



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISI İLE
IN VITRO FERTİLİZASYON PROGRAMINA ALINAN
HASTALARDA UYGULANAN GONADOTROPİN SALGILATICI
HORMON AGONİST VE ANTAGONİST PROTOKOLLERİNİN
GEBELİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur ŞAHİN

ANKARA/2019



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISI İLE
IN VITRO FERTİLİZASYON PROGRAMINA ALINAN
HASTALARDA UYGULANAN GONADOTROPİN SALGILATICI
HORMON AGONİST VE ANTAGONİST PROTOKOLLERİNİN
GEBELİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur ŞAHİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serdar DİLBAZ

ANKARA/2019

ÖNSÖZ

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'e;

Tez çalışmalarım süresince, bilgi ve tecrübesiyle çalışmalarımın her alanında destek veren değerli danışman hocam Prof. Dr. Serdar DİLBAZ'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, kendilerinden ilham aldığım değerli klinik şeflerime, hocalarıma;

Asistanlığım süresince kendisinden her alanda çok şeyler öğrendiğim, her zaman yanımda olan ve desteğini gece gündüz esirgemeyen abim Op. Dr. Çağatayhan ÖZTÜRK'e;

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım baş asistanlarıma, uzmanlarıma;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum aynı gemide mücadele vermekten gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personellerimize;

Eğitim ve sosyal hayatımda her daim yanımda bulunan kader birliği ettiğim Ahmet ÇALIŞ'a ve Andaç KAYA'ya;

Benden hiçbir zaman hiçbir desteği esirgemeyen, eğitim hayatımın her döneminde sabır ve sonsuz anlayış gösteren anneme, babama, kardeşime ve kendisine layık olmaya çalıştığım geçen yıl kaybettiğim anneannem Sıdika GÜLER'E

Eğitimime her zaman en büyük desteği veren, uzmanlık eğitimimin zorlu dönemlerini birlikte geçirdiğim, her türlü üzüntümü ve sevincimi paylaştığım sevgili eşim Ediz Karataş ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6.KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR

AFC	: Antral folikül sayımı
AI	: Aromataz inhibitörü
AMH	: Anti müllerian hormon
CC	: Klomifen sitrat
CCCT	: Klomifen sitran challenge test
CFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülatör geni
DOR	: Düşük over rezervi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Estradiol
EFORT	: Eksojen folikül stimüle edici hormon over rezerv testi
EGY	: Embriyo gelişim yetersizliği
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GAST	: Gonadotropin salgılatıcı hormon stimülasyon testi
H/S	: Histeroskopi
HCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HMG	: İnsan menopozal hormonu
HSG	: Histerosalpingografi
IU	: İntra uterin
IUI	: İntra uterin inseminasyon
IVF	: İn vitro fertilizasyon
L/S	: Laparoskopi
LH	: Luteinleştirici hormon
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
OHSS	: Overyan hiperstimülasyon sendromu
P	: Progesteron
SIS	: Salin infüzyon sonografi
TFF	: Total fertilizasyon başarısızlığı
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon

USG : Ultrasonografi
VKİ (BMI) : Vücut kitle indeksi



TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Semen analizi parametreleri	6
Tablo 2. Semen analizi değerlendirilmesi.....	6
Tablo 3. Açıklanamayan infertilite tedavisinde siklus başına gebelik oranı	17
Tablo 4. Gonadotropin salgılatıcı hormon analogu doz şemaları.....	22
Tablo 5. Vücut kitle indeksi(VKİ) sınıflamaları ve obstetrik öyküleri.....	277
Tablo 6. Agonist ve antagonist tedavi gruplarının yaş, VKİ, infertilite süresi, gravida, abortus ve yaşayan çocuk sayılarının karşılaştırılması	29
Tablo 7. Agonist ve antagonist tedavi gruplarının hormon düzeylerinin, başlangıç ve bitiş ovülasyon dozlarının, gonadotropin salgılatıcı hormon(GnRH) ve ovülasyon indüksiyon günlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 8. Agonist ve antagonist tedavi gruplarının insan koryonik hormon(HCG) günü folikül sayısı, endometriyum kalınlığı, estrodiol(E2) ve progesteron(P) düzeyi, oosit sayıları ve embriyo transfer sayılarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 9. Embriyo transfer, In Vitro Fertilizasyon(IVF) bilgileri ve gebelik sonuçları.....	32
Tablo 10. Agonist ve antagonist tedavi gruplarının VKİ, embriyo transfer bilgileri ve sonuçlarının karşılaştırılması	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

- Şekil 1.** In Vitro Fertilizasyon sonuçları ve klinik gebelik sonuçları 288
- Şekil 2.** Çalışmada değerlendirilen tüm hastaların tedavi sonuçlarının dağılımı 344



ÖZET

ŞAHİN Onur, "Açıklanamayan İnfertilite tanısı ile IVF programına alınan hastalarda uygulanan gonadotropin salgılatıcı hormon agonist ve antagonist protokollerinin gebelik sonuçlarının karşılaştırılması.", T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Uzmanlık Tezi, Ankara 2019

Amaç: Bu çalışmada açıklanamayan infertilite tanılı hastalara uygulanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist protokol ile antagonist protokolün IVF sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Mayıs 2007 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'nde açıklanamayan infertilite tanısı ile tedavi alan 696 açıklanamayan infertilite tanısı almış hasta dahil edildi; bu hastaların 368 (%52.9) tanesine GnRH agonist protokol uygulandı "Grup I" olarak, 328 (%47.1) tanesine GnRH antagonist protokol uygulandı "Grup II" olarak değerlendirildi. Hastaların klinik sonuçları veri tabanından alınarak retrospektif olarak SPSS programı ile değerlendirilerek analiz edilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmaya 696 adet hasta dahil edildi. Bu hastaların 45'i (%6,7) zayıf, 310'u (%46,2) normal kilolu ve 316'sı (%47,1) fazla kilolu idi. Hastaların 469 tanesi daha önce hiç gebe kalmamıştı. Hastaların 17 (%2,4) tanesinde siklus iptali gerçekleşti. Siklus iptali GnRH antagonist protokol uygulanan hastalarda anlamlı derecede ($p=0.014$) daha yüksek izlendi. Folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı arasında gruplar arasında fark izlenmedi. 3. gün hasta serum estrodiol(E2), folikül stimüle edici hormon(FSH) ve lüteinleştirici hormon(LH) seviyeleri açısından gruplar arasında fark izlenmedi, ancak tedavide uygulanan doz ve gün sayısı arasında anlamlı fark izlendi ve agonist protokolde anlamlı derecede yüksek saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 144 tanesinde (%20,7) embriyo transferi yapılamadı. Embriyo transferi yapılamayan hastaların 60 tanesinde total fertilizasyon başarısızlığı(TFF) ve 84 tanesinde embriyo gelişim yetersizliği(EGY) geliştiği tespit edildi. GnRH agonist protokol uygulanan ve embriyo transferi yapılan 291 (%79,1) hastanın 158 (%54,3) tanesinde gebelik izlenmedi, 23 (%7,9) tanesinde kimyasal gebelik izlendi, 110

(%37,8) tanesinde ise klinik gebelik izlendi. Klinik gebelik izlenen hastaların 103 (%93,6) tanesinde intra uterin(IU) gebelik izlendi. GnRH antagonist protokol uygulanan ve embriyo transferi yapılan 261 (%79,1) hasta mevcuttu. Bu hastaların 140 (%53,8) tanesinde gebelik izlenmedi, 21 (%8,1) tanesinde kimyasal gebelik, 99 (%38,1) tanesinde ise klinik gebelik izlendi. Klinik gebelik izlenen hastaların 95 (%96) tanesinde IU erken gebelik izlendi. Hastanın tedavi protokolündeki değişim IVF sonuçlarını ve klinik gebelik oranlarını etkilemediği gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada açıklanamayan infertilite tanısıyla IVF tedavisi alan ve GnRH agonist, antagonist protokolü uygulanan hastalarda gebelik sonuçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Anahtar kelimeler: Açıklanamayan infertilite, GnRH agonist protokol, GnRH antagonist protokol, in vitro fertilizasyon, yardımcı üreme teknikleri

ABSTRACT

ŞAHİN Onur, “Comparison of pregnancy rates of GnRH AGONIST and GnRH ANTAGONIST protocols in patients with unexplained infertility.” T.C. Ministry of Health University of Health Sciences Etlik Zübeyde Hanim Hospital, Gynecology and Obstetrics, Thesis, Ankara 2019

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of GnRH agonist protocol and GnRH antagonist protocol on IVF results in patients with unexplained infertility

Method: Between May 2007 and January 2019 the patients who were treated in the Reproductive Therapy Clinic of Health Sciences University Ankara Etlik Zübeyde Hanim Hospital were retrospectively evaluated and analyzed using SPSS program.

Results: Six hundred ninety six patients were included in this study. Of these patients, 45 (%6,7) were lean, 310 (%46,2) were normal weight and 316 (%47,1) were overweight. 469 patients had never been pregnant before. Cycle cancellation occurred in 17 (%2,4) patients. Cycle cancellation was significantly higher in patients treated with GnRH antagonist protocol ($p=0.014$). There was no difference between the groups in terms of follicle count, oocyte count and mature oocyte count. 3. day, there was no difference between E2, FSH and LH. However, there was a significant difference between the dose and number of days in the treatment. GnRH agonist protocol was significantly higher. Embryo transfer could not be performed in 144 (20,4) of the patients included in the study. Of the patients, 60 had total fertilization failure(TFF) and 84 had EGY. Of the 297 (%79,1) patients who underwent GnRH agonist protocol and embryo transfer; 158 (%54,3) had no pregnancy, 23 (%7,9) had chemical pregnancy and 110 (%37,8) had clinical pregnancy. Early IU pregnancy was observed in 103 (%93,6) of the patients. There were 261 (79.1) patients who underwent GnRH antagonist protocol and underwent embryo transfer. Pregnancy was not observed in 140 (%53,8) of these patients. 21 (%8,1) had chemical pregnancy, 99 (%38,1) had clinical pregnancy. Early IU pregnancy was 95 (%96). The change in the treatment protocol did not affect IVF results and clinical pregnancy rates.

Conclusion: In this study, no statistically significant difference was found in terms of pregnancy outcomes in patients who were treated with IVF for unexplained infertility

and who underwent GnRH agonist, GnRH antagonist protocol. When the studies in the literature are evaluated, it is seen that there are different results.

Key Words: GnRH agonist protocol, GnRH antagonist protocol, unexplained infertility, in vitro fertilization, assisted reproductive techniques



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, 1 yıllık süreç sonunda korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması olarak tanımlanmakta ve çiftlerin %15'inde karşımıza çıkmaktadır (1). Coğrafi farklılıklar, çevresel etkenler, kültürel ve sosyoekonomik özelliklere bağlı olarak prevalansı bazı bölgelerde %30'lara kadar yükselebilmektedir (2). İnfertiliteyi 'çiftlerin hastalığı' olarak tanımlamak ve değerlendirmek gerekir. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) standart tanı protokollerine göre, infertil çiftlerde kadına ait nedenler %40-45, erkeğe ait nedenler %30-40, tanısız yöntemlerle etyolojisi aydınlatılamayan ve açıklanamayan infertilite olarak tanımlanan grup %10-15 oranında bildirilmektedir (3).

İnfertil çiftlerde etyoloji için yeterli klinik değerlendirme yapıldığında %85-90'ında olası neden tespit edilmektedir. Etiyolojide kadın faktör ve erkek faktör %75'lik bir bölüme sahipken, endometriozis %8, servikal ve immünolojik nedenler %2 lik bir oranda yer almaktadır (4). Açıklanamayan infertilite bir ekartasyon tanısıdır, tüm infertil çiftlerin %10-15'inde tespit edilmekte olup tanısı yeterli klinik değerlendirme (semen analizi, over rezervin değerlendirilmesi, tubal faktör ve uterin patolojiler) yapıldıktan sonra konulmaktadır. Açıklanamayan infertilite sebebiyle IVF yapılan hastalarda etyopatogeneze açısından değerlendirildiğinde, bu hastaların folikül gelişiminde, ovulasyonda, luteal fazda birçok minör defektin olduğu, semen analizinde sperm konsantrasyonunun ve motilitesinin referans değerin alt sınıra yakın olduğu izlenmiştir. İmplantasyon başarısızlığı, servikal faktörler ve sperm/yumurta etkileşimindeki defektler suçlanan diğer nedenler olarak belirtilmiştir (5).

Açıklanamayan infertilite tanısında IVF en etkin yaklaşım olup 2013'de Society for Assisted Reproductive Technology'nin yaptığı çalışmada 40 yaş ve altında IVF yapılan hastalarda siklus başına gebelik oranı %25 ile %43 arasında saptanmıştır (6).

