

# Gonadotropin ile Kombine İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Dual Tetiklemenin Klinik Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

## The Effect of Gonadotropin Combined Intrauterine Insemination Cycles with Dual Trigger on Clinical Pregnancy Outcomes

Onur YAVUZ<sup>a</sup>, Recep Emre OKYAY<sup>a</sup>, Aslı AKDÖNER<sup>a</sup>, Erkan ÇAĞLIYAN<sup>a</sup>, Bülent GÜLEKLİ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları ABD, İzmir, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** İnsan koryonik gonadotropin (hCG), son foliküler olgunlaşmayı ve ovulasyonu tetiklemek için intrauterin inseminasyonda (IUI) kullanılan standart bir tedavidir. Bu çalışmanın amacı, hCG tetikleme uygulamasına gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti (GnRHa) eklemenin son oosit olgunlaşması üzerine etkisini ve klinik gebelik sonuçlarını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu, üçüncü basamak bir merkezde gerçekleştirilen retrospektif bir kesitsel çalışmadır. Kliniğimizde gonadotropin ile kombine IUI tedavisi uygulanan toplam 74 primer infertil hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, ovulasyon tetikleme protokolüne göre iki gruba ayrıldı: Grup 1 (n=38, %51.3) rekombinant hCG (rec-hCG) 250 µg ve Grup 2 (n=36, %48.7) rec-hCG ile birlikte 0.2 mg GnRHa. Her iki gruba, hCG ile ovulasyon tetiklemesini takiben 32 ile 36 saat içinde IUI uygulandı. Her iki gruba luteal faz desteği için intravajinal yoldan günlük olarak 600 mg mikronize progesteron tedavisi verildi. Klinik gebelik, transvajinal ultrason ile fetal kalp atışlarına sahip gestasyon kesesinin varlığı olarak tanımlandı. **Bulgular:** Demografik özellikler, serum bazal hormon düzeyleri, sperm parametreleri ve siklus özellikleri açısından gruplar benzerdir. Biyokimyasal ve klinik gebelik oranları Grup 1'de %13.2 ve Grup 2'de %27.8 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Grup 2'de çoğul gebelik görülmezken, Grup 1'de iki hastada dikoryonik diamniotik çoğul gebelik meydana geldi. Gruplardaki hastaların hiçbirinde ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) saptanmadı. **Sonuç:** GnRHa ile birlikte hCG tetikleme protokolü biyokimyasal ve klinik gebelik oranlarını arttırmaktadır. Ancak bu artış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmamıştır. Gonadotropin ile kombine IUI sikluslarında dual tetikleme protokolü göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Dual tetikleme; intrauterin inseminasyon; klinik gebelik; ovulasyon induksiyonu

### ABSTRACT

**Objective:** For intrauterine insemination (IUI), human chorionic gonadotropin (hCG) is a standard treatment used to induce final follicular maturation and ovulation. The aim of this study was to investigate the effect of addition of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) to human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation on clinical pregnancy outcomes. **Material and Methods:** This was a retrospective cross-sectional study conducted at a tertiary center. A total of 74 patients with primary infertility who underwent IUI treatment in our clinic were included. The patients were divided into two groups according to final oocyte maturation protocol: Group 1 (n=38, 51.3%) received a single-dose injection of recombinant hCG (rec-hCG) 250 µg subcutaneously and Group 2 (n=36, 48.7%) received rec-hCG combined with 0.2 mg GnRHa. Both groups underwent IUI at 32 to 36 hours following the ovulation trigger with hCG. Both groups received micronized progesterone 600 mg daily through the intravaginal route for luteal phase support. Clinical pregnancy was defined as the presence of gestational sac with fetal heart beat by transvaginal ultrasound. **Results:** There was no significant difference in the demographic characteristics, serum basal hormone levels, sperm parameters, and cycle characteristics between the groups. The rates of biochemical and clinical pregnancy were 13.2% in Group 1 and 27.8% in Group 2, indicating no significant difference. No multiple pregnancy occurred in Group 2, while two patients in Group 1 had dichorionic diamniotic multiple pregnancy. None of the patients in either group had ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). **Conclusion:** Our study results indicate dual trigger may increase the biochemical and clinical pregnancy rates, although it was not statistically significant. Dual trigger protocol should be considered in patients undergoing IUI.

