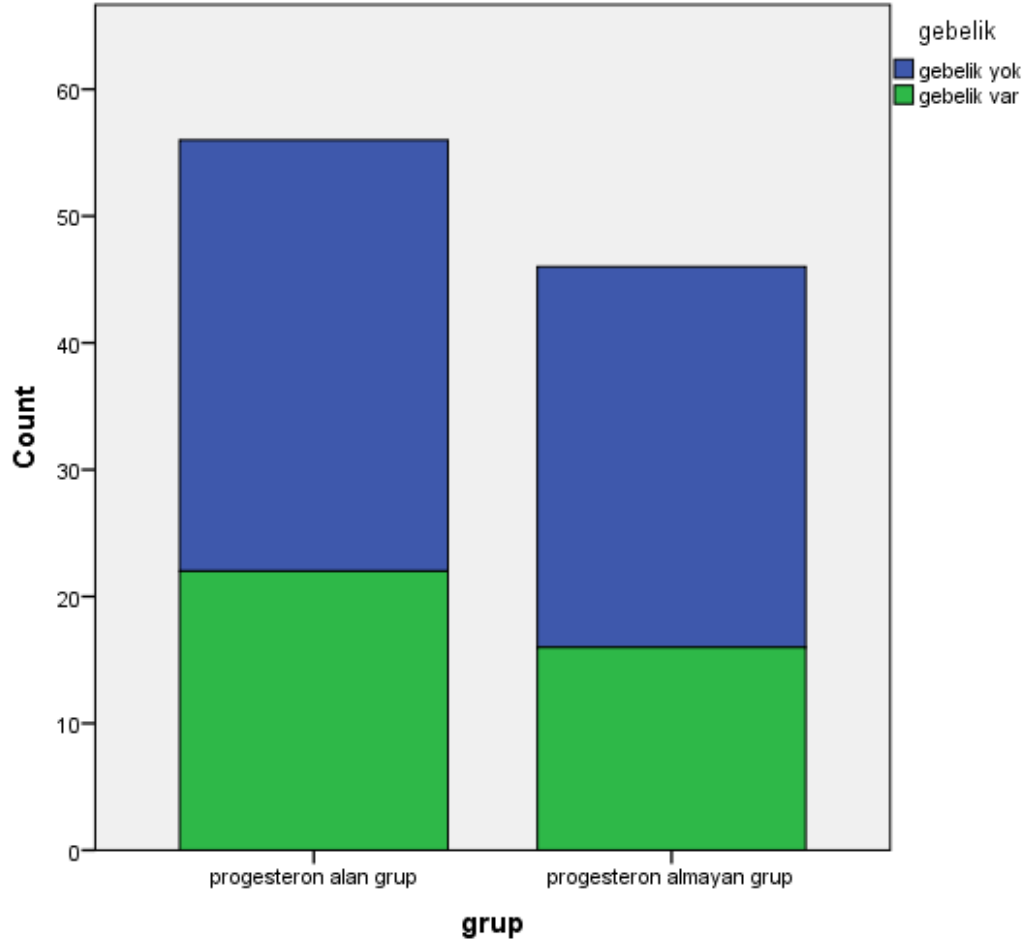
	Progesteron alan grup(n=56)	Progesteron almayan grup(n=46)	P değeri
Yaş(mean±SD)	29,6(±4,5)	26,7(±4,9)	0,68
Bazal FSH düzeyi(mean±SD)	6,2(±2,2)	5,7(±1,6)	0,34
Gebelik sayısı	22(%39,3)	16(%34,8)	0,644

Her iki grubun yaş değerleri ve bazal FSH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$) (tablo:1)

