

T.C.

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**INTRAUTERİN İNSEMİNASYON SIKLUSLARINDA LUTEAL FAZ**  
**DESTEĞİ İÇİN ORAL VE VAJİNAL PROGESTERON KULLANIMININ**  
**GEBELİK ELDESİNE ETKİSİ**

**Dr. Mutabar Rashidova**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı**

**Uzmanlık Tezi**

**2014**

**KOCAELİ**

**T.C.**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**INTRAUTERİN İNSEMİNASYON SIKLUSLARINDA LUTEAL FAZ  
DESTEĞİ İÇİN ORAL VE VAJİNAL PROGESTERON KULLANIMININ  
GEBELİK ELDESİNE ETKİSİ**

**Dr. Mutabar Rashidova**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Yard.Doç.Dr.Emek Doğer**

**Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. İzzet Yücesoy**

**Etik Kurul Proje No:2013/83**

**Karar No: 7/17**

**KOCAELİ**

**ŞUBAT 2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki hocalarım, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İzzet YÜCESOY'a Prof. Dr. Aydın ÇORAKÇI'ya, Prof. Dr. Birol VURAL'a, Prof. Dr. Gülseren YÜCESOY'a, Doç. Dr. Sebiha Ö. ÖZKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Emek DOĞER'e ve Yrd. Doç. Dr. Yiđit ÇAKIROĐLU'na ilgi ve sabırları için teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık sürecimde ve tezimin oluşmasında büyük emekleri olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Emek DOĞER'e ve benden desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, hemőirelere ve diğer tüm personel arkadaşlara sonsuz teőekkürler.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, beni maddi ve manevi olarak hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme, yaşama sevincim olan oğluma, tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

MUTABAR RASHİDOVA

Şubat 2014

## KISALTMALAR

1. CC: Klomifen Sitrat
2. E<sub>2</sub>: Östradiol
3. P: Progesteron
4. recFSH: Rekombinant FSH
5. hMG: Human Menopozal Gonadotropin
6. LH: Luteinizan Hormon
7. FSH: Foliküler Stimulan Hormon
8. TSH: Tiroid Stimulan Hormon
9. PRL: Prolaktin
10. hCG: Human Koryonik Gonadotropin
11.  $\beta$ -hCG:  $\beta$  Human Koryonik Gonadotropin
12. GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon
13. IUI: İntrauterin İnseminasyon
14. KOH: Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon
15. YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri
16. IVF: İn vitro Fertilizasyon
17. GIFT: Gamet İntrafallopian Transfer
18. ICSI: İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
19. OHSS: Ovaryen Hiperstimulasyon Sendromu
20. CL: Korpus Luteum

21. VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

22. LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

23. PGF2 $\alpha$ : Prostaglandin F2alfa

24. PCO: Polikistik Over



## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI .....	3
2.1.1. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde İntrauterin İnseminasyon.....	3
2.1.2. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Klomifen Sitrat ile Ovaryen Stimülasyon ve Klomifen Sitrat ile IUI.....	3
2.1.3. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Gonadotropinler ile Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon .....	3
2.1.4. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon ve İntrauterin İnseminasyon.....	4
2.1.5. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Yardımcı Üreme Teknikleri .....	4
2.2. LUTEAL FAZ VE KOH SİKLUSLARININ LUTEAL FAZ İLE İLİŞKİSİ..	5
2.2.1. Korpus Luteumun Oluşumu ve Fonksiyonu.....	5
2.2.2. Korpus Luteumun Regresyonu- Luteolizis.....	6
2.2.3. Stimüle Edilen Sikluslarda Korpus Luteum Fonksiyonu .....	7
2.2.4. Luteal Faz ve Endometrial Reseptivite.....	8
2. 3. STİMÜLE EDİLEN SİKLUSLARDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12

3.1. HASTA SEÇİMİ.....	12
3.2. OVULASYON İNDÜKSİYON PROTOKOLÜ .....	14
3.3. SPERM HAZIRLAMA YÖNTEMİ .....	15
3.4. İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON TEKNİĞİ.....	16
3.5. RANDOMİZASYON VE TEDAVİ PROTOKOLÜ.....	16
3.6. GEBELİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	16
3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA .....	23
6. SONUÇLAR.....	26
7. ÖZET.....	27
8. SUMMARY .....	28
9. KAYNAKLAR .....	29

## 1. GİRİŞ

İnfertilite, bir yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama olarak tanımlanmaktadır. Bu durum üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir (1). Bir menstrüel siklusta gebe kalabilme fekundabilite olasılığı sağlıklı çiftlerde %20-25 olarak bildirilmiştir (2). Fekundite ise bir siklüsün canlı doğumla sonuçlanma olasılığıdır. Kadınlarda fertilitte, 30'lu yaşlardan itibaren azalır. İnfertilite insidansı, 20-24 yaş arası %6 iken, 35 yaş üstünde %30'lara kadar çıkmaktadır (3).

Açıklanamayan infertilite normal bir semen analizi, ovulasyonun objektif kanıtları, normal uterin kavite ve bilateral tubal açıklık durumunda infertiliteyi tanımlar ve infertil popülasyonda %10-30 arasında görülmektedir (2, 4, 5). Tedavi edilmeyen açıklanamayan infertilite hastalarında gözlenen ortalama siklus fekunditesi yaklaşık %2-4'dür. Bu değerler, normal fertil çiftlerden %80-90 daha düşüktür (6). Açıklanamayan infertilitesi olan olgularda önerilen tedavi yöntemleri; intrauterin inseminasyon (IUI), klomifen sitrat veya ekzojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu, kontrollü ovaryen hiperstimulasyon (KOH) ile birlikte IUI ve yardımcı üreme teknikleridir (YÜT).

Ovulasyon sonrası, doğal bir siklustaki luteal faz, östradiol ( $E_2$ ) ve progesteron (P) sekrete eden korpus luteum (CL) formasyonu ile sonuçlanır. Midluteal fazda CL yaklaşık 40 mg/gün progesteron salgılayarak normal bir endometriumun implantasyon için gerekli olan sekretuar transformasyonunun oluşmasında esas rolü oynar (7). Gebelik meydana geldiğinde ise blastokist tarafından sekrete edilen human koryonik gonadotropin (hCG) LH benzeri etki göstererek luteoplasental geçiş gelişinceye kadar CL fonksiyonlarının devam etmesini sağlar (8). Gebeliğin ilk 6-8 haftası, CL tarafından üretilen progesteron gebeliğin devamı için önemlidir. Doğal siklusların aksine, gonadotropinlerle indüklenmiş sikluslarda, erken luteal fazda suprafizyolojik östradiol ve progesteron düzeyleri endometrial gelişimde öne kaymaya neden olur; böylece implantasyon döneminde embriyo ve endometrial gelişim arasında asenkronizasyon oluşur. Luteal faz defekti olduğunda gelişen yetersiz progesteron stimülasyonu endometrial reseptivitenin bozulmasına ve buna bağlı olarak azalmış implantasyon ve gebelik oranlarına neden olmaktadır. GnRH agonistlerinin kullanılmadığı gonodotropinler ile yapılan KOH ve IUI sikluslarının %20'sinde kısa luteal faz tespit edilmiştir (9, 10, 11,



8). Normal ovulatuvar olan kadınlarda ise kısa luteal fazın insidansı yaklaşık %5 olarak tespit edilmiştir (12). Multifoliküler gelişim olan siklusların %50'sinde erken luteal fazda öne kayma (13, 8), %57'sinde ise geç luteal fazda endometrial asenkroni gözlemlendiği bildirilmiştir (14, 11). İn vitro fertilizasyon sikluslarında, kullanılan GnRH agonistlerinin yaptığı hipofizer supresyon sonucu ortaya çıkan düşük LH seviyeleri, CL disfonksiyonuna yani kısa luteal faza ve dolayısıyla da düşük progesteron düzeylerine neden olmaktadır (11, 15, 8, 16). Buna karşın luteal faz progesteron ya da hCG ile desteklendiğinde, orta ve geç luteal faz endometrial histolojisinin düzeldiği elektron tarama mikroskopisi ve immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir(17). Ovaryen stimülasyon ve IUI sikluslarındaki multifoliküler yanıtın IVF sikluslarındaki süperovulasyona benzediği ve luteal fazdaki yüksek steroid ortamının, luteal yetmezlikten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla multifoliküler yanıtın elde edildiği, agonist ya da antagonistlerin kullanılmadığı gonadotropinli IUI sikluslarında da luteal faz desteği gerekebilir (18).

Kontrollü ovaryen stimülasyon ve IUI sikluslarında; luteal fazda düşük LH düzeylerini kompanse etmek amacıyla luteal faz, östrojen, progesteron ve hCG gibi hormonlar ile desteklenerek gebelik hızında artış sağlanmıştır. Günümüzde gonadotropinlerle indüklenen IUI sikluslarında; luteal faz desteğinde progesteron kullanımı önerilmektedir (19). Ancak luteal faz desteğinde intravajinal progesteronun mu, yoksa oral olarak kullanılan natürel mikronize progesteronun mu daha etkili olduğu bilinmemektedir.

Bu prospektif randomize kontrollü çalışmada; açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda sadece gonadotropinler kullanılarak yapılan kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) ve inutero inseminasyon (IUI) sikluslarında vaginal 90 mg/gün progesteron uygulaması ile oral 300 mg/gün progesteron verilerek. IUI sonuçları ve gebelik hızı üzerine olan etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Açıklanamayan İnfertilitede Tedavi Yaklaşımları

Önerilen tedavi yöntemleri; intrauterin inseminasyon (IUI), klomifen sitrat (CC) veya ekzojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu, kontrollü ovaryen hiperstimulasyon (KOH) ile birlikte IUI ve yardımcı üreme teknikleridir (YÜT).

#### 2.1.1. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde İntrauterin İnseminasyon:

Açıklanamayan infertilite tedavisinde tek başına IUI'un etkinliği çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve doğal sikluslarda zamanlanmış cinsel ilişki ile karşılaştırıldığında, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde, konsepsiyon olasılığını düzeltmediği; ancak kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) uygulandığında, gebelik üzerinde IUI ve KOH'un her ikisinin de bağımsız pozitif etki gösterdiği bulunmuştur (20). Cochrane için yapılan sistematik derlemede de IUI ile birlikte CC'm, gebelik hızında sadece IUI'dan daha fazla düzelme sağladığı bildirilmiştir (21).