**Keywords:** Clinical pregnancy; dual trigger; intrauterine insemination; ovulation induction

#### KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Yavuz O, Okyay RE, Aldöner A, Çağlıyan E, Güleklİ B. Gonadotropin ile Kombine İntrauterin İnseminasyon Sikluslarında Dual Tetiklemenin Klinik Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi. Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi. 2024;8(1):21-6.

**Correspondence:** Onur YAVUZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları ABD, İzmir, Türkiye

**E-mail:** o-yavuz@hotmail.com



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

**Received:** 25 Sep 2023

**Received in revised form:** 25 Dec 2023

**Accepted:** 27 Dec 2023

**Available online:** 28 Dec 2023

2587-0084 / Copyright © 2024 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/>)

Intrauterin inseminasyon (IUI), gonadotropinler (Gn) aracılığıyla yapılan over stimülasyonu ile kombine edilen yaygın bir tedavi yöntemidir. Gn/IUI endikasyonları arasında; hafif erkek faktör, ejakülasyon bozukluğu, açıklanamayan infertilite, evre 1-2 endometriozis, vajinismus, polikistik over sendromu (PKOS) bulunur.<sup>1</sup> İnsan koryonik gonadotropin (hCG), son foliküler olgunlaşmayı sağlamak ve ovulasyonu indüklemek için kullanılan standart bir tedavidir. Bununla birlikte, luteotrofik bir uyarıcı etkisi vardır ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini artırır.<sup>2</sup> Bu nedenle, OHSS riskini azaltmak amacıyla in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında son foliküler olgunlaşmayı sağlamak ve ovulasyonu tetiklemek için gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti (GnRHa) kullanılır.<sup>3</sup> GnRHa tetiklemesi, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) düzeylerini artırır. Midsiklustaki FSH artışı, granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerini artırır ve oositin olgunlaşmasına katkıda bulunur.<sup>3,4</sup> Ovulasyon indüksiyon protokolüne GnRHa'nın eklenmesinin ana potansiyel nedeni, doğal döngüye uygun FSH artışını taklit edebilme yeteneğidir.<sup>5</sup> Klinik çalışmalar, GnRHa'nın standart hCG ile birlikte kullanılmasının oosit kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiğini ve klinik gebelik oranını arttırdığını göstermiştir.<sup>6-8</sup> GnRHa kullanılan hastaların menstrüel sikluslarında LH artışı doğal siklusa göre nispeten kısadır ve LH seviyeleri korpus luteumu desteklemek için yetersiz olabilir.<sup>9</sup> Son çalışmalar, GnRHa kaynaklı IVF sikluslarında luteal faz desteğinin klinik gebelik oranını arttırdığını ve OHSS riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.<sup>10,11</sup> Ayrıca olası luteal faz defektlerinin tedavisinde GnRHa ve hCG'nin birlikte kullanımını içeren dual tetikleme kavramı da bir başka yaklaşımdır.<sup>8</sup> Bu çalışmada Gn/IUI sikluslarında ovulasyonu tetikleme uygulamasında hCG'ye GnRHa eklenmesinin klinik gebelik sonuçlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tek merkezli ve retrospektif çalışmamız, Ekim 2017 ile Ekim 2018 tarihleri arasında kliniğimizin infertilite polikliniğinde gerçekleştirildi. Bu çalışma için kurumsal etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Kliniğimizde Gn/IUI tedavisi gören toplam 74 primer infertilite hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalar son oosit olgunlaşma protokolüne göre iki gruba ayrılmaktadır: Grup 1'e (n=38, %51.3) yalnızca 250 mcg rekombinant hCG (rec-hCG) ve Grup 2'ye (n=36, %48.7) 250 mcg rec-hCG ile birlikte rec-hCG uygulamasından 2 saat içinde 0.2 mg triptorelin uygulanmaktadır. Gn/IUI kullanma kararı, literatüre uygun olarak aşağıdaki endikasyonlara dayanılarak verilmiştir.<sup>12</sup> Vajinismus, hafif erkek faktör, PKOS, açıklanamayan infertilite, hafif pelvik adezyon ve laparoskopi ile tanı koyulmuş evre 1-2 endometriozis. Şiddetli erkek faktör, düşük over yanıtı, şiddetli endometriozis, laparoskopi veya histeroskopi ile doğrulanmış peritubal adezyon ve daha önce asiste üreme teknolojisi (ART) ile tedavi görmüş olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Her hasta için vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Menstrüel siklusun erken foliküler fazında serum açlık bazal FSH, estradiol (E2), LH, prolaktin (PRL) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri kaydedildi. Aynı gün transvajinal ultrason ile bazal antral folikül sayısı ve endometrial kalınlık ölçüldü ve eşlik eden jinekolojik patolojiler değerlendirildi. Ovulasyon indüksiyonu, kişiselleştirilmiş tedavi protokollerine göre olarak günlük subkütanöz rec-FSH enjeksiyonu şeklinde gonadotropinlerle gerçekleştirildi.<sup>13</sup> Bir veya iki folikülün çapı 17 mm'ye ulaştığında ovulasyon tetiklendi. IUI, tetiklemeden 32 ila 36 saat sonra planlandı.<sup>1</sup> Çoğul gebelik ve OHSS riskini önlemek için  $\geq 3$  16 mm'lik folikül varlığında veya 10'dan fazla 11 mm'lik folikülün belgelenmesi durumunda siklus iptali endike oldu ve cinsel ilişki önerilmedi.<sup>14-16</sup> Semen örnekleri, önerilen 3 ila 5 günlük cinsel perhizden sonra masturbasyon yoluyla elde edildi. Tüm örnekler tek bir laboratuvarında hazırlandı ve semen örnekleri 2010 Dünya Sağlık Örgütü referans kriterlerine göre analiz edildi.<sup>17</sup> Semen morfolojisi Kruger kriterlerine göre analiz edildi.<sup>18</sup> IUI'yi takiben tüm hastalar sırtüstü pozisyonda 10 dakika dindirildi. Luteal faz desteği için intravajinal yoldan 600 mg mikronize progesteron uygulandı.<sup>19</sup> IUI'den iki hafta sonra tüm hastaların serum beta-hCG ( $\beta$ -hCG) düzeyleri ölçüldü. Biyokimyasal gebelik, serum  $\beta$ -hCG düzeyinin  $>25$  mIU/mL olması olarak tanımlandı. Klinik gebelik, pozitif  $\beta$ -hCG test