IVF tedavisinde protokol tercihi özelleştirilmeli ve çifte uygun olan seçilmelidir. GnRH antagonist ve GnRH agonist protokolleri karşılaştırıldığında, IVF tedavisinde normal cevap veren hastalarda gebelik oranları ve canlı doğum oranları açısından fark olmadığı tespit edilmiş ancak antagonist protokol uygulanan hastalarda

daha düşük gonadotropin kullanımı, buna bağlı olarak daha hasta yanlısı ve maliyetin daha düşük oluğu dikkati çekmiştir (7).

Bizde çalışmamızda; IVF gibi zorlu tedavi sürecinde yukarıda saydığımız nedenlerden açıklanamayan infertilite olgularında GnRH antagonist ve agonist protokolü uygulanan hastalarda; toplanan oosit, matür oosit, fertilizasyon ve gebelik oranı açısından karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite belirgin fizyolojik, psikolojik ve sosyolojik etkileri olan küresel bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. DSÖ'nün tanımına göre infertilite, çiftlerin 12 ay veya daha uzun süreli düzenli, korunmasız ilişkiye rağmen klinik gebeliğin oluşmadığı, reproduktif sistemin bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır (8) . Primer infertilite daha önce hiç gebelik oluşmayan bir çifti tanımlarken, sekonder infertilite ise geçirilmiş bir gebeliği takiben tekrar bir gebelik oluşamaması durumu olarak tanımlanmaktadır (8). Genel infertilite prevalansı yaklaşık olarak %15'tir (9). Fekundabilite, bir menstrüel siklusta gebelik oluşma olasılığını belirtir ve normal çiftlerde %20-25 olarak bildirilmiştir. Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır (10).

Son 30 yıl içinde infertilitenin değerlendirilmesinde ve tedavisinde çok büyük gelişmeler olmuştur. Bunlardan birincisi IVF ve diğer yardımcı üreme teknolojilerinin (YÜT) kullanılmaya başlanmasıdır. YÜT üreme ile ilgili süreçlerin yeni yollarla ve daha açıklayıcı şekilde araştırılmasına olanak sağlamıştır. Günümüzde ortalama evlilik yaşının yükselmesi, evlendikten sonra gebeliğin ertelenmesi, toplumun infertilite ve modern tedavilerle ilgili farkındalığının artması ile çiftler daha çok tıbbi desteğe başvurma ve tedavi aramaya daha eğilimli hale gelmiştir (11-12).

2.1. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil bir çiftin değerlendirilmesinde öncelikle spontan gebelik şansı belirlenmelidir. Çiftlerin %85'i bir yılın sonunda yardımcı bir tekniğe ihtiyaç duymadan gebelik elde edebilmektedir. Fakat gebelik oluşmaz iyi bir anamnezin ardından YÜT açısından değerlendirilir. Oligomenore veya amenore öyküsü, uterin, tubal, peritoneal hastalığı, endometriozisi ve azalmış over rezervi olan, bilinen ya da şüpheli erkek subfertilitesi olanlar ve 35 yaşın üzerindeki kadınlarda daha erken değerlendirme gerekmektedir (13).

2.1.1. Anamnez

Çocuk istemi ile başvuran çiftlerin öyküsü detaylı alınmalıdır. İnfertilite süresi, seksüel öykü, koitus sıklığı, menstrüasyon düzeni, sigara, alkol, ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar, dismenore, disparoni, galaktore varlığı, anormal servikal ‘smear’ sonucu, geçirilmiş operasyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, tiroit hastalıkları, mesleği, daha önce uygulanan infertilite tedavileri, yapılan embriyo transferleri, ailede erken menopoza, infertilite öyküsü anamnezde sorgulanmalıdır.

Ovulasyon döneminde ya da bir hafta öncesinde nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı o siklusta gebelik oranını düşürdüğü izlenmiştir (14). Sigara kullanımının hem kadın hem erkek infertilitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Erkeklerde azalmış semen volümü, bozulmuş semen parametreleri, kadında ise azalmış fekundite, artmış infertilite oranlarına neden olur (15).

İnfertil çiftte kadın yaşı tedavinin etkinliğinde önemli bir role sahiptir. Düzenli ovulatuvar siklusa rağmen menopoza yıllar önce fertilite azalmaktadır. Kadınlarda 20-25 yaş aralığında fertilite oranı en yüksektir.

Çiftlerin hayat tarzı, beslenme alışkanlıkları, aşırı kilo alımı ya da kilo kaybı, aşırı fiziksel aktivite gibi değiştirilebilir faktörler de değerlendirmeye alınmalıdır. İnfertilitenin tipi (primer ya da sekonder infertilite) anamnezde sorgulanmalıdır.

2.1.2. Fizik muayene

Arteriyel kan basıncı ve nabız ölçülmeli, hastanın kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmalıdır. Kadınlarda obezite ve menstrüel bozukluklar değerlendirilmelidir. Daha önce IVF tedavisi alıp almadığı aldysa hangi protokol uygulandığı öğrenilmelidir. Gebelik oluşumunda gecikme, siklus başına gebelik ve doğum oranlarında düşme, artmış abortus oranı, morbiditede artış, infertilite tedavilerinde yetersizlikle ya da yanlış protokol ile ilişkilidir (16). Obezite kadınları etkilediği kadar erkekleri de etkilemektedir. Artmış VKİ, sperm konsantrasyonu azaltır ve motilite bozukluklarına yol açabilir (17).

Jinekolojik muayene ile vagina ve serviks muayene edilmeli, anatomik ve konjenital patolojiler açısından değerlendirilmelidir. Rektovaginal muayeneyi de pelvik muayenenin bir parçası olarak yapmak gerekmektedir.

Erkek hastanın muayenesi de detaylı yapılmalı meme gelişimi, kıllanma, mikropenis varlığı, testis boyutu, varikosel varlığı açısından değerlendirilmelidir. Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen (CFTR) bozukluğu ile ilişkilidir ve erkek infertilitesinde önemli bir etkindir (18).

2.1.3. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme teknikleri

- Semen analizi: erkek faktörü incelemek için önemlidir.
- Overyan rezerv testleri: 3. gün FSH, anti-müllerian hormon(AMH) ve usg ile antralfolikül sayımı yapılmalı.
- Menstural düzen: ovulasyondan önceki LH dalgalanmasının değerlendirilmesi ve ovulasyondan sonra midluteal dönemdeki progesteron seviyesi değerlendirilmeli.
- HSG: tubal açıklık ve uterin kavite değerlendirilmeli.
- Seçilmiş bazı çiftlerde bu testlere ek olarak aşağıdaki testler de eklenebilir.
- Pelvik usg ile myomların ve overyan kistlerin değerlendirilmesi.
- Laparoskopi ile pelvik patolojilerin değerlendirilir ayrıca endometriyozis şüphesinde de laparoskopi ile değerlendirme tercih edilmelidir.

2.1.3.1. Semen Analizi:

Semen örneği en az 2, en fazla 7 günlük cinsel perhiz sonrası verilmelidir. Semen örneği en fazla 1 saat içerisinde incelenmelidir. Anormal sonuçlarla karşılaşıldığında semen analizini tekrarlamak gerekmektedir. Semen analizinde DSÖ'nün 2010 referans değerleri baz alınmaktadır. Referans aralığının dışında kalan semen patolojileri DSÖ 2010 kılavuzuna göre tablodaki gibi tanımlanmaktadır (19).

Tablo 1. Semen analizi parametreleri

Sperm parametreleri	Normal referans değerleri
Ejakülat volümü (ml)	>1.5
Sperm konsantrasyonu (milyon/ml)	>15
Total sperm sayısı (milyon/ejakülat)	>39
Motilite (%)	>40
İleri progresyon skoru (0-4)	>2
Canlılık (DSÖ)	>%58
Normal morfoloji (Kruger)	>%4
İlerleyici hareket (%)	>32
Total hareket (%)	>40

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Tablo 2. Semen analizi değerlendirilmesi

Terminoloji	Tanım
Normospermi	Referans değerde normal ejakülat
Oligospermi	Düşük konsantrasyonda ejakülat
Azospermi	Hiç spermatozoa bulunmaması
Aspermi	Hiç ejakülat elde edilmemesi
Astenospermi	Hareket azlığı saptanması
Teratospermi	Morfoloji açısından referans değerinin altında olması
Oligoastenoteratospermi	Her üç değişkende patoloji izlenmesi
Kriptospermi (sperm/Ml)	<1x10 ⁶

2.1.3.2. Overyan Rezerv Testleri:

Statik testler → Yaş, bazal serum FSH seviyesi, bazal serum estradiol seviyesi, bazal FSH/LH oranı, bazal serum inhibin-B seviyesi, bazal serum AMH seviyesi, over volümü, bazal antral follikül sayısı, over stromal kan akımı

Dinamik testler → Klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist stimulation test (GAST), Exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT)

FSH:

- FSH ≥ 10 IU/L azalmış over rezervi öngörüsünde %83-100 spesiviteye ulaşır (20).
- Menstürel siklusun 3. gününde değerlendirilir
- Siklusun 3. gününde bakılan bazal FSH seviyesi ovaryan rezervin indirekt belirteçidir.
- Bazal FSH seviyesi E2 ve inhibin B'nin hipofizer düzeyde yaptığı negatif feedback etkisini yansıtır. FSH'nın azalmış over rezervini belirlemedeki performansı orta düzeydedir ve gebe kalmayı öngörmedeki etkisinin zayıf olduğu ortaya konmuştur (21).

ESTRADIOL (E2):

- Erken foliküler fazda yüksek E2 değerleri (60-80 pg/mL'nin üstü) reproduktif yaşlanma ve hızlanmış oosit gelişimini göstermektedir.
- Bazal E2 seviyesi normal ve zayıf over yanıtı hastalar arasında anlamlı farklılık göstermektedir (22).
- Erken folliküler fazda, normal bazal FSH seviyesinde bazal E2 > 60 -80 pg/ml seviyeleri zayıf over yanıtını gösterir. Bu durumlarda İVF sikluslarının iptali artmış olarak karşımıza çıkar ve gebelik oranları azalmıştır (22).

AMH:

- Anti-Müllerian hormon (AMH), aynı zamanda müllerian inhibiting substance olarak da bilinen homodimerik bir glikoproteindir. Primordial folikül havuzunun büyüklüğünü yansıtır (23).
- AMH, FSH'deki artıştan yıllar önce düşüş gösteren, over rezervinin daha erken ve hassas biyolojik belirteçidir. Diğer over markerlarına nazaran daha iyi korelasyona sahiptir (24).
- Siklus bağımsızdır (25). Ancak günümüzde tartışma konusudur.
- Menapozda ölçülemeyecek seviyeye düşer (26).

- Düşük AMH eşik değerinin (0,2-0,7 ng/ml) stimülasyona zayıf cevabı öngörmede %40-97 sensitivite, %78-92 spesifite, %22-88 pozitif prediktif değer ve %97-100 negatif prediktif değere sahip olduğu, fakat gebeliği öngörmediği sonucuna varılmıştır (27-28-29-30). 1,2 ng/mL altındaki değerler azalmış over rezervi olarak kabul edilmektedir.

İNHİBİN B:

- İnhibin B; preantral ve antral folliküllerden salgılanan bir glikoproteindir (31).
- Yaş ilerledikçe İnhibin B seviyesinde azalma izlenir. Buna bağlı olarak negatif feedback etkisi ortadan kalkar ve FSH seviyesi yükselir (32).
- Menstrüel sikluslar arasında değişkenlik olduğundan ötürü tek başına over stimülasyonuna azalmış cevabı göstermede yeterli değildir.
- Düşük İnhibin B seviyesi ovulasyon indüksiyonuna azalmış yanıtı gösterir ve FSH düzeyinin artmasından daha erken saptanır (33).

KLOMİFEN SİTRAT CHALLENGE TEST(CCCT):

- Siklusun 3. gününde bazal FSH değeri ölçülür. 5. Ve 9. günler arası 100 mg/gün klomifen sitrat(CC) uygulanır. 10. Günde tekrarlanan FSH seviyesi <12 mIU/ml olmalıdır.
- CCCT'de 10.gündeki FSH' nın bazal 3. gün değerine göre yükselmiş olması (>12 IU/L) ve 3. ve 10. gün FSH değerleri toplamının >26 IU/L üzerinde olduğu durumlarda gebe kalma ve klinik gebelik oranlarının azaldığı izlenmiştir.
- CCCT sırasında over biyolojik belirteçlerinde (E2, inhibin B ve FSH) sikluslar arasında farklılık olması nedeniyle güvenilirliği sınırlıdır (34). Rutin kullanılması uygun değildir.

