



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

HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM NEDENİ İLE  
İN VİTRO FERTİLİZASYON UYGULANAN HASTALARIN  
TEDAVİ SONUÇLARININ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE  
HASTALARININ SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Kübra DİLBAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM NEDENİ İLE**  
**İN VİTRO FERTİLİZASYON UYGULANAN HASTALARIN**  
**TEDAVİ SONUÇLARININ AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE**  
**HASTALARININ SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Kübra DİLBAZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serdar Dilbaz**

**ANKARA**

**2021**

**PDF Eraser Free**



## TEŞEKKÜR

Birikimi ve sağduyusu ile yol gösteren, hekimliğin bilimsellikle birlikte yürütülebilecek bir zanaat olduğunu öğreten T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜNE'e;

Tez çalışmam süresince her alanda destek veren, sabırlı, anlayışlı ve özverili yaklaşımıyla yardımcı olan, samimi ilgisini, iyi niyetini ve sevgisini uzmanlık eğitimim boyunca esirgemeyen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden, saygıdeğer ve babacan danışman hocam Prof. Dr. Serdar DİLBAZ'a;

Bu çalışmanın yapılış aşamasında ve eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübeleriyle rehber olan, hem klinik hem teorik anlamda eğitimime büyük katkıları olan, akademisyenliği ile her zaman rol model alacağım Prof. Dr. Berna DİLBAZ'a;

Asistanlık eğitimim süresince hep bir adım daha ileri gitmemi sağlayan, hekimlik sanatının inceliklerini öğreten, eşsiz bilgi ve becerilerini önümüze sererek ufukumuzu açan klinik şeflerime, hocalarıma;

Tez çalışmamda, asistanlık hayatımda, her daim desteğini gördüğüm, iyi niyeti ile tüm tecrübe ve bilgisini aktaran, bilgi ve deneyimleriyle gece-gündüz yanımda olan, başta Op. Dr. Oya ALDEMİR olmak üzere tüm uzmanlarıma;

Asistanlık sürecimin bana kazandırdığı, zorlukları ve güzellikleri paylaştığım, zorlu kadın hastalıkları ve doğum asistanlığında zamanın birlikte daha güzel geçtiği desteklerini yanımda hissettiğim sevgili eşkıdemlerime; sağlık hizmeti vermenin bir ekip işi olduğunu kendileriyle birlikte çalışarak deneyimlediğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personellerimize;

Hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, iyi bir eğitim almam ve iyi bir insan olabilmem için daima sabır ve anlayış gösteren, bugünüme gelmemde sonsuz emekleri olan, eğitim hayatım boyunca hep arkamda olduğunu ve olacağını hissettiğim, her zaman gösterdikleri özveri ve fedakarlıkla uzmanlık sürecini tamamlayabilmemin en büyük mimarları olan çok değerli annem Sefiye DİLBAZ ve babam Hayrettin DİLBAZ'a,

Hayatımı güzelleştiren, iyi ki var dediğim, destek kuvvetlerim sevgili kardeşlerim Zehra DİLBAZ MAVİ, Elif Büşra ÖZEN ve Merve Şura DİLBAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
1. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. İNFERTİLİTE .....	4
2.1.1. İnfertilite Nedenleri.....	4
2.1.1.1. Ovulasyon Bozuklukları .....	5
2.1.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi .....	6
2.1.2.1. Kadın İnfertilitesi.....	6
2.1.2.2. Erkek İnfertilitesi .....	8
2.2. HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM.....	9
2.2.1. Primer Hipogonadotropik Hipogonadizm.....	10
2.2.2. Sekonder Hipogonadotropik Hipogonadizm.....	11
2.2.3. Hipogonadotropik Hipogonadizm ve İnfertilite.....	13
2.3. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE .....	15
2.3.1. Açıklanamayan İnfertilitenin Yönetimi .....	15
2.3.1.1. Klomifen Sitrata .....	16
2.3.1.2. İntrauterin İnseminasyon (İÜİ) .....	16
2.3.1.3. Klomifen Sitrata+İÜİ (CC+İÜİ).....	16
2.3.1.4. Aromataz İnhibitörleri+İÜİ .....	16
2.3.1.5. Gonadotropinler+İÜİ .....	16