#### 2.1.2. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Klomifen Sitrat ile Ovaryen

**Stimülasyon ve Klomifen Sitrat ile IUI:** Ovulatuvar kadınlara, yüksek doz klomifen sitrat tedavisi (100-150 mg/gün) birden fazla preovulatuvar folikülün gelişmesine neden olacaktır (22). Açıklanamayan infertilitede, klomifen sitratın kullanımına dair çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. 4 klinik çalışmada, klomifen stimülasyonu ve zamanlanmış ilişki değerlendirilmiş ve hiçbirinde önemli bir tedavi etkinliği izlenmemiştir (23, 24, 25, 26). Cochrane için yapılan sistematik bir derlemede, Hughes ve arkadaşları açıklanamayan infertilite tedavisinde, plasebo ya da tedavi verilmeyen gruba göre klomifenin üstün olduğunu bildirmişlerdir (27). 932 siklusu kapsayan literatür incelemesinde, siklus başına fekundite, klomifen ve IUI ile %8.3, sadece klomifen alanlarda ise %5.6 bulunmuştur (6, 28). IUI ile kombine ve ampirik CC tedavisini değerlendiren randomize kontrollü 3 çalışmada elde edilen sonuçlar anlamlı farklılık olmadığını ortaya koymuştur (29,30,31).

#### 2.1.3. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Gonadotropinler ile

**Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon:** Kontrollü ovaryen hiperstimulasyon, preovulatuvar foliküllerin sayısını artırır ve rutin testler ile tespit edilemeyen

ovulatuvar bozuklukları düzeltebilir (32). Sadece gonadotropin tedavisi ile siklus fekundabilitesi %7.7 olarak bulunmuştur (6).

**2.1.4. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon ve İntrauterin İnseminasyon:** Birçok çalışmada, açıklanamayan infertilite tedavisinde KOH ve IUI'un etkili olduğu gösterilmiştir (33, 34, 35, 36). 27 çalışmanın incelemesinde, siklus başına gebelik oranı tek başına gonadotropin tedavisiyle %8 ve gonadotropin stimülasyonuna IUI'un eklenmesiyle %18 olarak bulunmuştur (6). Açıklanamayan infertilitesi olan çiftleri içeren prospektif randomize çalışmaların metaanalizinde; gonadotropinler ile stimüle sikluslar, zamanlanmış cinsel ilişki ve IUI ile karşılaştırılmış ve 980 siklusu içeren 8 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, IUI yapılan hastalarda gebelik hızında belirgin artış olduğu görülmüştür (37). Açıklanamayan infertilite tedavisinde IVF ile gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ve IUI'un karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, gebelik sağlamada gonadotropin ve IUI'un 4 siklusunun, bir siklus IVF sonuçları kadar efektif olduğu sonucuna varılmıştır (38). Açıklanamayan infertilite tedavisinde KOH/IUI'un ilk 3 siklustaki siklus fekunditesinin %16.4 olduğu, 4- 6. sikluslar arasında bu oranın %5.6'ya düştüğü gösterilmiştir (39). IVF/ICSI öncesi 3-4 siklus KOH ve IUI doğru yaklaşım gibi gözükmektedir. Açıklanamayan infertilitede, yaklaşık siklus fekundabilitesi, tedavisiz %1.3-4.1, sadece IUI ile %3.8, sadece klomifen ile %5.6, klomifen sitrat ve IUI ile %8.3, sadece gonadotropinler ile %7.7, gonadotropin ve IUI ile %17.1, IVF ile %20.7 olarak bulunmuştur (6)

**2.1.5. Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Yardımcı Üreme Teknikleri:** YÜT sonuçlarını bildiren bir raporda açıklanamayan infertilitesi olanlarda, siklus başına canlı doğum oranının %28 olduğu belirtilmiştir. (40). İn vitro fertilizasyon, açıklanamayan bazı infertilitesi olan çiftlerde, bazıları için ilk, bazıları içinde son yöntem olarak tercih edilir. Bazı çalışma grupları, daha önce gonadotropin/IUI tedavisi alıp başarısız olanlarda, fertilizasyon ve gebelik oranlarının düşük olacağını belirtmişlerdir. Bu da fertilizasyon, erken embriyonik gelişim ve implantasyon anormalliklerinin çoğu kişide açıklanamayan infertilitenin nedeni olabileceğini düşündürmektedir (41, 42, 43, 44).

## 2.2. Luteal Faz Ve KOH Sikluslarının Luteal Faz İle İlişkisi

**2.2.1. Korpus Luteumun Oluşumu ve Fonksiyonu:** Folikülün rüptürü ve ovumun salınımından önce, granüloza hücrelerinin büyüklüğü artmaya başlar ve sarı bir pigment olan lutein birikimi ile birlikte karakteristik vakuollü bir görünüm alır Luteinizasyon olarak adlandırılan bu sürecin sonunda, korpus luteum oluşmaktadır. Ovulasyon sonrası, granüloza hücreleri büyümeye devam eder. Ek olarak, stromada bulunan teka lutein hücreleri de korpus luteumun yapısına katılmak için farklılaşır. Luteinizan hormon pikinin bitiminden sonra, kapillerler granüloza tabakası içine penetre olmaya başlar. Luteinizasyon olayının önemli bir özelliği olan anjiogenez, LH'a cevap olarak, luteinize granüloza hücrelerinde üretilen VEGF (Vasküler Endotelial Growth Factor) ve anjiopoetinler gibi büyüme faktörleri aracılığı ile oluşur (45, 46, 47). Ovulasyondan sonraki 8-9. günlerde vaskülarizasyon en üst noktaya ulaşır (48). Sonuç olarak kandaki östrojen ve progesteron da en yüksek seviyelerine ulaşır. Progesteron düzeyleri normalde ovulasyon sonrası keskin bir artış gösterir. Luteinizan hormon piki sonrası, yaklaşık 8. günde progesteron en yüksek seviyelerine çıkar. Luteal faz sırasında; östrojen, progesteron ve inhibin A'nın negatif etkisi ile gonadotropinler düşük düzeylere iner ve böylece foliküler gelişme inhibe edilir (49). Luteal faz sırasında östrojen ve progesteronun sekresyonları pulsatildir ve LH atımları ile yakından ilişki gösterir (50, 51).

Foliküler fazda FSH ( Foliküler Stimulan Hormon)'un baskılanması; düşük preovulatar östradiol düzeyleri, düşük midluteal progesteron üretimi ve azalmış luteal hücre kitlesiyle sonuçlanır (48). Deneysel çalışmalar; foliküler faz boyunca LH reseptörlerinin birikiminin, luteinizasyonun ve korpus luteumun fonksiyonel kapasitesinin belirleyicisi olduğunu desteklemektedir (52). Granüloza tabakasının vaskülarizasyonu, progesteron üretimi için yeterli LDL (Düşük Dansiteli Lipoprotein)'in, luteal hücrelere sağlanmasında temel rol oynar. Luteinizan hormonun en önemli fonksiyonlarından biri de LDL'in hücre reseptörlerine bağlanmasını, hücre içerisine alınmasını ve bundan sonraki sentez basamaklarını düzenlenmektedir.(52) Korpus luteum'un steroidojenik kapasitesi ve ömrü, LH'un tonik sekresyonuna bağlıdır. Hipofizektomize kadınlardaki

çalışmalar, normal CL fonksiyonu için LH'un küçük miktarlarda sürekli varlığının gerekli olduğunu göstermiştir (53). Luteinizan hormona CL'un bağımlılığı, ovulasyonun pulsatil GnRH ile indüklenmesini takiben, GnRH'un kesilmesi ya da GnRH agonist ve GnRH antagonistlerinin alınmasını takiben hızla luteoliz olması ile desteklenmektedir (54, 55).

Korpus luteum, homojen bir yapı değildir; yapısında luteal hücrelerden başka endotelial hücreler, lökositler ve fibroblastlar gibi hücre grupları da içerir. Non steroidojenik hücreler total hücre popülasyonunun %70-85'ini oluşturur (48). İki farklı steroidojenik hücre tipi vardır (56, 57). Büyük luteal hücreler; granülosa hücrelerinden köken alırlar, LH'a yanıt vermezler; östrojen ve progesteronun bazal düzeyini sağlamakla birlikte, çeşitli otokrin ve parakrin peptitler ve eikazonoidler üretirler. İkinci hücre tipi ise teka hücrelerinden kaynak alan küçük luteal hücrelerdir. Bu hücreler, LH reseptivitesi kazanırlar ve LH atımlarına artmış östrojen ve progesteron sekresyonu ile yanıt verirler (58). Büyük hücreler, daha çok aromataz aktivitesi ve daha fazla miktarda progesteron sentezi ile steroidogenezde daha aktif rol oynamaktadırlar (59). Küçük hücreler ise LH ve hCG reseptörleri içermektedirler ve hCG'ye maruz kaldıklarında steroid üretimini daha fazla arttırmaktadırlar. Bu nedenle bazı olgularda, luteal faz defektinin küçükluteal hücrelerin LH'a yanıt vermelerindeki yetersizlik nedeniyle oluştuğuna inanılmaktadır (49)

**2.2.2. Korpus Luteumun Regresyonu- Luteolizis:** Normal bir siklusta, midsiklus LH pikinden menstruasyonun ilk gününe kadar geçen zaman periyodu yaklaşık 14 gündür; ancak 11-17 gün arası normal olarak kabul edilebilir (12). Kadınlar arasındaki belirgin siklus varyabilitesi, foliküler fazda foliküler büyüme ve matürasyon için gereken zamana bağlı olarak ortaya çıkar. Buna karşın, luteal fazın progresif olarak artan LH maruziyetiyle bile uzamaması, CL hasarının aktif luteolitik mekanizmaya bağlı olduğunu göstermektedir (48). Gebelik olmadığında, CL ovulasyon sonrası 9-11. günlerde hızla gerilemeye başlar; ancak bu dejenerasyonun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Gebelik oluştuğunda ise sinsityotroblastlardan salınan hCG, LH benzeri etki göstererek luteoplasental geçiş gelişinceye kadar CL fonksiyonlarının devam

etmesini sağlar (8). Gebeliğin 6-8. haftası arasında CL'da progesteron sentezi azalmakta ve 8. Haftadan itibaren sinsityotrofoblastlar majör progesteron sentez yeri olmaktadır (8). Gebeliğin 9-10. haftasında, plasental steroidogenezin tam olarak başladığını belirten yayınlar bulunmakla birlikte, birçok gebede luteoplasental geçiş 7. hafta kadar erken bir dönemde gerçekleşir. Gebeliğin 7. haftasından önce yapılan korpus luteumun cerrahi olarak çıkartılmasının hemen her zaman spontan düşüklere yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir (60).

