



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SİKLUSLARINDA FİNAL OOSİT
MATÜRASYONUNUN hCG YA DA hCG + GnRH AGONİSTİ İLE
SAĞLANMASININ GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHTAP AKIN EFE

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. CEMİL AKGÜL

İSTANBUL

2022

BEYAN

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

Dr. Mehtap Akın Efe

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum ihtisasım süresince uzmanlaşmam için gerekli olanakları sağlayıp yol gösteren Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr.

Alkan Yıldırım'a ve eski başkanımız Prof. Dr. Atıl Yüksel'e

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında bana yol gösterici olan tez danışmanım,
İnfertilite Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Cemil Akgül'e

Bu zorlu süreçte eşsiz bilgisi ile her zorlukta yanımda olan ve özellikle
öğretme sabrına hayran kaldığım Doç. Dr. Özlem Dural'a

İhtisasımın en buhranlı günlerinde yanımda olan ve belki de dönüm noktası
diyebileceğim anlarda yanımda olan ve elimi bırakmayan Doç. Dr. Hamdullah
Sözen ve Prof. Dr. Funda Güngör Uğurlucan'a

Bana iyi bir cerrah olmanın ötesinde iyi bir hekim olmanın önemini öğreten,
gözü ve kanatları hep üzerimizde olan Doç.Dr. Cenk Yaşa'ya

Biz asistan hekimlere binbir emek ile hekimliğinin inceliklerini öğreten tüm
İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim
üyeleri ve uzman hekimlerine

Beraber çalıştığım anılarımı paylaştığım başta Dr.Hevra Ekin Arpacı olmak
üzere tüm hekim arkadaşlarıma ve İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı ailesine,

İstanbul Tıp Fakültesinin hayatıma kattığı onca güzelliğin en değerlisi olan
Eşim'e ve tüm kahrımı çeken başta ablam olmak üzere aileme sonsuz teşekkür
ederim.

Dr. Mehtap Akın Efe

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ABSTRACT	viii
ÖZET	1
1.GİRİŞ	2
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1 İnfertilite Tanım	6
2.2 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	7
2.2.1 Kadın İnfertilitesinde Değerlendirme	7
2.2.2 Erkek İnfertilitesinde Değerlendirme	7
2.3 İnfertilite Nedenleri	8
2.4 Açıklanamayan İnfertilite	9
2.4.1 Ovaryen Stimülasyon	9
2.4.2 Ovulasyon İndüksiyonu	9
2.4.3 İnsan Koryonik Gonadotropin	10
2.4.4 Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Agonistleri	10
2.5 İntrauterin İnseminasyon	11
3. AMAÇ	12

4. MATERYAL METOT	13
A. Hastaların Özellikleri	13
B. İnfertilitenin Değerlendirilmesi	13
C. Kontrollü Ovaryan Stimülasyon Protokolü	14
D. Sperm Hazırlığı	14
E. İntrauterin İnseminasyon	15
F. Gebeliğin Teşhisi	15
G. İstatistiksel Yöntem	16
5. BULGULAR	17
6. TARTIŞMA	26
7. SONUÇ	33
KAYNAKÇA	34
EKLER	
EK-1: Etik Kurul Onayı	38
EK-2 : Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	39
ÖZGEÇMİŞ	42

KISALTMALAR

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

E2: Östriol

FSH: Folikül Stimulan Hormon

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

hCG: Human Chorionic Gonadotropin

HSG: Histerosalpingografi

IUI: İntrauterin inseminasyon

IVF: İn Vitro Fertilizasyon

LH: Luteinize Edici Hormon

OHSS: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

PG: Progesteron

PKOS: Polikistik Over Sendromu

r-hCG: Rekombinant Human Chorionic Gonadotropin

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

u-hCG: Üriner Human Chorionic Gonadotropin

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo A: DSÖ 2010 Klavuzuna göre normal semen analizi için değerler

Tablo 1: Gruplar (tek triger ve dual triger grupları) arasında tüm değişkenlerin istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 2: Dual triger grubunda BHCG ye göre FSH ve E2 yüzde değişimlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 3: Dual triger grubunda BHCG'ye göre tüm değişkenlerin karşılaştırılması

Tablo 4: Dual triger grubunda BHCG pozitif olanlarda bazal (önce) ve triger (sonra) günündeki FSH ve E2 değerlerinin (bağımlı grup) karşılaştırılması

Tablo 5: Dual triger grubunda BHCG negatif olanlarda bazal (önce) ve triger (sonra) günündeki FSH ve E2 değerlerinin (bağımlı grup) karşılaştırılması

Tablo 6: Tek triger grubunda BHCG'ye göre tüm değişkenlerin karşılaştırılması

Tablo 7: 21-31 yaş aralığındaki kadınlarla 31-35 yaş kadınlar arasındaki kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 8: Bazal FSH'ı 8,5 mUI/ml ile 11 mUI/ml arasında olanlar ile <8,5 mUI/ml olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 9: Bazal E2 seviyeleri 20-70 arasında olanlar ile 70'ten büyük olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması (20'den küçükler dahil edilerek yapılan)

Tablo 10: İnfertilite süresi 2 ile 3 yıl arasında olanlar ile 3 yıldan uzun süre olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 11: Gelişen folikül sayısı 2 ve üzerinde olanlar ve 2'den az olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

ABSTRACT

Objective: Infertility is a global health problem that affects 8-10% of couples. In the treatment of infertile couple, controlled ovarian stimulation followed by intrauterine insemination procedure is one of the initial treatment steps. A standard single dose of 250 mcg recombinant human chorionic gonadotropin (r-hCG) is administered for final oocyte maturation following ovarian stimulation. In this study, it is aimed to compare the effect of 0.1 mg of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist added to r-hCG to ensure final oocyte maturation on pregnancy outcomes with the group that was administered hCG alone.

Method: The files of patients who underwent intrauterine insemination after controlled ovarian stimulation with gonadotropins for unexplained infertility between April 2021 and September 2022 in our clinic were reviewed retrospectively. According to the inclusion criteria, 96 patients were included in the study. 53 patients in whom final oocyte maturation was achieved with a single agent and 43 patients with two agents were compared between and within groups according to their pregnancy outcomes.

Conclusion: There was no difference between the groups in demographic data except female age, male age and total number of follicles developed. In the double trigger group, the median duration of infertility was higher in those who could not conceive ($p=0.008$). The pregnancy rate was similar in both groups ($p: 0.315$).

Keywords: GnRH agonist, dual trigger, single trigger, human chorionic gonadotropin, intrauterine insemination, pregnancy rate.

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON SİKLUSLARINDA FİNAL OOSİT MATÜRASYONUNUN hCG YA DA hCG + GnRH AGONİSTİ İLE SAĞLANMASININ GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: İnfertilite çiftlerin %8-10'unu etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. İnfertil çiftin tedavisinde kontrollü overyan stimülasyonu takiben intrauterin inseminasyon prosedürü başlangıç tedavi basamaklarından biridir. Overyan stimülasyonu takiben final oosit matürasyonu için standart tek doz 250 mcg rekombinant insan koryonik gonadotropini (r-hCG) uygulanmaktadır. Bu çalışmada final oosit matürasyonunu sağlamada r-hCG'ye eklenen 0.1 mg gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistinin gebelik sonuçlarına etkisini yalnız hCG uygulanan grupla karşılaştırmayı amaçladık.

Metod: Kliniğimizde Nisan 2021 ile Eylül 2022 tarihleri arasında açıklanamayan infertilite nedeni gonadotropinler ile kontrollü overyan stimülasyon sonrası intrauterin inseminasyon uygulanmış hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Dahil edilme kriterlerine göre 96 hasta çalışmaya alındı. Final oosit matürasyonunun tek ajanla sağlandığı 53 hasta ve iki ajanla sağlandığı 43 hasta gebelik sonuçlarına göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırıldı.

Sonuç: Gruplar arasında kadın yaşı, erkek yaşı ve gelişen toplam folikül sayıları dışındaki demografik verilerde farklılık saptanmadı. Çift tetikleme yapılan grupta gebe kalamayanlarda infertilite süresi medyanı daha yüksekti ($p=0,008$). Gebelik oranı her iki grupta da benzerdi ($p: 0,315$).

Anahtar kelimeler: GnRH agonisti, çift tetik, tek tetik, insan koryonik gonadotropini, intrauterin inseminasyon, gebelik oranı.

1.GİRİŞ

İnfertilite tanımı yaşa göre değişmektedir. 35 yaşın altındaki bireylerde 12 aylık düzenli, korunmasız cinsel ilişkiden sonra kişinin kendisinin ve/veya eşinin üreme kapasitesinin bozulması nedeniyle klinik gebelik oluşturmaması olarak tanımlanmaktadır (1). 35 yaşın üstündeki çocuk isteği olan bireylerde; fertilitenin özellikle 30 yaşından sonra azalmaya başlaması (2) nedeniyle, 6 ay korunmasız ilişki sonrasında gebelik oluşmamış ise çiftler infertilite nedenleri açısından değerlendirilmeye alınmalıdır.

