



T.C. SAğLIK BAKANLIğI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİğİ

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ETLİK ZÜBEYDE HANIM EğİTİM ARAşTIRMA HASTANESİ

HASTANE YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Özlem MORALOğLU TEKİN

**İN VİTRO FERTİLİZASYON BAşARISINDA BİR BELİRTEÇ OLARAK
SERUM ESTRADİOL/OOSİT ORANININ DEğERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kamil Murat KIRSAÇLIOğLU

TEZ DANIşMANI

Doç. Dr. İnci KAHYAOğLU

Eylül 2017, ANKARA

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Teşekkür	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Üreme Fizyolojisi	3
2.2. İnfertilite	8
2.2.1. İnfertilite nedenleri	9
2.2.2. İnfertil çifte yaklaşım	15
2.2.3. İnfertilitede tedavi yaklaşımı	22
2.2.4. Tedaviye yanıtın izlemi	28
2.2.5. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	39
4. BULGULAR	40
4.1. Hastaların demografik özellikleri	40
4.2. Klinik gebelik yanıtına göre değerlendirme	41
4.3. Estradiol/oosit oranına göre hastaların değerlendirilmesi	41
4.4. Hastaların toplanan oosit sayısına göre değerlendirilmesi	51
4.5. Verilen tedavi protokülüne göre hastaların Değerlendirilmesi	53
5. TARTIŞMA	56

6.ÖZET	62
7.SUMMARY	64
8.KAYNAKLAR	66



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim s¼recinde sağladığı katkılardan dolayı hastane y¼neticimiz Sayın Doç. Dr. Özlem MORALOğLU TEKİN'e teŐekk¼r ederim.

Tez çalıŐmamın belirlenmesi, derlenmesi, geliştirilmesi ve yapılandırılması aşamasında desteğini, yardımını esirgemeyen, bilgisi ve sabrı ile her zaman örnek alacağım değerli hocam Sayın Doç. Dr. İnci KAHYAOğLU'na teŐekk¼r ederim.

Hastanede alıŐan t¼m eğitim g¼revlisi, baŐasistan ve uzman doktorlara ve t¼m asistan doktor arkadaŐlarıma, hemŐirelerimize, ameliyathane ve klinik personellerimize teŐekk¼r ederim.

Dr. Kamil Murat KIRSAÇLIOğLU

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFS	Antral Folikül Sayısı
AMH	Anti-Müllerian Hormon
B	Beta
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E2	Estradiol
EFORT	Egzojen Folikül Stimulan Hormon Ovaryan Efor Test
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EK	Endometrium Kalınlığı
EOR	Estradiol Oosit Oranı
FBF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FSH	Folikül Stimulan Hormon
G	Gauge
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GAST	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonist Stimulasyon Testi
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
HMG	İnsan Menapozal Gonadotropin
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
İVF	İn Vitro Fertilizasyon
IL	İnterlökin
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KOH	Kontrollü Ovaryan Hperstimulasyon
LH	Luteinizan Hormon

n	Hasta sayısı
OHSS	Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu
OKS	Oral Kontraseptif
OPU	Oosit Pick Up
P	Progesteron
PEH	Pelvik Enflamatuvar Hastalık
PG	Prostoglandin
PKOS	Polikistik Over Sendromu
SD	Standart Deviasyon
TGF	Transforming Büyüme Faktörü
USG	Ultrasonografi
ÜYT	Üremeye Yardımcı Tedavi
YUT	Yardımcı Üreme Teknikleri
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1	İnfertilite ile ilişkili durumlar	10
Tablo 2.2.	Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anovulasyon sınıflaması	11
Tablo 2.3	Oosit maturasyonunun değerlendirilmesi	31
Tablo 2.4	Embryo yarıklanma evresinin değerlendirilmesi (3. gün)	32
Tablo 4.1	Estradiol/oosit oranına (EOR) göre hastaların demografik özellikleri	46
Tablo 4.2	Estradiol/ oosit oranına (EOR) göre hastaların bazal FSH, estradiol düzeyleri ve antral folikül sayıları	47
Tablo 4.3.	Estradiol/ oosit oranına (EOR) göre hastaların kontrollü ovaryan stimülasyon parametreleri	48
Tablo 4.4.	Estradiol/ oosit oranına (EOR) göre değerlendirme yardımcı üreme tekniğinin başarısının değerlendirilmesi	50
Tablo 4.5	Toplanan oosit sayısına göre hastaların demografik özellikleri ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyon parametreleri	52
Tablo 4.6	Kullanılan tedavi protokollerine göre hastaların demografik özellikleri, kontrollü ovaryan stimülasyon parametreleri ve siklus sonuçlarının karşılaştırılması	54
Tablo 4.7	Estradiol oosit oranı sınıflamasına göre agonist ve antagonist tedavide klinik gebelik sağlanan hastalar	55

1. GİRİŞ

İnfertilite bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınmaması olarak tanımlanır. Çiftlerin %10-15'inde infertilite görülmektedir. İnfertilitenin ana nedenleri ovulatuvar işlev bozuklukları (% 20-25), tubal ve peritoneal patolojiler (%30-35) ve erkek faktörüdür (%30-40). Uterin patolojiler göreceli olarak nadirdir. Yaklaşık %10'unun nedeni açıklanamamaktadır (1-3).

Her infertil çiftin değerlendirilmesinde öykü, fizik inceleme, bazal hormonal testlerin de yer aldığı laboratuvar testler, başta ultrasonografi olmak üzere gereklilik halinde diğer görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (1,3).

İnfertil çiftlerde basit konvansiyonel yöntemlerle gebelik sağlanamazsa, yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılmalıdır. Son yıllarda in vitro fertilizasyon (IVF) ve diğer yardımla üreme tekniklerinin kullanılması ile infertil çiftlerde iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır (3) .

Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon ile overlerden en ideal sayı ve kalitede oosit elde ederek, spermlemlerle fertilize edilerek geliştirilen embryoların kaliteli olması amaçlanmaktadır. (4).

Ovaryan hiperstimulasyon sırasında estradiolün fizyolojik değerin çok üzerine çıkması oosit kalitesini, endometriyal gelişimi ve embryo implantını olumsuz etkilemektedir (5-7). İVF başarısını değerlendirmede kadın yaşı, bazal FSH düzeyleri, hCG günü bakılan serum estradiol ve prolaktin düzeyleri, antral folikül sayıları, ovaryan volüm, endometrityal kalınlık, toplanan oosit sayısı, estradiol oosit oranı, transfer edilen embryo sayısı gibi birçok faktörün etkisi araştırılmıştır (7-16).

Bu çalışmada, infertil hastalarda, yardımcı üreme tekniklerinin sonucunun öngörülmesinde, bir belirteç olarak estradiol oosit oranının (EOR) etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

Fertilizasyon ve implantasyon karmaşık ve birçok faktörün etkisi altında gelişen bir süreçtir. Fertilizasyon insan üremesinin en önemli basamaklarından biridir, spermin oosit ile birleşmesi olarak tanımlanır. Fertilizasyon sonrası oluşan zigotun, blastokist haline gelerek uterus kavitesine ulaşması, endometriyum luminal epiteline tutunması ve desidualize endometriyum stromasını invaze ederek yerleşmesi ise implantasyon olarak tanımlanır. Bu doğal sürecin değerlendirilmesi için yapılan verimli çalışmalarla, son 30 yıl içinde de infertilite değerlendirilmesi ve tedavisinde de anlamlı gelişmeler sağlanmıştır. İn vitro fertilizasyon (IVF) ve diğer yardımla üreme tekniklerinin (YÜT) kullanılması ile infertil çiftlerde iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır (3).

2.1 ÜREME FİZYOLOJİSİ

İnsan üremesi gametogenez, folikülogenez, ovülasyon, fertilizasyon ve implantasyon aşamaları ile ilişkilidir.

Üreme için gerekli olan basamaklardan biri sağlıklı oosit ve folikül gelişimi ve uygun sıklık endometriyal gelişimdir.

Kadın üreme siklusunda hipotalamus, hipofiz, overler, tuba uterinalar, endometrium ve alt genital yollar yer alır. Hipotalamusda arkuat nukleusdan sentezlenen gonodotropin salgılatıcı hormon (GnRH), ön hipofizden folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) sentez ve salgılanmasını uyarır. FSH overdeki folikülün gelişimini ve bu foliküllerden östrojen salgılanmasını uyarırken, LH ise FSH etkisi ile gelişmiş foliküllerden oositin atılmasını yani ovulasyonu sağlar. Ovulasyon sonrası geride kalan korpus luteumdan progesteron salınımı

uyarılır. Overlerden, FSH ve LH etkisi sonrasında salgılanan östrojen ve progesteron ile endometriyumda değişiklikler ortaya çıkar. Folikülü oluşturan oosit çevresindeki hücrelerin ovülasyona giden süreçte siklik olarak gösterdikleri değişim ve gelişim sürecine folikülogenez denir. Her siklusda yaklaşık 15-20 primer folikül FSH etkisi ile uyarılır. Normal koşullarda sadece bir tanesi tam olgunluğa erişir, diğerleri atrezik olarak kalır. Primer folikülün hücreler arasındaki sıvı dolu boşluklar birleşerek büyür ve sekonder folikül halini alır. Bu süreçte foliküler hücreler çoğalarak, zona pellusida ile sarılı oosit etrafında çok katlı bir tabaka oluştururlar, komşu stromal yapıda da bir teka tabakası gelişir. Ardından teka tabakası, içte damarsal yapılardan zengin bez yapısındaki tabaka olan teka interna ve dıştaki kapsül benzeri yapı olan teka eksterna olarak ayrılır, oosit etrafında bir hücre kitlesi oluştururlar. FSH etkisi ile granülosa hücrelerinin proliferasyonu da gelişir. Böylece primer oositin etrafında kumulus ooforus adı verilen bir hücre kitlesi oluşur, folikül bu şekilde büyüyerek olgun bir folikül haline gelir ve Graff folikül ismini alır. Büyüyen foliküllerden sekrete edilen östrojenin ana kaynağı teka tabakasında üretilen androjenlerin, kumulus ooforusa ait granülosa hücrelerinde östrojene dönüşümüdür. Estrojenin bir kısmı da teka interna ve overin stromal hücrelerinde üretilir (16,17).

Gelişen folikülde sentezlenen estrojen miktarında artış ile, pozitif geri beslenme ile LH konsantrasyonu aniden artar ve folikülde ovulasyonu tetikler. Bunu da, maturasyonu ilerleten faktörleri artırarak yapar, böylece oositte mayoz 1 tamamlanarak mayoz 2 başlar. Foliküler stromal hücrelerden progesteron salgısı uyarılır, luteinizasyon sağlanır. Foliküler rüptür ve ovulasyon gerçekleşir. Primer oosit ilk mayoz bölünmesinin ardından sekonder oosit haline döner ve yaklaşık 3 saat süre ile metafazda duraklar. Over yüzeyinde küçük bir kabartı olan ve LH artışı

sonrası yaklaşık 12-24 saat süresi içinde dışarıya doğru balonlaşarak çıkan avasküler bir yapı olan stigmata da, yine LH etkisi ile artan kollejenaz aktivitesi etkisi ile folikülü saran tunika albuginea ve teka eksternanın kollajen yapısı erir. Folikül 20 mm.ye ulaştığında içindeki sıvının basıncının artması, LH etkisi ile prostaglandinlerin artarak teka eksternadaki düz kasların kontraksiyona yol açması sonrasında kollejenaz etkisi ile incelen bölgeden ovulasyon olur. Böylece sekonder oosit, çevresinde zona pellusida, granülosa hücreleri ve korona radiata ile sarılı bir halde atılır. Ovulasyon sonrası folikül duvarındaki granülosa ve teka interna hücreleri LH etkisi altında progesteron ve az miktarda da estrojen üreten korpus luteum olarak adlandırılan gland haline gelirler. Burada üretilen progesteron etkisi ile endometriyum sekretuvar faza girer, vazoaktif ve enflamatuvar özellikteki prostoglandin (PG) ve sitokinlerin salınımı uyarılır, endometriyuma blastokist için reseptivite kazandırır. Fertilizasyon olursa insan koryonik gonodotropin (hCG) etkisi ile gebelik korpus luteumu haline geçer ve progesteron üretimi artar. Fertilizasyon gerçekleşmez ise korpus luteum dejenere olur, progesteron desteğini yitiren endometriyum menstruasyonla dökülürken, fibrotik skar dokusu olan korpus albicans kalır (16-18).

Sekonder oosit, ovulasyon sonrasına overi yavaş hareketlerle süpüren tubal fimbrialar tarafından yakalanır, tubanın infundibulumuna doğru çeker ve tubanın ritmik kasılmaları ile oluşan peristaltik hareketlerle ampullaya ulaşır. Bu arada kumulus hücreleri ile bağlantısı kesilir. Ovulasyon sonrası oositin yaklaşık 12 saat ömrü vardır.

Ejakülasyon sonrası vajinanın arka duvarına bırakılan milyonlarca spermin yanı sıra, spermi vajinal asiditeden koruyacak prostatik enzimlerden zengin olan ve

fruktozdan enerji vererek kuyruk hareketlerini artırıp daha rahat ilerlemelerini sağlayan vesikula seminalis ve bulboüretal bezlerden gelen sekresyonlar yer alır. Kadın genital sisteminde yaklaşık 48 saat canlı kalabilen spermelerin sadece %1'i serviksi geçebilir. Spermin oositi fertilize edene kadar sırayla motilitide değişme, kapasitasyon, akrozom reaksiyonu, zona pellusidaya penetrasyon, oolemmaya bağlanma ve membran füzyonu olması gereklidir.

Oosit ve spermin bir araya gelmesi ile başlayan fertilizasyon bir hücre-hücre etkileşimidir, tuba uterinaların ampüller bölümünde gerçekleşir. Fertilizasyon fazları aşağıda sıralanmıştır.

- a) Spermin kumulus ooforusa penetre olması
- b) Zona pellusida ile etkileşime girmesi ve penetrasyonu
- c) Sperm ve oosit membranlarının füzyone olması
- d) Sperm nükleusunun dekonsade olarak pronukleus oluşumu
- e) Erkek ve dişi pronükleilerin gelişimi ve oosit merkezine göç etmeleri
- f) Eşlere ait kromozomların ilk bölünme iğlerinde bir araya gelmesi.

Fertilizasyon tubada gerçekleştikten sonra mayoz bölünme tamamlanır. Fertilizasyondan yaklaşık 30 saat sonra mitoz bölünmeler başlar, her bölünmede oluşan hücreler blastomer ismini almaktadır. Zigot önce ikiye bölünür, her bir hücre önce dört, sonra sekize bölünerek çoğalır. Mitoz bölünmenin başlaması ile zigot endometriyuma doğru taşınır. Embryo 32 hücreli evreye ulaştığında kavitasyon sonrasında blastosel ve takiben blastokist oluşur. Başarılı bir gebelik için embryonun tutunmasında, blastokistin implantasyonunda çeşitli hormonlar, sitokinler, büyüme faktörlerinin etkisi ile normalde adheran olmayan luminal uterin yüzeye tutunması gereklidir.