Luteal hücrelerin yapısal regresyonu CL'da östrojen üretimiyle indüklenebilir (61). Erken luteal fazda östrojen düzeyinin prematür olarak yükselmesi, progesteron konsantrasyonlarında ani düşme ile sonuçlanır. Korpus luteumun olduğu over içine direkt östradiol enjeksiyonu luteolizisi indüklerken, karşı overe östradiol enjeksiyonu böyle bir etki yaratmamaktadır (62). Östrojenin bu etkisi, nitrik oksit aracılığı ile olabilir. Nitrik oksit luteal prostaglandin sentezini stimüle eder ve progesteron üretimini azaltır (63). Nitrik oksit ve hCG insan CL'unda karşıt etki gösterir. Nitrik oksit luteal hücrelerin apoptozisi ile birlikte (64). Luteolizis için en son sinyal, lokal olarak sentez edilen luteal östrojene cevap olarak, over içinde üretilen PGF2 $\alpha$ 'dır (62). Deneysel çalışmalar, PGF2 $\alpha$ 'nın luteolitik etkisinin kısmen endotelin 1 ile ilişkili olduğunu göstermekte ve endotelin 1 karşımıza luteolizisin bir aracısı olarak çıkmaktadır (65, 66). PGF2 $\alpha$ , endotelin 1 sentezini uyarmakta; endotelin 1 de luteal steroidogenezini inhibe etmektedir. Ayrıca endotelin 1 apoptozise yol açan bir büyüme faktörü olan TNF(Tümör Nekroze Edici Faktör)'ün salınımını uyarmaktadır (67).

### **2.2.3. Stimüle Edilen Sikluslarda Korpus Luteum Fonksiyonu:**

Ovulasyon sonrası oluşan CL'un fonksiyonunu devam ettirebilmesi, ancak luteal faz süresince salgılanan endojen gonadotropinlerin desteği ile, yani GnRH'a bağımlı LH sekresyonu ile düzenlenmektedir. İn vitro fertilizasyon sikluslarında kullanılan GnRH agonistlerinin yaptığı hipofizer supresyon sonucu ortaya çıkan düşük LH seviyeleri, CL disfonksiyonuna, yani kısa luteal faza ve dolayısıyla da düşük progesteron düzeylerine neden olmaktadır (8,11,15,16). Aslında, hemen tüm ovaryen stimülasyon protokollerinde, GnRH agonistleri kullanılmadığında bile, gerek endometrial gerekse hormonal düzeyde luteal fazda defekt ortaya çıkmaktadır.

Çünkü multifoliküler gelişimde, erken luteal faz sonrasında, çok sayıda CL oluşumuna bağlı yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri, hipofiz üzerine negatif feed-back etki yaparak LH sekresyonunu inhibe etmektedir.

Endometriumda, progesteron reseptörlerinin sentezi için östrojenin varlığı gereklidir (49). Ayrıca, luteal fazda uygun miktarlardaki östrojen, postovuluar dönemde progesteron tarafından yapılan endometrial değişiklikler için de gereklidir. Bu nedenle, yetersiz foliküler faz , yetersiz luteal faz nedeni olabildiği gibi, suprafizyolojik düzeydeki östrojene bağlı uygunsuz progesteron reseptör içeriğine sahip endometrium, luteal faz defektinin başka bir formu olarak infertilite ve erken gebelik kayıplarının etyolojisinde karşımıza çıkabilmektedir (48). İn vitro fertilizasyon tedavisi için CC ve hMG kullanılan siklulardaki endometriumun, stimule edilmemiş normal ovuluar sikluslar ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, luteal dönemdeki endometrial biopsilerde, her iki grupta benzer östrojen reseptör düzeyi olmasına rağmen, stimüle siklularda belirgin olarak azalmış progesteron reseptör içeriği saptanmış ve indüklenmiş siklularda değişen stoplazmik progesteron reseptör içeriğinin uygunsuz endometrial gelişimin mekanizmasını açıklayabileceği sonucuna varılmıştır (68).

Ovaryen hiperstimulasyonda, aşırı östrojen yükseklikleri prematür luteolizisi başlatabilmektedir (69). Son zamanlarda oosit donasyonu ile yapılan klinik IVF çalışmalarında erken luteal faz sırasındaki yüksek östrojen konsantrasyonlarının prematür luteolizisi başlatarak CL fonksiyonunu ve implantasyon hızını etkilediğini gösterilmiştir (70). İn vitro fertilizasyon sikluslarında, luteal fazın yetersiz olmasının bir başka nedeni de oosit toplamak için yapılan follikül aspirasyon işlemidir. Bu işlem sırasında, granüloza hücrelerinin aspire edilmesi, luteal fazın bozulmasına neden olmaktadır (71).

**2.2.4. Luteal Faz ve Endometrial Reseptivite:** Normal bir gebelik için, başarılı bir implantasyon ve plasantasyon gerekmektedir. İmplantasyon başarısı, embriyo kalitesi ile endometrium matürasyonu arasındaki senkronizasyona bağlıdır (72, 73). Ovulasyondan 3 gün sonra, 8 hücreli morula uterin kaviteye girmekte ve blastokiste dönüşmektedir. İmplantasyon, siklusun 18-19. günü fertilize oositin uterusu girişini izleyen 2-3 gün içinde, diğer bir deyişle fertilizasyon sonrası 5-6.

günde gerçekleşmektedir (74). Ovulasyon sonrası; en erken 6. gün, en geç 12. günde olmak üzere, ortalama 8-10 gün arasında  $\beta$ hCG (Beta Human Koryonik Gonadotropin)'in ölçülebildiği gösterilmiştir (75).

Proliferatif endometriumdan sekretuar endometriuma geçişte primer endokrin gereksinim, progesteron varlığıdır. Progesteron, östrojenler tarafından regüle edilen reseptörler yoluyla etki ederek, luteal faz sırasında endometriumu implantasyona hazırlayan bir takım morfolojik değişiklikleri ve protein sentezini başlatır. Endometrium, midluteal fazda, 10-14 mm kalınlığındadır ve bu dönemde, sekretuar aktivitesi ile glikojen ve lipid içeriği en yüksek noktadadır. Fetüsün yaşamı, maternal kanın plasentaya akışının başlangıcına, yani ilk trimesterin sonuna kadar endometrial bezlerin işlevine bağlıdır (76).

Endometrial reseptivite, 28 günlük normal bir siklusun 20-24. günleri arasında sınırlıdır (77, 78, 79, 80). İmplantasyon boyunca, progesteronun etkisiyle uterin boşluğa uzanan epitelyal hücrelerin apikal membranları mikrovillüslerini kaybederler ve geniş, düz membranöz uzantılar haline gelirler. İmplantasyon penceresinin bu ince yapı belirteçleri, pinopodlar olarak bilinir (81). Pinopodlar, uterin kavitedeki sıvıyı absorbe ederek blastokistin endometrial yüzey ile temasını sağlar. Yani blastokistler pinopodların olduğu alanlara tutunur (82). Reseptivite kazanılan bu dönem, 48 saatten daha kısa sürmektedir. Bazı araştırmacılar, uterin reseptivite gelişimi ve pinopod ekspresyonunun progesterona bağlı olduğunu; bununla birlikte, östrojenin yüksek dozunun ise hem pinopod formasyonunu hem de blastokist implantasyonunu inhibe edeceğini belirtmişlerdir (77).

Progesteron pinopod formasyonunu düzenlemenin yanında, embriyonun appozisyon ve yapışmasını sağlayan çeşitli sitokin ve büyüme faktörünün ekspresyonunu artırma ve azaltma yoluyla endometrial reseptiviteyi indirekt olarak etkiler. Progesteron, Colony Stimulating Faktör, interlökinler, prostaglandinler, VEGF, Glycodelin A, İnsülin Like Growth Faktör-II, Heparin Binding Epidermal Growth Factor, Fibronectin, Mucin-I, L-selektin ekspresyonunu arttırırken;  $\beta$ -3 İntegrin ve Leukemia İnhibiting Factor ekspresyonunu azaltmaktadır (83). Yine de blastokist implantasyonunda, endometrial reseptiviteyi düzenleyen moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.



### 2. 3. Stimüle Edilen Sikluslarda Luteal Faz Desteği

Multifoliküler gelişimin görüldüğü KOH yapılan IUI sikluslarında, çok sayıda CL oluşumuna bağlı olarak ortaya çıkan luteal fazdaki yüksek steroid ortamının, luteal yetmezlikten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Luteal faz defekti olduğunda gelişen yetersiz progesteron stimülasyonu, endometrial reseptivitenin bozulmasına ve buna bağlı olarak azalmış implantasyon ve gebelik oranlarına neden olmaktadır. Dolayısıyla agonist ya da antagonistlerin kullanılmadığı gonadotropinli IUI sikluslarında da luteal faz desteği gerekmektedir (18).