GnRH STİMÜLASYON TESTİ (GAST):

- Menstrüel siklusun 2. veya 3. gününde GnRH agonisti verilir. Bu FSH, LH ve E2 seviyelerinde yükselmeye sebep olur. Diğer testlere üstünlüğü gösterilememiştir (35).

- GnRH agonist stimölasyon testi over rezervi ile korele cevap verir. GnRH alımını takiben flare-up etkiyle FSH ve LH seviyelerinde yükselme ve bundan dolayı iki kat artan estradiol düzeyi tespit edildiğinde gebelik oranlarının da yükseldiğı görölmüştür.

EKZOJEN FSH OVER REZERV TESTİ (EFORT):

- Menstrüel siklusun 3. gününde FSH, E2 ve inhibin değeri ölçölür. 300 IU rekombinant FSH uygulandıktan 24 saat sonra FSH, E2 ve inhibin değeri tekrar ölçölür. E2 seviyesinin <30 pg/ml artışı, bazal FSH'ya göre azalmış over cevabını daha iyi öngörmektedir.
- İyi over yanıtını göstermede CCCT'den daha başarılı, kötü over rezervini göstermede daha başarısızdır. Bu nedenle bu testler günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır (36).
- CCCT, EFORT ve GAST yüksek maliyetli uzun zaman ve uğraş isteyen testlerdir. Over rezervi ve gebelikte prediktif değeri biyokimyasal belirteçlerden çok üstün değildir.

2.1.3.3. Menstrüel Düzen:

PROGESTERON:

- Ölçümün siklusun 21.günü yapılması yerine beklenen adetten 7 gün önce yapılması daha uygun bir yaklaşımdır. Progesteronun 3 ng/mL üzerinde olması ovulasyonu göstermektedir.
- Normal luteal faz için minimum serum progesteron düzeyi hakkında fikir birliğı bulunmamaktadır fakat 10 ng/mL'den fazla olması genellikle kabul edilmektedir (37).

LH:

- Siklus ortasında gerçekleşen LH dalgalanmasının ölçümü önem arz etmektedir.
- Beklenen LH yükselmesinden 48-72 saat önce testler yapılmaya başlanmakta, LH piki 48-50 saat sürmektedir.
- Pik sonrası 48 saat gebelik olasılığının en fazla olduğu dönemdir (38).

2.1.3.4. Uterin Kavite ve Tubal Geçirgenliğin Değerlendirilmesi:

Tubal geçişin değerlendirilmesi infertil çiftte yaklaşımda önemli bir yere sahiptir. Tubal geçiş ve uterin kavite öncelikle histerosalpingografi (HSG) ile değerlendirilir. Uterin kavitedeki miyomlar, polipler, sineşiler (yapışıklıklar), tubal oklüzyon (tıkanelikler) ve müllerian defektler HSG ile saptanabilir. Ayrıca mekanik lavaj etkisi ile tubalar açılabilir. HSG'nin dezavantajı peritubal adezyonlarda başarılı değildir ayrıca ağırlı bir işlem olmakla beraber enfeksiyon riski taşımaktadır.

HSG ile saptanan intrauterin patolojilerin eksizyonunda histeroskopi çok faydalıdır. Ofis şartlarında uygulanabilmesi ve kaviteyi direkt vizüalize ediyor olması histeroskopinin avantajlarıdır.

Salin infüzyon sonohisterografi (SIS) radyasyon maruziyeti olmadan ofis şartlarında yapılabilen bir işlemdir. Endometrial kavitenin değerlendirilmesini sağlar (39).

2.1.3.5. Ultrasonografi (USG)

Usg ile endometrium kalınlığı, adneksiyel kitleler, ovaryen ve paraovaryen kistler, endometrioma, polikistik overler, intrakaviter patolojiler, uterusun boyutu, pozisyonu, uterin miyomların lokalizasyonu ve boyutu, konjenital anomaliler ve hidrosalpenks değerlendirilir.

Ultrasonografi ile over rezervi hakkında da bilgi sahibi olabiliriz. Over volümü ve antral folükül sayısı değerlendirilir.

Over Volümü: Folükül kaybının fazla olduğu 38 yaşından menopoza kadar olan bölümde over volümünde azalma beklenir. Benzer yaştaki fertil ve infertil hastalar kıyaslandığında infertil hastalarda over volümü daha düşük bulunmuştur.

Over volümünün düşük olması (<3 mL) stimülasyona zayıf cevabı belirlemede yüksek spesifisiteye (%80-90) sahiptir, sensitivite aralığı geniştir (%11-80) (40).

Antral Folükül Sayısı (AFC): Yaş ile birlikte folükül sayısının azaldığı görülmüştür. 37 yaşına kadar yaklaşık %5 lik azalma izlenirken, sonraki her yıl için yaklaşık %12 lik bir gerileme izlenmiştir (41). Ultrasonografiyi yapan hekim farklılığından dolayı tutarsızlıklar karşımıza çıkabilmektedir.

2.1.3.6. Laparoskopi:

Laparoskopi ile pelvik anatomi daha net değerlendirilir. HSG'si anormal olan, geçirilmiş pelvik enfeksiyon öyküsü olan, rüptüre apandisit ve abdominopelvik cerrahi öyküsü olanlar öncelikle laparoskopi ile değerlendirilebilir. Laparoskopinin dezavantajları ise hastanede yatış gerektirmesi, enfeksiyon riski, mesane, barsak ve damar yaralanma riski ve pahalı bir işlem olmasıdır. Günümüzde seçilmiş vakalarda yapılması tercih edilmektedir.

2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilite nedenleri altı ana grup altında değerlendirilir.

- Erkek faktör
- Ovulatuvar disfonksiyon
- Tubo-peritoneal patoloji
- Uterin faktör
- Endometriozis
- Açıklanamayan infertilite

2.2.1. Erkek Faktör

Erkek infertilitesine yol açan faktörler başlıca 4 başlık altında toplanır:

1. Hipotalomo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm) (%1-2)
2. Testiküler hastalıklar (primer testiküler yetmezlik ve hipogonadizm) (%65-80)
3. Sperm transport bozuklukları (%5)
4. İdyopatik (%10-20)

Erkek infertilitesinin başlangıç değerlendirmesi; dikkatli bir anamnez ve DSÖ kriterlerine uygun olarak mümkünse birer ay arayla yapılmış iki adet semen analizi ve fizik muayeneyi içermelidir. Dikkatli bir anamnezde cinsel öykü, geçirilmiş çocukluk hastalıkları ve operasyonlar, aile fertilité öyküsü, olası gonadotoksinlere maruz kalınımı, geçirilen cinsel yolla bulaşan genital hastalıklar, kullanılan ilaçlar, tütün ürünleri kullanma alışkanlığı alkol tüketimi ve spor gibi yaşam tarzı sorgulanmalıdır.

Fizik muayene genital organların inspeksiyon ve palpasyonunu içermelidir. Anatomik ve fonksiyonel penil ve üretral sorunlar infertilite nedeni olabilir. Testis kıvamı ve volüm ölçümü, epididimdeki patoloji varlığı, vazdeferens varlığı ve varikosel için fizik muayene çok dikkatli olarak yapılmalıdır.

Semen analizinde total motil sperm sayısının 5 milyonun altında IVF endikasyonudur. Erkek faktörü infertilitesi nedeniyle yapılan IVF başarısı sperm motilite ve morfolojisinin derecesine, kadın yaşına bağlıdır. Semen analizi sonucunun normal olması infertilite değerlendirilmesinde kadına yöneltmektedir. Tekrarlayan semen analizinin bozuk olması durumunda hipotalamus-hipofiz-gonad aksının bütünlüğünü değerlendirmek için FSH, LH, testosteron, tiroit stimulan hormon (TSH), prolaktin değerlerine bakılır. Azoospermik hastalarda obstrüktif ya da nonobstrüktif azospermiyi ayırmak için testis biyopsisi yapılır. Bilateral vas deferens yokluğunda CFTR gen mutasyon analizi istenmelidir. Azospermik hastaların %10-15'inde kromozomal anomali izlenir. Bozuk semen analizinde ileri değerlendirmeyi Y kromozom mikrolelesyonları, karyotip, sperm DNA hasarı analizi oluşturur (42).

2.2.2. Ovulatuar Disfonksiyon

İnfertil çiftlerde anovulasyon sıklıkla rastladığımız bir nedendir ve kendini oligomenore amenore ile gösterir. Ovulatuar disfonksiyonda düşük over rezervi göstergesi olabilir (DOR). Karşımıza çıkan en önemli sebeptir. İntrauterin hayatın başında belirlenen oosit sayısının ve kalitesinin azalmasının sonucudur. Over rezervini etkileyen faktörleri yaş, genetik faktörler, yaşam tarzı (alkol sigara), geçirilmiş overyan cerrahi, hipertansiyon diyabet, radyoterapi ve kemoterapi olarak sıralayabiliriz.

DOR tanısı konulması için dünyaca kabul edilen BOLOGNA KRİTERLERİ esas alınmaktadır. 2011 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) bünyesinde kabul edilmiştir. 3 kriterden 2'si bulunmalıdır (43).

- İleri maternal yaş (≥ 40) veya kötü over cevabı için bir risk faktörü (kemoterapi, radyoterapi, overyan cerrahi vs) varlığı
- Daha önceden yapılan stimülasyon sonrası ≤ 3 oosit elde edilmiş olması
- Azalmış over rezerv testi varlığı (AFC $< 5-7$ ve/veya AMH < 1.2 ng/ml)

Günümüzde Bologna kriterlerinin yerine poseidon kriterleri kullanılmaya başlamıştır.

2.2.3. Tuba-Peritoneal Patolojiler

Tubal hastalıklar ve pelvik adezyonlar, oosit ve spermin fallop tüpü içerisine transportunu bozar. Tubal faktöre bağlı infertilitenin en sık nedeni klamidy ve gonore enfeksiyonlarıdır. Tubal adezyonlara sebep olan diğer durumlar geçirilmiş operasyona bağlı yapışmalar, non-tubal enfeksiyonlar (apandisit, enflamatuvar barsak hastalığı), pelvik tüberküloz ve fallop tüpü divertikülozu olarak sıralanabilir.

Proksimal ya da distal tıkanıklık veya yapışıklık olabilir. Distal tüp tıkanıklığında İVF başarısını azaltan hidrosalpeks gelişebilir. Hidrosalpeks gelişmesi sperm migrasyonunu bozar ayrıca tüp içeriğinin retrograd olarak kaviteyi doldurmasına sebebiyet verir. Bundan dolayı embriyo implantasyonuna uygun olmayan ortam oluşur ve fertilizasyon imkânı daha da azalır. Distal tüp tıkanıklığının tanısı genellikle dilate distal tüpün (hidrosalpenks), HSG ile saptanmasıyla olur. Laparoskopi ile tubal geçişin olup olmadığını izlemek altın standart tanı yöntemidir ve laparoskopik olarak adezyonlar açılarak IVF başarısı artırılabilir (44). Dikkatli incelemede HSG ile hidrosalpenks tanısı konulabilir.

Proksimal tüp oklüzyonlarında özellikle kornual bölge de oklüzyon varsa cerrahi tedavi genelde başarısızdır. Kornual veya proksimal tubal tıkanıklıkta histerosalpingografik bulguların duyarlılığı %65 özgüllüğü %83 olup dikkatli yorumlama gerektirir. Eğer fallop tüpleri histerosalpingogramda görünmüyorsa teknik problemleri ve tubal spazmı dışlamak için prosedür tekrar yapılmalıdır. Test anormal gelirse tekrardan floroskopi veya histeroskopi altında seçici tüp katerizasyonu yapılabilir. Selektive tubal katerizasyon hastaların %60 ile %80'inde tubal açıklık elde

etmede başarılıdır. Gebelik oranlarında da %20’lik artış izlenir ve işlemden sonraki ilk 12 ay süresinde olur.

2.2.4. Uterin Patolojiler

Uterin faktör daha nadiren karşımıza çıkan etyolojik bir faktördür, fakat mutlaka göz önünde bulundurulması ve atlanmaması gerekir. Fertilitiyi etkileyebilecek bazı uterin anomaliler; konjenital malformasyonlar, leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin adezyonlardır. Konjenital uterin malformasyonların infertil grupta prevalansı %2-3 oranındadır, tekrarlayan gebelik kaybında prevalansı %10-13 oranındadır. Septat uterus en sık görülen uterin anomalidir ve reproduktif başarısızlık ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir. Uterin septumun histeroskopik eksizyonu özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda ve infertilite tedavisi başlayacağımız grupta önerilmektedir.