Estrojen ve progesteronun fertilizasyon ve implantasyonda başlıca düzenleyici etkileri vardır. Estrojen etkisi ile endometriumda negatif yüzey yükünde kayıp, mikrovilluslarda kısalma, müsin tabakasında incelme, endometrial polipeptidlerin sentezinde artma, estrojen ve progesteron reseptörlerini stimule etme, luminal epitelyum hücrelerini blastokist sinyaline duyarlılaştırma, glandüler epiteliyal sekresyonların salınımını uyarma, vasküler dilatasyon ve geçirgenliğini düzenleme fonksiyonu vardır.

Progesteron ise implantasyon aşamasında pinopod oluşumunu uyarır, desidua oluşumunu sağlar, endometroid glandların sekretuar etkisini kontrol eder, immun sistem üzerine doğrudan ve dolaylı etkileri ile gebeliğin devamında rol oynar. Steroid hormonlar aynı zamanda uterin büyüme faktörlerin; insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) -1 ve 2, epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FBF), transforming büyüme faktörü (TGF- β 1), platelet kaynaklı büyüme faktörü etkilerini ve salınımı düzenler. Ayrıca integrin moleküllerin aktivitesinde ve prostaglandinlerin üretiminde rol alan siklooksijenaz 1 ve 2' nin aktivitesini düzenler (16-19).

hCG annenin gebeliği tanınmasında, korpus luteumun varlığının devamında, progesteron üretimini stimülasyonunda, embryo implantasyonun ilerletilmesinde, trofoblast differansiasyonun ilerletilmesinde, anjiogenezisin stimülasyonunda, desidualizasyon ve endometriyal yeniden modellenmede ve maternal-fetal immun ilişkide rol oynar.

Fertilizasyon ve implantasyonda birçok sitokin ve büyüme faktörünün de rolü vardır. Gebelik başlamasında ve devamında lösemi inhibe edici faktör, interlökin (IL) -6, IL-1, IL-11'in destekleyici, IL-10 ve IL-18'in olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir. Epidermal büyüme faktörü, heparin bağlayan EBF, IGF-1 ve 2,

embryo gelişimini olumlu etkiler. TGF- β 1 ise gebelik başlamasında etkili olduğu gösterilmiştir (16-19).

2.2 İNFERTİLİTE

İnfertilite bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınmaması olarak tanımlanır. Bir siklusun gebelikle sonuçlanma olasılığı fekundabilite, bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı fekundite olarak adlandırılır. Doğurganlığı normal olan çiftlerde siklus fekunditesi ortalama %20'dir, bu durum zamanlaması iyi yapılan cinsel ilişki sonrasında bile %35'i geçmemektedir. Sağlıklı genç çiftlerin, %72'si ilk 6 ayda olmak üzere, %85-90'ı 1 yılda gebe kalmaktadır. Çiftlerin %10-15'inde infertilite görülmektedir (20,21). Primer inferilite daha önce hiç gebelik oluşmaması, sekonder infertilite ise daha önce bir gebelik öyküsü (pozitif β HCG testi, USG bulgusu) olması şeklinde tanımlanmaktadır (22).

İnfertilitenin ana nedenleri ovulatuvar işlev bozuklukları (%20-40), tubal ve peritoneal patolojiler (%30-40) ve erkek faktörüdür (%30-40). Uterin patolojiler göreceli olarak nadirdir ve kalanların nedeni de genel olarak açıklanamamaktadır (1,3,22).

Üreme süreci düşünüldüğünde temel öğelerine göre isimlendirip infertilite nedenini değerlendirmek gereklidir. Buna göre aşağıdaki faktörler incelenmelidir.

Erkek faktörü: Sperm, ovulasyon zamanında veya ovulasyona yakın zamanda serviksde veya serikse yakın yerde toplanmalı, fallop tüplerine çıkmalı ve oositi dölleme kapasitesine sahip olmalıdır.

Ovaryan faktör: Matür bir oositin ovulasyonu gerçekleşmelidir ve ideal olarak düzenli ve öngörülebilir bir şekilde olmalıdır.

Servikal faktör: Serviks spermi yakalamalı, süzmeli, beslemeli, uterus ve fallop tüplerine salmalıdır.

Uterin faktör: Uterus embryo implantasyonu için reseptif olmalıdır ve takip eden normal büyüme ve gelişmeyi destekleyebilmelidir.

Tubal faktör: Fallop tüpleri ovüle olan yumurtaları yakalayabilmeli, sperm ve embryoları etkin bir şekilde taşıyabilmelidir (3)

2.2.1 İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilite aşağıda Tablo 2.1’de gösterilen nedenlerden biri ya da daha fazlası ile ilişkili olabilir.

a) Ovaryan Faktörler

İnfertilitenin yaklaşık %20-25’inde ovulasyon bozuklukları sorumludur.

i) Ovaryan rezevin azalması

Pubertede 300-500 bin civarında olan primodial foliküller, günde 10-15 folikül kaybı ile menapoza kadar azalmaya devam eder. 37 yaşlarında 25.000’e, 51 yaşta ise 1000’e düşer. (23). Over rezervi overin fonksiyonel potansiyelini, oositlerin sayısı ve kalitesini ve buna bağlı kadının üreme potansiyelini tanımlamak için kullanılır.

ii) Anovulasyon

Gebe kalınmasını engelleyecek kadar ciddi olan anovulasyon şeklinde ya da sadece katkıda bulunan bir faktör olarak oligoovulasyon şeklinde görülebilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (24) anovulasyon sınıflaması Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.1 İnfertilite ile ilişkili durumlar

<p>a) Ovaryan faktörler</p> <p>i) Ovaryan rezervin azalması</p> <p>ii) Anovulasyon</p> <p>b) Tubal faktörler</p> <p>c) Uterin faktörler</p> <p>d) Servikal faktörler</p> <p>e) Erkek faktörü</p> <p>f) Açıklanamayan infertilite</p>
--

DSÖ Grup 1: Hipogonodotropik Hipogonadizm

Hipotalamik amenore olarak da adlandırılan grupta kadınların hipotalamusdan GnRH salınımının azalmasına ya da GnRH'a hipofizer duyarsızlık olması nedeni ile, FSH düzeyleri düşük ya da normalin alt sınırında olup estradiol seviyeleri düşüktür. Ovulatuvar bozuklukların %10'undan sorumludur.

Tablo 2.2 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anovulasyon sınıflaması (24)

Grup 1: Hipogonodotropik Hipogonadizm

- a) İdiopatik hipogonodotropik hipogonadizm
- b) Kallman sendromu
- c) Fonksiyonel hipotalamik hipofonksiyon (ağır egzersiz, anoreksiya nevroza, ilaçlar, stres vb...)
- d) Hipofiz tümörü, hipofiz nekrozu

Grup 2: Normogonodotropik Hipogonadizm

- Polikistik over sendromu (PKOS)

Grup 3: Hipergonodotropik Hipogonadizm

- a) İdiopatik
- b) İatrojenik (Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi)
- c) Otoimmün nedenler
- d) Enfeksiyonlar (kabakulak)
- e) Genetik (Turner sendromu)

Diğer Endokrinopatiler:

- a) Hiperprolaktinemi
- b) Tiroid bozuklukları
- c) Konjenital adrenal hiperplazi
- d) Hormon salgılayan over tümörleri

DSÖ Grup 2: Normogonodotropik Hipogonadizm

Bu kadınlarda salınan gonodotropin ve estrojen miktarı yeterli olabilir. Ancak siklusda foliküler fazdaki FSH salınımı normalin altındadır. Bu grupta PKOS yer alır. Özellikle oligomenoresi olan bazı kadınlarda nadiren ovulasyon görülebilir. Ovulatuvar bozuklukların %85'inden sorumludur.

DSÖ Grup 3: Hipergonodotropik Hipogonadizm

Başlıca neden prematür ovaryan yetmezliktir. Erken menapozla bağlı ovaryan folliküllerin olmaması ve ovaryan direnç olabilir. Ovulatuvar bozuklukların % 4-5'inden sorumludur.

Diğer endokrinopatiler:

Hiperprolaktinematik anovulasyonda, hiperprolaktineminin gonadotropini ve dolayısı ile östrojen sekresyonunu inhibe etmesi nedeni ile kadınlar anovulatuvardır. Düzenli anovulatuvar siklusları olabilir, ama sıklıkla amenore ya da oligomenore vardır. Serum gonodotropin düzeyleri sıklıkla normaldir.

b) Tubal Faktörler

Tubal ve peritoneal patolojiler infertilitenin sık görülen nedenleri arasındadır ve hem genç hem de ileri yaştaki kadınlarda % 30-35 birincil tanıdır. Sorumlu mekanizma spermle ovumun birleşmesini engelleyen anatomik anomalilerdir. Pelvik enflamatuvar hastalık (PEH), septik düşük, rüptüre apendiks, tubal cerrahi veya ektopik gebelik öyküsü tubal hasar olasılığını şiddetle düşündürmektedir. PEH' da tubal faktörlerin en başta gelenidir. PEH, ektopik gebelik riskini artırmaktadır. Bu

kadınların çoğunda Clamidy antikorları saptanmıştır. Diğer tubal faktörler arasında endometriozis, enflamatuvar barsak hastalığı ve cerrahi travma ile ilişkili enflamasyonlardır.

c) Uterin Faktörler

Konjenital anomaliler, fibroidler, adezyon, polip gibi intrauterin sorunlar, kronik endometrit gibi enfeksiyon sekelleri, adenomyozis başlıca nedenlerdir.

Konjenital anomaliler başlıca gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. İnfertil ve infertil olmayan kadınlarda görülme sıklığı benzerdir. Bunların içinde en sık düşüklere ve obstetrik komplikasyonlara yol açan interuterin septumun infertiliteye yol açıp açmadığı tartışmalıdır (3,24).

Myomlar infertil kadınların %5-10'unda saptanmıştır. İnfertilite ile ilişkisi, serviksın yer değiştirerek spermle temasının azalması, uterin kavitenin genişlemesi ya da şeklinin bozulması, spermin taşınmasının engellenmesi, fallop tüplerinin intertisyel segmentinin tıkanması, adneksiyel anatomisinin bozulması ve ovumun yakalanmasının engellenmesi, uterin kaviteye artmış bası ya da artmış/anormal myometriyal kontraksiyonlar, sperm ve embryo taşınmasının engellenmesi, uterin kan akımının bozulması ya da kronik endometrit ile implantasyonun bozulmasına bağlanmıştır. Özellikle submuköz myomların gebelik oranları ve doğum oranları üzerine olumsuz etkisi olduğu görülmüştür. İVF yapılan hastalar değerlendirildiğinde, submuköz myomların yaklaşık %70, intramural myomların %30 İVF başarısını azalttığı, subseröz myomların da bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (3, 24)

Submuköz myomlara benzer şekilde, intrauterin yer kaplayan polipler de infertilite nedeni olarak kabul edilebilirler. İnfertil kadınlarda %3-10 sıklığında bildirilmiştir (24).

Endometriyuma ait gland ve stromanın myometrium içerisinde olması ve etrafında myometrial hiperplastik hücrelerin varlığı ile karakterizedir. İnfertilite nedeni olup olmadığı halen tartışmalıdır (24).

İntrauterin yapışıklıklar (Asherman sendromu) özellikle postpartum dönemde yapılan kürtaj, myemektomi gibi uterin cerrahiler sonrasında oluşmaktadır. Enflamasyon ve tüberküloz, şistomyazis gibi enfeksiyonlar da yapışıklık oluşmasına neden olabilir (3).

Kronik endometrit, kadın infertilitesinin nadir bir nedenidir, gerçek sıklığı bilinmemektedir (3).

d) Servikal Faktörler

Servikal mukus vajendeki ejakülattaki spermi yakalamakta, seminal plazmayı ayırmakta, sperm için depo görevi yapmaktadır. Östrojen servikal mukus üretimini artırmaktadaha sulu ve geçirgen bir duruma hale gelmesine yardımcı olur. Progesteron ise servikal mukus içeriğini azaltır, koyulaştırır ve geçilemez hale getirir (3). Sperm-mukus etkileşiminde görülen anomaliler servikal faktör olup kabul edilmekte ve infertilitenin %5-10 'undan sorumludur (3, 25).

e) Erkek Faktörü

Çiftlerin yaklaşık %35'inin nedenidir ya da katkıda bulunmaktadır (3).

f) Açıklanamayan İnfertilite

İnfertilitenin %10-30'unda neden bulunamamaktadır. Normal semen kalitesi, ovulasyon işlevi, normal bir uterin kavite ve çift taraflı tüplerin gösterilmesi durumunda açıklanamayan infertilite tanısı konabilir. Mantıksal olarak en olası nedeni geçerli bir tanı testi olmayan gametlerdeki ve implantasyondaki anomalilerle ilişkilidir (2,3).

2.2.2 İNFERTİL ÇIFTE YAKLAŞIM

Öykü:

Her infertil çiftin birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Öykü alma tanıya giden en önemli basamaktır. Çiftin cinsel yaşamları, koit sıklığı, cinsel işlev bozukluğu, kullandıkları kontraseptif yöntemler, sigara, alkol, uyuşturucu gibi alışkanlıkları, kronik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, alerji öyküsü, meslekleri, daha önceden evlilik ve çocuk varlığı, infertilite süresi, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü sorgulanmalıdır. Kadınlarda ayrıca varsa gravida, parite, gebelik sonuçları, pelvik enflamatuvar hastalık öyküsü, galaktore, hirsutismus, dispareni varlığı, siklus özellikleri, geçirdiği pelvik ya da intrauterin cerrahiler sorgulanmalıdır. Erkeklerde de, hidrosel, varikosel, inmemiş testis, mesane boynu cerrahisi, inguinal herni operasyonu ve kabakulak enfeksiyonu öyküsü sorgulanmalıdır (3,22).

Fizik inceleme:

Hastaların fizik incelemesinde vücut ağırlığı ve boy ölçümleri ile vücut kitle indeksi değerlendirilmelidir (3). Tiroid, meme salgısı, karın ve pelvik muayenesi dahil olarak tam bir fizik inceleme yapılmalıdır.

Laboratuvar testler:

Hastanın anemi değerlendirilmesi için tam kan sayımına bakılması, kan grubunun belirlenmesi, servikovajinal smear, kızamık seroloji, hepatit B ve C, human immun deficieny virus, sfiliz taraması ve gerekirse klamidy serolojisi bakılması önerilmektedir.

Sperm analizi en fazla 7 günlük cinsel perhiz sonrasında verilmelidir. Ejakülatın tümü, hemen ya da 36-37 °C da korunarak, 1 saat içinde incelemeye alınarak hacmi, sperm sayısı, hareketi, pH'sı, viskozitesi değerlendirilmelidir.

Bazal hormonal değerlendirme için, menstürasyonun 3. gününde başlıca FSH, LH, estradiol, prolaktin, tiroid hormonları, 17-OH progesteron ve testesteron ölçümü ile yapılır. Amenoreesi olanlarda herhangi bir gün bakılabilir (3,22).

Bazal ultrasonografik inceleme ile adneksiyel kitle, ovaryan kistler, neoplazi, uterin myom varlığı değerlendirilir.

