

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİMDALI**

**İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SİKLUSLARINDA LUTEAL FAZ
DESTEĞİNİN GEBELİK HIZI ÜZERİNE ETKİLERİ: PROSPEKTİF
RANDOMİZE ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

DR. SONGÜL ATMACA

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MEHMET ERDEM**

ANKARA - 2006

TEŐEKKÖR

Sevgili anne ve babama, Ankara' da beni yalnız bırakmayan sevgili kardeşim Abdullah' a ve arkadaşlarıma sabır ve destekleri için teşekkürler.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı sevgili hocam Prof. Dr. Haldun GÜNER' e, tezimin her harfinde emeği geçen ve tez danışmanım olmasından dolayı hayattaki nadir şanslarımdan biri olduğunu düşündüğüm abim Doç. Dr. Mehmet ERDEM' e, bilgi ve desteği ile her zaman yanımda olduğunu hissettiren hocam Doç. Dr. Ahmet ERDEM' e ve uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve desteklerini gördüğüm değerli hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

SAYGILARIMLA

Dr. Songöl Atmaca

Temmuz-2006

Ankara

İÇİNDEKİLER :

1. GİRİŞ.....	1
11.GENEL BİLGİLER.....	4
A-İNFERTİLİTE TANIMI ve ETİYOLOJİSİ.....	4
A1. Tanı ve İnsidans.	4
A2. Etiyoloji.....	4
A3. Açıklanamayan İnfertilite.....	4
a.Açıklanamayan İnfertilite Tanısı İçin Önerilen Testler.....	5
b.Açıklanamayan İnfertilitenin Tedavisi.....	7
-Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Ovaryen Situmulasyon.....	8
-Klomifen Sitrat (CC).....	8
-Gonadotropinler.....	8
-Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde İntrauterin İnseminasyon.	8
-Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Kontrollü Ovaryen Hiper-	
stimulasyon ve İntrauterin İnseminasyon.	9
B-LUTEAL FAZ ve KOH SIKLUSLARININ LUTEAL FAZ İLE	
İLİŞKİSİ.....	10
B1. Normal Sikluslarda Luteal Fazın Fizyolojisi.....	11
- Luteal fazda overde anatomik-histolojik fonksiyonel değişiklikler..	11
- Luteal faz- foliküler faz hormonal dinamikleri.....	11
- Korpus luteum regresyonu- luteolizis.....	13
B2. Luteal Fazın Değerlendirilmesi.....	15
B3. Stimüle Sikluslarda Korpus Luteum Fonksiyonu.....	15

B4.Stimüle Sikluslarda Endometrium.....	17
C- STİMÜLE EDİLEN SIKLUSLARDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ.....	18
111. MATERYAL VE METOD.....	20
A- Hasta Seçimi.....	20
B- Ovulasyon İndüksiyon Protokolü.....	21
C- İui İçin Sperm Hazırlama Tekniği.....	22
C1. Sperm Yıkama ve Yüzdürme Tekniği.....	22
-Swim-Up Tekniği.....	22
C2. Intrauterin İnseminasyon Tekniği.....	23
D- Luteal Faz Desteği İçin Randomizasyon ve Hasta Seçimi.....	23
E- Gebeliğin Değerlendirilmesi.....	24
F- İstatistiki Değerlendirme	24
1V. BULGULAR.....	26
V. TARTIŞMA	61
V1. SONUÇLAR.....	69
V11. ÖZET.....	72
V111. SUMMARY.....	73
1X. KAYNAKLAR.....	74
X. EKLER:	
EK 1: ETİK KURUL ONAYI	
EK 2: HASTA ONAN FORMU	
EK 3: HASTA BİLGİ FORMU	
EK 4: HASTA TAKİP FORMU	

KISALTMALAR :

1. **E:** Östradiol
2. **P:** Progesteron
3. **CC:** Klomifen sitrat:
4. **recFSH:** rekombinant FSH
5. **recLH:** rekombinant LH
6. **hMG:** human Menopozal Gonadotropin
7. **LH:** Luteinize Hormon
8. **FSH:** Foliküler Stimulan Hormon
9. **hCG:** human Chorionic Gonadotropin
10. **β -hCG:** Beta human Chorionic Gonadotropin
11. **GnRH:** Gonadotropin Releasing Hormon
12. **IUI:** İntrauterin inseminasyon
13. **KOH:** Kontrollü ovaryen hiperstimulasyon
14. **YÜT:** Yardımcı üreme teknikleri
15. **IVF:** İn vitro Fertilization
16. **ICSI:** İntrastoplazmik sperm injeksiyonu
17. **OHSS:** Ovaryen hiperstimulasyon sendromu
18. **KL:** Korpus Luteum
19. **VEGF:** Vasküler endotelyal growth faktör
20. **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein
21. **mRNA:** Messenger ribonükleik asit
22. **Ort:** Ortalama
23. **SS:** Standart sapma
24. **ESHRE:** European Society of Human Reproduction and Embryology

I. GİRİŞ :

Başarılı bir gebelik; embriyo kalitesi ile endometriumun glandüler ve stromal bileşenlerinin maturasyonu arasındaki senkronizasyona bağlıdır (98,99). Endometrium hazırlığı proliferatif fazda başlar ve implantasyon için optimum şartları sağlamak için luteal faz boyunca devam eder. Korpus luteum tarafından sentez edilen progesteron implantasyon için endometriumun sekretuar faza dönüşümünü başlatır. Uygun progesteron üretimi KL' un LH ile sürekli stimülasyonunu gerektirir (100). 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 endometrium arasında asenkronizasyona yol açar. Bu da özellikle IVF sikluslarında azalmış gebelik oranlarına neden olur. Ovulasyon indüksiyon protokollerinde oluşan yüksek östrojen düzeyleri veya anormal E/ P oranı ile değişen hormonal çevre endometrial gelişimi ve sonuç olarak embriyo implantasyonunu etkileyebilir (96). Doğal sikluslar ile karşılaştırıldığında stimüle sikluslarda ovaryen steroid üretiminin süresi daha kısadır (78).

Ovulasyon indüksiyonu tedavilerinin ilk dönemlerinde, gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu yapılan siklusların % 20' sinde kısa luteal faz tespit edilmiştir (77). Normal ovulatuar olan kadınlarda ise kısa luteal fazın insidansı yaklaşık % 5 olarak tespit edilmiştir (64). Multifoliküler gelişim olan siklusların % 50' de erken luteal fazda öne kayma (47), %57'sinde ise geç luteal fazda endometrial asenkroni gözlemlendiği bildirilmiştir (14). Endometrial gelişimde öne kayma 3 günü aştığında embriyo implantasyon sikluslarında gebelik gözlenmez (63,98). 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 (10). Stimule siklularda KL'dan progesteron sentezinin bozulması GnRH-agonistlerinin kullanımı ile ilişkili olmasına rağmen, stimulate siklularda GnRH-agonistleri kullanılmadığında bile LH konsantrasyonlarının düşük olduğu bildirilmektedir (95). Sadece gonadotropinler ile yada GnRH-antagonistleri ile birlikte yapılan ovaryen stimulasyon sikluları sırasında düşük LH düzeyleri gelişmesi; LH'nın korpus luteumun devamı için şart olmasından dolayı luteal faz defekti gelişmesi ile sonuçlanmaktadır. Multifoliküler gelişimin sonucu olarak oluşan yüksek östrojen ve progesteron oranı erken luteal fazda düşük LH düzeyinden sorumlu tutulmaktadır (31). Luteal faz LH konsantrasyonlarının gonadotropin ve GnRH antagonistleri ile hafif ovaryen stimulasyon sonrası azalmadığı bildirilmiştir (85). Bu gözlem genelleştirilirse; luteal faz defekti östradiol ve/veya progesteronun postovulatuvar yüksek miktarda üretimi ile birlikte olacaktır. Bu gözlemin klinik sonucu superovulasyon geçiren tüm sikluların luteal faz takviyesine ihtiyaç duyacağıdır. Hafif stimulasyon ile ovulasyon indüksiyonu siklularında ise daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (31).

Sadece gonadotropinler ile yapılan KOH/ İÜİ siklularında luteal faz desteği ile ilgili bugüne kadar çalışma bildirilmemiştir. Sadece gonadotropinler ile yapılan ART siklularına ait çalışmalar IVF' un erken dönemlerinde bildirilmiştir. GnRH-agonist ve antagonistlerinin kullanıma girmesi ile prematür LH surge'nun önlenmesi sonucu siklus iptal hızında azalma ve gebelik hızında belirgin artış gözlenmiştir. Bununla birlikte luteal fazda düşük LH düzeylerini kompanse etmek amacıyla luteal faz, östrojen, progesteron ve hCG gibi hormonlar ile desteklenerek gebelik hızında artış sağlanmıştır. İÜİ siklularında çoğunlukla sadece gonadotropinler kullanılmaktadır; bununla birlikte İÜİ için yapılan KOH siklularında luteal destek ihtiyacı, agonist yada antagonistler kullanılmadığından, henüz tartışma konusudur.

Bu prospektif randomize kontrollü çalışmada; sadece gonadotropinler kullanılarak yapılan KOH/ İÜİ sikluslarında luteal faz desteğinin gebelik hızı üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla; gruplar arasında infertilite etiolojisi yönünden homojenliği sağlamak için sadece açıklanamayan infertilite tanısı alan çiftler çalışmaya alınmıştır. Prospektif ve randomize olarak luteal dönemde progesteron ile luteal faz desteği yapılan hastaların klinik sonuçları, luteal faz desteği verilmeyen hastalar ile karşılaştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER :

A- İNFERTİLİTE TANIMI, İNSİDANSI ve ETİYOLOJİSİ :

A 1. Tanı ve İnsidansı :

İnfertilite bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu olarak tanımlanmaktadır. Genel infertilite insidansı % 10-15 olarak bildirilmiştir (72). İnfertilite verilerinin bazı terminolojik kavramlar üzerinden değerlendirilmesi gereklidir. Bunlardan siklus fekundabilitesi bir siklusta gebelik oluşma olasılığını belirtir ve normal çiftlerde % 20-25 olarak bildirilmiştir (66). Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır (66).

A 2. Etiyolojisi :

Son 30 yılda infertilite insidansı değişmeden kalmıştır. Ancak infertilite değerlendirme ve tedavisinde bu süre içinde önemli ilerlemeler olmuştur (66). Başlıca infertilite nedenleri; erkek faktör (%35), tubal ve pelvik faktör (%35), ovulatuvar disfonksiyon (%15), açıklanamayan infertilite (%15) olarak bildirilmiştir (66).

A 3. Açıklanamayan İnfertilite :

Açıklanamayan infertilite; bir yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftlerde yapılan tanısal testler sonucu herhangi bir nedeninin bulunamaması durumudur (2). Açıklanamayan infertilitenin ortalama insidansı % 15 olarak bildirilmektedir (97). Açıklanamayan infertilitenin insidansının kullanılan tanısal kriterlerin farklı olmasına bağlı olarak %10-30 arasında değiştiği bildirilmiştir (26). Açıklanamayan infertilite tanısı

konabilmesi için tam bir infertilite araştırılması yapılmalıdır. Tanı için çeşitli çalışmalarda farklı tanısal işlemler önerilmesine rağmen hangi testlerin daha önemli ve gerekli olduğuna dair bir görüş birliği oluşmamıştır.

a. Açıklanamayan İnfertilite Tanısı İçin Önerilen Testler ;

- 1- Erkeğe ait faktörlerin değerlendirilmesi için; konvensiyonel bir semen analizine ilaveten in vitro mukus penetrasyon testi, hamster egg penetrasyon test ve post-koital test gibi sperm fonksiyon testleri.
- 2-Ovulasyonun araştırılması için; bazal vücut ısısı takibi, midluteal serum progesteron ölçümü, endometrial biyopsi ve ovulasyonun ultrasonografik monitorizasyonu.
- 3-Tubal faktörün değerlendirilmesi için; histerosalpingografi, laparoskopi, falloposkopi, sonohisterografi ve transvajinal hidrolaparoskopi (50).
- 4- Peritoneal faktörün değerlendirilmesi için laparoskopi.
- 5- Uterin faktörün değerlendirilmesi için histerosalpingografi ve histeroskopi.
- 6- İmmünolojik testler' dir.

Bu testlerin bazılarının tanısal değeri tam olarak bilinmemektedir. İnfertilite tanısı için önerilen tanısal testlerin uygulanmasında bugün için kabul edilen genel görüş; pahalı ve gereksiz test, prosedür ve tedavilerden sakınılmasına özen gösterilmesi olarak bildirilmektedir (60,37). 1992 de European Society of Human Reproduction and Embryology'nin (ESHRE) açıklanamayan infertilite çalışmasının sonuçlarına göre gebelik hızı ile korelasyona dayalı olarak infertilite çalışmalarının 3 kategori içinde değerlendirilmesi önerilmiştir (26);

1. kategoride; semen analizi, HSG ve L/S ile tubal açıklığın değerlendirilmesi ve midluteal progesteron ile ovulasyonun tespiti gibi gebelikle korelasyonu olan testler;
2. kategoride; zona-free hamster egg penetration test, post-koital test ve antisperm

- antikor ölçümü gibi gebelikle uyumlu korelasyonu olmayan testler;
3. kategoride; endometrial günlendirme, varikozel araştırması ve klamidya testleri gibi gebelikle korelasyonu olmadığı düşünülen testler.

Daha sonra bu sınıflama 1996 ve 2000 yıllarında Capri’de yapılan workshop’larda ESHRE tarafından güncelleştirilmiştir (37,27). 1996 “ESHRE Capri workshop’ unda” tedavi almayanlar ile karşılaştırıldığında; bu neden tedavi edildiğinde fekundabilite sağlanıyorsa söz konusu nedeni gösteren anormal test infertilite ile ilişkili olarak kabul edilmiştir (37). 2000 ESHRE Capri “Workshop’unda ise ovulasyonu doğrulamada en iyi testin progesteron ölçümü olduğu, uterus ve tüplerin yapısının primer araştırılmasının HSG ile yapılması gerektiği; ultrasonun özellikle basit kontrast media ile önemli bilgi verebileceği; laparoskopinin ise endoskopik cerrahi de yada daha ileri tanısal işlemler için saklanması gerektiği bildirilmiştir (27).

Erkek faktörünün tanımlanmasında bugün için Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) normal semen analizi değerleri kullanılmaktadır (80). Sperm motilite ve morfolojisinin farklı laboratuvarlar arasında standardizasyonunun yetersiz olduğu bildirilmiştir (25,36,73). Bu nedenle bu değişkenler için normal sınırlar değil, referans değerler önerilmiştir. WHO’ nun “Laboratuvar El Kitabı’ nda yer alan çok merkezli çalışmalara dayanan değerlendirme yöntemlerine göre elde edilen referans değerleri; volüm 2 ml ve üzeri, $pH \leq 7.2$, sperm konsantrasyonu $\geq 20 \times 10^6$ milyon/ ml., total sperm sayısı $\geq 40 \times 10^6$ milyon/ ejakulat, motilite ejakülasyondan sonra 60 dk içinde $\geq \% 50$ progresif motilite ya da $> \% 25$ hızlı progresif motilite olarak bildirilmiştir (79). WHO’nun referans değerlerine göre normal sperm morfolojisi $\geq \%20$, vitalite $\geq \%75$ (boyamasız), beyaz küreler $< 1 \times 10^6$, immünobead test için

motil spermilerin %50 sinden daha azında bead bağlanması, MAR testi için motil spermilerin % 50 sinden daha azında yapışkan partiküller olması olarak belirlenmiştir (105). WHO'ya göre temel semen analizinde sperm sayısının alt sınırı 20 milyon/ml. olmasına rağmen fertil olduğu kanıtlanmış erkeklerin % 25'inde sperm konsantrasyonu 20 milyonun altındadır (104).

b. Açıklanamayan İnfertilitenin Tedavisi :

Açıklanamayan infertilitenin tedavisinde standart bir yöntem yoktur. Tedavide genellikle ampirik tedavi metotları uygulanmaktadır. Açıklanamayan infertilite için yapılan tedavi yöntemlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi, spontan gebelik hızlarının yüksek olması nedeniyle oldukça güçtür. Açıklanamayan infertilitesi olan ve tedavi edilmeyen kadınlarda gözlenen ortalama siklus fekunditesi yaklaşık % 2- 4 dür. Bu değerler normal fertil çiftlerden (%20-25) yaklaşık % 80- 90 daha düşüktür (53). Tedaviden bağımsız gebelik olasılığının infertilite süresi ve kadın yaşı ile ters orantılı ve progresif olarak azaldığı gösterilmiştir (23,24). İnfertilitenin 3. yılı sonrasında spontan gebelik olasılığı % 40 düşer (40).

Açıklanamayan infertilitenin kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte folikülogenez, gamet gelişimi, fertilizasyon yada implantasyon kusurları olası nedenler olarak düşünülmektedir. Açıklanamayan infertilitenin tedavisinde uygulanan metotlar; folikülogenezi düzelterek, fertilizasyon yerinde artmış gamet konsantrasyonu sağlayarak yada implantasyon sırasında hormonal çevreyi düzelterek etkili oluyor olabilir. Açıklanamayan infertilitede bugün için önerilen tedaviler; intrauterin inseminasyon (İÜİ), klomifen sitrat veya eksojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu, kontrollü ovaryen hiperstimulasyon (KOH), KOH ile birlikte İÜİ ve yardımcı üreme teknikleridir (YÜT). Bununla birlikte açıklanamayan infertilite için tedavi etkinliğini değerlendirecek yada karşılaştıracak uygun

planlanmış çok az randomize klinik çalışma vardır (2).

- Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Ovaryen Stimulasyon :

Klomifen Sitrat (CC) :

Açıklanamayan infertilitede klomifen sitratın kullanımına dair çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Cochrane için yapılan bir sistematik derlemede Hughes ve arkadaşları açıklanamayan infertilite tedavisinde plasebo yada tedavi verilmeyen gruba göre klomifenin üstün olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarında CC için gerçek tedavi etkisi küçük olsa da, düşük fiyatı ve kullanım kolaylığı nedeniyle, açıklanamayan infertilite tedavisinde ilk seçim olarak kabul edilmiştir (58).

Gonadotropinler :

Kontrollü ovaryen hiperstimulasyon preovulatuvar foliküllerin sayısını artırır ve rutin testler ile tespit edilemeyen ovulatuvar bozuklukları düzeltebilir (102). Anovulasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında; KOH' ta daha yüksek günlük eksojen gonadotropin dozları gerekir. Açıklanamayan infertilitesi olan kadınların ovulatuvar olması ve altta yatan polikistik over sendromu gibi endokrinopatileri olmaması nedeniyle halihazırda kullanılan gonadotropinlerin herhangi biri stimulasyon için kullanılabilir. Her ne kadar süperovulasyon istense de dikkatli monitorizasyon ile hiperstimulasyondan sakınmak gereklidir (34).

- Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde İntrauterin İnseminasyon :

YÜT teknolojisinde gelişmeler sonucunda modern sperm yıkama ve işleme metotları geliştirilmiştir. Bu yöntemler İÜİ' u güvenli bir teknik haline getirmiştir. İÜİ bugüne kadar açıklanamayan infertilite tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır (88). Yapılan İÜİ' un esası

küçük hacimlerde konsantre edilen motil spermatozoanın serviksin geçilerek doğrudan intrauterin kavite içine verilmesine dayanır. Böylece motil spermatozoa ovulasyon sonrası oosite kolaylıkla ulaşır. Açıklanamayan infertilite tedavisinde tek başına İÜİ' 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 İÜİ ve KOH' un her ikisinin de bağımsız pozitif etki gösterdiği bulunmuştur (21). Cochrane için yapılan sistematik derlemede de; İÜİ ile birlikte CC' ın, gebelik hızında sadece İÜİ' dan daha fazla düzelme sağladığı bildirilmiştir (22).

- Açıklanamayan İnfertilite Tedavisinde Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon ve İntrauterin İnseminasyon :

Gonadotropinler, İÜİ ile kombine olarak süperovulasyon için sıklıkla kullanılmaktadır. Bir çok çalışmada açıklanamayan infertilite tedavisinde KOH ve İÜİ'un etkili olduğu gösterilmiştir (89,75,52,28). Zeyneloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan, sadece açıklanamayan infertilitesi olan çiftleri içeren prospektif randomize çalışmaların meta-analizde; gonadotropinler ile stimüle sikluslar, zamanlanmış cinsel ilişki ve İÜİ ile karşılaştırılmış ve 980 siklusu içeren 8 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde İÜİ yapılan hastalarda gebelik hızında belirgin artış olduğu görülmüştür (107). Açıklanamayan infertilite tedavisinde in vitro fertilizasyon (İVF) ile gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ' un karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, gebelik sağlamada hMG ve İÜİ' un 4 siklusunun, bir siklus IVF sonuçları kadar efektif olduğu sonucuna varılmıştır (82). Çeşitli çalışmalarda açıklanamayan infertilite tedavisinde KOH/ İÜİ' un optimum sayısı araştırılmıştır. Bir gözlemsel, prospektif çalışmada IVF ve ICSI öncesi 3 siklusa kadar KOH ve İÜİ sonuçları

değerlendirilmiş ve ilk 3 siklustaki siklus fekunditesinin % 16.4 olduğu, 4- 6. sikluslar arasında bu oranın % 5.6' a düştüğü gösterilmiştir (1). Son iki çalışmanın sonucuna göre IVF/ İCSİ öncesi 3-4 siklus KOH ve İÜİ önerilmektedir.

Açıklanamayan infertilitede yaklaşık siklus fekundabilitesi, tedavisiz % 1.3- 4.1, sadece İÜİ ile % 3.8, sadece klomifen ile % 5.6, klomifen + İÜİ ile % 8.3, sadece gonadotropinler ile % 7.7, gonadotropin + İÜİ ile % 17.1, İVF ile % 20.7 olarak bulunmuştur (53).

B- LUTEAL FAZ ve KOH SIKLUSLARININ LUTEAL FAZ İLE İLİŞKİSİ :

Farklı ilaç protokollerinin kullanımına rağmen hemen tüm ovaryen stimülasyon protokollerinde luteal faz defektif bulunmuştur (96). Korpus luteum (KL) yetersizliği en sık GnRH-agonistlerinin kullanımı sonrası tanımlanmıştır (93). GnRH-agonistleri ve human menopozal gonadotropin ile yapılan IVF sikluslarında gonadotropin sekresyonu için hopofizer kapasite analogun kesilmesine rağmen luteal faz boyunca bozulmuş kalır (94). KL fonksiyonu LH stimülasyonuna bağlıdır; LH salınımı ise GnRH sekresyonuna bağlıdır. Bu nedenle GnRH-agonisti kullanılan tüm İVF sikluslarında luteal fazın desteklenmesi temel bir yaklaşım haline gelmiştir (90). LH, KL fonksiyonunu destekler; düşük LH düzeyleri, GnRH-agonist ve GnRH- antagonist tedavisi sonrası olduğu kadar hMG ile ovulasyon indüksiyonu sikluslarında da tanımlanmıştır (96). Bu düşük luteal LH düzeyleri yetersiz KL fonksiyonuna yol açabilir.

B 1. Normal Sikluslarda Luteal Fazın Fizyolojisi :

- Luteal fazda overde anatomik-histolojik fonksiyonel değişiklikler :

Folikülün rüptürü ve ovumun salınımı öncesi granüloza hücreleri boyutunda artış başlar ve bir pigment olan lutein birikimi ile birlikte karakteristik vakuole görünüm alır. Luteinizasyon olarak isimlendirilen bu olayın anatomik karşılığı “korpus luteum” adını alır. Ovulasyon sonrası granüloza hücreleri büyümeye devam eder. Ek olarak çevre teka ve stromada bulunan teka lutein hücreleri de korpus luteumun yapısına katılmak için farklılaşabilir. Bazal laminanın çözünmesi ve hızlı vaskülarizasyonu luteinizasyona spesifik hücrelerin kaynağını ayırt etmede güçlük yaratır. LH surge’ ünün bitiminden sonra kapillerler granüloza tabakası içine penetre olmaya başlar, santral kaviteye ulaşır ve sıklıkla kanla dolar (65). Luteinizasyon olaylarının önemli özelliği olan anjiogenez; LH’ ya cevap olarak luteinize granüloza hücrelerinde üretilen VEGF ve anjiopoetinler gibi büyüme faktörleri aracılığı ile oluşur (20,5,33). Ovulasyon sonrası 8-9. günlerde kanda östrojen ve progesteronun en yüksek seviyeye çıkması ile vaskülarizasyon maksimuma ulaşır. Bu sırada KL vücudun en fazla kan akımına sahip ünitelerinden biri haline gelir (65).

- Luteal faz- foliküler faz hormonal dinamikleri :

Normal luteal fonksiyon; optimal preovulatuvar foliküler gelişim gerektirir. Foliküler fazda FSH’ un baskılanması; düşük preovulatuvar östradiol düzeyleri, düşük midluteal progesteron üretimi ve azalmış luteal hücre kitlesiyle sonuçlanır (65). Deneysel çalışmalar foliküler faz boyunca LH reseptörlerinin birikiminin; luteinizasyonun genişliği ve korpus luteumun fonksiyonel kapasitesinin ön belirleyicileri olduğunu desteklemektedir (49). Aynı zamanda foliküler fazın avasküler granüloza hücre tabakasının, vaskülarize luteal dokuya dönüşümü de önemlidir; çünkü steroid üretimi kolesterolün LDL ile taşınmasına bağlıdır.

Granüloza tabakasının vaskülarizasyonu, progesteron üretimi için yeterli substratı luteal hücrelere sağlamada temel rol oynar. LH' nun en önemli fonksiyonlarından biri de LDL' in hücre reseptörlerine bağlanmasını, hücre içerisine alınmasını ve bundan sonraki sentez basamaklarını düzenlemesidir (49).

KL'un steroidojenik kapasitesi ve ömrü LH' un tonik sekresyonuna bağlıdır. Hipofizektomize kadınlardaki çalışmalar, normal KL fonksiyonu için LH' un küçük miktarlarda sürekli varlığının gerekli olduğunu göstermiştir (100). LH' a KL'un bağımlılığı, ovulasyonun pulsatil GnRH ile indüklenmesini takiben GnRH' un kesilmesi yada GnRH-agonist/ antagonistlerinin alınmasını takiben hızla luteoliz olması ile desteklenmektedir (59, 45). Prolaktin gibi diğer luteotropik hormonların ise primat menstrüel siklusunda rol oynadığına dair kanıt yoktur (87).

KL 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 (65). KL' da en yoğun hücre tipi endotelial hücreler ve perisitlerdir (3).

Steroidojenik hücreler 2 hücre tipinden oluşur (76,57). “Büyük luteal hücreler”, foliküler granüloza hücrelerinden köken alırlar, LH' ya yanıt vermezler, buna karşın çeşitli otokrin ve parakrin peptitler ve eikasonoidler üretirler. Bu hücreler aynı zamanda östrojen ve progesteron üretirken, bu iki hormonun bazal düzeyini de sağlarlar. İkinci hücre tipi foliküler teka hücrelerinden kaynak alan “küçük luteal hücreler” dir. Bu hücreler LH reseptivitesi kazanırlar ve LH atımlarına artmış östrojen ve progesteron sekresyonu ile yanıt verirler (19). Luteal faz defektinin bazı olgularda, küçük luteal hücrelerin LH' a yanıt vermede yetersizliği

nedeniyle oluştuğuna inanılmaktadır (106). Progesteron düzeyleri normalde ovulasyon sonrası keskin bir artış gösterir. LH surge'   sonrası yaklaşık 8. günde progesteron en yüksek seviyelerine çıkar. Luteal faz sırasında yeni foliküler büyümenin başlaması östrojen, progesteron ve inhibin A' nın negatif feed back etkisi ile ortaya çıkan gonadotropinlerin düşük düzeyleri ile inhibe edilir (19). Luteal faz sırasında östrojen ve progesteronun sekresyonları episodiktir ve LH atımları ile yakından ilişki gösterir (44,43). Bu epizodik sekresyon nedeniyle, rölatif olarak düşük midluteal progesteron düzeyleri bazılarına göre uygunsuz luteal fazın göstergesi olarak kabul edilmesine rağmen, tamamen normal olan luteal faz süresince de görülebilir (65).

- Korpus luteum regresyonu- luteolizis :

Normal bir siklusta, midsiklus LH surge'  nden menstruasyonun ilk gününe kadar geçen zaman periodu yaklaşık 14 gündür; ancak 11-17 gün arası normal olarak kabul edilebilir (64). Kadınlar arasındaki belirgin siklus variabilitesi, foliküler fazda foliküler büyüme ve maturasyon için gereken zamana bağlı olarak ortaya çıkar. Buna karşın, luteal fazın progresif olarak artan LH maruziyetiyle bile uzamaması; KL hasarının aktif luteolitik mekanizmaya bağlı olduğunu göstermektedir (65).

KL ovulasyon sonrası 9-11. günlerde hızla gerilemeye başlar, ancak bu dejenerasyonun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı primat olmayan memeli türlerinde uterustan köken alan luteolitik faktör (PGF2- alfa) KL' un yaşam süresini düzenlemektedir. Luteolitik faktör primat menstruel siklusunda tanımlanamamıştır; ayrıca primatlarda uterusun çıkarılması ovaryen siklusu etkilememektedir. Luteal hücrelerin yapısal

regresyonu KL' da östrojen üretimiyle indüklenebilir (51). Erken luteal fazda östrojen düzeyinin prematür olarak yükselmesi progesteron konsantrasyonlarında ani düşme ile sonuçlanır. KL' un olduğu over içine direkt östradiol enjeksiyonu luteolizisi indüklerken, karşı overe östradiol enjeksiyonu böyle bir etki yaratmamaktadır (6). Östrojenin bu etkisi nitrik oksit aracılığı ile olabilir; nitrik oksit luteal prostoglandin sentezini stimüle eder ve progesteron üretimini azaltır (46). Nitrik oksit ve hCG insan KL' da karşıt etki gösterir. Nitrik oksit luteal hücrelerin apoptozisi ile birliktedir (101). Luteolizis için en son sinyal lokal olarak sentez edilen luteal östrojene cevap olarak over içinde üretilen PGF2- alfa' dır (6). Östrojenin endometriumda progesteron reseptörlerinin sentezi için gerekli olduğu bilinmektedir (106). Luteal fazda sentezlenen östrojen endometriumda ovulasyon sonrası progesteron ile indüklenen değişiklikler için de gereklidir. Uygunsuz östrojene bağlı uygunsuz progesteron reseptör içeriği ile hazırlanan endometrium, luteal faz eksikliğinin başka formu olan infertilite ve erken düşük için olası ek mekanizmalardan birisi olarak kabul edilmektedir (65).

KL'un yaşam ömrü hCG' nin gebelikte hızla artan uyarısının ortaya çıkması ile uzar. hCG plasental steroidogenezin olduğu, yaklaşık 9-10. gebelik haftasına kadar KL' un steroidojenik kapasitesini sürdürmesini sağlar. Ek olarak hCG ile erken gebelikte KL devamı, VEGF ve anjiopoetin-2 gibi anjiojenik faktörlere bağlı bir olaydır. Progesteronun dolaşımdaki bifazik paterninden farklı olarak (ovulasyon sonrası azalır ve sonra midluteal fazda daha yüksek düzeylere çıkar) progesteron sentezini etkileyen 2 majör enzim için mRNA düzeylerinin (kolesterol yan zincir kırma enzimi ve 3 betahidroksi-steroid dehidrojenaz) ovulasyonda maksimum olduğu ve luteal faz boyunca azaldığı gösterilmiştir (12). Bütün bu olaylar KL'un yaşam ömrünün ovulasyon zamanında belirlendiğini ve luteal regresyonun

gebeliğin hCG' si ile sürdürülmedikçe kaçınılmaz olduğunu göstermektedir (65).

B 2. Luteal Fazın Değerlendirilmesi :

Luteal faz uzunluğunu gösteren bazal vücut ısı takibi, mid-luteal serum progesteron düzeyi ölçümü ve zamanlanmış endometrial biopsi luteal fazı değerlendirmede en çok kullanılan metotlardır. Endometrial histolojik gelişimde 2 günden daha fazla gecikme luteal faz defekti için en sık kullanılan tanı kriteridir. Endometrial günleme genellikle Noyes kriterlerine göre yapılır (74). Luteal faz fonksiyonunun değerlendirilmesi için endometrial örnekler; endometrial günleme dışında steroid reseptörleri ve uterin reseptivitenin fonksiyonel belirteçleri içinde analiz edilebilir. Ancak, endometrial biopsiler stimule siklularda rutin olarak yapılmaz. Luteal faz defektini tespit etmek amacıyla hormonal değerlendirme gerekebilir (96).

B 3. Stimüle Siklularda Korpus Luteum Fonksiyonu :

Luteal faz anormalliği IVF de kullanılan hemen tüm stimulasyon protokollerinde gerek hormonal gerekse de endometrial düzeyde tespit edilebilir. Düşük luteal LH düzeyleri yetersiz KL fonksiyonuna yol açabilmekte ve bunun sonucu olarak ovulasyon indüksiyonu sonrası kısa luteal faz yada düşük luteal progesteron konsantrasyonları sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Progesteron takviyesi en azından GnRH-agonist kullanılan siklularda endometrial histolojiyi düzeltmektedir (90). GnRH-agonistlerinin rutin olarak kullanımından önce, östradiolün luteolitik etkisine bağlı olan luteal faz uygunsuzluğunun ana nedeni olarak, değişmiş E/ P oranı düşünülmekteydi. Korpus luteumda farklı östrojen reseptörleri tanımlanmış ve bu nedenle östradiol KL apoptozisi ve luteolizisde rol oynayabilir sonucuna varılmıştır (70, 62).

YÜT' de ovaryen stimulasyon luteal fazda suprafizyolojik düzeyde östrojen ve progesteron konsantrasyonları ile sonuçlanır. Bu seks steroidleri direkt ve indirekt olarak matür endometriuma etki yaparak implantasyonda endometrial reseptiviteyi etkiler. Endometrial reseptivite, seks steroidlerine uygunsuz maruziyet ile değişebilen kompleks bir olaydır. Ovulasyon indüksiyonunu takiben E/ P oranı, büyüme faktör konsantrasyonları ve hücre adezyon molekül profili değişebilir ve endometrial reseptiviteyi potansiyel olarak etkileyebilir (67). Bir çalışmada, IVF tedavisi için CC ve hMG kullanılan sikluslar, stimüle edilmemiş normal ovulatuar sikluslar ile endometrial biopsilerde luteal sitoplazmik reseptör düzeyleri yönünden karşılaştırılmış; her iki grupta benzer E2 reseptör düzeyi olmasına rağmen stimüle sikluslarda belirgin olarak azalmış progesteron reseptör içeriği saptanmış ve indüklenmiş sikluslarda değişen sitoplazmik progesteron reseptör içeriğinin uygunsuz endometrial gelişimin mekanizmasını açıklayabileceği sonucuna varılmıştır (71). Son zamanlarda oosit donasyonu ile yapılan klinik IVF çalışmalarında; erken luteal faz sırasındaki yüksek östrojen konsantrasyonlarının KL fonksiyonunu ve implantasyon hızını etkilediğini gösterilmiştir (81). Birkaç karşılaştırmalı çalışmada, doğal siklus konsepsiyonları ile karşılaştırıldığında ovaryen stimulasyon sonrası klinik gebelik olarak tespit edilemeyen yüksek bir gebelik kayıp hızı ve azalmış implantasyon hızı gösterilmiştir (7,8). Bütün bu çalışmalar KOH sikluslarında luteal fazın hormonal fizyolojisinin bozulduğunu ve bunun sonucu olarak luteal faz yetersizliğinin ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

IVF yapılmayan KOH sikluslarında luteal faz ile ilgili IVF sikluslarındaki kadar çok çalışma bildirilmemiştir. Bir çalışmada IVF için agonist kullanılmadan yapılan hMG/ hCG sikluslarında endometrial uygunsuzluğun insidansını saptamak amacıyla geç luteal endometrial biopsiler alınmış ve faz dışı endometrium insidansının yüksek çıkması nedeniyle

hMG/ hCG sikluslarında luteal destek uygulanması gerektiği düşünülmüştür (86). Buna karşın, İÜİ yapılan sikluslarda ovulasyon indüksiyonu için GnRH-antagonistinin multiple doz protokolü ile sadece gonadotropinlerle yapılan ovaryen stimülasyon siklusları karşılaştırıldığında; her iki protokolde de luteal fazda aynı progesteron profilinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (84). Başka bir çalışmada da hMG ile ovulasyon indüksiyonu sonrası luteal LH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (95).

