

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**YARDIMCI ÜREME TEKNİĞİ UYGULANAN SIKLUSLARDA LONG PROTOKOL
İLE ANTAGONİST PROTOKOLÜN KARŞILAŞTIRILMASI VE GEBELİK
SONUÇLARINA OLAN ETKİSİ**

Dr. Ercan BAŞTU

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent Baysal)

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2008

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren başta Prof. Dr. Sinan Berkman olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve başasistanlara, yoğun iş temposunu paylaştığım çalışma arkadaşlarıma, bana ve tezime maddi ve manevi katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Bülent Baysal'a, İnfertilite Bilim Dalı çalışanlarına, tezimi oluşturmamda katkısı olan Bilge Öncül ve Dr. Berk Bulut'a, bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan aileme çok teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ercan BAŞTU, 2008

İÇİNDEKİLER

TEZ ÖZETİ	5
I. GİRİŞ	10
II. GENEL BİLGİLER	12
III. MATERYAL ve METOD	30
IV. BULGULAR	34
V. TARTIŞMA	47
VI. SONUÇ	52
VII. YARARLANILAN KAYNAKLAR	53

TABLO DİZİNİ

Tablo 1	34
Tablo 2	35
Tablo 3	37
Tablo 4	42
Tablo 5	44
Tablo 6	46

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1	36
Şekil 2	38
Şekil 3	39
Şekil 4	40
Şekil 5-6	41
Şekil 7	43
Şekil 8	44
Şekil 9	45

ÖZET

YARDIMCI ÜREME TEKNİĞİ UYGULANAN SIKLUSLARDA LONG PROTOKOL İLE ANTAGONİST PROTOKOLÜN KARŞILAŞTIRILMASI VE GEBELİK SONUÇLARINA OLAN ETKİSİ

20. yüzyılın ikinci yarısına kadar, *in vitro* fertilizasyon (IVF) çoğunlukla laboratuvar ortamlarında kullanılan ve genellikle bilim camiasında sınırlı bir terimdi. Bugün, dünyadaki milyonlarca infertil çift için IVF, umut ve ebeveyn olma hayallerini gerçekleştirme rüyaları ile eşanlamli hale geldi. İlk “tüp bebek” olan Louise Brown’un 25 Temmuz 1978’deki doğumu sadece ebeveynlerini sevindirmekle kalmadı, tüm dünyada reproduktif tıp dalını tanıma fırsatı verdi.

Toplumda sağlıklı çiftlerin %10–15’inde infertilite problemi bulunmakta olduğu göz önüne alınırsa, yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) ne kadar çok çifte hitap ettiği daha iyi anlaşılır (1). Yetmişli yıllardan itibaren uygulanmaya başlanan in-vitro fertilizasyon (IVF) ve 1992’den itibaren uygulanan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemleri erkek faktör infertilitesi başta olmak üzere günümüzde çeşitli nedenlere bağlı infertilitede umut olmuştur. YÜT kullanılacak hastalarda kontrollü over hiperstimulasyonu (KOH) ile multiple folliküllerin, bunun sonucunda çok sayıda oosit ve embriyoların elde edilebilmesi ile YÜT başarısını arttırmak amaçlanmıştır. Ne var ki, IVF’in ilk yıllarında, KOH uygulanan sikluslarda luteinize edici hormonun (LH) tahmin edilemeyen ani yükselmesinin %20'lere varan sıklıkla oluşmasının gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediği görülmüştür. Pituiter bez gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) reseptörleri üzerinde desensitizasyona neden olarak endojen LH artışının

engellenebileceğinin bulunması ile gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analoglarının kullanıma girmesi, bu tahmin edilemeyen LH yükselmelerini %2'lere düşürmüş, gebelik oranlarını arttırmıştır (1,2). Analogların sentetiği, Schally ve ekibinin 1971'de GnRH decapeptidini izole etmesinden kısa bir süre sonra kullanılabilir hale gelmiştir. 1980'lerin ortaları itibari ile iki tip GnRH analogu kullanılmaktaydı: GnRH agonistler (6,7) ve GnRH antagonistler (8).

Ancak, bu tedavi protokolü 2-3 haftalık bir desensitizasyon süresi gerektirdiğinden, tedavi süresi, ihtiyaç duyulan gonadotropin miktarı ve over hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riski artmıştır. Hastalar desensitizasyon periodunda sıcak basması, baş ağrıları, kanama ve vajinal kuruluk gibi yan etkilere maruz kalmışlardır. GnRH zincirinde aminoasitlerin birçok noktada başka moleküllerle yer değiştirmesi ile elde edilen, reseptöre yüksek afinite ile bağlanan ve endojen gonadotropin salınımını engelleyen GnRH antagonistlerinden beklenti oldukça fazla olmuş, olumlu farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile agonistlerin yerini alabilecekleri düşünülmüştür. İlk alevlenme etkisinin olmaması, uzun desensitizasyon süresi gerektirmemesi ve böylece östrojen eksikliği semptomları yaşanmaması, kısa sürede yeterli LH baskılaması sağlanması, etkisinin doza bağımlı olması ve antagonist etkinin GnRH ya da agonisti ile hızlıca geri döndürülebilmesi antagonistleri agonistlere üstün kılan özellikleridir (3,4). Ayrıca yapılan çalışmalar tedavi süresinin ve kullanılan gonadotropin dozunun antagonist protokolde daha az olduğu yönündedir (4,5).

Analogların sentetiği, Schally ve ekibinin 1971'de GnRH decapeptidini izole etmesinden kısa bir süre sonra kullanılabilir hale gelmiştir. 1980'lerin ortaları itibari ile iki tip GnRH analogu kullanılmaktaydı: GnRH agonistler (6,7) ve GnRH antagonistler (8).

Çalışmamızda embriyo transferi yapılmış 458 olgu değerlendirildi. IVF’te kullanılan GnRH agonisti (long protokol) ve GnRH antagonisti iki grup halinde ele alınıp, gebelik oranları üzerine etkisi, total kullanılan FSH dozu, ovülasyon indüksiyon gün sayısı ve elde edilen folikül sayısı birbirleriyle karşılaştırıldı.

ABSTRACT

COMPARISON OF LONG PROTOCOL AND ANTAGONIST TREATMENTS IN ASSISTED ART TECHNOLOGY AND THE EFFECT OF THESE TREATMENTS IN PREGNANCY RATE

In vitro fertilization (IVF) was a term restricted to laboratories and the scientific world until the second half of 20th century. Today it has become the reason of hope for several infertile couples all around the world. Birth of the first test-tube baby, Louise Brown in July 25th, 1978 not only excited her parents but also provided a glimpse of the reproductive medicine to the world.

In population 10 to 15% of couples face infertility couples. Therefore the importance of assisted art technology (ART) is obvious (1). IVF, which is used since 70s, and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), which is used since 1992, became important treatments methods for infertility factors, especially such as male factor infertility. The goal of ART is to increase the number of multiple follicles by controlled ovarian hyperstimulation (OHS). As a result of it, many oocytes and embryos are collected. In the early years of IVF, 20% of women subjected to several days of gonadotropin treatment could not reach oocyte retrieval due to an unpredicted surge of luteinizing hormone (LH). While increasing pregnancy rates, pituitary downregulation decreased the percentage of women who had to be cancelled due to premature luteinization to 2%. Endogenous gonadotropin suppression was accomplished by the use of gonadotropinreleasing hormone (GnRH) analogues (1,2). The synthesis of analogues became possible soon after isolation of the GnRH decapeptide by Schally et al in 1971. Two types of

GnRH analogues were available by the mid 1980s: GnRH agonists (6,7) and GnRH antagonists (8).

Treatment duration, required gonadotropin dosage and the risk of ovary ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) have increased due to the desensitization period of 2-3 weeks that is required in this treatment protocol. Side effects such as hot flashes, headache, bleeding and vaginal dryness were experienced by the patients. GnRH antagonists are gathered by switching the place of amino acids with other molecules at several points on GnRH chain. GnRH antagonists bind competitively to GnRH receptors, preventing the action of endogenous GnRH pulses on the pituitary. Due to their positive pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, many thought that GnRH antagonists could replace GnRH agonists. In fact, there are several advantages of GnRH antagonists when compared to agonists: The secretion of gonadotropins is decreased within hours of antagonist administration and no flare-up effect occurs. Moreover, discontinuation of GnRH antagonist treatment results in rapid, predictable recovery of the pituitary-gonadal axis as the pituitary receptor system remains intact. Antagonist treatment is also highly dose dependent, relying on the balance between the endogenous GnRH present and the antagonist administered (3,4). Studies have shown that treatment duration and used gonadotropin dosage are less in antagonist protocol as well (4,5).

In this study, 458 cases in which embryo transfer has taken place have been analyzed. GnRH agonist (long protocol) and GnRH antagonist were compared. Comparative data was gathered on the pregnancy rates, used FSH dosage, number of ovulation induced days and gathered number of follicles.

BÖLÜM I

GİRİŞ

İnfertilite, kontrasepsiyon yöntemleri kullanmadan bir yıl korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebe kalamama olarak tanımlanır. Sağlıklı genç çiftlerin %85-90'ı bir yıl içinde gebe kalmayı başarırken, %10-15'inde infertilite problemi mevcuttur . Benimsenmiş inanışın aksine son 30 yılda infertilitenin insidansı değişmemiştir ancak infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi alanında önemli adımlar atılmıştır. Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesi birçok infertil çiftin prognozunu büyük oranda iyileştirmiştir (9). Aynı zamanda fertilitenin düştüğü ileri yaşlarda çocuk sahibi olmak isteyen hasta sayısı artmıştır. Sonuç olarak günümüzde daha fazla sayıda çift infertilite problemine çözüm aramaktadır.

Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa, primer infertiliteden, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın, en az bir gebelik oluşmuşsa, sekonder infertiliteden söz edilir. Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekdabilite, bir siklusta canlı doğuma kadar gidebilecek gebelik oluşma olasılığına ise fekdite denir (10).

Fekondabilite fertilitite potansiyeline sayısal baz oluşturması nedeni ile değerli ve bilimsel bir kavramdır. Ayrıca çeşitli fertilitite tedavilerinin yeterliliğinin sayısal olarak tahmin edilebilmesini ve optimal tedavinin planlanmasını sağlar. Sağlıklı çiftlerde yapılan çalışmalarda ilk üç ay boyunca fekdabilite 0,25 iken, sonraki 9 ayda 0,11 olarak bulunmuştur. On iki ayın sonunda gebelik elde edemeyen çiftlerde ise tedavi edilmediği takdirde bu oran 0,00 ile 0,04 arasındadır (1). Ancak, 30'lu yaşların sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı %25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilitede azalma daha hızlı olur (8,10).

YÜT kadın üreme hücreleri olan oositlere vücut dışında doğrudan müdahale edilen tüm teknikleri kapsar. İn vitro fertilizasyon (IVF) ilk ve hala en sık kullanılan YÜT şeklidir, ancak günümüzde bu teknikle ilişkili intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), gamet intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT) gibi birçok yöntem uygulanmaktadır (10).

IVF, ekzojen gonadotropinlerle sağlanan kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH) ile başlayıp, overlerden transvaginal ultrason altında oositlerin aspirasyonu, laboratuarda gerçekleştirilen fertilizasyon ve embriyoların uterus içine transservikal transferiyle devam eden ve birbiriyle koordinasyon içinde gerçekleşen basamaklar dizisidir (10).

YÜT alanındaki tüm gelişmelere rağmen gebelik oranları aynı ölçüde artış gösterememiştir. Transfer edilen embriyo başına düşen implantasyon oranı %15 gibi düşük seviyelerde kalmıştır (11-12). Kontrollü ovaryen stimülasyon tedavi başarısını direkt olarak etkileyen başka bir faktördür.

Çalışmamızda, kontrollü ovaryen stimülasyonda senkron foliküller elde etmek ve premtür luteinizasyon ve ovulasyonu engellemek amacı ile hipofiz supresyonu için kullanılan ve çoğunlukla uzun protokol şeklinde uygulanan gonadotrop releasing hormon analogları ile başlanan protokole alternatif olarak son yıllarda kullanılmaya başlanan antagonist protokol ile ilgili kliniğimize ait verilerin ortaya konulması planlanmıştır.

Antagonist protokolün uygulanmaya başlandığı yıllarda uzun protokolle kıyaslandığında siklus başına gebelik oranları daha düşük çıkma eğiliminde iken, öğrenme ve uygulama pratiğinin gelişmesi ile gebelik oranları iki protokol arasında hemen hemen aynı seviyelere gelmiştir.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

Gebelik, sağlıklı oosit ve sperm üretimi, reproduktif traktusta gametlerin bir araya gelebilmesi, oluşan embriyonun uterin kaviteye ulaşip endometriuma yerleşmesi ile gerçekleşir. Bu aşamalardaki bozukluklar subfertilite olarak karşımıza çıkar. İnfertil çiftlerdeki reproduktif hastalıkların dağılımı bilimsel verilerden ziyade tarıfsel gözlemlere ve hastalıklar hakkındaki varsayımlara dayanmaktadır. WHO'nun standart tanısal protokolleri kullanarak oluşturduğu verilere göre incelendiğinde; ovulatuvar disfonksiyon %15, tubal ve peritoneal patolojiler %30–40, erkeğe ait faktörler %30–40 oranında görülür. Uterusa ait patolojiler nadirdir ve geri kalan olgular ise çoğunlukla açıklanamayan infertilite olarak tanımlanır (9).

