

# 2016-2019 Yılları Arasında Kliniğimizde IUI Tedavisi Uygulanan Luteal Faz Desteği Alan ve Almayan Hastalarda Klinik Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

## The Comparison of Clinical Pregnancy Results in Patients with and Without Luteal Phase Support in Iui Treatment in our Clinic Between 2016-2019

<sup>id</sup> Berna GENCEL<sup>a</sup>, <sup>id</sup> Jule ERİÇ HORASANLI<sup>b</sup>, <sup>id</sup> Hüseyin GÖRKEMLİ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Çumra Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Konya, TÜRKİYE

### ÖZET

**Amaç:** İntrauterin inseminasyon sikluslarında, basit olması ve düşük maliyeti nedeniyle sıklıkla tercih edilen progesteron ile luteal faz desteğinin klinik gebelik oranları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, 2016 ve 2019 arasında kliniğimizde infertilite tanısı ile intrauterin inseminasyon yapılmış olan hastalar taranarak retrospektif olarak gerçekleştirildi. Vajinal progesteron desteği alan ve almayan hastalarda gebelik oranları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Gebelik yakalama ve devam ettirme oranları açısından her iki grup karşılaştırıldığında progesteron destek tedavisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,644$ ). Her iki grubun yaş ve bazal FSH değerleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). **Sonuç:** Bu çalışmada intrauterin inseminasyon sikluslarında, luteal faz desteği amacıyla kullanılan vaginal progesteron desteğinin klinik gebelik sonuçlarını değiştirmedeği görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** İnseminasyon; luteal faz; progesteron; gebelik

### ABSTRACT

**Objective:** It was aimed to investigate the effect of progesterone and luteal phase support, which is frequently preferred in intrauterine insemination cycles due to its simplicity and low cost, on clinical pregnancy rates. **Materials and Methods:** The study was conducted retrospectively by screening patients who underwent intrauterine insemination with a diagnosis of infertility in our clinic between 2016 and 2019. Pregnancy rates were compared in patients who received and did not receive vaginal progesterone support. **Results:** Progesterone supportive treatment was not statistically significant when the two groups were compared in terms of pregnancy occurrence and maintenance rates ( $p = 0.644$ ). There was no significant difference between age and basal FSH values of both groups ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** In this study, it was observed that vaginal progesterone support used for luteal phase support in intrauterine insemination cycles did not change the clinical pregnancy outcomes.

**Keywords:** Insemination; luteal phase; progesterone; pregnancy

**Correspondence:** Berna GENCEL

Çumra Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** brngen@gmail.com

Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

**Received:** 04 Dec 2020

**Received in revised form:** 07 Jan 2021

**Accepted:** 08 Jan 2021

**Available online:** 03 Feb 2021

2587-0084 / Copyright © 2020 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)



İnfertilite, bir yıl boyunca, haftada en az 2-3 kez korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu olarak tanımlanmaktadır. Reprodüktif dönemdeki çiftlerin %10-15'inde görülmektedir.<sup>1</sup> İnfertilite nedenleri; tubal ve pelvik faktör, erkek faktörü ve ovulatuvar disfonksiyon'dur. Yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaz ise nedeni açıklanamayan infertilite olarak tanımlanır.<sup>2</sup> Tedavi ise klomifen sitrat, intrauterin inseminasyon(IUI), kontrollü ovaryen hiperstimulasyon(KOH) ile birlikte IVF(İnvitro fertilizasyon) ve yardımcı üreme teknikleridir (YÜT). Doğal ve ya stimüle edilen sikluslarda başarılı bir gebelik, embriyo kalitesi ile endometrium arasındaki bağlantıyla ilişkilidir.<sup>3</sup> Erken luteal fazda suprafizyolojik östradiol ve progesteron seviyeleri gonadotropin kullanılan sikluslarda endometriumun erken gelişmesine böylece implantasyon evresinde embriyo ve endometrium arasında ilişkinin bozulmasına sebep olur. Multifoliküler gelişim olan siklusların yarısında erken dönem luteal fazda öne kayma geri kalanında ise geç dönem luteal fazda endometrial gelişimde bozukluk izlenmiştir.<sup>4</sup> Bu da özellikle İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarında luteal faz defektine(LFD) neden olur. Luteal faz defektinde, yetersiz progesteron düzeyi endometrial reseptivitenin bozulmasına ve böylece implantasyonun azalmasına ve negatif gebelik sonuçlarına neden olmaktadır.<sup>5</sup> Kısa luteal faz normo-ovulatuvar kadınlarda yaklaşık %5 iken, GnRH agonistleri kullanılmadan gonadotropin kullanılan KOH ve IUI tedavilerinde %20 olarak izlenmiştir.<sup>5</sup> IUI ve ovulasyon indüksiyonu ile yapılan tedavilerde multifoliküler cevabın IVF sikluslarındaki süperovulasyona benzediği ve luteal fazdaki yüksek steroid düzeyinin, luteal faz defektine neden olduğu düşünülmektedir.<sup>6</sup>

