

# İnfertil Hastalarda Gonadotropin ile Ovulasyon İndüksiyon Protokolüne, Gonadotropin Realising Hormon Antagonisti İlavesinin Etkileri

İbrahim POLAT, Alida HASBAJRAMI, Gonca YILDIRIM, Volkan ÜLKER, Vuslat Lale BAKIR, İsmet ALKIŞ, Ali İsmet TEKİRDAĞ

S. B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İnfertilite Ünitesi

## ÖZET

**Amaç:** Kontrollü overyan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon planlanan hastalarda, ovulasyon indüksiyon protokolüne gonadotropin realising hormaon antagonisti (GnRHant) ilavesinin siklus ve gebelik oranları üzerine etkisinin araştırılması.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamız randomize kontrollü çalışma olup Mayıs 2010 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 12.06.2009 tarihli ve 254 sayılı kararı ile başlatılmıştır. Güncel verilere ve tanı kriterlerine dayanılarak (RCOG-Rotterdam 2003) açıklanamayan infertilite ve polikistik over sendromu (PKOS) tanısı alan 47 hastada 56 siklus incelenerek çalışma yapıldı. Tüm hastalara siklusun 2-4. gününde düşük doz step up protokolüne göre rFSH ile ovulasyon indüksiyonu ile tedaviye başlandı. Antagonist grubunda 25 hastaya 30 siklusda rFSH'a, önde giden folikül çapı 14 mm'ye ulaştığında tedaviye 0.25 mg/gün GnRHant eklendi. Kontrol grubunda 22 hastaya 26 siklusda yalnızca rFSH kullanılarak düşük doz step-up protokolü ile ovulasyon indüksiyonu sonrası önde giden folikül 18 mm'ye ulaştığında 250 mcg rekombinant hCG enjeksiyonu yapıldı ve bundan 36 saat sonra İUİ uygulandı.

**Bulgular:** İndüksiyon gün süresi, kullanılan ortalama rFSH miktarı (IU), folikül sayısı, hCG günü E2 düzeyi ve endometrial kalınlık açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Antagonist ilave edilen grupta erken LH piki % 3.3 ve kontrol grubunda % 34.6 saptanmış olup antagonist grubunda erken LH piki anlamlı olarak (P 0.002) daha az görüldü. Siklus başına gebelik oranları, antagonist grubunda % 10 ve kontrol grubunda %7.7 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P 0.763).

**Sonuç:** Gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyon protokolüne GnRHant eklemenin, erken LH pikini anlamlı olarak azalttığı ama gebelik sonuçları üzerine bir etkisi olmadığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Gonadotropin, intrauterin inseminasyon, gonadotropin realising hormon, erken LH piki, gebelik sonucu

## SUMMARY

**The Effects of Addition of GnRH Antagonist in Infertile Patients Who were Treated with Gonadotrophin**

**Objective:** The aim of this study is to investigate the cycle outcomes and pregnancy rates in infertile patients treated with GnRH antagonist added gonadotrophins followed by intrauterin insemination (IUI).

**Materials and Methods:** This is a randomised controlled trial starting from May 2010 to May 2011, with the verdiction of Health Ministry Bakırköy Gynecology and Obstetrics and Pediatrics Education and Research Hospital Ethics Committee dated 12/06/2009 and numbered 254. We analysed the data on IUI cycles starting from May 2010 to May 2011 in 56 cycles of 47 patients diagnosed with unexplained infertility and polycystic ovary syndrome (PCOS) with current guidelines (RCOG and Rotterdam Concensus 2003). All patients were treated with recombinant FSH in a low dose step up regimen starting on day 2-4. 25 women in the antagonist group, 0.25 mg per day GnRH antagonist was added when leading follicle reached the size of 14 mm in 30 cycles. In the control group there were 22 women treated with only recombinant FSH in 26 cycles. When at least one follicle reached a size of  $\geq 18$  mm, ovulation was induced by hCG injection. IUI was performed 36 hours later.