İnfertil çiftin değerlendirilmesi öykü ve fizik muayeneden sonra temel testler olan semen analizi, tubal pasajın ve uterin kavitenin değerlendirilmesini sağlayan histerosalpingogragfi ve kadında ovulasyonun değerlendirilmesini sağlayan siklusun 3. günü tiroid stimulan hormon (TSH) ve prolaktini de içeren hormon profilini içermektedir.

Başlangıç değerlendirmelerinden bariz olarak anlaşılabilen azospermi, bilateral tubal oklüzyon ya da uzun süreli amenore dışında çoğu zaman infertilite nedeni bu denli aşıkardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 8500 infertil çiftin değerlendirildiği bir çalışmada infertilite nedeni olan tıbbi durumların sıklığını; %37 kadın faktör infertilitesi, %8 erkek faktör infertilitesi, %35 hem erkek hem kadın faktör infertilitesi, %5 açıklanamayan infertilite olarak belirledi. Çalışmaya katılan çiftlerin %15i çalışma esnasında gebelik elde edebildi (3).

İnfertilite nedenlerinin sıklığı çalışmanın yapıldığı popülasyona göre farklılık gösterse de Avrupa’da infertil çiftlerin değerlendirilmesinde; %19-57’si erkek faktör, %21-32’sinde ovulatuvar disfonksiyon, %14-26’sında tubal faktör, %8-

30'unda açıklanamayan infertilite, %34,4'ünde hem kadın hem erkek faktörü, %4-6'sında ise endometriozise bağlı infertilite saptanmıştır (4, 5). Bu faktörlerin görülme sıklığı primer ve sekonder infertilitede de aynı bulunmuştur (6).

İnfertilite değerlendirilmesi sırasında bazı çiftlerde birden çok neden infertilite etiyolojisinde rol oynuyor olabilir. Başlangıç değerlendirmelerinin ardından tedavi seçenekleri nedene yönelik yapılmalıdır.

Tubal faktör, servikal faktör, endometriozis, uterin faktör, erkek faktörü ya da açıklanamayan infertilite saptanan hastalara yönelik tedavi seçenekleri çok çeşitli olmakla birlikte yeni tedavi modaliteleri geliştirilmektedir (7).

Ovulatuvar faktör saptanan kadınlarda; ovulatuvar disfonksiyona sebep olan patolojiye göre farklı tedavi protokolleri geliştirilmiştir. DSÖ tarafından ovulatuvar bozukluklar gonadotropin düzeyine göre 3 gruba ayrılır. Hiperprolaktinematik anovulasyon ise ayrı bir grup olarak sınıflandırılır.

Uygun tedavi altta yatan nedene, tedavinin etkinlik ve maliyetine, risk ve potansiyel komplikasyonlara dayanarak seçilir. Vücut ağırlığının düzenlenmesi, klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri, gonadotropinler gibi ovulasyon indüksiyonu protokollerinin tek başına ya da eşlik eden erkek faktörü derecesine göre intrauterin inseminasyon ile kombine edilerek kullanılması, metformin gibi insülin duyarlaştırıcıları, laparoskopik overyen drilling, bromokriptin-kabergolin gibi dopamin agonistleri ve yardımcı üreme teknikleri (YÜT) gibi tedavi seçeneklerinin tek başına ya da birlikte kullanımı ile gebelik farklı oranlarda elde edilebilmektedir. Tedavide genellikle daha ucuz ve güvenli olan yöntemle başlayıp gebelik sağlanamaz ise bir sonraki aşamaya geçilir.

Ovulatuvar disfonksiyon kadın infertilitesinin %30-40'ını oluşturur (8). Ovulasyon indüksiyonunda ilk kullanılan ajan olan klomifen sitrat ile 6 aylık tedavi sonrasında kümülatif gebelik oranı %23.9 ve %22.5 canlı doğum oranı belirlenmiştir (9). Fakat son yıllarda klomifen sitrat yanıtızsız hastalarda kullanılmaya başlanan ve birçok çalışma tarafından klomifen sitrata göre daha efektif ve daha düşük çoğul gebelik oranlarına sahip olduğu gösterildiğinden özellikle polikistik over sendromu (PKOS) hastalarında ilk seçilecek tedavi rejimi aromataz inhibitörü olan letrozoldür (10-12). Letrozol ile klomifen sitratın karşılaştırıldığı bir çalışmada (10) letrozol kolunda kümülatif canlı doğum oranı %27'ye %19 olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmalardaki klomifen sitratın kümülatif canlı doğum oranlarındaki bu farklılık çalışmalardaki hasta gruplarının vücut kitle indeksi (VKİ)'lerindeki farklılıktan etkileniyor gibi görünmektedir.

Ovulatuvar disfonksiyonu olup başlangıç tedavi modaliteleri olan klomifen sitrat ve letrozol ile 6 ovulatuvar siklus boyunca gebelik elde edilemeyen hastalarda bir üst basamak olan gonadotropin tedavisine geçilmelidir (13-16). Ayrıca DSÖ grup 1'de yer alan hipogonadotropik hipogonadizmli hastalar düşük östrojen seviyeleri nedeni ile klomifen sitrat ve letrozol tedavisinden fayda görmeyeceklerinden gonadotropinler ile tedaviye adaydırlar. Bu grup için bir başka tedavi seçeneği ise pulsatil gonadatropin serbestleştirici hormon (GnRH) uygulamasıdır. Fakat tedavinin intravenöz uygulaması ve yakın monitorizasyon gerektirmesi kullanımını sınırlandırmaktadır.

Gonadotropin tedavisi ile kümülatif gebelik oranlarının %53'e ulaştığı çalışmalar mevcuttur (17). Bir başka çalışmada ise gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu yapıldığında %72 ovulasyon oranı ve %45 gebelik oranları elde edilmiştir (18). Bu yüksek gebelik oranları randomize kontrollü çalışmalarla da gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonunun klomifen sitrata

olan üstünlüğünü göstermiştir (19-21). Buna karşın ovulasyon indüksiyonunun temel prensipleri monofoliküler gelişim ve tekil gebelik olduğundan ovulasyon indüksiyonunda gonadotropin kullanımının çoğul gebelik (21, 22) yanısıra overyen hiperstimülasyon sendromu gibi risklerinin ve ayrıca maliyetinin (23) klomifen sitrat ve letrozole göre fazla olması nedeniyle ikinci basamak tedavi seçeneği olarak saklanmalıdır (23).

Bu aşamalı tedavilerin son basamağını YÜT oluşturmaktadır. YÜT'e başvurmadan önceki bu basamaklardaki tedavilerin etkinliğini arttırmak amacı ile birçok yöntemi araştıran çalışmalar yapılmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnfertilite Tanım

İnfertilite; çiftlerin 1 yıl korunmasız düzenli cinsel ilişki sonucunda gebelik elde edememesi durumudur (1). Özellikle kadınlarda oosit sayısının yaş ile azalması nedeni ile 35 yaşın üstünde ve gebelik istemi olan kadınlarda bu süre 6 ay olarak tanımlanmıştır (2).

İnfertilite toplumun demografik yapısının değişmesi ile birlikte sıklığı artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (24). Üreme çağındaki kadınların %15'ini etkileyen küresel bir sağlık problemidir (25).

Kadınlardaki eğitim düzeyinin ve kariyer eğiliminin artmasıyla gebeliğin ertelenmesinin yanısıra infertilite ve yardımcı üreme tekniklerine olan ilgi ve farkındalık da artmıştır. Toplumun demografik yapısındaki bu değişme ile birlikte YÜT kliniklerine başvuran çift sayısında artış meydana gelmiştir (24). Bu çiftlere danışmanlık verirken araştırmaya başlamak için yaşın yanında bazı risk faktörlerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Yaşla birlikte artan leiomyom, tubal hastalık ve endometriozis gibi fertilitiyi olumsuz etkileyecek durumların yanısıra yaştan bağımsız olarak fertilitiyi azaltan geçirilmiş over cerrahisi, kemoterapi, radyasyon tedavisi, şiddetli endometriozis, sigara kullanımı, pelvik enfeksiyon veya ailede erken menopoz öyküsü sorgulanmalıdır (2). Bu risk faktörlerinden herhangi birinin varlığında ise fertilitite değerlendirilmesi için zaman kaybedilmemelidir (26).

40 yaşın üstünde ise bekleme ile zaman kaybetmeksizin başvuru anında fertilitite değerlendirilmelidir (26).

2.2 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertilite değerlendirilmesinde çiftlerin her ikisine yönelik değerlendirme eş zamanlı yapılmalıdır. İnfertilite kadın ve/veya erkeğe bağlı nedenlerle ortaya çıkabileceği gibi erkek ya da kadına ait değerlendirmelerin normal olduğu durumda açıklanamayan infertilite olarak karşımıza çıkabilir.