Progesteron oral, sublingual, intramusküler, transvaginal, rektal veya nazal olarak verilebilir. Mikronize progesterone oral uygulandığında, karaciğerde yüksek eliminasyonu nedeniyle %10 kadarı serum seviyesine katılır ve metabolit konsantrasyonlarının yüksek olması nedeniyle santral sinir sistemine sedatif etki gösterir. Progesteron intramusküler olarak hepatik eliminasyonuna uğramadan verilebilir fakat soğuk abse, alerjik cevap gelişmesi gibi ciddi advers etkileri mevcuttur.<sup>7</sup>

Vajinal yol ile uygulamanın ağrısız olması hepatik eliminasyona uğramaması gibi çeşitli avantajları vardır. Santral sinir sistemine herhangi bir etkisi yoktur ve ilk uterin geçiş etkisi ile lokal olarak endometriuma etki oluşturur.<sup>8</sup> IVF sikluslarında vajinal yolla progesteron kullanımı, intramusküler yola kıyasla, hastalar tarafından daha kolay tolere edilebilen bir metod olarak tanımlanmıştır.<sup>9</sup>

Multifoliküler cevabın elde edildiği, antagonist ya da agonistlerin kullanılmadığı gonadotropinler ile yapılan IUI tedavilerinde de luteal faz desteği gerekli olduğunu düşünen araştırmacılar mevcuttur.<sup>6</sup> Yardımla üreme tekniklerinde luteal faz desteği gebelik oranlarında artış ile sonuçlanır. Ancak optimal verilme yolu progesteronun tam olarak belirlenememiştir.<sup>10</sup> Bu retrospektif çalışmamızda IUI'yı takiben luteal faz desteği sağlamak için günlük vajinal progesterone kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında gebe kalma oranları araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2016 ile 2019 yılları arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesine çeşitli infertilite sebepleri nedenleriyle başvuran 20-40 yaş arası, klasik step up protokol ile IUI tedavisi uygulanan, toplam 102 hastada retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Gerekli etik onayı NEÜ Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan 18.09.2019 tarihinde 14567952-050/1393 no ile alınmıştır. Ovulasyon indüksiyonu için gonadotropin kullanılmıştır. IUI günü luteal destek amacıyla I. gruptaki 56 hastaya intravajinal progesteron (günlük 90mg) başlanmış; II. gruptaki 46 hastaya ise progesteron verilmemiştir. İki hasta grubu arasında gebe kalma oranları retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.