Kontrollü ovaryen stimülasyon ve IUI sikluslarında, luteal fazda düşük LH düzeylerini kompanse etmek amacıyla luteal faz, östrojen, progesteron ve hCG gibi hormonlar ile desteklenerek gebelik hızında artış sağlanmıştır. Günümüzde en sık kullanılan ajanlar ise naturel progesteron ve hCG'dir (84, 85). Human koryonik gonadotropin, CL'u stimüle ederek luteal desteğin indirekt formunu oluşturur. Pritts ve Arwood tarafından 2002'de yayınlanan bir metaanalizde, luteal faz desteğinde hCG kullanımının klinik gebelik oranları bakımından intramüsküler ve vajinal progesteronla eşit etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (86). Luteal destek için hCG kullanmanın dezavantajı, diğer tedavilerle veya hiçbir tedavinin alınmadığı durumlarla kıyaslandığında, ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) oranını artırma potansiyelinden kaynaklanmaktadır. Ovaryen hiperstimülasyon sendromu oranlarındaki anlamlı artışlar birkaç çalışmada doğrulanmıştır (84, 87, 88).

Progesteron, luteal fazda sekretuar endometrium gelişimini sağlayarak endometrial reseptiviteyi artırır. Günümüzde progesteronun oral, vajinal, rektal ve intramüsküler formları mevcuttur (89). Luteal destek için oral progesteron uygulama kolaylığı nedeniyle cazip görünmektedir. Fakat progesteron oral alım sonrası ilk geçiş etkisi ile karaciğerde yıkıma uğrar ve bu metabolik aktivite progesteronun 5 $\alpha$ - ve 5 $\beta$ - azaltılmış metabolitlerine indirgenmesiyle sonuçlanır (90). Oral progesteron metabolizmasının yıkım ürünleri flushing, bulantı ve sıvı retansiyonunun yanı sıra; sedasyon, uyku hali ve diğer hipnotik etkilerle ilişkilidir. Üstelik ovaryen yetmezlikli kadınların endometrial biyopsilerine bakıldığında, faz içi sekretuar endometrium oluşturmada oral progesteronun inefektif olduğu gösterilmiştir (91, 92). Yapılan bir metaanalizde, luteal fazda oral progesteron desteği vajinal progesteron veya

intramüsküler hCG'ye göre daha az yararlı bulunmuştur. Diğer tedavi yöntemleri ile kıyaslandığında, düşük fertilité oranı ve yüksek yan etki profili nedeniyle oral tedavi önerilmemektedir (84).

İn vitro fertilizasyon sikluslarında, naturel progesteronun rektal kullanımı birkaç yayında değerlendirilmiştir. Chakmakijan ve Zachariah, normal menstruasyona sahip kadın grubunun foliküler fazında, 50-200 mg bolus olarak; sublingual, oral, vajinal ve rektal yolla verilen tek dozdan sonra, serum progesteron konsantrasyonlarını sıralı bir şekilde ölçerek, mikronize progesteronun biyoyararlılığını incelemiştirler. Diğer uygulama yolları ile kıyaslandığında rektal uygulama ilk 8 saatte, diğer formların iki katı serum konsantrasyonu ile sonuçlanmıştır (93). Ancak IVF'te rektal progesteron uygulamasını diğer uygulama yolları ile kıyaslayan prospektif randomize bir çalışma yoktur. İnamüsküler progesteron ile destek, naturel progesteronun yağdaki enjeksiyonu şeklinde verilir (94). Bu uygulama yolu, sıklıkla ağrılı enjeksiyon, kızarıklık, inflamatuvar reaksiyonlar ve abse gibi yan etkilere sahiptir (95). Ayrıca, luteal destek için intramüsküler progesteron alan hastalarda, akut eozinofilik pnömoni geliştiğine dair birkaç vaka raporu yayınlanmıştır (84,96, 97 ) Levine; 16 merkezden 1184 kadının katıldığı bir çalışmada, IVF sikluslarında, vajinal ve intramüsküler progesteron kullanımını incelemiş ve her iki grubun kıyaslanabilir klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarına sahip olduğunu bulmuştur (84). Son yıllarda, 2000 kadın arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada ise intramüsküler progesteron ile vajinal jel kullanan kadınlar arasında gebelik oranlarının benzer olduğu ve ek olarak vajinal jelin hastalar tarafından daha çok tercih edildiği saptanmıştır (90, 98). Bu verilere dayanarak, luteal faz desteğinde intramüsküler progesteron birinci seçenek olarak önerilmemektedir (84).

Progesteron desteğinin intravajinal kullanımı, büyük oranda etkinlik ve hasta rahatlığı sağladığı için ilk seçenek, luteal destek rejimi olarak geniş bir uygulama alanı kazanmıştır (86). İnavajinal progesteron uygulamasından sonra, uterin ilk geçiş etkisine bağlı olarak, düşük serum değerleri ve yüksek uterin progesteron konsantrasyonları gözlenmiştir (84, 99). Literatürde, indüklenmiş sikluslar için luteal destek sağlamada, vajinal progesteronun en az intramüsküler progesteron kadar etkili

olduğu yolunda yeni kanıtlar vardır. Gonadotropinlerle indüklenen IUI sikluslarında, luteal faz desteği için naturel mikronize progesteron intravajinal olarak 300-600 mg/gün, 2 veya 3 doza bölünmüş şekilde yaygın olarak kullanılmaktadır (19). Fakat günümüzde luteal faz desteğinde kullanılacak olan etkin intravajinal naturel mikronize progesteron dozunu belirlemek için yapılmış prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır.

Luteal faz desteğinin ne kadar süreyle devam etmesi gerektiği de tam olarak belirlenememiştir. Luteal faz desteğinin 8-12. gebelik haftalarına kadar devam etmesini savunanlar çoğunluktur. Bu konuyla ilgili ilk çalışma, Prietl ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. İn vitro fertilizasyon sonrası  $\beta$ hCG pozitifliği olan 120 hastanın 55'inde östrojen ve progesteron desteğine, 12. haftaya kadar devam edilmiş, 65 hastada ise luteal desteğe devam edilmemiştir. Tedavi verilen grupta abortus oranları belirgin olarak düşük bulunmuştur (100). Bazı yayınlarda gebeliğin 9-10. haftasında plasental steroidogenezin tam olarak başladığı belirtilmekle beraber, birçok gebede luteoplasental geçiş 7. hafta kadar erken bir dönemde gerçekleşir. Yapılan son çalışmalarda ise gebeliğin 8. haftasından sonra plasental progesteron üretiminde önemli bir artış olduğu ve uteroplasental geçişin bu noktadan itibaren gerçekleştiği bildirilmektedir (101). Sonuç olarak; birçok klinisyen, gebeliğin en az 8. haftasına kadar luteal faz desteğine devam edilmesini önermektedir (102).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

**3.1. Hasta seçimi:**Bu çalışmaya, Ocak 2010-Aralık 2013 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Merkezi'ne çocuk istemi ile başvuran ve açıklanamayan infertilite tanısı alan primer ve sekonder infertil hastalar dahil edildi. Çalışma; prospektif randomize ve tek merkezli olarak yürütüldü. Çalışma öncesi, Yerel Etik Kurulu'nun izni alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Tüm olguların yaş, infertilite tipi, infertilite süresi, menarş yaşı, pariteleri, abortus sayıları, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi gibi demografik verileri kayıt edildi. Çalışma başlangıcında tüm olguların bazal FSH, LH, Prolaktin ve TSH değerleri elde edildi.

Transvaginal ultrasonografi ile uterin anomali veya patoloji olup olmadığı değerlendirildi ve total antral folikül sayıları not edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1. En az 1 yıl düzenli cinsel ilişki ve korunmamaya rağmen gebe kalamayarak infertilite tanısı almış hasta grubunda olmak;

2. İnfertilite incelemesinde;

(1) 20-36 yaş arasında olmak,

(2) Düzenli menstrüel sıkluslara sahip olmak (28 gün  $\pm$  7 gün),

(3) Ovulasyonun bazal vücut ısısı (bifazik), veya midluteal progesteron (serum progesteron ölçümü >3 ng/dl) ölçümleri veya ultrasonografik olarak ovulasyonun gösterilmesi ile teyit edilmiş olması;

(4) Histerosalpingografide her iki tuba uterinası açık ve normal yapılı bulunmuş olması,

(5) Normal adet 3. günü FSH, LH, E2 profiline sahip, normal over rezervine sahip (FSH < 12 IU/mL), overleri intakt,

olması

(6) Erkeğin semen analizinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre normal olması (Bu çalışmada 'Kruger kriterlerine göre bırakılan sperm morfolojisi dikkate alınmamıştır),

(7) Daha önce hormon tedavisi alan hastalardan bu ilaçlara karşı herhangi bir yan etki gelişmemesi olarak kabul edildi.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

(1) 20 yaşından küçük ve 37 yaşından büyük olmak,

(2) Azalmış over rezervi tanılı olmak,

- (3) Oligoamenore, overleri PCO görünümünde, FSH/LH oranı anormal, belirgin hiperandrojenizm bulguları olmak,
- (4) İnfertilite problemine yol açacak herhangi diğer bir endokrinolojik bozukluğa sahip olmak,
- (5) Tubal cerrahi geçirmiş olmak,
- (6) Erkeğin semen incelemesinde şiddetli oligoastenospermisi olmak olarak belirlendi.

Bu amaçla; gruplar arasında infertilite etyolojisi yönünden

Çalışmaya kabul edilen hastalar tümüyle randomize şekilde a.oral gestagen grubu, b. vaginal gestagen grubu, olmak üzere 2 gruba ayrıldılar.

**3.2. Ovulasyon İndüksiyon Protokolü :** Ovaryen stimülasyon için follitropin  $\alpha$  (Gonal F, rec-FSH, Serono, Türkiye) veya follitropin  $\beta$  (Puregon, rec-FSH, Organon, Türkiye) kullanıldı. Ovulasyon indüksiyonuna siklusun 2-3. günlerinde başlandı ve başlangıç olarak tüm hastalara 75-150 İU/ gün ilaç dozu uygulandı. Tedavinin 5-6. günleri ultrasonografik olarak foliküller ölçüldü. Günde 75 İU'nin üzerinde dozlarda başlanan hastalarda folikül gelişimine göre doz azaltıldı ve siklusun 10-12. günleri arasında 75 İU'ye foliküler yanıt alınmayan hastalarda doz bireysel olarak 37.5-75 İU artırıldı. Folikül gelişiminin takibinde estradiol ve LH ölçümü yapılmadı. İndüksiyon süresince yapılan folikül ultrasonlarında en az bir folikülün çapı 18 mm.'yi aştığında ovulasyonu tetiklemek amacıyla 10000 İU hCG (Pregnyl, Organon, Türkiye) yada 250  $\mu$ g rekombinant hCG (Ovitrelle 250  $\mu$ , Serono, Türkiye) kullanıldı. hCG injeksiyonu sonrası 36. saatte intrauterin inseminasyon uygulandı. IUI siklusu sırasında elde edilen tedavi günü, toplam gonadotropin dozu, hCG günü endometriyum kalınlığı ve folikül sayısı bilgileri toplandı.