2.2.1 Kadın İnfertilitesinde Değerlendirme

Kadının fertilité değerlendirmesi anamnez ve rutin jinekolojik muayene ile başlar. Gebeliğin oluşması için gereken adımlar olan ovulasyon, ovule olmuş oositi yakalayıp transportunu sağlayan fallop tüpleri ve fertilize olmuş ovumun implante olacağı uterin kavitenin değerlendirildiği temel testler olan adetın 3.günü hormon profili ve histerosalpingografi (HSG)'yi içerir (27).

2.2.2 Erkek İnfertilitesinde Değerlendirme

Erkek faktör infertilitesi tek başına infertil çiftlerin %20 sinden sorumlu olmakla birlikte %30-40'ında eşlik eden faktör olarak bulunur (5). Bu nedenle ilk değerlendirme kadın doğum hekimi tarafından yapılabilir (26). Öykü ve semen analizi erkek faktör infertilite değerlendirmesinde temel adımlardır. Semen analizi ile ölçüldüğü üzere erkek infertilitesi ile spermatojenik fonksiyon arasında önemli bir örtüşme vardır. Erkek infertilitesi olan erkeklerin çoğunda oligozoospermi (referans aralıklarına göre ejakülatta düşük sayıda sperm hücresi) veya azoospermi (ejakülatta sperm hücresi yokluğu) vardır, ancak bazı infertil erkeklerin sperm sayıları normaldir (28).

Tablo A: DSÖ'ye göre Semen Analizi için en düşük referans değerleri ise;

Parametreler	Normal değerler
Volüm (ml)	1,5
pH	≥7.2
Spermatozoa sayısı/ml (106/ml)	15 (12-16)
Total spermatozoa sayısı (106/ejakulat)	39 (33-46)
Total progresif hareketlilik (%)*	32 (31-34)
Canlı spermatozoa (%)	58 (55-63)
Şekil (normal %)	4 (3,0-4,0)
Peroksidaz (+) lökosit (106/ml)	< 1.0
*Ejekülasyondan sonra 60 dakika içinde, ileri hızlı hareketli ve ileri yavaş hareketli, sperm sayısı %40'dan veya ileri hızlı hareketli spermilerin sayısı %32'den fazla olmalıdır.	

2.3 İnfertilite Nedenleri

Kadın faktör infertilitesi %40-50, erkek faktör infertilitesi %30-40, açıklanamayan infertilite %15-30 olarak çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (29, 30).

Kadın faktör infertilitesinin ise %20-40'ını ovulatuvar disfonksiyon, %20-30'unu tubal/peritoneal faktörler, %5-10'unu uterin ve servikal faktörler ve %10-30'unu açıklanamayan infertilite oluşturmaktadır (39,40).

Erkek faktör infertilitesinde ise %70-80 primer testiküler yetmezlik (bu grupta bilinen en sık neden Klinefelter sendromu olsa da grubun çoğunluğunu idiyopatik disspermatogenezis oluşturmaktadır), %5-15 ini hipogonadotropik hipogonadizm, %2-5'ini sperm transport bozuklukları oluşturmakta ve %10-20'sinde ise saptanabilir bir neden bulunamamaktadır (idiyopatik erkek infertilitesi) (28, 31).

2.4 Açıklanamayan İnfertilite

İnfertil bir çiftin temel değerlendirmeleri sonucunda ovulasyonun ve tubal geçirgenliğin olduğu, normal uterin kavite, normal semen analizinin ve yeterli over rezervi varlığının gösterildiği ve fertiliteye engel bir nedenin saptanamadığı durumda açıklanamayan infertilite varlığı söz konusudur (32, 33). İnfertil çiftlerin yaklaşık %15-30'unda saptanır (32, 33).

Açıklanamayan infertilite tek başına fertilitiyi önemli ölçüde etkilemeyen birden fazla faktörün (implantasyon başarısızlığı, servikal faktör, normalin alt sınırına yakın semen parametrelerine sahip erkek partner vb.) bir araya gelmesinden kaynaklanıyor olabileceğinden, tedavi; birden fazla oositin mümkün olan en fazla sayıda ve artmış motilitede spermle doğru zamanda karşılaşmasını sağlayarak gebelik olasılığını arttırmayı amaçlar (34).

2.4.1 Ovaryen Stimülasyon

Menstrüel siklus fizyolojisinden farklı olarak birden fazla olgun oosit elde etmek amacıyla kullanılan farmakolojik yöntemleri içerir (35).

2.4.2 Ovulasyon İndüksiyonu

Anovulatuvar kadınlarda ovulasyonu indüklemek amacıyla kullanılan klomifen sitrat, letrozol ve ekzojen gonadotropinler gebelik olasılığını arttırmak amacı ile açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda foliküler gelişimin uyarılması amacıyla kullanılmaktadır (35). Yeterli foliküler gelişim sağlandığında ovulasyonun tetiklenmesi ile final oosit matürasyonu gerçekleşir.

2.4.3 İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG)

İnsan gonadotropinleri folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve plasenta tarafından salgılanan insan koryonik gonadotropin (hCG)'i içerir (36). Bu üç gonadotropinin her biri iki peptid zincirden oluşur ve özgüllüklerini sağlayan beta zincirleri olup alfa zincirleri aynıdır. hCG ile LH'nin beta zincirleri de %80 benzerliğe sahip olduğundan hCG LH reseptörlerine bağlanabilmektedir.

hCG'nin LH reseptörlerine bağlanabilmesi özelliği fizyolojik menstrüel siklus ortasındaki LH pikini taklit etmek amacıyla ovulasyon indüksiyonu protokollerinde final oosit matürasyonunu sağlamak için kullanılmaktadır.

Bu amaçla gebe kadınların idrarından elde edilen üriner hCG (u-hCG) ile Çin hamsteri over hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen rekombinant hCG (r-hCG) kullanılabilmektedir (36).

2.4.4 Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH) Agonistleri

Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) hipotalamustan salgılanarak hipofizden FSH ve LH salınımını uyarıcı peptid yapıda hormondur. 1971 yılında peptitin 6.pozisyonunda bulunan d-aminoasit izomerinin değiştirilmesi ile doğal GnRH'tan daha uzun yarı ömre sahip GnRH analogları sentezlenmiştir (37). GnRH analoglarına hipofizin ilk yanıtı FSH ve LH salınımı olsa da analogların uzun süre kullanımı hipofizdeki GnRH reseptörlerinin down-regülasyonuna neden olur (38). Tek doz verilen GnRH analogu ise hem FSH hem de LH salınımına neden olur ve fizyolojik siklus ortası LH-FSH pikini taklit ederek final oosit matürasyonunu sağlar (39).

2.5 İntrauterin İnseminasyon

İntrauterin inseminasyon (İÜİ) ise semenin birtakım işlemlerden geçirilerek içindeki motil spermlerin konsantrasyonun arttırılarak doğrudan uterin kavite içine verilmesi işlemidir. İÜİ özellikle servikal faktör, hafif erkek faktörü, açıklanamayan infertilite varlığında gebelik oranlarını arttırmaya katkı sağlar (40). İÜİ sikluslarının başarıya ulaşabilmesi için ovulasyonun gerçekleşmesi, en az bir tüpün açık olması, yeterli sayıda hareketli spermin insemine edilmesi ve şüpheli ya da aktif pelvik enfeksiyonun olmaması gerekmektedir. Bu nedenle intrauterin inseminasyonun altında yatan en fazla sayıda hareketli spermin oosit ile karşılaşma ihtimalini artırma fikrine dayanılarak İÜİ işlemi genellikle kontrollü overyan stimülasyon ile süperovulasyon sağlanan sikluslarla kombine edilir (40).

3.AMAÇ

Ovulasyon indüksiyonu sikluslarında final oosit matürasyonu, doğal sikluskardaki luteinizan hormon (LH) piki yerine insan koryonik gonadotropin (hCG)'in LH reseptörlerine bağlanabilme özelliğinden yararlanılarak rekombinant hCG (r-hCG) kullanılarak sağlanır. Doğal sikluskarda ayrıca siklus ortasında meydana gelen FSH piki; granüloza hücrelerinde LH reseptör sayısını arttırarak korpus luteum gelişimine katkı sağlamasının yanında oosit mayotik bölünmesinin kaldığı yerden devamını sağlayarak oosit matürasyonunu sağlar (41).

Doğal sikluskarda meydana gelen bu mid-siklus LH-FSH piki, ovulasyonun indüklendiğı sikluskarda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları kullanılarak taklit edilebilir (42, 43). İlk olarak in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini azaltmak amacıyla final oosit matürasyonunu tetiklemede GnRH analogları kullanılmış fakat hCG ile karşılaştırıldığında kısa endojen LH piki sağlaması nedeniyle yetersiz korpus luteum işlevi (44) sonucunda azalmış implantasyon oranları ve artmış abort oranları saptanmıştır (43, 45). Final oosit matürasyonunu tetiklemede hCG ile birlikte GnRH analoglarının kullanıldığı IVF çalışmalarının meta-analizinde gebelik oranlarında anlamlı artış saptanmıştır (46).