KOH sikluslarında luteal faz, folikül aspirasyonu yapılmaya bile bozulabilir ve bundan endojen LH' nın baskılanması sorumlu olabilir (69). Ovaryen stimülasyon sırasında rutin olarak gelişen suprafizyolojik östrojen ve progesteron konsantrasyonları negatif feedback etki ile LH konsantrasyonlarında düşmeye neden olur (48). Bu nedenle KOH sikluslarına güncel yaklaşımda, daha fizyolojik luteal faz geliştirme amaçlanmaktadır (67).

B 4.Stimüle Sikluslarda Endometrium :

İmplantasyon için normal endometrial çevre gereklidir. Bu nedenle; endometrial reseptivitenin değerlendirilmesi, infertil hastaların değerlendirilmesinde temel amaçlardan biri olmuştur (103). Ancak fizyolojik durumlar altında endometrial fonksiyonun ölçülmesi fertilitede büyük tartışma konusudur. Bu durum ovulasyon indüksiyonu veya hormonal kontrasepsiyon gibi farklı hormon terapileri sırasında daha da komplike bir hal alır (9). Endometrial fonksiyonun araştırılması Noyes ve ark. tarafından yaklaşık 50 yıl kadar önce tanımlanmış olan pre-menstruel endometrial biyopsideki morfolojik kriterlere göre yapılır. Bu tanısal yaklaşım kullanılarak; ovaryen stimülasyon için klomifen sitrat yada gonadotropin kullanan, HRT alan, veya oral kontraseptif kullanan hastalarda endometrial sekretuar patterne olan ters etkiler tespit edilmiştir (38).

Benzer şekilde; prematür luteinizasyon model olarak alındığında artifisyel siklusların foliküler fazında progesteron alımının endometrial gelişimi bozduğu bildirilmiştir (39). IVF sikluslarında endometrial gelişim bir çok farklı faktöre bağlıdır. Stimüle sikluslarda endometriumun progesterona erken ve artmış maruziyeti; erken sekretuar transformasyonu ve takiben orta luteal glandüler maturasyonun durmasını açıklayabilir (41,11). Stimüle sikluslarda artmış östradiol düzeyi daha yoğun glandüler-stromal disenkronizasyon ile birliktedir. Son oosit maturasyonunu sağlamada hCG injeksiyonu da bozulmuş luteal faz endometrial yapısı için diğer bir olasılık olarak kabul edilmiştir (56). Sonuç olarak, benzer hormon düzeylerinde endometrial yapıda büyük farklılıklar görülmesi (18) ve kişinin serum hormon ölçümleri ile endometrial günleme arasında açık bir korelasyonun olmaması (98) YÜT için gonadotropinlerle stimüle edilmiş sikluslarda endometrial gelişimi regüle eden multiple faktörler olduğu hipotezini kuvvetlendirmektedir.

C- STİMÜLE EDİLEN SIKLUSLARDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ :

Doğal siklusların luteal fazı ovulasyonu takiben progesteron sekrete eden KL' un oluşumu ile karakterizedir. Konsepsiyon ve implantasyonu takiben, gelişen blastosist hCG sekrete etmeye başlar; hCG' nin rolü KL ve sekresyonlarının sürdürülmesini sağlamaktır. Normal bir luteal fonksiyon, gebeliğin devamı için gereklidir (4). KL'un erken gebelik döneminde çıkarılmasının tam düşük ile sonuçlandığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (29,30). Bu bilgi erken gebeliğin devamı için progesteronun gerekli olduğunu kanıtlamaktadır.

GnRH–agonistleri 1980' lerin ortalarından itibaren IVF için yapılan ovaryen

stimulasyon rejimlerinde prematür luteinizasyonu önlemek için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. GnRH-agonistleri ovulasyon indüksiyonu şemalarına eklendiğinde hipofizer fonksiyon GnRH-agonistin kesilmesinden sonraki en az 2-3 hafta organize olamamaktadır. Bu nedenle agonist sikluslarında progesteron eksikliği ve dolayısıyla luteal faz yetmezliğinin negatif etkilerinden korunmak için luteal faz ve erken gebeliğin hormonal olarak desteklenmesi temel olmuştur (94,91). GnRH-antagonistlerinin YÜT’ de kullanımı ise yakın zamanda artmıştır. Agonistlerin aksine antagonistler belirgin olarak daha kısa süreli kullanılır ve daha kısa etki süresine sahiptirler. Bu nedenle antagonistlerin KL’ a olan etkileri bilinmemekte ve daha ileri çalışmalar gerektirmektedir (4). İUI için yapılan KOH sikluslarında luteal faz desteği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

III. MATERYAL VE METOD :

A- Hasta Seçimi :

Bu çalışma Kasım 2004 ve Aralık 2005 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği' ne çocuk istemi ile başvuran ve açıklanamayan infertilite tanısı alan hastalar arasında randomize, prospektif olarak yürütüldü. Çalışma önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kuruluna sunuldu ve 08.02.2005 tarihinde etik kurul onayı alındı (Ek-1).

Çalışmaya hem primer ve hem sekonder infertilitesi olan hastalar alındı. Tüm hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi ve bilgilendirilmiş rıza formu imzalatıldı (Ek-2).

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

En az 1 yıl düzenli cinsel ilişki ve korunmamaya rağmen gebe kalamamış olmak;

İnfertilite incelemesinde;

(1) hastaların düzenli menstrüel sikluslara sahip olması,

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

(3) histerosalpingografide her iki tuba uterinanın açık olması,

(4) erkeğin semen analizinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre normal olması durumunda açıklanamayan infertilite sorunu olduğu kabul edilip çalışmaya alınmıştır.

Bu çalışmada “Kruger kriterlerine” göre bakılan sperm morfolojisi dikkate alınmamıştır.

(5) infertil çiftten kadının yaşı 20-40 yaş arası olması,

(6) endokrinolojik (polikistik over sendromu, tedavi edilmemiş hipotiroidi veya

hipertiroidi, diabet, hiperprolaktinemi, hipogonadotropik hipogonadizm) ve

(7) diğer sistemik problemlerinin olmaması, tedavi sonucu gebe kalması durumunda gebeliğin devamının kadının yaşamını tehlikeye sokacağı sistemik hastalıklarının (Kalp hastalıkları, regüle olmamış diabet, böbrek hastalıkları vs.) olmaması,

(8) her iki overin intakt olması,

(9) over rezervinin normal olması (bazal FSH< 15 IU/ml),

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

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak yaş sınırı dışında olan hastalar, infertilite problemine yol açacak herhangi bir hormonal bozukluğu olan hastalar, erkeğin semen incelemesinde şiddetli oligoastenospermisi olan hastalar olarak belirlendi.

B- Ovulasyon İndüksiyon Protokolü :

Ovaryen stimülasyon için follitropin α (Gonal F, rec-FSH, Serono, Türkiye) ve follitropin β (Puregon, rec-FSH, Organon, Türkiye) kullanıldı. Rekombinant gonadotropinleri temin edemeyen hastalarda üriner hMG (Pergonal, Serono, Türkiye veya Menogon, Erkim, Türkiye) kullanıldı. Ovulasyon indüksiyonuna siklusun 2-5. günlerinde başlandı. Başlangıç olarak tüm hastalara 75-150 IU/ gün ilaç dozu bireysel olarak uygulandı. Siklusun 5-6. günleri ultrasonografik olarak foliküller ölçüldü. Günde 75 IU ‘ nin üzerinde dozlarda başlanan hastalarda folikül gelişimine göre doz azaltıldı. Siklusun 10-12. günleri arasında 75 IU’ye foliküler yanıt alınmayan hastalarda doz bireysel olarak 37.5-75 IU artırıldı. Folikül gelişiminin takibinde estradiol ve LH ölçümü yapılmadı. İndüksiyon süresince yapılan folikül ultrasonlarında en az bir folikülün çapı 17 mm.’ yi aştığında ovulasyonu tetiklemek amacıyla

10000 IU hCG (Pregnyl , Organon, Türkiye) yada 250 µcg rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µ , Serono, Türkiye) kullanıldı. hCG injeksiyonu sonrası 36. saatte intrauterin inseminasyon uygulandı. Hafta sonuna denk gelen bazı olgularda 24 saat sonrası İÜİ uygulandı.

C- İntrauterin İnseminasyon İçin Sperm Hazırlama Tekniği :

İnseminasyon için semen örneği Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Planlaması, İnfertilite ve Üreme Sağlığı Merkezi Androloji Laboratuvarında hazırlandı. 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.

C 1. Sperm Yıkama ve Yüzdürme Tekniği :

Androloji Laboratuvarına gelen semenin yapılan mikroskopik incelemesinin ardından semen yıkama işlemi uygulandı. Bazal sperm sayısı ve spermelerin progresif motilite yüzdesi açıklanamayan infertilite popülasyonunda normal olduğu için yüzdürme (Swim-up) tekniği kullanıldı.

Swim-Up Tekniği :

Progresif motiliteye sahip spermelerin 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 °C’ da inkube edildi. Supernatandan bir miktar alınarak, sperm sayı ve motilitesi tekrar incelendi ve kaydedildi.

C 2. İntrauterin İnseminasyon Tekniği :

İntrauterin inseminasyon sırasında hastalar jinekolojik muayene masasında dorsal litotomi pozisyonuna alınarak vajene steril spekulum yerleştirildi. İşlem sırasında aşırı servikal mukusu olan hastalarda bu mukus serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez ile temizlendi. İnseminasyon kateteri olarak Rocket Embryon İÜİ kateteri (Rocket Medical, Washington, UK) kullanıldı. Bu kateter ile servikal kanal geçilemediğinde stiteli Embryon İÜİ kateteri, stileli Wallace (Sims, Portex Ltd, Kent, UK) embriyo transfer kateterleri kullanıldı. Yıkanmış semen örneği katetere insülin enjektörü yardımı ile çekildi. Enjektöre önce yaklaşık 1 cc. kadar hava çekildi. Ardından semen örneği tüpten kateter yardımı ile enjektöre çekildi. Kateter servikal kanaldan ilerletildi ve ortalama 7. santimetrede yaklaşık bir dakikalık süre içinde kateter içindeki semen örneği uterine kaviteye verildi. Kaviteye semen örneği verilirken mümkün olduğunca kateter ucunun fundusa temas etmemesine özen gösterildi. İÜİ sonrası hastalar yaklaşık 15 dk. yatarak istirahat etti.

D- Luteal Destek İçin Randomizasyon ve Hasta Seçimi :

Luteal destek yapılacak hastalar SPSS istatistik veri tabanında [SPSS Inc. Chicago, IL

(Statistical Package for social science version 11.5 for Windows)] oluşturulan randomizasyon tablosuna göre intrauterin inseminasyon işlemi öncesi tedaviyi düzenleyen ve uygulayan hekimler dışında verileri toplayan Dr. Songül Atmaca tarafından rasgele seçildi. Luteal destek amacıyla Crinone % 8 vajinal jel (90 mg. progesteron, Serono, Türkiye) İÜİ sonrası ikinci gün başlamak üzere günde bir kez uygulandı. Hastalar İÜİ sonrası 14. günde gebelik testi için çağırıldı ve kanda β -hCG hormonu bakıldı. Gebelik tespit edilen hastalarda Crinone % 8 jel 10. gebelik haftasına kadar kullanıldı.

E- Gebeliğin Değerlendirilmesi :

Gebelik testi pozitif gelen hastalarda 2 gün sonra hCG değerindeki artış değerlendirildi. İkinci kan değeri düşen ve kanaması başlayan hastalar biyokimyasal gebelik olarak değerlendirildi. Kanda gebelik ölçümlerinden yaklaşık 2 hafta sonra hastalara ultrason yapılarak gebelik kesesi ve fetal kalp atımı değerlendirildi ve pozitif olanlar klinik gebelik olarak kabul edildi. Hastanın takibinde gebelik kesesi ve/ veya fetal kalp atımı izlenmesinin ardından düşük ile sonuçlanan gebelikler klinik düşük olarak kabul edildi. 20. gebelik haftasını geçen gebelikler devam eden klinik gebelik olarak kabul edildi.

F- İstatistiksel Değerlendirme :

Veriler toplanarak bilgisayar ortamında SPSS istatistik veri tabanına [SPSS Inc. Chicago, IL (Statistical Package for Social Science, Version 11.5 for Windows)] aktarıldı. Hasta bilgileri ve siklusa ait bilgiler iki ayrı SPSS dosyası içinde toplandı. Sonuçlardan herhangi bir etkilenme olmaması için çalışma tamamlandıktan sonra istatistiksel

karşılaştırmalar yapıldı. Demografik değerlerin karşılaştırılmasında “Student’s T test” kullanıldı. Ayrıca hastaların çoğuna rekombinant gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapıldığından, sonuçların homojenizasyonunu sağlamak için sadece rekombinant gonadotropin kullanılan siklusların sonuçları siklus başına ve hasta başına alt grup analizi olarak değerlendirildi. Hastalara ait gebelik oranlarının karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Hastaların sonuçlarını değerlendirirken klinik gebelik ve devam eden sonuçları karşılaştırıldığından, hasta başına değerlendirmelerde, daha önce biyokimyasal veya klinik düşük yapan ve daha sonra tedaviyle term gebelik ile sonuçlanması durumunda gebelik prognozu olarak term veya devam eden gebelik sonucu göz önüne alındı. 0.05’den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

1V. BULGULAR :

Bu prospektif randomize çalışmada; Kasım 2004 ve Aralık 2005 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine çocuk istemi ile başvuran, çalışma kriterlerine uyan ve açıklanamayan infertilite tanısı alan 214 hastaya uygulanan toplam 432 KOH/ İUI siklusunun sonuçları değerlendirmeye alındı. Ortalama siklus sayısı 2.02 olarak bulundu. 214 hastanın çalışma süresince yapılan randomizasyon sonucunda 109 hastaya Crinone jel ile luteal destek verilmiş ve bunlar çalışma grubunu oluşturmuş, Crinone jel verilmeyen 105 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışma sonunda 214 hastanın 223 siklusunda Crinone jel kullanılmış, 209 siklusta ise kullanılmamıştır.

- İnfertilite ve Obstetrik Öykülerine Ait Bulgular :

Hastaların infertilite öyküleri değerlendirildiğinde 137 hastanın primer infertil, 77 hastanın ise sekonder infertil olduğu görüldü. Hastaların daha önceki gebelik öyküsü değerlendirildiğinde 137 hastanın tedavi öncesi gebeliği olmadığı, 49 hastanın 1 gebeliği, 19 hastanın 2 gebeliği, 8 hastanın 3 gebeliği ve 1 hastanın 4 gebeliği olduğu saptandı. 214 hastanın 176'sının daha önce doğum yapmadığı, 34 hastanın 1 doğumu, 3 hastanın 2 doğumu, 1 hastanın da 3 doğumu olduğu saptandı. 214 hastanın 50' sinin 1-4 arası düşük yaptığı (36 hasta 1 kez, 9 hasta 2 kez, 4 hasta 3 kez, 1 hasta 4 kez) saptandı. Daha önce doğum yapan hastalardan 30'unun 1 yaşayan çocuğu, 1 hastanın 2 yaşayan çocuğu olduğu, 1 hastanın ise daha önceki tedaviden üçüz yaşayan çocukları olduğu saptandı..

- Hastaların Demografik ve Bazal Hormon Düzeylerinin Verileri :

Hastaların demografik verileri ve bazal hormon değerlendirme sonuçları Tablo 1’ de gösterilmiştir. Çalışma sırasında 106 hastanın bazal hormon düzeylerine bakılmıştır.