sonuçlarından üç hafta sonra transvajinal ultrasonda fetal kalp atımı ile birlikte gebelik kesesinin varlığı olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz IBM SPSS versiyon 26.0 yazılımı (IBM Inc., Chicago, IL, USA). kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler uygun olduğu yerde ortalama±standart sapma (SD) veya sayı ve frekans cinsinden ifade edildi. Normallik varsayımı için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square testi kullanıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenleri analiz etmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmektedir. Her iki grupta kadınların ortalama yaşı 28.9'dur ( $p=0.4$ ). Grup 1'de ortalama erkek yaşı 34 ve Grup 2'de ortalama erkek yaşı 32.3 olarak saptanmıştır ( $p=0.1$ ) VKİ açısından gruplar benzerdir

(%26.1 vs %25.5,  $p=0.5$ ). İnfertilite süresi Grup 1'de 3.7 yıl, Grup 2'de 2.8 yıldır. VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0.2$ ). Grup 1'de en sık infertilite nedeni %57.9 oranında erkek faktör iken en az saptanan neden %2.6 oranında endometriozisdir. Grup 2'de en sık infertilite nedeni %58.3 oranında endometriozisdir. Tubal faktör nedeniyle infertilite Grup 2'de saptanmamıştır. İnfertilite nedeni açısından gruplar benzer özelliktedir ( $p=0.8$ ). Her iki grubun serum bazal hormon düzeyleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında serum bazal hormon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. **Tablo 3**'te grupların siklus özellikleri sunulmuştur. Bu özellikler gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık oluşturmamaktadır. Biyokimyasal ve klinik gebelik oranları Grup 1'de %13.2, Grup 2'de %27.8 olarak saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.1$ ). Ayrıca Grup 2'de çoğul gebelik görülmezken, Grup 1'de iki hastada dikoryonik diamiyotik çoğul gebelik mevcuttu ( $p=0.1$ ). Her iki gruptaki hastaların hiçbirinde OHSS görülmedi.