## HASTA SEÇİMİ

Çalışmamızın yöntemi retrospektif kohort çalışmasıdır. Kliniğimizde IUI öncesi rutin olarak değerlendirilmeye alınan 20-40 yaş arası hastanın siklusun 2. ya da 3. günü bazal serum FSH, LH, östradiol, prolaktin TSH, serbest T3, serbest T4 seviyeleri, HSG (histerosalpingografi) ve sosyodemografik bilgileri, elektronik dosya bilgilerinden elde edilmiştir. Rutin

tedavi pratiğinde kliniğimizde klasik step up protokol [ovülasyon indüksiyonu için siklusun 3-5. günleri arasında FSH kullanımı, ovülasyon sağlanması için hCG(Human Corionic Gonadotropin) kullanımı] olarak uygulanmaktadır. IUI endikasyonları; erkek faktör subfertilitesi, servikal faktör subfertilitesi, ovulatuvar disfonksiyon, evre 1-2 endometriozis ve açıklanamayan infertilite olarak kabul edilmiştir.

Spermioyogram değerlendirmesi WHO 2010 kriterlerine göre yapıldı. Total motil sperm sayısına göre uygun hastalar seçildi. (total motil sperm sayısı=volüm X konsantrasyon X progresif motilite)

### SEMEN HAZIRLIĞI

Hastaların eşleri en az 3 günlük cinsel perhizden sonra tüp bebek ünitesinde mastürbasyon ile semen verdiler. Laboratuarda swim up yöntemi kullanıldı. Bir konik tüp içerisine (Falcon 2095, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) %80'lik gradient mediumundan (Suprasperm, Tek Medikal Servis, Denmark) 1 ml'lik pipet yardımıyla (Falcon 7521, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) 2 ml alınarak tüpün çeperinde yavaşça bırakıldı. Bunun üzerine %55'lik gradient mediumundan (Suprasperm, Tek Medikal Servis, Denmark) 2 ml alınarak tüpün çeperinden yavaşça bırakıldı. Likefaksiyon olmuş semen numunesinin tamamı 2 ml'lik pipet (Falcon 7507, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) yardımıyla yavaşça karıştırılıp sayıldıktan sonra, tamamı gradient mediumu üzerine çeperden yavaşça bırakılarak 300 g'de (1200 rpm) 20 dakika santrüfjü edildi. Süre bitiminde süpernatant kısım alınarak dipteki pelet üzerine 15 ml'lik yuvarlak dipli tüpe (Falcon 2001, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) konulan Medi-cult IVF (Tek Medikal Servis, Denmark) yıkama mediumundan 3 ml pelet üzerine eklenerek resüspanse edildi. 300 g'de (1200rpm) 10 dakika santrüfjü edildi. Santrüfjü sonrası süpernatant kısmı alındı. Pelet üzerine son hacim 0,6 ml kalacak şekilde Medi-cult IVF yıkama mediumundan (Tek Medikal Servis, Denmark) konularak resüspanse edildi. 1 ml'lik pipet (Falcon 7521, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) yardımıyla 5 ml'lik tüpe (Falcon 2003, Aksuvar ve Asist Medikal, USA) konularak ve son sayımı yapılarak laminar flow da bekletildi.

### IUI İŞLEMİ

İşlem hCG yapılmasından 36.-37. saatte gerçekleştirildi. Operasyon masasına hasta dorsal litotomi pozisyonunda alındı. Steril spekulum yardımıyla vulva-vajen steril serum fizyolojik ile yıkandı. Steril spanç ile nazikçe temizlendi. Swim up ile hazırlanan spemler 1ml'lik enjektör içine alındı ve soft inseminasyon katateri (Wallace®, Smiths Medical International Ltd, UK, 180mm) yardımı ile endoservikal kanaldan girilerek intrauterin kavite içine enjekte edildi. Katater nazikçe çıkarıldı. Hasta ters trendelenburg pozisyonuna alınarak yaklaşık 15 dakika müdahale masasında yatırıldı.

### LUTEAL FAZ DESTEĞİ

IUI işleminin yapıldığı aynı gün vajinal progesteron uygulanan grup(crinone jel %8 Merck İlaç Ecza ve Kimya-progesteron ) aşılama günü 90 mg/gün alan hastalar 1. grup olarak, progesteron ile luteal destek almayan hastalar ise 2. grup olarak değerlendirildi.