Tablo 1: Hastaların demografik ve bazal hormon düzeylerine ait verilerin dağılımı

	Ort $\pm$ SS	Dağılım (Min-Max)
Kadın yaşı	29,8 $\pm$ 4,5	20 – 39
Erkek yaşı	33,4 $\pm$ 4,6	23 –52
İnfertilite süresi (ay olarak)	56,5 $\pm$ 39,9	12,0 - 192,0
Bazal FSH düzeyi (mIU/mL.)	7,2 $\pm$ 2,5	1,8 - 14,0
Bazal LH düzeyi (mIU/mL.)	5,7 $\pm$ 4,1	1,2 - 30,0
Bazal E2 düzeyi (pg/mL.)	55,0 $\pm$ 28,4	13,0 - 144,0

-Hastalara Uygulanan Siklusa Ait Genel Veriler :

Hastaların crinone verilme durumuna göre siklus sayılarına ait veriler Tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hasta başına uygulanan siklus sayılarının dağılımı

SİKLUSSAYISI	SIKLIK n (%)	CRİNONE n (%)	
		(+)	(-)
1	95 (44,4)	53 (24,8)	42 (19,6)
2	56 (26,2)	23 (10,7)	33 (15,5)
3	38 (17,8)	21 (9,8)	17 (7,9)
4	17 (7,9)	8 (3,7)	9 (4,2)
5	6 (2,8)	2 (0,9)	4 (1,9)
6	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)
7	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)
Total	214 (100)	109 (50,9)	105 (49,1)

Doksan beş hastaya sadece bir siklus tedavi verilmiştir. Tablo 2 ve 3’ de gösterildiği gibi bir siklus yapılan 30 hastada devam eden gebelik elde edilmiş. Bu gebeliklerin 24’ ü termde doğum ile sonuçlanmış ve 6 gebelik çalışma tamamlandığında 20 hafta üzerinde devam eden gebelik olarak saptanmıştır. Bir siklus yapılan 6 hastanın klinik düşük yaptığı; bu hastaların ikisinde indüksiyon sonrası termde doğum ile sonuçlanan spontan gebelik ve birinde indüksiyon sonrası oluşan spontan gebeliğin klinik düşük ile sonuçlandığı ve tedaviye devam ettiği, iki hastanın tedaviye devam ettiği, bir hastanın ise tedaviyi bıraktığı saptanmıştır. 3 hastada ilk sikluslarında biyokimyasal gebelik oluşmuş; bu hastaların birinde indüksiyon sonrası termde doğum ile sonuçlanan spontan gebelik oluşmuş, 2 hastanın ise tedaviyi bıraktığı saptanmıştır. Bir siklus yapılan hastaların 56’ sında gebelik elde edilememiştir. Gebelik elde edilemeyen 56 hastanın yedisinin indüksiyon sonrası bekleme

ayında gebe kaldığı; bu gebeliklerin dördünün term doğum, ikisinin çalışma sonunda devam eden gebelik, birinin ise klinik düşük ile sonuçlandığı saptanmıştır. Gebelik elde edilemeyen 15 hastanın çalışma tamamlandığında tedaviye devam ediyor olduğu, 14 hastanın IVF' e alındığı ve geri kalan 20 hastanın tedaviye devam etmediği saptanmıştır.

Tablo 3: Sadece tek siklus yapılan hastaların gebelik sonuçlarına ait veriler

TEK SIKLUS YAPILAN HASTALAR	SIKLIK (n)	ORAN (%)
Gebelik yok	56	58,9
Biyokimyasal gebelik	3	3,2
Klinik düşük	6	6,3
Devam eden gebelik	30	31,6
Total	95	100,0

- KOH İçin Kullanılan Gonadotropinlerin Dağılımı İle İlgili Veriler :

Ovulasyon indüksiyonu amacı ile toplam 196 (% 91.6) hastaya rec-FSH [111 hastaya (% 51.9) follitropin α , 85 hastaya (% 39.7) follitropin β], 18 hastaya (% 8.4) hMG kullanıldığı saptanmıştır. Tablo 4' de hastaların ovulasyon indüksiyonu için kullandıkları gonadotropinlerin çalışma ve kontrol grubuna göre dağılımı gösterilmiştir. Her iki grup arasında indüksiyon için kullanılan gonadotropinler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta sayılarına göre çalışma ve kontrol grupları arasında kullanılan gonadotropinlerin dağılımı

	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n(%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Crinone (-)	54 (25,2)	42 (19,6)	9 (4,2)	105 (49,1)
Crinone (+)	57 (26,6)	43 (20,1)	9 (4,2)	109 (50,9)
Total	111 (51,9)	85 (39,7)	18 (8,4)	214 (100)

Ovulasyon indüksiyonu amacı ile toplam 400 siklusta (% 92.6) rec FSH [220 siklusta (% 50.9) follitropin α , 180 siklusta (% 41.7) follitropin β], 32 siklusta (% 7.4) ise hMG kullanılmıştır. Tablo 5’ de hastaların ovulasyon indüksiyonu için kullandıkları gonadotropinlerin çalışma ve kontrol grubuna göre tüm siklularda dağılımı gösterilmiştir. Her iki grup arasında tüm siklularda kullanılan gonadotropinlerin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5) ($p>0.05$).

Tablo 5: Siklulara göre çalışma ve kontrol grubu arasında kullanılan gonadotropinlerin dağılımı

	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n(%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Crinone (-)	107 (24,7)	83 (19,2)	19 (4,4)	209 (48,3)
Crinone (+)	113 (26,2)	97 (22,5)	13 (3)	223 (51,7)
Total	220 (50,9)	180 (41,7)	32 (7,4)	432(100)

-Hastaların Bazal Sperm Verileri :

Hastaların bazal (tedavi öncesi) ve tüm siklularda ortalama sperm verileri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastaların bazal sperm verileri ve siklularda işlem öncesi ve sonrası sperm verilerinin dağılımı

	Bazal (Ort ± SS)	İşlem öncesi (Ort ± SS)	İşlem sonrası (Ort ± SS)
Sperm Sayısı (milyon / ml)	49,9 ± 38,8	49,2 ± 40,1	62,8 ± 458,1
Volüm (ml)	4,65 ± 23,8	3,1 ± 1,3	
Total Sayı	142,2 ± 125	145,6 ± 135,3	62,8 ± 480,1
Total Motilite (%)	54,8 ± 15,9	54,3 ± 16,8	80,6 ± 15,3
+ 4 Motilite (%)	14,5 ± 11,1	14,6 ± 11,9	35,0 ± 21,0
+ 3 Motilite (%)	30,6 ± 12,2	29,6 ± 12,1	42,1 ± 14,2
+ 2 motilite (%)	9,7 ± 6,3	10,1 ± 6,9	4,0 ± 5,3

ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ GENEL ÖZELLİKLERİNİN DAĞILIMI VE KARŞILAŞTIRMASI :

Hastaların demografik verileri luteal destek verilme durumuna göre karşılaştırıldığında Tablo 7’ de gösterildiği gibi erkek yaşı ve bazal E2 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu ($p=0.017$ ve $p=0.007$), diğer değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 7: Hastaların çalışma ve kontrol gruplarına göre demografik verilerinin dağılımı

HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ	CRİNONE (Ort ± SS)	
	(+)	(-)
Kadın yaşı	30,1 ± 4,8	29,7 ± 4,3
Erkek yaşı	34,1 ± 5,0	32,6 ± 4,0 ^(*)
İnfertilite süresi (Ay)	53,5 ± 41,0	59,7 ± 38,8
Bazal FSH düzeyi (mIU/mL.)	7,3 ± 2,3	7,0 ± 2,7
Bazal LH düzeyi (mIU/mL.)	5,1 ± 3,1	6,4 ± 5,0
Bazal E2 düzeyi (pg/mL.)	48,4 ± 24,7	64,6 ± 31,1 ^(*)

^(*) $p < 0.05$

-Çalışma ve Kontrol Gruplarında infertilite tipinin dağılımı :

Hastaların çalışma ve kontrol grubuna göre infertilite tiplerinin dağılımı (primer ve sekonder infertilite) Tablo 8’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında infertilite tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 8: Çalışma ve kontrol gruplarında infertilite tipi dağılımı

İNFERTİLİTE TİPİ	CRİNONE n(%)		Total n(%)
	(+)	(-)	
Primer	70 (32,7)	67 (31,3)	137 (64)
Sekonder	39 (18,2)	38 (17,8)	77 (36)
Total	109 (50,9)	105 (49,1)	214 (100)

- Çalışma ve Kontrol Gruplarında İndüksiyon Protokolü Farklılıkları :

Çalışma ve kontrol grubuna ait indüksiyon protokolü verileri Tablo 9’ da gösterilmiştir. Çalışma grubunda total indüksiyon dozunun istatistiksel anlamlı daha fazla olması dışında ($p<0.05$), diğer veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 9: Çalışma ve kontrol gruplarına ait indüksiyon protokolü verilerinin karşılaştırılması

	CRİNONE (Ort ± SS)	
	(+)	(-)
Ovulasyon İndüksiyonu Süresi (gün)	8,7 ± 2,5	9,0 ± 3,0
Total Doz	1040,0 ± 550,0 ^(*)	924,7 ± 431,0 ^(*)
9-16 mm. Folikül Sayısı	2,9 ± 2,1	2,9 ± 2,2
16 mm üzeri Folikül Sayısı	1,6 ± 0,8	1,5 ± 0,9
Hcg günü Endometrium Kalınlığı (mm)	10,8 ± 1,9	10,9 ± 2,1

^(*) $p<0.05$

- hCG Sonrası İntrauterin İnseminasyon Zamanlaması :

Dört yüz otuz iki siklusun sadece 26’ sında 24. üncü saatte İÜİ yapılmıştır. Crinone verilme durumuna göre hCG uygulamasını takiben 24 ve 36. saatlerde İÜİ zamanlaması arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 10) ($p>0.05$).

Tablo 10: Çalışma ve kontrol grupları arasında hCG injeksiyonu sonrası intrauterin inseminasyon zamanlaması dağılımı

hCG ZAMANI	CRİNONE n (%)		Total n (%)
	(+)	(-)	
24.saat	11 (%2.5)	15 (% 3.5)	26 (% 6.0)
36.saat	212 (% 49.1)	194 (% 44.9)	406 (% 94.0)
Total	223 (% 51.6)	209 (% 48.4)	432 (% 100)

-Çalışma ve Kontrol Gruplarına Göre Sperm Verilerinin Dağılımı :

Çalışma ve kontrol gruplarında bazal sperm verileri karşılaştırıldığında Tablo 11’ de gösterildiği gibi aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$).

Tablo 11: Çalışma ve kontrol gruplarına göre bazal sperm verilerinin karşılaştırılması

SPERM VERİLERİ	CRİNONE (Ort $\pm$ SS)	
	(+)	(-)
Sperm Sayısı (milyon / ml)	50 $\pm$ 40,4	50 $\pm$ 37,2
Volüm (ml)	6,1 $\pm$ 33,4	3,5 $\pm$ 1,3
Total Sayı	131,4 $\pm$ 103,6	153,3 $\pm$ 143,5
Total Motilite (%)	56,6 $\pm$ 16,9	53 $\pm$ 14,8
+ 4 Motilite (%)	15,3 $\pm$ 11,6	13,7 $\pm$ 10,6
+ 3 Motilite (%)	31,1 $\pm$ 13,3	30,1 $\pm$ 10,9
+ 2 motilite (%)	10,2 $\pm$ 7,0	9,3 $\pm$ 5,6

Hastaların işlem öncesi ve sonrası sperm verilerinin çalışma ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırılmasında; Tablo 12’ de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$).

Tablo 12: Çalışma ve kontrol gruplarına göre işlem öncesi ve sonrası sperm verilerinin karşılaştırılması

SPERM VERİLERİ		CRİNONE (Ort ± SS)	
		(+)	(-)
Sperm Sayısı (milyon / ml)	İşlem öncesi	51,7 ± 44,5	46,4 ± 35,8
	İşlem sonrası	42,2 ± 49,0	85,4 ± 694,2
Volüm (ml)	İşlem öncesi	3,1 ± 1,2	3,1 ± 1,3
	İşlem sonrası		
Total Sayı	İşlem öncesi	148,4 ± 128,2	142,5 ± 142,8
	İşlem sonrası	81,1 ± 15,3	80,0 ± 15,2
Total Motilite (%)	İşlem öncesi	54,3 ± 18,2	54,3 ± 15,2
	İşlem sonrası	34,5 ± 20,4	35,5 ± 21,9
+ 4 Motilite (%)	İşlem öncesi	14,6 ± 12	14,5 ± 12
	İşlem sonrası	42,6 ± 13,4	41,5 ± 15,0
+ 3 Motilite (%)	İşlem öncesi	29,1 ± 12,7	30,2 ± 11,4
	İşlem sonrası	4,2 ± 5,9	3,6 ± 4,6
+ 2 Motilite (%)	İşlem öncesi	10,3 ± 7,1	9,9 ± 6,6
	İşlem sonrası	4,2 ± 5,9	3,6 ± 4,6

SİKLUS ve HASTA BAŞINA ELDE EDİLEN GEBELİKLERİN TOPLAM VERİLERİ

Toplam 432 siklusun 83' ünde (% 19.2) gebelik (biyokimyasal + klinik gebelik) elde edilmiş, 349'unda (%80,8) ise gebelik elde edilememiştir. Toplam 214 hastanın 74'ünde (% 34.6) gebelik (biyokimyasal + klinik gebelik) elde edilmiş, 140 (% 65.4) hasta da ise gebelik elde edilememiştir. Siklusların 11' inde (% 2.5) elde edilen gebelikler biyokimyasal gebelik olarak sonlanmış, 72' sinde (% 16.7) klinik gebelik elde edilmiş; bu klinik gebeliklerin

16'sında (% 3.7) gebeliğin klinik düşük ile sonuçlandığı, geriye kalan 56'sında (% 13) devam eden gebelik elde edildiği saptanmıştır. Çalışma tamamlandığında devam eden gebeliklerin 42' si (term gebelikler arası oran % 75, tüm siklularda % 9.7) termde doğum ile sonuçlanmış, 14' ü (term gebelikler arası oran % 25, tüm siklulardaki oran % 3.2) 20 haftanın üzerinde devam eden gebelik olarak saptanmıştır. Term gebeliklerin 49' u (tüm siklusların % 11.3' ü, term gebeliklerin % 87.5' si) tekil gebelik, 7'si (tüm siklusların % 1.6' sı, term gebeliklerin % 12.5) çoğul gebelik (5' i ikiz gebelik, 2' si dördüz gebelik) olarak gelişmiştir.

İlk siklusta gebe kalan hasta sayısı (doğum + düşük) 39, ikinci siklusta gebe kalan hasta sayısı (doğum + düşük) 19, üçüncü siklusta gebe kalan hasta sayısı (doğum + düşük) 8 olarak saptanmıştır. Siklus sayısına göre gebelik sonuçları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Siklus sayısına göre gebelik sonuçlarının dağılımı

SİKLUSSAYISI	GEBELİK SONUCUn (%)				Totaln (%)
	Gebelik yok	Biyokimyasal gebelik	Klinik düşük	Devam eden gebelik	
1	56 (26,2)	3 (1,4)	6 (2,8)	30 (14,0)	95 (44,4)
2	37 (17,3)	1 (0,5)	0 (0)	18 (8,4)	56 (26,2)
3	30 (14,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	5 (2,3)	38 (17,7)
4	14 (6,5)	0 (0)	1 (0,5)	2 (0,9)	17 (7,9)
5	3 (1,4)	0 (0)	2 (0,9)	1 (0,5)	6 (2,8)
6	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)
7	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,5)
Total	140 (65,4)	7 (3,3)	11 (5,1)	56 (26,2)	214 (100)

Toplam 17 hastanın siklus arasında bekleme ayında gebe kaldığı tespit edilmiştir. Bu hastalardan 11' inin ilk siklus sonrası (7 term doğum , 2 çalışma tamamlandığında 20 hafta üzerinde devam eden gebelik ve 2 klinik düşük), 2' sinin ikinci siklus sonrası, 3' ünün 3. siklus sonrası ve 1' ninde 4. siklus sonrası spontan gebe kaldığı saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14: Tüm sikluslarda elde edilen gebeliklerin prognozu ve siklus arası gebelik verilerinin dağılımı

SİKLUSSAYISI	GEBELİK PROGNOZU (n)					İNDÜKSİYON ARASINDA SPONTAN GEBELİK (n)	TOPLAM GEBELİK (n)
	Gebelik Yok	Biyokim gebelik	Klinik düşük	Devam eden gebelik	Total		
1	56	3	6	30	95	11	50
2	87	3	4	18	112	2	27
3	106	2	1	5	114	3	11
4	64	1	1	2	68	1	5
5	26	0	3	1	30	0	4
6	4	2	0	0	6	0	2
7	6	0	1	0	7	0	1
Total	349	11	16	56	432	17	100

Devam eden gebeliklerin 30' u ilk siklusta (24 termde doğum, 6 çalışma tamamlandığında 20 hafta üzerinde devam eden), 18'i ikinci siklusta (12 termde doğum, 6 çalışma tamamlandığında 20 hafta üzerinde devam eden), 5' i üçüncü siklusta (4 termde doğum, 1 çalışma tamamlandığında 20 hafta üzerinde devam eden), 2' si dördüncü siklusta (2 termde doğum), 1' i beşinci siklusta (1 çalışma tamamlandığında 20 hafta üzerinde devam eden) gebe kalmış olarak saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15: Siklusa göre devam eden gebelik verilerinin dağılımı

SİKLUS SAYISI	DEVAMEDEN GEBELİKLER (n)		Total (n)
	DOĞUMLA SONUÇLANAN GEBELİK	DEVAM EDEN GEBELİK	
1	24	6	30
2	12	6	18
3	4	1	5
4	2	0	2
5	0	1	1
6	0	0	0
7	0	0	0
Total	42	14	56

Sikluslarda luteal faz süresi değerlendirildiğinde; vajinal progesteron verilmeyen grupta luteal faz süresi minimum 8 maksimum 15 gün olmak üzere ortalama 11.8 gün olarak bulunmuştur, bu ortalama değerin altında olan kısa luteal faz oranı ise % 22 olarak saptanmıştır.