Leiomyomlar infertil hastaların %5-10’unda bulunmaktadır. Miyomun yeri önemlidir. Submuköz ve intramural kaviteyi deplase eden miyomların implantasyon oranlarını azalttığı gözlenmiştir. Submuköz miyomların histeroskopik olarak, intramural miyomların laparoskopik ya da laparotomik eksizyonunun infertilite tedavisinde başarıyı arttırdığı gösterilmiştir.

Endometrial polip infertil hastaların %3-10’unda görülmektedir. Endometrial polipler implantasyonu bozabilmektedir. İnfertil hasta grubunda endometrial polipler de eksize edilmelidir. Eksize edilecek polipin boyutu halen tartışmalıdır.

İntrauterin sineşi (Asherman sendromu) bazal endometrium dokusunun travmaya uğraması sonucu oluşur. İntrauterin müdahaleler etyolojide yer almaktadır. En sık neden postpartum dönemde yapılan küretajlarla birlikte isteğe bağlı gebelik sonlandırmalarıdır. Terapötik küretajlar, miyomektomi, septum rezeksiyonu ve diğer uterin girişimler sonrası da oluşmaktadır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz ve şistozomiazis enfeksiyonu endometriumun bazal tabakasında hasar meydana getirerek adezyonlar oluşturmaktadır. İntrauterin sineşi infertilite, amenore, hipomenore, ağrı ve tekrarlayan düşükle bağlantılı olabilir. Tedavi histeroskopik rezeksiyondur ve işlem spontan gebelik şansını arttırmaktadır

2.2.5. Endometriozis

Endometriozis, endometriyum dokusunun uterus dışında bulunmasıdır. Genellikle yerleşim yeri pelvis olmakla beraber bağırsak diyafram ve plevral boşluk gibi çeşitli yerlerde görülebilir. Endometriozis yaygın ve malign olmayan bir süreç olsa da, ektopik doku ve sonuçta ortaya çıkan enflamasyon, dismenore, dispareni, kronik ağrı ve infertiliteye neden olabilir. Endometriozis östrojen bağımlı benign enflamatuvar bir hastalık olmakla beraber premenarş ve reproduktif dönemde karşımıza çıkar.

Yapılan çalışmalarda infertil kadınların %25-50'sinde endometriozis bulunmaktadır ve endometriozisi olan kadınların da %30- 50'inde infertilite sorunları bulunmaktadır (45). Fekundite oranı normal çiftlerde aylık %15-25 iken endometriozisi olan kadınlarda bu oran %2-10'a gerilemektedir (46).

Endometriozisli hastaların IVF'le gebelik elde etme şansı tubal faktörü olanlara göre belirgin düşüktür (OR 0,56; %95 CI,0,44-0,70) (banhart meta analizi). Ayrıca endometriozisi olan hastalarda toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, implantasyon oranı ve gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (OR 0,60; %95 CI,0,42-0,87) (47). Endometriozisli hastalarda GnRH analog ve GnRH antagonist protokolü karşılaştıran prospektif randomize çalışmalarda her iki protokolün gebelik ve implantasyon sonuçları benzer bulunmuştur (48). IVF öncesi endometrioma operasyonu günümüzde hala tartışma konusudur.

2.2.6. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertilite nedeni olarak ovulasyon bozukluğu, tubal patoloji ve semen analizinde anormallik saptanması yaygın tespit edilen infertilite nedenleridir. Açıklanamayan infertilite ise bir ekartasyon tanısı olup, infertilite nedeni ortaya konamayan ve açıklanamayan infertilite olarak tanımlanan vaka oranı %15'dir (49-51).

2.2.6.1. Tanım ve Tanısı:

Açıklanamayan infertilite organik bir neden saptanmaksızın 12 ay korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama durumudur. 35 yaş üstünde ise 6 ay gebe kalamama

durumudur (52-53). Detaylı değerlendirme yapıldıktan sonra normal over rezervi, normal değerlerde semen analizi, tubal ve uterin patolojilerin olmaması, endometriozis olmaması ve ovulatuvar disfonksiyon olmamasına rağmen infertil olma durumudur. Açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda bazı olası suçlanan faktörler vardır.

2.2.6.2. Olası etyolojiler

Bazı çiftlerde tanımlanabilir bir neden olmaksızın infertiliteye sebep olabilecek çeşitli nedenler göze çarpmıştır. Bazı kadınlarda ovulasyonda, folikül gelişiminde ve luteal fazda küçük defektler saptanmıştır. (54-55) Bazı çiftlerde ise erkekte semen analizinde sperm konsantrasyonu ve hareketliliği normal referans değerinin alt sınırına yakın olduğu görülmüştür (56). İmplantasyon başarısızlığı, küçük servikal faktörler veya sperm ve yumurta transport veya etkileşim sorunları izlenmiştir (57). Açıklanamayan infertilite vakalarında ayrıca tek başına gebeliği önemli derecede azaltmayan birden fazla faktörün bir araya gelmesi ile de görülebilir. Örneğin 35 yaş üstü over rezervi azalmaya başlayan bir kadın ile semen analizinde referans değerlerin alt sınırına yakın erkek partnerin birlikteliği gibi.

IVF ile tedavi edilen açıklanamayan infertiliteye sahip çiftler ile tubal faktör nedeni ile infertil olan çiftler karşılaştırıldığında her iki grupta doğum oranları benzer bulunmuştur. Ancak IVF ile tedavi edilen açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda, tubal faktör nedeni ile IVF uygulanan hastalara oranla daha yüksek oranda fertilizasyon yetersizliği izlenmiştir (sırasıyla %6 ve %3) (58). Bu sonuçlar açıklanamayan infertilite tanılı çiftlerde muhtemelen oosit ve/veya sperm fonksiyonlarında fonksiyonel anormallikler olduğunu göstermektedir. Bu anlamda IVF ayrıca bir tanı işlemi olarak kabul edilebilir. Defektif endometriyal reseptivitenin invazyon ve implantasyonu önlediği düşünülmektedir ve açıklanamayan infertilite vakalarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (59). Bu hastalar için geçerliliği kabul görmüş biyokimyasal belirteçler yoktur.

2.2.6.3. Açıklanamayan İnfertiliteye Yaklaşım:

Açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin yönetiminde; çeşitli tedavi alternatiflerinin etkinliğini, maliyetini, güvenliğini ve risklerini iyi değerlendirmek ve

dengelemek gerekir. İlk yaklaşım düşük maliyetli yaşam tarzı değişiklikleri ve zamanlanmış cinsel ilişki. Ardından CC ile ovulasyon indüsyonu ve intra uterin inseminasyon (IUI) denemelidir. Bu aşamadan sonra ise gonadotropin ile kontrollü overyan stimülasyon ve IUI, başarısızlık durumunda ise IVF tedavisine geçilmelidir (58).

Tablo 3. Açıklanamayan infertilite tedavisinde siklus başına gebelik oranı (60)

Tedavi şekli	Siklus başına gebelik yüzdesi (%)
Ekspektan yaklaşım	1-3
IUI (Doğal Siklus)	4-6
Klomifen Sitrat	4-6
Klomifen Sitrat + IUI	7-9
Gonadotropin enjeksiyonu	4-10
Gonadotropin enjeksiyonu + IUI	9-16
IVF	30-45

IUI: Intra uterin inseminasyon

IVF: In vitro fertilizasyon

Tedaviye yaklaşımda her çift için bireyselleştirilmelidir. Genellikle belirli bir tedavi 3 döngüden sonra değiştirilmeli alternatif tedaviler değerlendirilmelidir (61). Yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili sorun çıkarsa CC ve IUI ile tedaviye başlanır (62). CC + IUI kombinasyonu ise intra uterin yüksek miktarda sperm verilmesinin gebe kalma olasılığını artırdığı hipotezine dayamaktadır. Kabul edilen; CC+IUI protokülü 3 kez denendikten sonra KOH+IUI protokolüne geçilmesidir. Gonadotropin ile ovulasyon indüsyonu ve IUI yapılması 3 kez denemeye rağmen başarısızlıkla sonuçlanırsa IVF tedavisine geçilir. IVF döngü başına en yüksek gebe kalım sağlayan protokol olup %45'lere kadar başarı sağlamaktadır (63). Bununla beraber en pahalı seçenektir. IVF, finansal inançsal veya kişisel nedenlerden dolayı bir seçenek olamayan kadınlarda gonadotropinler veya laparoskopi ile ovulasyon indüksiyonu yapılabilir.

2.2.6.3.1. Beklentsel Yaklaşım

Açıklanamayan infertilite tanılı çiftlerin her ay %1-3 ünün, aktif tedavi olmadan gebe kaldığı izlenmiştir (64-65). Bu nedenle bizim uygulayacağımız etkin tedavi ile bu oranın üzerinde bir gebelik elde edilmelidir. Kadının yaşı beklentsel yöntemde fekundabiliteyi doğrudan etkiler (66). Bu nedenle 32 yaşın altındaki hastalarda beklentsel yöntem tercih sebebi olabilir. Bu hastalara hayat tarzı değişiklikleri önerilir. Sigara, yüksek VKİ, aşırı kafein tüketimi ve alkol tüketimi kadında ve erkekte fertilitiyi azaltabilir.

Açıklanamayan infertilite nedeni ile takibe alınan çiftler bu konularda mutlaka bilgilendirilmeli. Kadın hastaya VKİ 20-27 kg/m² arasında olması önerilmeli, günlük kafein alımının 250 mg'dan fazla olmayacak şekilde sınırlandırılmalı ve alkol alımının kesilmesi anlatılmalıdır (67). Bu aynı zamanda genel sağlık faydalarının kazanımında çiftin birbirine desteğini arttırmak içinde uygun bir yaklaşımdır. 37 yaş üstü açıklanamayan infertilitesi olan kadınların beklentsel yaklaşım ile gebelik oranı %1'in altındadır. 37 yaş üstünde over rezervi hızla azalmaya başladığından ve infertilitenin önemli bir bileşeni haline gelmesiyle beklentsel yaklaşım uygun değildir (68).

2.2.6.3.2. Maliyet Etkin Yaklaşım

Her yaş grubundan çiftler infertilite sorunu ile karşılaşabilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri sonuç vermediği zamanlarda aktif tedavi önerilmektedir. Aşağıdaki müdahaleler belirli bir döngüde mevcut oosit sayısını artırır ve/veya oositlerin etkileşim kabiliyetini artırır. Bu tedavi şekilleri IVF tedavilerine göre daha düşük risk ve maliyete sahiptir.

Intrauterin İnseminasyon (IUI)

IUI konsantre hareketli spermilerin uterin kaviteye yerleştirildiği bir işlemdir. IUI klinik kullanımı, çok sayıda spermin üreme kanalına yerleştirilmesinin gebe kalma olasılığını arttırdığı hipotezine dayanmaktadır. İşlemin gerçekleştirilmesi için asgari şartlar, IUI döngüsünde ovulasyon, en az bir fallop tüpünün açıklığı, sperm sayısının az olmaması ve aktif pelvik enfeksiyonun olmamasıdır. Ovulasyon indüksiyonu alan

kadınlarda IUI ile planlanmış cinsel ilişkiye kıyasla daha yüksek oranda gebelik oranı sağlanacağı düşünülmektedir. IUI genellikle IVF protokolüne geçmeden önce kullanılabilecek daha uygun maliyetli bir yaklaşımdır. IUI uygulanan çiftlerde gebelik oranı kadın faktöre, erkek faktöre ve teknik faktörlere bağlıdır. Açıklanamayan infertilite vakalarında ovulasyon indüksiyonu ve IUI yapılmasındaki amaç, zamanlamanın yapılabilmesidir.

Klomifen Sitrat

Tek başına oligoanovülasyona ve anovülasyona bağlı infertilitede faydalı olduğu gösterilmiş olmasına rağmen açıklanamayan infertilite ile tedavisi başlanan hastalarda IUI ile kombine edilmez ise faydası oldukça azdır. Yapılan çalışmalarda da açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda CC+IUI kombinasyonunun daha efektif olduğu izlenmiştir. CC kullanımının en önemli komplikasyonu çoğul gebeliktir. Klomifen gonadotropinler kadar etkili bir yöntem değildir.

Klomifen Sitrat + IUI

Klomifen sitrat ile ovulasyonun indüklenmesi ve IUI ile yoğun sperm enjeksiyonunun kombine uygulanması ovulasyon, oosit ve sperm fonksiyonunda hafif anormallikleri tedavi edebilir. CC+IUI nispeten iyi gebelik oranları izlenmekle beraber göreceli olarak daha düşük maliyetli tedavi yöntemi olarak seçenekler arasında bulunmaktadır. Ayrıca oral kullanılması hasta açısından konforlu olmakla beraber tedaviye uyumu artırmaktadır (62-69).