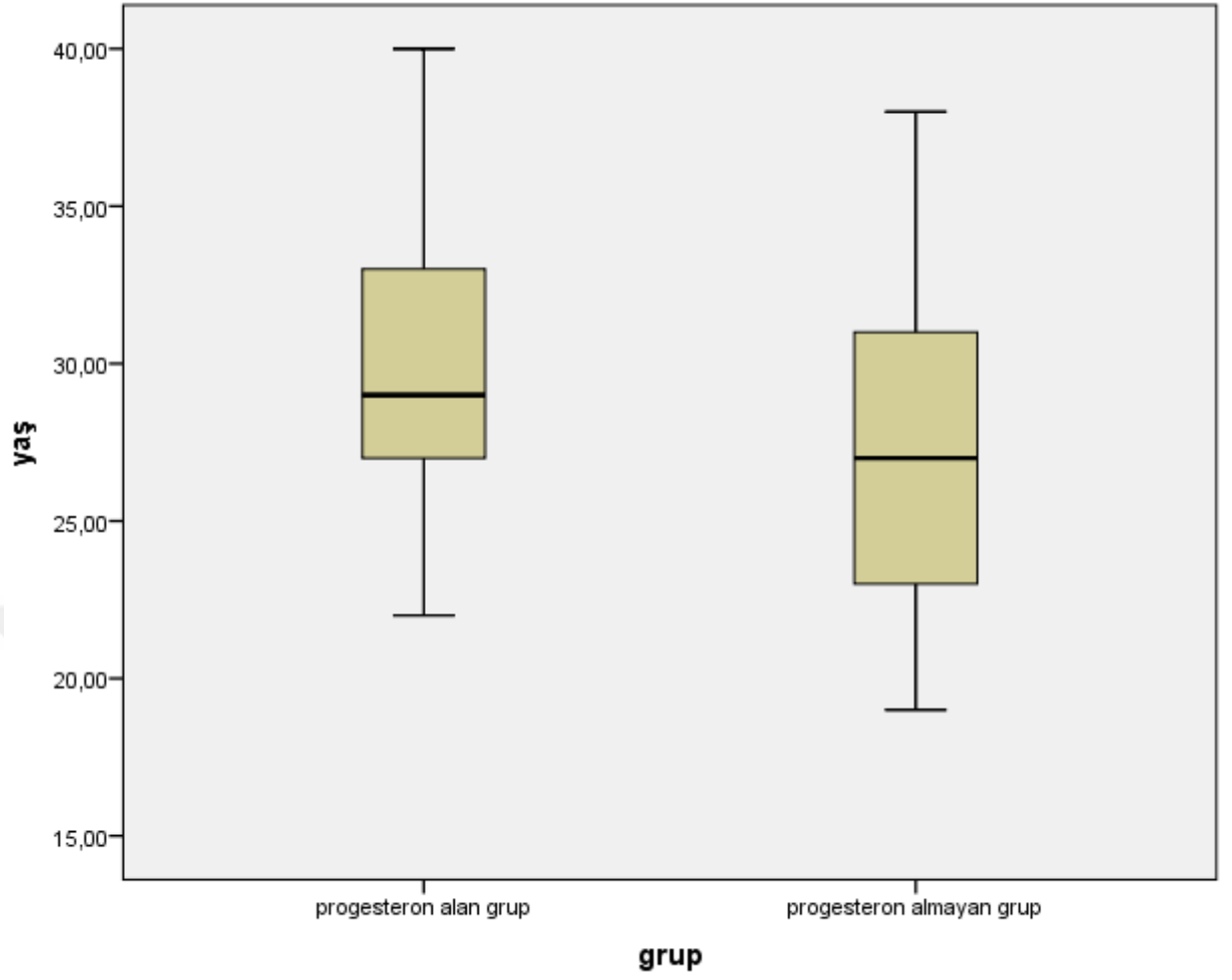
Progesteron alan gruptaki 56 hastanın 22 sinde(%39,3),progesteron almayan gruptaki 46 hastanın ise 16 sında(%34,8) beta Hcg pozitif olarak saptandı.(Tablo 2). Her iki grubun gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,644$).

Tablo 7: Gruplar arasında gebelik oranlarının karşılaştırılması

	Progesteron alan grup(n=56)	Progesteron almayan grup(n=46)	P değeri
Gebelik sayısı	22(%39,3)	16(%34,8)	0,644



Grafik1: progesteron alan grup ile almayan grup arasında klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması



Grafik 2 : Progesteron alan grup ile almayan grup arasında yaşlarının karşılaştırılması

4. TARTIŞMA

IUI'da tedavi başarısı yaş, fertilité durumu, tercih edilen KOI protokolü ve luteal faz desteği ile ilgilidir¹⁰⁴. Progesteron luteal faz döneminde endometriumun sekretuar fonksiyonunu tamamlamasında önemlidir¹⁰⁵. Bizim çalışmamızda 56 hastada naturel mikronize progesteron kullanıldı. Diğer 46 hastaya luteal faz desteği amacıyla aşılama günü progesteron başlanmadı. 1.grupta 22 hastada 2.grupta 16 hastada gebelik elde edilmiştir. Vaginal mikronize progesteron kullanan grup ile kullanmayan grup arasında gebelik oranları açısından istatikselsel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

IUI tedavilerinde tercih edilen ovulasyon indüksiyonunun luteal fazı negatif yönde etkilediğine dair çok araştırma bulunmamakla birlikte bu konuyu araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Luteal faz desteği için doğal progesteron ve HCG en çok kullanılan terapötik ajanlar olup; HCG kullanımında OHSS görülebilmesi nedeniyle daha çok progesteron kullanılmaktadır¹⁰⁶ Keenan J.A. ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada gonadotropinlerle ile KOH uygulanan ve IUI tedavisi sonrasında Hcg kullanan hastalarda kullanım formları arasında klinik gebelik oranı açısından benzerlik izlenmiştir.¹⁰⁷

Daya S ve Gunby J tarafından yayınlanan metaanalizde IVF sikluslarında luteal faz desteğinde hCG ve progesteron araştırılmıştır. Progesteron ile birlikte Hcg verilmesi ile tek başına progesteron verilmesinde bir farklılık gösterilememiştir. Bu çalışmada izlenen en önemli veri ise hCG ilave edilen hasta grubunda OHSS görülmesindeki artışın izlenmesidir.¹⁰⁸

Hamilton CJ ve arkadaşlarının yaptığı başka bir RKÇ'de IUI sonrası progesteron uygulanmasının gebelik başarı şansını artırdığı görülmüştür¹⁰⁹

Karen Peeraer ve ark.'larının 2016 yılında yayınlanan çok merkezli RKÇ'da luteal faz desteği için vaginal progesteron verilen grup ile herhangi bir medikal tedavi verilmeyen gruba göre klinik gebelik oranları da progesteron verilen grupta istatikselsel olarak anlamlı yüksek olduğu izlenmiştir. Düşük ve canlı doğum oranları açısından ise farklılık olmadığı görülmüştür¹¹⁰. Bizim çalışmamızda luteal faz için vaginal progesteron verilen grup ile verilmeyen grup arasında anlamlı bir fark

izlenmemiştir. Araştırmamızın kısıtlayıcı özelliği hastaların canlı doğum ve düşük oranlarının bilinmemesidir.