**TABLO 1:** Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup 1 (n=38, %51.3)	Grup 2 (n=36, %48.7)	p değeri
Kadın yaşı (yıl)	28.9±3.9	28.9±4.5	0.4
Erkek yaşı (yıl)	34±4.2	32.3±5.9	0.1
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ,%)	26.1±4.6	25.5±3.6	0.5
İnfertilite süresi (yıl)	3.7±2	2.8±1.7	0.2
İnfertilite nedeni (n,%)			
Açıklanamayan	5 (%13.2)	5 (%13.9)	0.8
PKOS	4 (%10.5)	5 (%13.9)	
Erkek faktör	22 (%57.9)	5 (%13.9)	
Endometriozis	1 (%2.6)	21 (%58.3)	
Tubal faktör	6 (%15.8)	0 (%0)	

VKİ: Vücut kitle indeksi; PKOS: Polikistik over sendromu.

**TABLO 2:** Grupların serum bazal hormon düzeylerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup 1 (n=38, %51.3)	Grup 2 (n=36, %48.7)	p değeri
FSH (mIU/mL)	7.5±1.4	6.9±1.6	0.2
LH (mIU/mL)	8.2±6.6	8.8±14.6	0.3
E2 (pg/mL)	32.1±2.7	36.6±21.2	0.06
PRL (ng/mL)	11.2±4.3	15.7±15.8	0.2
TSH (µIU/mL)	1.8±0.4	1.6±0.4	0.7

FSH: Folikül uyarıcı hormon; LH: Luteinize edici hormon; E2: Östradiol; PRL: Prolaktin; TSH: Tiroid uyarıcı hormon.

TABLO 3: Grupların siklus özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup 1 (n=38, %51.3)	Grup 2 (n=36, %48.7)	p değeri
İndüksiyon süresi (gün)	10±3.27	10±3.4	0.4
Total gonadotropin dozu (IU/gün)	712.5±322.9	675±249	0.3
Endometrial kalınlık (mm)	10±2	9.1±1.4	0.06
Sperm hacmi (mL)	3±1.6	3±1.3	0.9
Total motil sperm sayısı (106/mL)	50.5±43.6	50±52.3	0.5
Total motilite (%)	%41.6	%48.3	0.2
Progresif motilite (%)	%37.5	%42	0.8
Morfoloji (%)	%2.6	%3.1	0.3
Yıkama sonrası total motil sperm sayısı (106/mL)	5.1±3.8	5.7±12.1	0.3
Biyokimyasal gebelik	5 (%13.5)	10 (%27.8)	0.1
Klinik gebelik	5 (%13.5)	10 (%27.8)	0.1
Çoğul gebelik	2 (%2.7)	0 (%0)	0.1
OHSS	0 (%0)	0 (%0)	-

OHSS: Ovaryan hiperstimülasyon sendromu.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda Gn/IUI sikluslarında ovulasyonu tetikleme uygulamasında hCG'ye GnRHa eklenmesinin klinik gebelik sonuçlarına etkisini araştırmayı amaçladık. GnRHa ile birlikte hCG tetikleme protokolü biyokimyasal ve klinik gebelik oranlarını arttırmaktadır. Ancak bu artış, istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmamaktadır.

İnsan koryonik gonadotropin (hCG), FSH reseptör aktivitesi göstermemesine rağmen, doğal siklusa olduğu gibi FSH ve LH artışını sürdürme yeteneğine sahiptir. Birçok çalışma, LH artışından bağımsız olarak FSH'nin in vitro oosit olgunlaşması ve ovulasyon indüksiyonunda anahtar rol oynadığını göstermiştir.<sup>20-22</sup> FSH artışı, luteinizan granüloza hücrelerinde LH reseptör oluşumunu uyararak oosit olgunlaşmasını ve kümülüs genişlemesini destekler.<sup>23</sup> Böylece sadece hCG tetiklemesiyle karşılaştırıldığında dual tetikleme, oosit ve embriyo kalitesini artırır. Beck-Fruchter ve ark., dual tetikleme protokolünün, oositlerin mayotik olgunlaşmasını sağlayacağını ve kümülüs genişlemesiyle ilgili bozuklukların üstesinden gelmede yardımcı olabileceğini raporlamışlardır.<sup>24</sup> Eftekhari ve ark., dual tetiklemenin ART sonuçları üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Oosit ve embriyoların kalitesinin dual tetikleme grubunda tek başına hCG alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmada implantasyon ve gebelik oranları grup-