IUI zamanlaması siklusun 10. Gününden itibaren LH seviyesinin ölçerek belirlenir. İdrarda LH saptandığında uygulanır. Bu yöntemin usg ile folikül takibi yapıp HCG enjeksiyonu ile zamanın belirlenmesine göre daha efektif ve maliyetinin düşük olduğu gösterilmiştir (70).

Aromataz İnhibitörü + IUI

Gonadotropin kullanamayan ve CC+IUI dan fayda görmemiş açıklanamayan infertilite tanısı olan çiftler için tercih edilen bir yöntemdir. Aromataz inhibitörleri (AI), CC'ye kıyasla benzer gebelik çoğul gebelik ve canlı doğum oranlarına sahiptir

(71-72). Enjekteble gonadotropinlere göre hem kullanım şeklinin kolaylığı hem de maliyet açısından uygunluğu nedeni ile seçenekler arasında bulunur.

AI'lar ile gebelik elde etme oranı gonadotropinlere göre daha düşük olsa da çoğul gebelik oranı da daha düşüktür. Bu nedenle diğer tedavi seçenekleri ile sonuç elde edilemez ise makul bir seçenek olarak tercih edebiliriz.

2.2.6.3.3. Yüksek Maliyetli Yaklaşım

Gonadotropin Enjeksiyonu

Günümüzde ovulasyon indüksiyonu amacıyla idrar kökenli HMG (human menapozal gonadotropin ve rekombinant olarak üretilen FSH'lar follitropin alfa (Gonal F) ve follitropin beta (Puregon) olmak üzere iki formu kullanılmaktadır (73). Gonadotropin tedavisi, günlük enjeksiyonla ovaryan yanıtın serum östradiol düzeyi ve ultrasonda folikül takibi izlenerek yapılır. Bu da masraflı, zaman alıcı olmakta ve monofoliküler gelişim için oldukça dar bir terapötik aralık sunmaktadır (74). Bu zorluklara bir de yüksek çoğul gebelik riski eklendiğinde gonadotropinle ovulasyon indüksiyonu IVF gibi invaziv tedavi seçeneklerinden önce son seçenek olarak yer almaktadır.

Gonadotropinlerin klasik başlanma dozu 75 IU/gün şeklindedir. Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini azaltmak için FSH'nın 37.5-50 IU/gün dozda kullanıldığı düşük doz protokoller uygulanmış olup bunlar zamanla konvensiyonel rejimin yerini almıştır. Düşük doz rejimler step up ve step down olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Step up rejimde FSH'nın yavaş yükseltilmesi ile foliküler gelişim için FSH sınırı yakalanmaya çalışılmaktadır. Bir hafta sonraki kontrol ultrasonda foliküler gelişim izlenmediğinde FSH dozu yükseltilir. Folikül büyümesi sağlanınca sabit dozla devam edilir. Step down rejimde ise sınır FSH değerine FSH yükleme dozu ile ulaşmakta foliküler gelişim görüldükten sonra doz kademeli olarak azaltılmaktadır (75).

GnRH Agonist Protokol

GnRH, arkuat nükleus ve preoptik alandaki ventral hipotalamustaki nöronlar tarafından sentezlenip salgılanır. Etkisini gösterebilmesi için pulsatil bir salınım

göstermelidir. GnRH agonistleri reseptörler üzerinden etkisini göstermekte ve hipofizer GnRH reseptör bağlanma affinitesinde belirgin düşüşe neden olur. Böylece FSH, LH salınımı ve miktarı azalır ve ekzojen gonadotropin stimülasyonu sırasında endojen LH'nın erken ve kontrolsüz yükselmesi sonucu gelişen prematür luteinizasyonu ve ovulasyonu önlenir.

Günümüzde aktif olarak kullanılan preparatlar genellikle leuprolid asetat içermektedir. GnRH agonisti kullanılarak uygulanan bir çok protokol geliştirilmiştir. Bu protokollerin birbirine göre farklı avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Hastanın mevcut over rezervi, over yanıtı, gibi faktörlere göre protokoller seçilmektedir (76).

- GnRH agonist kullanım süresini kısaltarak süpresyon süresini azaltmak (kısa ve ultra-kısa, mini- ve mikrod doz flare-up protokolleri)
- Luteal fazda başlanan GnRH agonisti dozunun düşürmek veya sonlandırmak (GnRH agonist stop protokol)

Flare-up protokollerde, GnRH agonistine erken foliküler fazda gonadotropin tedavisinden kısa bir süre önce başlanır. Bu uygulamada over supresyonu fazla değildir ve GnRH reseptörlerinin başlangıç uyarılması ve bunun sonucu olarak endojen gonadotropinlerin salınımı ekzojen gonadotropinlerin etkisini artırmaktadır. Aksine, GnRH dozunu azaltarak daha hafif over supresyonu elde edilebileceği ve gonadotropin kullanımına daha iyi yanıt verilebileceği ileri sürülmüştür (77). GnRH dozunu en aza indirme fikri mini ve mikrod doz flare-up protokollerini doğurmuştur.

Hangi protokole başlayacağımıza karar verirken over rezervinin iyi değerlendirilmesi gerekir. Yapılan bir çalışmada 3 gün boyunca 0,5 mg/gün buserelin kullanılan 53 zayıf over yanıtı hastada alınan oosit sayısı az olmasına rağmen düşük siklus iptal oranı (%11,3) ve iyi gebelik oranı (%29) elde edilmiştir (78). Bir çalışmada flare-up protokolde luteal faz GnRH agonist protokolüne göre daha yüksek gebelik oranları ve daha düşük siklus iptal oranları izlenmiştir (79). Farklı bir çalışmada 80 zayıf over yanıtı hastaya 2.günden itibaren 0,5 mg/gün leuprolid asetat ve 3. günden itibaren 450 IU/L/gün hMG uygulanmış, siklus başına artmış oosit eldesine (10/siklus) rağmen, yüksek iptal oranları ve düşük gebelik oranlarında iyileşme gösterilememiştir (80).

GnRH analoğu	Kullanım yolu	Standart doz	Minidoz	Ultraminidoz
Leuprolid asetat	Subkutan	2-1 mg	1-0,5 mg	0,5-0,25 mg
Nafarelin asetat	İntranazal	1200-600 µgr	800-400 µgr	400-200 µgr
Buserelin asetat	Subkutan/İntranazal	900-450 µgr	600-300 µgr	-
Triptorelin	Subkutan	500-100 µgr	300-100 µgr	-

Tablo 4. GnRH analoğu doz şemaları

GnRH agonistlerinin çalışmalarda istenmeyen sonuçlara yol açmadığı, güvenilir olduğu görülmüştür (81). GnRH agonistlerinin bir başka avantajı siklusu programlayabilme imkanı sağlamasıdır. Dezavantajları; ‘flare’ etki, oluşturduğu hipoöstrojenik ortam, ateş basması, over kisti geliştirme riski, stimülasyon süresinin uzunluğu ve OHSS’dir. Farklı protokoller ile bu etkilerin azaltılması orablarının düşürülmesi hedeflenmektedir.

GnRH Antagonist Protokol

GnRH antagonistlerinin kullanıma girmesi daha uzun ve karmaşık bir süreç gerektirmiştir. Yaklaşık 10 yıl sonra tedavi protokollerinde yer almaya başlayan GnRH antagonistlerinin ilk çıktığı dönemlerde alerjik reaksiyonlara yol açmış olsada günümüzdeki preperatlarda bu yan etki büyük ölçüde giderilmiştir. Günümüzde günlük Cetrotreliks (Cetrotide® 0,25 mg,) iki farklı dozajda, ganireliks (Orgalutran / Antagon 0,25 mg) tek dozda kullanılabilir.

Antagonist protokolde asıl amaç erken LH pikini önlemek olduğundan ve etkisi hızlı başladığından, geç foliküler döneme kadar antagonist başlangıcı bekletilebilmektedir. Ayrıca bu dönemde estradiol sentezi çoktan yeterli miktara ulaştığından agonistlerle görülen hipoöstrojenizm semptomları burada ortaya çıkmamaktadır (82). ‘Flare’ etkinin olmaması, stimülasyon süresinin kısalığı, OHSS oranının düşük olması antagonist protokolün avantajlarından (83).

Fiks-multidoz GnRH antagonist protokol: GnRH antagonist protokolleri fiks doz ya da hastanın over stimülasyonuna yanıtına göre ayarlama yapılarak verilebilmektedir. Fiks protokolde gonadotropin stimülasyonunun 5-6.gününde

antagonist başlanmaktadır. Hasta yanıtı bazlı protokolde (fleksible) ise büyüyen folikül 13- 14mm'ye ulaştığında antagonist tedavi başlanmakta hCG gününe kadar 0,25 mg antagonist dozu devam etmektedir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI

Çalışma Mayıs 2007 ve Ocak 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'nde (ÜYTEM) açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF tedavisi alan hasta verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları ilgili üniversite TUEK ve kurum izinleri doğrultusunda hastane ve klinik veri tabanından retrospektif olarak taranmış ve çalışma kapsamında değerlendirildi. Değişkenler saptanarak analiz için kaydedildi.

3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmada Mayıs 2007 ve Ocak 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi ÜYTEM'de açıklanamayan infertilite tanısı almış; GnRH agonist ve GnRH antagonist protokol uygulanmış hastaların dosya kayıtları veri tabanından alınarak retrospektif olarak incelendi. Açıklanamayan infertilite; standart infertilite değerlendirmesi (ovulasyonun gösterilmesi, spermiyogram incelenmesi HSG ile tubal kavitenin ve tubal açıklığın değerlendirilmesi, emdometriozis değerlendirilmesi) yapıldıktan sonra infertilite etyolojisini ortaya koyan bir sebep bulunamamasıdır. Araştırmaya 696 açıklanamayan infertilite tanısı almış hasta dahil edildi; bu hastaların 368'ine (%52,9) GnRH agonist protokol uygulanmış olup "Grup I" olarak, 328 (%47,1) tanesine GnRH antagonist protokol uygulanmış olup "Grup II" olarak değerlendirildi. GnRH agonist protokolde GnRH agonisti (leuprolid asetat 1mg/gün) bir önceki siklusun luteal fazında başlandı. Bir önceki siklusun 3. günü oral kontraseptif başlanıp oral kontraseptifin 16. günü 0.1mg agonist başlanıp adet kanması olana kadar devam edildi. Adet kanamasının başlaması ile hipofizier baskılanma görüldükten sonra (Serum E2<50 pg/ml, serum LH<5 ıu/ml, endometrial kalınlık<5 mm) GnRH agonist dozu yarıya düşülerek rekombinant FSH ve/veya insan menopozal gonadotropinlerinin günlük kullanımı ile stimülasyona başlandı. Gonadotropin dozu hastanın özelliklerine göre ayarlandı (yaş, vki, over rezervi). GnRH antagonist

protokolde adetın 2. veya 3. günü gonadotropinler ile stimülasyona başlandı. GnRH antagonisti (cetrorelix, 0.25mg/gün) stimülasyonun 6. günü (sabit protokol) veya  nde giden folikül 13-14 mm'ye ulaştığında (esnek protokol) başlandı. Antagonist uygulamasına HCG uygulama gününe kadar devam edildi. Siklus monitörizasyonu seri transvajinal USG ve serum E2, LH ve P düzeyleri ile yapıldı. En az 3 folikül ortalama çapları 18 mm'ye ulaştığında rekombinant HCG (ovitrelle 250  mg) uygulandı ve 34-36 saat sonra tranvajinal ultrasonografi eşliğinde oositler aspire edildi. Araştırma kayıtlara dayalı retrospektif bir tasarıma sahip olması bakımından analizleri negatif yönde etkileyebilecek hasta kaybı gibi teknik ve hatırlamaya bağlı kişisel faktörlerin etkisi analizlerde göz önünde bulunduruldu.