HASTA BAŞINA GEBELİK YÖNÜNDEN ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRMASI :

Toplam 214 hastadan crinone verilen 109 hastanın 60' ında gebelik elde edilememiştir. Crinone verilen ve gebelik elde edilen 49 hastanın 7' sinde biyokimyasal gebelik, 42' sinde ise klinik gebelik elde edilmiştir. Bu klinik gebeliklerin 5' inin spontan düşük ile sonuçlandığı; 37' sinde devam eden gebelik geliştiği saptanmıştır. Çalışma sonlandırıldığında devam eden gebeliklerin 30' unun termde doğum ile sonuçlandığı, 7' sinin

ise gebeliğinin 20 hafta üzerinde devam ettiği saptanmıştır.

Crinone verilmeyen toplam 105 hastanın 80' de gebelik elde edilmemiştir. Crinone verilmeyen ve gebelik elde edilen 25 hastanın 25' inde klinik gebelik elde edilmiştir. Bu klinik gebeliklerin 6' sında gebeliğin spontan düşükle sonuçlandığı; 19 hastada ise devam eden gebelik geliştiği saptanmıştır. Çalışma sonlandırıldığında devam eden gebeliklerin 12' sinin termde doğumla sonuçlanmış olduğu, 7' sinin devam eden gebeliği olduğu saptanmıştır.

Tüm hastaları içeren bu veriler dikkate alındığında crinone verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı daha fazla gebelik oluştuğu saptanmıştır (Tablo 16) ($p < 0.05$).

Çalışma grubunda hasta başına gebelik (biyokimyasal + klinik gebelik) oranı % 44.9 olarak bulunurken, kontrol grubunda bu oran % 23.8 olarak tespit edilmiştir. Hasta başına klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları çalışma grubunda sırasıyla %38, 5 ve % 33.9 olarak bulunurken, bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla % 23.8 ve % 18.1 olarak bulunmuştur (Tablo 16).

Tablo 16: Çalışma ve kontrol gruplarına göre tüm hastalarda elde edilen gebeliklerin prognoz yönünden karşılaştırılması

GEBELİK SONUCU		CRINONE n (%)		Total n (%)	p
		(+)	(-)		
Gebelik yok		60 (28.0)	80 (37.4)	140 (65.4)	0.002 ^(*)
Biyokimyasal gebelik		7 (3.3)	0 (0.0)	7 (3.3)	
Klinik düşük		5 (2.3)	6 (2.8)	11 (5.1)	
Devam eden gebelikler (***)	Doğum	30 (14.0)	12 (5.6)	42 (19.6)	
	Devam Eden Gebelik	7 (3.3)	7 (3.3)	14 (6.5)	
Tüm gebelikler		49 (22.9)	25 (11.7)	74 (34.6)	0.001 ^(**)
Total		109 (50.9)	105 (49.1)	214 (100)	

^(*) Her iki grup arasında gebe kalamayanlar ile gebelik oluşup biyokimyasal düşük, klinik düşük veya devam eden gebelikler birlikte karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel anlamlı ($p=0.002$)

^(**) Her iki grup arasında tüm gebelikler (biyokimyasal düşükler dahil) birlikte değerlendirdiğinde 4 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.001$)

^(***) Her iki grup arasında klinik devam eden gebelikler karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.022$)

Çalışma grubunda hasta başına elde edilen gebeliklerin % 14.3' ü biyokimyasal düşük, % 10.2' si klinik düşük ve % 75.5' i devam eden gebelik ile sonuçlanmıştır. Kontrol grubunda elde edilen gebeliklerin ise % 24' ü klinik düşük, % 76' sı devam eden gebelik ile sonuçlanmıştır.

Çalışma grubunda devam eden 37 gebeliğin 34' ünün tekil, 3' ünün çoğul gebelik (2' si ikiz, 1' i dördüz) olarak geliştiği; kontrol grubundaki devam eden 19 gebeliğin 15' inin tekil gebelik, 4' ünün çoğul gebelik (3' ü ikiz, 1' i dördüz gebelik) olarak geliştiği saptandı.

Çalışma ve kontrol grupları arasında çoğul gebelik yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

SİKLUS BAŞINA GEBELİK YÖNÜNDEN ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRMASI :

Tüm siklusların 223' ünde crinone kullanılmıştır. Crinone kullanılan 223 siklusun 168' inde gebelik elde edilememiş; 9' unda biyokimyasal gebelik, 46' sında klinik gebelik olmak üzere toplam 55 gebelik elde edilmiştir. Bu klinik gebeliklerin 9' u klinik düşük ile sonuçlanmış, 37' sinde devam eden gebelik elde edilmiştir. Devam eden gebeliklerin çalışma sonlandırıldığında 30' unun termde doğum ile sonuçlandığı; 7' sinin ise 20 hafta üzerinde devam eden gebelikleri olduğu saptanmıştır.

Tüm siklusların 209' unda crinone kullanılmamıştır. Crinone kullanılmayan 209 siklusun 181' inde gebelik elde edilememiş, 2' sinde biyokimyasal gebelik ve 26' sında klinik gebelik olmak üzere toplam 28 gebelik elde edilmiştir. Bu klinik gebeliklerin 7' sinde klinik düşük ile sonuçlandığı; 19' unda ise devam eden gebelik elde edildiği gösterilmiştir. Devam eden gebeliklerin çalışma sonlandırıldığında 12' sinin termde doğum ile sonuçlandığı; 7' sinin ise gebeliğinin 20 haftanın üzerinde devam ettiği saptanmıştır.

Tüm siklusları içeren bu veriler dikkate alındığında crinone verilen grupta siklus başına istatistiksel olarak anlamlı daha fazla gebelik olduğu saptanmıştır (Tablo 17) ($p < 0.05$).

Çalışma grubunda siklus başına gebelik (biyokimyasal + klinik gebelik) oranı % 24.6 bulunurken, kontrol grubunda bu oran % 13.4 olarak saptanmıştır. Siklus başına klinik gebelik

ve devam eden gebelik oranları çalışma grubunda sırasıyla % 20.6 ve % 16.6 bulunurken, kontrol grubunda bu oran sırasıyla % 12.4 ve % 9.1 olarak bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17: Çalışma ve kontrol gruplarına göre tüm siklularda elde edilen gebeliklerin prognozu yönünden karşılaştırılması

GEBELİK SONUCU		CRINONE n (%)		Total n (%)	p
		(+)	(-)		
Gebelik yok		168 (38,9)	181 (41,9)	349 (80,8)	0.015 ^(*)
Biyokimyasal gebelik		9 (2,1)	2 (0,5)	11 (2,6)	
Klinik düşük		9 (2,1)	7 (1,6)	16 (3,7)	
Devam eden gebelikler (***)	Doğum	30 (6,9)	12 (2,8)	42 (9,7)	
	Devam Eden Gebelik	7 (1,6)	7 (1,6)	14 (3,2)	
Tüm gebelikler		55 (12,7)	28 (6,5)	83 (19,2)	0.003 ^(**)
Total		223 (51,6)	209 (48,4)	432 (100)	

(*) Her iki grup arasında gebe kalamayanlar ile gebelik oluşup biyokimyasal düşük, klinik düşük veya devam eden gebelikler arasında istatistiksel anlamlı farklılık ($p=0.015$)

(**) Her iki grup arasında tüm gebelikler (biyokimyasal düşüklükler dahil) birlikte değerlendirdiğinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.003$)

(***) Her iki grup arasında klinik devam eden gebelikler karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.022$)

Çalışma grubunda siklus başına elde edilen gebeliklerin % 16,4'ü biyokimyasal düşük, % 16,4' ü klinik düşük ve % 67,2'si devam eden gebelik ile sonuçlanmıştır. Kontrol grubunda elde edilen gebeliklerin ise % 7,1' i biyokimyasal düşük, % 25' i klinik düşük, % 67,9' u devam eden gebelik ile sonuçlanmıştır.

432 siklusta elde edilen gebelikler çoğul gebelik yönünden değerlendirildiğinde; kontrol grubunda devam eden gebeliklerin 15' i tekiz gebelik 4' ü çoğul gebelik (3' ü ikiz, 1' i dördüz gebelik) olarak gelişmiştir. Crinone verilen gruptaki devam eden gebeliklerin 34' ü

tekil, 3' ü çoğul gebelik (2' si ikiz, 1' i dördüz) olarak gelişmiştir. Çoğul gebelik yönünden çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Siklus başına crinone verilme durumuna bakılmadan elde edilen tüm gebeliklerin (biyokimyasal + klinik) % 32,5' i düşük ile sonuçlanmıştır. Kontrol grubunda tüm gebelikler içerisinde düşük oranı % 32.1 (biyokimyasal % 7.1, klinik düşük % 25), çalışma grubunda ise % 32.7 (biyokimyasal % 16.4, klinik düşük % 16.4), olarak tespit edilmiştir. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında gebelik kaybı açısından istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

SİKLUSLARDA KULLANILAN GONADOTROPİNLERE GÖRE HASTA BAŞINA GEBELİK SONUÇLARI :

Toplam 214 hastadan 111' ne (% 51.9) follitropin α , 85' ine (% 39.7) follitropin β , 18' ine (% 8.4) hMG kullanılmıştır.

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler, hasta başına elde edilen tüm gebelikler (biyokimyasal + klinik gebelikler) yönünden karşılaştırıldığında; kullanılan gonadotropinler arasında gebelik elde edilmesi yönünden istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Hasta başına elde edilen gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre dağılımı ve karşılaştırılması

TÜM GEBELİKLER (Biyokimyasal + Klinik gebelikler)	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Gebelik yok	75 (35,0)	51 (23,8)	14 (6,5)	140 (65,4)
Gebelik var	36 (16,8)	34 (15,9)	4 (1,9)	74 (34,6)
Total	111 (51,9)	85 (39,7)	18 (8,4)	214 (100)

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler elde edilen klinik gebelikler yönünden karşılaştırıldığında; kullanılan gonadotropinler arasında klinik gebelik elde edilmesi yönünden fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19: Hasta başına elde edilen klinik gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre dağılımı ve karşılaştırılması

KLİNİK GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Yok	80 (37,4)	53 (24,8)	14 (6,5)	147 (68,7)
Var	31 (14,5)	32 (14,9)	4 (1,9)	67 (31,3)
Total	111(51,9)	85 (39,7)	18 (8,4)	214 (100)

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler elde edilen gebeliklerin prognozu yönünden Tablo 20’ de karşılaştırılmıştır. Gebelik prognozu yönünden kullanılan gonadotropinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20: Hasta başına elde edilen gebeliklerin prognozunun ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre dağılımı ve karşılaştırılması

GEBELİK SONUCU	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Gebelik yok	75 (35,2)	51 (23,8)	14 (6,5)	140 (65,5)
Biyokimyasal gebelik	5 (2,3)	2 (0,9)	0 (0)	7 (3,2)
Klinik düşük	5 (2,3)	4 (1,9)	2 (0,9)	11 (5,1)
Devam eden gebelikler	26 (12,1)	28 (13,1)	2 (0,9)	56 (26,2)
Total	111(51,9)	85 (39,7)	18 (8,4)	214 (100)

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler elde edilen çoğul gebelikler yönünden karşılaştırıldığında; kullanılan gonadotropinler arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21: Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlerin elde edilen çoğul gebeliklere göre dağılımı ve karşılaştırılması

DEVAM EDEN ÇOĞUL GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Yok	85 (39,7)	57 (26,6)	16 (7,5)	158 (73,8)
Tekil	23 (10,7)	26 (12,2)	0 (0)	49(22,9)
İkiz	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,9)	5 (2,4)
4 ve üzeri	2 (0,9)	0 (0)	0 (0)	2 (0,9)
Total	111(51,8)	85 (39,7)	18 (8,4)	214 (100)

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler devam eden gebelik yönünden karşılaştırıldığında; kullanılan gonadotropinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22:Hasta başına ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlerin devam eden gebeliklere göre dağılımı ve karşılaştırılması

DEVAM EDEN GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Yok	85 (39,7)	57 (26,6)	16 (7,5)	158 (73,8)
Var	26 (12,1)	28 (13,1)	2 (0,9)	56 (26,2)
Total	111(51,8)	85 (39,7)	18 (8,4)	214 (100)

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan gonadotropinler indüksiyon sonrasında elde edilen spontan gebelikler yönünden karşılaştırıldığında; kullanılan gonadotropinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23: Hasta başına elde edilen indüksiyon sonrası gebeliklerin kullanılan gonadotropinlere göre dağılımı ve karşılaştırılması

İNDÜKSİYON SONRASI SPONTAN GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
İndüksiyon arası gebelik yok	102 (47,7)	79 (36,9)	16 (7,5)	197 (92,1)
İndüksiyon arası gebelik var	9 (4,2)	6 (2,8)	2 (0,9)	17 (7,9)
Total	111 (51,9)	85 (39,7)	18 (8,4)	214 (100)

SİKLUSLARDA KULLANILAN GONADOTROPİNLERE GÖRE SİKLUS BAŞINA GEBELİK SONUÇLARI :

Toplam 220 (% 50.9) siklusta follitropin α , 180 (% 41.7), siklusta follitropin β ve 32 (% 7.4) siklusta hMG kullanılmıştır.

Siklus başına elde edilen tüm gebelikler (biyokimyasal + klinik gebelikler) ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre karşılaştırıldığında; kullanılan gonadotropinler arasında gebelik elde edilmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24: Sikluslarda elde edilen gebeliklerin gonadotropinlere göre dağılımı ve karşılaştırılması

TÜM GEBELİKLER (Biyokimyasal + Klinik gebelikler)	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Gebelik yok	180 (41,7)	142 (32,9)	27 (6,2)	349 (80,4)
Gebelik var	40 (9,3)	38 (8,8)	5 (1,2)	83 (19,6)
Total	220 (50,9)	180 (41,7)	32 (7,4)	432 (100)

Siklus başına elde edilen klinik gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre karşılaştırıldığında; klinik gebelik yönünden ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25: Sikluslarda elde edilen klinik gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre dağılımı ve karşılaştırılması

KLİNİK GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Yok	187 (43,3)	146 (33,8)	27 (6,2)	360 (83,3)
Var	33 (7,6)	34 (7,9)	5 (1,2)	72 (16,7)
Total	220 (50,9)	180 (41,7)	32 (7,4)	432 (100)

Siklus başına elde edilen gebeliklerin prognozu ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre Tablo 26’ da karşılaştırılmıştır. Gebelik prognozu yönünden ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$)(Tablo 26).

Tablo 26: Sikluslarda elde edilen gebeliklerin prognozunun ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre dağılımı ve karşılaştırılması

GEBELİK SONUCU	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Gebelik yok	180 (41,7)	142 (32,9)	27 (6,2)	349 (80,7)
Biyokimyasal gebelik	7 (1,6)	4 (0,9)	0 (0)	11 (2,6)
Klinik düşük	7 (1,6)	6 (1,4)	3 (0,7)	16 (3,7)
Devam eden gebelikler	26 (6,0)	28 (6,5)	2 (0,5)	56 (13)
Total	220 (50,9)	180 (41,7)	32 (7,4)	432 (100)

Siklus başına elde edilen çoğul gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre karşılaştırıldığında; çoğul gebelik yönünden ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 27).

Tablo 27: Sikluslarda elde edilen çoğul gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre dağılımı ve karşılaştırılması

DEVAM EDEN ÇOĞUL GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Yok	194 (44,9)	152 (35,2)	30 (6,9)	376 (87,0)
Tekil	23 (5,3)	26 (6,0)	0 (0)	49 (11,3)
İkiz	1 (0,2)	2 (0,5)	2 (0,5)	5 (1,2)
4 ve üzeri	2 (0,5)	0 (0)	0 (0)	2 (0,5)
Total	220 (50,9)	180 (41,7)	32 (7,4)	432 (100)

Siklus başına elde edilen devam eden gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre karşılaştırıldığında; devam eden gebelikler yönünden ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 28).

Tablo 28: Sikluslarda elde edilen devam eden gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre dağılımı ve karşılaştırılması

DEVAM EDEN GEBELİK	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
Yok	194 (44,9)	152 (35,2)	30 (6,9)	376 (87,0)
Var	26 (6,0)	28 (6,5)	2 (0,5)	56 (13)
Total	220 (50,9)	180 (41,7)	32 (7,4)	432 (100)

Sikluslarda indüksiyon sonrasında elde edilen spontan gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler yönünden karşılaştırıldığında; indüksiyon sonrası elde edilen spontan gebelikler yönünden ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 29).

Tablo 29: Sikluslarda elde edilen indüksiyon sonrası gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinlere göre dağılımı ve karşılaştırılması

İNDÜKSİYON SONRASI SPONTAN GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN GONADOTROPİNLER n (%)			Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	hMG	
İndüksiyon arası gebelik yok	211 (48,8)	174 (40,3)	30 (6,9)	415 (96,0)
İndüksiyon arası gebelik var	9 (2,1)	6 (1,4)	2 (0,5)	17 (4,0)
Total	220 (50,9)	180 (41,7)	32 (7,4)	432 (100)

SADECE FOLLİTROPİN α - FOLLİTROPİN β KULLANILAN SİKLUSLARDA HASTA BAŞINA GEBELİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMASI :

Sikluslarda hasta başına elde edilen gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre karşılaştırıldığında; kullanılan recFSH' lar arasında gebelik elde edilmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 30).

Tablo 30: Hasta başına elde edilen gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

TÜM GEBELİKLER (Biyokimyasal + Klinik gebelikler)	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
Yok	75 (38,3)	51 (26,0)	126 (64,3)
Var	36 (18,4)	34 (17,3)	70 (35,7)
Total	111 (56,6)	85 (43,4)	196 (100)

Hasta başına elde edilen klinik gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre karşılaştırıldığında; klinik gebelik yönünden ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 31).