lar arasında benzer saptanmıştır.<sup>25</sup> Dual tetiklemenin etkilerini araştıran başka bir çalışmada Lin ve ark., dual tetikleme grubunun, tek başına hCG tetiklenen gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek implantasyon ve klinik gebelik oranlarına sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.<sup>3</sup> Benzer şekilde Griffin ve ark., hCG tetikleme grubuyla karşılaştırıldığında elde edilen olgun oosit oranı ikili tetikleme grubunda önemli ölçüde daha yüksekti.<sup>23</sup> Bununla birlikte, muhtemelen altta yatan oosit fonksiyon bozukluğu nedeniyle bu hastalarda IVF sonuçlarının başarısız olduğunu bildirmişleridir. Le ve ark., IUI sikluslarında ovulasyon tetiklemesi için GnRHa veya hCG alan hastalarda klinik gebelik oranlarını karşılaştırmışlardır.<sup>26</sup> Bu çalışmada biyokimyasal gebelik ve klinik gebelik oranları hCG grubunda daha yüksek bulunmuş; ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda Grup 1'de (sadece rec-hCG ile ovulasyon tetiklemesi) klinik gebelik oranlarının daha düşük olduğunu gözlemledik; ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (%13.2 vs %27.8, p=0.1). Grup 1'de iki hastada dikoryonik diamniyotik çoğul gebelik vardı. Bu hastalarda ovulasyon indüksiyonunun yapıldığı gün  $\geq 16$  mm büyüklüğünde iki folikül tespit edildi.

Kesin mekanizmanın belirsiz olmasına rağmen, GnRHa'nın trofoblast hücre istilasına ve hücre dışı matriks bozulmasına aracılık eden plasental trofoblastlardaki matriks metaloproteinazlarını modüle et-

tiği düşünülmektedir.<sup>27,28</sup> Ancak GnRH'nin hipofiz dışı dokulardaki rolü hala aydınlatılmayı beklemektedir.<sup>29</sup> Schachter ve ark. tek bir ek doz preovulatuvar GnRHa'nın implantasyon ve gebelik oranları üzerindeki etkisini araştırmışlardır.<sup>7</sup> İmplantasyon oranı dual tetikleme grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Ovulasyon tetiklemesinde GnRHa kullanımının, implantasyon sonrası reseptör sonrası olayları etkinleştirerek implantasyon oranını artırabileceğini öne sürülmektedir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da dual tetikleme yapılan grupta daha yüksek klinik gebelik oranı saptandı.

Grup 2'deki olgularda ovulasyonun tetiklenmesi için 0,2 mg GnRHa uygulanmıştır. Ancak IVF sikluslarında en uygun GnRHa dozuna ilişkin güçlü bir kanıt bulunmamaktadır. Lainas ve ark., IVF/intrasi-toplazmik sperm enjeksiyonu için over stimülasyonu uygulanan üç hasta grubunda 0,1 mg, 0,2 mg ve 0,4 mg dozda triptorelin kullanarak rec-FSH ve GnRHa ile over stimülasyonu gerçekleştirmişlerdir.<sup>30</sup> OHSS riski yüksek olan hastalarda her üç dozda da benzer oosit olgunlaşma oranları bulmuşlardır. Başka bir çalışmada triptorelin 0,2 mg ve 0,1 mg alan hastalar arasında implantasyon ve gebelik oranlarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.<sup>31</sup>