3.3. ARAşTIRMA TÜPÜ VE DEğİşKENLER 

Çalışma tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir araştırma olmakla birlikte verilerin düzenli olarak kaydedilmesi ve araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamına erişilmesi gibi yönleri bakımından ilgili tarihler açısından kesitsel özelliği de bulunmaktadır. Araştırma kapsamı dahilinde ilgili kliniğe ait Mayıs 2007–Ocak 2019 tarihleri arasında kayıtlı veriler, veri kaybı minimum olacak şekilde analize dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili yıllar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilerek, hastanın yaşı, vki, evlilik süresi, infertilite süresi, infertilite nedeni, serum bazal E2, bazal FSH, bazal LH, İnsan koryonik gonadotropini-hCG günü bakılan endometriyum kalınlığı, hCG günü bakılan follikül sayı ve çapları, hCG verilme günü, maksimum E2 düzeyi, toplanan oosit sayısı, gonadotropin dozu, gebelik sonuçları kaydedilmiş ve GnRH agonist protokol ile GnRH antagonist protokol uygulanan hastaların IVF sonuçları karşılaştırılmıştır. Kimyasal gebelik HCG pozitifleşmesini takiben gebelik kesesi oluşmadan HCG nin düşmesidir. Klinik gebelik ise HCG pozitifleşmesini takiben gebeliğin USG'de gösterilmesi olarak değerlendirildi. TFF; elde edilen tüm oositlerin fertilizasyonunun gerçekleşmemesidir. EGY ise fertilizasyondan sonra embriyonun gelişim sürecinde çekirdek sayısı, fragmentasyon ve hücre sayısı açısından takibinde gelişim yetersizliği olarak tanımlandı.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Bu çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Açıklanamayan infertilite tanısı alan IVF protokolü uygulanan hastalar
- GnRH antagonist protokol uygulanan IVF siklusları
- GnRH agonist protokol uygulanan IVF siklusları

Çalışma dışı tutma kriterleri:

- Sperm analizinde patoloji saptama
- Azalmış ovaryen rezervi olanlar
- HSG, H/S, L/S veya klinik değerlendirmede uterin veya tubal faktör saptama
- VKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ olanlar
- Yaş >40 olan hastalar

3.5. VERİLERİN ANALİZİ

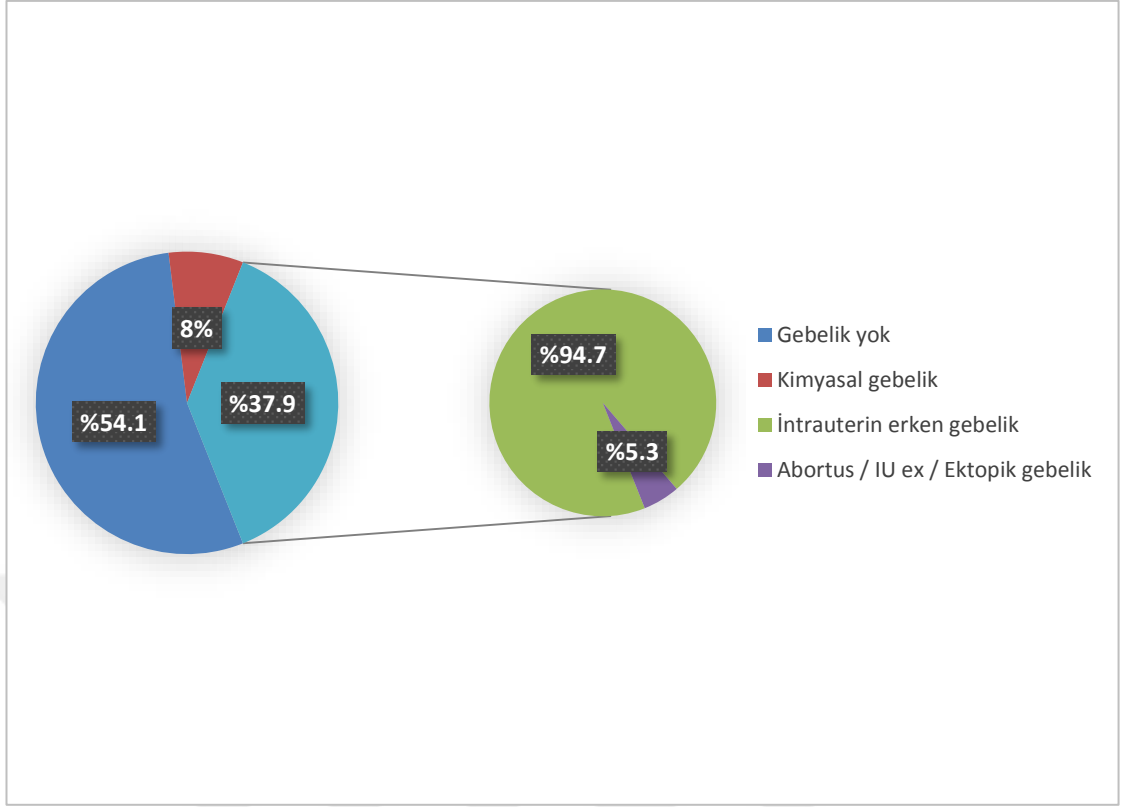
İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler ortanca ve min-maks olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi; normal dağılım gösteren iki grup verilerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanıldı ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Tüp Bebek Kliniği'nde Açıklanamayan infertilite tanısıyla IVF tedavisine alınana hastalarda GnRH agonist protokol ile GnRH antagonist protokolünün IVF sonuçlarına etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bu araştırmaya toplam 696 hasta dahil edildi. Hastaların VKİ sınıflamaları ve obstetrik öyküleri Tablo 5'te gösterildi.

Tablo 5. VKİ sınıflamaları ve obstetrik öyküleri

	Sayı	Yüzde
VKİ (kg/m ²)		
Zayıf (<18.5)	45	6.7
Normal (18.5-24.9)	310	46.2
Fazla kilolu (25-29.9)	316	47.1
Gravida		
Yok	469	67.4
1 defa	144	20.7
2 defa	49	7.0
3 ve üzeri	34	4.9
Abortus		
Yok	558	80.2
1 defa	94	13.5
2 defa	26	3.7
3 ve üzeri	18	2.6
Yaşayan		
Yok	641	92.1
1 çocuk	40	5.7
2 ve üzeri çocuk	15	2.1
VKİ: Vücut kitle indeksi		



Şekil 2. IVF sonuçları ve klinik gebelik sonuçları

Agonist (Grup I) ve antagonist (Grup II) tedavi gruplarının demografik özellikleri; yaş, VKİ, infertilite süresi, gravida, abortus ve yaşayan çocuk sayılarının karşılaştırıldı ve aralarında belirgin fark saptanmadı. Tablo 6'de gösterildi.

Tablo 6. Agonist ve antagonist tedavi gruplarının demografik verilerin karşılaştırılması

	Agonist n:368	Antagonist n:328	p
Yaş, ortalanca (IQR)	30 (27-34)	30 (26-33)	0.051*
VKİ, kg/m ² (IQR)	24.7 (22.7-26.9)	24.8 (22.8-27.6)	0.470*
İnfertilite süresi, ay (IQR)	72 (48-120)	72 (48-108)	0.827*
Gravida, ortalanca (IQR)	0.5±0.9	0.6±0.9	0.225**
Abortus, ortalanca (IQR)	0.3±0.7	0.3±0.7	0.141**
Yaşayan çocuk, ortalanca (IQR)	0.1±0.4	0.1±0.4	0.409**
*Mann whitney u			
**Bağımsız örneklem t testi			
VKİ: Vücut kitle indeksi			
P<0.05 anlamlı			

Antagonist (Grup II) gruba kıyasla agonist grubun (Grup I) ortalanca GnRH gün sayısı, ortalama başlangıç ve bitiş ovülasyon indüksiyon dozları belirgin olarak yüksek saptandı (P değeri hepsi için <0.001).

Ayrıca 3. gün serum E2 düzeyi, FSH düzeyi ve LH düzeyi değerlendirildi gruplar arasında beligin fark saptanmadı (P değeri hepsi için >0.05) Agonist (Grup I) ve antagonist (Grup II) tedavi gruplarının hormon düzeylerinin, başlangıç ve bitiş ovülasyon dozlarının, GnRH ve ovülasyon indüksiyon günlerinin karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Agonist ve antagonist tedavi gruplarının hormon düzeylerinin, başlangıç ve bitiş ovülasyon dozlarının, GnRH ve ovülasyon indüksiyon günlerinin karşılaştırılması

	Agonist n:368	Antagonist n:328	p
3'üncü gün E2 (pg/ml), ortanca (IQR)	43 (31-57)	42 (32-55)	0.662*
3'üncü gün FSH (mlU/ml), ortanca (IQR)	6.5 (5.4-8.1)	6.9 (5.6-8.0)	0.230*
3'üncü gün LH (mlU/ml), ortanca (IQR)	4.5 (3.3-6.1)	4.8 (3.4-6.5)	0.083*
Gonadotropin süresi, ortanca gün (IQR)	9.7 (5-15)	5.8(5-7)	<0.001*
Başlangıç Ovülasyon indüksiyon dozu, ortalama±SS	252±78.1	222±85.3	<0.001**
Bitiş Ovülasyon indüksiyon dozu, ortalama±SS	245±96.4	213±91.2	<0.001**
Ovülasyon indüksiyon gün sayısı, ortanca (IQR)	9 (9-11)	10 (9-10)	0.775*

*Mann whitney u

**Bağımsız örneklem t testi

E2: Östrodiol

FSH: Folikül stimüle edici hormone

LH: Luteinize edici hormon

GnRH agonist (Grup I) ve GnRH antagonist (Grup II) gruplarının HCG günü folikül sayıları ve boyutları değerlendirildi. Folikül boyutlarına göre 3 farklı büyüklükteki foliküllerin sayısı değerlendirildi; 17 mm'den büyük foliküller, 15-17 mm boyutunda foliküller ve 10-14 mm foliküller değerlendirildiğin gruplar arasında belirgin fark tespit edilmedi. Antagonist gruba kıyasla agonist grubunun hcg günü ortanca E2 düzeyi belirgin olarak yüksek saptandı (P=0.005). Benzer şekilde agonist grubunun ortalama embriyo transfer sayısı antagonist grubuna kıyasla yüksek saptandı (P <0.001). Gruplar arasında diğer özellikler açısından belirgin bir fark saptanmadı.

HCG günü endometrial kalınlık değeri değerlendirildi her iki grupta HCG günü endometrial kalınlık benzer bulundu. GnRH agonist (Grup I) HCG günü serum ortanca E2 düzeyi; GnRH antagonist (Grup II) gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi (P=0.005). Toplanan oosit ve matür oosit açısından da her iki grup arasında benzer sonuçlar saptandı. Bu karşılaştırmaların sonuçları Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 8. Agonist ve antagonist tedavi gruplarının hcg günü folikül sayısı, endometriyum kalınlığı, E2 ve P düzeyi, oosit sayıları ve embriyo transfer sayılarının karşılaştırılması

	Agonist n:368	Antagonist n:328	p
hcg günü folikül sayısı			
≥17 mm, ortanca (IQR)	3 (2-5)	3 (2-5)	0.965*
15-17 mm, ortanca (IQR)	4 (2-6)	4 (2-5)	0.108*
10-14 mm, ortanca (IQR)	5 (3-8)	6 (3-9)	0.121*
hcg günü endometrium kalınlığı, mm ortanca (IQR)	10 (8.5-11.5)	10 (8.9-11.3)	0.592*
Hcg günü E2 (pg/ml) düzeyi, ortanca (IQR)	2520 (1650-3779)	2174 (1366-2960)	0.005*
Hcg günü P (ng/ml) düzeyi, ortanca (IQR)	0.86 (0.61-1.07)	0.90 (0.65-1.24)	0.242*
Toplanan oosit sayısı, ortanca (IQR)	12 (8-16)	11 (7.5-15)	0.510*
Matür oosit sayısı, ortanca (IQR)	8 (5-12)	8 (5-12)	0.458*
Embriyo transfer sayısı, ortalama±SS	1.4±0.9	1.1±0.7	<0.001**
Pronükler 2, ortanca (IQR)	4 (2-7)	5 (2-8)	0.304*

*mann whitney u

**bağımsız örneklem t testi

Hcg: İnsan koryonik gonadotropin

E2: Östrodiol

P:Progesteron

P<0.05 anlamlı

Çalışmaya dahil edilen 696 hastadan toplam 552 (%79,3) hastaya embriyo transferi yapıldı. 209 (%37,9) hastada klinik gebelik sağlandı. Klinik gebelik izlenen hastaların 198(%94,7) tanesin intra uterin erken gebelik izlendi. 4(%1,9) hastada abortus gerçekleşti, 2(%1) hastada intra uterin ex fetüs oldu, 5 (%2,4) hasta ise ektopik gebelik gerçekleşti. 17 (%2,4) hastada siklus iptali izlendi. Embriyo transfer, IVF bilgileri ve gebelik sonuçları Tablo 9 ‘da gösterildi.