### GEBELİK TEŞHİSİ

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

### İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

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

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

### BULGULAR

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

**TABLO 1:** Gruplar arasında yaş, bazal FSH ve gebelik oranlarının karşılaştırılması.

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

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

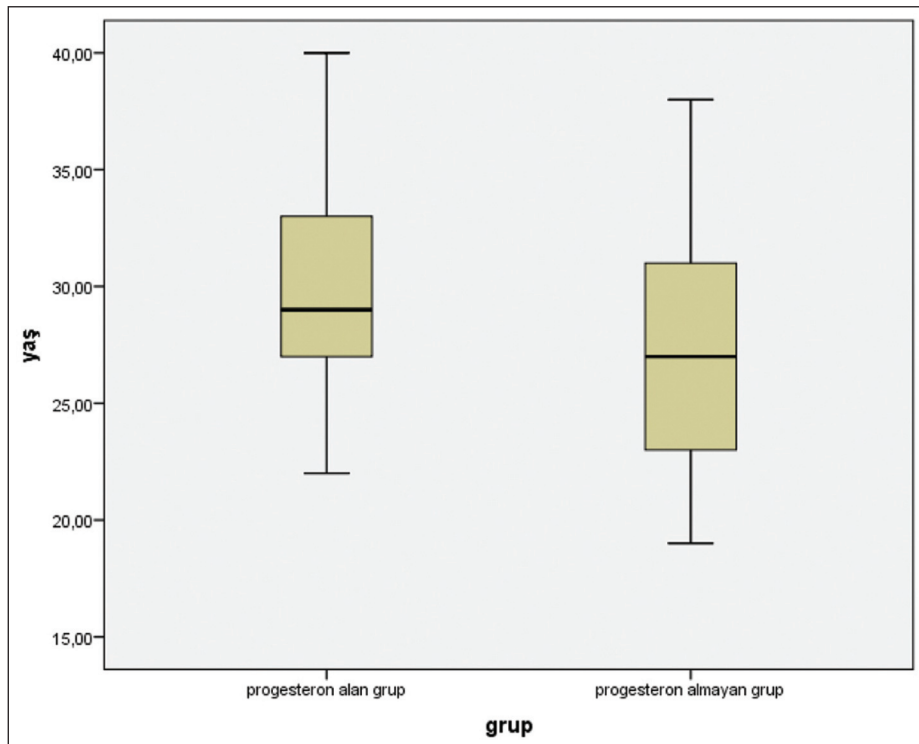
## TARTIŞMA

IUI'da tedavi başarısı yaş, fertilité durumu, tercih edilen kontrollü ovarian stimülasyon protokolü ve luteal faz desteği ile ilgilidir. Progesteron luteal faz döneminde endometriumun sekretuar fonksiyonunu ta-

mamlamasında önemlidir.<sup>11</sup> Bizim çalışmamızda 56 hastada vajinal progesteron kullanıldı. Diğer 46 hastaya luteal faz desteği amacıyla aşılama günü progesteron başlanmadı. 1.grupta 22 hastada 2.grupta 16 hastada gebelik elde edilmiştir. Vajinal progesteron kullanan grup ile kullanmayan grup arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Luteal faz desteği için doğal progesteron ve hCG en çok kullanılan terapötik ajanlar olup; hCG kullanımında OHSS(Ovarian Hiper Stimülasyon Sendromu) görülebilmesi nedeniyle daha çok progesteron kullanılmaktadır.<sup>7</sup> Keenan J.A. ve ark.nın yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada gonadotropinlerle ile KOH uygulanan ve IUI tedavisi sonrasında hCG kullanan hastalarda diğer luteal destek formları arasında klinik gebelik oranı açısından benzerlik izlenmiştir.<sup>12</sup>

Hamilton CJ ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada IUI sonrası progesteron uygulanmasının gebelik başarı şansını artırdığı bildirmişlerdir.<sup>13</sup> Benzer olarak, Hill MJ ve ark.'larının yaptığı araştırmada