Hill MJ ve ark.'larının yaptığı araştırmada gonadotropinle ile KOH uygulanan hastalarda LFD'nin reproduktif sonuçları iyileştirdiği, klinik gebelik oranlarını da artış olduğu izlenmiştir. IUI tedavilerinde tercih edilecek luteal desteğin tipi ve dozu ile ilgili de bir fikir birliği yoktur ¹¹¹

Romero Nieto MI ve ark. yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada vaginal progesteron kullanılan hastalar ile kullanılmayan hastalar karşılaştırılmış ve vaginal progesteron kullanan hastalarda klinik gebelik başarı oranının yüksek olduğu izlenmiştir. ¹¹² Bizim çalışmamızda vaginal progesteron kullanımında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Luteal faz desteği için progesteron tercihinde amaç, kullanım yolu açısından yüksek klinik gebelik oranı sağlamak ve özellikle hastalar için en kullanışlı ve tolere edilebilecekleri yolu bulmaktır. Oral progesteron kullanımında kolay kullanım avantajı olsa da absorpsiyon oralarının kötü olması nedeniyle güncel çalışmalar daha çok intramusküler ve vajinal progesteron üzerindedir ¹⁰⁸

Oral mikronize progesteron, intramusküler hCG veya intramusküler progesteron ile karşılaştırıldığında önemli derecede düşük implantasyon dolayısıyla gebelik oranlarına ve daha fazla yan etkiye sebep olmaktadır. Bu nedenle LFD'da oral progesteron kullanımı fazla önerilmemektedir.

Levine ve ark. yaptığı başka bir çalışmada vaginal progesteron kullanan hastalar ile, oral progesteron kullananlar hastalar arasında klinik gebelik oranlarına bakılmış ve vajinal progesteron kullanan hasta grubunda gebelik başarı şansını arttırdığını izlemişlerdir. ¹¹³ Biz çalışmamızda IUI sonrası vaginal progesteron kullanan hasta grubu ile kullanmayan hasta grubunu inceledik ve klinik gebelik oranları arasında anlamlı bir fark izlemedik.

Ganesh ve ark. yaptıkları bir çalışmada IUI tedavisi uygulanan 1373 hastada LFD için mikronize progesteron jel, mikronize progesteron ve oral didrogesteron karşılaştırmışlar ve üç hasta grubu arasında düşük ve gebelik oranları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. ¹¹⁴

Patki ve ark. yaptığı çalışmada didrogesteron kullanan hasta grubunda, mikronize vaginal progesteron ve ya plasebo kullanan hasta grupları arasında gebelik oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir.¹¹⁵

Chakravarty ve ark. prospektif randomize çalışmalarında ise, IVF sonrası LFD için vaginal progesteron formu ile oral formun etkinlik, güvenilirlik ve tolerabiliteyi karşılaştırılmış; didrogesteron verilen hasta grubunda tolerabilite ve güvenilirliğin daha yüksek olduğu görülmüştür.¹¹⁶

Green ve ark. çalışmalarında, 11 RKÇ'yi içeren metaanalizinde ovulasyon indüksiyonu ve IUI sonrası LFD incelenmiş; CC-IUI yada CC-gonadotropin sikluslarında progesteron verilmesinin bir faydası olmadığını, ancak gonadotropin-IUI sikluslarında klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu izlenmiştir.¹¹⁷

Endometrial reseptiviteyi artırmak ve uygun hale getirmek için luteal faz desteği için progesteron sık tercih edilmektedir.¹¹⁸ LFD'de progesteron önemli bir ajan olarak kabul edilmektedir. Oral, intramusküler ya da vajinal olarak kullanılabilir.¹¹⁹

Ülkemizde yapılan başka bir prospektif çalışmada açıklanamayan infertilite tanısı alan ve intrauterin inseminasyon planlanan 278 hastada klinik gebelik ve gebeliği devam ettirme oranları açısından her iki grup karşılaştırılmış ve progesteron destek tedavisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.¹²⁰ Biz çalışmamızda sadece klinik gebelik oranları karşılaştırılmış ve progesteron kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızın kısıtlayıcı özelliği devam eden gebelik oranlarının bilinmemesidir.