2.4. İN VİTRO FERTİLİZASYON (İVF) .....	17
2.4.1. Endikasyonları.....	17
2.4.2. Kontraendikasyonları .....	19
2.4.3. Teknik .....	19
2.4.3.1. Kontrollü Over Stimülasyonu.....	19
2.4.3.2. Oosit Toplama.....	20
2.4.3.3. Fertilizasyon.....	20
2.4.3.4. Embriyo Transferi.....	21
2.4.4. Komplikasyonlar .....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇ.....	44
7. KAYNAKLAR .....	45
EKLER.....	55
2.1. EK-1: ÖZGEÇMİŞ.....	55
2.2. EK-2: TUEK Kararı .....	56

## ÖZET

**Amaç:** Hipogonadotropik hipogonadizm (HH), anormal hipofiz gonadotropin düzeylerine bağlı gonadal yetmezlikten kaynaklanan ve nadir görülen bir klinik durumdur. Bu hastalarda ovulasyon çok nadiren gerçekleştiği için, spontan gebelik gelişme ihtimali çok düşüktür. Bu çalışmada, HH tanılı hastalarda in vitro fertilizasyon (İVF) sonuçlarının değerlendirmesi ve sonuçların açıklanamayan infertilite (Aİ) nedeni ile İVF yapılan hastaların sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, Eylül 2007- Temmuz 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'nde İVF tedavisi yapılmış HH tanısı olan 28 hasta (36 siklus) ve Aİ nedeniyle İVF tedavisi yapılmış 68 hasta (72 siklus) dahil edildi. Retrospektif olarak, demografik veriler, siklus sonuçları, folikül gelişimleri, gebelik sonuçları ve klinik gebelik için belirleyici faktörler değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca yaşı HH hastalarında 30 (23-35), Aİ olan hastalarda 32 (23-34) idi. İVF sonrası siklus başına klinik gebelik oranı HH grubunda %44,4, Aİ olanlarda %23,6 idi ( $p=0,027$ ). Aİ grubunda antral folikül sayısı anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ). Toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, grade I-II embriyo sayısı, embriyo transfer günü endometrium kalınlığı HH ve Aİ grubunda benzerdi. HH grubunda kullanılan toplam gonadotropin dozu Aİ grubundan anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ). HH olup klinik gebelik elde edilen hastalar ile klinik gebelik elde edilemeyen hastalarda kullanılan toplam gonodotropin dozu, antral folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve M2 oosit sayısı benzerdi.

**Sonuç:** Çalışmamızda HH hastalarının İVF tedavisine iyi yanıt verdikleri ve Aİ nedeniyle İVF yapılan kadınlarla karşılaştırıldığında daha iyi gebelik sonuçları elde edildiği sonucuna ulaşılmıştır. HH hastalarında gebelik başarısını etkileyen bir faktör belirlenememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** hipogonadotropik hipogonadizm, açıklanamayan infertilite, in vitro fertilizasyon, gebelik

## ABSTRACT

**Aim:** Hypogonadotropic hypogonadism (HH) is a rare clinical condition caused by gonadal insufficiency due to abnormal pituitary gonadotropin levels. Since ovulation is very rare in these patients, the possibility of spontaneous pregnancy is very low. In this study, we aimed to evaluate the results of in vitro fertilization (IVF) treatment cycles in patients with hypogonadotropic hypogonadism and to compare them with the results of the patients diagnosed as unexplained infertility (AI).

**Materials and Methods:** In this study, 28 patients (36 cycles) with HH and 68 patients (72 cycles) with AI who had undergone in IVF in Health Sciences University Ankara Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital, between September 2007 and July 2019 were included. Demographic data, cycle results, follicle development, reproductive outcomes, and determinants of clinical pregnancy were evaluated retrospectively.

**Results:** The median age of the patients included in the study was 30 (23-35) in patients with HH and 32 (23-34) in patients with AI. The clinical pregnancy rate per IVF treatment cycle was 44.4% in the HH group and 23.6% in AI group ( $p=0.027$ ). Antral follicle count was significantly higher in the AI group ( $p < 0.001$ ). The number of oocytes retrieved, M2 oocyte count, grade I-II embryo count, and endometrial thickness on the day of embryo transfer were similar between HH and AI groups. The total gonadotropin dose used in the HH group was significantly higher than the AI group ( $p < 0.001$ ). The antral follicle count, the total gonadotropin dose used, the number of oocytes retrieved and the number of mature oocytes were similar in the HH patients who achieved clinical pregnancy and who did not.