İnseminasyon sonrası hastaya çalışmada yer aldığı gruba göre a. Doğal mikronize progesteron (Progestan 100 mg caps 3x1, Koçak İlaç, İstanbul, Türkiye), b. Vaginal progesteron (Crinone %8 jel, Serono, Almanya) tedavileri aynı günbaşlandı. Her grupta 14 gün sonra kontrole çağırılan hastalara kanda hCG bakıldı,

gebelik hızı, tespit edildi takiplerde usg ile klinik gebelik hızı, abortus oranları, canlı doğum oranları kayıt edildi. Bunun yanı sıra yan etki profilini ortaya koymak için olguların bulantı, kusma, halsizlik, başdönmesi, uyku hali, vaginal kaşıntı ve irritasyon, vaginal candidiazis verileri toplandı.

### **3.3. İntrauterin İnseminasyon İçin Sperm Hazırlama Tekniği:**

İnseminasyon için semen hazırlama 3-5 günlük cinsel ilişki kısıtlaması sonrası işlem günü laboratuara gelen hastanın masturbasyon ile semen örneğini vermesi ile başlatıldı. Semen örneği verilirken herhangi bir toksik kayganlaştırıcı kullanılmamasına dikkat edildi. 20 dakika kadar etüvde bekletilerek likefiye olması sağlanan semen örnekleri daha sonra sperm hazırlama işlemine alındı. Bazal semen örneğinden sperm sayımı için 5 µL alındı ve işlem öncesi sperm sayısı ve motilite bakıldı.

**3.3.a. Sperm Yıkama ve Yüzdürme Tekniği:** Androloji Laboratuvarına gelen semenin yapılan mikroskopik incelemesinin ardından semen yıkama işlemi uygulandı. Bazal sperm sayısı ve spermlerin progresif motilite yüzdesi açıklanamayan infertilite popülasyonunda normal olduğu için yüzdürme (Swim-up) tekniği kullanıldı.

**3.3.b. Swim-Up Tekniği:** Progresif motiliteye sahip spermlerin medyum içerisinde yüzdürülmesi yöntemi olan swim-up tekniğinde semen örneği falcon konik tüpe alınarak işleme başlandı. Üzerine 1/1 oranında medyum (Sperm Rinse Solusyonu, Vitro Life, İsveç) eklendi. Plastik pipetle pipetleme işlemi sonrası örnek 900 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant plastik pipet yardımıyla atıldı. Tüp spora 45 derece açı ile yerleştirilip, pelet üzerine 0,25 ml medyum (Sperm Rinse Solusyonu, Vitro Life, İsveç) eklendi. Açı bozulmadan 1 saat 37 0C' da inkube edildi. Supernatandan bir miktar alınarak, sperm sayı ve motilitesi tekrar incelendi ve kaydedildi.

**3.4. İntrauterin inseminasyon tekniği:** İnseminasyon kateteri olarak, Rocket Embryon IUI kateteri (Rocket Medical, Washington, UK) kullanıldı. Bu kateter ile servikal kanal geçilemediğinde stiteli Embryon IUI kateteri ve stileli Wallace (Sims, Portex Ltd, Kent, UK) embriyo transfer kateterleri kullanıldı.

Yıkanmış semen örneği katetere insülin enjektörü yardımı ile çekildi. Kateter servikal kanaldan ilerletildi ve fundusa temas etmemeye dikkat ederek, yaklaşık bir dakikalık sürede kateter içindeki semen örneği uterin kaviteye verildi. İntrauterin inseminasyon sonrası hastalar yaklaşık 15 dk işlem masasında yatarak istirahat etti.

**3.5. Luteal faz desteği:** Luteal destek amacıyla randomizasyon tablosuna göre; hastalara 300 oral (Progestan, Naturel mikronize progesteron 100 ve 200 mg kapsül, Koçak Farma) veya 90 mg vaginal progesteron (Crinone %8, Merck-Serono, Almanya) şeklinde IUI ile aynı gün başlamak üzere tarif edildi. Hastalar IUI sonrası 14. günde gebelik testi için çağırıldı ve kanda  $\beta$ hCG hormonunun değerine bakıldı. Gebelik elde edilen hastalarda, tedaviye gebeliğin 6. haftasına kadar devam edildi.

**3.6. Gebeliğin değerlendirilmesi:** Gebelik testi pozitif gelen hastalar, 2 gün sonra tekrar  $\beta$ hCG değerine bakmak için çağırıldı ve kan  $\beta$ hCG değerindeki artış değerlendirildi.  $\beta$ hCG değeri yükselen hastalara ise yaklaşık 2 hafta sonra ultrasonografi yapılarak gebelik kesesi değerlendirildi. Fetal kalp atımı pozitif olanlar, “klinik gebelik” olarak kabul edildi. Hastaların takibinde gebelik kesesi ve/veya fetal kalp atımı izlenmesinin ardından düşük ile sonuçlanan gebelikler, “klinik düşük” olarak kabul edildi. 12. gebelik haftasını geçen gebelikler ise “devam eden klinik gebelik” olarak kabul edildi.

**3.7. İstatistiksel değerlendirme:** Verilerin analizi SPSS for Windows 16 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgusayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı ise Mann Whitney U testi ile incelendi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. SONUÇLAR

Çalışma toplam 211 hastada gerçekleştirildi. Randomize şekilde belirlenen 107 kişiye IUI siklusundaluteal faz desteği için oral progesteron, 104 kişiye vajinal progesteron tedavisi uygulandı. Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, adet düzeni, menarş yaşı, infertilite süresi, infertilite durumu, bazal FSH, bazal LH, bazal TSH açısından fark yoktu ( $p>.05$ ). 177 hasta primer infertil iken, 34 hasta sekonder infertildi ve 23 olgu en az bir kere doğum yapmış ve 11 olgu en az bir kere düşük yapmıştı. Grupların demografi verileri tablo 1’de sunulmuştur.





Tablo 1. Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması.

	<b>Oral Progesteron grubu n= 107</b>	<b>Vaginal progesteron grubu n=104</b>	<b>p=</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	30±4.5	29.6 ± 4.9	0.22
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23 ±3.6	22.9 ±4.1	0.91
<b>Sigara kullanımı (n)</b>	11 (%10.3)	14 (%13.5)	0.82
<b>Düzenli adet gören hasta sayısı (n)</b>	91 (%85)	88 (%84.6)	0.7
<b>Menarş yaşı (yıl)</b>	12.1 ±2.3	12.9 ±3.1	0.94
<b>İnfertilite süresi (ay)</b>	36 ±11	31.4 ± 9.6	0.61
<b>Primer infertilite (n)</b>	86 (%80.4)	91 (%87.5)	0.34
<b>Bazal AFC (n)</b>	8±3.5	9 ±3.3	0.51
<b>Bazal FSH(mIU/ml)</b>	7.1±4	6.5 ±2.8	0.4
<b>Bazal LH(mIU/ml)</b>	6.8±4.2	5.7 ±3.6	0.56
<b>Bazal Prolaktin(ng/ml)</b>	11.8 ±5.8	10.3 ±6.6	0.72
<b>Bazal TSH(uIU/ml)</b>	2.3±1.1	2.4 ±1.5	0.88

Gruplar arasında tedaviye başlama günü, tedavi süresi, IUI günü, kullanılan toplam gonadotropin dozu, hCG günü endometriyum kalınlığı, hCG günü tespit edilen folikül sayısı gibi IUI tedavisi özellikleri bakımından fark yoktu (p>.05). Grupların IUI özellikleri tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Gruplar arasında IUI özelliklerinin karşılaştırılması.

	<b>Oral progesteron grubu n=107</b>	<b>Vaginal progesteron grubu n=104</b>	<b>p=</b>
<b>Tedavi süresi (gün)</b>	9.2 ±3.1	9.6 ±3	0.56
<b>hCG günü endometriyum kalınlığı (mm)</b>	11 ±4.2	9.8 ±3.7	0.34
<b>hCG günü 14 mmden büyük folikül sayısı (n)</b>	2.2 ±1.1	2 ± 1.4	0.81
<b>Toplam gonadotropin dozu (IU)</b>	984.8±374.9	765.2±305.3	0.15

Çalışmaya katılan hastaların eşlerinden IUI işlemi için sperm eldesi sırasında ve yıkama işlemi sonrasında elde edilen sperm parametreleri her iki grupta benzer olarak bulundu ( $p>0.05$ ). Veriler tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Gruplar arasında yıkama sonrası sperm parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>Oral progesteron grubu n=107</b>	<b>Vaginal progesteron grubu n=104</b>	<b>p=</b>
<b>Konsantrasyon (<math>10^6/ml</math>)</b>	47 (11-231)	60.4 (18-198)	0.7
<b>Total motilite (%)</b>	76.3 (41-78)	86.8 (49-112)	0.6
<b>Progresif motilite (%)</b>	74.6 (48-102)	83.8 (34-101)	0.34
<b>Progresif motil sperm sayısı (<math>10^6/ml</math>)</b>	21.7 (5.7-146)	23 (7.4-100.5)	0.76

Çalışmanın gebelik sonuçları değerlendirildiğinde oral progesteron grubunda 26 (%24.2) olgunun, vaginal progesteron grubunda 24(%23.1) olgunun pozitif gebelik testine sahip olduğu, oral progesteron grubunda 5 (%4.67), vaginal progesteron grubunda 2 (%1.9) abortus izlendiği görüldü (p=0.7). Oral progesteron grubunda 22 (%20.5), vaginal progesteron grubunda 22(%21.2) gebeliğin klinik gebelik olarak ve oral progesteron grubunda 20 (%18.7) ve vaginal progesteron grubunda 22(%21.2) gebeliğin devam eden gebelik olarak tanı aldığı tespit edildi. (p=0.5). Gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hiçbir hastada ektopik gebelik veya mol gebeliği görülmedi. Her iki grupta ikişer tane olmak üzere dört olguda ikiz gebelik görüldü. Gebelik sonuçlarının gruplara göre dağılımı tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Gruplar arasında gebelik sonuçlarının karşılaştırılması.