Tablo 31: Hasta başına elde edilen klinik gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

KLİNİK GEBELİK	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
Yok	80 (40,8)	53 (27,1)	133 (67,9)
Var	31 (15,8)	32 (16,3)	63 (32,1)
Total	111 (56,6)	85 (43,4)	196 (100)

Sikluslarda hasta başına ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lar elde edilen gebeliklerin prognozu yönünden Tablo 32' de karşılaştırılmıştır. Gebelik prognozu yönünden kullanılan recFSH' lar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 32).

Tablo 32:Hasta başına elde gebeliklerin prognozunun ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

GEBELİK SONUCU	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
Gebelik yok	75 (38,3)	51 (26)	126 (64,3)
Biyokimyasal gebelik	5 (2,5)	2 (1,0)	7 (3,5)
Klinik düşük	5 (2,5)	4 (2,1)	9 (4,6)
Devam eden gebelikler	26 (13,3)	28 (14,3)	54 (27,6)
Total	111 (56,6)	85 (43,4)	196 (100)

Sikluslarda hasta başına elde edilen çoğul gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lar yönünden karşılaştırıldığında; kullanılan recFSH' lar arasında çoğul gebelik elde edilmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 33).

Tablo 33: Hasta başına elde edilen çoğul gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

DEVAM EDEN ÇOĞUL GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
Yok	85 (43,4)	57 (29,1)	142 (72,5)
Tekil	23 (11,7)	26 (13,3)	49 (25,0)
İkiz	1 (0,5)	2 (1,0)	3 (1,5)
4 ve üzeri	2 (1,0)	0 (0)	2 (1,0)
Total	111 (56,6)	85 (43,4)	196 (100)

Sikluslarda hasta başına elde edilen devam eden gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lar yönünden karşılaştırıldığında; kullanılan recFSH' lar arasında devam eden gebelik yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 34).

Tablo 34: Hasta başına elde edilen devam eden gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

DEVAM EDEN GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
Yok	85 (43,4)	57 (29,1)	142 (72,5)
Var	26 (13,2)	28 (14,3)	54 (27,5)
Total	111 (56,6)	85 (43,4)	196 (100)

Sikluslarda hasta başına indüksiyon sonrası elde edilen spontan gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre karşılaştırıldığında; indüksiyon sonrası elde edilen spontan gebelikler yönünden kullanılan rekombinant FSH' lar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 35).

Tablo 35: Sikluslarda hasta başına elde edilen indüksiyon sonrası gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

İNDÜKSİYON SONRASI SPONTAN GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
İndüksiyon arası gebelik yok	102(52,0)	79(40,3)	181(92,3)
İndüksiyon arası gebelik var	9(4,6)	6(3,1)	15(7,7)
Total	111(56,6)	85(43,4)	196(100)

**SADECE FOLLİTROPİN α - FOLLİTROPİN β KULLANILAN SİKLUSLARDA
SİKLUS BAŞINA GEBELİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRMASI :**

Siklus başına elde edilen gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre karşılaştırıldığında; kullanılan recFSH' lar arasında gebelik elde edilmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 36).

Tablo 36: Siklus başına elde edilen gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

TÜM GEBELİKLER (Biyokimyasal + Klinik gebelikler)	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
Yok	180 (45)	142 (35,5)	322 (80,5)
Var	40 (10)	38 (9,5)	78 (19,5)
Total	220 (55)	180 (45)	400 (100)

Siklus başına elde edilen klinik gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre karşılaştırıldığında; kullanılan recFSH' lar arasında klinik gebelik elde edilmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 37).

Tablo 37: Siklus başına elde edilen klinik gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

KLİNİK GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
Yok	187 (46,8)	146 (36,5)	333 (83,3)
Var	33 (8,2)	34 (8,5)	67 (16,7)
Total	220 (55)	180 (45)	400 (100)

Siklus başına ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lar elde edilen gebeliklerin prognozu yönünden Tablo 38' de karşılaştırılmıştır. Gebelik prognozu yönünden kullanılan recFSH' lar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 38)

Tablo 38: Siklus başına elde gebeliklerin prognozunun ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

GEBELİK SONUCU	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
Gebelik yok	180 (45)	142 (35,5)	322 (80,5)
Biyokimyasal gebelik	7 (1,8)	4 (1,0)	11 (2,8)
Klinik düşük	7 (1,7)	6 (1,5)	13 (3,2)
Devam eden gebelik	26 (6,5)	28 (7,0)	54 (13,5)
Total	220 (55)	180 (45)	400 (100)

Siklus başına elde edilen çoğul gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lar yönünden karşılaştırıldığında; kullanılan recFSH' lar arasında çoğul gebelik elde edilmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 39).

Tablo 39: Siklus başına elde edilen çoğul gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

DEVAM EDEN ÇOĞUL GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
Yok	194 (48,5)	152 (38,0)	346(86,5)
Tekil	23(5,7)	26 (6,5)	49 (12,2)
İkiz	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,8)
4 ve üzeri	2 (0,5)	0 (0)	2 (0,5)
Total	220 (55)	180 (45)	400 (100)

Siklus başına elde edilen devam eden gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lar yönünden karşılaştırıldığında; kullanılan recFSH' lar arasında devam eden gebelik yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 40).

Tablo 40: Siklus başına elde edilen devam eden gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

DEVAM EDEN GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin α	
Yok	194 (48,5)	152 (38,0)	346(86,5)
Var	26 (6,5)	28 (7)	54 (13,5)
Total	220 (55)	180 (45)	400 (100)

Siklus başına indüksiyon sonrası elde edilen spontan gebelikler ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre karşılaştırıldığında; indüksiyon sonrası elde edilen spontan gebelikler yönünden kullanılan rekombinant FSH' lar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 41).

Tablo 41: Siklus başına elde edilen indüksiyon sonrası gebeliklerin ovulasyon indüksiyonu için kullanılan recFSH' lara göre dağılımı ve karşılaştırılması

İNDÜKSİYON ARASI SPONTAN GEBELİKLER	İNDÜKSİYON İÇİN KULLANILAN REKOMBİNANT FSH' LAR n (%)		Total n (%)
	Follitropin α	Follitropin β	
İndüksiyon arası gebelik yok	211 (52,8)	174 (43,5)	385 (96,3)
İndüksiyon arası gebelik var	9 (2,2)	6 (1,5)	15 (3,7)
Total	220 (55)	180 (45)	400 (100)

**SADECE REKOMBİNANT GONADOTROPİNLER KULLANILDIĞINDA
CRİNONE VE KONTROL GRUBUNUN GEBELİK YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI :**

Toplam 214 hastadan 196' sına ovulasyon indüksiyonu amacıyla rekombinant FSH verilmiş ve bu hastalarda toplam 400 siklus tedavi yapılmıştır. 196 hastanın 96' sı kontrol grubunu oluşturmuş ve bu hastalara toplam 190 siklus tedavi yapılmıştır. 100 hasta çalışma grubunu oluşturmuş ve bu hastalara toplam 210 siklus tedavi yapılmıştır. Kontrol grubunda 96 hastanın 23' ünde (tüm rekombinant FSH kullanılan hastaların % 11.7' si, crinone verilmeyen hastaların % 24' ü) ve 190 siklusun 26' sında (tüm rekombinant FSH sikluslarının % 6.5' i, crinone verilmeyen rekombinant FSH sikluslarının % 13.7' si) gebelik (biyokimyasal + klinik) oluşmuşu saptanmıştır. Crinone verilen çalışma grubunda 100 hastanın 47' sinde (tüm rekombinant FSH kullanılan hastaların % 24' ü, crinone verilen hastaların % 47' si) ve 210 siklusun 52' sinde (tüm rekombinant siklusların % 13' ünde, crinone verilenlerin % 24.8' inde) gebelik (biyokimyasal + klinik) oluştuğu saptanmıştır. Sadece rekombinant FSH kullanılan sikluslarda elde edilen gebelikler (biyokimyasal + klinik)

crinone verilme durumuna göre karşılaştırıldığında; çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla gebelik elde edildiği saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 42).

Tablo 42: Sadece rekombinant gonadotropinler kullanılarak hasta başına ve siklus başına elde edilen gebeliklerin karşılaştırılması

TÜM GEBELİKLER (Biyokimyasal + Klinik gebelikler)	HASTA BAŞINA (n)		Total (n)	SİKLUS BAŞINA (n)		Total (n)
	Crinone Negatif	Crinone Pozitif		Crinone Negatif	Crinone Pozitif	
Yok	73	53	126	164	158	322
Var	23	47	70	26	52	78
Total	96	100	196	190	210	400

^(*) $p<0.05$

Sadece rekombinant FSH kullanılan sikluslarda elde edilen klinik gebelikler crinone verilme durumuna göre karşılaştırıldığında; çalışma grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla klinik gebelik elde edildiği saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 43).

Tablo 43: Sadece rekombinant gonadotropinler kullanılarak hasta başına ve siklus başına elde edilen klinik gebeliklerin karşılaştırılması

KLİNİK GEBELİKLER	HASTA BAŞINA (n)		Total (n)	SİKLUS BAŞINA (n)		Total (n)
	Crinone Negatif	Crinone Pozitif		Crinone Negatif	Crinone Pozitif	
Yok	73	60	133	166	167	333
Var	23	40	63	24	43	67
Total	96	100	196	190	210	400

^(*) $p<0.05$

Sadece rekombinant FSH kullanılan siklularda elde edilen klinik gebeliklerin prognozu crinone verilme durumuna göre karşılaştırıldığında; çalışma grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla devam eden gebelik olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 44) .

Tablo 44: Sadece rekombinant gonadotropinler kullanılarak hasta başına ve siklus başına elde edilen gebeliklerin prognoz yönünden karşılaştırılması

GEBELİK SONUCU	HASTA BAŞINA (n)		Total (n)	SİKLU BAŞINA (n)		Total (n)
	Crinone Negatif	Crinone Pozitif		Crinone Negatif	Crinone Pozitif	
Gebelik yok	73	53	126	164	158	322
Biyokimyasal gebelik	0	7	7	2	9	11
Klinik düşük	5	4	9	6	7	13
Devam eden gebelik	18	36	54	18	36	54
Total	96	100	196	190	210	400

(*) $p<0.05$

Sadece rekombinant FSH kullanılan siklularda elde edilen çoğul gebeliklerin oranı crinone verilme durumuna göre karşılaştırıldığında; çalışma ve kontrol grubu arasında çoğul gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 45).

Tablo 45: Sadece rekombinant gonadotropinler kullanılarak hasta başına ve siklularda elde edilen elde edilen çoğul gebelikler yönünden karşılaştırılması

DEVAM EDEN ÇOĞUL GEBELİKLER	HASTA BAŞINA (n)		Total (n)	SİKLU BAŞINA (n)		Total (n)
	Crinone Negatif	Crinone Pozitif		Crinone Negatif	Crinone Pozitif	
Yok	78	64	142	172	175	347
Tekil	15	34	49	15	33	48
İkiz	2	1	3	2	1	3
4 ve üzeri	1	1	2	1	1	2
Total	96	100	196	190	210	400

Sadece rekombinant FSH kullanılan siklularda elde edilen devam eden gebelikler iki grup arasında karşılaştırıldığında; çalışma grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla devam eden gebelik elde edildiği saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 46).

Tablo 46: Sadece rekombinant gonadotropinler kullanılarak hasta başına ve siklularda elde edilen devam eden gebelikler yönünden karşılaştırılması

DEVAM EDEN GEBELİKLER	HASTA BAŞINA (n)		Total (n)	SİKLUS BAŞINA (n)		Total (n)
	Crinone Negatif	Crinone Pozitif		Crinone Negatif	Crinone Pozitif	
Gebelik yok	78	64	346	172	174	346
Gebelik var	18	36	54	18	36	54
Total	96	100	400	190	210	400

(*) $p<0.05$

V. TARTIŞMA :

Bu çalışmada; sadece gonadotropinlerle yapılan KOH/ İÜİ sikluslarında ovulasyon indüksiyonu sonrası luteal fazda progesteron ile yapılan luteal desteğin gebelik hızı başta olmak üzere klinik bulgulara etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle, KOH/ İÜİ sikluslarında luteal faz desteğinin etkisini göstermek için gruplar arasında homojeniteyi sağlamak amacıyla KOH/ İÜİ sikluslarının en sık tercih edilen endikasyonu olan açıklanamayan infertilitesi olan hastalar kullanılmış; hafif erkek infertilitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Aynı nedenle açıklanamayan infertilite grubu içinde de infertilite ile ilgili kadın yaşı, infertilite süresi gibi demografik bulgular ile hastaların over rezervlerini dolaylı olarak gösteren bazal hormon değerleri de göz önüne alınarak homojenlik sağlanmıştır. Doğal ve tedavi sikluslarında gebelik oranlarının düşük olduğu bilinen 40 yaş üzerindeki kadınlarda bu nedenle çalışma kapsamı dışında tutulmuştur. Luteal fazda progesteron verilen çalışma grubu ile kontrol grubu arasında kadın yaşı, infertilite süresi ve 3. gün FSH düzeyi arasında istatistiksel fark olmaması bu homojenitenin sağlandığını göstermektedir.

Luteal faz desteği için verilen progesteronun etkisi karşılaştırılırken tedavi protokollerinin ve İÜİ işleminin etkinliğini değiştirecek sperm parametrelerinin de benzer olması gereklidir. Bu çalışmada tedavi ile ilgili kullanılan gonadotropin tipi ve sperm parametrelerinin dağılımının da homojen olduğu gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca luteal desteğe bakılmaksızın gebelik oluşan ve oluşmayan gruplar arasında kadın ve erkeğin yaşı, infertilite süreleri ve bazal hormon düzeyleri, sikluslarda kullanılan gonadotropin tipleri, ovulasyon indüksiyonu ile elde edilen siklus özellikleri ile sperm parametreleri arasında da

fark olmadığı gösterilmiştir. Bütün bu sonuçlar luteal faz desteği karşılaştırılırken homojen iki grubun kullanıldığını göstermektedir.

Bu çalışmada; birbirine klinik olarak benzeyen ve standart, kabul gören kriterlere göre açıklamayan infertilite tanısı almış homojen bir hasta grubunda KOH/ İÜİ siklusları sonrasında luteal fazı vajinal progesteron ile desteklenen hastalarda hasta başına hem klinik gebelik hızının, hem de devam eden gebelik hızlarının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Siklus başına karşılaştırma yapıldığında da; klinik gebelik hızının ve devam eden gebelik hızının vajinal progesteron ile desteklenen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Literatürde kontrollü ovaryen hiperstimulasyon ile birlikte İÜİ sikluslarında buna benzer düzenlenmiş randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Aslında, ovaryen stimulasyondan sonra luteal fazın fonksiyonel olarak normal olup olmadığı konusunda belirsizlik söz konusudur. Hem anovulatuvar hastalarda, hem de multifoliküler ovaryen hiperstimulasyon için ovaryen stimulasyon yapılan hastalarda luteal faz ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. Endokrin özellikler yönünden tek folikül gelişimi ile sonuçlanan gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ile multifoliküler gelişim ile sonuçlanan ovulasyon indüksiyonu aynı değildir. Daha önce yapılan bir çok çalışmada ovaryen stimulasyon için gonadotropinler, GnRH-agonist ve antagonist verilmesi sonrasında hemen hepsinde normal fizyolojik mestruel siklustan sapmalar olduğu gösterilmiştir (85,94,95). Bu tedavilerde genel olarak; geç proliferatif fazda suprafizyolojik östradiol düzeylerinin önceden tespit edilemeyen LH surge'i ile prematür luteinizasyona neden olduğu; E/ P oranının bozulması sonucu endometrial morfoloji ve reseptivite de değişme olduğu; erken luteal fazda suprafizyolojik

seks steroid konsantrasyonlarının LH üzerine negatif feed-back etkisi yaratarak menstrüel siklusta sapmaya neden olduğu gözlenmiştir (95). Düşen LH düzeyleri ovulasyon sonrası gelişen KL'ı uygun şekilde destekleyemediğinden, implantasyon için endometrial hazırlık yetersiz olmakta ve bu da gebelik hızında düşmeye neden olmaktadır.

Başarılı bir gebelik için temel iki şart; embriyo kalitesi ile birlikte implantasyon için endometriumun uygun morfoloji ve reseptivitede olmasıdır (99). Ovulasyon indüksiyonu sikluslarında kullanılan ilaçların etkisi ile menstrüel siklus boyunca hormonal çevrede ve dolayısı ile endometrial reseptivitede birtakım değişikliklerin olduğu, değişen hormonal çevre ve dolayısı ile endometrial reseptivitenin, doğal sikluslar ile karşılaştırıldığında, IVF sikluslarında gözlenen düşük implantasyon ve gebelik hızı ile ilişkili olduğu gözlemlerle desteklenmiştir (68). Aynı zamanda ovulasyon indüksiyonu sonrası suprafizyolojik steroid düzeylerinin endometriumda morfolojik değişiklikler ile birlikte olmasa da, steroid reseptörlerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (54). Ovaryen stimulasyon için kullanılan ilaçların direkt etkisi ve luteal faz destek tedavileri değişen endometrial çevreden sorumlu olabilir (17). Bütün bu veriler stimüle sikluslarda luteal fazla ilgili dolaylı veya direk anormallikleri işaret etmektedir.

Ovulasyon indüksiyonunun yaygın olarak kullanıldığı yıllardan beri gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılan sikluslarda kısa luteal faz bildirilmiştir (77). Olson ve arkadaşlarının bir çalışmasında hMG ve hCG kullanılarak yapılan ovulasyon indüksiyonu sikluslarında 11 gün yada daha kısa olan luteal fazın insidansı %14 olarak bildirilmiştir (77). Bu oran Lenton ve arkadaşlarının normal ovulasyonu olan kadınlarda bulduğu % 5,2' lik kısa luteal faz insidansından yüksektir (64). Bizim çalışmamızda vajinal progesteron verilmeyen

grupta luteal faz süresi ortalama 11.8 gün (8-15 gün) olarak bulunmuş, bu ortalama değerin altında olan kısa luteal faz oranı ise % 22 olarak saptanmıştır. Bu sonuç Olson ve arkadaşlarının sonucu ile uyumlu olarak sadece gonadotropinlerin kullanıldığı stimüle sikluslarda kısa luteal fazın dolayısıyla, luteal faz defektinin bir göstergesi olabilir.

Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu sonrası kısa luteal fazın luteal hCG verilmesi ile düzelebildiği bilinmektedir. Retrospektif bir çalışmada; anovulatuvar kadınlarda luteal fazda hCG verilmesinin luteal faz süresini önemli ölçüde uzattığı gösterilmiştir (13). Ovulasyon indüksiyonu yapılan sikluslarda endometrial morfolojide de değişiklikler gözlenmiştir. Bir çalışmada, geç luteal fazda % 57 oranında endometrial asenkroni tespit edilmiştir (14). Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ile luteal fazda ortaya çıkan normal fizyolojiyi bozan değişikliklerin gözlenmesine karşın ovulasyon indüksiyonunda gonadotropin stimulasyonu sonrası luteal desteğin gerçekten gerekli olup olmadığı bilinmemektedir. Bu konuda şu ana kadar bizim çalışmamız dışında yapılmış randomize kontrollü bir çalışma yoktur.

KOH ile birlikte İÜİ sikluslarında benzer çalışma olmadığından, bu çalışmanın verilerini karşılaştırmak mümkün değildir. Buna karşın; sadece gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılan sikluslarda luteal faz desteği ile gebelik sonuçlarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. hMG ve hCG ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda luteal fazda destek amacıyla tekrarlayan hCG ile idame tedavisinin gebelik oranlarını artırdığı gibi erken gebelik kayıplarını azalttığı gösterilmiştir (15,16). Hamilton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hMG ve hCG ile indüklenen sikluslarda tranvajinal progesteron ile luteal destek yapılan hastalarda gebelik hızında belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (55). Bu çalışma

prospektif, plasebo kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen, gebelik hızında tespit edilen artışın luteal destek ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

hMG ve hCG ile stimüle siklularda relatif olarak progesteron eksikliği olduğunu gösteren dolaylı kanıtlar da gözlemlenmiştir. Hipofizin tedavi sırasında GnRH' na maksimum yanıtının azaldığı bildirilmiştir (68). hMG/ hCG sikluslarında endometrial biyopsi ile endometrial yetersizliğin insidansının % 27 (86) olduğu, bazı çalışmalarda ise hMG/ hCG sikluslarında luteal faz uzunluğuna göre luteal faz yetersizliği insidansının % 14 (77) olduğu göz önüne alındığında luteal destek verilmesi ile gebelik oranlarında daha dramatik bir artış olacağı söylenebilir (55). Bu bulgular luteal yetmezliğin klasik bulguları olmasa da bir çok hMG/ hCG siklusunda relatif bir progesteron yetersizliğinin varlığına işaret etmektedir. Buna karşın, Keenan ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada hMG ile stimüle edilen siklularda luteal dönem hCG ile desteklendiğinde siklus fekinditesinin değişmediğini göstermişlerdir (61). Bu çalışmaları birkaç nedenden dolayı bizim çalışmamız gibi açıklanamayan infertilite nedeniyle KOH ve İÜİ yapılan sikluslarla karşılaştırmak zordur. Birincisi; bu çalışmaların hiçbirinde İÜİ yapılmamıştır, ikincisi; çalışmaların klinik düzeni randomize kontrollü çalışmalar değildir, veya hastaların kendi doğal siklusları kontrol olarak kullanılmıştır. Diğer bir fark ise progesteron yerine luteal destek için hCG kullanılmasıdır.

Luteal dönemde korpus luteumun desteklenmesi; genel olarak GnRH analoglarının kullanıldığı siklularda kabul gören bir yaklaşım olmuştur. Çeşitli çalışmalarda GnRH analoglarının gonadotropin stimulasyonu ile birlikte kullanıldığında prematüre lüteolize neden olduğu varsayılmıştır (92,35). GnRH-agonistlerinin granüloza, teka hücreleri ve endometrium üzerindeki GnRH benzeri peptidlerin direkt olarak etkileşimi ile ilişkili teorik bir etkisi

olduğu düşünülmektedir (84). GnRH-agonistleri kullanılan siklularda endometrial örnekleme ile yapılan çalışmalarda hCG enjeksiyonu öncesi gözlenen proliferatif ve erken sekretuar değişiklikler artan östrojenin; progesterona olan duyarlılığın artmasına neden olması ile açıklanırken; hCG sonrası yumurta toplama günü alınan biyopsilerde hastaların % 90'ından fazlasında endometrial gelişimde öne doğru kayma olduğu tespit edilmiştir (98,63). Orta luteal fazda alınan biyopsilerde ise endometrial morfolojide 2-4 gün gerilik gözlenmiş, luteal faz progesteron veya hCG ile desteklendiğinde endometriumun normalleştiği saptanmıştır. GnRH-agonist sikluslarında yapılan bir biyopsi çalışmasında orta luteal luteal fazda alınan biyopsilerde endometriumda daha önceki gözlemlerdeki gibi endometrial gerilemenin yanında glandüler- stromal ayrılma da gösterilmiştir (11). GnRH sikluslarında gözlenen bir diğer bulgu da luteal dönemde LH seviyelerinin azalmasıdır (42). Bu azalma hCG enjeksiyonu sonrasında da devam etmektedir. Bu bulgu GnRH-agonistleri verilen IVF sikluslarındaki luteal disfonksiyonun hem GnRH-agonistlerinin direkt etkisi ile olduğu, hem de hCG sonrası artan seks steroidlerinin etkisiyle olduğunu düşündürmektedir (32).

Benzer olarak düşük LH konsantrasyonları sadece gonadotropin stimule siklularda görülebilir (95). Bu bulgular son oosit maturasyonu için recLH, rechCG veya GnRH-agonistleri kullanılan siklularda da gözlenmiştir (13). Bu veriler sadece gonadotropin veya GnRH-antagonisti ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sikluslarında hipofizden azalan LH sekresyonu ile sonuçlandığını göstermektedir. LH luteolizi geciktirmek için gerekli olduğundan, stimule sikluslar luteal yetmezlik gösterebilir. Multifoliküler gelişim ve buna bağlı olarak artan seks steroidi yapımı muhtemelen anahtar rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızdaki sikluslar multifoliküler gelişim ile karakterize olduğundan bu bulgular bizim çalışmamızın bulguları ile uyumludur. Monofoliküler gelişme ile karakterize siklularda çok

az veri olmasına karşın, gonadotropinler ve GnRH-antagonistleri ile uyarılmış monofoliküler gelişim gösteren sikluslarda luteal LH konstrasyonlarının bozulmadığını gösteren çalışmanın verileri başka çalışmalar ile desteklenirse (85); multifoliküler gelişme gösteren tüm siklusların, ister GnRH analogu veya antagonisti kullanılsın veya kullanılsın, luteal fazlarının desteklenmesi hipotezini destekleyecektir.

Bu çalışmada luteal fazda progesteron desteği verilen hastalar gebe kaldıklarında progesteron desteği 10. gebelik haftasına kadar devam ettirilmiştir. Buna karşın, luteal faz verilmeyen hastaların klinik düşük oranlarının progesteron verilen hastalarla aynı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, luteal desteğin implantasyonu artırmasına rağmen, luteal faz yetmezliği olan hastalarda ortaya çıktığı düşünülen erken gebelik kayıplarına etkisi olmadığını düşündürmektedir. Bu konuda yapılmış çalışma olmamasına karşın, son zamanlarda IVF hastalarında erken gebelik döneminde progesteron desteği ile sadece luteal progesteron desteğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; klinik gebelik kaybı ve canlı doğum oranları arasında her iki tedavi yaklaşımı arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bizim bulgularımızla birlikte bu çalışmanın sonucu, KOH sikluslarında progesteron desteğinin luteal dönemle kısıtlanabileceğini göstermektedir (83).

Yaptığımız bu çalışmada az sayıda hastada hMG ile ovulasyon indüksiyonu kullanıldığından, homojeniteyi sağlamak için tüm klinik sonuçlar rekombinant FSH kullanılan sikluslar arasında tekrarlanmış ve luteal fazda crinone jel ile luteal destek verildiğinde hasta ve siklus başına klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu alt grup analizi, İÜİ ile birlikte superovulasyon sikluslarında sadece rekombinant FSH kullanımı ile ilgili veri olmaması nedeniyle karşılaştırma imkanı vermesede

superovulasyon sikluslarında rekombinant gonadotropinler ile birlikte luteal faz desteğinin yüksek tedavi başarısı ile sonuçlandığını göstermesi açısından önemlidir.

V1. SONUÇLAR :

Bu çalışma; açıklanamayan infertilite tanısıyla KOH ve İÜİ yapılan sikluslarda luteal fazda olduğu düşünülen yetersizliğin progesteron desteği ile düzeltileceği ve bunun sonucu olarak tedavi sikluslarında gebelik hızında artış olacağı hipotezini ispatlamak için planlanmıştır. Bu amaçla çalışma süresince toplam 214 hastaya uygulanan toplam 432 KOH/İÜİ siklusunda prospektif, randomize çalışma düzeninde luteal faz vajinal progesteron ile desteklenmiş ve elde edilen verilerin karşılaştırılmasında;

1. Kontrol grubunda ortalama luteal faz süresi 11.8 (8-15) gün olarak saptanmıştır. Luteal fazı desteklenmeyen hastalarda, bu ortalama değerin altında olan kısa luteal faz oranı ise % 22 olarak saptanmıştır.
2. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde; hasta başına gebelik hızı % 34.6, siklus başına ise % 19.2 olarak bulunmuştur. Çalışma grubunda hasta başına ve siklus başına gebelik hızları sırasıyla % 44.9 ve % 24.6; kontrol grubunda ise hasta başına ve siklus başına gebelik hızları sırasıyla % 23.8 ve % 13.4 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında vajinal progesteron (crinone jel) ile luteal destek yapılan çalışma grubunda hasta ve siklus başına istatistiksel anlamli olarak daha fazla gebelik elde edilmiştir.
3. Luteal faz desteğine bakılmaksızın elde edilen gebeliklerde kayıp hızı ortalama % 32,5 olarak bulunmuştur. Luteal fazda destek yapılan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; kontrol grubunda tüm gebelikler içerisinde düşük oranı % 32.1 (biyokimyasal % 7.1, klinik düşük % 25), çalışma grubunda ise % 32.7 (biyokimyasal % 16.4, klinik düşük % 16.4) olarak tespit edilmiştir. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamli bulunmamıştır ($p>0,05$).

4. Siklus başına elde edilen klinik gebelikler birlikte değerlendirildiğinde çoğul gebelik oranı % 9.7 olarak bulunmuştur. Çoğul gebelik yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel önemli bir fark saptanmamıştır.
5. Kullanılan gonadotropinlere göre sırasıyla hMG sikluslarının % 15.6'inde, follitropin α sikluslarının % 18.1' inde ve follitropin β sikluslarının % 21.1 ' nde gebelik; sırasıyla hMG sikluslarının % 15.6' sında, follitropin α sikluslarının % 15' inde ve follitropin β sikluslarının % 18.8' inde klinik gebelik ve hMG sikluslarının % 6.5' inde, follitropin α sikluslarının % 11.8' nde follitropin β sikluslarının % 15.5' inde ise devam eden gebelik elde edildiği bulunmuştur. Kullanılan gonadotropinlere göre sırasıyla elde edilen tüm gebelikler, klinik gebelikler ve devam eden gebelikler yönünden karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.
6. Tüm hastalar luteal destek durumuna bakılmaksızın birlikte değerlendirildiğinde; gebeliklerin (biyokimyasal + klinik gebelikler) % 46.9' unun ilk siklusta, % 30.1' inin ikinci siklusta, % 9.6' sının üçüncü siklusta, % 4.8' inin dördüncü siklusta, % 4.8' inin beşinci siklusta, % 2.4' ünün altıncı siklusta ve % 1.2' sinin yedinci siklusta elde edildiği saptanmıştır. Devam eden toplam 56 gebeliğin %53.6' sı ilk siklusta; % 32.1'i ikinci siklusta; % 8.9'u üçüncü siklusta; % 3.6'sı dördüncü siklusta; % 1.8'i beşinci siklusta olduğu saptanmıştır.
7. Toplam 17 hastanın siklus arasında bekleme ayında gebe kaldığı tespit edilmiştir.
8. Sadece recFSH kullanılan siklusların sonuçları hasta başına ve siklus başına subgrup analizi olarak değerlendirildiğinde; follitropin α kullanılan siklusların % 32.4' ünde, follitropin β kullanılan siklusların % 40' unda gebelik; follitropin α kullanılan siklusların % 27.9' unda, follitropin β kullanılan siklusların % 37.6' sında klinik gebelik; follitropin α kullanılan siklusların % 23.4' ünde, follitropin β kullanılan siklusların % 32.9' unda

devam eden gebelik elde edilmiştir. Kullanılan rec FSH' lara göre sırasıyla elde edilen tüm gebelikler, klinik gebelikler ve devam eden gebelikler yönünden karşılaştırma yapıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

9. Sadece rec FSH kullanılan siklularda çalışma ve kontrol grupları arasında elde edilen tüm gebeliklerin sonuçları değerlendirildiğinde; gebelik, klinik gebelik ve devam eden gebelikler olarak çalışma grubunda hasta başına ve siklus başına istatistiksel anlamlı olarak daha fazla gebelik elde edilmiştir.

Bütün bu verilerin sonucunda; Açıklanamayan infertilite tanısı almış olan homojen bir grup içerisinde yapılan KOH/ İÜİ siklusları sonrasında luteal faz desteği yapılmasının gebelik hızı üzerinde pozitif bir etkisi olduğu gösterilmiştir.

V11. ÖZET :

Bu prospektif, randomize çalışmada; gonadotropinler kullanılarak yapılan KOH/ İUİ sikluslarında luteal faz desteğinin gebelik hızı üzerine olan etkisinin açıklanamayan infertilite hastalarında araştırılması amaçlanmıştır.

Ortalama luteal faz süresi 11.8 (8-15) gün olarak saptanmıştır. Tüm hasta grubunda hasta başına gebelik hızı % 34.6, siklus başına ise % 19.2 olarak bulunmuştur. Çalışma grubunda hasta başına ve siklus başına gebelik hızları sırasıyla % 44.9 ve % 24.6; kontrol grubunda ise hasta başına ve siklus başına gebelik hızları sırasıyla % 23.8 ve % 13.4 olarak bulunmuş, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$). Tüm hastalarda elde edilen gebelik kayıp hızı ortalama % 32 olarak bulunmuştur. Kontrol ve çalışma grubunda düşük oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (% 32.1 ve % 32.7, $p>0.05$). Siklus başına elde edilen klinik gebelikler birlikte değerlendirildiğinde çoğul gebelik oranı % 9.7 olarak bulunmuştur.

Kullanılan gonadotropinlere göre elde edilen tüm gebelikler, klinik gebelikler ve devam eden gebelikler yönünden karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Sadece recFSH kullanılan sikluslarda iki farklı recFSH kullanımı ile elde edilen gebelikler, klinik gebelikler ve devam eden gebelikler yönünden karşılaştırma yapıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Sadece recFSH kullanılan sikluslarda çalışma ve kontrol grubunun gebelik sonuçları karşılaştırıldığında; gebelik, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarının çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda gonadotropinler kullanılarak yapılan KOH/ İUİ sikluslarında progesteron ile yapılan luteal faz desteğinin gebelik hızı üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

VIII. SUMMARY :

The purpose of this prospective randomised study is to determine the effect of luteal phase support in COH/ IUI cycles stimulated using gonadotropins on pregnancy rates in an unexplained infertility population.

The average length of luteal phase was 11.8 (8-15). Pregnancy rate was % 34.6 per patient and % 19.2 per cycle in whole population. Pregnancy rates per patient and per cycle were as % 44.9 and % 24.6 and % 23.8 and % 13.4, in study and control group, respectively and the differences between two groups were statistically significant. Pregnancy loss rate was % 32 in whole study population. There was no significant difference between the abortion rates of control and study groups (% 32.1 and % 32.7, $p>0.05$). Multiple pregnancy rate was 9.7% when all clinical pregnancies per cycle were considered.

There were no statistically significant differences in pregnancy rates, clinical pregnancy rates and ongoing pregnancy rates in patients using different gonadotropins ($p>0.05$). There were also no statistically significant differences in pregnancy rates, clinical pregnancy rates and ongoing pregnancy rates in patients using only recombinant gonadotropins ($p>0.05$).

Pregnancy rates, clinical pregnancy rates and ongoing pregnancy rates were compared between study and control groups in cycles that only recFSH was used and it was found that pregnancy, clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates were significantly in study group.

In conclusion, this study showed that the luteal phase support by progesterone, has positive effects on pregnancy rates in COH/ IUI cycles which was stimulated using gonadotropins.