**ŞEKİL 1:** Progesteron alan grup ile almayan grup arasında yaşların karşılaştırılması.

**TABLO 2:** Gruplar arasında gebelik oranlarının karşılaştırılması.

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

gonadotropinle ile KOH uygulanan hastalarda LFD'nin reproduktif sonuçları iyileştirdiği, klinik gebelik oranlarını da artış olduğu izlenmiştir. IUI tedavilerinde tercih edilecek luteal desteğin tipi ve dozu ile ilgili de bir fikir birliği yoktur.<sup>14</sup>

Karen Peeraer ve ark.'larının 2016 yılında yayınlanan çok merkezli randomize prospektif çalışmada da luteal faz desteği için vaginal progesteron verilen grup ile herhangi bir medikal tedavi verilmeyen grup arasında klinik gebelik oranları, progesteron verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu izlenmiştir. Düşük ve canlı doğum oranları açısından ise farklılık olmadığı görülmüştür.<sup>15</sup>

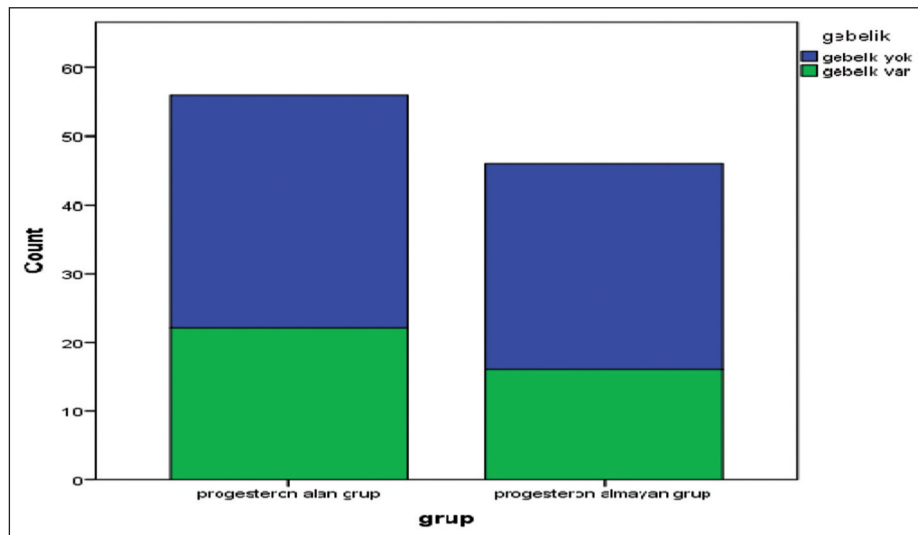
Ülkemizde yapılan başka bir prospektif çalışmada açıklanamayan infertilite tanısı alan ve intrauterin inseminasyon planlanan 278 hastada klinik gebelik ve gebeliği devam ettirme oranları açısından her iki grup karşılaştırılmış ve progesteron destek tedavisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>16</sup> Bizim çalışmamızda luteal faz için vaginal progesteron verilen grup ile verilmeyen grup arasında anlamlı

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

Luteal faz desteği için progesteron tercihinde amaç, kullanım yolu açısından yüksek klinik gebelik oranı sağlamak ve özellikle hastalar için en kullanışlı ve tolere edilebilecekleri yolu bulmaktır. Oral progesteron kullanımında kolay kullanım avantajı olsa da absorpsiyon oralarının kötü olması nedeniyle güncel çalışmalar daha çok intramusküler ve vajinal progesteron üzerinedir.<sup>16</sup> Oral mikronize progesteron, intramusküler hCG veya intramusküler progesteron ile karşılaştırıldığında önemli derecede düşük implantasyon dolasıyla gebelik oranlarına ve daha fazla yan etkiye sebep olmaktadır. Bu nedenle LFD'da oral progesteron kullanımı fazla önerilmemektedir.