**Conclusion:** In our study, it was concluded that patients with HH respond well to in vitro fertilization treatment and achieved better pregnancy outcomes compared to women with AI. A factor predicting pregnancy success in HH patients could not be determined.

**Keywords:** hypogonadotropic hypogonadism, unexplained infertility, in vitro fertilization, pregnancy

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AFC	: Antral folikül sayısı
Aİ	: Açıklanamayan infertilite
AMH	: Anti-müllerian hormon
CC	: Klomifen sitrat
CCCT	: Klomifen Sitrat Yükleme Testi
DSÖ (WHO)	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Östradiol
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GnRH a	: Gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti
GnRH ant	: Gonadotropin salgılatıcı hormon antagonisti
GAST	: GnRH Stimülasyon Testi
HCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HH	: Hipogonadotropik hipogonadizm
HMG	: İnsan menapozal gonadotropin
İCSİ	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
İUI	: İntrauterin inseminasyon
İVF	: İn vitro fertilizasyon
LH	: Luteinleştirici hormon
MR	: Manyetik Rezonans
OPU	: Oosit toplama işlemi
OHSS	: Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
PID	: Pelvik inflamatuvar hastalık
USG	: Ultrasonografi
VKİ (BMI)	: Vücut kitle indeksi (Body Mass Index)

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: İnfertilite etiyojisi .....	5
Tablo 2: WHO anovulasyon bozuklukları sınıflaması.....	6
Tablo 3: Hipogonadotropik hipogonadizmin edinsel sebepleri .....	13
Tablo 4: Hipogonadotropik hipogonadizm ve açıklanamayan infertilitesi olan hastaların bazal klinik ve biyokimyasal parametreleri.....	26
Tablo 5: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastaların İVF sonuçları .....	28
Tablo 6: Hipogonadotropik hipogonadizm ve açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda İVF sonuçları .....	29
Tablo 7: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerinin İVF sonrası klinik gebelik oluşma durumuna göre dağılımı. ....	30
Tablo 8. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan ve İVF sonrası klinik gebelik oluşan ve klinik gebelik oluşmayan hastaların ovulasyon indüksiyonu ve embriyo transferine ait verilerin dağılımı.....	31
Tablo 9: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan 30 yaş altı ve üstü hastaların ovulasyon indüksiyonu, embriyo transferi ve gebelik oluşma oranlarına ait verilerin dağılımı .....	32
Tablo 10: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan VKİ 25 kg/m <sup>2</sup> altı ve üstü hastaların ovulasyon indüksiyonu, embriyo transferi ve gebelik oluşma oranlarına ait verilerin dağılımı.....	33
Tablo 11: Hipogonadotropik hipogonadizmi ve açıklanamayan infertilitesi olan ve İVF uygulanan hastalarda siklus sayısına göre klinik gebelik ve canlı doğum oranları .....	34
Tablo 12. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalarda, yaş, VKİ, 3. gün FSH, LH ve E2 düzeyleri ile ovulasyon parametreleri arasındaki korelasyon analizi.....	35
Tablo 13: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalarda İVF sonrası klinik gebelik üzerine etkisi olan faktörlerin lojistik regresyon analizi .....	36
Tablo 14: Hipogonadotropik hipogonadizmi ve açıklanamayan infertilitesi olan hastaların ovulasyon indüksiyonu ve embriyo transferine ait verilerin dağılımı.....	37

## GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin 12 ay boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır (1). Daha önce hiç gebelik geçirmeyen bir kadının 12 ay boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamaması primer infertilite, daha önce gebelik geçirmiş olduğu halde bir yıl boyunca korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması ise sekonder infertilite olarak tanımlanır (2). İnfertilite, kadın veya erkek üreme sistemindeki herhangi bir anormalliğe bağlı olabilir. İnfertiliteyi etkileyen faktörler arasında yaş, ilişki zamanlaması, doğum kontrol yöntemleri, beslenme, hayat tarzı, sigara, alkol, kafein tüketimi, mesleki riskler, stres vb. etkenlerin yanı sıra, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, semen kalitesinde bozulma ve over fonksiyonlarındaki yaşla ilişkili azalma da sorumlu tutulmaktadır (3,4). İnfertilite, kadın veya erkek kaynaklı olabileceği gibi her ikisinden de kaynaklı nedenlerle ortaya çıkabilir. İnfertilite nedenleri arasında %30 erkek faktörünün sorumlu olduğu, %45'inde ise kadına ait faktörün etkili olduğu, kalan % 25 oranında ise nedenin açıklanamadığı bildirilmiştir (3,5). Kadına ait faktörler ovulasyon bozuklukları, uterus anormallikleri, tubal tıkanıklıklar ve peritoneal faktörler olarak sayılabilir.