İnsan üreme fizyolojisi karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu karmaşık fizyolojiyi netleştirmek için faktörler ayrı ayrı incelendiğinde:

- a. Sperm, ovulasyon sırasında veya ovulasyona yakın bir zamanda servikte veya yakın bir lokalizasyonda depolanmalı, fallop tüplerine ulaşmalı ve oositi fertilize etme yeteneğine sahip olmalıdır.
- b. Olgunlaşmış bir oosit ideal olarak düzenli ve siklik bir şekilde ovüle olmalıdır.
- c. Serviks spermi yakalamalı, filtre etmeli, beslemeli ve uterus ile fallop tüplerine geçişine izin vermelidir.
- d. Fallop tüpleri ovulasyonu takiben oositi yakalamalı ve sperm ile embriyoyu etkin bir şekilde transport edebilmelidir.

- e. Uterus embriyo implantasyonu için uygun olmalı ve embriyonun normal gelişimi için uygun desteği verebilmelidir (9).

İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Fekondabiliteyi etkileyen durumlar 5 ana başlık altında toplanabilir:

1. Sağlıklı oosit üretimindeki anormallikler
2. Sperm, oosit ya da embriyonun transportunu engelleyen reproduktif sistem anormallikleri
3. İmplantasyon aşamasındaki anormallikler (erken embriyonel gelişim ve embriyo endometrium etkileşimi)
4. Diğer nedenler (immünojenik, genetik nedenler ve açıklanamayan infertilite)
5. Sperm üretimindeki anormallikler

I - Oosit üretimindeki anormallikler

Kadın infertilitesinin en sık nedenlerindendir (%15-20). Oosit üretimi ile ilgili en sık rastlanılan durumlar anovülasyon, oligoovülasyon, over foliküllerinin yaşlanmasıdır.

. Ovülasyonunun olup olmadığının tespiti için bazı gösterge ve testler kullanılmaktadır:

- Hikaye: Düzenli aylık menstrasyon gören ve meme hassasiyeti ya da dismenore gibi siklik semptomları olan hastalar tipik olarak ovülatuardır.
- Bazal vücut ısı ölçümü: Yataktan kalkmadan önceki sabah vücut ısı ovülasyondan önce 36,5°C'dan az olup, normal luteal fazda 36,5°C'nin üzerinde olan ısı artışı 10 gün sürer. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0,2–0,3°C artış izlenir. Bu bifazik patern hemen hemen her zaman ovülasyonla ilintilidir.

- Mid luteal progesteron ölçümü: Orta luteal fazda 10 ng/ml olan progesteron seviyesi fazdaki endometrial histoloji ile uyumludur. Progesteronun pulsatil karakterinden dolayı siklusun 20–24 günleri arasında en az 3 örnekle serum progesteron tayini gerekir (9).
- USG: Dominant folikülün varlığı ve çatlamasının ultrasonografik olarak tespit edilmesi ovülasyonun olduğunu göstermektedir.
- LH: Seri LH ölçümlerinde LH yükselmesinin oluşması ovülatuar siklus olabileceğini gösterir. Östron-3-glukuronidin seri ölçümleri dominant folikülün büyümesinin göstergesidir.
- Endometrial biyopsi: Biyopside sekretuar değişikliklerin gözlenmesi ovülasyonunun göstergesidir, ayrıca luteal faz progesteronun ve endometrial cevabın yeterliliği hakkında bilgi verir. İnvaziv bir girişim olduğundan luteal faz defekti ya da endometrial reseptivitede bozukluk düşünüldüğünde uygulanır (1).

Anovülasyon ve infertilite ile giden hastalıkların WHO sınıflamasına göre en sık görülenleri şunlardır:

- a. WHO I hipogonadotrofik hipogonadizm (kilo ve vücut kompozisyonunda değişiklikler, stres, aşırı egzersiz, hipotalamusun infiltran hastalıkları, prolaktinoma, boş sella sendromu, sheehan sendromu, Cushing hastalığı, akromegali vb.)
- b. WHO II östrojenik ovülatuar disfonksiyon [Polikistik over sendromu (PCOS)]
- c. WHO III hipergonadotrofik hipogonadizm (over yetmezliği), vücut kitle indeksi (VKİ), serum FSH, prolaktin, TSH ve gerektiğinde androjenlerin ölçümü anovülasyonun özellikli nedenini anlamaya yönelik tetkiklerdir. Anovülatuar hastalıkların tedavisi ile normal

çiftlerin fekonditesine yakın sonuçlar alınabilir (0,15–0,25) (1).

II - Anatomik faktörler

Tubal faktör

İnfertil çiftlerin yaklaşık %30-40'ında tubal ya da peritoneal faktör sorumludur. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, apendisit, septik abortus, önceki tubal cerrahi, pelvik enfeksiyona neden olan IUD kullanımı, C.trahomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Tubal durumu değerlendirmek için en çok kullanılan testler histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopidir. HSG'nin avantajı uterin kavite ile ilgili bilgi sağlaması ve peritoneal ortamı değiştirmek suretiyle fekondabiliteyi arttırabilmesidir. Dezavantajı ise prosedürün ağırlı olması ve adhezyonlar ya da endometriozis gibi peritoneal hastalıklar hakkında fikir vermemesidir. HSG'de proksimal tubal oklüzyon görüldüğünde doğrulayıcı testler (selektif tubal kataterizasyon ya da laparoskopi) yapılma gereği vardır (1).

Laparoskopinin HSG'ye üstünlüğü tubal hastalıkları tespit etmede daha sensitif ve spesifik olmasıdır. Laparoskopi ayrıca endometriozisi tespit edebilir ve saptanan anormalliklerin tedavisini sağlar. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların kümülatif gebelik oranı %20 olup bunların %20'si ektopik gebeliktir (1). Buna karşın IVF, ICSI uygulanmış hastaların ilk tedavi siklusundaki gebelik %21 bulunmuştur (9).

Servikal faktör infertilitesi

Normal servikste salgılanan mukus spermin geçişini kolaylaştıran özelliklere sahiptir. Konjenital malformasyon ve servikal travma normal mukus üretimini engeller. Servikal mukus yeterliliğini ve sperm-mukus etkileşimini değerlendirmek için postkoital test kullanılmaktadır. Ancak normal ve anormal sonuçların tahminsel değerinin az olması bu testle ilgili problem

oluşturmaktadır (13).

Endometriozis

İnfertil kadınlarda laparoskopi ile saptanan endometriozis prevalansı fertil kadınlardan fazladır (%21–47'ye karşı %5). Tuba-peritoneal faktö içerisinde sayılabilir Tubal adhezyona neden olmamış minimal endometriozisin infertilite nedeni olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Endometriozisin ablasyonunun gebelik hızını arttırdığı belirtilmektedir. Buna karşın ovülasyonu baskılamamanın beklentisel tedavi ya da YÜT tedavisine göre sadece potansiyel konsepsiyonu geciktirdiği yolunda veriler mevcuttur (9). İleri evre endometriozis ise cerrahi tedavi endikasyonudur (13).

III - İmmunolojik faktörler

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (%15-4'e karşı %1–4) (13).

Açıklanamayan infertilite

Komplet infertilite değerlendirmesinde spesifik neden tespit edilemeyen duruma açıklanamayan infertilite denir. Bu hastaların tedavi edilmediği takdirde 3 yıl içinde gebe kalma oranı %30'dur. Açıklanamayan infertil hastalar IVF ile tedavi edildiğinde tubal faktör infertilitesi olan hastalara göre düşük oosit fertilizasyonu ve embriyo klivaj hızı göstermişlerdir. Bu durum açıklanamayan infertilitenin oosit ya da sperm fonksiyon anomalilerine bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda hayat tarzı değişiklikleri, klomifen, intrauterin inseminasyon (IUI) gibi tedavilerle başlayıp, gonadotropinler, IVF gibi daha çok kaynak gerektiren tedavilerle devam edilir. IVF ile ilk siklustaki gebelik oranı %18 olarak tespit edilmiştir (9,13).

Genetik nedenler

Turner sendromu, x kromozomu translokasyon ve delesyonu, fertilite ve fekonidabilite ile ilgili genlerdeki mutasyonlar (FSH, LH reseptör mutasyonu vb.), galaktozemi gibi enzim eksiklikleri infertilite nedenleri arasındadır (13).

IV - Sperm üretimindeki anormallikler

Semen analizi kriterlerine göre erkek infertilite nedenleri şunlardır:

- a. Ejakülasyon yokluğu: ilaçlar, cerrahi, vasküler oklüzyon, diabet, psikolojik bozukluklar
- b. Azoospermi: Seminifer tübüler skleroz (Kleinfelter sendromu), germinal aplazi (idiopatik, ilaç, radyasyon, mozaik Kleinfelter sendromu, XYY sendromu), matürasyon arresti (idiopatik, XYY sendromu, varikosel), duktal obstrüksiyon, endokrinopati
- c. Oligospermi: İdiopatik, kriptoorşidizm, varikosel, ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, endokrinopati
- d. İnfertil ancak normal: Jinekolojik anormallik, anormal koit alışkanlığı, akrozomal defektler, immunolojik, açıklanamayan
- e. Sperm yapısal defekti, uzamış abstinens, idiopatik, genital enfeksiyonlar, antisperm antikor (14)

IVF'ten ilk olarak tedavi edilemeyen tubal patolojilerden kaynaklanan infertilitede faydalanılmıştır, ancak günümüzde daha geniş bir alanda uygulanmakta olup infertilitenin tüm nedenlerinde kullanılmaktadır. IVF, başka tedavi seçenekleriyle çözümlenemeyecek bir veya daha fazla sayıda infertilite nedeni olduğunda kesin olarak endikedir. Önceden geçirilmiş

infeksiyon veya ileri evre endometriyozisten kaynaklanan ağır tubal hastalık ve ağır erkek faktörüne bağlı infertilite problemi yaşayan çiftler için de sıklıkla en uygun tedavi seçeneğidir, zira bu sayede tüm nedenler için aynı anda çözüm seçeneği sunulmaktadır. IVF, yaşa bağlı olarak veya başka nedenlerle ortaya çıkan açıklanamayan fertilitate azlığı olan ve diğer tüm tedavi seçeneklerinin denendiği ve başarısız olduğu hastalar için de uygun tedavi seçeneği olmaktadır (10).

YÜT'lerinin başarısını etkileyen ana faktörler maternal yaş, over rezervi ve daha önceki reproduktif performanstır. Daha önce canlı doğum yapmış kadın için başarı şansı nulliplarlara göre daha fazla iken, başarısız bir IVF siklusu geçirmiş olan kadının gebe kalma ihtimali daha düşüktür. Kadın yaşı ve infertilite arasındaki ilişki net olarak bilinmektedir. Buna göre kadın fertilitesi 20-24 yaşları arasında zirveye ulaşmakta, 30-32 yaşına kadar göreceli olarak çok az değişiklik olmakta ve bundan sonra fertilitate kapasitesi hızla düşmektedir. İlerleyen yaşla birlikte overlerde kalan folikül sayısı giderek azalırken, uyarılmış sikluslardaki gözlemler yaşlanan foliküllerin gonadotropinlerle uyarılmaya karşı daha az hassas hale geldiğini göstermektedir (9). Yaşlanan oositlerde mayotik içcik oluşumu ve fonksiyonunu düzenleyen mekanizmadaki bozukluk sonucunda anöploidi insidansının arttığı ve bu nedenle fertilitede düşüş ve spontan abortus oranlarında artışın görüldüğü saptanmıştır (15,16).

Fetal hayatta, germ hücreleri mitotik bölünme yoluyla hızla çoğalarak gebeliğin 16–20. haftalarında yaklaşık olarak 6–7 milyon oogoniaya ulaşılır. Bu andan itibaren germ hücre popülasyonu gen kontrollü apoptozis ile geri dönüşümsüz olarak hızla azalır. Birinci mayoz bölünme sonrası oosite dönüşen germ hücrelerinin sayısı doğumda 1–2 milyona, ergenliğin başlangıcında ise 300.000–500.000'e düşer. Üreme çağıının 35–40 yılı boyunca, yalnızca 400 ile 500 tane oosit ovule olur, geri kalanlar ise atrezi yoluyla kaybedilirler. Üreme çağı boyunca

foliküler tükenme 37–38 yaşına kadar sabit bir hızla yavaşça olurken, menopozdan önceki 10–15 yıl boyunca hızla gerçekleşir ve oosit sayısı menopoz döneminde 1000’in altına düşer (9).

Folikül sayısı azaldıkça sentezlenen inhibin-B azalır ve buna oranla folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesi özellikle erken foliküler fazda olmak üzere yükselir. Siklus sırasında FSH düzeyindeki yükselmeler foliküllerin daha erken gelişmesine, serum E₂ seviyesinin siklus başında akut olarak yükselmesine ve foliküler faz uzunluğunun kısalmasına yol açar. Siklusun üçüncü gününde ölçülen FSH düzeyi yükseldikçe stimülasyon sonucu ulaşılan maksimum E₂ değeri, gelişen oosit sayısı ve gebelik oranı azalır. FSH seviyesi için net bir eşik değeri kabul edilmemekle birlikte genelde 10–15 IU/L’in üzeri anormal olarak kabul edilir (9). Siklusun üçüncü gününde ölçülen E₂ düzeyinin 75–80 pg/mL olması erken foliküler gelişmeyi ve azalmış over rezervini gösterir. Ayrıca yüksek E₂ seviyesi FSH’yı baskılayarak azalmış over rezervini maskeleyebilir. Bu nedenle siklusun üçüncü gününde FSH ve E₂ ölçümleri birlikte değerlendirilmelidir (9).

Erken foliküler fazdaki FSH yüksekliği yaştan bağımsız bir prognostik faktördür (17,18). Over rezervi azalmış bir kadının yaşı genç bile olsa IVF başarısı düşüktür. Hormon ölçümleri normal olan bir kadında ise IVF başarısı yaşa bağlıdır.