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

($p>0,05$). Klinik gebelik oranları ; naturel mikronize progesteron kullanılan grupta %14,2 (n=22), %8 vaginal progesteron kullanılan grupta ise %12,5 (n=19) idi ($p=0,7$).¹²¹ Biz çalışmamızda her iki grubun yaş değerleri ve bazal FSH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadık.($p>0,05$)

Başka bir randomize kontrollü çalışmada IUI tedavisine alınan hastalarda sperm sayısı morfolojisine bakılarak IUI sonuçlarına etkisi karşılaştırılmıştır. Sonuçta ise çiftlerin inseminasyon programına alınması için bazal spermiogramda total motil normal sperm sayısının minimum >200 bin olması ve insemine edilecek total motil sperm sayısının >10 milyon olması gerektiğini göstermişler ve bu değerlerin altındaki hastalarda invitro fertilizasyon programları önermişlerdir. Ayrıca IUI sikluslarında ovulasyon indüksiyonuna CC ile başlamak avantajlı olmakla beraber bu tedaviye iki siklustan fazla devam etmemek gerektiği bildirilmiştir¹²². Bizim çalışmamızda hastaların eşlerinden alınan spermiyogramda total motil sperm sayısı, hareketlilik, morfoloji kriterlerine bakarak infertil çiftlerde IUI tedavisine karar verilmiştir.

Demirel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın yaşı ile gebelik oranı arasında ilişki izlenmemiştir ancak literatürdeki birçok çalışma kadın yaşının IUI başarısı üzerinde en etkili belirleyicilerden biri olduğunu ortaya koymaktadır¹²³⁻¹²⁷. Genel olarak bütün bu çalışmalarda, kadın yaşının 30'un altında olduğu durumlarda en yüksek gebelik oranları elde edilmiştir. Bunun en muhtemel açıklaması yaşın oosit kalitesinin indirek göstergesi oluşudur. İlerleyen yaşla birlikte kadında folikül sayısı, granuloza fonksiyonu, oosit kalitesi ve endometrium reseptivitesinde azalma meydana gelmektedir. Biz çalışmamızda 20-40 yaş arasındaki hastaları IUI tedavisine aldık ve yaşa bağımlı istatistiksel olarak gebelik oranları arasında anlamlı bir fark izlemedik.

5.SONUÇ

Luteal faz desteği GND ile IUI yapılan hastalarda önemlidir. Çalışmamızda IUI ile tedavi edilen infertil hastalarda luteal destek amacıyla kullanılan vaginal progesteron formunun klinik gebelik sonuçlarını değiştirmediğini gözlemledik. Ayrıca bazal FSH, yaş ortalaması açısından da luteal faz desteğinde progesteron verilen grup ile verilmeyen gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızın retrospektif olması, rnekmelerin sınırlı olması ve kayıtlardan dolayı canlı doğum sayılarına ulaşılamamıştır. Hasta sayısı sınırlı olmasına rağmen çalışmamız daha kapsamlı diğer çalışmalara temel oluşturması bakımından önemlidir. Daha objektif bir değerlendirme için daha geniş örnekleme olan demografik özellikleri daha homojen dağılım gösteren hasta gruplarını inceleyen, canlı doğum oranlarını karşılaştıran geniş çaplı randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Abramowicz JS, Archer DF. Uterin endometrial peristalsis transvaginal ultrasound study. *Fertil Steril*. 1999; 54: 51-4.
2. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodrigez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: Is it better? *Fertil Steril* 1993;59:35-44
3. AkanjiTijani H & Bhattacharya S (2010) The role of intrauterin inseminatin in malein-fertility. *Hum Fertil(camb)* 13:226-232
4. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P.Ovarian stimulation with HMG: Results of prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European – Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod* 2000; 15:526-31
5. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC, Baracat EC, Freitas V. Depot versus daily administrationof GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: A Cochrane Review. *Hum Reprod* 2003; 18:2008-17
6. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC, Baracat EC, Freitas V. Depot versus daily administrationof GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: A Cochrane Review. *Hum Reprod* 2003; 18:2008-17
7. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: A Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17:874-875
8. American Society for Reproductive Medicine. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Aug*. 2001.
9. Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC.. “Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer.” *Lancet*. 1984 Nov 3;2(8410):1034-5..
10. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. INtrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26:358-64
11. Bahar L, Baykal Tülin. The Role of Endometrial Reseptivity in Implantation. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi* 2008; 1 (2):1-6

12. Baka S, Grigoriou O, Hassiakos D, et al (2009) Treatment of sperm with platelet activating factor does not improve intrauterine insemination outcome in unselected cases of mild male factor infertility: prospective double-blind randomized cross over study. *Urology* 74 :1025-1028
13. Balasch J, Jove I, Marquez M, Vanrell JA. Hormonal and histological evaluation of the luteal phase after combined GnRH-agonist/gonadotrophin treatment for superovulation and luteal phase support in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1991;6(7):914-7.
14. Barbosa MW, Silva LR; Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone vs progesterone for luteal phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Aug;48(2) 161-70
15. Barlow DH. GnRH agonists and in vitro fertilization. *J Reprod Med.* 1998;43:245-51.
16. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on invitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148 56
17. Beksaç M.S. *Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite Jinekolojik onkoloji.* 1. Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2006.
18. Beksaç M.S. *Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite Jinekolojik onkoloji.* 1. Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2006.
19. Benadiva CA, Metzger DA. Superovulation with human menopausal gonadotropins is associated with endometrial gland-stroma dyssynchrony. *Fertil Steril.* 1994;61(4):700-4.
20. Berube S, Marcoux S, Lanquain M, Maheux R and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of Infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;69:1034-104
21. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002118
22. Boomsma CM, Cohlen Bj et al(2007) Semen preparation techniques for intrauterin insemination. *Cochrane Database Syst Rev:* CD004507

23. Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, Smitz J, Van Steirteghem AC. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990; 5:537-43.
24. Bukmann A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001; 7:581
25. Bulun SE, Adashi EY. The Physiology And Pathology Of The Female Reproductive Axis In: Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Saunders, an Imprint of Elsevier Inc, 2008.
26. Burney RO, Schust DJ, Yao MWM (2007). Infertility. In: J.S Berek (Ed) , Berek & Novak's Gynecology(1226-1227). Philadelphia(PA) : Lippincott Williams & Wilkins.
27. Cantineau AE, Janssen MJ & Cohlen BJ (2010) Synchronise dapproach for intrauterine insemination in subfertile couples. Cochrane Database Syst Rev: CD006942
28. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, 2008 assisted reproductive technology success rates, US. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA. 2010 . <http://www.cdc.gov/art/ART2008/index.htm>
29. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology(ART) cycles; result of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005; 97(S):416-20
30. Claman P, Domingo M, Garner P, Leader A, Spence JEH. Natural cycle in vitro fertilization – embryo transfer at the University of Ottawa: an inefficient therapy for tubal infertility. *Fertil Steril* 1993; 60:298
31. Crosignani PG & Somigliana E (2007) Effect of GnRh antagonists in FSH mild lystimulated intrauterin insemination cycles: a multicentre randomized trial. *Hum Reprod* 22:500-505
32. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B. Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28-9, 1992. *Hum Reprod*. 1993 Jun;8(6):977-80.
33. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, Wiest WG. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112(8):1061-7

34. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115(6):759-65
35. Csemiczky G, Harlin J, Fried G. Predictive power of clomiphene citrate challenge test for failure of in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:954
36. Dastur AE (2005) Artificial insemination Historical review in intrauterin insemination: Taylor and Francis.
37. Daya S. Luteal support: progestogens for pregnancy protection. *Maturitas.* 2009; 65 Suppl 1:S29-34
38. Daya S, Gunby J.: Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004830.
39. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; CD001299
40. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001299
41. Daya S. Luteal support: progestogens for pregnancy protection. *Maturitas* 2009;65 Suppl 1:S29-34
42. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1186 infertile womem. *Fertil Steril* 2000; 73:106
43. De Sutter P. Rational diagnosis and treatment in fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(5):647-64
44. Dehbashi S, Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A. Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Jan;80(1):49-53.
45. Devato L, Kohen P, Munoz A, Strauss 3rd. Human corpus luteum physiology and the leteal-phase dysfunction associated with ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2009;18 Suppl 2;19-24 Review
46. Donnez J, Casanas-Roux F. Prognostic factors of fimbrial microsurgery. *Fertil Steril* 1986; 46:200-4

47. Donnez J, Joudel P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424
48. Dubin L, Amelar RD. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971;22:469–474.
49. Duncan WC, McNeilly AS, Fraser HM, Illingworth PJ. Luteinizing hormone receptor in the human corpus luteum: lack of down-regulation during maternal recognition of pregnancy. *Hum Reprod.* 1996 Oct;11(10):2291-7.
50. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996; 11:917
51. Elinwood WE, Norman RL, Spies HG. Changing frequency of pulsatile luteinizing hormone and progesterone secretion during the phase of menstrual cycle of rhesus monkeys. *Biol Reprod.* 1984;31(4) :714-22
52. El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P. Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve-an eight year study. *Hum Reprod* 2002; 17:1519
53. Engel JB, Ludwig M, Felberbaum R, Albano C, Devroey P, Diedrich K. Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins : a suitable approach to „friendly IVF“?. *Hum Reprod* 2002; 17:2022
54. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2009;91(6):2508-13. Epub 2008 Aug 9.
55. Faber BM, Mayer J, Cox B, Jones D, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69:826-30
56. Fahy UM, Cahill DJ, Wardle PG, Hull MG. In vitro fertilization in completely natural cycles. *Hum Reprod* 1995; 10:572
57. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledee N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer, *Fertil Steril.* 2001; 75(6):1136-40
58. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323-7.

59. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R, New look at endometrial echogenicity : objective computer assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization –embryo transfer, *Fertil Steril* 2000;74,274,
60. Fatemi HM, Camus M, Kolibianakis EM, Tournaye H, Papanikolaou EG, Donoso P, Devroey P. The luteal phase of recombinant follicle-stimulating hormone/ gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles during supplementation with progesterone or progesterone and estradiol. *Fertil Steril* 2006;87:504-8.
61. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P; An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):581-90
62. Fatemi HM. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reprod Biomed Online*. 2009; 19 Suppl 4:4331
63. Fatemi HM; Bourgain C, Donoso P, Blockeel C, Papanikolaou EG, Popovic-Todorovic B, Devroey P. Effect of oral administration of dydrogesterone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept. *Hum Reprod* 2007; 22(5):1260-3
64. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:236-242.
65. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14:596
66. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to multiple dose protocol: A prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000; 15:1015-20
67. Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest*. 1984;73(6):1638-47.

68. Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormone. In Katzung BG (ed), Basic and clinical pharmacology. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.
69. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83: 4177-88.
70. Franchin R, de Ziegler D, Olivennes F. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:1607-11.
71. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. A prospective assesment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 350-5.
72. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R.: Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vajinal and oral administration. *Hum Reprod.* 1999;14(8):1944-8.
73. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravary B. Comparison of oral dydrogestrone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril.* 2011;95(6) :1961-5
74. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: A beter alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53:302-5
75. Gerig NE, Maecham RB, Ohi DA. Use of electroejaculation in the treatment of ejaculatory failure secondary to diabetes mellitus. *Urology* 1997; 49:239
76. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP. Ultrasound tests of ovarian reserve; a systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. *Hum Fertil(Camb).* 2009 Jun;12(2):95-106
77. Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ. Experience with 425 subfertile male patients, 1978.

78. Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosisi. Ablation of lesions or no treatment in minimal mild endometriosis in infertile women : a randomised trial. *Hum. Reprod.* 1999;14:1332-1334
79. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al(1999) Efficacy of süper ovulation and intrauterine insemination in treatment of infertility. National Cooperative REproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 340:177-183
80. Gürbüz R. *İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri*. Bölüm 2. Erkek İnfertilitesi (Yaklaşım ve tedavi) Nobel Kitabevi, İstanbul. 1994; 23-25
81. Hatasaka H (2011) New perspectives for explained infertility. *Clin obstet Gynecol* 54:727-733
82. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LF et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a metaanalysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83:291-301.
83. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: The Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000; 15:1211-6
84. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. İnhibin –B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 1998; 69:474
85. Hoozemans AD, Schats R, Lambalk BC, Homburg R, Peter G. A Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology. *RBM Online* 2004; 9:692-715
86. Hsu A Arny M, Knee AB, Bell C, Cook E, Novak AL, Grow DR. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertil Steril*. 2011. 2011 Feb95(2):474-9
87. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or as assisted fecundity. *Fertil Steril* 1996; 66:679
88. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58:888
89. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone prior to in vitro

- fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta- analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58:888
90. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age – related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 65:783
 91. Hutchison JS, Zeleznik AJ. The rhesus monkey corpus luteum is dependent on pituitary gonadotropin secretion throughout the luteal phase of the menstrual cycle. *Endocrinology* 1984; 115:1780-6
 92. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* 2001; 16:696
 93. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Does-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double – blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2000; 15:2333
 94. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Quantification of ovarian power doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2003 Oct; 102(4):816-22.
 95. Johnson NP, Mak W, Sowter MC. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3:CD002125
 96. Johnson W. 120 Infertile men. *Br J Urol* 1975;47 :230
 97. Jones G. Luteal phase defect: a review of pathophysiology *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991;3:641-648.
 98. Jones GS Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1991; 3(5) 641-8
 99. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. 1994;62(1) 54-62
 100. Kahraman S, Karlıkaya G. Ovulasyon induksiyonu İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2009.

101. Engmann L, Benadiva C, Humaidan P. GnRH agonist trigger for induction of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF cycles; a SWOT analysis. *Reprod Biomed Online* 2016 Mar; 32(3):274-85
102. Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support on in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF; a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008; 23(6):1346-54
103. Huang N, Situ B, Chen X Liu J, Yan P, Kang X, Kong S, Huang M. Meta-analysis of estradiol for luteal phase support in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2015 Feb;103(2):367-73
104. Freour T, Jean M, Mirallie S, Langlois ML, Dubourdieu S, Barriere P. Predictive value of CASA parameters in IUI with frozen donor sperm. *Int J Androl* 2009;32(5):498-504.
105. Speroff L, Fritz M(2014) *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite* 121-140/1137/1367-1368)
106. 6. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000;6(2):139-48.
107. Keenan JA, Moghissi KS. Luteal phase support with hCG does not improve fecundity rate in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Obstet Gynecol* 1992;79(6):983-7.
108. Speroff L, Fritz M. A. *İnfertilite*. Erk. A, Günalp. S. Eds. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, 7. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 2007;1013,1014 / 1215-1257
109. Hamilton CJ, Jaroudi KA, Sieck UV. The value of luteal support with progesterone in gonadotropin-induced cycles. *Fertil Steril* 1993;60(5):786-90.
110. Karen Peeraer, Thomas D'Hooghe, Pascale Laurent, et al. Impact of luteal phase support with vaginal progesterone on the clinical pregnancy rate in intrauterine insemination cycles stimulated with gonadotropins: A randomized multicenter study. *Fertil Steril* 2016;106(6):1490-5.
111. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100(5):1373-80.