**Results:** rFSH amount, number of follicles, E2 level in the hCG day and endometrial thickness were not significantly different between the antagonist group and the control group. Also there was statistically no difference in the induction period time. Mean early LH peak was observed in %3.3 of cases of antagonist group, while it was %34.6 in the control group, showing that the early LH peak was statistically lower in the antagonist group (p:0.002) but there was no statistical difference in the pregnancy rate for cycle between the two groups, as %10 in the antagonist and %7.7 in the control group (p:0.763).

**Conclusion:** Adding GnRH antagonist in cycles with rFSH followed by IUI has significant effect on early LH surge, but it does not increase pregnancy rates.

**Key words:** Gonadotrophine, Intrauterin insemination, gonadotrophin realising hormone, premature LH peak, pregnancy outcome

Alındığı tarih: 16.12.2011

Kabul tarihi: 30.12.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. İbrahim Polat, 7-8 Kısım L 10 G Blok 75 Ataköy 34156 İstanbul

e-posta: dripolat@yahoo.com

## GİRİŞ

İntrauterin inseminasyon (İÜİ), son yıllarda infertilite olgularında en yaygın uygulanan tedavi alternatiflerinden biridir. İÜİ, spermatozoanın doğrudan uterus kavitesine aktarılması demektir. Değişik endikasyonlarla uygulanmakta ve farklı hamilelik oranları elde edilmektedir. En sık erkek faktörü, açıklanamayan infertil ve servikal faktörü olan çiftlerin tedavisinde kullanılır. Overlerin klomifen sitrat (CC) veya gonadotropinlerle (Gn) uyarılması (kontrollü over stimülasyonu, KOS) sonrası, ovulasyonun hCG (insan koryon gonadotropini) ile tetiklenmesi ve yıkanmış spermin bir kanül vasıtasıyla uterus içine verilmesi en sık uygulanan yöntemdir. Doğal siklusda overler uyarılmadan da yapılabilir. Gn/İÜİ uygulaması, CC/İÜİ uygulamasından daha başarılı gebelik oranlarına sahiptir <sup>(1)</sup>. 2007'de Cochrane veri tabanında yayınlanan FSH/İÜİ ve CC/İÜİ'yi karşılaştıran altı çalışmayı içeren bir meta-analizin sonucunda gebelik oranları arasındaki FSH/İÜİ lehine % 5,7'lik farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir <sup>(2)</sup>.

İÜİ öncesi KOS uygulanması çoğul gebelik ve overyan hiperstimülasyon sendrom (OHSS) riskini artırıyor. Overyan stimülasyonunda çoğul gebelik riskini azaltan her uygulama gebelik oranını da azaltır <sup>(3)</sup>.

Ovulasyon indüksiyonunda karşılaşılan bir diğer sorun, siklus iptallerine neden olan erken LH piki ve erken ovulasyondur. Özellikle Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) uygulanan hastaların ovulasyon indüksiyonunda en önemli başarısızlık nedeni erken LH pikidir. Bu amaçla Gonadotropin Releasing Hormon Agonistleri (GnRH-a) ve Gonadotropin Releasing Hormon Antagonistleri (GnRHant) kullanılmaktadır. GnRH agonistleri reseptör down regülasyonu ile gonadotropinlerin GnRH'a karşı desensitize olma-

sını sağlar, böylece gonadotropin sekresyonunu önce stimüle, sonra da inhibe olur. Antagonistler ise GnRH reseptörlerini, doza bağlı kompetitif şekilde bloke eder, flare etki yaratmaz ve gonadotropinleri suprese eder <sup>(4)</sup>. Antagonistlerin agonistlere göre avantajları çoktur; tedavi süresi agonistlere oranla daha kısadır, antagonist tedavisi foliküler gelişimin geç dönemine kadar ertelenebilir ve böylece GnRH agonist tedavisi ile gözlenen östrojen eksikliğine bağlı semptomlar görülmez <sup>(5)</sup>, kullanılan gonadotropin dozu ve süresi daha azdır, agonistlerin flare etkisi olmayacağından folikül kisti oluşmaz, OHSS riski agonistlere göre daha azdır <sup>(6)</sup>. En gelişmiş olanları cetoreliks ve ganireliks'tir. Ganirelix ve cetorelix üçüncü nesil GnRHant'dir ve doz bağımlı olarak sürekli olarak tatbik edildiğinde GnRH reseptörlerine bağlanarak hipofizden FH ve LH salınımını durdurur. Etki tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlüdür. Prematür LH yükselmesini önleyen minimum doz 0.25 mg/gün'dür. Subkutan olarak uygulanır. İki farklı şekilde uygulanabilir:

### Çoklu doz rejimi (Lubeck protokolü)

1. Sabit protokol: Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna başlanılan siklusun 5 veya 6'ncı gününde gonadotropinlere ek olarak antagonist başlanır ve hCG gününe kadar kadar tedavi devam eder.
2. Esnek protokol: Antagonist önde giden folikülün çapı 13-14 mm olduğunda ilave edilir ve tedavi hCG gününe kadar devam eder.

### Tek doz rejimi (Fransız protokolü)

Gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyon tedavisinin 7. günü tek enjeksiyon-yüksek doz (3 mg ciltaltına) uygulanır.

Çalışmamızda İÜİ sikluslarında kontrollü over-

yan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon planlanan hastalarda, ovulasyon indüksiyon protokolüne GnRHant ilavesinin siklus ve gebelik oranları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışma, Mayıs 2010 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (1 Mayıs 2011 tarihinden itibaren Küçükçekmece-Halkalı bölgesine taşındı ve adı Kanuni Sultan Süleyman EAH olarak değiştirildi) infertilite ünitesi'ne, çocuk sahibi olamama yakınması ile başvuran 47 olgu üzerinde yapıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 12.06.2009 tarihindeki kararı ile çalışmaya başlandı.

Olguların çalışmaya alınma kriterleri;

1. 20-39 yaş arası
2. En az bir yıldır infertilite öykü
3. Vücut kitle indexi (VKİ) 20-30 kg/m<sup>2</sup> arası olması
4. Âdetin 3. günü yapılan FSH düzeyi 10 mIU/L'den az olması
5. Prolaktin seviyesi ve tiroid fonksiyon testlerinin normal olması
7. Histerosalpingografide (gerekirse laparoskopisi) ile tuba ve uterus kavitesinde patolojinin olmaması
8. Eşlerin semen analizinde yıkama sonrası toplam hareketli sperm sayısının 10 milyon/ml'den fazla ve normal sperm morfolojisinin % 5'ten fazla olması
9. Dahili tıbbi sorunun olmaması
10. Sebat eden 2 cm'den büyük over kisti veya endometrioma, nedeni açıklanamamış vajinal

kanama ve uterusda myom olmaması.

Çalışmaya nedeni açıklanamayan infertilite ve polikistik over sendromu (PKOS) tanısı (Rotterdam kriterlerine göre) alan hastalar alındı.

Tedavi öncesi hastaların yaşları kaydedildi, VKİ'leri hesaplandı, pelvik muayeneleri yapıldı. Transvaginal ultrasonografi (TV-USG) ile uterus büyüklüğü, şekli, endometrium kalınlığı, myometriyum özellikleri ve overler incelendi. Tüm olguların spontan adetlerinin veya progesteron çekilme kanamasının 2-4. günlerinde bazal FSH, LH, E2, Prolaktin, TSH analizleri istendi ve TV-USG ile her iki overde antral folikül sayısı (AFS) bakıldı. FSH, LH, E2, Prolaktin ve TSH düzeyleri electrochemiluminescence immunoassay kiti (ECLIA) kullanılarak saptanmıştır. Hastalar antagonist (GnRHant uygulanmalar) ve kontrol grubu (GnRHant uygulanmayanlar) olmak üzere iki gruba ayrılarak; bir gruba rFSH+ GnRHant ile ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ uygulandı, diğer gruba yalnızca rFSH ile ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ uygulandı.

Ovulasyon indüksiyonunda rekombinant FSH olarak folitropin alfa veya follitropin beta (kalem formu, ciltaltı) kullanıldı. Düşük doz step-up protokolü kullanıldı ve başlangıç dozu 75 IU/gün rFSH ile belirlendi. Tedavi sırasında aralarla (1-3 gün) TVUSG ile folikülometri yapıldı ve estradiol (E2) bakıldı. En büyük folikül çapı 14 mm olduğunda, hastalar iki gruba ayrıldı. Randomizasyon hasta protokol numarasına göre yapıldı. Prortokol numarası tek olan hastalara GnRHant eklenirken (esnek protokol), numarası çift olan hastalara yalnız Gn ile ovulasyon indüksiyonu yapıldı. GnRHant olarak cetorelix kullanıldı ve HCG gününe kadar Gn yanında yapılmaya devam edildi.