Levine ve ark. yaptığı başka bir çalışmada vaginal progesteron kullanan hastalar ile oral progesteron kullanan hastalar arasında klinik gebelik oranlarına bakılmış ve vajinal progesteron kullanan hasta grubunda gebelik başarı şansının arttığını izlemiştir.<sup>17</sup>

Ganesh ve ark. yaptıkları bir çalışmada IUI tedavisi uygulanan 1373 hastada LFD için mikronize progesteron jel, mikronize progesteron ve oral didrogesteron karşılaştırmışlar ve üç hasta grubu arasında düşük ve gebelik oranları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.<sup>18</sup>

**ŞEKİL 2:** Progesteron alan grup ile almayan grup arasında klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması.



Patki ve ark. yaptığı çalışmada didrogesteron kullanan hasta grubunda, mikronize vaginal progesteron ve ya plasebo kullanan hasta grupları arasında gebelik oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir.<sup>19</sup>

Chakravarty ve ark. prospektif randomize çalışmalarında ise, IVF sonrası LFD için vaginal progesteron formu ile oral formun etkinlik, güvenilirlik ve tolerabiliteyi karşılaştırılmış; didrogesteron verilen hasta grubunda tolerabilite ve güvenilirliğin daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>20</sup>

Green ve ark. çalışmalarında, 11 çalışmayı içeren metaanalizinde ovulasyon indüksiyonu ve IUI sonrası LFD incelenmiş; CC-IUI yada CC-gonadotropin sikluslarında progesteron verilmesinin bir faydası olmadığını, ancak gonadotropin-IUI sikluslarında klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu izlenmiştir.<sup>21</sup>

Pekcan ve ark. ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda luteal faz desteği için tek doz vajinal progesteron verilen grup ile oral mikronize progesteron verilen hastalar olarak iki gruba ayrılmış ve gruplar arasında gruplar arasında yaş, BMI, hormonal parametreler, infertilite süresi, hCG günü bakılan endometrium kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemişlerdir.<sup>22</sup> Biz çalışmamızda, her iki grubun yaş değerleri ve bazal FSH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadık ( $p>0,05$ ).

Demirel ve ark.nın yaptığı çalışmada kadın yaşı ile gebelik oranı arasında ilişki izlenmemiştir ancak literatürdeki birçok çalışma kadın yaşının IUI başarısı üzerinde en etkili belirleyicilerden biri olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>23,24</sup> Genel olarak bütün bu çalışmalarda, kadın yaşının 30'un altında olduğu durumlarda en yüksek gebelik oranları elde edilmiştir. Bunun en muhtemel açıklaması yaşın oosit kalitesinin indirek göstergesi oluşudur. İlerleyen yaşla birlikte kadında folikül sayısı, granuloza fonksiyonu, oosit kalitesi ve endometrium reseptivitesinde azalma meydana gelmektedir. Biz çalışmamızda 20-40 yaş arasındaki hastaları IUI tedavisine aldık ve yaşa bağlı istatistiksel olarak gebelik oranları arasında anlamlı bir fark izlemedik.

## SONUÇ

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

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Hüseyin Görkemli, Berna Gencel; **Tasarım:** Berna Gencel, Jule Eriç Horasanlı; **Denetleme/Danışmanlık:** Hüseyin Görkemli; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Berna Gencel; **Analiz ve/veya Yorum:** Berna Gencel, Jule Eriç Horasanlı; **Kaynak Taraması:** Berna Gencel; **Makalenin Yazımı:** Berna Gencel, Jule Eriç Horasanlı; **Eleştirel İnceleme:** Hüseyin Görkemli.