112. Romero Nieto MI, Gonzalez JL, Arjona-Berral JE, Del Munoz-Villanueva M, Castelo-Branco C. Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: A prospective randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(3):197-201
113. Levine H. Luteal support in IVF using novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: Results of an open-label trial in 1,184 women from 16 U.S. centers. *Fertil Steril* 2000;74(4):836-7.
114. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: A randomized clinical study. *Fertil Steril* 2011;95(6):1961-5.
115. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(Suppl 1):68-72.
116. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: Results of a randomized study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(5):416-20.
117. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SMV, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: An updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107(4):924-33.
118. Pados G, Devroey P. Luteal phase support, *Assist Reprod Rev* 1992;2:148
119. Pabuççu R, Akar ME, Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:277-81
120. Bakay, K., Aytakin, F., & Celik, N. Y. Progesterone Supplement and Luteal Phase Deficiency in Unifollicular Intrauterine Insemination Cycles Unifoliküler İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Luteal Faz Defekti ve Progesteron Desteği.
121. Pekcan, M. K., & Özakşit, G. (2019). Gonadotropin ile oluşturulan kontrollü ovaryan stimülasyon–intrauterin inseminasyon sikluslarında kullanılan progesteron formunun ve tedavi etkinliğinin karşılaştırılması. *Ege Tıp Dergisi*, 58(1), 74-77.

122. Kılıçdağ, E. B. Bağış, T. Haydardedeoğlu, B., Tarım, E., Aslan, E., ERKANLI, S., ... & Zeyneloğlu, H. İntrauterin İnseminasyon(IUI) Sikluslarında Gebelik Sonuçlarını Etkileyebilecek Prognositik Faktörler.
123. Botchan A, Hauser R, Gamzu R. Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod* 2001;16:2298-304. 78. Pittrof RU, Shaker A, Dean N. Success of intrauterine insemination using cryopreserved donor sperm is related to the age of the woman and the number of preovulatory follicles. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:310-4.
124. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod* 2002;17: 2320-4.
125. Wong AW, Ho PC, Kwan M, Ma HK. Factors affecting the success of artificial insemination by frozen donor semen. *Int J Fertil* 1989;34:25-9. 54
126. Demirel C, Engin Y, Üstün Y. Erkek faktörüne bağlı infertilitede intrauterin inseminasyon başarısına etki edecek faktörlerin analizi. *T Klin Jineköl Obst* 2002;12:78- 82.
127. Shenfield F, Doyle P, Valentine A. Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years. *Hum Reprod* 1993;8: 60-4.
128. Kowalik A, Barmat L, Damario M, Liu HC, Davis O, Rosenwaks Z. Ovarian estradiol production in vivo. Inhibitory effect of leuprolide acetate. *J Reprod Med* 1998; 43:413-417
129. Kupesic S, Kurjack A: The assessment of normal and abnormal luteal function by transvaginal color doppler sonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72(1):83-7
130. Lass A, Skull J, Mcveigh E, Margara R, Winston RM. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for invitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod.* 1997 Feb;12(2):294-7
131. Leach RE, Khalifa R, Armant R, Brudley A, Das SK, Dey SK, Fazlebas AT. Heparin-binding EGF –like growth factor modulation by antiprogestin and CG in baboon. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4520-8

132. Lenton EA, Landgren BM, Sexton L, Harper R. Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91(7):681-4.
133. Leon Speroff and Marc A. Fritz. Female infertility. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition, LWW, 2005:1013-1068.
134. Letoon J, Parazzini F. A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization and embryo transfer in the management of idiopathic and male infertility. *Fertil Steril* 1987; 48:3,605-609
135. Licciardi F, Grifo JA, Rosenwaks Z, Witkin SS. Relation between antibodies to Chlamydia trachomatis and spontaneous miscarriage following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9:207
136. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berkeley AS, Krey LL, Grifo JA.: Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 1999;71(4):614-8.
137. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* 2003; 79:1051-9
138. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schrödör AK, Löning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients needs in ovarian stimulation for IVF: Results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2002; 17:2842-5
139. Lunenfeld E, Shapiro BS, Sarow B, Sarow I, Insler V, Decherney AH. The association between chlamydial – specific Ig G and Ig A antibodies and pregnancy outcome in an in vitro fertilization program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989; 6:222
140. Makrigiannakis A, Minas V. Mechanisms of implantation. *Reprod Biomed Online* 2007; 14:102-9
141. Mamiko W, Tsuyoshi K, Seichiro N, Michiko F, Makı M, Kohta S, Mariko S, Shuji H, Kazuhiko H., Effect of repeated administration of clomiphene citrate at two different times on the endometrium in patients *Reproductive Medicine and Biology* 2004; 3: 153–157 undergoing intrauterine insemination
142. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* 2002; 17:1149