Çalışmamızda gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon yapılan sikluskarda final oosit matürasyonunu tetiklemede hCG'ye eklenen GnRH agonistinin gebelik sonuçlarına etkisini yalnız hCG uygulanan sikluslar ile karşılaştırmayı amaçladık.

4. MATERYAL VE METOT

A. Hastaların Özellikleri

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bilim Dalı tarafından tek merkezli olarak planlanmıştır. Çalışma Nisan 2021 ile Eylül 2022 tarihleri arasında açıklanamayan infertilite nedeni gonadotropinler ile kontrollü overyan stimülasyon sonrası intrauterin inseminasyon protokolü uygulanan hasta dosyaları taranarak BHCG pozitiflikleri, yalnız hCG uygulanan ve hCG ile GnRH agonisti uygulanan 2 grupta karşılaştırılması planlanmıştır.

Çalışmaya 18-35 yaş arası, VKİ 35 kg/m² altında, primer infertil, uterin anomalisi olmayan, en az bir tubal pasajı HSG ile gösterilmiş ve endokrin hastalığı (hipo-hipertiroidi, diyabet, prolaktinoma) olmayan kadınlar dahil edilmiş olup çalışmaya başlamadan önce İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınmıştır.

B. İnfertilitenin Değerlendirilmesi

İnfertilite araştırmaları için 3-7 günlük cinsel perhiz sonrası semen analizi, adet 3. günü yapılan hormon analizi ve pelvik ultrasonografi, adet sonrası çekilen histerosalpingografi (HSG) temel testler olarak alındı. Başlangıç değerlendirmeleri sonucunda azalmış over rezervi, uterin ve tubal faktör, erkek faktör saptanan hastalar dışlanarak çalışmaya açıklanamayan infertilite olarak değerlendirilen hastalar dahil edildi.

C. Kontrollü Overyan Stimülasyon Protokolü

Gonadotropinlerle (GONAL-f® Merck Serono Biopharma veya MENOGON® Ferring Pharmaceuticals) yapılan kontrollü overyan stimülasyon protokolümüzde tedaviye adet 2. veya 3. günü; bazal USG’de antral follikül sayısı, daha önce ovulasyon indüksiyonu uygulanmış ise gelişen follikül sayısı gibi faktörlere bağlı olarak 37.5-150 IU arasında değişen dozlarla başlandı. Sonografik takiplere tedavinin 6. gününde başlandı. Follikül büyüklüğüne göre takip sıklığı belirlendi. Ovulasyonu tetiklemek için hedef olarak bir veya iki adet 16 mm’nin üzerinde follikül bulunması kriter olarak alındı. Üç ve daha fazla 16 mm’den büyük follikülü bulunan hastalarda OHSS riski nedeniyle siklus iptali yapılarak çiftler cinsel ilişkide bulunmamaları konusunda uyarılmıştır. Final oosit matürasyonunu sağlamak amacıyla 250 µg (6500 IU) rekombinant hCG (OVİTRELLE® Merck Serono Biopharma) (tek triger grubu) ya da r-hCG ile birlikte GnRH analogu (dual triger grubu) olan triptorelin asetat 0,1 mg (Decapeptyl® Ferring Pharmaceuticals, Gonapeptyl® Ferring Pharmaceuticals) kullanıldı. Tüm siklularda final oosit matürasyonundan 24-36 saat sonra inseminasyon gerçekleştirildi.

D. Sperm Hazırlığı

Konik tüp içerisine % 90 lık gradient mediumundan (SpermGrand-Vitrolife, Sweden, AB) 1 ml’lik pipet yardımıyla 1 ml alınarak tüpün çeperinde yavaşça bırakıldı. Bunun üzerine %45 lik gradient mediumundan (SpermGrand-Vitrolife, Sweden, AB) 1 ml alınarak tüpün çeperinden yavaşça bırakıldı. Likefaksiyon olmuş semen numunesinin tamamı 1 ml’lik pipet yardımıyla yavaşça karıştırılıp sayıldıktan sonra, tamamı gradient mediumu üzerine çeperden yavaşça bırakılarak 300 g’de 20 dakika santrüfjü edildi. Süre bitiminde süpernatant kısım alınarak konulan (Spermrinse-Vitrolife, Sweden, AB) yıkama mediumundan 1

ml pelet üzerine eklenerek resüspanse edildi. 300 g'de 10 dakika santrüfjü edildi. Santrüfjü sonrası süpernatant kısmı alındı. Pelet üzerine son hacim 0,6 ml kalacak şekilde yıkama mediumundan (Spermrinse-Vitrolife, Sweden, AB) konularak resüspanse edildi. Tüpe konularak sperm sayı konsantrasyon ve motilite değeriendirilmesi yapılarak laminar flow da bekletildi.

E. İntrauterin İnseminasyon

Tüm hastalardan inseminasyon işlemi için idrara sıkışık olarak gelmeleri istendi.

Jinekolojik muayene masasında litotomi pozisyonunda spekulum ile serviks vizualize edilmesinin ardından serum fizyolojik ile yıkandı. Hazırlanmış sperm, total volüm 0,6 ml olacak şekilde, inseminasyon kateteri ile serviks yavaşça geçilerek uterin kaviteye enjekte edildi. Hastalar supin pozisyonunda 10 -15 dakika dinlendikten sonra normal aktivitelerine dönebileceğı söylendi. İnseminasyonu takip eden günlerde bir hafta boyunca gün aşırı cinsel ilişki önerildi. Tüm hastalara luteal faz desteğı amacı ile vajinal 200 mg mikronize progesteron (Progestan® Koçak Farma) reçete edilmiştir.

F. Gebeliğın Teşhisi

Hastalar final oosit matürasyonunun tetiklendiğı günden sonraki 14. gün serum β -hCG testi ile değeriendirildi. β -hCG değeri $> 5\text{mIU/ml}$ olan hastalar gebe olarak kabul edildi.

G. İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için betimleyici istatistikler medyan (minimum:maksimum), normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için betimleyici istatistikler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenlere ait veriler n (%) olarak açıklanmıştır. Günlere göre gruplar içi bağımlı grup karşılaştırmaları Wilcoxon signed rank testi ile yapılmıştır. Farklı günlerde yapılan ölçümlere göre gruplar arasında değişimlerin incelenmesinde, bazala göre trigger günündeki değişimler yüzde değişim $\left[\frac{(t_{\text{trigger}} - t_{\text{bazal}})}{t_{\text{bazal}}} \times 100 \right]$ hesaplanarak, yüzde değişimlere göre yapılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan bağımsız iki grup kıyaslamalarında Mann Whitney U testi, normal dağılıma sahip bağımsız iki grup kıyaslamalarında ise bağımsız iki örneklem t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher Exact test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ alınmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS v22 paket programı ile yapılmıştır.

5. BULGULAR

Tek triger ve dual triger grupları arasında infertilite süresi, VKİ, bazal FSH, bazal LH, bazal E2, gonadotropin başlangıç dozu, indüksiyon toplam süresi, toplam gonadotropin dozu, dominant folikül boyutu, gelişen 2. folikül boyutu, triger günü FSH, triger günü E2, triger günü PG, endometrium kalınlığı, BHCG pozitif-negatif oranları, sigara kullanımı, semen volümü, sperm sayısı, sperm motilitesi ve morfolojisi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo1).

Tablo 1: Gruplar (tek triger ve dual triger grupları) arasında tüm değişkenlerin istatistiksel karşılaştırılması

Tek Triger			Dual Triger		
	n	n(%) Ortalama±Ss Medyan(Min:Maks)	n	n(%) Ortalama±Ss Medyan(Min:Maks)	p
Kadın yaşı	53	29,45±2,52	43	27,23±3,46	0,001
İnfertilite süresi	53	3,00(1,00:13,00)	43	4,00(2,00:8,00)	0,081
BMI	53	24,00(19,00:34,00)	43	25,00(18,00:34,00)	0,168
Bazal FSH	53	6,59±1,39	43	6,21±1,57	0,209
Bazal LH	53	6,13±2,39	43	5,76±1,87	0,406
Bazal E2	53	41,00(18,00:96,00)	43	41,00(16,00:415,00)	0,677
Başlangıç Dozu	53	75,00(37,50:112,50)	43	75,00(37,50:112,50)	0,688
Toplam Süre (Gün)	53	9,00(4,00:18,00)	43	9,00(5,00:17,00)	0,973
Toplam Doz	53	675,00(300,00:1612,50)	43	675,00(375,00:1575,00)	0,953
Folikül Sayısı	53	1,00(1,00:4,00)	43	2,00(1,00:4,00)	<0,001
DominantFolikül	53	18,00(15,00:24,00)	43	17,00(15,00:30,00)	0,311
2.Folikül	19	14,47±2,32	34	14,12±2,10	0,571
Triger Günü FSH	5	6,40(5,60:11,90)	43	6,20(2,80:12,00)	0,589
Triger E2	5	254,00(122,00:539,00)	42	439,00(105,00:1570,00)	0,129
Triger PG	5	0,17(0,06:1,60)	43	0,39(0,05:8,80)	0,500
Endometrium	53	9,00(5,00:18,00)	43	8,00(4,00:18,00)	0,398
BHCG	Gebe Kalmayan Gebe Kalan	47(88,68) 6(11,32)		35(81,40) 8(18,60)	0,315
Erkek Yaşı	52	33,29±3,98	43	31,60±3,47	0,032
Sigara Kullanımı	Kullanmıyor Kullanıyor	27(51,92) 25(48,08)		22(51,16) 21(48,84)	0,941
Volüm	52	3,40(1,80:7,90)	43	3,30(1,20:8,60)	0,562
Sayı (Milyon)	52	27,00(15,00:88,00)	43	31,00(15,00:106,00)	0,257
Motilite (yüzde)	52	45,00(27,00:68,00)	43	40,00(29,00:70,00)	0,062
Morfoloji (yüzde)	52	2,00(0,00:5,00)	43	2,00(0,00:6,00)	0,079