En büyük folikül 14 mm olduktan sonra HCG

gününe kadar her gün LH, E2 ve Progesteron ölçümleri ve TVUSG ile folikülometri yapıldı. LH >10 mIU/mL ve Progesteron >1 ng/mL olması LH piki kabul edildi. TVUSG’de dominant folikülün kaybolması ve douglasta mayi izlenmesi erken ovulasyon kabul edildi. Her iki durumda da siklus iptal edildi.

Her iki grupta da en az bir folikülün çapı 18 mm’ye ulaştığında 250 µcg rekombinant HCG ciltaltı yapılarak ovulasyon tetiklendi. 14 mm’den büyük ikiden fazla folikül varsa rHCG yapılmadı ve siklus iptal edildi. HCG yapılmasından 36 saat sonra swim up yöntemi ile hazırlanan spermle İÜİ yapıldı. Yıkama sonrası toplam hareketli sperm sayısı 10 milyon/mL’den az olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

İÜİ sonrası lupal fazı desteklemek için progesteron % 8 vajinal jel kullanıldı.

Ovulasyon olup olmadığı, HCG gününden 1 hafta sonra bakılan USG ve progesteron değeri ile değerlendirildi. Progesteron düzeyinin >3 ng/dL olması halinde, ovulasyon olduğu kabul edildi.

İÜİ sonrası 12. gün gebelik tespiti için serumda bHCG bakıldı ve >10 microIU/mL ise pozitif kabul edildi. Yüksek bHCG saptanan hastalar USG takibine alındı. İntrauterin gebelik kesesinin ve kardiak aktivitenin görülmesi ile klinik gebelik tanısı konuldu. Gebelik kesesi sayısına ve/veya embriyo sayısına göre çoğul gebelik olup olmadığı tespit edildi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ile test edilmiştir. Parametrik kesikli verilerin analizinde t test kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde eşleştirilmiş örnek testi

kullanılmıştır. Parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-whitney u test kullanıldı. Oransal verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında fischer exact test kullanıldı. p<0.05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 19.0 programı kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmada açıklanmayan infertilite ve PKOS’lu 47 hastaya 56 siklus tedavi uygulanmıştır. Kontrol grubundaki 22 hastaya 26 siklus boyunca rFSH kullanılarak düşük doz step-up protokolü, antagonist grubunda ki 25 hastaya 30 siklus boyunca düşük doz step-up protokolüyle rFSH ve multidoz GnRHant (esnek protokolü) kullanıldı. Her iki grupta indüksiyon sonunda HCG ile ovulasyon tetiklenerek 36 saat sonra İÜİ yapıldı.

Hastaların klinik, demografik ve endokrinolojik özellikleri iki grup arasında benzerlik göstermekte olup, yaş, vücut kitle indeksleri, infertilite nedeni, infertilite süresi, basal FSH, LH ve E2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 1).

**Tablo 1. GnRHant ve kontrol gruplarının klinik, demografik ve endokrinolojik özellikleri.**

		GNRH Antagonist (n=30)		Kontrol grubu (n=26)	p	
		Ort.±s.s.		Ort.±s.s.		
Yaş		27.73±3.67	27.73±3.67		0.097	
BMI		26.23±3.00	26.23±3.00		0.218	
İnfertilite süresi (yıl)		4.97±2.22	4.97±2.22		0.911	
Basal FSH		5.00±1.81	5.00±1.81		0.179	
Basal LH		4.80±2.58	4.80±2.58		0.148	
Basal E2		48.10±16.78	48.10±16.78		0.157	
		n	%	n	%	
İnfertilite türü	Primer	30	% 100.0	23	% 88.5	0.094
	Sekonder	0	% 0.0	3	% 11.5	
İnfertilite nedeni	Açıklanamayan	29	% 96.7	24	% 92.3	0.592
	PCO	1	% 3.3	2	% 7.7	

t test / Mann-Whitney u test / Ki-kare test / Fischer exact % 95 güven aralığı

GnRHant ve kontrol grubunda toplam kullanılan FSH, indüksiyon süresi, folikül sayısı, HCG günü E2 ve endometrium kalınlığı değerleri anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo 2. GnRHant ve kontrol gruplarının ovulasyon indüksiyonuna over yanıtları**