Düzenli menstrual siklus öyküsü de olsa, anovulasyonun dışlanması için ilgili testler yapılmalıdır. Ovulasyon, estradiol değerinde yükselme, idrarda LH yükselmesi, servikal mukusun incelenmesi ve ultrasonografik olarak foliküler gelişimin görülmesi ile değerlendirilebilir. Ultrasonografide büyümüş foliküllerin çatlamış olması, bazal vücut ısısının yükselmesi ve luteal fazın ortasında (20-24. günler) progesteron düzeyinde yükselme ovulasyonun gerçekleştiğini gösterir.

Bazal vücut ısı normalde 36.1- 36.6 °C arasında değişmektedir. Siklus ortası LH yükselmesinden 12 saat sonra, yani ovulasyon gününden sonraki gün bazal vücut ısı yükselmeye başlar, 0.2-0.5 °C bir yükselme olur ve 4 gün sürer. Korpus luteum bozulmasını takiben düşer. Bu ölçüm luteal faz süresinin hesaplanmasında ve

luteal yetmezliği (luteal fazın 11 günden kısa olması) göstermede işe yarayabilir. Ancak güvenilirliği sınırlıdır.

Progesteron artışı, kandaki LH tepe değerini izleyen ilk 12 saatte başlar. Mid-luteal dönemde (21. gün) ≥ 10 ng/ml dir.

Ovulasyon genellikle LH yükselmesi saptandıktan 14-16 saat sonra ve hemen hemen her zaman 48 saat içinde olmaktadır. LH'nın yarı ömrü kısadır, idrarla hızla atılır. LH siklus ortası tepe değere ulaştıktan sonra idrarda tespit edilir. Ovulasyonu tam değerlendirmek için beklenen günden 2-3 gün önce idrarda LH bakılmaya başlanır ve pozitif çıktığında devam edilmesine gerek yoktur. Ayrıca planlı koitus gerçekleşmesinde kullanımı da uygundur.

Endometriyal biyopsi invaziv bir yöntemdir ve günümüzde önemini yitirmiştir. Kronik endometrit ya da amenoreik/oligomenoreik olan bir kadında hiperplazi varlığını ortaya çıkarmak için yapılabilir.

Transvajinal ultrasonografi ile ovulasyon takibi seri bir şekilde preovulatuvar folliküllerin büyüklük, sayılarının değerlendirilerek gelişimi izlenir. Preovulatuvar follikül günde 2 mm. büyür ve ovulasyon oluştuktan sonra da önde giden dominant follikül söner, Douglas boşluğunda sıvı görülür. Çatlamış olan follikül kistinin içerisinde internal ekolar belirmeye başlar.

Histerosalpingogram uterus kavitesinin şeklini, içinde yer kaplayan polip, myom gibi lezyonları ve tuba uterinaların açıklığını, trasesini değerlendirmekte kullanılır. Erken folliküler fazda hemen menstürasyon bitiminde uygulanması gerekir.

Magnetik rezonans görüntüleme konjenital Müllerian kanal anomalileri, adenomyozis, endometriyozis tanısında yararlı olabilir (3,22).

Over rezervinin belirlenmesi

Over rezervinin ölçümü tanı için yapılan bazal bir test olarak değil de, sıklıkla yapılacak tedavilere yanıtı öngörmeye kullanılır. İleri yaş (>35 yaş), geçirilmiş over cerrahisi (endometrioma vb.) radyoterapi, kemoterapi öyküsü, ailede erken menapoz öyküsü, bazal FSH yüksekliği ve kontrollü ovaryan stimülasyon tedavisine yetersiz yanıtta kullanılır. Over rezerv testleri klinisyene tedavi planının çizilmesinde yardımcıdır ve prognozun belirlenmesinde katkı sağlamaktadır. Bu amaçla kullanılan **over rezerv testleri** aşağıda verilmiştir (3,23).

1) Biyokimyasal testler:

a) Statik testler: Bazal 3. gün FSH, estradiol ve inhibin B ölçümü, antimüllerian hormon (AMH) ölçümü.

b) Dinamik testler: Klomifen sitrat yükleme testi, GnRH agonist stimülasyon testi (GAST), egzozen FSH ovaryan efor testi (EFORT).

2) Ultrasonografik inceleme:

Overlerin volüm ölçümü, antral follikül sayısı, over kan akımı değerlendirilmesi

1) BİYOKİMYASAL TESTLER

Bazal FSH ölçümü:

Siklusun 2-4. gününde bakılan bazal FSH over rezervini belirlemede kullanılan en basit ve yaygın testtir. FSH'nın yüksek değerleri (>10-20 IU/l) düşük

over rezervini gösterir, ovaryan stimulasýona zayıf cevap ve gebelik riskinde düşme ile ilişkilendirilmiştir (3,23).

Bazal estradiol ölçümü:

Siklusun 2-4. gününde bakılan bazal estradiol ölçümü tek başına over rezervlerini göstermede kısıtlı değere sahiptir. Erken foliküler fazda yükselen değerleri (>60-80 pg/ml) reproduktif yaşlanmanın bir göstergesi olan ileri foliküler gelişim ve dominant folikülün erken seçimini, kötü over rezervini gösterdiği bildirilmiştir (3,23). Yükselen estradiol, FSH'nın baskılanmasını ve aslında yüksek olan FSH'nın normal ölçümüne neden olur. Bazal estradiol düzeyleri yüksek, FSH düzeyi normal ise kötü ovaryan cevap, artmış siklus iptali ve düşük gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Bazal serum inhibin B düzeyi

İnhibinler, Transforming Growth- β ailesinden glikoprotein hormonlardır. İnhibin B, granülosa ve teka hücrelerinden salgınır, pituiter düzeyde FSH salgınımını inhibe eder. Bazal inhibin B düzeyleri azalmış olan (<45 pg/ml) hastalarda over yanıtında azalma ve olumsuz İVF sonuçları bildirilmiştir. Ancak farklı çalışmalar sonucunda, inhibin B'nin ovaryan rezervin saptanmasında rutin ölçümü önerilmemektedir (3,23).

Anti-Müllerian hormon

Anti-Müllerian hormon (AMH), TGF- β ailesinden bir glikoprotein hormondur, preantral ve erken antral foliküllerin granülosa hücrelerinden salgınır ve

salınımı foliküller FSH'ya yanıt verir hale gelinceye kadar (6-8 mm.) devam eder. Atretik foliküller ve tekada üretilmez. Normal ovulatuvar fertil kadınlarda siklus süresince düzeyinde farklılık göstermez.

İlerleyen yaşla birlikte primordial havuzun azalması ile AMH düzeyleri düşer, menapozda ölçülmez. Antral folikül sayısı azalınca AMH düşer. Genel olarak düşük AMH değerlerinin (1ng/ml) IVF tedavilerinde ovaryan stimulusyona kötü yanıt ile ilişkilendirmiştir. Azalmış over rezervi riski açısından yüksek riskli hastalarda umut vadeden bir testdir. FSH ile aralarında negatif bir lineer korelasyon vardır (3,23).

Klomifen sitrat yükleme testi

Bazal FSH (3. gün) ölçümünden sonra siklusun 5-9. günlerinde 100 mg/gün klomifen sitrat verilerek 10. günde FSH değeri ölçülür. Azalmış over rezervi olanlarda anormal FSH artışı izlenir ancak İVF sonuçlarını tahmin etmede, bazal serum FSH değerlerine göre bir üstünlüğü yoktur.

GnRH stimulusyon testi (GAST)

Siklusun 2 veya 3. günü verilen leuprolid asetatı (subkutan) takiben 24 saat sonra oluşan estradiol, inhibin, LH ve FSH değışiklikleri değerlendirilir. 3. gün estradiolün tekrar yükselmesi iyi over rezervi ile ilişkilidir. Pahalı bir testtir, yaygın kullanılmamaktadır, diğeri testlere üstünlüğü yoktur.

Egzojen FSH ovaryan rezerv testi (EFORT)

Siklusun 3. günü 300 IU rekombinan FSH'nın subkutan verilmesinin takiben 24 saat sonra estradiol ve inhibin B artışının belirlenmesidir. Pahalı bir testtir, yaygın kullanılmamaktadır (3,23).

2) ULTRASONOGRAFİK (USG) İNCELEME

Antral folikül sayısı (AFS):

Transvajinal USG ile her iki overde erken foliküler fazda tespit edilen sayıdır. İki boyutlu USG'de ortalama çapı 2-10 mm. arasında olan foliküllerdir. Yaşla birlikte primordial foliküller azaldığından AFS de over rezervi konusunda dolaylı bilgi vermektedir. Düzenli adet gören bir kadında adet 2-4. günleri arasında, her iki overdeki 2-10 mm.lik antral follikül sayısının 8-10 arasında olması iyi over rezervini gösterir. 14'ün üzeri aşırı ovaryan yanıtı gösterir. IVF yapılanlarda total AFS'nin 3-4 olması durumunun düşük over rezervini belirlemede özgüllüğü yüksek bulunmuştur (3,23).

Over volümü:

Over volümü ölçümü, AFS'ye göre daha az değerlidir. Azalmış over rezevi değerlendirilmesinde rolü sınırlıdır. Her iki over volümünün ölçümü $<3 \text{ cm}^3$ olması az sayıda folikülü işaret eder (3,23).

Ovaryan stromal kan akımı:

Yapılan çalışmalarda net çıkarımlar yapılamamıştır ve ovaryan rezerv testi olarak kullanımı önerilmemektedir.

Kombine ovaryan rezerv testleri

Tek başına hiçbir ölçüm %100 duyarlı ve özgül olmadığı için testler kombine edilerek değerlendirilmiş ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Maliyeti artırmaktadır.

Birinci basamak testlerle sonuca ulaşamayan ama klinik şüphe olan durumlarda ya da tedavi amaçlı laporoskopi ve histeroskopi başvurulabilecek 2. basamak testlerdir. Bu testleri her infertil hastaya yapmaya gerek yoktur.

2.2.3 İNFERTİLİTEDE TEDAVİ YAKLAŞIMI

İnfertil bir çift değerlendirildiğinde öncelikle spontan gebelik şansı belirlenmeli, tedavi ihtiyacı varsa önce basit konvansiyonel yöntemlerle gebelik şansı denenmeli ve eğer başarısız ise yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılmalıdır .

Yardımcı üreme teknikleri, oositlerin vücut dışında direkt manüplasyonlarını içeren tüm teknikleri kapsar.

Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH), overlerden en ideal sayı ve kalitede oosit elde etmek amacı ile aynı sıklusta çok sayıda follikülün geliştirilmesi tekniğidir. Ovulasyon indüksiyonundan farklı olarak çok sayıda follikül geliştirilmek istenmektedir. Bu folliküllerden elde edilecek oositler, laboratuvarında spermlerle fertilize edilecek ve geliştirilen embryolar uterus içine yerleştirilecektir. YÜT'nin başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri embryo kalitesidir, o da gametlerin kalitesi ile ilişkilidir (4).

Minimal uyarıdan agresif uyarıya kadar bir çok protokol kullanılabilir. KOH uygulaması hastaya göre seçilmelidir. Başlıca kullanılan protokollerden minimal uyarı yapan klomifen sitrat ve hipotalamo-hipofizer-over aksının tedavi siklusu

öncesinde baskılanıp baskılanmamasına göre verilen uzun ve kısa agonist ve antagonist protokoller aşağıda gösterilmiştir (27).

1) Klomifen sitrat

İlk kullanılan ovaryan stimülasyon yöntemidir. 3. gün 100 mg/gün klomifen başlanır ve 5-8 gün süre ile verilir. Doğal sıkluslara göre daha fazla follikül oluştururlar. Ekzojen gonadotropinlerle kullanımında başarı şansları, tek başına kullanımlarına göre yüksektir (27,28).

2) Uzun Etkili GnRH Analöğü ile Yapılan Down Regülasyon Sonrasında Egzojen Gonadotropin Uyarımı (Uzun Protokoller)

Uzun protokolde amaç, bir önceki sıklusun midluteal döneminde GnRH analöğü kullanılarak endojen LH ve FSH'nın baskılanması ve folikül gelişiminin kontrol edilmesidir. Endojen gonadotropinlerin baskılanması önceki sıklusun geç luteal döneminde başlayan ve sonraki sıklusta gelişecek olan dominant follikül seçimini sağlayan erken FSH yükselmesi engellenerek dominant folikül gelişimi gecikecek bu sayede ekzjen gonodotropin ile bir çok folikül senkronize büyümesi sağlanacaktır. Bu durumun over rezervi azalmış ve bazal FSH düzeyi artmış, hızlı folikül geliştiren hastalarda senkron-uniform bir gelişme sağlanması büyük bir avantajdır. Foliküllerin senkronize bir şekilde büyümesi ile birçok matür oosit elde edilecektir. Asenkronize gelişim olursa, büyümekte olan foliküllerde maturasyon ve boyut farkı olacağı için, hCG uyarısı ile ovulasyon tetiklenmesinin uygun zamanlaması zorlaşmaktadır. Önden gelen oositlere göre hCG planlandığında çok sayıda oosit elde edilmesine karşın, kullanılabilir matür oosit sayısı kısıtlı

kalmaktadır. Bunun aksine arkadan gelişen oositler beklenirse, önden gelişen folliküllerden postmatür veya dejenere oositler alınmakta ve prematür luteinizasyon/ovulasyon riski artmaktadır (4,26)

Uzun protokülün diğer bir avantajı ise endojen gonodotropinlerin baskılanması ile endojen LH'nın erken ve kontrolsüz yükselmesi ve bunun sonucunda gelişecek prematür luteinizasyon ve ovulasyon riskinin azaltılmasıdır.

Tedaviye bir önceki siklusun 21. gününde ya da ovulasyondan 1 hafta sonra başlanır. Amaç, endojen gonadotropin seviyelerinin en düşük olduğu dönemde, ilk uygulandığı dönemde alevlendirici etki yaratarak gonadotropin salgısı üzerine göstereceği geçici uyarıcı etkinin kısıtlı kalmasıdır. Alevlendirici etki en fazla 5-7 gün sürer ve sonra analogun baskılayıcı etkisi devreye girmektedir. Baskılayıcı etki genellikle 6-9 gün içinde başlar ve endojen gonodotropinlerin baskılanarak estrogen ve progesteronun düşmesi ile vajinal kanama görülür. Kanamanın 3. günü ya da analog kullanımının 14. günü serum estradiol düzeyi ve transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilir. Estradiol düzeyinin <50pg/ml olması ve USG'de > 10 mm. follikül olmaması overlerin baskılandığını gösterir. Eğer baskılanma sağlanamamışsa tedavi 5-7 gün süre ile estradiol değeri <50 pg/ml olana kadar uzatılabilir ya da doz artırılabilir.

Overler baskılandıktan sonra baskılanmayı devam ettirecek dozda idame GnRH analogu ile devam edilir. Leuprolide asetat, naferalin asetat, Buserelin asetat, Triptorelin kullanılan GnRH analoglarıdır (4,27,28).

Supresyon kontrolüne gelen hastalarda analogun alevlendirici etkisi sonucu basit follikül kistleri gözlenebilir. Kistin boyutuna göre yaklaşım değişmektedir.

Uzun protokollerde kullanılan standart dozun dezavantajı, endojen gonodotropinlerin baskılanması için gereken gonodotropin dozunun yüksek olmasıdır. Ancak yıllar içinde minidoz tedavisine geçilmiş ve uzun tedavi protokollerinde minidoz şemasının kullanımı tercih edilmektedir. Ultraminidoz ile yeterli baskılanma sağlanamamakta, prematür luteinizasyon ve ovulasyon görüldüğünden tercih edilmemektedir.