IVF’de kullanılacak ideal ovaryan stimülasyon rejimi düşük siklus iptal oranına, en düşük ilaç maliyetine, riskine ve yan etkiye sahip olmalıdır. Aynı zamanda bu rejimle tekiz gebelik oranları da maksimum olmalıdır. Ancak henüz böyle bir protokol mevcut değildir. Bu amaçla birçok stimülasyon rejimi kullanılmaktadır; minimal stimülasyon (klomifen sitrat), hafif stimülasyon (klomifen sitrat ve düşük doz ekzojen gonadotropinlerle ardışık tedavi) ve agresif stimülasyon (gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist veya antagonistleriyle beraber

veya tek başına yüksek doz ekzojen gonadotropinler). Her bir rejimin kendine ait avantaj, dezavantaj ve kullanım alanı vardır. Hastanın yaşı, daha önceki stimülasyon rejimine olan cevabı ve over rezervi göz önünde bulundurularak uygun tedavi şekli seçilmelidir (10). Günümüzde sıklıkla GnRH agonistleri (long protokol) veya GnRH antagonistleri (antagonist protokol) ile olan ekzojen gonadotropin stimülasyonu uygulanmaktadır.

GNRH AGONİSTLERİ

GnRH agonistleri, hipofizin içindeki pitüiter reseptörlere bağlanarak, yüksek miktarlarda folikül stimüle eden hormon (FSH) ve LH (flare-up efekt) salınımına ve GnRH reseptörlerinin (upregülasyon) sayılarının artmasına neden olur. Ancak uzun süreli kullanımdan sonra, GnRH agonist-reseptör kompleks içselleştirmesi meydana gelir. Aynı zamanda GnRH reseptörlerinin (downregülasyon) sayısı da azalır. Sonuç olarak, pitüiter, GnRH tarafından stimülasyona cevap vermez hale gelir ve bu durum dolaşan gonadotropinlerin azalmasına yol açar (19).

Desensitizasyonun şiddet ve süresi en azından LH için doza bağımlıdır. Uzun etkili GnRH agonistiyle hipofiz bezinin baskılanmasını takiben ekzojen gonadotropinlerle yapılan ovaryan stimülasyon rejimi “**uzun protokol**” olarak adlandırılır.

GnRH agonistin kullanılması sayesinde endojen olarak hipofiz bezinden salgılanan gonadotropin sekresyonu baskılanarak ekzojen gonadotropin stimülasyonu sırasındaki erken LH yükselmesi engellenmiş olur. GnRH agonistlerinin tedavi protokolüne eklenmesi ile kanda seri LH ölçüm gerekliliği ve IVF sikluslarında oositlerin toplanmasından önce %20 oranında siklus iptaline neden olan erken luteinizasyon problemi ortadan kalkmıştır (20,21). GnRH agonistiyle hipofizer baskılama yapılan siklusların %2'sinden azında erken LH yükselmesi görüldüğünden, stimülasyona foliküller daha büyük ve olgun olana kadar devam edilebilmektedir. Klinik

çalışmalarda, bu sikluslarda sadece ekzojen gonadotropinlerle stimulasyon yapılan siklulara göre daha fazla sayıda oosit elde edildiği ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22,23).

Bu nedenle long protokol kısa zamanda YÜT'nin tüm formları için tercih edilen ovaryan stimulasyon rejimi haline gelmiştir. Bu protokolün tek dezavantajı ardı sıra yapılan gonadotropin stimulasyonuna olan cevabın bazen azalarak, foliküler gelişim için gerekli olan gonadotropin dozunun artması ve tedavi süresinin uzamasıdır. Avantajları dezavantajlarından fazla olduğundan, long protokol 10 yılı aşkın süredir standart ovaryan stimulasyon rejimi olarak kullanılmaktadır (10).

Tipik bir siklusta, GnRH agonist tedavisine endojen gonadotropin seviyelerinin en düşük olduğu ve agoniste cevaben hipofiz bezinde depolanmış gonadotropinlerin ani ortaya çıkan "alevlenme" etkisinin yeni bir foliküler gelişimi uyarmasının en az mümkün olduğu luteal faz ortasında, ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra başlanır (24,25). Tedaviye erken foliküler fazda da başlanabilir ancak hipofizer baskılama için gerekli olan zaman daha uzun olacaktır ve kistik folikül prevalansı artacaktır (24). Agonist tedavisine luteal fazda başlandığında gonadotropin stimulasyonu daha fazla sayıda folikül ve oosit gelişimiyle sonuçlanmaktadır (25,26).

Sıklıkla kullanılan iki GnRH agonisti leuprolide asetat (Lucrin) ve triptorelin (Decapeptyl)'dir ve yapılan çalışmalar ikisinin etkinliğinin eşit olduğunu göstermiştir (27). İdeal olarak gonadotropinlerle stimulasyona başlamadan önce kan E₂ seviyelerinin GnRH agonistiyle etkin bir biçimde baskılandığı (<40 pg/mL) ve ovaryan foliküler aktivite belgelenmelidir. Transvaginal ultrason ile 10–15 mm'den büyük foliküler kist izlenmemelidir (10).

GnRH agonistiyle hipofizer baskılamayı takiben, ovaryan folikül gelişimini uyarmak için kullanılan ekzojen gonadatropinlerin başlangıç dozu hastanın ihtiyacına göre ayarlanmalıdır. Tipik başlangıç dozları yaşa, over rezervine ve önceki ovaryan stimulasyona olan cevaba bağlı olarak günlük 225–300 IU üriner FSH, rekombinan FSH veya üriner menotropinler (hMG-insan menopozal gonadotropinleri) arasında değişmektedir. Kademeli olarak düşük doz ile başlanıp cevaba göre doz arttırılan (step-up) veya kademeli olarak yüksek doz ile başlanıp cevaba göre doz düşürülen (step-down) rejimlerinden biri kullanılabilir, ancak genellikle ikinci yaklaşım tercih edilir. Yapılan çok sayıda klinik çalışmada herhangi bir gonadotropin preparatının diğerine üstün olduğu gösterilememiştir (28,30).

GnRH AGONİSTLERİNİN DEZAVANTAJLARI

Agonistlerin kullanımının, gonadotropinlerin salgılanmasında baştaki istenmeyen artış (flare-up efekt) ve desensitizasyon öncesi uzun tedavi dönemi gibi birçok dezavantajı da vardı. Bu durum tedavi masraflarının artmasına sebep olmakta ve aynı zamanda uzun süreli hormona maruz kalma dolayısıyla, derin gonadotropin baskılanması nedeni, menopoz semptomları ile ilintiliydi.

Öte yandan, agonist tedavisini bıraktınca, pituiter bezin cevap verir hale gelmesi hemen gerçekleşmemekte ve luteal faz desteğini zorlaştırmaktaydı (31). Son olarak, GnRH agonist protokollerinde over hipersitmulasyon sendromu (OHSS) sıklıkla görülebiliyordu (32).

Klasik “uzun protokol” agonist kullanımına, kısa protokol veya ultrakısa protokol gibi birçok modifikasyon önerilmişti. Bunlarda amaç, tedaviyi basitleştirmek ve IVF sonuçlarını iyileştirmektir. Ancak, bu modifikasyonlar kullanıldığında ulaşılan gebelik oranları uzun protokol kullanıldığı zamanki kadar yüksek değildi (33).

GnRH ANTAGONİSTLERİ

GnRH antagonistleri, agonistlerden daha karmaşıktır ve gonadotropin salgılanmasını baskılamada bambaşka bir mekanizma ile çalışır. GnRH antagonistleri, GnRH reseptörlerine rekabetçi şekilde bağlanırlar. Bu sebep ile pituiter bezde endojen GnRH eğilim aksiyonunu engellerler(34). Antagonist uygulamasından sonraki saatlerde gonadotropinlerin salgısı azalır ve flare-up efekt olmaz. Ayrıca, GnRH antagonist tedavisini bırakma çabuk sonuç verir, pituiter reseptör sistemi sağlam kalırken, pituiter-gonadal eksen tahmin edilir şekilde düzelir (35).

GnRH agonistlerden farklı olarak, antagonist tedavisi büyük ölçüde dozajlamaya endekslidir. Bulunan endojen GnRH ve uygulanan antagonistin arasındaki dengeye bağlıdır (36). GnRH antagonisti dolaşıma girdikten hemen sonra, büyümekte olan herhangi bir folikül veya halihazırdaki korpus luteum tersine etkilenir ve uterine kanaması 48 saat içinde beklenir. En önemlisi, uygulamadan sonraki 6–8 saat içinde, hemen olabilecek LH ani yükselmesi bloke olur (37).

GnRH antagonistlerinin ilk jenerasyonları, pitüiter reseptörlere bağlanmalarının yanı sıra, GnRH reseptörlerine mast hücreler içinde de bağlanıyorlardı. Böylelikle degranülasyona ve histamin salınımına sebep oluyordu (38,39). Bu sonuçlar, YÜT'de antagonist kullanımını ilk on yıllık sürede engelledi. Yakın zamana kadar IVF'te downregülasyon sadece GnRH agonistlerin kullanımı ile sağlanıyordu.(40)

Yakın zamanda GnRH antagonistlerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte YÜT sikluslarında ovaryan stimulasyon için yeni bir seçenek sunulmuştur. Reseptör sayısının azaltılması yoluyla, gonadotrop hücrelerin GnRH'a karşı hassasiyetini azaltarak hipofiz bezinden salgılanan gonadotropin miktarını önce uyaran daha sonra baskılayan uzun etkili agonistlerin

aksine, antagonistler doza bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder, alevlenme etkisi yoktur ve gonadotropinlerin baskılaması hemen gerçekleşir (10).

GNRH ANTAGONİSTLERİN ARTILARI

Yan etkisi olmayan antagonist molekülünün üretilmesi, reproduktif endokrinolojistler tarafından uzun süredir arzu edilen bir beklentiydi. GnRH antagonistlerinin kullanımındaki avantajlar, ikinci ve üçüncü jenerasyon moleküllerin kullanıldığı birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu avantajlardan biri antagonistik analogun çabuk etkisidir (37). Bu sebeple, antagonist sadece LH ani artış riski olduğunda uygulanabilir. Bu durum GnRH agonistlerinden farklıdır çünkü bu tedavide pituiter downregülasyon 7–10 gün sonrası olur.

Antagonist tedavisi agonistlere göre daha kısadır. Amaç erken endojen LH yükselmesini engellemek olduğundan ve antagonistler hemen etki gösterdiğinden, antagonist tedavisi E₂ seviyesinin yükseldiği geç foliküler gelişim fazına kadar ertelenebilir ve dolayısıyla agonist tedavisinde E₂ eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar engellenebilir (41).

Overlerin gonadotropin uyarısına olan cevabını baskılayabilen agonistlerin aksine, antagonistlerle tedavide gonadotropin uyarısının toplam dozu ve süresi azaltılabilir (41,42).

Agonistlerle görülen alevlenme etkisi olmadığından, antagonistlerle tedavide folikül kisti gelişme riski de ortadan kalkmış olur. Ağır ovaryan hiperstimulasyon gelişme riski agonistlere göre daha azdır (43-45). Stimulasyon başlaması, mensin olmasına bağlı olduğundan, GnRH antagonistler için döngü ayarlaması yapılmasının daha zor olduğu söylenmektedir. Ancak, oral kontraseptif ilaçlarla ön-tedavi ile, GnRH antagonist tedavisinde de döngü ayarlaması mümkün olabilir (46-48).

GNRH ANTAGONİSTLERİN EKSİLERİ

GnRH antagonistlerinin bazı potansiyel dezavantajları da vardır. Antagonistler, endojen gonadotropin sekresyonunu agonistlere göre daha fazla baskılar, dolayısıyla agonist tedavisi sırasında stimülasyon için rekombinant FSH (rFSH) veya üriner FSH (uFSH) kullanıldığında, düşük LH seviyeleri normal foliküler steroid sentezini desteklemek için yeterli olurken, antagonistlerle tedavi edilenlerdeki daha da düşük olan LH düzeyi yeterli olmayabilir. Bu nedenle bazı klinisyenler antagonistlere ek olarak düşük doz (75 IU) hMG eklemeyi tercih ederler. Ayrıca antagonist tedaviyle long protokolün karşılaştırıldığı beş randomize çalışmada eş sayıda ve aynı kalitede embriyolar transfer edilmesine rağmen, antagonistle tedavide gebelik oranlarının %5 daha düşük olduğu bildirilmiştir (49). Antagonistlerin kullanıldığı sikluslarda gonadotropin stimülasyonun toplam dozu ve süresi, zirve serum E₂ seviyeleri, elde edilen folikül ve oosit sayıları da azdır, ancak yine de daha düşük gebelik oranlarının nedeni net olarak belli değildir. GnRH antagonistlerinin oositler, embriyo ve endometrium üzerinde kötü etkilerinin olması mümkündür, ancak olası görülmemektedir (50,51). Araştırmalardaki erken sonuçların muhtemelen tecrübe eksikliği ile ilişkili olduğu, zamanla ve tedavi protokolündeki ayarlamalarla daha iyi sonuçlar alınacağı düşünülmektedir (10).

YÜT dalını, GnRH agonistleri domine ederken, GnRH antagonistlerini geliştirmek için artan bir ilgi sürdü. Bundaki sebep, LH ani artışını kontrol etme ve kompleks, uzun agonist tedavisi içeren yüksek masraflı stimülasyon yöntemlerinden uzaklaşma ihtiyacıydı. Sonuç olarak, Antide(20) ve Nal-Glu(21) gibi yeni GnRH antagonistleri üretildi.