Dual triger grubunda BHCG ye göre FSH ve E2 değerlerinin bazal değerine göre triger günündeki değişimleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (Tablo 2).

FSH bakımından triger gününde bazal değere göre gebe kalmayanlarda %4,17'lik bir azalma görülmüş gebe kalanlarda ise %16,74'lük bir artış görülmüştür; fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir (Tablo 2).

E2 bakımından triger gününde bazal değere göre gebe kalmayanlarda %1064,34'lük bir artış görülmüş gebe kalanlarda ise %1129,37'lik bir artış görülmüştür; fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir (Tablo 2).

Tablo 2: Dual triger grubunda BHCG ye göre FSH ve E2 yüzde değişimlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Gebe kalmayanlar		Gebe kalanlar		p
	n	Medyan(Min:Maks)	n	Medyan(Min:Maks)	
Triger gününde FSH değerinde bazala göre değişim (%)	35	-4,17(-65,31:300,00)	8	16,74(-4,35:48,15)	0,070
Triger gününde E2 değerinde bazala göre değişim (%)	34	1064,34(-56,39:3466,67)	8	1129,37(349,23:2153,66)	0,873

Dual triger grubunda BHCG pozitif olanlarda FSH ve E2 değerlerinin gruplar içinde günlere göre karşılaştırması yapıldığında E2 değerinde ($p=0,012$) ve FSH değerinde ($p=0,017$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4).

E2 ve FSH değerlerinin her ikisinin de triger medyan değeri bazal medyan değerinden daha yüksektir.

Tablo 4: Dual triger grubunda BHCG pozitif olanlarda bazal (önce) ve triger (sonra) günündeki FSH ve E2 değerlerinin (bağımlı grup) karşılaştırılması

	Bazal Medyan(Min:Maks)	Triger Medyan(Min:Maks)	p
FSH (n=8)	5,70(3,30:7,20)	6,70(4,30:8,00)	0,017
E2 (n=8)	44,75(24,00:65,00)	541,50(277,00:956,00)	0,012

Dual triger grubunda BHCG negatif olanlarda FSH ve E2 değerlerinin gruplar içinde günlere göre karşılaştırması yapıldığında E2 değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş ($p<0,001$). FSH değerinde ise anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0,954$) (Tablo 5). E2 değerinin triger medyanı, bazal medyanından daha yüksektir.

Tablo 5: Dual triger grubunda BHCG negatif olanlarda bazal (önce) ve triger (sonra) günündeki FSH ve E2 değerlerinin (bağımlı grup) karşılaştırılması

	Bazal Ortalama $\pm$ Ss Medyan(Min:Maks)	Triger Ortalama $\pm$ Ss Medyan(Min:Maks)	p
FSH (n=35)	6,35 $\pm$ 1,60	6,60 $\pm$ 2,20	0,954
E2 (n=34)	39,50(16,00:415,00)	373,00(105,00:1570,00)	<0,001

Dual triger grubunda BHCG'ye göre infertilite süresi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,008$). Gebe kalamayanlarda infertilite süresi medyanı daha yüksektir (tablo 3).

Dual triger grubunda BHCG'ye göre semen volümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,002$). Gebe kalamayanlarda volüm medyanı daha yüksektir (tablo 3).

Dual triger grubunda BHCG'ye göre sperm sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,012$). Gebe kalamayanlarda sayı medyanı daha düşüktür (tablo 3).

Dual triger grubunda gebe kalanlar ile kalmayanlar arasında; kadın yaşı, VKİ, bazal FSH-LH-E2 değerleri, gonadotropin başlangıç dozu, toplam indüksiyon süresi, toplam gonadotropin dozu, gelişen folikül sayısı, dominant folikül boyutu, 2.folikül boyutu, triger günü FSH-E2 ve PG değerleri, endometrium kalınlığı, erkek yaşı, sigara kullanımı, sperm motilitesi ve morfolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo3).

Tablo 3: Dual triger grubunda BHCG'ye göre tüm değişkenlerin karşılaştırılması

	Gebe kalmayanlar		Gebe kalanlar		p
	n	n(%)	n	n(%)	
		Medyan(Min:Maks)		Medyan(Min:Maks)	
Kadın yaşı	35	27,00(21,00:35,00)	8	28,50(21,00:32,00)	0,379
İnfertilite süresi	35	4,50(2,00:8,00)	8	3,00(2,00:4,00)	0,008
BMI	35	25,00(18,00:34,00)	8	25,00(21,00:32,00)	0,913
Bazal FSH	35	6,50(2,50:9,80)	8	5,70(3,30:7,20)	0,211
Bazal LH	35	6,10(2,10:9,30)	8	4,95(3,50:7,70)	0,179
Bazal E2	35	39,00(16,00:415,00)	8	44,75(24,00:65,00)	0,274
Başlangıç Dozu	35	75,00(37,50:112,50)	8	75,00(75,00:75,00)	1,000
Toplam Süre (Gün)	35	9,00(5,00:17,00)	8	9,00(7,00:16,00)	0,875
Toplam Doz	35	675,00(375,00:1575,00)	8	675,00(525,00:1537,50)	0,937
Folikül Sayısı	35	2,00(1,00:4,00)	8	2,00(1,00:3,00)	0,630
Folikül	35	17,00(15,00:30,00)	8	17,00(16,00:18,00)	0,597
Folikül 2	27	14,00(10,00:18,00)	7	15,00(12,00:17,00)	0,561
Triger PG	35	0,45(0,07:8,80)	8	0,28(0,05:0,66)	0,134
Endometrium	35	8,00(4,00:18,00)	8	8,50(6,00:10,00)	0,950
Erkek Yaşı	35	31,00(26,00:38,00)	8	34,00(28,00:37,00)	0,279
Sigara Kullanımı	Kullanmıyor Kullanıyor	19(54,29) 16(45,71)		3(37,50) 5(62,50)	0,457
Volüm	35	3,70(1,70:8,60)	8	2,50(1,20:3,30)	0,002
Sayı (Milyon)	35	28,00(15,00:93,00)	8	60,50(25,00:106,00)	0,012
Motilite (yüzde)	35	38,00(29,00:70,00)	8	48,00(36,00:56,00)	0,039
Morfoloji (yüzde)	35	2,00(0,00:6,00)	8	2,50(2,00:5,00)	0,202

Tek triger grubunda gebe kalanlarla gebe kalamayanlar arasında; kadın yaşı, infertilite süresi, VKİ, bazal FSH-LH ve E2, gonadotropin başlangıç dozu, toplam indüksiyon süresi, toplam gonadotropin dozu, gelişen folikül sayısı, dominant folikül boyutu, endometrium kalınlıkları, erkek yaşı, sigara kullanımı, semen volümü, sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 6).