Analog-stop protokolü ile over yanıtı düşük olan olgularda, GnRH analogu overler baskılandıktan sonra kesilir ve idame doz verilmez. İdame doz ile baskı devam etmediği için over yanıtı kolaylaşsa da asenkronize follikül gelişimi ve prematür luteinizasyon riski artmaktadır.

Ultralong protokolde, bazal LH düzeyi yüksek olan polikistik over olgularında, endojen gonodotropinlerin daha etkin şekilde baskılanması için GnRH analogu daha uzun süre kullanılabilir.

Oral kontraseptif (OKS) ile kombine uzun protokoller, normal-yüksek over rezerve hastalarda tercih edilmelidir. Over rezerve kısıtlı hastalarda yanıt azdır. Menstrüasyonun 2-3. gününde oral kontraseptif başlanır, GnRH başlangıcından 4-5. gün sonrasına kadar devam edilir. Siklusa korpus luteum ya da follikül kist oluşumu baştan engelleneceği için bunlara bağlı yetersiz baskılanma riski ortadan kalkacaktır (4,27,28).

3) Kısa Protokoller

Önceki siklusun midluteal döneminde GnRH analogu kullanmaksızın menstrüal siklusun başlangıcı ile indüksiyona başlanmaktadır. GnRH analogunun uzun süreli kullanımının getirdiği baskıdan kaçınılarak overlerde maksimum düzeyde

uyarılma hedeflenir. Egzojen gonadotropinler ile yapılacak olan bu uyarımın etkinliğini potansiyelize etmek için GnRH analoglarının alevlendirici etkisinden faydalanılır. Over rezevinin kısıtlı, yanıtın düşük olduğu hastalarda tercih edilir.

- **Ko-flare protokolü:**

Menstruasyonun 2. gününde GnRH analogu başlanır, bir gün sonra gonodotropinler eklenerek indüksiyona devam edilir. 6. günden itibaren analogun baskılayıcı etkisi gelişeceğinden doz yarıya düşülerek devam edilir.

Endojen gonadotropinler baskılanmadığı için erken spontan LH artışı ve prematür lüteinizasyon ve ovulasyon görülme riski yüksektir. Özellikle ileri yaştaki kadınlarda asenkron folikül gelişimi görüleceğinden bu risk daha da artmıştır.

- **Mikrodoz protokolü**

Önceki siklusda kombine OKS kullanılarak folikül gelişimi ve dolayısı ile korpus luteum gelişimi engellenmektedir. Böylece hem uzun protokol GnRH analog baskısına göre daha hafif bir baskılanma sağlanmakta, hem de tedavi siklusunda foliküler faz başlangıcında verilen GnRH analogunun alevlendirici etkisi ile gelişecek korpus luteum korunması sorunu ortadan kaldırılmaktadır. Spontan LH yükselme riski minimaldir.

21 gün OKS kullanılır, 3 gün ara verildikten sonra estradiol değeri ile overlerin baskılandığı desteklenerek 2 gün süre ile 2x40 µgr leuprolide asetat başlanır. 3. günden itibaren FSH veya insan menapozal gonadotropin (HMG) eklenmektedir. Leuprolide asetat kullanımına, hCG gününe kadar devam edilir (4,27,28).

4) GnRH Antagonist Protokolleri

Menstrüel siklus başında yapılan depo ya da günlük GnRH antagonistleri saatler içinde endojen gonadotropinleri baskılayabilir ve böylece erken LH yükselmesi ve buna bağlı gelişebilecek prematür lüteinizasyon ya da ovulasyonu engelleyebilmektedir.

İki şekilde uygulanır. Sabit uygulama şemasında gonadotropin kullanımının 6. gününde 0.25 mg cetrorelix ya da ganirelix başlanır, hCG gününe kadar ve hCG günü de dahil gonadotropinlerle birlikte kullanılır. Değişken uygulama şemasında ise önde giden follikül boyutları 13-14 mm.ye ulaşmasını takiben 0.25 mg antagoniste başlanır ve sabit şemadaki gibi devam edilir.

Çok zayıf yanıt riski olan ve aşırı yüksek yanıt riski olan olgularda avantajlı bir tedavidir.

GONODOTROPİN KULLANIMI

KOH için hangi protokol uygulanırsa uygulansın temel hedef egzojen gonodotropin uyarısı ile ideal sayı ve kalite oosit elde edilmesidir. Bu amaçla FSH ve HMG preparatları tek başına ya da birlikte kullanılabilir, yardımcı olarak LH eklenebilir.

FSH, polikistik over özelliği olan, özellikle de bazal incelemede ya da overlerin baskılanmasına rağmen yüksek LH düzeyi saptanan olgularda tercih edilmektedir. Başlangıç dozunu belirlemede aşağıda sıralanan faktörler göz önünde bulundurulur.

- Kadın yaşı
- Ultrasonografi ile belirlenen over rezervi

- Bazal FSH ve LH düzeyleri
- AMH düzeyi
- Vücut kitle indeksi (VKİ)
- Geçirilmiş over cerrahisi
- Overlerde yer kaplayan kitle (endometrioma, kist vb)
- Önceki ovulasyon ve KOH sonrası elde edilen yanıt

KOH ve folikül aspirasyonu yapılan hastalarda rölatif bir luteal faz yetmezliği oluşur. Bunun nedeni GnRH kullanılan hastalarda analogun baskılayıcı etkisi nedeni ile korpus luteum üzerine LH uyarısı olmaması ve suprafizyolojik hormonaal düzeylerdir. Bu amaçla verilen luteal faz desteğine gebeliğin 10-12. haftasına kadar devam edilir (4,27,28).

Ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS), overlerin aşırı yanıt vermesi ya da gereğinden fazla uyarılmasına bağlı olarak, çok yüksek östrojen düzeyleri, karında asit, plevral, perikardiyal effüzyon, venöz trombus, şok, kardiyak yetmezlik ve kollapsa kadar değişen bir durumdur. Genellikle kendini sınırlayan ve gebelik olmazsa 7-10 gün içinde spontan gerileyen bir durumdur (29,30).

2.2.4 TEDAVİYE YANITIN İZLEMİ

Tedavi izleminde başlıca iki yöntemden faydalanılır. Bu iki yöntemin birlikte kullanımını verimliliği ve güvenilirliği artırmaktadır.

- Ultrasonografi ile folikül gelişiminin izlemi
- Gelişme gösteren foliküllerden salgılanan estradiol seviyesinin tayini.

Vajinal USG folikül gelişimini izlenmesi, ovulasyonun tetiklenmesi için zamanlama tayini, başlanacak gonadotropin dozunun belirlenmesi, iyi ya da zayıf yanıtı overin tanınması, hCG uygulamasının zamanlaması ve OHSS riskinin tayini için temel kritik kararlara yardımcıdır. Matür folikül ölçümü için kabul edilen kriter folikülün içten içe 17-19 mm.lik ölçüme ulaşmasıdır.

Siklus süresince endometrium kalınlığının (EK) arttığı belirlenmiştir. EK <7 mm ise gebelik oranının anlamlı oranda düşük olduğu, ≤ 5 mm ise gebelik elde edilemediği gösterilmiştir. Ancak artışın implantasyon oranını bozmadığı bildirilmiştir.

Normal bir siklusta geç foliküler fazda estradiolün bir gün önceki değerine oranla %50 kadar artması ve foliküllerin 1-3 mm/gün büyümesi beklenir. Amaç doz ayarlamaları ile estradiol artışını bu seviyede tutmaktır.

Foliküller matür oosit barındırdığına karar verildiğinde (folikülün içten içe 17-19 mm. olması) ovulasyon tetiklenir. Ovulasyon tetiklenmesi için genellikle 250 mikrogram rekombinant hCG kullanılmakla birlikte antagonist kullanılan sikluslarda analog ile de tetikleme de yapılabilir. GnRH analoglarının, OHSS riskini hCG'ye göre azalttığı gösterilmiştir (29,30).

2.2.5 YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNİN KULLANIMI

Folikül aspirasyonu

Ovulasyon indüksiyonunu takiben vajinal USG eşliğinde 34-36 saatte folikül aspirasyonu (Oosit Pick Up, OPU) gerçekleştirilir. Sıklıkla her iki lateral fornixe yapılan lokal anestezi altında, vajen serum fizyolojik ya da özel hazırlanmış dengeli solusyonlarla yıkandıktan sonra, 16-17 G'luk iğne ile 100-200 mmHg vakumlu

basınçla foliküllere girilerek sıvı ve oosit aspire edilir. Aspire edilen foliküllerden oosit elde edilememesi, boş folikül sendromu olarak adlandırılır. Tek overden oosit çıkmazsa siklusu kurtarmak için hCG dozu tekrar edilerek 36 saat sonra tekrar aspirasyon yapılmalıdır (31,32).

Fertilizasyon-Mikroenjeksiyon işlemi

Oosit toplama işleminden sonra laminer flow altında inverted bir mikroskopla incelenerek korona-kumulus kompleksinin genişliği ve parlaklığı, germinal vezikülün parçalanıp parçalanmaması ve 1. polar cisimciğin atılıp atılmaması esas alınarak oositlerin maturasyonu değerlendirilir (Tablo 2.3) (33).

Matür oositler mikroenjeksiyon için önceden hazırlanmış kültür ortamına alınır, immatür oositler ise başka bir kültür ortamında olgunlaşmaları için bekletilebilirler. Matür oositler 4-6 saat içinde hazır hale gelir ancak immatürler 30 saat kadar bekletilebilirler.

Oosit toplama sırasında erkekler de sperm verir. Sperm, hareketliliğini kazandıracak ve seminal sıvıdan ayıştıracak bir işlemde geçirilir. Oosit kültürü ve sperm hazırlama işlemi tamamlandıktan sonra fertilizasyona geçilir. Eğer IVF planlanıyorsa oosit başına 20.000 sperm ile inseminasyon yapılır. Sperm parametreleri bozursa bu sayı artırılabilir. Erkek faktörü varlığında intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tercih edilmelidir. Bu uygulamada her oosit içine bir sperm enjekte edilir.

Tablo 2.3 Oosit maturasyonunun değerlendirilmesi (33)

Grade 1 (immatür profaz)	Polar cisim yok, germinal vezikül koyu, kompakt kumulus mevcuttur.
Grade 2 (metafaz 1)	Polar cisim var, germinal vezikül yok, kumulus geniş, oosit açık renktir.
Grade 3 (metafaz 2)	Polar cisim var, ooplazma düzgündür. Kumulus geniş görünümlüdür.
Grade 4 (postmatür)	Kumulus yığın halinde veya yok, polar cisim var, ooplazma koyu görünümlüdür.
Grade 5 (atrezik)	Kumulus yok, polar cisim nukleus dejenere görünümlü vakuol mevcuttur.

Her iki yöntemde de 16-18 saat sonra iki pronükleus, yani fertilizasyon olup olmadığına bakılır. Elde edilen embryolar uygun in-vitro kültür şartlarında 2-5 gün süre ile geliştirirler. Embryo kalitesi ve gebelik sağlama potansiyelini değerlendirmek için pronükleus morfolojisi ve skoru, klivaj hızı, blastomer sayısı ve birbirleri ile olan ilişkisi, blastomerler arası fragmanlar yoğunluğu ve dağılımı, multinülear blastomer varlığı, blastokist morfolojisi, embryonun kendini saran zona pellusidanın dışına çıkması (Hatching varlığı) takip edilir (4, 27, 33).

Embryo transferi

Elde edilen embryolar, pronükleer fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilir. Ancak embryo gelişiminin 3. günü, embryonun 6-8 hücreli olduğu aşama en çok tercih edilen transfer zamanıdır. 72. saatte 8 hücre aşamasına gelen embryolar blastokist transferi için en uygun olanlardır. 5. gün transferlerinde en az 1 ya da 2 tane eşit büyüklükte düzenli ve fragmantasyon içermeyen blastokist transferi gebelik oranını yükseltmektedir (4). Tablo 2.4’de evrelere göre 3. gün embryo yarıklanma evresinin değerlendirilmesi gösterilmiştir (34).

Tablo 2.4 Embryo yarıklanma evresinin değerlendirilmesi (3. gün) (34)

Grade 1	Blastomerler eşit büyüklükte, sitoplazmik fragmantasyon yok.
Grade 2	Blastomerler eşit büyüklükte, minör sitoplazmik fragmantasyon var.
Grade 3	Blastomerler eşit büyüklükte değil, minör sitoplazmik fragmantasyon var ya da hiç yok.
Grade 4	Blastomerler eşit büyüklükte ya da değil, belirgin sitoplazmik fragmantasyon var.
Grade 5	Blastomerler eşit büyüklükte değil ve sayıca az, şiddetli ya da tam fragmantasyon var.

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı'nın talimatnamesi ile Mart 2010 tarihinden itibaren, 35 yaşından genç olgulara tek, 35 yaş üzeri olgulara 2 embryo transferi yapılmaktadır. İki'den fazla embryo transferinde çoğul gebelik riski yükselmekte olup, bu risk kadın yaşı ile azalmaktadır (4).

Tercihen litotomi pozisyonunda, dolu mesane ile transabdominal USG eşliğinde transservikal yaklaşımla kateterin serviksten geçtiği görülerek embryolar atravmatik, hızlı biçimde uterusu yerleştirilmesi amaçlanır. Uterin kontraksiyonu önlemek için embryolar fundusun 1-2 cm. altına bırakılır. Kullanılan kateterin yumuşak olması, işlem öncesi boş bir deneme yapılması şansı artırmaktadır. İşlem sonrası 30 dk. yatak istirahati uygulanır (4).

Transferden sonraki 12. günde kanda kantitatif β hCG ölçümü yapılır. Test pozitif ise 2 gün sonra tekrarlanır . Sağlıklı bir artış varsa 15 gün sonra hasta ilk gebelik USG'si için çağrılır.

Yardımcı üreme tekniklerinin sonuçlarının değerlendirilmesi

- 1) Siklus başına gebelik oranı:** KOH gerçekleştirilen hastaların içinde gebelik elde edilenler değerlendirilir.
- 2) OPU başına gebelik oranı:** OPU yapılan hastaların içinde gebelik elde edilenler değerlendirilir.
- 3) Embryo transferi başına gebelik oranı:** Embryo transfer edilen hastaların içinde gebelik elde edilenler değerlendirilir.
- 4) Klinik gebelik oranı:** Embryo transfer edilen hastaların içinde gebelik gözlenen ve 7. hafta USG'de fetal kalp atımı izlenen hastalar değerlendirilir.

5) İmplantasyon oranı: Hastalara transfer edilen toplam embryolar içinde fetal kalp atımı saptanan embryolar değerlendirilir.