	<b>Oral progesteron grubu n=107</b>	<b>Vajinal Progesteron grubu n=104</b>	<b>p=</b>
<b>Biyokimyasal gebelik (n,%)</b>	26 (24.2)	24 (23.1)	0.67
<b>Klinik gebelik (n,%)</b>	22 (20.5)	22 (21.2)	0.34
<b>Devam eden gebelik (n, %)</b>	20 (18.7)	22 (21.2)	0.16
<b>Abortus (n,%)</b>	5 (4.67)	2 (1.9)	0.09
<b>İkiz gebelik</b>	2 (1.86)	2 (1.9)	0.34

Oral progesteron grubunda uyku hali, baş dönmesi, sersemlik gibi yakınmalar anlamlı olarak fazla bulundu (p<0.05). Vajinal progesteron grubunda ise vaginal irritasyon ve kaşıntı anlamlı olarak fazlaydı (p<0.05). Tablo 5'te luteal faz desteği sırasında ortaya çıkan yan etkiler sunulmuştur.

Tablo 5. Oral ve vaginal uygulanan progesteron tedavilerinin yan etki profili.

\*İstatistiksel olarak anlamlı

	<b>Oral progesteron grubu n=107</b>	<b>Vaginal progesteron grubu n=104</b>	<b>P</b>
<b>Bulantı, kusma (n,%)</b>	4 (3.7)	0	0.11
<b>Baş dönmesi, uykululuk hali (n,%)</b>	24 (22.4)	2 (1.92)	0.02*
<b>Vaginal kaşıntı, irritasyon hissi (n,%)</b>	1 (0.9)	11 (10.6)	0.04*
<b>Tedavi sırasında vaginal kanama (n,%)</b>	3 (2.8)	3 (2.88)	0.16

## 5. TARTIŞMA

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılan siklularda kısa luteal faz bildirilmiştir(9) Olson ve arkadaşları hMG ve Hcg kullanılarak yapılan ovulasyon indüksiyonu siklularda, 11 gün ya da daha kısa olan luteal faz insidansını %14 olarak bildirdiler ve bu oran spontan ovulasyonu olan kadınlardaki %5.2 oranından yüksekti (9, 12).Anovulatuvar kadınlarda yapılan bir çalışmada, luteal fazda, hCG verilmesinin, luteal faz süresini önemli ölçüde uzattığı gösterilmiştir (103). Human menopozal gonadotropin ve hCG ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastaları içeren bir çalışmada, luteal faz desteği için tekrarlayan hCG uygulamalarının gebelik oranlarını artırdığı gibi, erken gebelik kayıplarını da azalttığı gösterilmiştir (104, 105). Ancak endometrial biopsi ile hMG/hCG siklularda endometrial yetersizliğin insidansı %27'dir ve bu siklularda, vajinal progesteron ile luteal destek yapılan hastalarda gebelik hızında belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (106). Gonadotropinler ile indüklenen inutero inseminasyon siklularda luteal faz desteğini gerekliliği pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Erdem ve arkadaşları prospektif randomize kontrollü çalışmasında; açıklanamayan infertilitesi olan ve gonadotropinlerin kullanıldığı ovaryen stimülasyon ve IUI siklularda, vajinal P (Crinone jel) ile luteal faz desteği yapılan hastalar, luteal faz desteği uygulanmayan hastalarla kıyaslandığında canlı doğum oranları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (18). Miralpeix ve arkadaşları ve benzer şekilde Hill ve arkadaşları randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde inutero inseminasyon siklularda vaginal progesteron ile yapılan luteal faz desteğinin klomifen sitrat ile indüklenen siklularda klinik gebelik ve canlı doğum hızını değiştirmedini ancak gonadotropinler ile indüklenen siklularda ise bu parametrelere olumlu etki yaptığını öne sürdüler (107,108) Benzer şekilde klomifen sitrat ile indüklenen sintrauterin inseminasyon siklularda luteal faz desteğinin yararsız olduğu Kyrpu ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir(109)..Agha-Hosseini ve arkadaşları ve Maher ve arkadaşları prospektif randomize kontrollü çalışmalarında açıklanamayan infertiliteli olgularda vaginal progesteronun gebelik olasılığını artırdığını ortaya koydular(110,111). Tüm bunlara rağmen karşıt görüşte olan Romero Nieto ve arkadaşları 893 inutero inseminasyon siklusunda luteal faz desteği için 200 mg vaginal progesteron kullanımını değerlendirdikleri

çalışmalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında canlı doğum hızında, erken düşük hızında, anlamlı farklılık bulmadıklarını bildirdiler.(112)

Vajinal progesteronu kontrol grubu ile kıyaslayan çalışmaların yanı sıra intramuskuler progesteron ile karşılaştıran çalışmalarda literatürde mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmalarda vajinal ve intramusküler progesteron kullanımını incelendiğinde ve her iki grubun kıyaslanabilir klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarına sahip olduğunu bulmuştur (84). Yapılan çok merkezli başka bir çalışmada da intramusküler progesteron ile vajinal jel kullanan kadınlar arasında gebelik oranlarının benzer olduğu ve ek olarak vajinal jelin hastalar tarafından daha çok tercih edildiği saptanmıştır (90, 98). Ancak intramusküler progesteron; sıklıkla ağrılı enjeksiyon, kızarıklık, inflamatuvar reaksiyonlar ve abse gibi yan etkilere sahiptir (95). Klinik gebelik başarısında benzer oranlara sahip olmaları, vajinal kullanımın hasta açısından daha kolay uygulanabilir olması ve intramusküler progesteronun yan etkilerinden dolayı; bugün için luteal faz desteğinde birinci seçenek olarak vajinal progesteron tedavisi önerilmektedir. İntravajinal progesteronun; naturel mikronize progesteron ve kontrollü, sürekli salımlı vajinal jel olmak üzere iki farklı formu mevcuttur. Ludwig ve arkadaşları, prospektif randomize bir çalışmada luteal faz desteği için vajinal jel kullanan hasta grubunun sonuçlarını vajinal naturel mikronize progesteron kullanan grup ile karşılaştırmışlar ve her iki grup arasında klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları açısından fark bulmamışlardır (113). Her ikisinin de benzer etkinliğe sahip olması, maliyet ile beraber değerlendirildiğinde; bugün için IUI sikluslarında birçok merkezde naturel mikronize progesteron tercih edilmektedir.

Günümüzde gonadotropinlerle indüklenen IUI sikluslarında; luteal faz desteğinde, naturel mikronize progesteron intravajinal olarak 300-600 mg/gün, 2 veya 3 doza bölünmüş şekilde yaygın olarak kullanılmaktadır (19). Halen luteal faz desteğinde oral progesteron ile vaginal progesteronu karşılaştıran çalışma yoktur. Çalışmamızda, sadece gonadotropinler kullanılarak yapılan KOH/IUI sikluslarında; luteal faz desteğinde, oral ve vaginal progesteron uygulamalarının klinik gebelik oranlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla; birbirine klinik olarak benzeyen ve açıklanamayan infertilite tanısı almış homojen bir hasta grubunda,

KOH/IUI siklusları sonrasında, luteal faz prospektifve randomize olarak 300 mg oral progesteron veya 90 mg vajinal progesteron ile desteklenmiş ve gebelik elde edildiğinde ise tedaviye gebeliğin 6. haftasına kadar devam edilmiştir. Elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, oral progesteron uygulaması ile vajinal progesteron uygulaması arasında gebelik oranları ve devam eden gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Vajinal kullanım günde bir kez uygulandığı için hasta kompiansını artırabilir. Oral kullanımda yan etki profili daha belirgindir ve bu da kullanımını kısıtlayan bir etkendir.(114) Bizim çalışmamızda da oral progesteron kullanan hasta gruplarında anlamlı olarak fazla baş dönmesi, halsizlik ve uykululuk hali olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak açıklanamayan infertiliteye sahip hastalarda luteal fazın desteklenmesinde oral ve vaginal progesteronların klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları üzerine benzer etki gösterdiğini ortaya koyduk. Ancak oral kullanımda sistemik yan etkiler ve vaginal kullanımda lokal yan etkiler belirgindi. Bu sonuçlar ile her iki yöntemin de IUI sikluslarında luteal fazın desteklenmesi için kullanılabilceği, tedavi seçiminde en az yan etkiye sahip ve maliyeti düşük olan progesteron preparatının tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda elde edilen verilerin karşılaştırılmasıyla aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur:

1. Her iki çalışma grubu arasında; yaş, infertilite tipi, süresi, gravidite, parite, abortus ve ektopik gebelik sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Her iki çalışma grubu arasında, bazal hormon düzeyleri ve bazal folikül sayıları benzer bulundu.
3. Her iki grup arasında yıkama sonrası semen parametreleri arasında fark saptanmadı.
4. Çalışma grupları arasında ovulasyon indüksiyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, folikül sayısı, dominant folikül sayısı ve hCG günü endometrium kalınlığı arasında bir farklılık görülmedi.
5. Her iki çalışma grubu arasında gebelik oranları ve devam eden gebelik oranları yönünden istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.
6. Oral progesteron grubunda baş dönmesi ve uykululuk hali yan etkisi anlamlı olarak fazla bulunurken, vaginal progesteron grubunda ise vaginal irritasyon ve kaşıntı yakınması anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç olarak progesteronun her iki şekilde de kullanılabilceğini, tercihin ileride yapılacak maliyet hesapları da göz önünde bulundurulmak kaydı ile yan etki profiline bakılarak, hastanın tercihinin doğru olacağını düşünüyoruz.



## 7. ÖZET

**Amaç:** Gonadotropinlerle indüklenen intrauterin inseminasyon sikluslarında luteal faz desteğinde, progesteronun oral ve vaginal uygulamalarının klinik gebelik oranlarına etkilerinin karşılaştırılması.