	GnRH Antagonist (n=30)	Kontrol grubu (n=26)	p
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Toplam FSH dozu	703.55±196.51	702.40±251.79	0.985
İndüksiyon süresi (gün)	9.30±2.41	9.31±3.10	0.992
Dominant folikül sayısı	1.40±0.72	1.65±0.94	0.248
Hcg Günü E2	362.31±204.98	427.12±234.05	0.249
Hcg Günü EK	9.42±1.48	9.10±2.04	0.510

t test / Mann-Whitney u test / % 95 güven aralığı

İptal edilen siklus oranı GnRHant kullananlarda (% 86.7) kontrol grubundan (% 80.8) (p >0,05) farklı değildi. GnRHant kullananlardan 3'ünde (% 75) siklus iptal nedeni 2'den fazla folikül, 1'inde (% 25) ise erken LH piki idi. Kontrol grubunda siklus iptal nedeni 2 olguda (% 40) erken LH piki, 3 olguda (% 60) ikiden fazla folikül gelişmesiydi.

Gebelik oranları açısından gruplar değerlendirildiğinde, 2'si (% 7.7) kontrol grubunda, 3'ü (% 10.0) GnRHant grubunda olmak üzere toplam 5 gebelik elde edildi. Kontrol grubundaki 2 gebeliğin, biri klinik ve diğeri kimyasal gebelikti. GnRHant grubundaki 3 gebeliğin biri kimyasal ve ikisi klinik gebelikti. Bütün gebelikler tek gebelikti. Siklus başına gebelik oranı kontrol grubunda % 7.7, GnRHant grubunda %10.0 saptandı. Aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.763) (Tablo 3).

İkinci gün LH değerleri kontrol grubunda (9.04±4.40) GnRHant grubundan (3.64±3.00) anlamlı (p=0.000<0.05) olarak daha yüksekti. Üçüncü gün LH (HCG günü) değerleri kontrol grubunda (8.34±3.13) GnRHant grubundan

**Tablo 3. GnRHant ve kontrol gruplarının tedaviye yanıt parametrelerinin karşılaştırılması.**

	GnRH Antagonist (n=30)		Kontrol grubu (n=30)		p
	n	%	n	%	
İptal edilen siklus	4	% 86,7	5	% 80,8	0,549
Siklus iptal nedeni					
Erken LH	1	% 25,0	2	% 40,0	
2'den fazla dominant folikül	3	% 75,0	3	% 60,0	
Gebelik başarısı					
Gebelik yok	27	% 90,0	24	% 92,3	0,763
Gebelik var	3	% 10,0	2	% 7,7	
Gebelik sayısı					
Tek gebelik	3	% 10,0	2	% 7,7	
Çoğul gebelik	0	% 0,0	0	% 0,0	
Sonuç					
Kimyasal gebelik	1	% 3,3	1	% 3,8	
Devam eden gebelik	2	% 6,7	1	% 3,8	

t test / % 95 güven aralığı

(2.96±2.11) anlamlı (p=0.000<0.05) olarak daha yüksekti. GnRHant alan ile kontrol grubunun üçüncü gün E2 ve progesteron değerleri arasında anlamlı farklılık (p > 0.05) bulunmamıştır (Tablo 4)

**Tablo 4. Çalışmaya katılan iki gruba ait hormon değerlerin dağılımı.**

	GnRH Antagonist (n=30)	Kontrol grubu (n=26)	p
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
LH 1. gün (miU/mL)	4.50±2.04	5.88±3.01	0.199
LH 2. gün (miU/mL)	3.64±3.00	9.04±4.40	0.000
LH 3. gün (miU/mL)	2.96±2.11	8.34±3.13	0.000
E2 1. gün (pg/mL)	357.73±208.74	346.80±157.62	0.912
E2 2. gün (pg/mL)	368.45±236.03	393.08±225.45	0.760
E2 3. gün (pg/mL)	311.08±242.83	418.73±247.72	0.232
PRG 1. gün (ng/mL)	0.83±0.39	0.46±0.29	0.056
PRG 2. gün (ng/mL)	0.79±0.43	0.74±0.48	0.747
PRG 3. gün (ng/mL)	0.80±0.75	0.98±0.95	0.810