Klinik kullanımda olan iki GnRH antagonisti vardır: GnRH antagonistlerinin kimyasal biçimine yapılan sürekli modifikasyonlar sonucu histamin yan etkisi ve endojen gonadotropinleri

downregüle edebilen iki molekül ortaya çıkmıştır: Ganirelix (Organon, Oss, Hollanda) (52) ve Cetrorelix (ASTA-Medica, Frankfurt, Almanya) (37).

Her iki ilaç için de LH yükselmesini engellemek için gereken minimum etkin doz deri altına uygulanan 0.25 mg/gün'dür (53,54). Antagonist uygulamasına gonadotropin stimülasyonunun 5–6. gününde başlanabileceği gibi (53-55), hastanın cevabına göre kişiselleştirerek lider folikül 13–14 mm büyüklüğüne ulaşınca da başlanabilir (56,57).

İki birleşim de gonadotropinleri başarı ile baskılar ve uygulamadan sonraki 4–8 saat içinde etkin hale gelirler. 0,25 mg Cetrorelix'in sonlanma yarı ömrü ortalama tek dozda 5 saat sonra, çoklu dozlarda 20 saat sonradır (58). Öte yandan, 0,25 mg Ganirelix'in eliminasyon yarı ömrü 4saat, çoklu dozlarda 13 saat sonradır (59).

Üçüncü jenerasyon antagonistlerin faz 1 klinik çalışmaları, gonadotropinlerin, GnRH antagonistlerinin birçok çoklu veya tek dozlarıyla baskılanabileceğini ve LH ani artışının etkin olarak ertelenebileceğini göstermiştir (60).

Çoklu (61) veya tek (62) doz uygulamaları içeren iki antagonist protokolü geliştirilmiştir. Her iki tedavi planı da, antagonistlerin geç folikül fazında uygulanmasına olanak sağlar.

Çoklu doz protokolünde, gonadotropinlerle stimülasyondan 5 gün sonra, human chorionic gonadotropin (hCG) uygulanan güne kadar antagonist sürekli olarak verilmeye başlanmış, prematür LH ani yükselişini önleyen en düşük doz 0,25 mg olarak bulunmuştur (63,64).

Tek doz protokolünde, 3 mg GnRH antagonisti adet döngüsünün 7. gününde (prematür LH ani yükselişini önleyen yeterli ovarian cevap görüldüğünde) uygulandı (65). Eğer tek doz antagonist uygulamasından sonra hCG 4 günden fazla ertelendiyse, Cetrorelix 0,25 mg/gün

şeklinde verilebilir. Bu süre LH'nin prematür artışı için güvenli aralık olarak kabul edilmiştir.

Stimulasyona olan cevap, kan E₂ seviyelerinin seri ölçümü ve ovaryan foliküllerin transvaginal ultrasonla görüntülenmesi ile takip edilir. Bu takip ile kullanılan gonadotropin dozu ayarlanabilir. Çoğu hastada 7–12 günlük stimulasyon süresinin sonunda genel olarak ortalama çapı 17–18 mm olan en az iki folikül ve birkaç adet 14-16 mm'lik folikül elde edilmesi amaçlanır. Serum E₂ seviyesi, 14 mm veya daha büyük olan her folikül için ortalama 200 pg/mL olarak ölçülmelidir.

Amaçlanan foliküler gelişim sağlandığında, foliküler olgunlaşmayı tamamlamak için 5000–10000 IU human koryonik gonadotropin (hCG) uygulanır. Buna alternatif olarak 250 µg rekombinan hCG de kullanılabilir.

Endometriyal kalınlık ve ekojenite, normal bir menstrüel siklus boyunca değişim gösterir. Menstrüel fazda endometrium ince ve myometriuma oranla hiperekojen bir yapıda izlenir (66). Hiperekojen görünümün nedeni kanama ve dökülmüş endometrium olabilir (67). Proliferatif fazda foliküler büyüme oldukça endometriyal kalınlık artar ve bu fazın sonunda trilaminar görünüm alır (66). İki endometriyal tabakanın dış ve iç sınırı ekojenik (bazal tabaka ve endometriyal kanal), diğer kısımlar ise hipoekojen (fonksiyonel tabaka) görünür. Bunun nedeni glandların düz ve düzgün sıralı olup az miktarda sekresyon içermeleridir. Sekretuar fazda ise progesteronun etkisi ile glandlar büyür ve kıvrımlanır, glikojen ve mukus içeriğinin artması nedeniyle endometrium daha kalın ve hiperekojen bir görünüm alır (67,68).

LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Doğal sıkluslarda ovülasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşan steroid hormonlar 1 hafta bu seviyede kalır ve menstrual perioddan 5 gün önce düşmeye başlar.

Uyarılmış sikluslarda luteal faz hormon üretimi multiple korpus luteum varlığından dolayı suprafizyolojiktir, ancak daha kısa sürelidir. Stimule edilmiş IVF sikluslarında ovum toplanmasından sonraki ilk haftada steroid üretimi yeterli görülmektedir. Ancak, KOH sikluslarında GnRH'ın kullanılması ile korpus luteum fonksiyonunun anormal olduğu görülmüş ve luteal faz desteğinin önemi açığa çıkmıştır. Progesteron olduğu kadar östrojen de direkt olarak luteinizasyonu sağlamasa da progesteron reseptörü yenilenmesinde gerekli olduğu için önemlidir. Bu nedenle korpus luteumdan hem östrojen hemde progesteron salınımı üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı hCG kullanımı ileri sürülmüştür. Teorik olarak korpus luteum devamlılığını sağladığı için GnRH-a sikluslarında hCG'nin progesterondan daha etkili olması beklenir. Ancak yapılan klinik çalışmalara göre GnRH-a kısa ya da uzun protokollerinde, tek başına veya östrojenle kombine i.m. progesteron ya da vajinal yolla verilen progesterona göre hCG nin üstünlüğü olmadığı sonucuna varılmıştır. İntramusküler progesteron vajinal yolla karşılaştırıldığında klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkili olduğu ve tüm tedavi formlarına göre oral progesteronun en etkisiz olduğu görülmüştür. (9,10)

MONİTORİZASYON

Monitorizasyondaki amaç foliküler matürasyonu kontrol etmek, hCG verilme zamanını tespit etmek ve siklusun geleceğini tahmin edebilmektir. Yüksek over cevaplılarda siklusu iptal ederek OHSS'yi engellemek, düşük cevaplıları tespit ederek tedavide ayarlamalar yapmak için monitorizasyon gereklidir. KOH takibinde serum östrodiol, LH ölçümü ve USG kullanılır.

Serum östrodiol seviyesi her zaman folikül büyümesi ile korele değildir (5). Ayrıca YÜT sikluslarındaki değişken protokollerden dolayı optimal östrojen paterni tanımlanmamıştır. Yine de hangi protokol kullanılırsa kullanılsın E2 seviyesinde üç günden fazla sürede devam eden plato siklustaki zayıf sonuçla ilintilidir. Tedavinin 4. günündeki E2 seviyesi overin eksojen gonadotropinlere sonraki cevabını tahmin ettirebilir. Hem E paterni, hem de GnRH-a'nın ilk

dozundan sonraki maksimal E2 cevabı KOH da sonraki over cevabı ile koreledir (5). Uzun dönem GnRH-a protokolünde pituiter desensitizasyonun değerlendirilmesinde de E2 seviyesi kullanılmaktadır (USG'de 10 mm'den büyük folikül olmaması ile birlikte E2'nin 50 pg/ml altında olması). GnRH antagonistlerinin kullanımı E2 cevap paternini değiştirebilir.

Folikül boyutları 13-14 mm çapa ulaştığında veya E2 düzeyi 250 pg/ml seviyesine yükseldiğinde LH pikinin takip edilmesi gerekir. Bu ölçüm oosit toplanma saatinin ve prematür luteinizasyonun saptanması için bilgi sağlamaktadır (5).Foliküler büyümeyi usg ölçümü ile değerlendirerek foliküler matürasyon ve hCG zamanlaması hakkında bilgi edinilebilir. USG'de en az 3 adet 16 mm folikül gözleendiğinde hCG enjeksiyonu önerilir. USG ile endometrial kalınlık ölçümü E2 sekresyonu hakkında indirekt bilgi sağlayabilir. Bir çalışmada hCG günü endometrial kalınlığın <6mm olduğu olgularda gebelik oluşmadığı görülmüştür (5).

BÖLÜM III

MATERYAL ve METOD

Ağustos 2004 - Temmuz 2007 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde IVF ve İCSİ yapılan 458 olgu materyalimizi oluşturdu.

Çalışmaya en az bir yıldır korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebelik elde edememiş ve YÜT endikasyonu olarak infertilite nedenlerinden herhangi birine sahip olan, daha önce YÜT siklusu denenmiş veya denenmemiş hastalar dahil edildi. Oositlerin toplanmasından sonra herhangi bir nedenle embriyo transferi yapılmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların yaşı, infertilite süresi, infertilite etyolojisi, infertilite türü (primer / sekonder) ve daha önceki YÜT siklus sayıları sorgulandı. Hastaların infertilite etyolojisi olarak erkek faktörü, tuboperitoneal faktör, ovaryan faktör, endometriyozis, açıklanamayan infertilite nedenlerinden hangisine dahil olduğu kayıt edildi. Siklusun üçüncü gününde ölçülmüş olan FSH ve E₂ seviyeleri kaydedildi.

KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMULASYON PROTOKOLÜ

Siklusun 3. günü ovaryan foliküler aktivite transvaginal ultrason ile değerlendirildi ve 10–15 mm'den büyük folikül kisti saptanmayan olgulara gonadotropin stimülasyonu başlandı. Stimülasyonda r-FSH [(Puregon; Organon, Hollanda) ya da (Gonal-F; Serono, İtalya)] ve/veya u-FSH (Menogon, Er-Kim, Türkiye) kullanıldı. Hastanın yaşına, over rezervine ve daha önceki stimülasyon rejimine olan cevabına göre başlangıç dozu belirlendi ve transvaginal ultrasonla

takip edilen ovaryan folikül cevabına göre dozu değiştirildi. Kullanılan toplam gonadotropin dozu kaydedildi.

Hastaların yaşı, klinik profili, over rezervi ve daha önceki stimulasyon rejimlerine verdiği cevap gözönünde bulundurularak, GnRH analogları (long protokol) veya GnRH antagonistleri (antagonist protokol) uygulandı.

Agonist uzun protokolü: Pituitar desensitizasyonu için önceki siklusun luteal fazında - 21.gün- subkutan 0,5 mg/gün leuprolide asetat (Lucrin; Abbott, Fransa) ve triptorelin asetat içeren Decapeptyl 0.1 mg başlandı. Over baskılanması için serum E2 konsantrasyonu <50 pg/ml ve overde >10 mm folikül olmaması kriterleri kullanıldı. Menstrual kanamanın 3. günü gonadotropin ile stimulasyon başlandı ve aynı gün agonist dozu yarıya indirilerek hCG gününe dek devam edildi.

Antagonist protokolü: Gonadotropinlerle over stimulasyonu devam ederken, dominant folikül boyutu ≥ 14 mm olarak saptandığında yada E2 >800 pg/ml olduğunda GnRH antagonisti Cetrotrelax flakon (Cetrotide flakon 0.25 mg, Serono, Almanya) 1x1 ve ganirelix içeren Orgalutron enjektör 0.25 mg. s.c başlandı. GnRH antagonisti hCG enjeksiyon gününe dek devam edildi.

Ovaryan folikül gelişimi 1–3 günlük aralıklarla transvaginal ultrason ile takip edildi ve 3 adet 17 mm veya daha büyük çaplı folikül elde edildiğinde foliküler olgunlaşmayı sağlamak amacıyla 5000–10000 IU hCG içeren Profasi-HP ampül veya Pregnyl ampül intramuskuler olarak uygulandı.

Oosit toplama işlemi hCG uygulamasından 35-36 saat sonra gerçekleştirildi. Oosit toplama işlemi sırasında 14 mm ve üzerinde olan tüm foliküller aspire edildi.

ICSI standart prosedürü uygulanarak oosit toplanmasından 3 gün sonra skorlanan embriyolardan tercihen tip A iyi kalitede olanlarından 1-3 adet uterin kaviteye transfer edildi

Oosit inseminasyonuna hazırlık amacıyla spermeler iki farklı tabakalı yoğunluk (%40-%80) gradient santrifüj sisteminden geçirildikten sonra modifiye insan tubal sıvı medyumu (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) ile yıkanarak hazırlandı. Oositler petri kabında %7 sentetik serum ilave edilmiş modifiye insan tubal sıvı medyumuyla (Irvine Scientific) 37 °C'de ve %5 CO₂ ortamında inkübe edildi. Embriyo transferi oositlerin toplanmasından 72 saat sonra 8 hücre aşamasında Wallace kateteri (H.G. Wallace Ltd., Colchester, Essex, İngiltere) veya Labotect kateteri (Labotect GmbH, Gottingen, Almanya) ile gerçekleştirildi. Toplanan oosit ve transfer edilen embriyo sayısı kaydedildi.

LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Tüm hastalara luteal destek oosit toplanmasından sonraki sabah intravajinal mikronize progesteron 3x200 mg (Progestan yumuşak kapsül, Koçak ilaç, Türkiye) ve/veya 3 günde bir 1500 IU hCG intramusküler olarak (Pregynl 1500 IU amp, Organon, Hollanda) ile sağlandı. Gebelik oluştuğu takdirde vajinal progesteron desteği 8-12. gestasyonel haftaya dek devam edildi.