6) Eve götürülen bebek oranı: Embryo transferi yapılan hastalar içerisinde eve canlı bebek ile dönen hastalar değerlendirilir (4).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYT) merkezinde Ocak 2007- Haziran 2017 tarihleri arasında, in vitro fertilizasyon yapılan hastaların dosya bilgileri geriye dönük olarak gözden geçirildi. Olguların tanı sırasındaki yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite süresi, infertilite nedeni, bazal serum FSH ve estradiol değerleri, kaçınıcı siklus olduğu, ultrasonografi ile değerlendirilen 3. gün bazal total antral folikül sayısı, kullanılan tedavi protokolü, tedavide kullanılan toplam gonadotropin dozu, hCG enjeksiyon günü ölçülen serum estradiol ve progesteron düzeyleri, hCG enjeksiyon günü folikül sayıları kaydedildi. OPU günü estradiol ve progesteron düzeyi, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, ICSI yapılıp yapılamadığı, embryo transfer sayısı, serum β hCG pozitifliği, klinik gebelik olup olmadığı, devam eden gebelik varlığı, ovaryan hiperstimulasyon sendromu olup olmadığı kaydedildi.

İnfertilite tanısı ile farklı tedavi protokolleri uygulanan hastalar, transvajinal USG'de en az 2 adet 17 mm folikül görüldüğünde, foliküler olgunlaşmayı sağlamak amacıyla 250 mg/0.5 IU hCG intramusküler uygulandı. Enjeksiyon yapıldığı gün serum estradiol düzeyi ölçüldü.

hCG uygulandıktan yaklaşık 36 saat sonra plastik steril bir kılıf içindeki transvajinal USG probu ve beraberindeki aspirasyon iğnesi ile, mesane boşken, genel anestezi altında oosit toplama işlemi (OPU) işlemi yapıldı. OPU ile elde edilen tüm

matür oositler uygun ortamda saklanarak, hazırlanan spermiler ile uygun ortamda biraya getirildi. 16-18. saatte fertilizasyon değerlendirildi.

OPU sonrası 3-5. günde litotomi pozisyonunda mesane dolu iken, transabdominal USG ile yumuşak kateter kullanarak, embryo transferi yapıldı. Hastaların hepsine vajinal progesteron (%8'lik jel) günde 2 kez veya vajinal + intramusküler 100 mg/gün progesteron verildi. Transfer sonrası 12. günde konsepsiyon varlığı, β hCG düzeyi ile değerlendirildi ve β hCG >10 IU/l olması pozitif kabul edildi.

Serum β hCG pozitifliği kimyasal gebelik, transferden 5-6 hafta sonra USG ile fetal kalp tepe atımının görülmesi klinik gebelik olarak kabul edildi.

Hastanemizin ÜYT merkezinde, 18 - 45 yaşlarında olan, en az bir yıldır korunmasız cinsel ilişki sonrasında gebelik elde edilememiş ve yardımcı üreme tekniği (YÜT) endikasyonu olan, daha önce YÜT denenmiş ya da ilk kez denenmiş ve herhangi bir infertilite nedeni olan hastalar çalışmaya alındı. Oosit toplama işlemi yapılamayan hastalar, hCG günü serum estradiol düzeyi dosyada ya da bilgisayar sisteminde bulunamayan hastalar, dondurulmuş çözülmüş embryonun kullanıldığı sikluslar, siklusu farklı nedenlerle iptal edilen hastalar ve 45 yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya alınmadı. Yukarıda belirten ölçütlere uyan 1854 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların, hCG enjeksiyon günü bakılan serum estradiol seviyeleri, toplanan oosit sayısına göre oranlanarak gruplara ayrıldı. Estradiol/oosit oranı (EOR) < 100 pg/ml ise Grup 1, $100 \leq \text{EOR} < 200$ pg/ml ise Grup 2, $200 \leq \text{EOR} < 300$ pg/ml ise Grup 3, $300 \leq \text{EOR} < 400$ pg/ml ise Grup 4, $400 \leq \text{EOR} < 500$ pg/ml ise Grup 5, $\text{EOR} \geq 500$ pg/ml ise Grup 6 olarak sınıflandırıldı.

Tüm gruplar, ayrı ayrı hasta yaşı, vücut kitle indeksi, bazal serum FSH ve estradiol değerleri, total antral folikül sayısı, kullanılan toplam gonadotropin dozu, hCG günü estradiol ve progesteron düzeyi, folikül çapına göre (<15 mm., 15-17 mm., >17 mm. olanlar şeklinde gruplandırılarak) folikül sayıları, OPU günü estradiol ve progesteron düzeyi, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, transfer edilen embryo sayısı, β hCG pozitifliği, klinik gebelik olup olmadığı, devam eden gebelik varlığı, OHSS gelişimi açısından değerlendirildi.

Hastalar toplanan oosit sayısına göre sınıflandırıldı; 1-7 oosit toplanan hastalar düşük yanıtı, 8-15 oosit toplanan hastalar normal yanıtı, >15 oosit toplanan hastalar aşırı yanıtı olarak 3 farklı gruba ayrıldı. Bu gruplar hasta yaşı, vücut kitle indeksi, bazal serum FSH ve estradiol değerleri, total antral folikül sayısı, kullanılan toplam gonadotropin dozu, hCG günü estradiol ve progesteron düzeyi, folikül çapına göre (<15 mm., 15-17 mm., >17 mm. olanlar şeklinde gruplandırılarak) folikül sayıları, OPU günü estradiol ve progesteron düzeyi, matür oosit sayısı, transfer edilen embryo sayısı, β hCG pozitifliği, klinik gebelik olup olmadığı, OHSS gelişimi açısından karşılaştırıldı.

Kullanılan tedavi protokollerine göre hastalar hasta yaşı, vücut kitle indeksi, bazal serum FSH ve estradiol değerleri, total antral folikül sayısı, kullanılan toplam gonadotropin dozu, hCG günü estradiol ve progesteron düzeyi, folikül çapına göre (<15 mm., 15-17 mm., >17 mm. olanlar şeklinde gruplandırılarak) folikül sayıları, OPU günü estradiol ve progesteron düzeyi, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, transfer edilen embryo sayısı, β hCG pozitifliği, klinik gebelik olup olmadığı, devam eden gebelik varlığı, OHSS gelişimi açısından karşılaştırıldı.

Hastanemizin Tıbbi Eğitim Birimi (EPK) Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nda
07.06.2017-11 sayılı karar ile çalışma için onay alındı.



3.1 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Veriler SPSS 17 programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik kullanılarak, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SD), dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve yüzdesi olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığı, ortalamaların karşılaştırılmasında Student's t testi ve One-Way Anova Post-Hoc çoklu karşılaştırma testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin ilişkisi, non parametrik testlerden Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Hesaplanan p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon çalışması Spearman's Rho testi ile yapıldı, $p<0.01$ 'de anlamlı değerlendirildi (EOR ile OHSS arasındaki korelasyon $p<0.05$ 'de anlamlı kabul edildi).

4.BULGULAR

4.1 Hastaların demografik özellikleri

Çalışmaya alınan 1854 hastanın ortalama yaşı $31,3 \pm 5,4$ yıl (18 - 45 yıl) idi. Hastaların ortalama VKİ $26,3 \pm 4,9$ kg/m^2 (14 – 50,4 kg/m^2) idi.

Hastaların ortanca infertilite süresi 60 ay (2 - 324 ay) idi. Olguların 551'inde (%29,7) ise fertilité nedeni açıklanamadı. Diğer hastalarda, aşağıda belirtilen infertilite nedenlerinden en az biri saptandı; 722'sinde (%38,8) erkek faktörü, 429'unda (%23,1) hormonoovulatuvar bozukluklar, 230'unda (%12,4) yaşa bağılı infertilite, 235'inde (%12,7) PKOS, 125'inde (%6,7) tubal faktör, 78'inde (%4,2) azalmış over rezervi, 21'inde (%1,1) ciddi pelvik yapışıklık saptandı.

Hastaların ortanca siklus sayısı 1 (1-8) defa idi. Olguların 1032'sinin (%55,7) ilk siklusu olup, 493'ünün (%26,5) ikinci, 213'ünün (%11,5) üçüncü siklusu, 70'inin (%3,8) dördüncü, 23'üne (%1,2) beşinci, 15'inin (%0,8) altıncı, 5'inin yedinci ve 3'ünün (%0,2) sekizinci siklusu idi.

Hastaların ortalama bazal FSH düzeyi $7,9 \pm 4,4$ U/l, ortanca bazal estradiol düzeyi 42,5 (1-64) pg/ml, hCG günü bakılan ortanca estradiol düzeyi 1961 (138-12525) pg/ml, progesteron düzeyi 0,87 (0,06-3,1) ng/ml idi.

Hastaların toplam 201'inde (%10,8) β hCG pozitifliği (>10 IU/l), 91'inde (%4,9) klinik gebelik, 84'ünde (%4,5) devam eden gebelik olduğu belirlendi.

Hastaların 27'sinde (%1,6) OHSS gelişti, bu hastaların 4'ünde kimyasal gebelik, 1'inde klinik gebelik vardı ve intrauterin eksitus ile sonuçlandı.

Hastaların yaşı ile bazal FSH düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı ($p<0,0001$),

Yaş ile hCG günü estradiol düzeyleri ve toplanan oosit sayısı arasında negatif korelasyon vardı ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$).

4.2. Klinik gebelik yanıtına göre değerlendirme

Klinik gebelik varlığı ile yaş, VKİ, siklus sayısı, infertilite süresi, bazal estradiol, hCG günü estradiol, progesteron, toplanan oosit sayısı, EOR arasında ilişki saptanmadı.

Klinik gebelik gelişenlerin bazal FSH düzeyi $6,9 \pm 2,2$ U/l olup klinik gebelik olmayanlara ($8 \pm 4,5$ U/l) göre anlamlı oranda düşüktü ($p=0,03$).

Klinik gebelik sağlananların toplam ortanca antral folikül sayısı 12 (2-30) olup, gebelik olmayanlara [ortanca 10 folikül (0-45)] göre yüksekti ($p=0,006$).

Klinik gebelik sağlananların ortanca matür oosit sayısı 9 (1-30) olup, gebelik olmayanlara [ortanca 6 oosit (0-38)] göre yüksekti ($p=0,01$).

Klinik gebelik sağlananlarda verilen total gonadotropin dozu 2025 IU (863-4725) olup gebelik olmayanlardan [2400 IU (150-9400)] anlamlı olarak düşüktü ($p=0,001$).

4.3 Estradiol/oosit oranına göre hastaların değerlendirilmesi

Hastaların EOR ile yaş, VKİ ve bazal FSH düzeyleri arasında pozitif korelasyon, OHSS ile arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p=0,01$).

EOR gruplarına göre ortalama yaş, VKİ, ortanca infertilite süresi ve siklus sayıları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Grup 1'in, Grup 2'nin ve Grup 3'ün yaş ortalaması, Grup 6'dan istatistiksel olarak anlamlı oranda küçüktü (sırasıyla $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$). Grup 2'nin yaş ortalaması Grup 4'den istatistiksel olarak anlamlı oranda küçüktü ($p <$

0.0001). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı yoktu (Tablo 4.1)..

Grup 1'in VKİ'si, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'dan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla $p= 0.01$, $p = 0.02$, $p=0.007$, $p= 0.02$). Diğer gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1).

Gruplar arasında ortalama infertilite süreleri ve siklus sayıları açısından fark saptanmadı (Tablo 4.1).

Hastaların EOR gruplarına göre bazal FSH ve estradiol değerleri, ultrasonografik değerlendirilmede total ortalama antral folikül sayısı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Grup 2'nin bazal serum FSH düzeyi, Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'dan istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla $p= 0.009$, $p= 0.001$, $p= 0.003$, $p= 0.004$). Diğer gruplar arasında bazal FSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2).

Grup 1'in bazal serum estradiol düzeyi, Grup 3 ve Grup 5'den istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.04$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2).

Ultrasonografik değerlendirmede Grup 1'de toplam ortalama antral folikül sayısı, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'dan istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı (sırasıyla $p=0.032$, $p= 0.004$, $p= 0.002$). Grup 2'de toplam ortalama antral folikül sayısı, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6'dan istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı (sırasıyla $p=0.005$, $p= 0.003$, $p= 0.001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.2).

Hastaların EOR gruplarına göre hastaların KOH parametreleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Kullanılan ortanca gonodotropin dozu 2400 IU (150- 9400) idi. Grup 1’de kullanılan toplam gonodotropin dozu, Grup 4 ve Grup 6’dan istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p= 0.01$, $p<0.0001$). Grup 2’de kullanılan toplam gonodotropin dozu, Grup 4 ve Grup 6’dan istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p< 0.0001$, $p<0.0001$). Grup 3’de kullanılan toplam gonodotropin dozu, Grup 6’dan istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

Grup 1’de hCG günü alınan serum estradiol düzeyi tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü (hepsi $p<0,0001$). Grup 2’de ise Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ dan istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü (hepsi $p<0,0001$). Grup 3’de, Grup 4’e göre düşüktü ($p=0,002$). Diğer gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 4.3).

hCG günü progesteron düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 4.3).

hCG gününde 10-14 mm arasındaki ortanca folikül sayısı, Grup 1’de, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0.02$, $p= 0.03$, $p<0.001$). Grup 2’de, ise Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ya **göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla hepsi $p<0.001$)**. Diğer gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (**Tablo 4.3**).

hCG gününde 14-17 mm arasındaki ortanca folikül sayısı, Grup 2’de, Grup 6’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ($p= 0.001$). Diğer gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.3).

hCG gününde, >17 mm olan ortanca folikül sayısı, Grup 1’de, Grup 3 ve 5’e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p= 0.04$, $p=0.04$). Diğer gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.3).

OPU günü Grup 1’in estradiol düzeyi tüm gruplardan düşüktü (sırasıyla Grup 2,3,4,5 $p<0.0001$, Grup 6 $p= 0,005$). OPU günü Grup 2’nin estradiol düzeyi Grup 4’den düşüktü ($p=0.001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Tüm gruplar arasında OPU günü progesteron düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Toplanan ortanca oosit sayısı 10 idi (1-60). Grup 1’de Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla hepsi $p<0.0001$). Grup 2’de Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla hepsi $p<0.0001$). Grup 3’de, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p= 0.009$, $p< 0.0001$, $p<0.0001$). Grup 4’de, Grup 6’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ($p<0.0001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Toplanan ortanca matür oosit sayısı 7 (0-38) idi. Grup 1’de Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla hepsi $p<0.0001$). Grup 2’de Grup 3, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla hepsi $p<0.0001$). Grup 3’de, Grup 4, Grup 5 ve Grup 6’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p= 0.007$, $p< 0.0001$, $p<0.0001$). Grup 4’de, Grup 6’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak

yüksekti ($p<0.0001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Olguların 1350'sine (%72,8) embryo transferi yapıldı. Hastaların ortalama embryo transfer günü $3.7 \pm 1,2$ gün idi. Transfer edilen embryo sayısı ise ortanca 1 (0-3) idi. **Grup 2'de transfer edilen embryo sayısı istatistiksel olarak Grup 5 ve Grup 6'dakine göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p= 0.017$, $p=0.004$).** Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Gruplar arasında embryo gelişim evresi, blastokist transfer sayısı açısından fark saptanmadı.