İnfertilitenin tanı ve tedavisinde günümüzde çok ciddi gelişmeler kaydedilmiş ve yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler sayesinde pek çok infertil çift çocuk sahibi olabilmektedir. İnfertil çiftlerin çocuk sahibi olabilmesi için uygulanan yardımcı üreme teknikleri bu süreçte uygulanan tüm tedavileri kapsamaktadır. Oositlerin overlerde olgunlaşmasını (in vivo) ve sonrasında dış ortamda (in vitro) döllendikten sonra oluşan embriyonun uterusu transfer edilmesini kapsayan bir yöntem olan in vitro fertilizasyon (İVF), yardımcı üreme teknikleri arasında yaygın bir yöntemdir.

Hipogonadotropik hipogonadizm(HH) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre grup 1 ovulasyon bozuklukları arasında yer almaktadır. HH, anormal hipofiz gonadotropin düzeylerine bağlı gonadal yetmezlikten kaynaklanan klinik bir sendrom olarak tanımlanır. HH, hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sekresyonunun olmaması veya yetersiz olmasından veya hipofiz

gonadotropin sekresyonunun yetersiz olmasından kaynaklanabilir. Fonksiyonel ve organik formlar dahil olmak üzere çeşitli doğuştan ve edinilmiş nedenler bu durumla ilişkilendirilmiştir (6). HH yaygın olarak hipotalamo-hipofizer bölgedeki yapısal lezyonların neden olduğu diğer hipofiz hormonu eksikliği durumlarıyla ilişkili olarak görülür. Başlangıç yaşına bağlı olarak, hastalarda gecikmiş veya durmuş ergenlik, sekonder amenore ve infertilite görülür. Biyokimyasal olarak düşük serum seks steroid seviyeleri, düşük veya normal luteinize edici hormon (LH) ve düşük folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyeleri ile karakterizedir (7).

GnRH, üreme fonksiyonlarının nöroendokrin kontrolünde çok önemli bir yere sahiptir. GnRH ve LH'nın pulsatil salınımı, seksüel fonksiyonların gelişiminde ve düzenli menstrüel siklusların sağlanmasında esas rol sahibidir. GnRH pulsatilitesinin inhibe olduğu durumlarda fertilitenin olumsuz etkilendiğine dair çalışmalar vardır (8). Altta yatan neden ne olursa olsun, infertilite HH hastalarında sıklıkla görülmektedir (9). Bu nedenle, foliküler büyümenin durmasının üstesinden gelmek ve normal ovulatuvar fonksiyonları korumak için birçok girişimde bulunulmuştur. HH sonucu infertil olan kadın hastalarda, pulsatil GnRH veya gonadotropin tedavileriyle ovulasyon sağlanabilmektedir. Oositlerin maturasyonunun sağlanması için hem FSH hem de LH verilmesi gerekmektedir (10).

Bir yıllık düzenli korunmasız ilişki sonrası gebelik oluşmaması durumunu tanımlayan infertilite, üreme çağındaki çiftlerin %15'ini etkileyen (11) ve önemli psikolojik, ekonomik, demografik ve tıbbi sonuçları olan bir problemdir. Primer tanı testleri olan sperm analizi, ovulasyon varlığının ve bilateral tubal açıklığın değerlendirilmesi sonucu bir neden bulunamaması açıklanamayan infertilite (Aİ) olarak tanımlanır. Aİ, kadın infertilitesinin yaklaşık % 40'ından ve çiftlerde ise infertilitenin % 8-28'inden sorumludur (12).

Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle HH kadınlarda üreme kapasitesini ve infertilite tedavi sonuçlarını değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada HH olan ve İVF uygulanan hastaların tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu sonuçların Aİ nedeni ile İVF uygulanan hastalara ait sonuçlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır. İVF uygulaması sırasında hastanın yaşının, vücut kitle indeksinin (VKİ), bazal FSH, LH, östradiol (E2) seviyelerinin, infertilite süresinin, antral folikül sayısının (AFC), gonadotropin kullanım süresi ve

## PDF Eraser Free

toplam uygulanan dozun, oosit toplama günü E2 seviyesinin, toplanan oosit sayısının, oosit kalitesinin, elde edilen embriyo kalitesinin gebelik sonuçlarına etkileri araştırılmıştır.