YÜT SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Embriyo transferinin 12. gününde kandaki beta-hCG seviyesi ölçüldü. Beta-hCG seviyesi 5 mIU/ml'nin üzerinde olan hastalar gebe olarak kabul edildi. Hastalar 6. gebelik haftasında transvaginal ultrason ile değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BÖLÜM IV

BULGULAR

Çalışma Ağustos 2004 – Temmuz 2007 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniği'nde toplam 458 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 17 ile 44 arasında değişmekte olup ortalama yaş $31,28 \pm 5,42$ 'dir.

Tablo 1: Olguların bakılan parametrelerinin dağılımı

	<i>N</i>	<i>Min-Mak</i>	<i>Ort±SD</i>
<i>Yaş</i>	458	17–44	$31,28 \pm 5,42$
<i>Antagonist kullanım süresi</i>	180	1–7	$3,93 \pm 1,01$
<i>Ovulasyon indüksiyon gün sayısı</i>	451	3–18	$9,59 \pm 2,12$
<i>Total kullanılan FSH dozu</i>	456	675–8400	$2916,1 \pm 1194,7$
<i>HCG günü endometrial kalınlık</i>	388	5–18	$9,90 \pm 1,89$
<i>HCG günü</i>	420	8–20	$12,26 \pm 1,94$
<i>HCG günü E2 düzeyi</i>	322	178–12000	$3255,8 \pm 2086,1$
<i>Adetin 3.günü E2</i>	379	10–387	$49,22 \pm 45,41$
<i>Adetin 3.günü FSH</i>	375	2–45	$7,13 \pm 3,62$
<i>Folükül sayısı</i>	391	0–50	$13,75 \pm 8,48$
<i>Toplanan oosit sayısı</i>	395	0–48	$12,52 \pm 7,69$
<i>Transfer edilen embriyo sayısı</i>	359	0–3	$2,76 \pm 0,70$

- Antagonist kullanım süreleri 1 ile 7 gün arasında değişmekte olup ortalama $3,93 \pm 1,01$
- Ovülasyon indüksiyon sayısı 3 ile 18 arasında değişmekte olup ortalama $9,59 \pm 2,12$
- Total kullanılan FSH dozu 675 ile 8400 arasında değişmekte olup ortalama $2916,1 \pm 1194,7$
- HCG günü endometrial kalınlık 5 ile 18 arasında değişmekte olup ortalama $9,90 \pm 1,89$

- HCG günü 8 ile 20 arasında olup ortalama 12,26±1,94
- HCG günü E2 düzeyi 3255,8±2086,1
- Adetin 3.günü E2 düzeyi 49,22±45,41
- Adetin 3.günü FSH düzeyi 7,13±3,62
- Folükül sayısı ortalama 13,75±8,48
- Toplanan oosit sayısı 12,52±7,69
- Transfer edilen embriyo sayısı 2,76±0,70

Tablo 2: Olguların bakılan parametrelerinin dağılımı

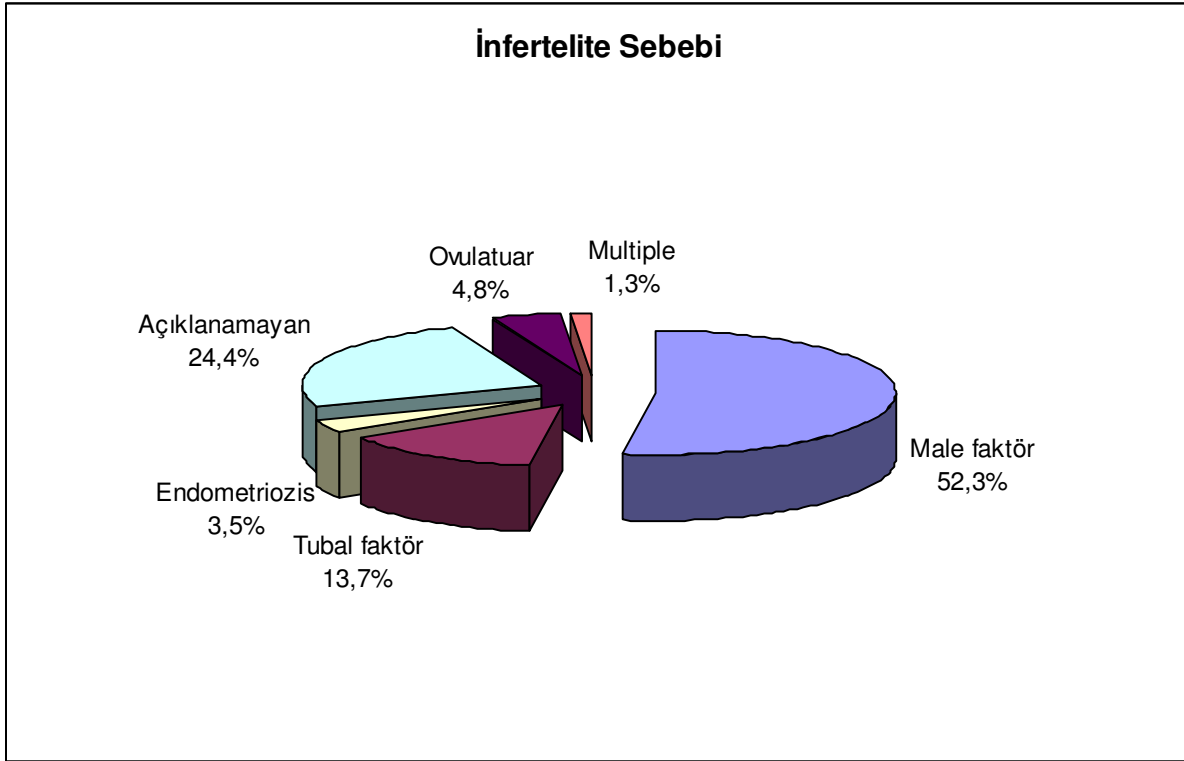
		n	%
Yaş	<25	50	10,9
	25–29	130	28,4
	30–34	146	31,9
	>35	132	28,8
İnfertilite sebebi	Male faktör	240	52,4
	Tubal faktör	63	13,8
	Endometriozis	16	3,5
	Açıklanamayan	112	24,5
	Ovulatuvar	22	4,8
	Multiple	6	1,1
İnfertilite turu	Primer	395	86,2
	Sekonder	63	13,8
HCG (+) gebelik	HCG (+)	125	27,3
	HCG (-)	321	69,1
Devam eden gebelik (n=125)	Devam eden gebelik	87	69,6
	Devam etmeyen gebelik	38	30,4
YÜT tekniği	IVF	208	45,4
	ICSI	138	30,1
	TESE + ICSI	92	20,1
	IVF + ICSI	20	4,4

Yaş sınıfladığımızda; 25 yaş altı %10,9 olgu; 25–29 yaş arası % 28,4 olgu; 30–34 yaş arası %31,9 olgu ve 35 yaş üzeri %28,8 olgu mevcuttur.

Olgularımızın %27,3'ü gebe kalmıştır. Gebe kalan olguların ise % 69,6'sının gebeliği halen devam etmektedir, % 30,4'ü ise gebeliği devam etmemiştir.

YÜT tekniğine göre % 45,4'ü IVF; % 30,1 ICSI; % 20,1'i TESE+ICSI ve % 4,4'ü IVF+ICSI şeklindedir. TESE yapılan 92 olgudan 12 (%13) sinde sperm izlenmedi.

İnfertilite sebebi male faktör olan % 52,4 olgu; açıklanamayan % 24,5 tubal faktör olan % 13,8 olgu, endometriozis olan % 3,5; ovulatuvar % 4,8 ve multiple olan ise %1,1 olgu mevcuttur. Primer infertilite % 86,2 olguda, sekonder infertilite ise % 13,8 olguda görülmektedir.



Şekil 1: İnfertilite sebeplerinin dağılımı

Tablo 3: GnRH protokolüne göre değerlendirmeler

	GnRH-a protokol		<i>p</i>
	Antagonist Protokol	Long Protokol	
	Ort±SD	Ort±SD	
•Yaş	33,20±5,56	30,05±4,96	0,001**
⊙Önceki IVF sayısı	1,36±1,42 (1.0)	0,82±0,85 (1.0)	0,001**
•Ovulasyon indüksiyon gün sayısı	9,45±2,47	9,67±1,86	0,325
•Total kullanılan FSH dozu	3160,67±1412,48	2758,12±1001,36	0,001**
•HCG günü endometrial kalınlık	9,64±1,87	10,06±1,89	0,033*
•HCG günü	11,98±2,21	12,43±1,74	0,026*
•HCG günü E2	2931,79±1833,67	3469,72±2215,95	0,023*
⊙Adetin 3. günü E2	52,13±49,42	47,48±42,84	0,100
⊙Adetin 3. günü FSH	7,48±3,57	6,91±3,65	0,075
•Folikül sayısı	11,45±8,26	15,17±8,32	0,001**
•Toplanan oosit sayısı	10,66±7,62	13,68±7,51	0,001**
•Transfer edilen embriyo sayısı	2,54±0,81	2,89±0,59	0,001**

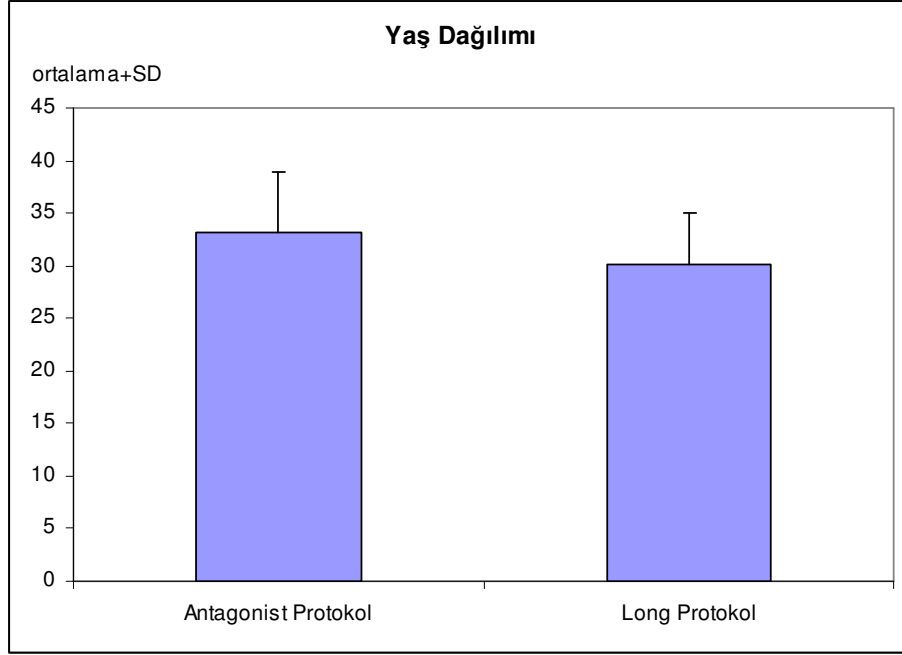
•: student t test

⊙: Mann Whitney u test

**p*<0,05

***p*<0,01

Antagonist protokol olgularının yaş ortalamaları Long protokole göre ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak saptanmıştır (*p*<0,01).

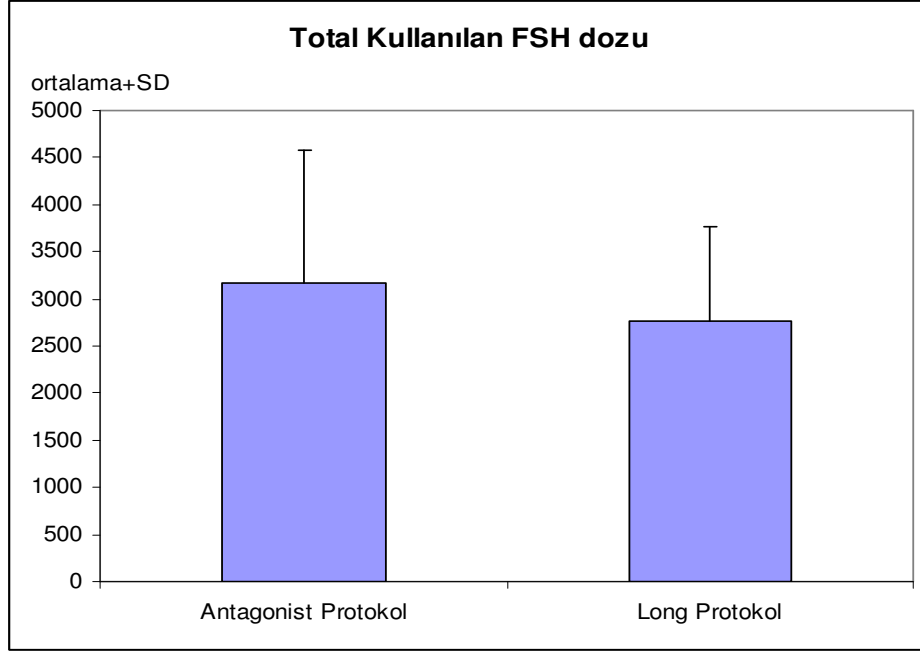


Şekil 2: Grupların yaş dağılımı

Önceki IVF sayıları antogonist protokol uygulanan olgularda ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,01$).