## KAYNAKLAR

1. Abramowicz JS, Archer DF. Uterine endometrial peristalsis-a transvaginal ultrasound study. *Fertility and Sterility*. 1990;54(3):451-4. [Crossref]
2. Albano C, Felberbaum R, Smits J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *Human Reproduction*. 2000;15(3):526-31. [Crossref] [PubMed]
3. Albuquerque L, Saconato H, Maciel M, Baracat E, Freitas V. Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: a Cochrane Review. *Human Reproduction*. 2003;18(10):2008-17. [Crossref] [PubMed]
4. Barbosa M, Silva L, Navarro P, Ferriani R, Nastri C, Martins W. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;48(2):161-70. [Crossref] [PubMed]
5. Barlow D. GnRH agonists and in vitro fertilization. *The Journal of reproductive medicine*. 1998;43(3 Suppl):245-51.
6. Benadiva CA, Metzger DA. Superovulation with human menopausal gonadotropins is associated with endometrial gland-stroma dysynchrony. *Fertility and sterility*. 1994;61(4):700-4. [Crossref]
7. Tavaniotou A, Smits J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Human Reproduction Update*. 2000;6(2):139-48. [Crossref] [PubMed]
8. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertility and sterility*. 2002;77(2):318-23. [Crossref]
9. Işıkalın M, Ürünsak İF, Khatib G, Çetin C, Sucu M, Çetin T. Intrasiitoplazmik sperm enjeksiyonu sikluslarında luteal faz desteğinde intramusküler ve vajinal progesteron kullanımının gebelik oranlarına etkisinin karşılaştırılması. *Cukurova Medical Journal*. 2016;41(4):639-47. [Crossref]
10. Bourgain C, Devroey P, Waesberghe LV, Smits J, Steirteghem AV. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Human Reproduction*. 1990;5(5):537-43. [Crossref] [PubMed]
11. Fritz M, Speroff L. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Güneş Tıp Kitabevleri. 2014;8.
12. Keenan JA, Moghissi KS. Luteal phase support with hCG does not improve fecundity rate in human menopausal gonadotropin-stimulated cycles. *Obstetrics and gynecology*. 1992;79(6):983-7.
13. Hamilton CJ, Jaroudi KA, Sieck UV. The value of luteal support with progesterone in gonadotropin-induced cycles. *Fertility and sterility*. 1993;60(5):786-90. [Crossref]
14. Hill MJ, Whitcomb BW, Lewis TD, Wu M, Terry N, DeCherney AH, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2013;100(5):1373-80. e6. [Crossref] [PubMed]
15. Peeraer K, D'Hooghe T, Laurent P, Pelckmans S, Delvigne A, Laenen A, et al. Impact of luteal phase support with vaginal progesterone on the clinical pregnancy rate in intrauterine insemination cycles stimulated with gonadotropins: a randomized multicenter study. *Fertility and sterility*. 2016;106(6):1490-5. [Crossref] [PubMed]
16. Bakay K, Aytekin F, Celik NY. Progesterone Supplement and Luteal Phase Deficiency in Unifollicular Intrauterine Insemination Cycles. 2015. [Crossref]
17. Levine H. Luteal support in IVF using the novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: results of an open-label trial in 1184 women from 16 US centers. *Fertility and sterility*. 2000;74(4):836-7. [Crossref]
18. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertility and sterility*. 2011;95(6):1961-5. [Crossref] [PubMed]
19. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecological Endocrinology*. 2007;23(sup1):68-72. [Crossref] [PubMed]
20. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005;97(5):416-20. [Crossref] [PubMed]
21. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SM, Lewis TD, Healy MW, Terry N, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2017;107(4):924-33. e5. [Crossref] [PubMed]
22. Pekcan MK, Özaksit G. Gonadotropin ile oluşturulan kontrollü ovaryan stimulyasyon-intrauterin inseminasyon sikluslarında kullanılan progesteron formunun ve tedavi etkinliğinin karşılaştırılması. *Ege Tıp Dergisi*. 2019;58(1):74-7.
23. DEMİREL C, ENGİN Y, ÜSTÜN Y, AYDOS K, ÜNLÜ C. Erkek faktörüne bağlı infertilitede intrauterin inseminasyon başarısına etki edecek faktörlerin analizi. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2002;12(1):78-82.
24. Shenfield F, Doyle P, Valentine A, Steele S, Tan S-L. Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years. *Human Reproduction*. 1993;8(1):60-4. [Crossref] [PubMed]