Tablo 4.4'de EOR gruplarına göre β hCG pozitifliği olan, klinik gebeliği olan, devam eden gebeliği olan ve OHSS gelişen hasta sayısı gösterilmiştir. Gruplar arasında β hCG pozitifliği, klinik ve devam eden gebelik, OHSS gelişimi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.1. Estradiol/oosit oranına (EOR) göre hastaların demografik özellikleri

	Estradiol/oosit oranı (EOR)						P değeri
	Grup 1 (G1) (n=104)	Grup 2 (G2) (n=721)	Grup 3 (G3) (n=566)	Grup 4 (G4) (n=261)	Grup 5 (G5) (n=108)	Grup 6 (G6) (n=94)	
	EOR <100	100≤EOR<200	200 ≤EOR<300	300≤EOR<400	400≤EOR<500	EOR ≥500	
Yaş (yıl)	30,3 ± 6	30,6 ± 5,3	31,4 ± 5,2	32,2 ± 5,6	32,2 ± 5,4	34,1 ± 5,2	G1-G6 p<0,0001 G2-G6 p<0,0001 G3-G6 p<0,0001 G2-G4 p<0,0001 Diğerleri A.D.*
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27,8 ± 5,1	26,6 ± 4,9	26 ± 4,7	25,9 ± 4,8	25,4 ± 5,2	25,5 ± 4,9	G1-G3 p=0,01 G1-G4 p=0,02 G1-G5 p=0,007 G1-G6 p=0,02 Diğerleri A.D.
İnfertilite süresi (ay)	60 (6-256)	60 (2-324)	60 (2-300)	48 (3-264)	51 (5-228)	48 (3-276)	A.D.
Siklus sayısı	2 (1-6)	1 (1-8)	1 (1-7)	1 (1-8)	1 (1-6)	1 (1-6)	A.D.

- *A.D. Anlamlı Değil (p >0.05)
- Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi ortalama ± standart deviasyon olarak, infertilite süresi, siklus sayısı ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.
- Gruplar arasındaki fark One-Way Anova Post-Hoc çoklu karşılaştırma testi ile çalışıldı.

Tablo 4.2. Estradiol/oosit oranına (EOR) göre hastaların bazal FSH, estradiol düzeyleri ve antral folikül sayıları

	Estradiol/oosit oranı (EOR)						P değeri
	Grup 1 (G1)	Grup 2 (G2)	Grup 3 (G3)	Grup 4 (G4)	Grup 5 (G5)	Grup 6 (G6)	
	EOR <100	100≤EOR<200	200 ≤EOR<300	300≤EOR<400	400≤EOR<500	EOR ≥500	
Bazal FSH düzeyi (U/l)	7,3 ± 3,2	7,3 ± 3	8,2 ± 5,2	8,6 ± 4,8	9 ± 5,8	9,1 ± 5,5	G2-G3 p=0,009 G2-G4 p=0,001 G2-G5 p=0,003 G2-G6 p=0,004 Diğerleri A.D.*
Bazal estradiol düzeyi (pg/ml)	33,7 (5-141)	40 (1-644)	44,4 (5-388)	45,8 (5-394)	49,6 (13-185)	48,4 (1,3 - 305)	G1-G3 p=0,03 G1-G5 p=0,04 Diğerleri A.D.
Antral folikül sayısı	12 (0-30)	11 (0-40)	10 (0-45)	9 (0-31)	8,5 (0-30)	7 (0-30)	G1-G4 p= 0,02 G1-G5 p=0,004 G1-G6 p=0,002 G2-G4 p=0,005 G2-G5p=0.003 G2-G6 p=0,001 Diğerleri A.D.

- *A.D. Anlamlı Değil (p >0.05)
- EOR, Estradiol/ oosit oranı; FSH, Folikül Stimulan Hormon
- Hastaların bazal FSH düzeyi ortalama ± standart deviasyon olarak, bazal estradiol düzeyi, antral folikül sayısı ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.
- Gruplar arasındaki fark One-Way Anova Post-Hoc çoklu karşılaştırma testi ile çalışıldı.

Tablo 4.3. Estradiol/oosit oranına (EOR) göre hastaların kontrollü ovaryan stimülasyon parametreleri

	Estradiol/ oosit oranı (EOR)						P değeri
	Grup 1 (G1) EOR <100	Grup 2 (G2) 100 ≤ EOR<200	Grup 3 (G3) 200 ≤ EOR<300	Grup 4 (G4) 300 ≤ EOR<400	Grup 5 (G5) 400 ≤ EOR<500	Grup 6 (G6) EOR ≥ 500	
Toplam gonadotropin dozu (IU)	2100 (713-5550)	2250 (550-9400)	2400 (600-7725)	2625 (300-7200)	2687 (675-6300)	3000 (150-6750)	G1-G4 p=0,01 G1-G6p<0,0001 G2-G4p<0,0001 G2-G6 p<0,0001 G3-G6p=0,001 Diğerleri A.D
hCG günü estradiol (pg/ml)	1011,5 (164-4881)	1820 (138-10750)	2194 (205 -10003)	2531 (311 -11591)	2588 (401- 9975)	1878,5 (516-12525)	G1-G2,G3,G4,G5 ve G6p<0,0001 G2-,G3,G4,G5 ve G6p<0,0001 G3-G4 p= 0,0002 Diğerleri A.D.
hCG günü progesteron (ng/ml)	0,7 (0,2 - 1,2)	0,8 (0,2 -2,4)	0,9 (0,06 -2,2)	0,8 (0,15 -3,1)	0,9 (0,29-1,8)	0,8 (0,3-1,8)	A.D.
10-14 mm folikül	5 (0 - 27)	5 (0 - 36)	4 (0 - 28)	4 (0 - 19)	3 (0 - 13)	3 (0 - 26)	G1-G4 p=0,02 G1-G5p=0,03 G1-G6p<0,0001 G2ile G3,G4,G5,G6 hepsi p<0,0001 Diğerleri A.D
15-17 mm folikül	3 (0 - 22)	3 (0 - 26)	3 (0 - 29)	3 (0 - 25)	3 (0 - 19)	2 (0 - 11)	G2-G6 p=0,0001 Diğerleri A.D
>17 mm folikül	2 (0 - 9)	3 (0 - 17)	3 (0 - 16)	3 (0 - 23)	3 (0 - 19)	2 (0 - 9)	G1-G3 p= 0,04 G1-G5 p=0,04 Diğerleri A.D

- *A.D. Anlamlı Değil (p >0.05)
- EOR, Estradiol oosit oranı; hCG, Human Koryonik Gonadotropin
- Total gonadotropin dozu, hCG günü estradiol ve progesteron değerleri, çaplarına göre folikül sayısı ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.
- Gruplar arasındaki fark One-Way Anova Post-Hoc çoklu karşılaştırma testi ile çalışıldı.

Tablo 4.3 Estradiol/oosit oranına (EOR) göre hastaların kontrollü ovaryan stimülasyon parametreleri (devam)

	Estradiol/ oosit oranı (EOR)						P değeri
	Grup 1 (G1) EOR <100	Grup 2 (G2) 100 ≤ EOR<200	Grup 3 (G3) 200 ≤ EOR<300	Grup 4 (G4) 300 ≤ EOR<400	Grup 5 (G5) 400 ≤ EOR<500	Grup 6 (G6) EOR ≥ 500	
OPU günü estradiol (pg/ml)	735 (5,1-4881)	1195,3 (42-10403)	1298,9 (58,3-7069)	1501,8 (79,3-6461)	1476 (98-4809)	1150 (1150 – 4836)	G1-G2 p<0,0001 G1-G3 p<0,0001 G1-G4 p<0,0001 G1-G5 p<0,0001 G1-G6 p=0,0005 G2-G4 p= 0,001 Diğerleri A.D*
OPU günü P (ng/ml)	4,6 (0,69 -28)	5,9 (0,5-60)	5,8 (0,5-60)	6 (0,1-26)	5,7 (0,04-24,2)	4,2 (0,6-40,6)	A.D.
Toplanan oosit sayısı	13 (2-51)	12 (1-60)	9 (1-39)	8 (1-37)	6 (1-20)	3 (1-19)	G1-G3,G4,G5,G6 hepsi p<0,0001 G2-G3,G4, G5, G6 hepsi p< 0,0001 G3-G4p= 0,009 G3-G5 ve G6 p< 0,0001 G4-G6 p<0,0001 Diğerleri A.D
Matür oosit sayısı	8 (0-38)	8 (0 -37)	6 (0-31)	5,5 (0-30)	4 (0 -17)	2 (0-18)	G1-G3,G4,G5,G6 hepsi p<0,0001 G2-G3,G4, G5, G6 hepsi p< 0,0001 G3-G4p= 0,007 G3-G5 ve G6 p<0,0001 G4-G6 p<0,0001 Diğerleri A.D
Transfer edilen embryo sayısı	1(0-3)	1(0-3)	1(0-3)	1(0-3)	1(0-3)	1(0-3)	G2-G5 p=0,0017 G2-G6 p= 0,004 Diğerleri A.D.

- *A.D. Anlamli Değil (p >0.05)
- EOR, Estradiol oosit oranı; OPU, Oosit pick up; P, Progesteron
- OPU günü estradiol ve progesteron değerleri, toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki fark One-Way Anova Post-Hoc çoklu karşılaştırma testi ile çalışıldı.

Tablo 4.4. Estradiol/oosit oranına (EOR) göre değerlendirme yardımcı üreme tekniğinin başarısının değerlendirilmesi

Hasta sayısı (%)	Estradiol/ oosit oranı (EOR)						P değeri
	Grup 1 (G1)	Grup 2 (G2)	Grup 3 (G3)	Grup 4 (G4)	Grup 5 (G5)	Grup 6 (G6)	
	EOR <100	100 ≤ EOR<200	200 ≤ EOR<300	300 ≤ EOR<400	400 ≤ EOR<500	EOR ≥ 500	
Embryo transferi yapılan hasta sayısı	73 (%5,4)	552 (%41)	408 (%30,1)	187 (%13,8)	71 (%5,1)	59 (%4,2)	A.D.*
βhCG (+) olan hasta sayısı	13 (%6,4)	79 (%39,3)	67 (%33,3)	25 (%12,4)	12 (%5,9)	5 (%2,4)	A.D.*
Klinik gebelik olan hasta sayısı	5 (%5,5)	30 (%32,9)	36 (%39,5)	12 (%13,1)	5 (%5,5)	3 (%3,3)	A.D.*
Devam eden gebelik olan hasta sayısı	5 (%5,9)	25 (%29,7)	36 (%42,8)	11 (%13)	4 (%4,7)	3 (%3,5)	A.D.*
OHSS gelişen hasta sayısı	3 (%11,1)	14(%51,8)	6 (%22,2)	2 (%7,4)	1 (%3,7)	1(%3,7)	A.D.*

- *A.D. Anlamlı Değil (p >0.05)
- EOR, Estradiol/oosit oranı; hCG, İnsan Koryonik Gonadotropin; OHSS, Ovaryan hiperstimulasyon sendromu
- Gruplar Kruskal Wallis ve Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm gruplar için p >0.05 idi.

4.4 Hastaların toplanan oosit sayısına göre değerlendirilmesi

Hastaların toplanan oosit sayısına göre ortalama yaş, VKİ, bazal FSH ve estradiol düzeyleri, antral folikül sayısı, total gonadotropin dozu, hCG günü bakılan estradiol ve progesteron düzeyi, çaplarına göre folikül sayısı, OPU günü estradiol ve progesteron düzeyi, matür oosit sayısı, EOR, β hCG pozitifliği ve klinik gebelik gelişen hasta sayısı Tablo 4.5 gösterildi.

Toplanan oosit sayısına göre tüm gruplar için, hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (sırasıyla hepsi $p < 0.0001$), ancak VKİ açısından bir fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Aşırı yanıtlu grubun bazal estradiol düzeyleri, hipo-responder ve normo-responder gruba göre istatistiksel olarak düşüktü (sırasıyla $p < 0.0001$, $p = 0.03$) (Tablo 4.5).

Bazal FSH düzeyleri, antral folikül sayıları, hCG günü bakılan estradiol düzeyi, kullanılan total gonadotropin dozu, OPU günü estradiol ve progesteron düzeyleri, çaplarına göre folikül sayıları (her grup için), matür oosit sayısı ve EOR için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı izlendi (sırasıyla hepsi $p < 0.0001$) (Tablo 4.5).

hCG günü progesteron düzeyi düşük yanıtlu grupta istatistiksel olarak hem normal yanıtlu, hem de aşırı yanıtlu gruptan anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p < 0.0001$, $p < 0.0001$), diğer gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Toplanan oosit sayısına göre hastaların demografik özellikleri ve kontrollü ovaryan hiperstimulasyon parametreleri

	Toplanan oosit sayısı			P değeri
	Düşük yanıtlı (1-7 oosit) (n= 698)	Normal yanıtlı (8-15 oosit) (n= 769)	Aşırı yanıtlı (>15 oosit) (n= 387)	
Yaş (yıl)	33,4 ±5,4	30,6 ±5,1	28,9 ±4,8	P<0,0001 (tüm gruplar için)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,4±5,1	26,1 ±4,7	26,3 ±4,6	A.D.*
Bazal FSH (U/l)	9,6 ±5	7,4 ±4,2	6,1 ±1,7	P<0,0001 (tüm gruplar için)
Bazal estradiol (pg/ml)	45 (1,34-644)	42 (1-514)	39 (5-302)	AY-NY p<0,03 AY-DY p<0,0001
Antral folikül sayısı	7 (0-30)	12 (0-45)	16 (4-40)	P<0,0001 (tüm gruplar için)
Total gonadotropin dozu (IU)	3000 (150 - 7725)	2250 (650 - 9400)	1800 (550 - 4500)	
hCG günü estradiol (pg/ml)	1148,5 (138-4836)	2287 (325-12525)	3762 (821-11591)	
hCG günü progesteron (ng/ml)	0,75 (0,06-1,9)	0,93 (0,19-2,4)	1,2 (0,2-3,1)	DY-NY p<0,0001 DY-AY p<0,0001
<15 mm. çaplı folikül sayısı	2 (0-26)	5 (0-29)	9 (0- 36)	P<0,0001 (tüm gruplar için)
15-17 mm. çaplı folikül sayısı	1 (0-25)	4 (0-23)	6 (0-29)	
>17 mm. çaplı folikül sayısı	2 (0 - 23)	3 (0 - 19)	4 (0 - 17)	
OPU günü estradiol (pg/ml)	668 (4,2 - 48,3)	1389,5 (108 - 5060)	2433 (625 - 10403)	
OPU günü progesteron (ng/ml)	3,5 (0,04 - 40,6)	6,3 (0,6 - 60)	10,3 (0,5 - 60)	
Estradiol/oosit oranı	260,1 (55,4-2252)	208,3 (27-963)	165,8 (50-545)	
βhCG (+) hasta sayısı	56 (%8)	97 (%6,3)	48 (%12,3)	A.D.
Klinik gebelik (+) hasta sayısı	25 (%3,5)	49 (%6,3)	17 (%3,8)	A.D.

- *A.D. Anlamlı değil (p>0,05)
- FSH, Folikül Stimulan Hormon; hCG, İnsan Koryonik Gonadotropin; OPU, Oosit Toplama (Oosit Pick Up); DY, Düşük Yanıtlı; NY, Normal Yanıtlı; AY, Aşırı Yanıtlı
 - Hastaların yaş, vücut kitle indeksi, bazal FSH düzeyi ortalama ± standart deviasyon olarak, bazal estradiol düzeyi, antral folikül sayısı, total gonadotropin dozu, hCG günü ve OPU günü estradiol ve progesteron düzeyi, estradiol/oosit oranı, folikül çaplarına göre hasta sayısı ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.
 - Gruplar arasındaki fark One-Way Anova Post-Hoc çoklu karşılaştırma testi ile çalışıldı.