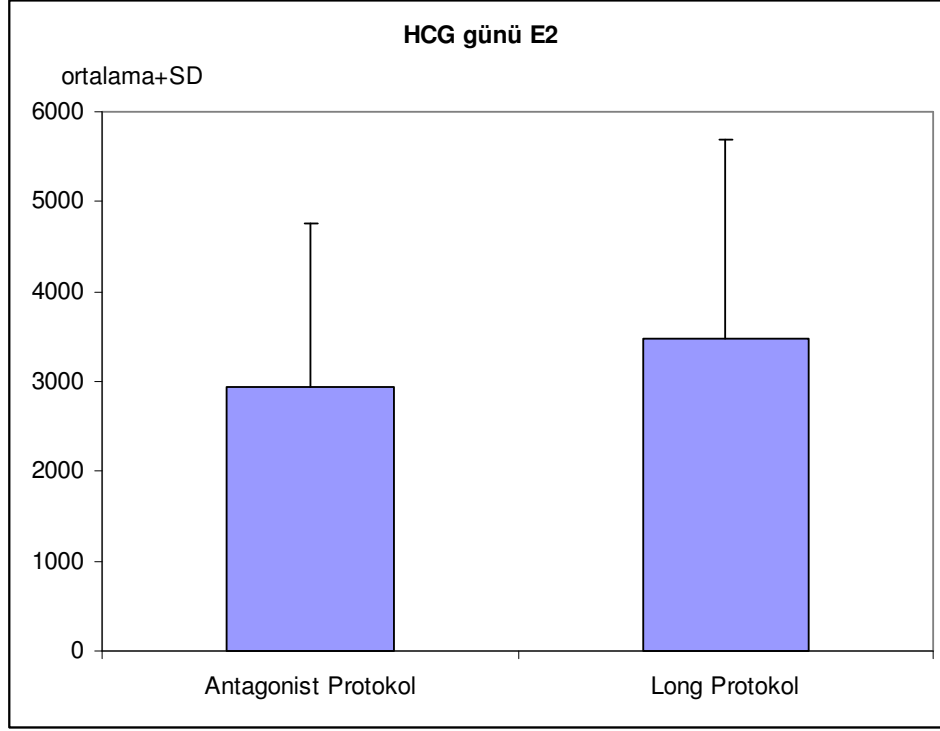
Ovulasyon indüksiyon gün sayısı ise protokol tiplerine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Total kullanılan FSH dozu antogonist protokol grubunda Long protokole göre ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,01$).



Şekil 3: Grupların total kullanılan FSH dozlarının dağılımı

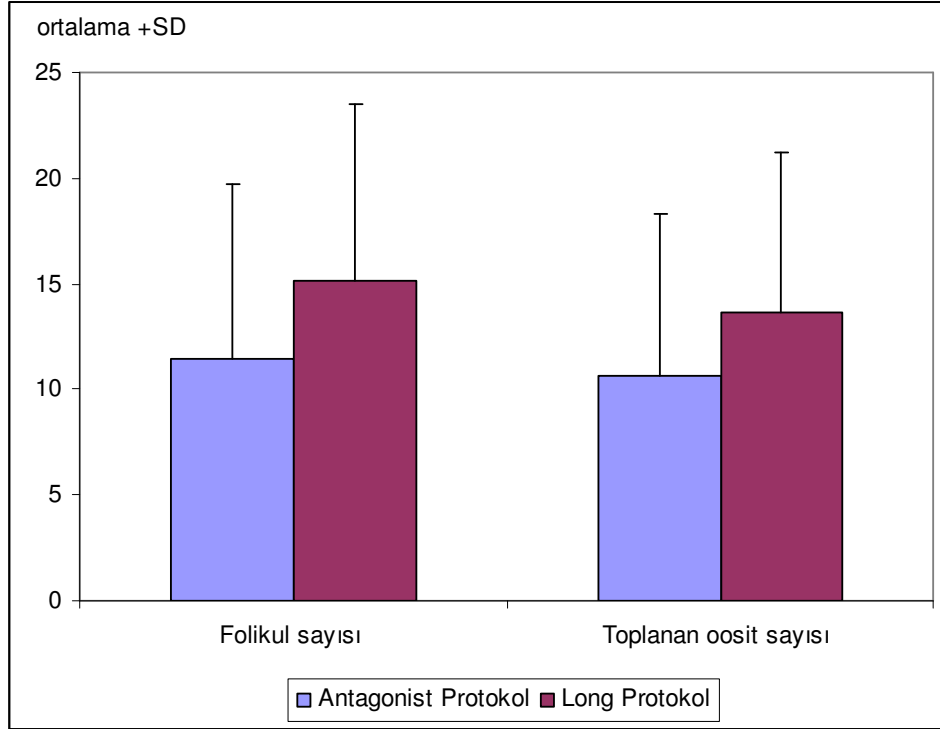
HCG günü endometrial kalınlık Long protokol grubunda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$). HCG günü yine Long protokol grubunda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$).HCG günü E2 düzeyleri de Long protokol grubunda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$).



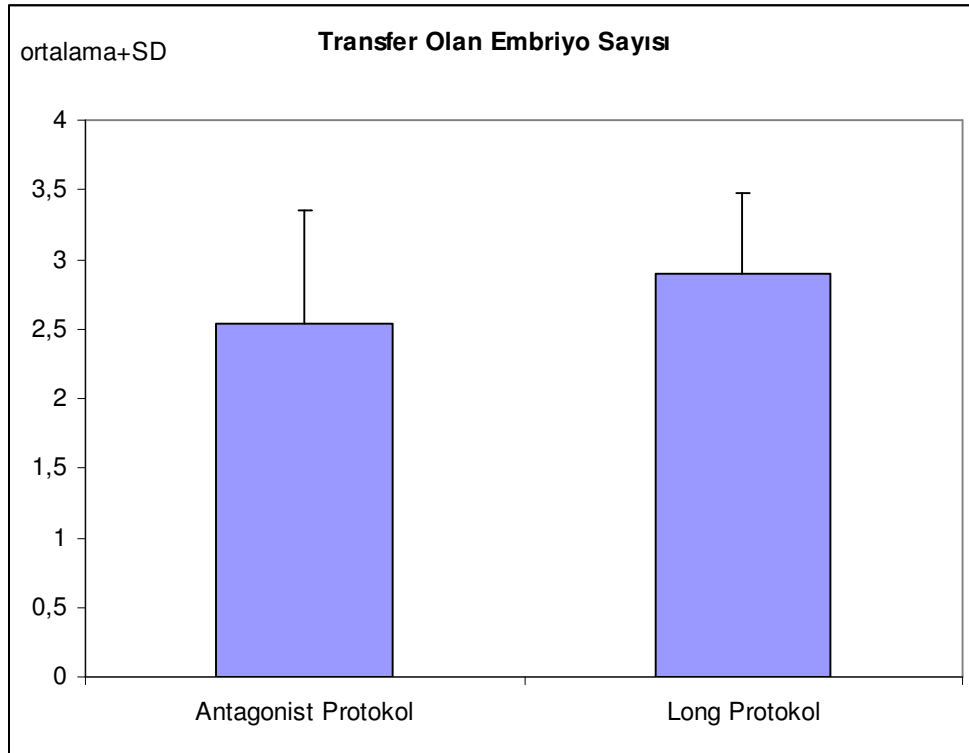
Şekil 4: Grupların HCG günü E2 dağılımı

Adetin 3.günü E2 ve FSH düzeyleri antagonist protokol grubunda daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Folikül sayısı; toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı Long protokol olgularında antagonist protokol olgularına göre ileri derece anlamlı yüksektir ($p<0,01$).



Şekil 5: Folikül sayısı ve toplanan oosit sayısının gruplardaki dağılımı



Şekil 6: Transfer edilen embriyo sayısının gruplardaki dağılımı

Tablo 4: GnRH protokole göre değerlendirmeler

		Grup		<i>p</i>
		Antagonist Protokol	Long Protokol	
		Ort±SD	Ort±SD	
İnfertilite sebebi	Male faktör	79 (%44,1)	161 (%57,7)	0,017*
	Tubal faktör	28 (%15,6)	35 (%12,5)	
	Açıklanamayan	72 (%40,2)	83 (%29,7)	
İnfertilite türü	Primer	151 (%84,4)	244 (%87,5)	0,348
	Sekonder	28 (%15,6)	35 (%12,5)	
HCG (+) gebelik	HCG (+)	39 (%21,8)	86 (%30,8)	0,034*
	HCG (-)	140 (%78,2)	193 (%69,2)	
Gebelik durumu	Devam eden gebelik	25 (%64,1)	62 (%72,1)	0,368
	Devam etmeyen gebelik	14 (%35,9)	24 (%27,9)	
YÜT tekniği	IVF	85 (%47,5)	123 (%44,1)	0,202
	ICSI	54 (%30,2)	84 (%30,1)	
	TESE + ICSI	29 (%16,2)	63 (%22,6)	
	IVF + ICSI	11 (%6,1)	9 (%3,2)	

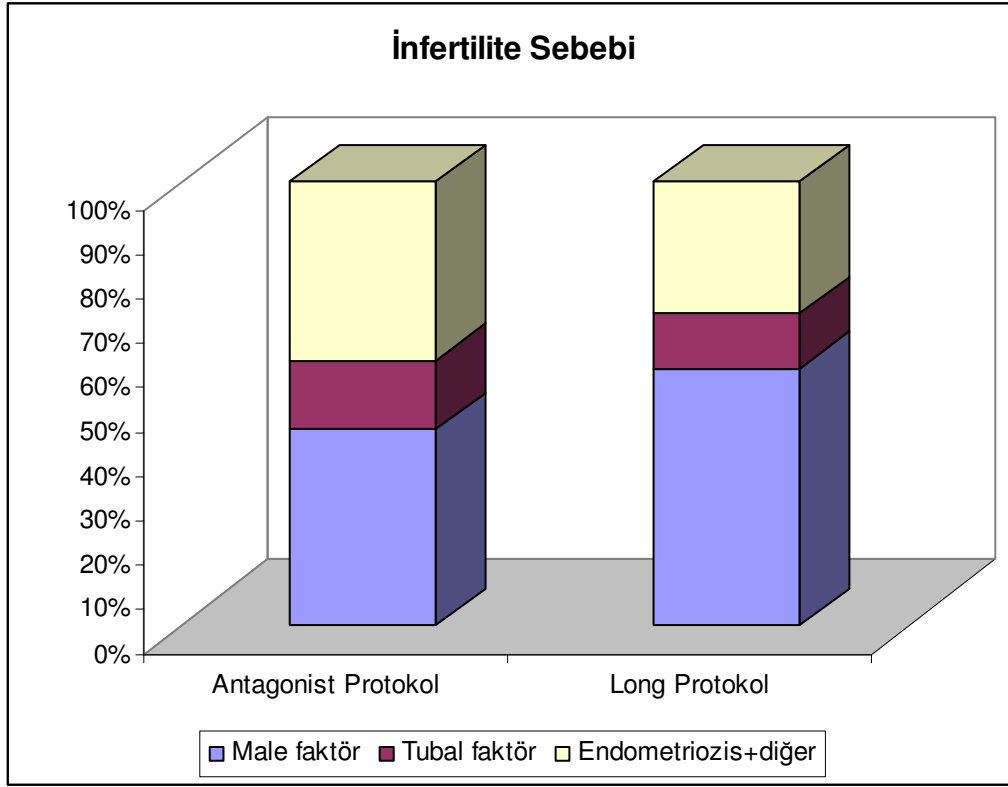
•: Ki kare test

**p*<0,05

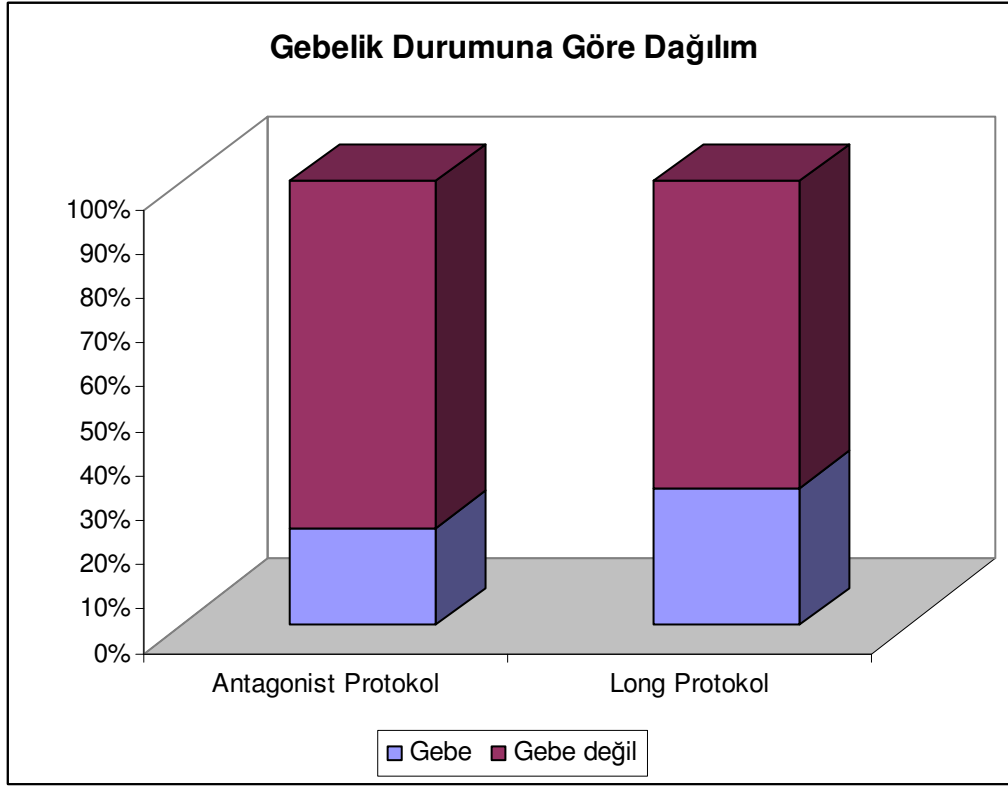
Devam eden gebelik oranları ve YÜT teknikleri GnRH protokollerine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

HCG (+) gebelik durumuna göre ise protokoller arasında anlamlı farklılık vardır. ($p<0,05$); HCG (+) gebelik oranı Long protokol grubunda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.