LH'nin yarı ömrü 60 dakikadan kısa iken hCG'nin yarı ömrü 24 saatten uzundur ve her ikisi de LH reseptörlerini aktive eder.<sup>32</sup> hCG'nin daha uzun yarı ömrü ve luteotropik aktivitesi, OHSS'nin ana tetikleyicisi olan vasküler endotelial büyüme faktörü salınımını artırır.<sup>33</sup> GnRHa'nın, lutealiz sürecini hızlı bir şekilde indükleyerek ve korpus luteumdan vazomotorik maddeleri inhibe ederek OHSS riskini azaltmak gibi bazı klinik avantajları vardır.<sup>34</sup> İnfertilite nedenleri gruplar arasında benzer özellikte olan intrauterin inseminasyon sikluslarında dual tetiklemenin etkisini değerlendiren çalışmada, klinik gebelik sonuçları dual tetikleme grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iki kat daha fazla saptanmıştır. Dual tetikleme ve yalnızca hCG ile tetikleme yapılan gruplar arasında OHSS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.<sup>35</sup> Çalışmamızda, hiçbir hastamızda OHSS görülmedi. Ancak bu durum, çalışmada uygulanan örneklem büyüklüğünün düşük olmasına ve sıkı OHSS önleme stratejilerine bağlanabilir.

Bu çalışmanın ana sınırlamaları, nispeten düşük örneklem büyüklüğü ile retrospektif tasarımı ve IUI sonrası ovulasyon tespiti ve indüksiyon sonrası E2/progesteron düzeyi ölçümlerinin olmamasıdır. Ek olarak düşük örneklem büyüklüğü nedeni ile infertilite etiyolojilerinin sonuçlar üzerindeki etkisi ayrıca değerlendirilememiştir. Daha homojen ve geniş kohorta sahip bir örneklem grubu ile bu analiz yapılabilir. Bununla birlikte, gruplar arasında demografik, laboratuvar ve siklus parametreleri açısından anlamlı bir farklılık göstermediğinden literatürdeki sınırlı bilgi birikimine değerli katkı sağlayabilir. Bu bulgular arzu edilen gebelik sonuçlarına katkıda bulunabilir.

## SONUÇ

Çalışmamızda hCG ile kombine edilen GnRHa tetiklesinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da biyokimyasal ve klinik gebelik oranlarını artırabileceğini gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak IUI uygulanan hastalarda dual tetikleme protokolünün dikkate alınması gerektiğini öneriyoruz. Ancak ovulasyon tetiklemesinde GnRHa ile hCG kombinasyonunun etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha büyük ölçekli, prospektif, randomize kontrollü 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:** Bülent Gülekli, Onur Yavuz; **Tasarım:** Recep Emre Okyay; **Denetleme/Danışmanlık:** Bülent Gülekli, Onur Yavuz; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Onur Yavuz, Aslı Akdöner; **Analiz ve/veya Yorum:** Recep Emre Okyay, Onur Yavuz; **Kaynak Taraması:** Erkan Çağlıyan; **Makalenin Yazımı:** Onur Yavuz; **Eleştirel İnceleme:** Erkan Çağlıyan.