Tablo 9. Tüm hastalarda embriyo transfer, IVF bilgileri ve gebelik sonuçları

	Sayı	Yüzde
Siklus iptali		
Var	17	2.4
Yok	679	97.6
Embriyo transferi		
Yapılan	552	79.3
Yapılmayan	144	20.7
IVF sonucu		
Gebelik yok	299	54.1
Kimyasal gebelik	44	8
Klinik gebelik	209	37.9
Klinik gebelik sonucu		
İntrauterin erken gebelik	198	94.7
Abortus	4	1.9
İntrauterin ex	2	1
Ektopik gebelik	5	2.4

Çalışmaya alınan hastaların 368'ine (%52,9) agonist; 328'ine (%47,1) ise antagonist tedavi uygulandı. Agonist (Grup I) ile antagonist (Grup II) tedavi uygulanan grupların VKİ, embriyo transfer bilgileri değerlendirildi. Siklus iptali antagonist gruba kıyasla agonist grubunda daha düşük oranda gözlemlendi (P=0.014). Embriyo transferi yapılan hasta sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Embriyo transferi yapılamayan hastalarda EGY ve TFF gelişimi açısından baktığımızda gruplar arasında fark izlenmedi. Her iki grup arasında tedavi sonrası oluşan gebelik oranları arasında da anlamlı fark tespit edilmedi (P=453) ve sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Agonist ve antagonist tedavi gruplarının embriyo transfer bilgileri ve sonuçlarının karşılaştırılması

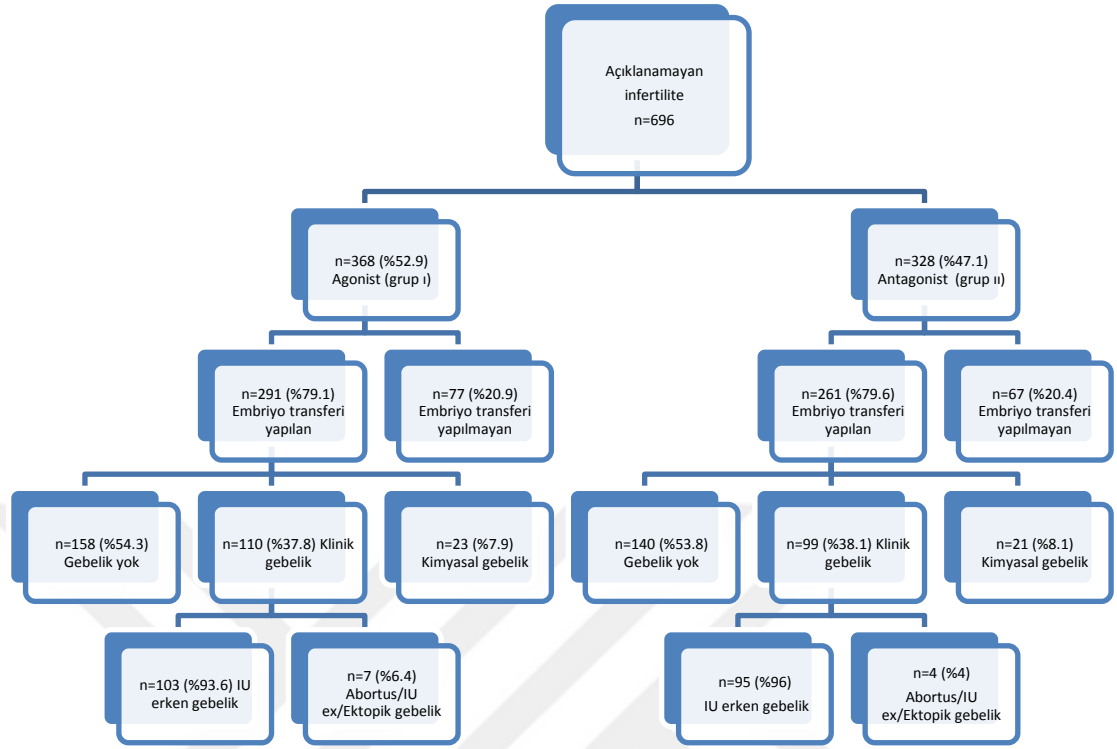
	Agonist n:368	Antagonist n:328	P *
Siklus iptali			
Var	4 (1.1)	13 (4.0)	0.014
Yok	364 (98.9)	315 (96)	
Embriyo transferi			
Yapılan	291 (79.1)	261 (79.6)	0.872
Yapılmayan	77 (20.9)	67 (20.4)	
EGY, TFF, n:144			
TFF	36 (46.8)	24 (35.8)	0.184
EGY	41 (53.2)	43 (64.2)	0.184
IVF sonucu			
Gebelik yok	158 (54.3)	140 (53.8)	0.993
Kimyasal gebelik	23 (7.9)	21 (8.1)	
Klinik gebelik	110 (37.8)	99 (38.1)	
Klinik gebelik sonucu			
İntrauterin erken gebelik	103 (93.6)	95 (96)	0.453
Abortus/IU ex/Ektopik gebelik	7 (6.4)	4 (4.0)	

*Ki-kare

EGY: Embriyo gelişim yetersizli

TFF: Total fertilizasyon başarısızlığı

P<0.05 anlamlı



Şekil 3. Çalışmada değerlendiriliren tüm hastaların tedavi sonuç dağılımı

5. TARTIŞMA

YÜT'de açıklanamayan infertil hasta grubunun tedavisi halen önemli bir konudur. Açıklanamayan infertilite tanılı hastalar için en iyi tedavi yaklaşım; tercihen maksimum sayıda matür ve iyi kalitede oositin elde edildiği, daha düşük bir oranda siklus iptalinin gerçekleştiği, kabul edilebilir maliyetle optimal tedavi süresi ve en az sayıda istenmeyen sonuçların görüldüğü (fiyat/performans), en iyi klinik gebelik ve sağlıklı doğum oranlarına sahip olan tedavi seçeneğini tercih etmektir. Bu hastalarda GnRH antagonist protokollerinin uygulanmaya başlanması klinisyenlere farklı bir bakış açısı getirmiş ve bu konuyla ilgili çalışmaların artarak devam etmesini sağlamıştır. Griesinger ve arkadaşları; Düşük over rezervi ve pcos'lu hastalar üzerinde yapılan retrospektif araştırmalardan oluşan bir meta-analiz çalışmasında, GnRH antagonistlerinin gonadotropinler ile birlikte kullanıldığı stimülasyon protokolünün, uzun GnRH agonist veya kısa flareup protokolleri ile kıyaslandığında benzer gebelik oranları ile sonuçlandığını bildirmiştir (84). Benzer şekilde düşük over rezervi hastalar üzerinde yapılan 14 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde, GnRH antagonistleri GnRH agonistleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük stimülasyon süreleri elde edildiği, ancak siklus iptal oranları, alınan oosit sayısı ve gebelik oranları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir (85). GnRH agonist protokolü, erken luteinizasyon ve ovulasyonu önlemek için 1980'lerden beri kullanılmaktadır. Açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda birçok farklı strateji önerilmektedir, fakat yapılan çalışmalarda farklı ve uyumsuz sonuçlar nedeniyle en iyi protokol henüz tanımlanmamıştır (85). Bizde çalışmamızda iki protokol arasındaki farkları avantajları ve dezavantajları inceledik.

Normal over rezervine sahip ovulatuar disfonksiyonu olmayan 142 infertil hastada GnRH antagonist protokol ile GnRH agonist long protokolü karşılaştıran Hohmann ve arkadaşlarının, prospektif randomize çalışmalarında, iki protokol arasında kullanılan gonadotropin stimülasyon gün sayısı antagonist protokolde daha kısa ve kullanılan toplam gonadotropin dozları daha az bulmuşlardır (86). Normal over rezervine sahip infertil hastalarda GnRH antagonist protokol ile GnRH agonist long protokolü karşılaştıran Hohmann ve arkadaşları, prospektif randomize çalışmalarında, iki protokol arasında kullanılan gonadotropin stimülasyon gün sayısı antagonist

protokolde daha kısa ve kullanılan toplam gonadotropin dozları GnRH antagonist protokolde daha az bulmuşlardır (87). Kolibianakis ve ark.'nın yayımladığı meta-analizde ise, GnRH antagonist grupta GnRH agonist gruba kıyasla stimülasyon gün sayısı daha az bulunmuş, fakat kullanılan toplam FSH dozu bakımından iki grup arasında fark bulunmamıştır (88). Bizim çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, GnRH antagonist protokol uygulanan hastaların stimülasyon süresi, GnRH agonist protokol grubuna göre istatistiksel olarak daha kısa idi ($P<0.001$). Kullanılan total gonadotropin dozlarının değerlendirmesinde ise, ortalama toplam gonadotropin dozu GnRH antagonist grupta GnRH agonist gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az bulundu ($P<0.001$).

Çalışmamızda HCG günü serum E2 seviyelerini karşılaştırdığımızda GnRH agonist hasta grubunda, GnRH antagonist hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek gözlendi ancak folikül gelişimi, oosit sayısı ve elde edilen gebelik sonucuna etki etmediği izlendi. Çalışmamızda HCG günü progesteron seviyesini her iki grup arasından karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark olmadığını saptadık ($P=0.242$). Fairouzabadi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YÜT uygulanan hastalarda toplanan oosit, M2 oosit arasından anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada serum estradiol, gonadotropin tüketimi antagonist protokolde anlamlı derecede düşük izlenmiştir. Antagonist protokolde düşük kaliteli embriyo transferinin iptal oranı daha yüksek olması ile beraber bu fark anlamlı değildi (89). Bizde çalışmamızda ayrıca her iki grup açısından embriyo transferinin yapılıp yapılamaması ve siklus iptali açısından değerlendirdik. Her iki grup karşılaştırıldığında embriyo transferi açısından anlamlı fark izlenmedi. Transfer yapılamayan hastalar EGY ve TFF açısından karşılaştırıldığında her iki gruptaki EGY ve TFF açısından da anlamlı fark bulunamadı.

Hohmann ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında normal over rezervli infertil hastalarda GnRH antagonist protokolü ile GnRH agonist protokolünde, elde edilen total follikül ve oosit sayılarını benzer bulmuşlardır ($P>0.05$) (87). Ludwig'in meta-analizinde ise antagonist grubunda ortalama 2.6 oosit daha az toplandığı belirtilmektedir ($P<0.05$) (90). Kolibianakis ve ark.'nın yayımladığı meta-analizde GnRH antagonist gruptan toplanan oosit sayısı, GnRH agonist gruptan toplanan oosit sayısından ististiksel olarak anlamlı derecede daha az bulunmuştur (88). Depalo ve arkadaşlarının 126 infertil kadın üzerinde yaptığı çalışmada 67 hastaya GnRH

antagonist, 69 hastaya ise GnRH agonist protokol uygulanmışlar ve gruplar değerlendirildiğinde ortalama oosit sayısı ve matür oosit sayısı GnRH antagonist protokolde anlamlı derecede yüksek rapor etmişlerdir (sırasıyla $P<0.02$, $P<0.01$). Ancak emriyo kalitesi implantasyon oranı ve klinik gebelik açısından her iki grupta anlamlı fark bulunamamıştır (91). Serafini ve arkadaşlarının 320 hastada yaptığı çalışmada GnRH agonist ve GnRH antagonist protokollerde toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, kaliteli embriyo sayısı ve implantasyon oranlarını benzer bulmuşlar ve klinik gebelik oranları arasında her iki grupta anlamlı fark izlenmemişlerdir (92). Xavier ve arkadaşlarının 2005 yılında 131 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 66 hastaya GnRH antagonist 65 hastaya ise GnRH agonist protokolü uygulamışlar ve bu çalışmada Xavier ve arkadaşları her iki protokol arasında stimülasyon süresi folikül sayısı, oosit sayısı fertilizasyon oranları ve gebelik oranlarını karşılaştırmışlar. Ve stimülasyon süresi bizim çalışmamızda olduğu gibi antagonist protokolde anlamlı derecede daha kısa olarak rapor etmişler ($P=0.02$). Bu bulguya rağmen folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve fertilizasyon oranları benzerdir. Bununla beraber gebelik oranları arasındaki sonuçlar arasında anlamlı bir fark bulamamışlar ve GnRH antagonist protokolün etkili, güvenilir ve tolere edilebilir alternatif olduğunu göstermişlerdir (93). Fluker ve arkadaşları 2001 yılında 313 hastada ganireliks asetat ve leuprolid asetatı karşılaştırmıştır. Deneme başına elde edilen toplam oosit ganireliks grubunda 11.6 ve leuprolid asetat grubunda 14.1 idi. Fertilizasyon oranları sırası ile %62,4 ve %61,9 idi implantasyon oranları %21,1 ve %26,1 olarak tespit edildi. Klinik gebelik oranları ise %35,5 ve %38,4 olarak izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamışlar ve sonuç olarak ganireliksin etkili, güvenilir daha az enjeksiyon ile tedavi olanağının olması iyi bir alternatif olarak düşünüldü (94). Ensieh ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı 300 hastadan oluşan bir çalışmada normal overyan yanıtı 150 hastaya antagonist, yine normal overyan yanıtı 159 hastaya ise agonist protokol uygulanmış. Ortalama stimülasyon süresi agonist ve antagonist gruplarda 9.6 ve 8.2 olarak rapor edilmiş ($P=0.001$) ve ve farkın anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. M2 oosit sayısı sırasıyla 7.7 ± 4.0 ve 6.6 ± 4.3 ($P=0.03$) olarak bulunmuş. Folikül sayısı kaliteli embriyo sayısı açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Klinik gebelik sayısı ise agonist grupta (Grup I) 45 (%31,3), antagonist grupta (Grup II) 44 (29.3) olarak bulunmuş ve her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu çalışmada da

antagonist grubun benzer gebelik oranlarına sahip olmakla beraber daha kısa stimölasyon süresiyle güvenilir, etkili ve kolay bir alternatif protokol olduğu gösterilmiştir (95). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar değerdendirildiğinde ise foliköl sayısı, toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı açısından her iki protokolde anlamlı fark izlenmemiştir ($P>0.05$). Bununla beraber fertilize oosit oranlarını da incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($P>0.05$).