İnfertilite sebeplerine göre Long ve antagonist protokoller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Long protokolde male faktör daha yüksek oranda görülürken; antagonist protokolde diğer sebepler yüksek oranda görülmektedir.



Şekil 7: İnfertilite sebeplerinin dağılımı



Şekil 8: Gebelik durumuna göre grupların dağılımı

Tablo 5: Antagonist protokolde gebelik durumuna etki eden faktörler

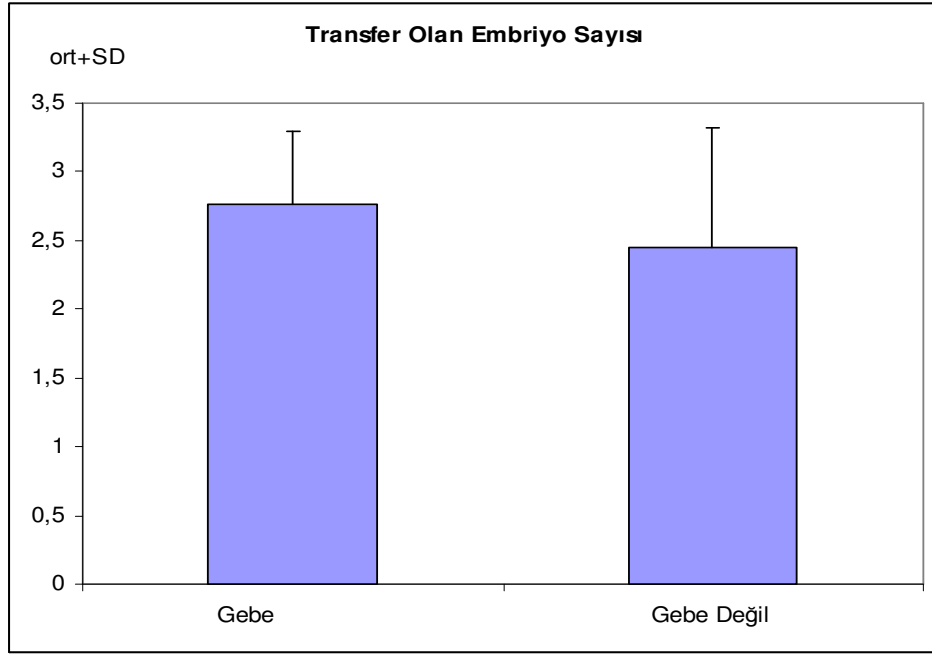
Antagonist Protokol	Sonuç		<i>p</i>
	Gebe (n=39)	Gebe Değil (n=140)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	32,67±4,54	33,34±5,82	0,504
Total kullanılan FSH dozu	3105,13±1253,79	3176,14±1457,40	0,782
HCG günü endometrial kalınlık	9,28±1,75	9,74±1,90	0,210
Folikül sayısı	12,61±7,52	11,05±8,49	0,319
Toplanan oosit sayısı	12,31±7,49	10,10±7,61	0,119
Transfer edilen embriyo sayısı	2,76±0,54	2,45±0,87	0,019*

• : Student t test

**p*<0,05

Antagonist protokol grubunda yaş, total kullanılan FSH dozu, HCG günü endometrial kalınlık, folikül sayısı ve toplanan oosit sayısı gebelik durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Transfer edilen embriyo sayısı ise gebe olgularda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$).



Şekil 9: Antagonist protokolde transfer edilen embriyo sayının gebelik durumuna göre dağılımı

Tablo 6: Long protokol grubunda gebelik durumuna etki eden faktörler

Long Protokol	Sonuç		p
	Gebe (n=86)	Gebe Değil (n=191)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	29,47±4,49	30,31±5,14	0,189
Total kullanılan FSH dozu	2661,92±805,85	2801±44±1077,02	0,233
HCG günü endometrial kalınlık	10,12±1,63	10,03±2,00	0,748
Folikül sayısı	14,87±7,11	15,33±8,89	0,659
Toplanan oosit sayısı	13,50±5,94	13,78±8,24	0,762
Transfer edilen embriyo sayısı	2,91±0,28	2,88±0,71	0,607

•: Student t test

Long protokol grubunda; yaş, gebelik durumuna göre, total kullanılan FSH dozu, HCG günü endometrial kalınlık, folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

BÖLÜM V

TARTIŞMA

YÜT ile ilgili yapılan çalışmalarda hangi ölçümün optimum olduğu halen tartışma konusudur. Genelde kabul gören konu, hem hastalar hem tıp adamları için anlamlı bir ölçümün pozitif hCG (klinik gebelik) yada süregelen gebelikten öte olması gerekliliğidir (69-73). Bugüne kadar üç meta analiz yayımlanmıştır ve bu üç çalışmada, klinik gebeliğin oluşup oluşmadığına odaklanmıştır.

GnRH antagonistlerinin kullanımının avantajları, onları IVF için önemli konuma getirmiştir. Ancak GnRH antagonistlerin over stimülasyonunda geniş kabul görmesi için, gebelik oranının en azından GnRH agonistleri ile ulaşılan oranlara eşit olması gerekir. Bu sebeple yakın geçmişte birçok randomize kontrollü çalışmalar yapılmış ve birbiri ile çelişen sonuçlu 3 meta analiz yayımlanmıştır.

Ludwig ve ekibi tarafından yapılan meta analiz sonucunda, klinik gebelik oranı ve süregelen gebelik oranında, tedavi etme amacı ile kullanıldığında iki analog arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (74). Bu meta analiz hakkında, altı randomize kontrollü çalışmalarını inceleyen retrospektif bir çalışma olması eleştirisi getirilebilir.

Kronolojik olarak ikinci meta analiz Cochrane Kütüphanesi tarafından yayımlanmıştır ve gerçek randomizasyon içeren beş randomize kontrollü çalışma içermektedir. Ana sonuç ölçümü klinik gebelik oranı olan bu çalışma sonucu, GnRH antagonist kullanıldığında, GnRH agoniste kıyasla belirgin ölçüde dah az klinik gebelik oranına rastlanmıştır (75).

Üçüncü meta analiz ise on dört randomize kontrollü çalışma ve konferanslarda sunulan randomize kontrollü çalışmaların abstractlarını içermektedir (76). Tedavi etme amacı ile kullanıldığında iki analog arasında klinik gebelik oranında bir fark bulunmamıştır. Bu meta analiz ile Al-Inany ve Aboulgar (75) meta analizi arasındaki fark, Daya'nın daha geniş bir örnekleme yapmış olması (76) veya non-conventional alpha ve beta değerleri kullanımı (sırasıyla 0,01 ve 0,1) olabilir.

En güncel meta analiz 2006'da basılmıştır (77) ve yirmiiki randomize kontrollü çalışmayı içermektedir. Bu meta analiz sonuç ölçümü olarak canlı doğum oranını seçmiştir ve iki GnRH analogu arasında istatistiki bir fark bulmamıştır. Canlı doğum oranı, GnRH agonist ile %2,7 daha fazla olmakla beraber, farkı sıfırdır. Bizim çalışmamızda klinik gebelik (HCG +) oranı agonist kullanılan grupta daha fazla ancak devam eden gebelik oranı arasında fark bulunmamıştır.

GnRH antagonistleri ile ilgili yakın yıllarda kazanılan kapsamlı deneyim göz önünde bulundurulduğunda (78), bu deneyimin GnRH antagonist protokollerine yansıtılarak, GnRH agonist ile karşılaştırıldığında, gebelik oranında artış sağlama olasılığı bulunmaktadır.

Ludwig antagonist tedavisine sabit günde başlamaktan ziyade foliküler gelişmenin erken safhasının daha az etkilendiği, antagonistlerin kişiye özgün günde başladığı esnek rejimlerin daha etkili olabileceğini belirtmektedir (79). Antagonist protokolü esnek rejimle sabit günde başlamanın karşılaştırıldığı bir çalışmada anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksek klinik gebelik oranları saptanmıştır (%51,6 ya karşı %44,1) (80). Yine bir başka çalışmada antagonistlerin sabit günde başladığı tek doz ve multiple dozlu üç protokol karşılaştırılmış, multiple doz esnek rejimde total kullanılan gonadotropin dozu ve antagonist dozu anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Aynı çalışmada serum E2 seviyesi multiple doz esnek rejimde sabit günde başlanmasına göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir (1737 pg/ml ye karşı

1041 pg/ml) (81). Agonist uzun protokolü ile antagonist multiple doz esnek rejiminin karşılaştırıldığı Lautradis ve arkadaşlarının 2004 yılındaki çalışmasında ise, gebelik oranları açısından antagonist lehine fark oluşmamıştır (%24,1 e karşı %18,5) (82). Bizim protokollerimizde de tedaviyi optimize etmek amacı ile antagonistler multiple doz esnek rejim halinde kullanılmıştır.

Yine bizim tedavi protokollerimizde gonadotropinler hastanın tedavi cevabı beklentisine göre farklı dozlarda başlatılmış ve doz over cevabına göre ayarlanmıştır. Toplanan total oosit sayısı ve kaliteli oosit sayısı, ortalama embriyo transfer sayısını ve gebelik oranlarını indirekt olarak etkilediği düşünülmektedir (82). Daha fazla sayıda kaliteli oosit varlığı ile daha yüksek kalitede embriyoların oluşma şansının da artacağı beklenmektedir. Nitekim KOH'un da amacı budur. Bu çalışmada toplanan ortalama oosit sayısı agonist grubunda 13,68 ve antagonist grubunda 10,66 olup fark anlamlı düzeydedir ($p < 0,05$). İki grup arasında kalitelioosit/total oosit oranı, fertilizasyon oranı ve 3.gün embriyo gelişme oranları açısından fark yoktur. Çalışmaların çoğunda gruplar arasında total oosit sayısı açısından fark izlenmezken (82,83), Ludwig'in metaanalizinde antagonist grubunda 2,6 oosit daha az oosit toplandığı belirtilmektedir ($p < 0,05$) (79). Yine Albano ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında da antagonist grubunda anlamlı düzeyde az sayıda oosit elde edildiği görülmüştür (6'ya karşı 4,1) (80).

Bizim çalışmamızda total oosit sayısında olduğu gibi >10 mm total folikül sayısı da iki grup arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p < 0,05$). Folikül sayısındaki bu farklılık gonadotropin dozu ve süresi ile ilgili olabilir. Gonadotropin dozunun daha fazla verilmesi ile daha fazla folikül oluşması ve daha fazla oosit toplanabileceği savunulmakla (65) beraber, bizim çalışmamızda antagonist gruba daha fazla miktarda gonadotropin stimülasyonu verilmiş olmasına karşın elde edilen total oosit sayısı ve total folikül sayısında anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

Total oosit sayısında anlamlı derecede azlık tespit eden literatürdeki bir çalışmada 11-14 mm folikül sayısı antagonist grupta daha az bulunmuş (4,3 e karşı 3,2 $p<0,05$) ancak diğer boyuttaki foliküllerde sayıca azlık anlamlı düzeyde izlenmemiştir (80). Lee ve arkadaşları çalışmasında antagonist grubunda 10 mm nin üstündeki tüm folikül sayısı ve toplanan total oosit sayısı benzerken, küçük ve orta boyuttaki foliküllerin daha az sayıda olduğunu tespit etmişlerdir (sırası ile $p=0,003$ ve $p=0,007$). Buna benzer sonuca Ludwig'in metaanalitik çalışmasında da bahsedilmektedir (79).

Gebelik oranını etkileyebilecek parametreler olan total oosit sayısı ve folikül sayıları açısından antagonist grubu dezavantajlı görülmektedir. Bu durum oluşan embriyo sayısı ve embriyo transfer sayısını etkilemektedir. Antagonist grubunda ortalama 2,54 ve agonist grubunda 2,89 embriyo transferi gerçekleşmiştir ($p=0,001$). Ancak, benzer gebelik oranları elde edilmesi antagosit grubunda yeterli sayı ve kalitede oosit oluşumu elde edilebilmiş olduğunu göstermektedir.

Kliniğimizde antagonist uygulaması kararı verilen olguların yaş ortalamasının yüksek olması ve zayıf yanıt verme olasılığı yüksek olgular olması, olgu gruplarının non randomize olması vurgulanması gereken bir noktadır. Buna bağlı olarak kullanılan gonadotropin dozu antagonist grubunda diğer çalışmalardakine zıt olarak daha yüksek bulunmuştur.

Özetleyecek olursak, Antagonist protokol grubunda , uzun protokol uygulanan hastalara göre total kullanılan FSH dozunun fazla olmasına karşın, total folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı daha azdır. Ancak bu farklılığın nedeninin çalışmamızda antagonist protokol uygulanan hastaların yaşlarının, uzun protokol uygulanan hastaların yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı ileri olmasından kaynaklanmış olma durumu söz konusudur. Çünkü hem over yaşıyla, hem over kalitesiyle ve hem de verilen gonotropinlere cevabıyla daha zayıf olması ileri yaşta beklenen bir durumdur.

Antagonist protokol uygulanan hastalardaki HCG (+) gebelik oranı long protokole göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olmasına karşın devam eden gebelik oranlarında anlamlı bir fark gösterilememiştir.