KAYNAKLAR :

1. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarianhyperstimulation 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.
2. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Feb;267(4):177-88. Epub 2002 May 4.
3. Adashi EY. The potential relevance of cytokines to ovarian physiology: the emerging role of resident ovarian cells of the white blood cell series. *Endocr Rev*. 1990 Aug;11(3):454-64. Review.
4. Alan S. Penzias, Luteal phase support, *Fertil Steril*. 77,318-323.
5. 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.
6. 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.
7. Baird DD, Weinberg CR, Wilcox AJ, McConnaughey DR, Musey PI, Collins DC. Hormonal profiles of natural conception cycles ending in early, unrecognized pregnancy loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Apr;72(4):793-800.
8. Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR, Kamel F, McConnaughey DR, Musey PI, Collins DC. Preimplantation hormonal differences between the conception and non-conception

- menstrual cycles of 32 normal women. *Hum Reprod.* 1997 Dec;12(12):2607-13.
9. Balasch J, Vanrell JA. Corpus luteum insufficiency and fertility: a matter of controversy. *Hum Reprod.* 1987 Oct;2(7):557-67.
 10. 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.
 11. Basir GS, O WS, Ng EH, Ho PC. Morphometric analysis of peri-implantation endometrium in patients having excessively high oestradiol concentrations after ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2001 Mar;16(3):435-40.
 12. Bassett SG, Little-Ihrig LL, Mason JI, Zeleznik AJ. Expression of messenger ribonucleic acids that encode for 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and cholesterol side-chain cleavage enzyme throughout the luteal phase of the macaque menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Feb;72(2):362-6.
 13. 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.
 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. 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.
16. 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
 17. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update*. 2003 Nov-Dec;9(6):515-22. Review.
 18. Bourgain C, Smits J, Camus M, Erard P, Devroey P, Van Steirteghem AC, Kloppel G. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotrophin-releasing hormone analogue/human menopausal gonadotrophin stimulated cycles. *Hum Reprod*. 1994 Jan;9(1):32-40.
 19. Bukulmez O, Arici A. Luteal phase defect: myth or reality. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004 Dec;31(4):727-44, ix. Review.
 20. 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.
 21. 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
 22. 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
 23. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated

- infertile couples. *Fertil Steril*. 1995 Jul;64(1):22-8.
24. Collins JA, Rowe TC. Age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility: a multicenter study. *Fertil Steril*. 1989 Jul;52(1):15-20.
 25. Cooper TG, Neuwinger J, Bahrs S, Nieschlag E. Internal quality control of semen analysis. *Fertil Steril*. 1992 Jul;58(1):172-8.
 26. 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.
 27. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod*. 2000 Mar;15(3):723-32.
 28. 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.
 29. Csapo AI, Pulkkinen MO, Kaihola HL. The relationship between the timing of luteectomy and the incidence of complete abortions. *Am J Obstet Gynecol*. 1974 Apr 1;118(7):985-9.
 30. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1973 Mar 15;115(6):759-65.
 31. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab*. 2004 Mar;15(2):84-90. Review.
 32. Demoulin A, Dubois M, Gerday C, Gillain D, Lambotte R, Franchimont P. Variations of luteinizing hormone serum concentrations after exogenous human chorionic gonadotropin administration during ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 1991 Apr;55(4):797-804.

33. 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.
34. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril.* 1991 Mar;55(3):457-67. Review.
35. Donderwinkel PF, Schoot DC, Pache TD, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Luteal function following ovulation induction in polycystic ovary syndrome patients using exogenous gonadotrophins in combination with a gonadotrophin-releasing hormone agonist. *Hum Reprod.* 1993 Dec;8(12):2027-32.
36. Dunphy BC, Kay R, Barratt CL, Cooke ID. Quality control during the conventional analysis of semen, an essential exercise. *J Androl.* 1989 Sep-Oct;10(5):378-85.
37. ESHRE Capri Workshop Group Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. *Hum. Reprod. II:* 1775-1807
38. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod.* 2001 Jul;16(7):1527-35.
39. Ezra Y, Simon A, Sherman Y, Benshushan A, Younis JS, Laufer N. The effect of progesterone administration in the follicular phase of an artificial cycle on endometrial morphology: a model of premature luteinization. *Fertil Steril.* 1994 Jul;62(1):108-12.
40. Evers JL. Female subfertility. *Lancet.* 2002 Jul 13;360(9327):151-9. Review
41. Fanchin R, de Ziegler D, Castracane VD, Taieb J, Olivennes F, Frydman R. Physiopathology of premature progesterone elevation. *Fertil Steril.* 1995 Oct;64(4):796-801.
42. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab.* 2003 Jul;14(5):236-42.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Gibson M, Nakajima ST, McAuliffe TL. Short-term modulation of gonadotropin secretion by progesterone during the luteal phase. *Fertil Steril.* 1991 Mar;55(3):522-8.
49. 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.
50. Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I. Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Hum Reprod.* 1998 Jan;13(1):99-103.
51. Gore BZ, Caldwell BV, Speroff L. Estrogen-induced human luteolysis.

- J Clin Endocrinol Metab. 1973 Mar;36(3):615-7.
52. 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.
 53. 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.
 54. Hadi FH, Chantler E, Anderson E, Nicholson R, McClelland RA, Seif MW. Ovulation induction and endometrial steroid receptors. *Hum Reprod*. 1994 Dec;9(12):2405-10.
 55. 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.
 56. Han SW, Lei ZM, Rao CV. Treatment of human endometrial stromal cells with chorionic gonadotropin promotes their morphological and functional differentiation into decidua. *Mol Cell Endocrinol*. 1999 Jan 25;147(1-2):7-16.
 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. 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.
 59. 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.
 60. Jaffe SB, Jewelewicz R. The basic infertility investigation. *Fertil Steril*. 1991 Oct;56(4):599-613. Review.

61. Keenan JA, Moghissi KS. Luteal phase support with hCG does not improve fecundity rate in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Obstet Gynecol.* 1992 Jun;79(6):983-7.
62. Khan-Dawood FS, Yang J, Dawood MY. Expression of gap junction protein connexin-43 in the human and baboon (*Papio anubis*) corpus luteum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Feb;81(2):835-42.
63. Lass A, Peat D, Avery S, Brinsden P. Histological evaluation of endometrium on the day of oocyte retrieval after gonadotrophin-releasing hormone agonist-follicle stimulating hormone ovulation induction for in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998 Nov;13(11):3203-5.
64. 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.
65. Leon Speroff and Marc A. Fritz. Regulation of the menstrual cycle. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition, LWW, 2005:187-232
66. Leon Speroff and Marc A. Fritz. Female infertility. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition, LWW, 2005: 1013-1068
67. Macklon NS, Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *J Reprod Fertil Suppl.* 2000;55:101-8. Review
68. Martikainen H, Ronnberg L, Ruukonen A, Kauppila A. Effect of clomiphene citrate on prolactin and gonadotropin release during GnRH-analog treatment. *Gynecol Endocrinol.* 1988 Mar;2(1):53-8.
69. Messinis IE, Templeton AA.. Disparate effects of endogenous and exogenous oestradiol on luteal phase function in women. *J Reprod Fertil.* 1987 Mar;79(2):549-54.

70. Misao R, Nakanishi Y, Sun WS, Fujimoto J, Iwagaki S, Hirose R, Tamaya T. Expression of oestrogen receptor alpha and beta mRNA in corpus luteum of human subjects. *Mol Hum Reprod.* 1999 Jan;5(1):17-21.
71. 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.
72. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril.* 1991 Aug;56(2):192-3. No abstract available.
73. Neuwinger J, Behre HM, Nieschlag E. External quality control in the andrology laboratory: an experimental multicenter trial. *Fertil Steril.* 1990 Aug;54(2):308-14.
74. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975 May;122(2):262-3.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Pabuccu R, Akar ME. Luteal phase support in assisted reproductive technology. Luteal phase support in ART. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Jun;17(3):277-81.
79. Patrick J. Rowe, Frank H. Comhaire, Timothy B. Hargreave, Ahmed M. A Mahmoud.

- World Health Organization for the standardized Investigation, Diagnosis and Management of infertile Couple, (1993) Cambridge University Press, Cambridge, UK.
80. Patrick J. Rowe, Frank H. Comhaire, Timothy B. Hargreave, Ahmed M. A Mahmoud. Word Health Organization for the standardized Investigation, Diagnosis and Management of infertile Male, (2000) Cambridge University Press, Cambridge, UK.
 81. 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
 82. 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.
 83. Proctor A, Hurst BS, Marshburn PB, Matthews ML. Effect of progesterone supplementation in early pregnancy on the pregnancy outcome after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2006 May;85(5):1550-2. Epub 2006 Apr 17
 84. Raga F, Casan EM, Kruessel JS, Wen Y, Huang HY, Nezhat C, Polan ML. Quantitative gonadotropin-releasing hormone gene expression and immunohistochemical localization in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Biol Reprod.* 1998 Sep;59(3):661-9
 85. Ragni G, Vegetti W, Baroni E, Colombo M, Arnoldi M, Lombroso G, Crosignani PG. Comparison of luteal phase profile in gonadotrophin stimulated cycles with or without a gonadotrophin-releasing hormone antagonist. *Hum Reprod.* 2001 Nov;16(11):2258-62.
 86. Reshef E, Segars JH Jr, Hill GA, Pridham DD, Yussman MA, Wentz AC. Endometrial inadequacy after treatment with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril.* 1990 Dec;54(6):1012-6.

87. Richardson DW, Goldsmith LT, Pohl CR, Schallenberger E, Knobil E.. The role of prolactin in the regulation of the primate corpus luteum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Mar;60(3):501-4.
88. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB. WHO manual for the standardized investigation of the infertile couple. (1993) Cambridge University Press, Cambridge, UK
89. 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.
90. Smith EM, Anthony FW, Gadd SC, Masson GM. Trial of support treatment with human chorionic gonadotrophin in the luteal phase after treatment with buserelin and human menopausal gonadotrophin in women taking part in an in vitro fertilisation programme. *BMJ.* 1989 Jun 3;298(6686):1483-6.
91. Smitz J, Bourgain C, Van Waesberghe L, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC. A prospective randomized study on oestradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in buserelin and HMG induced superovulation. *Hum Reprod.* 1993 Jan;8(1):40-5.
92. Smitz J, Devroey P, Braeckmans P, Camus M, Khan I, Staessen C, Van Waesberghe L, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Management of failed cycles in an IVF/GIFT programme with the combination of a GnRH analogue and HMG. *Hum Reprod.* 1987 May;2(4):309-14.
93. Smitz J, Devroey P, Camus M, Deschacht J, Khan I, Staessen C, Van Waesberghe L, Wisanto A, Van Steirteghem AC. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum Reprod.* 1988 Jul;3(5):585-90.

94. Smitz J, Erard P, Camus M, Devroey P, Tournaye H, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod.* 1992 Oct;7(9):1225-9.
95. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Comparison of LH concentrations in the early and mid-luteal phase in IVF cycles after treatment with HMG alone or in association with the GnRH antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod.* 2001 Apr;16(4):663-7.
96. Tavaniotou. A., Albano C, Smitz J, Devroey P. Impact of ovarian stimulation on corpus luteum function and embryonic implantation. *Journal of Reproductive Immunology* 55 (2002) 123–130
97. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril.* 1982 Feb;37(2):175-82.
98. 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.
99. Valbuena D, Jasper M, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 1999 Dec;14 Suppl 2:107-11.
100. 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.
101. 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.
102. Wang CF, Gemzell C. Pregnancy following treatment with human gonadotropins in

- primary unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1979;58(2):141-6.
103. Wentz, A.C. (1988) Luteal phase inadequacy. In Behrman, S.J., Kistner, R.W. and Patton, G.W. (eds), *Progress in Infertility*, 3rd edn. Little, Brown & Co, Boston, pp. 405-462
 104. World Health Organization. Laboratory manual of the WHO for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. (1992) Cambridge University Press, Cambridge, UK
 105. World Health Organization. Laboratory manual of the WHO for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. (1999) Cambridge University Press, Cambridge, UK, 4th edn.
 106. 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
 107. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1998 Mar;69(3):486-91.



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Sayı : B.30.2.GÜN.0.01.00 - 777

ANKARA

Konu :

Tarih 08. / 02. / 2005.

Sayın Doç.Dr. Mehmet Erdem

Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Yerel Etik Kurulunun 17 Ocak 2005 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ilişikte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Doç.Dr.Ercüment TEKİN

Dekan Yardımcısı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURULU

Tarih

17.01.2005

Sayı

432

Konu

Etik Kurul Kararı Hk.

Fakültemiz Öğretim Üyesi Doç.Dr.Mehmet Erdem'in sorumluluğunda yürütülmekte olan **"İntrauterin inseminasyon sikluslarında luteal faz desteğinin gebelik hızı üzerine etkileri:Prospektif randomize çalışma"** başlıklı proje Etik Kurulumuzca incelenmiş uygun bulunmuştur.

Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL
BAŞKAN

Prof.Dr.Leyla MEMİŞ
ÜYE

Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ
ÜYE (Katılmadı)

Prof.Dr.Ayşe ARICIOĞLU
ÜYE

Prof.Dr.Ayla GÜLEKON
ÜYE

Prof.Dr.Esin ŞENOL
ÜYE (Katılmadı)

Prof.Dr.Fatma AKAR
ÜYE (Katılmadı)

Doç.Dr.Canan ULUOĞLU
ÜYE

Doç.Dr.Emin ERSOY
ÜYE

HASTA ONAN FORMU :

ARAŞTIRMANIN ADI : İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Luteal Faz Desteğinin Gebelik Hızı Üzerine Etkileri: Prospektif Randomize Çalışma

Kontrollü ovaryen hiperstimulasyon/ İntrauterin inseminasyon (Yumurta geliştirme ve aşılama) sikluslarında progesteron ile luteal faz desteğinin gebelik hızı üzerine olan etkilerini tanımlamayı amaçlayan bu çalışmada rastgele seçilen hastaların bir grubuna yumurtlamayı uyaran ilaçlar verilip aşılama işlemi gerçekleştirildikten sonra progesteron içeren ‘ ‘crinone ‘ ‘ isimli ilaç başlanacaktır diğer gruptaki hastalara ise işlem sonrası herhangi bir ilaç verilmeyecektir. Bu tedavide kullanılan ilaçların olası bir gebelik üzerine olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir.

Bu formu okudum ve bu çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hasta Adı-Soyadı :

İmza :

Tarih :

HASTA BİLGİ FORMU I

IUI YAPILAN HASTALARDA GEBELİK HIZI ÜZERİNE LUTEAL FAZ DESTEĞİNİN ETKİLERİ

Ad:

Soyad:

Yaş:

G: P: A: YT: Y:

Adres:

Tel:

Evlilik Süresi:

İnfertilite Süresi:

Daha Önceki İnfertilite Tedavileri ve Süresi:

Ovülasyon İndüksiyonu+Coit:

Ovülasyon İndüksiyonu+IUI:

Cerrahi:

İNFERTİLİTE TANISI İÇİN YAPILAN TETKİKLER:

Baseline USG:

D₃FSH:

D₃LH:

D₃E₂:

D₃PRL:

D₂₁Prog:

TSH:

T₄:

HSG:

Spermiogram:

Sayı:

Motilite:

Morfoloji:

Diagnostik Laparoskopi:

HASTA BİLGİ FORMU II

OVULASYON İNDÜKSİYONU+IUI PROTOKOLU

Ovulasyon İndüksiyonu Protokolü:

Ovulasyon İndüksiyonu İçin Kullanılan İlaçlar:

Kullanılan İlaçların Total Dozu:

Ovulasyon İndüksiyonu Süresi:

hCG Günü: FSH:

LH:

E₂:

hCG Günü: USG: Endometrium Kalınlığı:

Total Folikül Sayısı:

Sağ Over:

Sol Over:

Semen Hazırlama Tekniği:

IUI İçin Kullanılan Kateter:

IUI Zamanı:

HCG Dozu:

IUI Sayısı:

BhCG(12.gün):



GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GAZİ HASTANESİ
AİLE PLANLAMASI, INFERTİLİTE VE ÜREME SAĞLIĞI
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
OVULASYON İNDÜKSİYONU İZLEME FORMU



GAZİ HASTANESİ

Adı Soyadı :

Doğum Yılı:

Tel :

İnfertilite: Primer ☐

Sekonder ☐

Etyoloji : Unexplain ☐

Anovulasyon ☐

Endometriozis ☐

Erkek Faktörü ☐

FSH:

LH:

E₂:

Progesteron

Semen analizi: Sayı.....

Motilite %..... +4..... +3..... +2..... +1.....

Normal Morfoloji %.....

Deneme sayısı:

Siklus Düzeni:

Boy:

Uterin Pozisyon:

Ağırlık:

Son Adet Tarihi :

IUI kombine Evet ☐ Hayır ☐

Başlatılan Protokol:

Doktor															
Tarih															
Siklus günü	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Klomifen sitrat															
HMG/FSH / Rek FSH															
E ₂															
LH															
Progesteron															
1															
2															
sağ over 3															
4															
5															
1															
2															
Sol over 3															
4															
5															
Endometrium															



GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GAZİ HASTANESİ
AİLE PLANLAMASI, İNFERTİLİTE VE ÜREME SAĞLIĞI
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
SEMEN ANALİZİ



GAZİ HASTANESİ

Hastanın Adı, Soyadı :

Tarih:

Doğum Tarihi :

Eşinin Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

Cinsel Perhiz Süresi :

Semen Özellikleri :

Pıhtılı

☐

Visköz

☐

Volüm :

Renk / Koku :

Likefaksiyon süresi :

Sperm sayısı (ml'de) :

Total sperm sayısı :

Motilite (%) :

Progresyon : +4 % +3 % +2 %

Morfoloji (%) :

Agglutinasyon :

Lökosit (ml'de) :

Diğer hücreler (ml'de) :

Vitalite * Eosin Y : (% Canlı) :

☐☐

* HOST : (% Canlı) :

☐☐

SpermMAR (% Pozitif) :

İmmunobead Test (% Pozitif) :

Yıkama sonrası :

Swim-up

☐

Gradient

☐

Konsantrasyon

☐

Sperm Sayısı (ml' de) :

Motilite (%) :

Progresyon : +4 % +3 % +2 %