Tablo 6: Tek triger grubunda BHCG'ye göre tüm değişkenlerin karşılaştırılması

	Gebe kalmayanlar		Gebe kalanlar		p
	n	n(%)	n	n(%)	
		Medyan(Min:Maks)		Medyan(Min:Maks)	
Kadın yaşı	47	30,00(24,00:34,00)	6	29,50(25,00:32,00)	0,899
İnfertilite süresi	47	3,00(1,00:13,00)	6	2,50(1,00:5,00)	0,539
BMI	47	24,00(19,00:34,00)	6	23,00(20,00:25,00)	0,259
Bazal FSH	47	6,50(4,00:9,20)	6	7,70(3,00:9,50)	0,305
Bazal LH	47	5,90(2,10:12,00)	6	6,20(3,00:9,10)	0,955
Bazal E2	47	41,00(18,00:96,00)	6	43,00(27,00:82,00)	0,989
Başlangıç Dozu	47	75,00(37,50:112,50)	6	75,00(75,00:75,00)	0,833
Toplam Süre (Gün)	47	9,00(4,00:18,00)	6	10,00(9,00:12,00)	0,506
Toplam Doz	47	675,00(300,00:1612,50)	6	750,00(675,00:900,00)	0,380
Folikül Sayısı	47	1,00(1,00:4,00)	6	1,00(1,00:2,00)	0,815
Folikül	47	18,00(15,00:24,00)	6	18,00(15,00:18,00)	0,229
Folikül 2	17	14,00(10,00:19,00)	2	-	*
Triger PG	5	0,17(0,06:1,60)	0	-	-
Endometrium	47	9,00(5,00:18,00)	6	9,50(7,00:12,00)	0,561
Erkek Yaşı	46	34,00(25,00:42,00)	6	30,50(25,00:39,00)	0,130
Sigara Kullanımı	Kullanmıyor	23(50,00)		4(66,67)	0,670
	Kullanıyor	23(50,00)		2(33,33)	
Volüm	46	3,40(2,00:7,90)	6	2,85(1,80:5,80)	0,344
Sayı (Milyon)	46	27,00(15,00:88,00)	6	49,00(15,00:67,00)	0,187
Motilite (yüzde)	46	45,00(27,00:68,00)	6	53,00(41,00:62,00)	0,169
Morfoloji (yüzde)	46	2,00(0,00:5,00)	6	1,50(1,00:5,00)	0,574

*n=2 olmasından dolayı istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

21-31 yaş aralığındaki kadınlarla 31-35 yaş kadınlar arasındaki kadınların gebelik sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,541$). (Tablo 7)

Tablo 7: 21-31 yaş aralığındaki kadınlarla 31-35 yaş kadınlar arasındaki kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

		Gebe kalmayanlar	Gebe kalanlar	p
		n(%)	n(%)	
Kadın Yaşı	21-31 yaş	59(71,95)	9(64,29)	0,541
	31-35 yaş	23(28,05)	5(35,71)	

Bazal FSH'ı 8,5 mUI/ml ile 11 mUI/ml arasında olanlar ile <8,5 mUI/ml olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,615$). (Tablo 8)

Tablo 8: Bazal FSH'ı 8,5 mUI/ml ile 11 mUI/ml arasında olanlar ile <8,5 mUI/ml olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

		Gebe kalmayanlar	Gebe kalanlar	p
		n(%)	n(%)	
Bazal FSH	<8,5	75(91,46)	12(85,71)	0,615
	8,5-11	7(8,54)	2(14,29)	

Bazal E2 seviyeleri 20 pg/ml'den küçük, 20-70 pg/ml arasında olanlar ile 70 pg/ml'den büyük olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=1,000$). (Tablo 9)

Tablo 9: Bazal E2 seviyeleri 20-70 arasında olanlar ile 70'den büyük olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması (20'den küçükler dahil edilerek yapılan)

		Gebe kalmayanlar	Gebe kalanlar	p
		n(%)	n(%)	
Bazal E2	20'den küçük	3(3,66)	0(0)	1,000
	20-70	70(85,37)	13(92,86)	
	70'den büyük	9(10,97)	1(7,14)	

İnfertilite süresi 2 ile 3 yıl arasında olanlar ile 3 yıldan uzun süre olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,040$). Gebe kalanların %76,92'sinin infertilite süresi 2-3 yıldır (Tablo 10).

Tablo 10: İnfertilite süresi 2 ile 3 yıl arasında olanlar ile 3 yıldan uzun süre olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

		Gebe kalmayanlar	Gebe kalanlar	p
		n(%)	n(%)	
İnfertilite süresi	2-3 yıl	35(45,05)	10(76,92)	0,040
	3 yıldan uzun	41(53,95)	3(23,08)	

Gelişen folikül sayısı 2 ve üzerinde olanlar ile 2'den az olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,411$). (Tablo 11).

Tablo 11: Gelişen folikül sayısı 2 ve üzerinde olanlar ve 2'den az olanlar arasındaki kadınların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

		Gebe kalmayanlar	Gebe kalanlar	p
		n(%)	n(%)	
Folikül sayısı	<2	39(47,56)	5(35,71)	0,411
	2 ve üzerinde	43(52,44)	9(64,29)	

6. TARTIŞMA

Kadın yaşına göre fertilitite oranları 20-25 yaş aralığında maksimuma ulaşır, 30-32 yaşlar arasında rölatif bir azalma görülür ve 37 yaş sonrasında hızlı bir düşüşe geçmektedir (47). Schwartz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada eşlerinde azospermi saptanan 2193 nullipar kadına donör semenler ile 12 siklus IUI tekniği uygulanmasını takiben kadın yaş gruplarına göre kümülatif gebelik oranı 31 yaşından küçük kadınlarda %74 iken, 31-35 yaş arası kadınlarda %62'ye, 35 yaşından büyük kadınlarda ise %54'e düşmüştür (48). 31 yaşın altındaki 2 yaş grubunda (<25 yaş ve 26-30 yaş) ise istatistiksel anlamlı farklılık bulmamışlardır (48).

Çalışmamızda tek triger grubunun ortalama kadın yaşı 29,45 ($\pm 2,52$) ve dual triger grubunun ortalama kadın yaşı 27,23 ($\pm 3,46$) olarak bulunmuştur. İki grup arasında saptanan bu istatistiksel fark; literatürle birlikte yorumlanacak olur ise ortalama kadın yaşının 30 yaş altında olması nedeniyle klinik sonuçlara etkisi bakımından zayıf kalmaktadır.

Kadınlardaki oosit sayısının artan yaşla azalmasıyla birlikte fertilitedeki azalma birçok çalışma ile gösterilmişse de artan erkek yaşının fertilititeyle ilişkisi araştıran çalışmalarda sonuçlar değişkendir. İleri paternal yaşın gebeliğe ulaşmadaki etkisinden ziyade olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (49). Yine de erkek yaşının fertilitite ile ilişkisini araştıran birçok çalışmayı analiz eden Sallmén ve ark. en azından 20-40 yaş aralığında artan baba yaşı ile fertilitenin azaldığına dair bir kanıt bulamamışlardır (50).

Çalışmamızda tek triger grubunda ortalama erkek yaşı 33,29 ($\pm 3,98$) dual triger grubunda ise 31,60 ($\pm 3,47$) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında erkek yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da erkek yaşının özellikle 40 yaş altında fertilitiyi etkilediğine dair yeterli klinik araştırma mevcut olmadığından bu farkın klinik etkileri belirsizdir (51).

Yüksek oranda ovaryan multifoliküler gelişim ve bunun sonucunda çoğul gebelik, insan menopozal gonadotropinleri ile ovulasyon indüksiyonunun ana sorunu olmaya devam etmektedir. Çoğul gebeliği önlemede gonadotropin ile indüklenmiş sikluslarda bazı kontrol mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar arasında düşük doz gonadotropin dozları ile indüksiyon, multiple foliküler gelişim olduğunda siklus iptali ya da kurtarıcı IVF siklusuna yönlendirmek bulunmaktadır (52). Çoklu foliküler gelişimi önlemek adına gonadotropin dozlarını düşürmek amacı ile gonadotropinlerle kombinasyon halinde oral ajanların kullanımı da bir seçenektir (53).

Goldenberg ve ark. gonadotropinlerle indüklenen sikluslarda hCG uygulaması öncesi gelişen foliküllerin sayısı ve boyutu ile çoğul gebelik gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında; tekil gebelikleri olan ve çoğul gebeliği olan kadınlar arasında hCG uygulaması sırasında toplam pre-ovulatuvar folikül sayısı veya ortalama büyük, orta veya küçük folikül sayısı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (54).

Tokgöz ve ark. yaptığı başka bir çalışmanın ara analizlerinde ise; multifoliküler büyüme, monofoliküler büyümeye göre daha yüksek gebelik sonuçları göstermiş olup ayrıca monofoliküler büyümede de ara foliküller (14-16 mm) gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (55).

Çalışmamızda tek triger grubunda hCG öncesi >10mm üzeri gelişen folikül sayısı 1,00 (1,00:4,00) ve dual triger grubunda ise 2,00 (1,00:4,00) olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur fakat gelişen en büyük (tek triger:18,00mm dual triger:17,00mm p: 0,311) ve orta boyutlu (tek triger:14,47mm ve dual triger: 14,12mm p: 0,571) folikül çaplarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda her iki grupta da hiç çoğul gebelik oluşmadığı göz önünde bulundurulacak olur ise triger günü gelişen folikül sayısının klinik sonuçlara etkisini karşılaştırmak mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızda gelişen folikül sayısının gebelik sonuçlarına etkisini araştıran subgrup analizinde (tablo 11) ise; triger günü >10mm tek folikül gelişen hastalardaki gebelik oranı ile triger günü 2 ve üzerinde >10mm folikül gelişen hastalardaki gebelik oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,411).

Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerde tedavi zorunlu olarak ampirik olmakta ve tedavi en az yan etki profili ve en düşük maliyetli olan oral tedavi rejimlerinden başlanarak yüksek başarı oranları ile daha maliyetli olan gonadotropin tedavilerine geçilmesi şeklindedir (56). Fakat bu basamaklı tedavi protokollerini uygularken hastaların infertilite sürelerini göz önünde bulundurarak karar vermek uzamış infertilite süresi olan kadınların yararına olabilir (57).

Reindollar ve ark. yaptığı FASTT çalışmasında açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerde geleneksel basamaklı tedavi ve FSH/IUI tedavisinin atlanarak oral ajanlarla 3 siklus indüksiyon sonrası IVF tedavisine geçilmesiyle gebeliğe ulaşma zamanının ve maliyetin daha etkin olduğu sonucuna varmışlardır (58).

Çalışmamızda gruplar arasında infertilite süreleri karşılaştırıldığında tek triger grubunun ortalama infertilite süresi 3,00(1,00:13,00) yıl, dual triger grubunun ise 4,00(2,00:8,00) yıl olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,081).

Çalışmamızda dual triger grubunda gebe kalan hastaların ortalama infertilite süreleri 3,00 (2,00:4,00) yıl iken gebelik oluşmayan grupta bu süre 4,50 (2,00:8,00) yıl olarak saptanmış ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,008).

Çalışmanın subgrup analizinde ise infertilite süresinin 2-3 yıl arasında olduğu grupta; infertilite süresinin 3 yıldan uzun olduğu gruba göre daha fazla gebelik elde edilmiştir (p: 0,040).

Bu sonuçlar gonadotropin tedavisinden fayda görecektir hasta grubunun belirlenmesine katkı sağlayarak ve açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda gonadotropin tedavisinin atlanarak yapılan gereksiz IVF sikluslarını önleyebilir.

Souter ve ark. gonadotropin/IUI sikluslarındaki hastaları bazal FSH düzeylerine göre (<10 vs ≥ 10 U/L) karşılaştırdığında gebelik sonuçlarında anlamlı bir farklılık bulamazken FSH değerleri 10 U/L üzerinde olan grupta önemli ölçüde daha fazla ilaca ihtiyaç duyulduğu bulunmuştur (59).

Ebrahim ve ark. tarafından yapılan bir çalışma ise IVF sikluslarında düşük bazal FSH seviyelerine (< 11.5 mIU/ml) sahip hastalar, yüksek değerlere (> 11.5 mIU/ml) göre daha yüksek ortalama preovulatuvar oosit sayısı vermiştir, 2.5 oosite karşı siklus başına 6.7 oosit, ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0,001).

Çalışmamızda bazal FSH değerlerinin gebelik sonuçlarına etkisini değerlendirmek amacıyla yaptığımız subgrup analizinde bazal FSH değeri $<8.5\text{pg/ml}$ altında olan hastalarla bazal FSH değeri 8.5pg/ml ile 11pg/ml arasında olan hastaların gebelik oranları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p: 0,615$).

Fakat çalışmamızda dual trigger grubunda gebelik elde edilen ve gebelik elde edilemeyen hasta gruplarında yapılan subgrup analizlerinde (tablo 4 ve tablo 5) trigger günü E2 artışı her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olarak sağlanmış olmasına karşın sadece gebelik oluşan grupta trigger günü FSH değerinin bazal FSH değerine göre anlamlı olarak değiştiğini saptadık ($p:0.017$). Gebelik oluşmayan grupta trigger günü FSH değerlerinde bazale göre anlamlı değişiklik saptanamayışın ($p: 0,954$) sebebi bazal FSH değerinin (6.35mIU/ml) gebelik oluşan grubun bazal FSH değerinden (5.7mIU/ml) yüksek olmasıyla açıklanabilir.

Zhang ve ark. endometrial kalınlıklara göre gebelik oranlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada en yüksek gebelik oranını endometriumun 8mm ila 12mm arasında olan grupta saptamışlardır (60).

Çalışmamızda dual trigger grubu ile tek trigger yapılan grupta IUI öncesi ortalama endometrial kalınlıklar sırasıyla 8mm ve 9mm olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p: 0,398$).

Halim ve ark. tarafından retrospektif olarak yapılan ve dual trigger grubunda 334 ve tek trigger grubunda 305 olmak üzere toplam 639 IUI siklusunu içeren çalışmanın sonuçlarında klinik gebelik oranları, dual trigger grubunda tek tetikleme grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($P<0.001$) (61).

Thaker ve ark. kontrollü ovaryan stimölasyon /(IUI) sikluslarında tek başına hCG'ye karşı ikili tetikleminin etkisini araştırmak için prospektif randomize karşılaştırmalı bir çalışmada gebelik oranları bakımından istatistiksel anlamlı farklılık gösterememişlerdir (62).

Díaz ve ark. tarafından 25 infertil kadın, FSH ile kontrollü ovaryan stimölasyonu takiben ovulasyonu tetiklemek için tek doz 0.2 mg triptorelin veya 5.000 IU üriner hCG içeren bir ilk döngüye rastgele ayrıldı; gebelik oluşmamışsa ikinci bir döngü uygulandı ve hasta diğer tedavi grubuna geçecek şekilde çapraz bir çalışma gerçekleştirildi (63). GnRH analoğu ile tetiklenen sikluslarda hCG tarafından indüklenenden daha yüksek bir LH ve FSH piki gözlemlendi (63). Her iki protokolde de serum progesteron düzeylerinin suboptimal olduğu ve gonadotropin salgılatıcı hormon analog sikluslarında progesteron üretiminin düşük olduğu dikkate alınarak, bu hastalara luteal fazda korpus luteum takviyesi önerilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (63).

GnRH agonistleri ile final oosit matürasyonunun tetiklenmesi endojen gonadotropin (FSH-LH) salınımı yoluyla gerçekleşir. Fakat GnRH agonistlerinin kısa süreli LH salınımı (44, 64) sağlamaları nedeniyle luteal faz defekti gelişir. Haas ve ark. GnRH agonistleri ile final oosit matürasyonunu tetikledikleri IVF sikluslarında OHSS gelişme riski düşük hastalara oosit toplanmasından 3 gün sonra hCG luteal kurtarma uyguladığında önemli ölçüde daha yüksek mid-luteal progesteron seviyeleri saptamışlardır (65).

Humaidan ve ark. yayınladıkları bir derlemede GnRH tetiklemesinin, yeterli luteal faz desteği sağlanması koşuluyla, artık potansiyel faydaları olan geçerli bir alternatif olduğu sonucuna varmışlardır (66).

Kliniğimizde gonadotropinlerle kontrollü oosit stimülasyonu yapılan tüm siklularda hastalara vajinal 200mcg progesteron ile luteal faz desteği verilmektedir.

Çalışmamızda 96 hastaya uygulanan gonadotropin kombine IUI sikluslarında final oosit matürasyonunun hCG (n:53) ya da hCG'ye eklenen GnRH agonisti(n:43) ile sağlanmasının gebelik sonuçlarına etkisi karşılaştırıldığında dual triger uygulanan grubun gebelik oranı %18 ile tek triger yapılan grubun %11'lik gebelik oranından yüksek olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,315).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı pandemi sürecinin hasta sayımıza olan olumsuz etkilerinin devam ettiği bir dönemde kısıtlı hasta sayısı ile gerçekleştirilmiş olmasıdır.

Bu çalışma IVF sikluslarında başarıyla uygulanmaya başlanmış GnRH agonist tetiklemesinin, kliniğimizde gonadotropin/IUI sikluslarında hCG'ye eklenmesinin gebelik sonuçları üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Bu çalışma ile gonadotropin kombine IUI çalışmalarında yapılmış literatürdeki sınırlı sayıdaki diğer çalışmalara katkı sağlamayı ummaktayız.

7. SONUÇ

Bu çalışmada açıklanamayan infertilite nedeni ile gonadotropinlerle sağlanan kontrollü ovaryan stimülasyonla kombine IUI sikluslarındaki final oosit matürasyonunun hCG ya da hCG'ye eklenen tek doz GnRH analogu ile sağlanmasının gebelik sonuçlarına anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

GnRH analoglarının gonadotropinlerle kombine IUI sikluslarında final oosit matürasyonunu tetiklemedeki etkisini araştıran geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human reproduction*. 2017;32(9):1786-801.
2. Obstetricians ACo, Gynecologists. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014;101(3):633-4.
3. Organization WH. Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990]: World Health Organization; 1992.
4. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Human reproduction*. 2008;23(3):538-42.
5. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial M-L, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988–1989). *Human reproduction*. 1991;6(6):811-6.
6. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Human reproduction*. 2009;24(12):3096-107.
7. Sylvie M, Rodolphe M, Sylvie B. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(4):217-22.
8. Medicine PCotASfR. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertility and sterility*. 2006;86(5 Suppl 1):S264-S7.
9. Legro R, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome *N Engl J Med*. 2007;356:551-66.
10. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:119-29.
11. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(2).
12. Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice: Correction. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):786.
13. Medicine PCotASfR. Use of clomiphene citrate in women. *Fertility and sterility*. 2003;80(5):1302-8.
14. ESHRE TT, Group A-SPCW. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2008;89(3):505-22.
15. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1).
16. Medicine PCotASfR. Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. *Fertility and Sterility*. 2008;90(5):S7-S12.
17. Alsina JC, Balda JAR, Sarrió AR, Fernández VC, Trigo IC, Parga JLG, et al. Ovulation induction with a starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicentre, open trial. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(12):1072-7.

18. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(11):3821-4.
19. Begum MR, Akhter S, Ehsan M, Begum MS, Khan F. Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Journal of obstetrics and gynaecology research*. 2013;39(5):966-73.
20. Abu Hashim H, Wafa A, El Rakhawy M. Combined metformin and clomiphene citrate versus highly purified FSH for ovulation induction in clomiphene-resistant PCOS women: a randomised controlled trial. *Gynecological Endocrinology*. 2011;27(3):190-6.
21. Diamond M, Legro R, Coutifaris C, Alvero R, Robinson R, Casson P, et al. NICHD Reproductive Medicine Network (2015) Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med* 373 (13).1230-40.
22. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *The Lancet*. 2005;365(9473):1807-16.
23. Dankert T, Kremer J, Cohlen B, Hamilton C, Pasker-de Jong P, Straatman H, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Human Reproduction*. 2007;22(3):792-7.
24. Sadecki E, Weaver A, Zhao Y, Stewart EA, Ainsworth AJ. Fertility trends and comparisons in a historical cohort of US women with primary infertility. *Reproductive health*. 2022;19(1):1-11.
25. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertility and sterility*. 2013;99(5):1324-31. e1.
26. Practice CoG. Infertility workup for the women's health specialist: ACOG committee opinion, number 781. *Obstet Gynecol*. 2019;133(6):e377-e84.
27. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):308-14.
28. Barratt CL, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities. *Human reproduction update*. 2017;23(6):660-80.
29. Tamrakar SR, Bastakoti R. Determinants of infertility in couples. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2019;17(1):85-9.
30. Hull M, Glazener C, Kelly N, Conway D, Foster P, Hinton R, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6510):1693-7.
31. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihlajev V, Pomm K, Ladvá R, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Human reproduction*. 2017;32(1):18-31.
32. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2003;267(4):177-88.
33. Abdallah KS, Hunt S, Abdullah SA, Mol BW, Youssef MA, editors. How and why to define unexplained infertility? *Seminars in Reproductive Medicine*; 2020: Thieme Medical Publishers, Inc.

34. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(3):177-83.
35. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113(2):305-22.
36. Chang P, Kenley S, Burns T, Denton G, Currie K, DeVane G, et al. Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (OvidrelR) to urinary hCG (ProfasiR) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization–embryo transfer. *Fertility and sterility*. 2001;76(1):67-74.
37. Andreyko JL, Marshall LA, Dumesic DA, Jaffe RB. Therapeutic uses of gonadotropin-releasing hormone analogs. *Obstet Gynecol Surv*. 1987;42(1):1-21.
38. Moghissi KS. A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women. *Medscape Womens Health*. 2000;5(1):5.
39. Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. *Reproductive BioMedicine Online*. 2013;26(3):226-30.
40. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(2).
41. Kol S, Humaidan P. LH (as HCG) and FSH surges for final oocyte maturation: sometimes it takes two to tango? *Reproductive biomedicine online*. 2010;21(5):590-2.
42. Itskovitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L, Brandes JM. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertility and sterility*. 1991;56(2):213-20.
43. GONEN Y, BALAKIER H, POWELL W, CASPER RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;71(4):918-22.
44. Engmann L, Benadiva C, editors. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: luteal support strategies to optimize pregnancy success in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist ovulatory trigger. *Seminars in reproductive medicine*; 2010: © Thieme Medical Publishers.
45. Kolibianakis E, Schultze-Mosgau A, Schroer A, Van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Human Reproduction*. 2005;20(10):2887-92.
46. Ding N, Liu X, Jian Q, Liang Z, Wang F. Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;218:92-8.
47. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014;101(3):633-4.
48. Schwartz D, Maya MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med*. 1982;306(7):404-6.
49. Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(11):1165-75.
50. Sallmén M, Luukkonen R. Is the observed association between increasing paternal age and delayed conception an artefact? *Human Reproduction*. 2001;16(9):2027-8.

51. Zitzmann M. Effects of age on male fertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(4):617-28.
52. McClamrock HD, Jones HW, Jr., Adashi EY. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertil Steril.* 2012;97(4):802-9.
53. Diamond MP, Singh M. Use of gonadotropins for initiation of singleton gestations in non-assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2012;97(4):810-2.
54. Goldenberg M, Rabinovici J, Shalev J, Bider D, Lipitz S, Blankstein J, et al. Lack of association between ovarian follicular size and number and the occurrence of multiple pregnancies in menotropin cycles. *Gynecol Endocrinol.* 1994;8(2):83-7.
55. Tokgoz VY, Sipahi M, Aydin Y, Tekin AB. Does multifollicular development and number of intermediate follicles contribute to the effect of luteal phase support with vaginal progesterone gel in intrauterine insemination cycles? *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):72-6.
56. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online.* 2012;24(6):591-602.
57. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(4):633-40.
58. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril.* 2010;94(3):888-99.
59. Souter I, Dimitriadis I, Baltagi LM, Meeker JD, Petrozza JC. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone in younger women: is gonadotropin stimulation/intrauterine insemination a good option? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):62.e1-8.
60. Zhang K, Shi Y, Wang E, Wang L, Hu Q, Dai Y, et al. Ovarian stimulated cycle: not a better alternative for women without ovulation disorder in intrauterine insemination. *Oncotarget.* 2017;8(59):100773-80.
61. Halim B, Lubis HP. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and recombinant human chorionic gonadotropin improves the outcome of intrauterine insemination. *Obstet Gynecol Sci.* 2022;65(2):207-14.
62. Thaker AZ, Al-Anbari LA, Al-Essawe EM. DUAL TRIGGER STRATEGY AFTER CONTROLLED STIMULATION INTRAUTERINE INSEMINATION CYCLE DID NOT INFLUENCE THE PREGNANCY OUTCOME COMPARED WITH STANDARD HCG TRIGGER ONLY PROTOCOL. *Wiad Lek.* 2022;75(5 pt 2):1268-73.
63. Díaz I, Guillén A, Pacheco A, Requena A, Garcia-Velasco JA. Endocrine modifications associated with final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonists vs. human chorionic gonadotropin in women undergoing intrauterine insemination. *J Reprod Med.* 2008;53(1):33-9.
64. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(4):792-6.
65. Haas J, Kedem A, Machtinger R, Dar S, Hourvitz A, Yerushalmi G, et al. HCG (1500IU) administration on day 3 after oocytes retrieval, following GnRH-agonist trigger for final follicular maturation, results in high sufficient mid luteal progesterone levels - a proof of concept. *J Ovarian Res.* 2014;7:35.
66. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod.* 2009;24(10):2389-94.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (BGOF)

ÇALIŞMANIN ADI: İntrauterin inseminasyon sikluslarında final oosit matürasyonunun hCG ya da hCG+GnRH agonisti ile sağlanmasının gebelik sonuçları üzerine etkisi

*Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı vererseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu**'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir./ Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır (iki cümleden biri olabilir)*

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

- Açıklanamayan infertilite tanılı hastalara ilk basamak tedavi olarak gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon protokolü uygulanan hastalarda final oosit maturasyonu için HCG ya da HCG ve GnRH agonist kullanılan 2 ayrı grubun gebelik sonuçlarının karşılaştırılması
- Çalışma tek merkezli (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bilim Dalı Kliniği)

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

İntrauterin İnseminasyon protokolü doğrultusunda menstrüel siklusun 2. ya da 3.günü başlayan subkutan (sc) gonadotropin uygulamalarını takiben transvajinal ultrason ile oosit ölçümü 15mm üzerine çıktığında sc HCG ya da HCG+GnRH ile final oosit matürasyonunun sağlanmasını takiben 36.saatte intrauterin inseminasyon yapılmıştır.

ÇALIŞMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?

Çalışma sonuçlarında HCG'ye GnRH analoglarının eklenmesinin gebelik sonuçlarına olumlu katkı sağlaması durumunda infertil hastaların ilk basamak tedavisi geliştirilmiş olup daha maliyetli olan in-vitro fertilizasyon işlemine geçmeden olumlu gebelik sonucu elde etme şansınızın artması.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz.

Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

ADI : Mehtap Akın :
GÖREVİ Asistan Doktor :
TELEFON

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

Vasi (var ise) Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

Görüşme Tanığı Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

Araştırmacı Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
-------------------------	--	----------------

Telefon:	
----------	--

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