**Gereç ve yöntem:** Buprospektif çalışmada, açıklanamayan infertilite tanılı ve gonadotropin ile intrauterin inseminasyon planına 211 olgu kabul edildi. Olgular luteal faz desteği için oral ve vaginal progesteron gruplarına randomize edildiler. Oral progesteron grubundaki hastalar 14 gün boyunca günde 300 mg/gün, vaginal progesteron grubundaki olgular 90 mg/gün vaginal jel kullandılar. Gebelik sonuçları kayıt edildi.

**Sonuçlar:** Çalışmanın gebelik sonuçları değerlendirildiğinde oral progesteron grubunda 26 (%24.2) olgunun, vaginal progesteron grubunda 24 (%23.1) olgunun pozitif gebelik testine sahip olduğu, oral progesteron grubunda 5 (%4.67), vaginal progesteron grubunda 2 (%1.9) abortus izlendiği görüldü ( $p=0.7$ ). Oral progesteron grubunda 22 (%20.5), vaginal progesteron grubunda 22 (%21.2), gebeliğin klinik gebelik olarak ve oral progesteron grubunda 20 (%18.7) ve vaginal progesteron grubunda 22 (%21.2) gebeliğin devam eden gebelik olarak tanı aldığı tespit edildi. ( $p=0.5$ ). Gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

**Tartışma:** Gonadotropin ile indüklenen inutero inseminasyon sikluslarında oral ve vaginal progesteron benzer gebelik oranlarına sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Açıklanamayan infertilite, luteal faz desteği, oral progesteron, vaginal progesteron

## 8. SUMMARY

**Aim:** To compare the effects of oral and vaginal administrations of progesterone in luteal phase support of intrauterine insemination cycles induced with gonadotrophins on clinical pregnancy rates.

**Material and Methods:** In this retrospective study, a total of 211 patients with the diagnosis of unexplained infertility and who were planned intrauterine insemination with gonadotrophins were recruited. Cases were randomized into oral or vaginal groups for luteal phase support. Cases in the oral progesterone group were given 300 mg/day progesterone for 14 days and in the vaginal progesterone group were given 90 mg/day vaginal gel. Pregnancy results were recorded.

**Results:** When the pregnancy results were investigated, 26 (24.2%) cases in the oral progesterone group, 24 (23.1%) cases in the vaginal progesterone group were found to have positive pregnancy rates, and abortions were observed in five (4.67%) cases in the oral progesterone group, and in two (1.9%) cases in the vaginal progesterone group ( $p=0.7$ ). 22 cases (20.5%) in the oral progesterone group and 22 (21.2%) cases in the vaginal progesterone group were diagnosed as clinical pregnancies, and 20 cases (18.7%) in the oral progesterone group and 22 (21.2%) cases in the vaginal progesterone group were diagnosed as ongoing pregnancies ( $p=0.5$ ). Statistically significant differences were not determined in between the groups.

**Discussion:** In gonadotrophin induced inutero insemination cycles, oral and vaginal progesterone administrations have similar pregnancy rates.

**Key words:** Unexplained infertility, luteal phase support, oral progesterone, vaginal progesterone.

## 9. KAYNAKLAR

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril.* 1991 Aug;56(2):192-3.
2. Leon Speroff and Marc A. Fritz. Female infertility. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition, LWW, 2005:1013-1068.
3. Abma JC, Chandra A, Mosher WD, Peterson LS and Piccinino LJ. Fertility, family planning and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 1997;23:1-114.
4. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril.* 1982 Feb;37(2):175-82.
5. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalussy E, Rubin B. Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28-9, 1992. *Hum Reprod.* 1993 Jun;8(6):977-80.
6. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, Steinkampf MP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):207-13.
7. 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.
8. 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.
9. 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 Mar;39(3):284-91.

10. 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 Jun;73(6):1638-47.
11. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14:236-242.
12. 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 Jul;91(7):681-4.
13. Garcia JE, Acosta AA, Hsiu JG, Jones HW Jr. Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin / human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1984 Jan;41(1):31-5.
14. Benadiva CA, Metzger DA. Superovulation with human menopausal gonadotropins is associated with endometrial gland-stroma dyssynchrony. *Fertil Steril.* 1994 Apr;61(4):700-4.
15. McCracken JA et al. Luteolysis: a neuroendocrinemediated event. *Physiol Rev* 1999;79:263-323.
16. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. *Fertil Steril.* 1994 Jun;61(6):1068-76.
17. 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 Aug;6(7):914-7.
18. 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 Jun;91(6):2508-13. Epub 2008 Aug 9.

19. 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) 6:139-148.
20. Cohlen BJ Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation. In: Templeton A, Cooke I, O'Brien S (eds) Evidence based fertility treatment. (1999) RCOG Press, pp 205-216.
21. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000360. Review
22. Randall JM, Templeton A, The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility, *Hum Reprod* 6:659,1991.
23. Fisch P, Casper RF, Brown SE, Wrixon W, Collins JA, Reid RL, Simpson C, Unexplained infertility :evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin, *Fertil Steril* 51:828.1989.
24. Glazener CM, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Hinton RA, Kelly NG, Hull MG, Clomiphene treatment for women with unexplained infertility: placebocontrolled study of hormonal responses and conception rates, *Gynecol Endocrinol* 4:75,1990.
25. Harrison RF, O'Moore RR, The use of clomiphene citrate with and without human chorionic gonadotropin, *Ir Med J*76:273,1983.
26. Fujii S, Fukui A, Fukushi Y, Kagiya A, Sato S, Saito Y, The effects of clomiphene citrate on normal ovulatory women, *Fertile Steril*, 68:997,1997.
27. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000057. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD000057.

28. American Society for Reproductive Medicine, Optimal evaluation of the infertile female. A practice committee report , Birmingham AL,2000.
29. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:1083- 8.
30. Arici A, Byrd W, Bradshaw K, Kutteh WH, Marshburn P, Carr BR. Evaluation of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin treatment: a prospective, randomized, crossover study during intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1994;61:314-8.
31. Agarwal S, Mittal S. A randomised prospective trial of intrauterine insemination versus timed intercourse in superovulated cycles with clomiphene. *Indian J Med Res* 2004;120:519 -22.
32. Wang CF, Gemzell C. Pregnancy following treatment with human gonadotropins in primary unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1979;58(2):141-6.
33. Simon A, Avidan B, Mordel N, Lewin A, Samueloff A, Zajicek G, Schenker JG, Laufer N. The value of menotrophin treatment for unexplained infertility prior to an in-vitro fertilization attempt. *Hum Reprod.* 1991 Feb;6(2):222-6.
34. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol.*1993 Nov;82(5):780-6.
35. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Gargaropoulos A, Louridas C. Controlled ovarian hyperstimulation with or without intrauterine insemination for the treatment of unexplained infertility. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995 Jan;48(1):55-9.

36. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod.* 1991 Aug;6(7):953-8.
37. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta- analysis. *FertilSteril.* 1998Mar;69(3):486-91.
38. Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Poulson AM Jr, Carrell DT, Urry RL. Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta- analysis. *Fertil Steril.* 1994 Sep;62(3):535-44.
39. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):88-91.
40. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE, 2001 assisted reproductive technology success rates, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2003.
41. Gurgan T, Urman B, Yaralı H, Kişnişçi HA, The Results of in vitro fertilization-embryo transfer in couples with unexplained infertility failing to conceive with superovulation and intrauterine insemination, *Fertil Steril* 64:93,1995.
42. Martin JS, Nisker JA, Parker JI, Kaplan B, Tummon IS, Yuzpe AA, The pregnancy rates of cohorts of idiopathic infertility couples gives insights into the underlying mechanism of infertility, *Fertil Steril* 64:98,1995.
43. Ruiz A, Remohi J, Minguez Y, Guanes PP, Simon C, Pellicer A, The role of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in couples with unexplained infertility after failed intrauterine insemination, *Fertil Steril* 68 :171,1997.

44. Takeuchi S, Minoura H, Shibahara T, Shen X, Futamara N, Toyoda N, *In vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection for couples with unexplained infertility after failed direct intraperitoneal insemination, *J Assist Reprod Genet* 17:515,2000.
45. Christenson LK, Stouffer RL. Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone/chorionic gonadotropin stimulation of vascular endothelial growth factor production by macaque granulosa cells from pre- and periovulatory follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jul;82(7):2135-42.
46. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, George M, Nelson LM. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles. *Hum Reprod.* 1998 May;13(5):1144-7.
47. Dickson SE, Fraser HM. Inhibition of early luteal angiogenesis by gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment in the primate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun;85(6):2339-44.
48. Leon Speroff and Marc A. Fritz. Regulation of the menstrual cycle. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition, LWW, 2005:187-232.
49. Wuttke W, Pitzel L, Seidlova-Wuttke D, Hinney B. LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency LPD. *Vitam Horm.* 2001;63:131-58. Review
50. Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF Jr. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Jun;62(6):1136-44.
51. 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 Jun;73(6):1638-47.
52. Golos TG, Soto EA, Tureck RW, Strauss JF 3rd. Human chorionic gonadotropin and 8-bromo-adenosine 3',5'-monophosphate stimulate



- [125I]low density lipoprotein uptake and metabolism by luteinized human granulosa cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Oct;61(4):633-8.
- 53.** Vande Wiele RL, Bogumil J, Dyrenfurth I, Ferin M, Jewelewicz R, Warren M, Rizkallah T, Mikhail G. Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Prog Horm Res.* 1970;26:63-103.
- 54.** 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 Nov;115(5):1780-6.
- 55.** Fraser HM, Lunn SF, Morris KD, Deghenghi R. Initiation of high dose gonadotrophin- releasing hormone antagonist treatment during the late follicular phase in the macaque abolishes luteal function irrespective of effects upon the luteinizing hormone surge. *Hum Reprod.* 1997 Mar;12(3):430-5.
- 56.** Ohara A, Mori T, Taii S, Ban C, Narimoto K. Functional differentiation in steroidogenesis of two types of luteal cells isolated from mature human corpora lutea of menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Dec;65(6):1192-200.
- 57.** Hansel W, Dowd JP. Hammond memorial lecture. New concepts of the control of corpus luteum function. *J reprod Fertil* 1986 ;78(2):755-68.
- 58.** Bukulmez O, Arici A. Luteal phase defect: myth or reality. *Obstet Gynecol Clin NorthAm.* 2004 Dec;31(4):727-44, ix. Review
- 59.** Maas S, Jarry H, Teichmann A, Rath W, Kuhn W, Wuttke W. Paracrine actions of oxytocin, prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  and estradiol with in the human corpus luteum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:306.
- 60.** Csapo AI, Pulkkinen MO, Kaihola HL. The relationship between the timing of luteectomy and the incidence of complete abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:985-9.
- 61.** Gore BZ, Caldwell BV, Speroff L. Estrogen-induced human luteolysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973 Mar;36(3):615-7.