143. Matsuoka-Sakata A Tamura H, Asada H Miwa I, Taketani T, Yamagata Y, Sugino N; Changes in vascular leakage and expression of angiopoietins in the corpus luteum during pregnancy in rats. *Reproduction* 2006;131(2) :351-60
144. McCracken JA et al. Luteolysis: a neuroendocrinemediated event. *Physiol Rev* 1999;79:263–323.
145. Meis V Kazer RR, Cetel NS, River J, Vale W, Yen SS. The dependency of folliculogenesis and corpus luteum function on pulsatile gonadotropin secretion in cycling women using a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a probe. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(6):1250-5
146. Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 1989; 44:314
147. Mohamed AA, Ragaa TM, Gamal I, Al-Inany HG. *Guidelines to prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility*, in The ESHRE Capri Workshop. 1996. Milan:Oxford University Press
148. Monsour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 54:678
149. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril.* 1991 Aug;56(2):192-3.
150. Mukherjee T, Copperman AB, McCaffrey C, Cook CA, Bustillo M, Obasaju MF. Hydrosalpinx fluid has embryotoxic effects on murine embryogenesis: a case for prophylactic salpingectomy. *Fertil Steril.* 1996;66(5):851-3.
151. Nardo LG, Sallam HN. Progesterone supplementation to prevent recurrent miscarriage and to reduce implantation failure in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed online.* 2006;13(1):47-57. Review
152. Ng EH, Chui DK, Tang OS Lau EY, Yeung WS, Chung HP. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *J Reprod Med* 2001; 46:95
153. Ohi DA, Sonksen J, Menge AC, McCabe M, Keller LM. Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: sperm quality and patient preference. *J Urol* 1997; 157:2147
154. Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P, et al. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction* 1998; 13(9): 2411-2414

155. Olivennes F, Belcisch-Allart J, Emperaire JC, et al. Prospective, randomised, controlled study of in-vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (Cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (Triptorelin). *Fertility and Sterility* 2000; 73(2):314-320
156. Olivennes F. LH and GnRH antagonists. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002;31(2Pt2):1S25-7.
157. Olson JL, Rebar RW, Schreiber JR, Vaitukaitis JL. Shortened luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 1983;39(3):284-91.
158. Önvural A: İnfertilitede GnRH ve Analoglarının Kullanımı: in obstetrik ve jinekoloji sürekli Eğitim Dergisi. *Ovulasyon İndüksiyonu Yardımcı Üreme Teknikleri* (Eds. Tavmergen E.) 1997; 1:3-4,254-274.
159. P.N. Barri, B. Coroleu, O. Carreras. Endometriosis surgery or IVF? Department of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, Spain, 2006.
160. Pabuccu R, Akar ME Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Jun;17(3):277-81. Review
161. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 1996; 65:796-9
162. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive Technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Oct; 23 Suppl 1:68-72
163. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA. In vitro fertilization in unstimulated cycles; the University of Southern California experience. *Fertil Steril* 1992; 57:290
164. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77:318-323.
165. Pinkas H, Orvieto R, Avrech OM, Rufas O, Ferber A, Ben-Rafael Z, Fisch B. Gonadotropin stimulation following GnRH-a priming for poor responders in in vitro fertilization-embryo transfer programs. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:11-4

166. Prakash P, Leykin L, Chen Z, Toth T, Sayegh R, Schiff I, Isaacson K. Preparation by differential gradient centrifugation is better than swip-up in selecting sperm with normal morphology (strict criteria). *Fertil Steril* 1998; 69:722
167. Pritts EA , Atwood AK.: Luteal phase support in infertility treatment:a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod.* 2002; 17(9):2287-99
168. Priya BM, Armando E, Hernandez R, Cheongeun O, Tanya M, David H, McCulloh, McGovern PG. Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in in vitro fertilization cycles *Fertility and Sterility*, Volume 91, Issue 4, Supplement, 2009:1595-7.
169. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4):322-331.
170. Rosenberg SM, Luciano AA, Riddick DH. The luteal phase defect the relative frequency of, and encouraging response to, treatment with vaginal progesterone. *Fertil Steril.* 1980;34(1):17-20
171. Rowland GF, Forsey T, Moss TR, Steptoe PC, Hewitt J, Darougar S. Failure of in vitro fertilization and embryo replacement following infection with *Chlamydia trachomatis*. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1985; 2:151
172. Saleh A, Tan SL, Biljan MM, et al (2000) A randomized study of effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 74:509-511
173. Santarano N, Adel T, skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women, *Fertil Steril* 1999;71:658.
174. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001; 76:863
175. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with mikrodoses gonadotropin releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 65:796-9
176. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle –stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51:651
177. Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a

- decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999;72:63.
178. Shivapathasundram G, Kwik M, Chapman M. Luteal phase defect: part of the infertility zeitgeist or relic from the past? *Hum Fertil (Camb)*. 2011;14(1):60-3
 179. Sigman M. Assisted Reproductive techniques and Male Infertility. *The Urologic Clinics of North America* 1994; 21:3,505-515
 180. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messelian G, Seifer DB. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo quality. *Hum Reprod* 2006;21:159-63.
 181. Silverg KM, VAughn TC, Hansard LJ, Burger NZ, Minter. Vaginal (crinone 8%) gel vs. intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in vitro fertilization; a large prospective trial. *Fertil Steril*. 2012; 97(2):344-8
 182. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS, et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogestetrone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril* 2006; 86(suppl, 4):1235-42
 183. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril*. 1994;61(6):1068-76.