Kontrol grubunda LH ≥10 ve PRG ≥1 olan hasta oranı (% 34.6) GnRHant (% 3.3) grubundan anlamlı olarak (p=0.002 < 0.05) daha yüksekti (Tablo 5).



Tablo 5. İki çalışma grubu arasındaki erken LH piki.

	GNRH Antagonist (n=30)		Kontrol grubu (n=30)		p
	n	%	n	%	
LH $\geq$ 10 + PRG $\geq$ 1	1	% 3.3	9	% 34.6	0.002

Ki-kare test % 95 güven aralığı

## TARTIŞMA

Doğal sikluslarda % 20'lere varan prematür endojen LH artışı, GnRH agonistlerinin kullanılmaya başlanması ile % 2'ye düştü ve gebelik oranlarında artış izlendi<sup>(7)</sup>. Buna karşın agonistlerin uzun pituiter desensitizasyon periyodu nedeniyle tedavi uzamış, hastalar östrojen yoksunluk semptomları yaşamış, kullanılan gonadotropin miktarı artmış ve dolayısı ile OHSS riski de artmıştır. Daha sonra agonistlerin istenmeyen etkilerini taşımayan ancak aynı oranda endojen LH supresyonu yapabilecek GnRHant'leri geliştirildi.

Çalışmamızda ovulasyon indüksiyonu süresinde ve total kullanılan rFSH dozunda iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. Yapılan diğer çalışmalarda da ovulasyon indüksiyon süresinde fark bulunmamıştır<sup>(8,9)</sup> ama Crosignani, Kosmas, Checa çalışmalarında ovulasyon indüksiyon süresinin GnRHant alan hastalarda daha uzun olduğu göstermişler<sup>(10,11,12)</sup>. Birçok çalışmada kullanılan toplam rFSH dozlarında iki grup arasında bir fark bulunmamıştır<sup>(8,9,10)</sup>. Teorik olarak endojen LH ve FSH supresyonuna bağlı olarak, GnRHant sikluslarında daha fazla rFSH gerekeceği düşünülebilir. Ertunç ve ark.'nın<sup>(13)</sup> çalışmasında GnRHant grubunda ovulasyon indüksiyon süresi daha uzun ve kullanılan total rFSH dozu daha fazla bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Gomez-Palomares ve ark.<sup>(14)</sup>, GnRHant kullana-

rak erken LH pikini engellemesini ve daha çok matür folikül gelişimi sağlaması için daha uzun bir overyan stimülasyon amaçladılar. GnRHant grubunda >16 mm folikül sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda HCG günü endometrial kalınlık ve folikül (>16 mm) sayısı GnRHant grubunda 1.40 kontrol grubuyla kıyasla 1.65 daha az bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık (P=0.248). Bir çok KOS/İÜİ çalışmalarında, 11-16 ve >16 mm folikül sayısında anlamlı fark bulunmamıştır<sup>(8,9,10)</sup>. Bu çalışmalara göre GnRHant'lerin foliküler gelişim ve endometrium üzerine olumsuz etkileri olmadığı düşüncesine varılmıştır. Ertunç ve ark.'nın<sup>(13)</sup> çalışmasında GnRHant grubunda, 11-15.9 mm çapındaki folikül sayısı anlamlı olarak daha az (11.7 vs 10.9 P=.0003) ve monofoliküler siklus sayısı anlamlı olarak daha fazla.