β hCG pozitifliği ve klinik gebelik oranı, en fazla normal yanıtlı grupta, en az da düşük yanıtlı grupta görölse de, gruplar arasında β hCG pozitifliği ve klinik gebelik açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4.5).

4.5 Verilen tedavi protokölüne göre hastaların değerlendirilmesi

Kullanılan tedavi protokollerine göre hasta sayıları, ortalama hasta yaşı, VKİ, bazal FSH ve estradiol düzeyi, toplam antral folikül sayısı, hCG günü estradiol ve progesteron düzeyi, çaplarına göre folikül sayıları, OPU günü estradiol ve progesteron düzeyi, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, EOR, embryo transferi yapılan, kimyasal ve klinik gebelik saptanan hasta sayısı Tablo 4.6'da gösterildi.

Agonist tedavi verilen grupta hCG günü estradiol düzeyi, kullanılan toplam gonadotropin düzeyi, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, EOR, embryo transferi yapılan hasta sayısı ve klinik gebelik ve devam eden gebelik oranı anlamlı olarak yüksekti ancak klinik gebelik gelişiminin daha düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.6).

Agonist tedavi ile 22 (%2,2) hastada, antagonist tedavi ile 6 (%0,7) hastada OHSS gelişti ($p=0.02$).

Tablo 4.6 Kullanılan tedavi protokollerine göre hastaların demografik özellikleri, kontrollü ovaryan stimülasyon parametreleri ve siklus sonuçlarının karşılaştırılması

	Gonadotropin Releasing Hormon Tedavi Protokolü		P değeri
	Agonist	Antagonist	
Hasta sayısı (%)	1000 (%53,9)	854(%46)	
Yaş (yıl)	30,9 ± 5,3	31,7 ± 5,5	0,003
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26 ± 4,7	26,6 ± 4,9	0,009
Bazal FSH (U/l)	7,5 ± 3,6	8,4 ± 3,2	<0,0001
Bazal estradiol pg/ml	42 (1,3 – 514)	42,8 (1-644)	A.D*.
Antral folikül sayısı	11 (0-40)	10(0-45)	A.D
Toplam gonadotropin dozu (IU)	2400 (600-7800)	2325 (150-9400)	<0,0001
hCG günü estradiol (pg/ml)	2280 (199-12525)	1710 (138-11591)	<0,0001
hCG günü progesteron (ng/ml)	0,87 (0,19-2,4)	0,88 (0,06-3,1)	A.D.
<15 mm.çaplı folikül sayısı	5 (0-36)	4 (0-31)	0,001
15-17 mm çaplı folikül sayısı	3 (0-29)	3 (0-26)	<0,0001
>17 mm çaplı folikül sayısı	3 (0-23)	3 (0-17)	0,04
OPU günü estradiol (pg/ml)	1474,1 (77-5229)	1019,7 (5,1-10403)	<0,0001
OPU günü progesteron (ng/ml)	6,3 (0,04-60)	5 (0,5-60)	<0,0001
Toplanan oosit sayısı	10 (1-60)	9 (1-51)	<0,0001
Matür oosit sayısı	7 (0-38)	6 (0-31)	<0,0001
Estradiol/oosit oranı	224,3 (50,1-1844)	201 (27-2252)	<0,0001
Embryo transferi yapılan hasta sayısı	775 (%77)	576 (%67,4)	<0,0001
βhCG pozitifliği olan hasta sayısı	101(%10,1)	100 (%11,7)	0,046
Klinik gebelik olan hasta sayısı	34 (%3,4)	57 (%6,6)	0,001
Devam eden gebelik	32 (%3,2)	52 (%6)	A.D.

- *A.D. Anlamlı değil (p>0,05)
- FSH,Folikül Stimulan Hormon; hCG, İnsan Koryonik Gonadotropin; OPU, Oosit Pick Up
- Hastaların yaşı ve vücut kitle indeksi, bazal FSH düzeyi ortalama ± standart deviasyon olarak verilmiştir.
- Bazal estradiol düzeyi, antral folikül sayısı, hCG ve OPU günü estradiol ve progesteron düzeyi, çaplarına göre folikül sayısı, toplanan ve matür oosit sayısı, estradiol/oosit oranı ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Her iki tedavi grubunda da, EOR sınıflandırılmasına göre gebelik gelişimi açısından fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Estradiol oosit oranı sınıflamasına göre agonist ve antagonist tedavide klinik gebelik sağlanan hastalar

Klinik gebelik olan hasta sayısı		
Estradiol/oosit oranı (EOR)	Agonist tedavi	Antagonist tedavi
Grup 1 (EOR <100)	1	4
Grup 2 ($100 \leq \text{EOR} < 200$)	12	18
Grup 3 ($200 \leq \text{EOR} < 300$)	11	25
Grup 4 ($300 \leq \text{EOR} < 400$)	5	7
Grup 5 ($400 \leq \text{EOR} < 500$)	4	1
Grup 6 (EOR ≥ 500)	1	2
P değeri	A.D.*.	A.D.

- *A.D. Anlamlı değil ($p>0,05$)
- EOR, Estradiol oosit oranı
- Her iki grup nanparametrik test Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı.

5. TARTIŞMA

İn vitro fertilizasyon başarısı ile pozitif korelasyonu olan en önemli parametreler embryo kalitesi ve endometriyal reseptivitedir (15,35,36). Bazal FSH yüksekliği ve antral folikül sayısında düşüklük olumsuz etkisi olan faktörlerdir (10, 11,14, 37). IVF sikluslarında endometriyum ve embryo, fizyolojik olmayan estradiol konsantrasyonlarına maruz kalmaktadır. Suprafizyolojik düzeylerin gebelik sonuçlarını etkilediği bildirilen çalışmalar yanında (38-40), estradiolün düşük düzeylerinin de gebeliğin negatif belirleyicisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9,13). Düşük estradiol düzeyleri hormonal disfonksiyon gelişen folikülleri tanımlar, hCG ile karşılaştıklarında zayıf luteinizasyon gösterirler. Bu foliküllerden gelişen oositlerin fertilizasyon oranının düşük olduğu görülmüştür (41).

Foliküller, estradiol sekrete eden granülosa hücrelerini içerirler, estradiol de, oosit-folikül gelişiminde ve uterusun hazırlanmasında önemlidir. hCG günü bakılan estradiol düzeyinin İVF başarısında belirleyici faktör özelliğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda, toplanan oosit sayısı, embryo kalitesi ve gebelik gelişimi üzerine etkisine bakılmıştır. Bu çalışmalarda yüksek estradiol düzeyinin gebelik başarısı ile ilişkisine dair çelişkili sonuçlar alınmıştır (12,42-50).

Khalaf ve ark (9), düşük estradiol düzeyi (100 pg/dl) olanlarda, fekunditenin ve gebelik oranının düşük olduğunu bildirmişlerdir. Pena ve ark. (43) da, yüksek estradiol düzeylerinin embryo kalitesini ve gebelik oranlarını artırdığını bildirmiştir. Joo ve ark.(40), yüksek estradiol olanlarda toplanan oosit sayısının arttığı, ancak estradiol düzeyi > 4000 pg/dl olanlarda gebelik oranının azaldığını göstermişlerdir.

Temizkan ve ark. (50) hCG günü bakılan estradiolün erken gebelik kaybı, devam eden gebelik üzerine etkisi olmadığı, ayrıca gebe kalanlar ve kalmayanlar

arasında düzey farkının saptanmadığını bildirmişler ve gebelik oluşumu tahmininde kullanılamayacağını öngörmüşlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde hCG günü estradiol düzeylerinin gebelik yanıtı ile ilişkisi gösterilememiştir.

Estradiol düzeyinin tek başına gebelik şansını belirlemedeki farklılıklar nedeni ile hCG günü estradiol düzeyi ile oosit oranları ya da folikül oranları üzerinde çalışılmıştır (5, 7, 8, 12, 51- 53).

Loumaya ve ark (51), hCG günü bakılan estradiol/toplanan oosit oranının uzun GnRH agonist baskılayıcı protoklü verilen olgularda İVF başarısını göstermede güçlü bir belirleyici olduğunu, 7-140 pg/dl aralığında EOR'nin en iyi gebelik oranı sağladığını bildirmişlerdir.

Yang ve ark. (52), flare GnRH agonist protokolü ile yüksek EOR'nin düşük gebelik ve implantasyon oranı ile ilişkisini göstermişlerdir.

Var ve ark. (54), GnRH agonist tedavisi verilen hastalarda, EOR<100 pg/ml olduğu durumlarda gebelik oranının en düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Orviette ve ark (7), 43-45 yaşlarındaki kadınlarda EOR düşük olduğunda düşük gebelik oranı görülmüştür.

Özdeğirmenci ve ark (42), EOR yüksek olduğunda toplanan, matür ve fertilize olan oosit sayısının düşük olduğunu ancak gebelik ile bir ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde EOR düzeyi ile klinik gebelik oluşumu üzerine bir ilişki saptanmamıştır.

Suneeta ve ark.(12), IVF başarısını göstermede serum estradiol düzeyinin önemli bir belirleyici olduğunu, estradiol folikül oranının 200-299 arasında olduğunda en iyi gebelik oranlarının sağlandığı, bu oran arttıkça oosit ve embryo

kalitesinin arttığını, ancak EOR'nin oosit ve embryo kalitesi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu ve ark. (5), GnRH agonist long protokol verilenlerde, EOR arttıkça canlı doğum oranının arttığını, ancak EOR > 750 olanlarda en düşük canlı doğum sağlandığını bildirmişlerdir. EOR >750 olanların toplanan oosit sayısının daha az olduğu da bildirilmiştir. Vaughan ve ark. (8), EOR <250 ve >2000 olanlarda fertilizasyon oranının en düşük olduğunu, EOR 250-2000 değerler aralığında olan hastalarda EOR arttıkça fertilizasyon oranının arttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde EOR en yüksekken klinik gebelik oranının en düşük olduğu, EOR 250-500 arasında en yüksek (%36,1) gebelik oranı saptandığını, ideal aralığın 250-750 olması gerektiği bildirilmiştir. Hastaların yaşının arttıkça, oosit sayısı düşmesiyle EORde lineer bir artış görüldüğü bildirilmiştir

Çalışmamızda gebelik yanıtı, $100 \leq \text{EOR} < 200$ iken %32,9 ve $200 \leq \text{EOR} < 300$ iken %39,5 olup en iyi gebelik yanıtı bu gruplarda saptanmış olup, EOR'nin 100-300 aralığında olmasının, klinik gebelik gelişimi açısından daha avantajlı olduğu düşünülmektedir.

Agonist tedavi protokolleri ile elde edilen toplam oosit, matür oosit ve fertilize oosit sayılarının, antagonist tedavi protokollere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar yanında, fark bulunamayan çalışmalar da vardır (50,54,55). Çalışmamızda da, toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı agonist protokollerde anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur.

GnRH agonist uzun protokol ile GnRH antagonist protokollerin gebelik oranına etkisi üzerine tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çok çalışmada GnRH antagonistlerinin kullanıldığı İVF sikluslarında gebelik oranlarının düşük olduğu

saptansa da merkezlerin deneyimsizliği, ileri yaştaki düşük responderların seşildiği ya da tekrarlayan başarısızlığı olan siklusların da dahil edilmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Joo ve ark. (40), GnRH uzun protokol ile EOR'nin canlı doğum üzerine belirleyiciliği olduğunu, hafif ovaryan stimulusun oosit kalitesini artırarak daha iyi sonuç alınabileceğini savunmuşlardır. Bu çalışmanın aksine çalışmamızda, antagonist protokollerin kullanımı ile daha iyi gebelik yanıtı belirlenmiştir.

Orvieto ve ark. (53) agonist ve antagonist protokolleri karşılatırmış, agonist grupta estradiol folikül oranının ve EOR'nin belirgin arttığı saptanmıştır. GnRH agonist protokol verilenlerde EOR <100 ya da >200 olduğunda gebelik oranının arttığı, antagonist verilenlerde ise EOR 100-200 arasında olanlarda gebelik oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada estradiol folikül oranı da çalışılmış ancak İVF üzerine etkisi gösterilememiştir (53). Çalışmamızda EOR agonist grupta daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak klinik gebelik gelişenlerle gelişmeyenler arasında, her iki grupta da, hem EOR düzeyi açısından hem de EOR sınıflandırıldığı 6 grup arasında fark saptanmamıştır. Her iki tedavi grubunda da $100 \leq \text{EOR} < 200$ ve $200 \leq \text{EOR} < 300$ arasında gebelik oranı olarak bulunmuştur.

Bazal FSH'nin da İVF başarısı ve gebelik sonucu üzerine olan etkisi de çelişkilidir. (10,11,14,37). Gebelik gelişen hastalarımızın bazal FSH düzeyleri anlamlı olarak düşüktü. En iyi gebelik yanıtı alınan $100 \leq \text{EOR} < 200$ olan grubun bazal FSH değerleri $\text{EOR} \geq 200$ olan diğer 4 gruptan anlamlı olarak düşüktü.

İleri yaşın İVF'de gebelik gelişme başarısını belirlemede etkili olduğu bildirilmiştir (10,14, 55). Çalışmamızda yaş ile gebelik gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır, ancak toplanan oosit sayısı ve hCG günü estradiol ile kadın yaşının

negatif korele olduğu belirlenmiştir. EOR ile kadın yaşı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur..

Vücut kitle indeksinin İVF başarısında etkisini değerlendiren farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır (57). Marci ve ark. (58), obez hastalarda elde edilen oosit sayısında fark olmasa da klinik gebelik oranının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Obezitenin egzojen gonadotropinlere ovaryan yanıtı artırdığını öne sürmüşlerdir. Temizkan ve ark. (50) klinik gebelik yanıtı alınan olgularda VKİ açısından bir fark saptamamıştır. Çalışmamızda da hem toplanan oosit sayısı ile hem de klinik gebelik gelişimi üzerine VKİ'nin bir etkisi saptanmamıştır.

Sonuç olarak; 1054 hastanın 201'inde (%10,8) β hCG pozitifliği (>10 IU/l), 91'inde (%4,9) klinik gebelik, 84'ünde (%4,5) devam eden gebelik gelişti. Klinik gebelik gelişimi ile yaş, VKİ, siklus sayısı, infertilite süresi, bazal estradiol, hCG günü estradiol, progesteron, toplanan oosit sayısı, EOR arasında ilişki saptanmadı. Klinik gebelik gelişenlerin bazal FSH değeri $6,9 \pm 2,2$ U/l olup klinik gebelik olmayanlara ($8 \pm 4,5$ U/l) göre anlamlı oranda düşüktü ($p=0,03$). Klinik gebelik gelişenlerin toplam antral folikül sayısı ve matür oosit sayısı diğerlerine göre yüksekti. EOR ile yaş, VKİ ve bazal FSH arasında pozitif korelasyon, OHSS ile arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p <0,0001$, $p <0,0001$, $p=0,01$). Gebelik gelişimi açısından EOR alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, ancak en yüksek sıklıkta $100 \leq \text{EOR} < 200$ ve $200 \leq \text{EOR} < 300$ arasında gebelik gelişimi olduğu belirlendi. Düşük yanıtlu grupta, EOR en yüksek iken yüksek yanıtlu grupta en düşüktü. Agonist tedavi protokolü verilenlerde, hCG günü estradiol düzeyi, EOR, toplanan oosit ve matür oosit sayısı, embryo transferi yapılan hasta

sayısı antagonist tedavi protokolü verilenlere göre daha fazla olup klinik gebelik gelişimi daha düşük idi.