BÖLÜM VI

SONUÇ

GnRH agonist kullanımına göre GnRH antagonist kullanımının sonuca direk etkili olmayan birçok avantajı bulunmaktadır: hemen aksiyon modu, kullanım esnekliği ve analog kullanımını bırakır bırakmaz hızlı geri dönüş gibi... Ayrıca, uygulama süresinin daha kısa olması, FSH stimülasyon süresinin daha kısa olması, istatistiki olarak önemsiz olmakla beraber GnRH agonistleri ile karşılaştırıldığında canlı doğum oranındaki fark, IVF'teki over stimülasyonu için GnRH antagonist protokollerini modern yaklaşım konumuna sokmakta ve pitüiter downregülasyonu için büyük oranda ilk tercih edilen analog haline getirmektedir. Ancak, GnRH antagonist protokollerini daha da mükemmelleştirmek için daha çok araştırma gerekmektedir. Ayrıca, polkistik over sendromu, endometriozis ve zayıf over rezervi gibi spesifik hasta grupları ile ilgili karşılaştırmalı canlı doğum dataları içinde ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, birincil etkinlik ölçütleri olan klinik gebelik oranları ve devam eden gebelik oranları açısından GnRH antagonist multidoz protokolü, agonist uzun protokolüne alternatif olabilir.

BÖLÜM VII

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- (1) Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania:Elsevier Inc., 5th ed, 2004, sayfa: 633-668.
- (2) Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vdal C, et al. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). Human Reproduction 2001;16(12), sayfa: 2533-2539.
- (3) Shapiro DB. An overview of GnRH antagonists in infertility treatments. Introduction. Fertility and Sterility 2003; 80 Suppl 1, sayfa: 1-7.
- (4) Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. Human reproduction Update 2002; 8(3) sayfa: 279-290.
- (5) Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002, sayfa: 102-125.
- (6) M. Fujino, I. Yamazaki and S. Kobayashi *et al.*, Some analogs of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) having intense ovulation-inducing activity, *Biochem Biophys Res Commun* 57 (1974), sayfa: 1248–1256.
- (7) R.N. Clayton and K.J. Catt, Receptor-binding affinity of gonadotropin-releasing hormone analogs: analysis by radioligand-receptor assay, *Endocrinology* 106 (1980), sayfa: 1154–1159.
- (8) M.J. Karten and J.E. Rivier, Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective, *Endocr Rev* 7 (1986), sayfa: 44–66.

- (9) Leon Speroff, Marc A. Fritz, Lippincott Williams. (2005) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Seventh Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, sayfa: 1013-67.
- (10) Leon Speroff, Marc A. Fritz, Lippincott Williams. (2005) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Seventh Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, sayfa: 1215-74.
- (11) ASRM/SART Registry. Assisted reproductive technology in the United States: Results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 2000; 72, sayfa: 641.
- (12) European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). The European IVF-monitoring programme (EIM), for ESHRE. Assisted reproductive technology in Europe, 1998. Results generated from European Registers by ESHRE . Hum Reprod 2001;16, sayfa: 2459
- (13) Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83 (129), sayfa: 4177-4188.
- (14) Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon induksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
- (15) Pellestor F, Adreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. Hum Genet 2003; 112, sayfa: 195.
- (16) Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. Hum Reprod 1996;11, sayfa: 2217.
- (17) Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1989; 51, sayfa: 651.

- (18) Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55, sayfa: 784.
- (19) Tarlatzis BC; Kolibianakis EM. GnRH agonists vs antagonists. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21(1), sayfa: 57-65.
- (20) Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996;11, sayfa: 917.
- (21) Jannsens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernardis JM, Reker-Mombarg LT, Schoemaker J. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2000;15, sayfa: 2333.
- (22) Hugues EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58, sayfa: 888.
- (23) Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD00, sayfa: 1299.
- (24) Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril* 1988; 50, sayfa: 400.
- (25) Urbancsek J, Witthaus E. Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 65, sayfa: 966.
- (26) Ron-El R, Herman A, Golan A, Nachum H, Soffer Y, Caspi E. Gonadotropins and

combined gonadotropin-releasing hormone agonist—gonadotropins protocols in a randomized prospective study. *Fertil Steril* 1991; 51, sayfa: 574.

(27) El-Nemr A, Bhide M, Khalifa Y, Al-Mizyen E, Gillot C, Lower AM, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Clinical evaluation of three different gonadotropin-releasing hormone analogues in an IVF programme: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103, sayfa: 140.

(28) Collins JL. A turbulent arena. *Fertil Steril* 2003; 80, sayfa: 1117.

(29) Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Human menopausal gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Fertil Steril* 2003; 80, sayfa: 1121.

(30) Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W. Choice of ovarian stimulation regimens in assisted reproduction: finding the thread in the gonadotropin maze. *Fertil Steril* 2003; 80, sayfa: 1114.

(31) J. Smitz, P. Erard and M. Camus *et al.*, Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol, *Hum Reprod* 7 (1992), sayfa: 1225–1229.

(32) R.G. Forman, R. Frydman and D. Egan *et al.*, Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: a European series and a proposal for prevention, *Fertil Steril* 53 (1990), sayfa: 502–509.

(33) S. Daya, Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles, *Cochrane Database Syst Rev* 2 (2000), sayfa: CD001299.

- (34) T. Reissmann, R. Felberbaum and K. Diedrich *et al.*, Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview, *Hum Reprod* 10 (1995), sayfa: 1974–1981.
- (35) D. Kenigsberg, B.A. Littman and G.D. Hodgen, Medical hypophysectomy: I. Dose-response using a gonadotropin-releasing hormone antagonist, *Fertil Steril* 42 (1984), sayfa: 112–115.
- (36) R. Felberbaum, T. Reissmann and C. Zoll *et al.*, GnRH antagonists in gynecology: initial results within the scope of controlled ovarian hyperstimulation, *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 35 (1995) (supplement 1), sayfa: 113–117.
- (37) D. Klingmuller, M. Schepke and C. Enzweiler *et al.*, Hormonal responses to the new potent GnRH antagonist Cetrorelix, *Acta Endocrinol (Copenh)* 128 (1993), sayfa: 15–18.
- (38) L. Kiesel and B. Runnebaum, Gonadotropin releasing hormone and analogs. Physiology and pharmacology, *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 32 (1992), sayfa: 22–30.
- (39) D.W. Hahn, J.L. McGuire and W.W. Vale *et al.*, Reproductive/endocrine and anaphylactoid properties of an LHRH-antagonist, ORF 18260, *Life Sci* 37 (1985), sayfa: 505–514.
- (40) E.G. Hughes, D.M. Fedorkow and S. Daya *et al.*, The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Fertil Steril* 58 (1992), sayfa: 888–896.
- (41) Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002; 8, sayfa: 279.
- (42) Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. 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. European Cetorelix Study Group. *Hum Reprod* 2000; 15, sayfa: 526.

(43) Felberbaum RF, 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 GnRH antagonist cetorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000; 15, sayfa:1015.

(44) Ludwig M, Felberbaum RF, Albano C, , Riethmuller-Winzen H, Schuler A, Devroey P, Engel W, Diedrich K. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using LHRH antagonist Cetorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264, sayfa: 29.

(45) Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265, sayfa:175.

(46) F. Fischl and J.C. Huber, Obruca a Zeitliche optimierung der kontrollierten hyperstimulation (koh) in kombination mit gnrh-antagonisten und ovulationshemmer in einem ivf-programm, *Journal Für Fertilität Und Reproduktion* 11 (2001), sayfa: 50–51.

(47) E.M. Kolibianakis, E.G. Papanikolaou and M. Camus *et al.*, Effect of oral contraceptive pill pretreatment on ongoing pregnancy rates in patients stimulated with GnRH antagonists and recombinant FSH for IVF. A randomized controlled trial, *Hum Reprod* 21 (2006), sayfa: 352–357.

(48) L. Rombauts, D. Healy and R.J. Norman, A comparative randomized trial to assess the impact of oral contraceptive pretreatment on follicular growth and hormone profiles in GnRH antagonist-treated patients, *Hum Reprod* 21 (2006), sayfa: 95–103

(49) Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17, sayfa: 874.

- (50) Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation : the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000; 15, sayfa: 1211.
- (51) Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Embryo implantation and GnRH antagonists: ovarian actions of GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2001; 16, sayfa: 608.
- (52) J. Rabinovici, P. Rothman and S.E. Monroe *et al.*, Endocrine effects and pharmacokinetic characteristics of a potent new gonadotropin-releasing hormone antagonist (Ganirelix) with minimal histamine-releasing properties: studies in postmenopausal women, *J Clin Endocrinol Metab* 75 (1992), sayfa: 1220–1225.
- (53) Double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). The ganirelix dose-finding study group. *Hum Reprod* 1998;13, sayfa: 3023.
- (54) Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmuller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997; 67, sayfa: 917.
- (55) Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmuller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9, sayfa: 788.
- (56) Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schroder AK, Loning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002; 17, sayfa: 2842.
- (57) Klipstein S, Reindollar RH, Regan MM, Alper MM. Initiation of the gonadotropin-

releasing hormone antagonist ganirelix for in vitro fertilization cycles in which the lead follicle is >14 mm. *Fertil Steril* 2004; 81, sayfa: 714.

(58) I.J. Duijkers, C. Klipping and W.N. Willemsen *et al.*, Single and multiple dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in healthy female volunteers, *Hum Reprod* 13 (1998), sayfa: 2392–2398.

(59) B. Mannaerts and K. Gordon, Embryo implantation and GnRH antagonists: GnRH antagonists do not activate the GnRH receptor, *Hum Reprod* 15 (2000), sayfa: 1882–1883.

(60) I. Leroy, M. d'Acremont and S. Brailly-Tabard *et al.*, A single injection of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist (Cetrorelix) postpones the luteinizing hormone (LH) surge: further evidence for the role of GnRH during the LH surge, *Fertil Steril* 62 (1994), sayfa: 461–467.

(61) K. Diedrich, C. Diedrich and E. Santos *et al.*, Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation, *Hum Reprod* 9 (1994), sayfa: 788–791.

(62) F. Olivennes, R. Fanchin and P. Bouchard *et al.*, The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program, *Fertil Steril* 62 (1994), sayfa: 468–476.

(63) C. Albano, J. Smits and M. Camus *et al.*, Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation, *Fertil Steril* 67 (1997), sayfa: 917–922.

(64) A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle

stimulating hormone (Puregon). The ganirelix dose-finding study group, *Hum Reprod* 13 (1998), sayfa: 3023–3031.

(65) F. Olivennes, S. Alvarez and P. Bouchard *et al.*, The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg, *Hum Reprod* 13 (1998), sayfa:2411–2414.

(66) Fleicher AC, Gordon AN, Entman SS, Keple D. Transvaginal scanning of endometrium. *J Clin Ultrasound* 1990; 18, sayfa: 337.

(67) Leicher AC, Kalemeris GC, Entman SS. Sonographic depiction the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12, sayfa: 271.

(68) Forrest TS, Elyoderani MK, Muilenburg MC, Bewtra C, Kalbe WT, Sullivan P. Cyclic endometrial changes: US assesment with histologic correlation. *Radiology* 1988; 167, sayfa: 233.

(69) G. Griesinger, K. Dafopoulos and A. Schultze-Mosgau *et al.*, What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Is BESST (birth emphasizing a successful singleton at term) truly the best?, *Hum Reprod* 19 (2004), sayfa: 1239–1241.

(70) M. Germond, F. Urner and A. Chanson *et al.*, What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The cumulated singleton/twin delivery rates per oocyte pick-up: the CUSIDERA and CUTWIDERA, *Hum Reprod* 19 (2004), sayfa: 2442–2444.

(71) E.M. Heijnen, N.S. Macklon and B.C. Fauser, What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The next step to improving outcomes of IVF: consider the whole treatment, *Hum Reprod* 19 (2004), sayfa: 1936–1938.

(72) J.K. Min, S.A. Breheny and V. MacLachlan *et al.*, What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BESST endpoint for assisted reproduction, *Hum Reprod* 19 (2004), sayfa: 3–7.

- (73) A. Tiitinen, C. Hyden-Granskog and M. Gissler, What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The value of cryopreservation on cumulative pregnancy rates per single oocyte retrieval should not be forgotten, *Hum Reprod* 19 (2004), sayfa: 2439–2441.
- (74) M. Ludwig, A. Katalinic and K. Diedrich, Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis, *Arch Gynecol Obstet* 265 (2001), sayfa: 175–182.
- (75) H. Al-Inany and M. Aboulghar, GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review, *Hum Reprod* 17 (2002), sayfa: 874–885.
- (76) S. Daya, A comparison of clinical pregnancy rates in the efficacy evaluation of GnRH agonist versus antagonist use for assisted reproduction – a meta-analysis using an intention to treat approach, *Gynaecol Endocrinol* 17 (2003) (supplement 1), sayfa: 44.
- (77) Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC et al. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [in press].
- (78) B.C. Tarlatzis, B.C. Fauser and E.M. Kolibianakis *et al.*, GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF, *Hum Reprod Update* 12 (2006), sayfa: 333–340.
- (79) Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive Technologies compared to the long protocol. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265, sayfa:175-182.
- (80) Albano C, Felferbaum RE, Smitz J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomised phase III European study comparing the luteinising hormonereleasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelein. *Human Reproduction* 2000; 15(3), sayfa: 526-531.
- (81) Ludwig M, Katalinic A, Banz C, et al. Tiling the GnRH antagonist cetrorelix acetate to

individual patient's needs in ovarian stimulation fro IVF: results of a prospective, randomized study. Human reproduction 2002; 17(11), sayfa: 2842-2845.

(82) Lautradis et al. A modified gonadotrophin- releasing hormone (GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. Fertility and Sterility 2004; 82(5), sayfa: 1446-1448.

(83) Mederios Garcia Torres M, Donadio N, Donadio NF, et al. Comparison of embryo implantation in Wistar rats that underwent ovarian stimulation using exogenous gonadotropins associated with cetorelix acetate or leuprolide acetate. Fertility and Sterility 2005; 84,suppl 2, October, sayfa: 1235-1240.

(84) Beckers NCM, Macklon NS, Eijkemans MJ, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotrophin, reconbinant luteinizing hormone, or gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. The journal of clinical Endocrinology and metabolism 2003; 88(9), sayfa: 4186-4192.