HCG günündeki LH, E2 ve P değerleri GnRHant grubunda daha düşük bulduk ama yalnızca LH değerinde anlamlı bir düşüş olmuştur (2.96 vs 8.34, P 0.000). Endojen gonadotropin salınımı supresyonu daha düşük LH, E2 ve P değerlerine neden oluyor. Ertunç ve ark.<sup>(13)</sup> GnRHant grubunda, HCG gününde anlamlı olarak daha düşük LH, Progesteron ve E2 bulmuştur. Allegra ve ark.'nın<sup>(15)</sup> çalışmasında, GnRHant grubunda HCG günündeki LH ve Progesteron anlamlı olarak daha düşük bulunmasına rağmen, E2 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ragni ve ark.<sup>(16)</sup>, gonadotropinle ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ planlanan hastalarda, GnRHant'lerinin luteal faz üzerine etkilerini araştıran prospektif ve randomize bir çalışma yapmıştır. Antagonist grubunda mid luteal progesteron düzeyleri kontrol grubuyla benzerlik göstermiş, fakat E2 düzeyi antagonist grubunda daha fazla bulunmuştur. Devam eden gebelik

oranları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak, GnRHant'ler kullanılan sikluslarda luteal faz desteklenmesine gerek olmadığını belirtmişlerdir <sup>(16)</sup>.

Ovulasyon indüksiyonunda karşılaşılan bir önemli sorun, erken LH piki nedeniyle gerçekleşen siklus iptalleridir. Çalışmamızda toplam olarak erken LH piki GnRHant grubunda 1 siklus % 3.3, kontrol grubunda 9 siklus % 34.6 saptadık. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit ettik ( $P=0.002$ ). Lambalk ve ark.'nın <sup>(9)</sup> çalışmasında, kontrol grubunda siklusların % 28'de, GnRHant grubunda siklusların % 3.9'da erken LH piki saptanmış, erken LH piki saptanan hiçbir hastada gebelik saptanmamıştır. KOS/İÜİ sikluslarında GnRHant'in eklenmesi prematür luteinizasyonu engellemesine rağmen, gebelik oranları artırmıyor. Çalışmamızda, kontrol grubunda erken LH piki saptanan bir hastada gebelik tespit ettik. Ertunç ve ark.'nın <sup>(13)</sup> PKOS hastalarla yaptığı çalışmasında da kontrol grubunda 3, antagonist grubunda 2 erken LH piki olan olguda gebelik saptanmıştır. Çalışmamızda erken LH piki parametrisinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $P=0.002$ ) bulmamıza rağmen, gebelik oranında anlamlı farklılık tespit etmedik ( $P=0.763$ ). Williams ve ark. <sup>(8)</sup>, Lambalk ve ark. <sup>(9)</sup>, Crosignani ve ark. <sup>(10)</sup>, Ertunç ve ark. <sup>(13)</sup> çalışmamıza benzer sonuçlar bildirdi. Williams ve ark.'nın <sup>(8)</sup> yaptıkları prospektif, randomize klinik çalışmalarında, açıklanamayan infertilitesi olan olgular üzerinde, kontrol grubuyla karşılaştırarak GnRHant'lerini etkilerini incelemiştir. Antagonist grubunda ek olarak ovulasyon indüksiyonun 6. gününde ganireliks 0.25 mgr/gün dozunda subkutan başlamışlar ve HCG gününe kadar devam etmişlerdir. Her iki grupta HCG yapıldıktan 36 saat sonra İÜİ yapılmıştır. Sonuçta, siklus başına gebelik oranları açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptanmamıştır (antagonist grubunda % 12, kontrol grubunda % 7,  $p=0.29$ ). HCG günü endometrial kalınlık, pik E2 seviyesi, dominant folikül sayısı, toplam kullanılan FSH miktarı açısından da farklılık gözlenmemiştir. Araştırmacılar grupları arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da antagonist lehine olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda, iki grupta da çoğul gebelik oluşmadı. Bu sonuçta sağlık uygulama tebliğine (SUT) uygun olarak ikiden fazla folikül gelişiminde siklusu iptal etmenin etkili olduğu düşünülebilir. Ayrıca çalışılan siklus ve gebelik sayısının az olmasına da bağlanabilir. Boerriqter'in 2002 yılında IVF çalışmalarından yaptığı meta-analizde, GnRHant ile GnRH a arasında çoğul gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır <sup>(17)</sup>.