## 1. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İNFERTİLİTE

Tanım olarak infertilite, çiftlerin 12 ay boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebeliğin gerçekleşmemesidir (1). Daha önce hiç gebelik geçirmeyen bir kadının 12 ay boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamaması primer infertilite, daha önce gebelik geçirmiş olduğu halde bir yıl boyunca korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması ise sekonder infertilite olarak tanımlanır (2). Her geçen yıl oranı artan infertilite, tek başına bir sorun olmaktan öte beraberinde getirdiği psikolojik, sosyolojik, ekonomik problemlerle birlikte bir halk sağlığı sorunudur (13). Küresel olarak infertilite, üreme çağındaki çiftlerin % 15'ini etkilemektedir (11). 2006-2010 yılları arası Amerikan verilerine göre 15-44 yaş arası evli kadınların %6'sının infertil olduğu raporlanmıştır (14). Çin'de üreme çağındaki çiftlerde infertilite prevalansı ise % 25 olarak bildirilmiştir (15).

İnfertilite, kadın veya erkek üreme sistemindeki herhangi bir anormalliğe bağlı olabilir. İnfertiliteyi etkileyen faktörler arasında yaş, ilişki zamanlaması, doğum kontrol yöntemleri, beslenme, hayat tarzı, sigara, alkol, kafein tüketimi, mesleki riskler, stres vb. etkenlerin yanı sıra, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, semen kalitesinde bozulma ve over fonksiyonlarındaki yaşla ilişkili azalma da sorumlu tutulmaktadır (3) (4). Kadınlarda otuz beş yaşından sonra kaliteli oosit sayısı, erkeklerde ise kırk yaşından sonra fertilite hızı azalmaktadır. Kadınlarda aşırı kilo over fonksiyonlarında azalmaya sebep olur.

#### 2.1.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite, kadın veya erkek kaynaklı olabileceği gibi her ikisinden kaynaklı nedenlerle de ortaya çıkabilir. İnfertilite nedenleri arasında %30 erkek faktörünün sorumlu olduğu, %45'inde kadına ait faktörlerin etkili olduğu, kalan % 25 oranında ise nedenin açıklanamadığı bildirilmiştir (3,5). Tablo 1'de infertilite nedenleri özetlenmiştir.

İnfertiliteye neden olan erkek faktörleri arasında enfeksiyonlar, yaralanmalar, toksin maruziyeti, anatomik varyasyonlar, kromozomal anormallikler, sistemik hastalıklar ve sperm antikorları yer almaktadır. Sigara, alkol kullanımı, obezite ve ileri yaş erkeklerde infertilite riskini artıran nedenler arasındadır (1,16,17). Kadına ait faktörler ovulasyon bozuklukları, uterus anormallikleri, tubal tıkanıklıklar ve peritoneal faktörler olarak sayılabilir. Tek başlarına neden olmamalarına rağmen, servikal faktörlerin de infertilitede rol oynadığı düşünülmektedir (13).

Tablo 1: İnfertilite etiyojisi

Faktör	Yüzde (%)
Kombine Faktörler	40
Erkek Faktörü	26-30
Kadın Faktörü	
Ovulatuvar Disfonksiyon	21-25
Tubal Faktörler	14-20
Diğer Faktörler (uterus anomalileri, serviks, peritoneal nedenler)	10-13
Açıklanamayan nedenler	15-28

Kaynak (16,18)

### 2.1.1.1. Ovulasyon Bozuklukları

WHO'ya göre ovulasyon bozuklukları dört gruba ayrılır (Tablo 2). Grup I hipotalamik hipofiz yetmezliğinden (% 10), grup II hipotalamik-hipofiz-over eksenindeki işlev bozukluğundan (% 85) ve grup III ise over yetmezliğinden kaynaklanır (% 5) (13). Grup IV ise hiperprolaktinmik anovulasyon olgularını kapsamaktadır. Grup I'deki kadınlar tipik olarak amenore ve düşük gonadotropin seviyeleri ile başvururlar. GnRH hipotalamik sekresyonunda azalmaya veya hipofizin GnRH'ya yanıtınlığına bağlı olarak bu kadınlarda düşük veya düşük-normal serum FSH konsantrasyonu ve düşük serum E2 konsantrasyonu vardır. Grup