## KAYNAKLAR

- ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):265-77. [Crossref] [PubMed]
- Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, et al. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2006;21(5):1260-5. [Crossref] [PubMed]
- Lin MH, Wu FS, Lee RK, Li SH, Lin SY, Hwu YM. Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1296-302. [Crossref] [PubMed]
- Taylor AE, Whitney H, Hall JE, Martin K, Crowley WF Jr. Midcycle levels of sex steroids are sufficient to recreate the follicle-stimulating hormone but not the luteinizing hormone midcycle surge: evidence for the contribution of other ovarian factors to the surge in normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(5):1541-7. [Crossref] [PubMed]
- Fausser BC, de Jong D, Olivennes F, Wrambsy H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2): 709-15. [Crossref] [PubMed]
- Bosch E, Labarta E, Kolibianakis E, Rosen M, Meldrum D. Regimen of ovarian stimulation affects oocyte and therefore embryo quality. *Fertil Steril*. 2016;105(3):560-70. [Crossref] [PubMed]
- Schachter M, Friedler S, Ron-EI R, Zimmerman AL, Strassburger D, Bern O, et al. Can pregnancy rate be improved in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cycles by administering GnRH agonist before oocyte retrieval? A prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2008 Oct;90(4):1087-93. [Crossref] [PubMed]
- Orvieto R. Triggering final follicular maturation: hCG, GnRH-agonist, or both, when and to whom? *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(9):1231-2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mollaahmadi L, Keramat A, Ghiasi A, Hashemzadeh M. The relationship between semen parameters in processed and unprocessed semen with intrauterine insemination success rates. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2019;20(1): 1-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Haahr T, Roque M, Esteves SC, Humaidan P. GnRH Agonist Trigger and LH Activity Luteal Phase Support versus hCG Trigger and Conventional Luteal Phase Support in Fresh Embryo Transfer IVF/ICSI Cycles-A Systematic PRISMA Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:116. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- States U, Union S, Union TS. Introduction: Meeting the New Economic Challenge-Forging an American Dream for the Twenty-First Century. 2000;(10):1-14.
- Allahbadia GN. Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(6):385-92. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dale O, Tanbo T, Lunde O, Abyholm T. Ovulation induction with low-dose follicle-stimulating hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72(1):43-6. [Crossref] [PubMed]
- Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martínez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum Reprod*. 2001;16(10):2124-9. [Crossref] [PubMed]
- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-77. [Crossref] [PubMed]
- Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2005;83(3):671-83. [Crossref] [PubMed]
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):231-45. [Crossref] [PubMed]
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1988;49(1):112-7. [Crossref] [PubMed]
- Miralpeix E, Gonzalez-Comadran M, Sola I, et al. Efficacy of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination: a systematic review and metaanalysis. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(1):89-100. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gonen Y, Balakier H, Powell W, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):918-22. [Crossref] [PubMed]
- Kumar P, Sait SF. Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(1):2-7 [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Beck-Fruchter R, Weiss A, Lavee M, et al. Empty follicle syndrome: Successful treatment in a recurrent case and review of the literature. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1357-1367. [Crossref] [PubMed]
- Griffin D, Feinn R, Engmann L, et al. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril*. 2014;102(2):405-9. [Crossref] [PubMed]
- Beck-Fruchter R, Weiss A, Lavee M, et al. Empty follicle syndrome: Successful treatment in a recurrent case and review of the literature. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1357-1367. [Crossref] [PubMed]
- Eftekhari M, Mojtahedi MF, Miraj S, et al. Final follicular maturation by administration of GnRH agonist plus HCG versus HCG in normal responders in ART cycles: An RCT. *Int J Reprod Biomed (Yazd, Iran)*. 2017;15(7):429-34. [Crossref] [PubMed]
- Le MT, Nguyen DN, Zolton J, et al. GnRH agonist versus hCG trigger in ovulation induction with intrauterine insemination: A randomized controlled trial. *Int J Endocrinol*. 2019;2019. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sasaki K, Norwitz ER. Gonadotropin-releasing hormone/gonadotropin-releasing hormone receptor signaling in the placenta. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):401-8. [Crossref] [PubMed]
- Liu J, Cao B, Li Y, et al. GnRH I and II up-regulate MMP-26 expression through the JNK pathway in human cytotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Liu J, MacCalman CD, Wang YL, et al. Promotion of human trophoblasts invasion by gonadotropin-releasing hormone (GnRH) I and GnRH II via distinct signaling pathways. *Mol Endocrinol*. 2009;23(7):1014-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lainas GT, Lainas TG, Sfountouris IA, et al. Is oocyte maturation rate associated with triptorelin dose used for triggering final oocyte maturation in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 2019;34(9):1770-7. [Crossref] [PubMed]
- Gülekli B, Göde F, Sertkaya Z, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering is effective, even at a low dose, for final oocyte maturation in ART cycles: Case series. *J Turkish Ger Gynecol Assoc*. 2015;16(1):35-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yen SS, Llerena O, Little B, et al. Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1968;28(12):1763-67 [Crossref] [PubMed]
- Cerrillo M, Rodríguez S, Mayoral M, et al. Differential regulation of VEGF after final oocyte maturation with GnRH agonist versus hCG: a rationale for OHSS reduction. *Fertil Steril*. 2009;91(4 SUPPL.):1526-8. [Crossref] [PubMed]
- Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, et al. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2006;21(5):1260-5. [Crossref] [PubMed]
- Halim B, Lubis H. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and recombinant human chorionic gonadotropin improves the outcome of intrauterine insemination. *Obstet Gynecol Science*. 2022; 65(2): 207-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]