## SONUÇLAR

Açıklanamayan infertilite ve PKOS'lu infertil olgularda, rekombinant gonadotropin ve İÜİ uygulanan siklulara GnRHant ilavesinin, erken LH yükselmesinde önleyici bir etki yaptığını, gebelik sayısı ile kullanılan gonadotropin dozu ve siklus süresini etkilemediğini saptadık. Literatürdeki bazı çalışmalarda antagonist gruplarda, kontrol gruba göre daha fazla gebelik olduğu görülmektedir. Bizim çalışmada olgu ve siklus sayısının az, laboratuvar imkanlarının sınırlı olması etkili olmuş olabilir. Daha fazla olgu ve siklus sayılı çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. **Matorras R, Diaz T, Corkostegui B, Ramón O, Pijoan JI, Rodriguez-Escudero FJ.** Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly

- purified urinary FSH. *Hum Reprod* 2002;17(8): 2107-11.  
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.8.2107>  
 PMid:12151445
2. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterin insemination. *Hum Reprod Update* 2009;15(3): 265-77.  
<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmp003>  
 PMid:19240042
  3. Dickey RPA year of inaction on high-order multiple pregnancies due to ovulation induction. *Fertil Steril* 2003;79(1):14-6.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04561-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04561-2)
  4. **Matikainen T, Ding YQ, Vergara M, Huhtaniemi I, Cuuzinet B, Schaison G.** Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:820.  
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.75.3.820>
  5. **Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R.** The use of GnRHants in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002;8:279.  
<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/8.3.279>  
 PMid:12078838
  6. **Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K.** Ovarian stimulation for assisted reproduction with hMG and concomitant midcycle administration of the GnRHant cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000; 15:1015.  
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.5.1015>  
 PMid:10783344
  7. **Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vdal C, et al.** Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetrorelix). *Hum Reprod* 2001;16(12):2533-9.  
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/16.12.2533>  
 PMid:11726570
  8. **Williams RS, Hillard JB, De Vane G, Yeko T, Kipersztok S, Rhoton-Vlasak A, Siström C.** A randomized, multicenter study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with Ganirelix during superovulation/IUI therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):648-51.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.072>  
 PMid:15343256
  9. **Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingerslev J, Khalaf Y, et al.** Treatment with the GnRHant ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod* 2006;21(3):632-9.  
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei386>  
 PMid:16361296
  10. **Crosignani PG, Somigliana E.** Intrauterine Insemination Study Group Effect of GnRHants in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicentre randomized trial. *Hum Reprod* 2007;22(2):500-5.  
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/del416>  
 PMid:17062582
  11. **Kosmas IP, Tatsioni A, Kolibianakis EM, Verpoest W, Tournaye H, Van der Elst J, Devroey P.** Effects and clinical significance of GnRHant administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90(2):367-72.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.064>  
 PMid:17936285
  12. **Checa MA, Prat M, Robles A, Carreras R.** Use of gonadotropin-releasing hormone antagonists to overcome the drawbacks of intrauterine insemination on weekends. *Fertil Steril* 2006;85(3):573-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.040>  
 PMid:16500321
  13. **Ertunc D, Tok EC, Savas A, Ozturk I, Dilek S.** Gonadotropin-releasing hormone antagonist use in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;93(4):1179-84.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.11.030>  
 PMid:19200979
  14. **Gómez-Palomares JL, Juliá B, Acevedo-Martín B, Martínez-Burgos M, Hernández ER, Ricciarelli E.** Timing ovulation for intrauterine insemination with a GnRHant. *Hum Reprod* 2005;20(2):368-72.  
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh602>



PMid:15567879

- 15. Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, Sammartano F, Rizza G, Volpes A.** GnRHant-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI stimulated cycles. A prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2007;22(1):101-8.  
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/del337>  
PMid:17032732
- 16. Ragni G, Vegetti W, Riccaboni A.** Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted

reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2005;20(9):2421-5.

<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei074>

PMid:15890731

- 17. Boerrigter PJ, Bie J, Mannaert B.** Obstetrical and neonatal outcome after controlled ovarian stimulation for IVF using the GnRHant ganirelix, *Hum Reprod* 2002;(8):2027-34.  
PMid:12151432