Ludwig ve ekibi tarafından yapılan meta analiz sonucunda, HCG pozitif gebelik oranı ve devam eden gebelik oranında, iki protokol arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p>0.059$). Diğerd bir meta analiz Cochrane Kütüphanesi tarafından yayımlanmıştır ve gerçek randomizasyon içeren beş randomize kontrollü çalışma içermektedir. Nihai sonucu HCG pozitif gebelik oranı olan bu çalışma sonucu, GnRH antagonist kullanıldığında, GnRH agoniste kıyasla belirgin ölçüde daha az HCG pozitif gebelik oranı gösterilmiştir. Kolibianakis ve ark.'nın yayımladığı sonuç ölçümü olarak gebelik oranını kabul eden meta analiz yirmi iki randomize kontrollü çalışmayı içermektedir. İki protokol arasında gebelik oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (88). Kuc ve arkadaşlarının yaklaşık 200 vakalık araştırmasında normal over rezervli hastalarda GnRH agonist ve antogonist protokollerini hastalarına uygulamış. Araştırmalarında öncelikli olarak endometrial özellikleri karşılaştırsalarda GnRH agonist (Grup I) ve GnRH antagonist gruplar (Grup II) arasında gebelik oranları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (94). Bizim çalışmamızda her iki grup incelendiğinde gebelik oranları arasında anlamlı fark izlenmedi ($P=0.453$). Ve bu sonuç diğerd çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update*. 2008;14(6):605-21.
2. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356.
3. Speroff L, Glass NH, Kase RG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 2007;7nd edition.
4. Collins JA et al. *Int J Gynaecol Obstet*. (1992) Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management
5. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003357. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD003357.
6. Society for Assisted Reproductive Technology. *Society for Assisted Reproductive Technology National Summary*, 2013.
7. Huang MC, Tzeng SL, Lee CI, Chen HH, Huang CC, et al. (2018), GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol for various aged patients with diminished ovarian reserve: A retrospective study. *PLOS ONE* 13(11): e0207081.
8. Infertility. World Health Organisation, 2009.
9. Cheung, L.P., Patient selection for assisted reproductive technology treatments. *Hong Kong Med J*, 2000. 6(2): p. 177-83.
10. Spira, A., Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod*, 1986. 1(2): p. 111-5.
11. Diczfalusy, E., Contraception and society. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 2002. 7(4): p. 199-209.
12. Speroff L, F.M., *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. 8. Baskı, Nobel Tıp, 2014; s. 1137.
13. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile woman: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012;98(5):1103-1111.
14. Li DK, Lui L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003;327(7411):368
15. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and Infertility. *Fertility and Sterility*. 2012;98(6):1400-1406
16. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction : an educational bulletin. *Fertility and Sterility*. 2008;90(5):21-29.
17. Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2011;95(5):1700-1704.
18. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile man: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012 ;98(2):294-301
19. World Health Organisation. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*. Geneva. WHO Press. 2010;5:1-286
20. McLaren JF. Infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):453-63.
21. Bancsi, L.Á.F., et al., Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 2003. 79(5): p. 1091-1100.

22. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995;64(6):1136-40.
23. Nelson, S.M., Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertility and sterility*, 2013. 99(4): p. 963-969.
24. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010;16:113-30.
25. Jirge PR. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(3):108-13.
26. Lee, M.M., et al., Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996. 81(2): p. 571-576.
27. Muttukrishna, S., et al., Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2005. 112(10): p. 1384-1390.
28. Fiçicioğlu, C., et al., Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertility and sterility*, 2006. 85(3): p. 592-596.
29. Gnoth, C., et al., Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Human Reproduction*, 2008. 23(6): p. 1359-1365.
30. Penarrubia, J., et al., Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Human Reproduction*, 2005. 20(4): p. 915-922.
31. Rosencrantz, M.A., et al., Comparison of inhibin B and estradiol responses to intravenous FSH in women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Human Reproduction*, 2010. 25(1): p. 198-203.
32. Seifer, D.B., et al., Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertility and sterility*, 1999. 72(1): p. 63-65.
33. Seifer, D.B., et al., Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertility and sterility*, 1997. 67(1): p. 110-114.
34. Hendriks, D.J., et al., The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertility and sterility*, 2006. 86(4): p. 807-818.
35. Kahraman, S., Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. *İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi*, 2000.
36. Jirge PR. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(3):108-13.
37. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MJ. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common use. *Fertility and Sterility*. 1994;62(1):54-62.
38. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile woman: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012;98(5):1103-11.
39. Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. A comparison of patient tolerance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) with Echovist®- 200 and X-ray hysterosalpingography for outpatient investigation of infertile women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 1996;7(3): 201-204.
40. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):685-718.

41. Ng EH, Yeung WS, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod*. 2003;18(10):2169-74.
42. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile man: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012 ;98(2):294-301
43. Ferraretti, A.P., et al., ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 2011. 26(7): p. 1616-24.
44. Fritz MA, Speroff L. Female infertility in *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2011;8:1137-1190 *Fertil Steril*. 1999;72(5):879.
45. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and Infertility: a committee opinion . *Fertility and Sterility* .2012; 98(3):591-598.
46. Hughes Eg, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility . *Fertility and Sterility*. 1993;59(5):9663-9670.
47. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C . Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2002;77(6):1148
48. Pabuçcu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertility and Sterility*. 2007;88(4): 832-839.
49. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet*. 1992;39(4):267.
50. Templeton AA, Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril*. 1982;37(2):175.
51. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, Stovall DW, Naus GJ. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod*. 1994;9(12):2306.
52. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1983;39(1):5.
53. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S60.
54. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, Randolph J, Moghissi KS. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril*. 1997;67(3):437.
55. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, Reame NE, Blacker CM, Ginsburg KA, Diamond MP. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1997;68(3):413.
56. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999;340(3):177.
57. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;
58. Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994;47(2):99.
59. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011;96(3):522.
60. Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994;47(2):99.

61. Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, Nachtigall RD, Sadetsky N, Cedars MI, Katz PP, Infertility Outcomes Program Project Group. Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: data from a prospective fertility cohort in the United States. *Fertil Steril*. 2011;95(1):79. Epub 2010 Jul 25.
62. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*. 2018;391(10119):441. Epub 2017 Nov 23.
63. SART clinic summary report 2013
64. Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002;360(9327):151.
65. van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, van Geloven N, Eijkemans MJC, Bensdorp AJ, van der Veen F, Mol BW, van Wely M. Natural conception rates in couples with unexplained or mild male subfertility scheduled for fertility treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2018;33(5):919.
66. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6510):1693.
67. Barbieri RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(5):1168.
68. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Verhoeve HR, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW, Collaborative Effort on the Clinical Evaluation in Reproductive Medicine. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006;368(9531):216.
69. van Eekelen R, van Geloven N, van Wely M, McLernon DJ, Mol F, Custers IM, Steures P, Bhattacharya S, Mol BW, van der Veen F, Eijkemans MJ. Is IUI with ovarian stimulation effective in couples with unexplained subfertility? *Hum Reprod*. 2019;34(1):84.
70. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007;87(3):607. Epub 2006 Dec 14.
71. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Ager J, Huang H, Hansen KR, Baker V, Usadi R, Seungdamrong A, Bates GW, Rosen RM, Haiseneder D, Krawetz SA, Barnhart K, Trussell JC, Ohl D, Jin Y, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H, NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1230.
72. Liu A, Zheng C, Lang J, Chen W. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(5):1205.
73. van Wely M, Bayram N, van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod*. 2003 Jun;18(6):1143-9.
74. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod*. 2000;15(8):1856-64
75. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):462-77.
76. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new?. *Biomed Res Int*. 2014;2014:352098.

77. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2003;9(1):61-76.
78. Padilla S, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith R. Use of the flare-up protocol with high dose follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril*. 1996;65:796-9.
79. Toth TL, Awwad JT, Veeck LL, Jones HW, Muasher SJ. Suppression and flare regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist. Use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med*. 1996;41(5):321-6.
80. Karande V, Morris, R., Rinehart, J., Miller, C., Rao, R. and Gleicher N. Limited success using the 'flare' protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1997;67:900-3.
81. Janssens RM, Brus L, Cahill DJ, Huirne JA, Schoemaker J, Lambalk CB. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Human Reproduction Update*. 2000; 6(5):505-518
82. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*. 2002 May- Jun;8 (3):279-90.
83. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet*. 2000 Jul;264 (1):29-32.
84. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(5):628-38.
85. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2742-9.
86. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropinreleasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant folliclestimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88,166-73
87. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, RiethmullerWinzen H, Engel J, Diedrich K et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)- antagonist cetrorelix and the 58 LHRH-agonist buserelin. *European Cetrorelix Study Group*. *Hum Reprod*. 2000;15:526-33
88. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC. 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*. 2006;12:651-71
89. Firouzabadi RD, Ahmadi S, Oskouian H, Davar R. Comparing GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist protocol in outcome the first cycle of ART. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Jan;281(1):81-5. doi: 10.1007/s00404-009-1073-5. Epub 2009 Apr
90. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod*. 2002;17:874-9.
91. Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Bassi E, Totaro I, Vacca M, Trerotoli P, Masciandaro P, Selvaggi L. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for in vitro fertilisation and embryo transfer. *Gynecol Endocrinol*. 2009 May;25(5):328-34. doi: 10.1080/09513590802617762.
92. Serafini P¹, Yadid I, Motta EL, Alegratti JR, Fioravanti J, Coslovsky M. Ovarian stimulation with daily late follicular phase administration of low-dose human chorionic gonadotropin for in

vitro fertilization: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 2006 Oct;86(4):830-8. Epub 2006 Sep 11.

93. Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D, Nunes A, Martinez-de-Oliveira J. A randomised study of GnRH antagonist (cetrorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Jun 1;120(2):185-9.
94. Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, et al. (2001) North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 75: 38–45.
95. M.D., Akram Ghahghaei Nezamabadi, M.D., Batool Rashidi, M.D., Maryam Sohrabi, M.D., Maryam Bagheri, M.Sc., Fedyeh Haghollahi, M.Sc., Elham Azimi Nekoo, M.D., and Mina Jafarabadi, M.D GnRH antagonist versus agonist in normoresponders undergoing ICSI: a randomized clinical trial in Iran Ensieh Tehraninejad, . *Iran J Reprod Med*. 2011 Summer; 9(3): 171–176.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Onur ŞAHİN

Doğum yeri, tarihi: TRABZON, 14.06.1988

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: EVLİ

Görev yeri: Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta adresi: onursahin88@hotmail.com

Telefon: 05556109581

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2013

İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

TCSB Bingöl/Yedisu sağlık birimi hekimliği

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

S.B.Ü Etlik Zübeyde Hanım E.A.H Kadın Hastalıkları ve Doğum

BİLİMSEL İLGİ ALANLARI

Perinatoloji

BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

Sertifikalar:

RCOG Quality Improvement and Safety in Second Stage”, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, 22-23 Eylül 2018, Ankara.

Obstetrik Anal Sfinkter Hasarları Kursu (31 Ekim 2019 Maltepe Üniversitesi 9. Ulusal Ürojinekoloji Kongresi)

Sunumlar:

‘İstmosel’, 2017-2018 yılı EZH eğitim programı dahilinde

‘Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi’, 2018-2019 yılı EZH eğitim programı dahilinde

Katıldığı Kurslar:

Temel İnfertilite Kursu- 3 (24 Aralık 2016 TJOD Ankara Şubesi EZH)

Senaryolar Eşliğinde Güncel Obstetrik Kursu -2 (26 Mart 2017)

Pelvik Ağrı Endometriozis Sempozyumu (18 Mayıs 2019)

IUGA Exchange Meeting (01-02 Kasım 2019)

Türkiye Maternal Fetal Tıp Ve Perinatoloji Derneği Tıbbi Uygulamalar Ve Hukuk Kongresi (23 Kasım 2019)