62. Auletta FJ, Flint AP, Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates, and women especially in relation to the time of luteolysis. *Endocr Rev.* 1988 Feb;9(1):88-105.
63. Friden BE, Runesson E, Hahlin M, Brannstrom M. Evidence for nitric oxide acting as a luteolytic factor in the human corpus luteum. *Mol Hum Reprod.* 2000 May;6(5):397-403.
64. Vega M, Urrutia L, Iniguez G, Gabler F, Devoto L, Johnson MC. Nitric oxide induces apoptosis in the human corpus luteum in vitro. *Mol Hum Reprod.* 2000 Aug;6(8):681-7.
65. Girsh E, Milvae RA, Wang W, Meldan R. Effect of endothelin-1 on bovine luteal cell function role in prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ -induced antisteroidogenic action. *Endocrinology* 1996;137:1306.
66. Girsh E, Wang W, Mamluk R, Arditl F, Friedman A, Milvae RA, Meldan R. Regulation of endothelin 1 expression in the bovine corpus luteum elevation by prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ . *Endocrinology* 1996;137:5191.
67. Speroff L, Fritz M. A. Infertilite. Erk. A, Günalp. S. Eds. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, 7. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 2007;1013,1014 / 1215-125.
68. Molina R, Castila JA, Vergara F, Perez M, Garrido F, Herruzo AJ Luteal cytoplasmic estradiol and progesterone receptors in human endometrium: in vitro fertilization and normal cycles. *Fertil Steril.* 1989 Jun;51(6):976-9.
69. Laatikainen T, Kurunmaki H, Koskimies A. A short luteal phase in cycles stimulated with clomiphene and human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization. *J In Vitro Fertil Embryo Trans* 1988; 5:14.
70. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Factors affecting embryo implantation after human in vitro fertilization: a hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Dec;163(6 Pt 1):2020-3.
71. Garcia J, Jones C, Acosta A, Wright G. Corpus luteum function after follicle aspiration for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1981; 36:565-72.

- 72.** Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertil Steril*.1997 Mar;67(3):521-6.
- 73.** Valbuena D, Jasper M, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod*. 1999 Dec;14 Suppl 2:107-11.
- 74.** Navot D, Scott RT, Droesch K, Vecck LL, Liu HC, Rosenwaks Z.The window of embriyo transfer and the efficiency of human conception in vitro .*Fertil Steril* 1991;55:114.
- 75.** Wilcos AJ, Baird DD, Weinberg CR.Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy.*New Engl Med* 1999;340:1796.
- 76.** Burton GJ, Watson AL, Hempstok J, Skepper JN, Jauniaux E.Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy .*J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2954.
- 77.** Makrigiannakis A, Minas V. Mechanisms of implantation. *Reprod Biomed Online* 2007; 14:102-9.
- 78.** Rosenwaks Z, Donor eggs: their application in modern reproductive technologies. *Fertil Steril* 1987;47:895.
- 79.** Psychogos A. Uterine receptivity for nidation .*Ann BY Acad Sci*.1986;476:36.
- 80.** Formigli L, Formigli G, Roccini C, Donation of fertilized uterine ova to infertile women.*Fertil Steril* 41987;47:162.
- 81.** Martel D, Frydman R, Glissant M, Magloni C, Roche D, Psychoyos A.Scanning electron microscopy of postovulatory human endometrium in spontaneous cycles and cycles stimulated by hormone treatment .*J.Endocrinol* 1987;114:319.
- 82.** Bentin -Ley U. Relevance of endometrial pinopodes for human blastocyst implantation. *Hum Reprod* 2002(Supp 16):67.

- 83.** 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.
- 84.** An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov-Dec;13(6):581-90. Epub 2007 Jul 11. Review
- 85.** Kerin JF, Brown TJ, Ralph MM, Human luteal phase function following oocyte aspiration from the preovular graafian follicle of spontaneous ovulatory cycles. *Br J Obstet Gynecol* 1981;88:1021-3.
- 86.** Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of the randomized trials. *Hum Reprod* (2002) 17:2287-2299.
- 87.** Buvat J, Marcolin G, Guittard C, Dehaene JL, Herbaut JC, Louvet AL. Luteal support after administration of an LHRH analog for in vitro fertilization Superiority of vaginal progesterone in comparison with oral progesterone. *Presse Med* 1990;19(11):527.
- 88.** Mochtar MH, Hogerzeil HV, Mol BW. Progesterone alone versus progesterone combined with hCG as luteal support in GnRHa/hMG induced IVF cycles :a randomized clinical trial .*Human Reprod* 1996;118:1602-5.
- 89.** Chakmakjian ZH, Zachariah NY. Bioavailability of progesterone with different modes of administration. *J Reprod Med* (1987) 32:443-448.
- 90.** Luteal phase support. Penzias AS. *Fertil Steril*. 2002Feb;77(2):318-23.Review
- 91.** Devroey P, Palermo G, Bourgain C, Van Waesberghe L, Smits J, Van Steirteghem AC. Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J Fertil* (1989) 34:188-193.
- 92.** Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, Smits J, Van Steirteghem AC. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* (1990) 5:537-543.

- 93.** Ioannidis G, Sacks G, Reddy N, Seyani L, Margara R, Lavery S, Trew G. Day 14 maternal serum progesterone levels predict pregnancy outcome in IVF/ICSI treatment cycles: a prospective study. *Hum Reprod* (2005) 20:741-746.
- 94.** Costabile L, Gerli S, Manna C, Rossetti D, Di Renzo GC, Unfer V. A prospective randomized study comparing intramuscular progesterone and 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* (2001) 76:394-396.
- 95.** Lightman A, Kol S, Itskovitz-Eldor J. A prospective randomized study comparing intramuscular with intravaginal natural progesterone in programmed thaw cycles. *Hum Reprod* (1999) 14:2596-2599.
- 96.** Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, De Backer D, De Vuyst P, Delbaere A. Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. *Hum Reprod* (2004) 19:1806-1810.
- 97.** Veysman B, Vlahos I, Oshva L. Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment. *Ann Emerg Med* (2006) 47:472-475.
- 98.** Levine H. Luteal support in IVF using the novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: results of an open-label trial in 1184 women from 16 US centers. *Fertil Steril* 2000;74:836-837.
- 99.** Bourgain C, Smitz J, Camus M, Etard P, Devroey P, Van Steirteghem AC, Kloppel G. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotrophin-releasing hormone analog /human menopausal gonadotrophin stimulated cycles. *Hum Reprod* 1994;91:32-40.
- 100.** Prietl G, Diedrich K, van der Ven HH, Luckhaus J, Krebs D. The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate/oestradiol valerate on the development and outcome of early pregnancies following in vitro fertilization and embryo transfer: A prospective and randomised controlled trial. *Hum Reprod* 1992; 7(suppl.1):1-5.

- 101.** Wolf A, Wood EG, Batzer FR. The-luteo-plasental shift: observation on its occurrence with crinone treatment. *Fertil Steril*(suppl1)1998;70:396.
- 102.** Leon Speroff and Marc A. Fritz. Regulation of the menstrual cycle. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition, LWW, 2005:1215-74.
- 103.** Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Bustion S, Loumaye E, Fauser BC. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab.*2003 Sep;88(9):4186-92.
- 104.** Blumenfeld Z, Nahhas F. Luteal dysfunction in ovulation induction: the role of repetitive human chorionic gonadotropin supplementation during the luteal phase. *Fertil Steril.* 1988 Sep;50(3):403-7.
- 105.** Blumenfeld Z, Ruach M. Early pregnancy wastage: the role of repetitive human chorionic gonadotropin supplementation during the first 8 weeks of gestation. *Fertil Steril.* 1992 Jul;58(1):19-23.
- 106.** Hamilton CJ, Jaroudi KA, Sieck UV. The value of luteal support with progesterone in gonadotropin-induced cycles *Fertil Steril.* 1993 Nov;60(5):786-90.
- 107.** Miralpeix E, González-Comadran M, Solà I, Manau D, Carreras R, Checa MA. Efficacy of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Jan;31(1):89-100. doi: 10.1007/s10815-013-0127-6.
- 108.** VeHill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, Wu M, Terry N, DeCherney AH, Levens ED, Propst AM. Progesterone luteal support after ovulation

induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1373-80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.034.

- 109.** Kyrou D, Fatemi HM, Tournaye H, Devroey P. Luteal phase support in normo-ovulatory women stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination: need or habit? *Hum Reprod.* 2010 Oct;25(10):2501-6. doi: 10.1093/humrep/deq2
- 110.** Agha-Hosseini M, Rahmani M, Alleyassin A, Safdarian L, Sarvi F. The effect of progesterone supplementation on pregnancy rates in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles: a randomized prospective trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec;165(2):249-53. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.08.00723
- 111.** Maher MA. Luteal phase support may improve pregnancy outcomes during intrauterine insemination cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Jul;157(1):57-62. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.022
- 112.** Romero Nieto MI, Lorente González J, Arjona-Berral JE, Del Muñoz-Villanueva M, Castelo-Branco C. Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Mar;30(3):197-201. doi: 10.3109/09513590.2013.859242)
- 113.** Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Weiss JM, Felberbaum R, Al-Hasani S, Diedrich K. Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogest: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2002) 103:48-52
- 114.** Ng EH, Miao B, Cheung W, Ho PC. A randomised comparison of side effects and patient inconvenience of two vaginal progesterone formulations used for luteal support in in vitro fertilisation cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(1):50-4.)