6. ÖZET

Amaç:

İnfertil hastalarda, yardımcı üreme tekniklerinin sonucunun öngörülmesinde, bir belirteç olarak estradiol oosit oranının (EOR) etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem:

Ocak 2007- Haziran 2017 tarihleri arasında, in vitro fertilizasyon yapılan 1054 hastanın dosya kayıtları demografik özellikler, bazal, hCG günü ve OPU günü laboratuvar tetkikleri, verilen tedavi ve toplam kullanılan gonadotropin dozu, total antral folikül sayısı ve hCG günü çaplarına göre folikül sayıları, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, gebelik gelişip gelişmediği, OHSS varlığı için geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların, hCG günü serum estradiol seviyeleri, toplanan oosit sayısına göre oranlandı (EOR) ve 6 alt gruba ayrılarak gebelik gelişimi üzerine etkisi araştırıldı.

Sonuçlar

1054 hastanın 201'inde (%10,8) β hCG pozitifliği (>10 IU/l), 91'inde (%4,9) klinik gebelik, 84'ünde (%4,5) devam eden gebelik gelişti. Klinik gebelik gelişimi ile yaş, VKİ, siklus sayısı, infertilite süresi, bazal estradiol, hCG günü estradiol, progesteron, toplanan oosit sayısı, EOR arasında ilişki saptanmadı. Klinik gebelik gelişenlerin bazal FSH değeri $6,9 \pm 2,2$ U/l olup klinik gebelik olmayanlara ($8 \pm 4,5$ U/l) göre anlamlı oranda düşüktü ($p=0,03$). Klinik gebelik gelişenlerin toplam antral folikül sayısı ve matür oosit sayısı diğerlerine göre yüksekti. EOR ile yaş, VKİ ve bazal FSH arasında pozitif korelasyon, OHSS ile arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p <0,0001$, $p <0,0001$, $p=0,01$). Gebelik gelişimi açısından EOR alt

grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, ancak en yüksek sıklıkta $100 \leq \text{EOR} < 200$ ve $200 \leq \text{EOR} < 300$ arasında gebelik gelişimi olduğu belirlendi. Düşük yanıtlu grupta, EOR en yüksek iken yüksek yanıtlu grupta en düşüktü. Agonist tedavi protokolü verilenlerde, hCG günü estradiol düzeyi, EOR, toplanan oosit ve matür oosit sayısı, embryo transferi yapılan hasta sayısı antagonist tedavi protokolü verilenlere göre daha fazla olup klinik gebelik gelişimi daha düşük idi.

Karar: Estradiol oosit oranının 100-300 arasında tutulması klinik gebelik sağlamak için avantajlı olabilir.

7. SUMMARY

Aim:

To evaluate the efficacy of estradiol oocyte ratio (EOR) as a marker for outcome of assisted reproductive techniques in infertile patients.

Material-Method:

The records of 1054 patients, who underwent in-vitro fertilisation between January 2007-June 2017, were reviewed for the demographic characteristics, laboratory tests (baseline, on hCG day and on OPU day), treatment protocols, total gonadotropine dosage, total antral follicle count and follicle counts according to diameters on hCG day, total retrieved oocyte count, total mature oocyte count, achievement of pregnancy and the presence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), retrospectively. Serum estradiol levels on the day of hCG proportioned to the total number of retrieved oocytes called estradiol/oocyte ratio (EOR). EOR divided to 6 subgroups to determine the efficacy on pregnancy achievement.

Results:

Out of 1054 patients, 201 (10.8%) had chemical pregnancy (β hCG >10 IU/l), 91 (4.9%) had and 84 (4.5%) had ongoing pregnancy. There was no relationship between clinical pregnancy development and women age, body mass index (BMI), number of cycles, duration of infertility, basal estradiol, hCG day estradiol and progesterone, total number of retrieved oocytes and EOR. The baseline FSH value of patients who had clinical pregnancies was 6.9 ± 2.2 U / l and significantly lower than those without clinical pregnancy (8 ± 4.5 U / l) ($p = 0.03$). Patients who had clinical pregnancy had higher total antral follicle count, mature oocyte count. There was a positive correlation between EOR and age, BMI and baseline FSH, and a negative

correlation between OHSS ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,01$, respectively). There was no statistically significant difference between subgroups of EOR in the clinical pregnancy achievement. Clinical pregnancy was most frequently seen in subgroups of $100 \leq \text{EOR} < 200$ and $200 \leq \text{EOR} < 300$. The EOR was higher in hyporesponder group and lower in hyperresponder group. Patients who had agonist treatment protocol, had higher estradiol levels on hCG day, EOR levels, total retrieved oocyte count, mature oocyte count and number of patients whom were embryo transferred than antagonist treatment protocol, but clinical pregnancy achievement was lower in agonist treatment protocol.

Conclusion:

Keeping the EOR between 100-300 may be advantageous to provide clinical pregnancy.

8. KAYNAKLAR

1. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician* 2015;91(5):308-14.
2. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online* 2012;24(6):591-602.
3. Female infertility . *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Chapter 27. 7th Edition, 2011 Speroff L and Fritz M.A. 1137-1190.
4. Yakın K, Urman B. Yardımcı üreme teknikleri. Ed. Çicek, M.N. *Modern Tıp Kitabevi. Jinekolojik endokrinoloji ve fertilite el kitabı* 2013; 33: 257-86.
5. Bu Z, Wang K, Guo Y, Su Y, Zhai J, Sun Y. Impact of estrogen-to-oocyte ratio on live birth rate in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):11327-31.
6. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril* 2001;76(5):962-8.
7. Orvieto R, Zohav E, Scharf S, Rabinson J, Meltcer S, Anteby EY, Homburg R. The influence of estradiol/follicle and estradiol/oocyte ratios on the outcome of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(2):72-5.
8. Vaughan DA, Harrity C, Sills ES, Mocanu EV. Serum estradiol:oocyte ratio as a predictor of reproductive outcome: an analysis of data from >9000 IVF cycles in the Republic of Ireland. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(4):481-8.

9. Khalaf Y, Taylor A, Braude P. Low serum estradiol concentrations after five days of controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization are associated with poor outcome. *Fertil Steril* 2000;74(1):63-6.
10. Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79(1):63-8.
11. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril* 2007;87(4):764-75.
12. Suneeta M, Lakhbir D, Sanjeev S, Sanjay C, Garg BS, Singh N. Infertility. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:508276.
13. Phelps JY, Levine AS, Hickman TN, Zacur HA, Wallach EE, Hinton EL. Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Fertil Steril* 1998;69(6):1015-9.
14. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(6):577-89.
15. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007;87(1):53-9.
16. Çalışkan E, Doğer E. Fertilizasyon ve implantasyon. *Jinekolojik endokrinoloji ve fertilité el kitabı*. Modern Tıp Kitabevi.Ed. Çicek, M.N. 2013; 6: 82-120.

17. Kanat Pektaş M. Üreme endokrinolojisi. Çev edi. Yıldırım G. Eds. Hoffman BH, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Braddshaw KD, Cunningham FG. 2. Basım. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. Williams Jinekoloji. 2015: 15;430-9.
18. Williams C.J., Strauss J.F. The ovarian cycle. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology Physiology, Pathology and Clinical Management. 7th edition. Elsevier Saunders.China. 2014;9:157-191.
19. Lessey B.A, Young S. L. The structure, function, and evaluation of the female reproductive tract. The ovarian cycle. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology Physiology, Pathology and Clinical Management. 7th edition. Elsevier Saunders.China. 2014;10:250-309.
20. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan, E. van der Poel, S. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Hum Reprod 2009;24(11):2683-7.
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008;90(5 Suppl):S60.
22. Dilbaz B. İnfertilitede tanı yöntemleri. Ed. Çicek, M.N. Modern Tıp Kitabevi. Jinekolojik endokrinoloji ve fertilite el kitabı 2013; 12: 214-227.
23. Gülerman C, Kahyaoğlu İ. Over rezerv testleri. Ed. Çicek, M.N. Modern Tıp Kitabevi. Jinekolojik endokrinoloji ve fertilite el kitabı 2013; 14: 252- 263.
24. Uncu G. Bir bakışta kadın infertilitesi. Ed. Çicek, M.N. Modern Tıp Kitabevi. Jinekolojik endokrinoloji ve fertilite el kitabı 2013; 16: 280-96.

25. Eggert-Kruse W, Reimann-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B. Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertil Steril* 1995;63(3):612-24.
26. Pacchiarotti A, Selman H, Valeri C, Napoletano S, Sbracia M, Antonini G, Biagiotti G, Pacchiarotti A. Ovarian Stimulation Protocol in IVF: An Up-to-Date Review of the Literature. *Curr Pharm Biotechnol* 2016;17(4):303-15.
27. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Speroff L and Fritz M.A. Chapter 7th Edition, 2011: 32; 1331-82.
28. Shoham Z, Howles CM. Drugs used for ovarian stimulation: Clomiphene citarate, aromatase inhibitors, metformin, gonadotropine, gonadotropine releasing hormone analogs and recombinant gonadotropins. Ed. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. 4th ed. Informa Healthcare, USA. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques* 2012 (2); 10: 51-74.
29. Shmorgun D, Claman P. Joint Society of Obstetricians, Gynaecologists of Canada-Canadian Fertility Andrology Society Clinical Practice Guidelines Committee Reproductive, Infertility, Endocrinology Committee of the Socg Executive, Council of the Society of Obstetricians Gynaecologists of Canada Board of the Canadian Fertility Andrology Society. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(11):1156-62.
30. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K, Frattarelli J. L, Tarlatzis BC, Fatemi HM, Lutjen P, Stegmann BJ. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod* 2016;31(9):1997-2004.

31. Tan SL, Pampiglione J, Steer C, Balen A, Mills C, Campbell S. Transvaginal peritoneal oocyte and sperm transfer for the treatment of nontubal infertility. *Fertil Steril* 1992;57(4):850-3.
32. Quintans CJ, Donaldson MJ, Blanco LA, Pasqualini RS. Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1998;13(10):2703-5.
33. Rienzi LF, Ubaldi FM. Oocyte retrieval and selection. Ed. Gardner DK, Weissman A, Howels CM, Shoham Z. 4th ed. Informa Healthcare, USA. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques* 2012 (1); 7: 96-113.
34. Veeck LL. Preembryo grading and degree of cytoplasmic fragmentation. In: *An Atlas of Human Gametes and Conceptuses: An Illustrated Reference for Assisted Reproductive Technology*. New York, USA: Parthenon Publishing 1999; pp. 46-51.
35. Padilla SL, Garcia JE. Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1989;52(2):270-3.
36. Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril* 2002;78(1):40-6.
37. Khairy M, Clough A, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y. Antral follicle count at down-regulation and prediction of poor ovarian response. *Reprod Biomed Online* 2008;17(4):508-14.
38. Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review. *Hum Reprod* 2004;19(11):2446-53.

39. Gelety TJ, Buyalos RP. The influence of supraphysiologic estradiol levels on human nidation. *J Assist Reprod Genet* 1995;12(7):406-12.
40. Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS, Moon SE, Moon HS. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril* 2010;93(2):442-6.
41. Balasch J, Miro F, Burzaco I, Casamitjana R, Civico S, Balleca JL, Puerto B, Vanrell JA.. The role of luteinizing hormone in human follicle development and oocyte fertility: evidence from in-vitro fertilization in a woman with long-standing hypogonadotropic hypogonadism and using recombinant human follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1995;10(7):1678-83.
42. Ozdegirmenci O, Dilbaz S, Cinar O, Aydin S, Beydilli G, Cakir L, Güven ES, Akyol M, Haberal A. Can serum oestradiol be a predictor of quality of oocytes and embryos, maturation of oocytes and pregnancy rate in ICSI cycles? *Gynecol Endocrinol* 2011;27(4):279-85.
43. Pena JE, Chang PL, Chan LK, Zeitoun K, Thornton MH, 2nd, Sauer MV. Supraphysiological estradiol levels do not affect oocyte and embryo quality in oocyte donation cycles. *Hum Reprod* 2002;17(1):83-7.
44. Loutradis D, Beretsos P, Arabatzi E, Anagnostou E, Drakakis P. The role of steroid hormones in ART. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;112(1-3):1-4.
45. Sharara FI, McClamrock HD. Ratio of oestradiol concentration on the day of human chorionic gonadotrophin administration to mid-luteal oestradiol concentration is predictive of in-vitro fertilization outcome. *Hum Reprod* 1999;14(11):2777-82.

46. Sharara FI, McClamrock HD. High estradiol levels and high oocyte yield are not detrimental to in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1999;72(3):401-5.
47. Papageorgiou T, Guibert J, Goffinet F, Patrat C, Fulla Y, Janssens Y, Zorn JR. Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome. *Hum Reprod* 2002;17(11):2846-50.
48. Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995;10(9):2432-7.
49. Yu Ng EH, Yeung WS, Yee Lan Lau E, So WW, Ho PC. High serum oestradiol concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2000;15(2):250-5.
50. Temizkan O, Çögendez E, Şanverdi İ, Temizkan Ş, Kutlu T, Ayhan I, Arıcı1 B, Aşıcıoğlu O. GnRH agonist veya antagonist ile down regülasyon yapılan ICSI/ET sikluslarında insan koryonik gonadotropin günü bakılan estradiol, prolaktin düzeylerinin embriyo kalitesi ve gebelik sonuçlarına etkisi. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2015; 49 (3): 174-80.
51. Loumaye E, Engrand P, Howles CM, O'Dea L. Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle-stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome. *Fertil Steril* 1997;67(5):889-99.
52. Yang JH, Chen HF, Lien YR, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Elevated E2: oocyte ratio in women undergoing IVF and tubal ET. Correlation with a decrease in the implantation rate. *J Reprod Med* 2001;46(5):434-8.

53. Orvieto R, Bar-Hava I, Yoeli R, Ashkenazi J, Rabinerson D, Bar J, Fisch B. Results of in vitro fertilization cycles in women aged 43-45 years. *Gynecol Endocrinol* 2004;18(2):75-8.
54. Cota AM, Oliveira JB, Petersen CG, Mauri AL, Massaro FC, Silva LF, Nicoletti A, Cavagna M, Baruffi RL, Franco JG Jr. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles: oocytemorphology. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;27;10:33.
55. Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D, Nunes A, Martinez-de-Oliveira J. A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:185-9.
56. Gonzalez-Foruria I, Penarrubia J, Borrás A, Manau D, Casals G, Peralta S, Creus M, Ferreri J, Vidal E, Carmona F, Balasch J, Fabregues F. Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2016;106(2):342-347 e2.
57. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology- A systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13(5):433-44.
58. Marci R, Lisi F, Soave I, Lo Monte G, Patella A, Caserta D, Moscarini M. Ovarian stimulation in women with high and normal body mass index: GnRH agonist versus GnRH antagonist. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(10):792-5.