II hastalar, normal miktarda gonadotropin ve östrojen sekrete edebilirler. Bununla birlikte siklusun foliküler fazı sırasında FSH sekresyonu subnormaldir. En sık görülen gruptur. Polikistik over sendromu olan kadınlar bu grupta yer almaktadır. Grup III'teki kadınlarda esas sorun prematür over yetmezliği ve/veya ovaryan rezistansdır. Bu gruptaki kadınlar oosit donasyonu ve İVF ile hamile kalabilirler (1). Grup IV de ise yüksek prolaktin düzeyi gonadotropin ve E2 sekresyonunu inhibe etmektedir.

Tablo 2: WHO anovulasyon bozuklukları sınıflaması

Grup I	Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon	GnRH ↓ Hipofiz yanıtı FSH ↓ veya E2 ↓
Grup II	Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon	Gonadotropin ve E2 normal oligomenore
Grup III	Hipergonadotropik hipostrojenizm (over yetmezliği)	Gonadotropin ↑, E2 ↓ POF, ovaryan rezistans
Grup IV	Hiperprolaktinematik anovulasyon	Hiperprolaktinemi gonadotropin ve E2 sekresyonunu inhibe etmektedir

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon, FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon, E2: Östradiol, POF: Prematür Over Yetmezliği

## 2.1.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

### 2.1.2.1. Kadın İnfertilitesi

İnfertilite ile başvuran bir kadında anamnezde, adet öyküsü, cinsel ilişki zamanlaması ve sıklığı, daha önce doğum kontrolü kullanımı, önceki gebelikler ve sonuçları, pelvik enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, mesleki maruziyetler, madde kullanımı, alkol alımı, tütün kullanımı ve üreme organlarında geçirilmiş ameliyatları sorgulanmalıdır. Endokrin ve jinekolojik sistemler fizik muayene ile gözden geçirilmelidir.

Over rezervinin değerlendirilmesi için bir takım testler yapılmaktadır. Bazal serum FSH seviyesi, bazal serum E2 seviyesi, bazal FSH/LH oranı, over stromal kan akımı, serum AMH seviyesi, over volümü, AFC, klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist stimülasyon test (GAST) ve ekzojen FSH ovarian rezerv testi bu testler arasında yer almaktadır.

FSH: Over foliküllerinin gelişimini uyaran gonadotropik bir hormondur. Menstrual döngüde dominant folikülün seçilip ovulasyonun oluşması luteal fazdaki FSH uyarısının sonucudur. Siklusun 3. gününde bakılan FSH, ovaryan rezervin indirekt belirteçidir. Bazal FSH seviyesi E2 ve inhibin B'nin hipofizer düzeyde yaptığı negatif feedback etkisini yansıtır. FSH'ın azalmış over rezervini belirlemede etkisi orta düzeyde, gebe kalmayı öngörmedeki etkisi zayıf olarak ortaya konulmuştur (19). FSH eşik değeri 10-15 mIU/mL eşik değer olarak görülür, FSH 10 mIU/mL'nin altındayken yeterli over rezervi olduğu düşünülür. Bazal FSH  $\geq 10$  mIU/mL ise azalmış over rezervi öngörüsünde %83-100 spesifiteye ulaşır

E2: Folikül gelişimi süresince overlerden salgılanır. Menstruasyonun 2-4. günlerinde düşük seviyelerdedir (<50 pg/mL), ancak sikluslar arasında değişkenlik gösterebilir. Erken foliküler fazda yüksek E2 değerleri (60-80 pg/mL'nin üstü) reproduktif yaşlanma ve hızlanmış oosit gelişimini göstermektedir (20). E2'nin, menstruasyonun 3. gününde >80 pg/mL olması İVF siklus iptali ve düşük gebelik oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (21).

CCCT, AFC ve AMH seviyesi gibi diğer over rezerv testleri de genellikle ekzojen gonadotropinler ve yardımcı üreme teknolojisi ile ovaryan stimülasyona alınacak yanıtı tahmin etmek için yapılır. Bununla birlikte, yaygın kullanımlarına rağmen bu testler gebeliği öngörmede zayıf-orta düzeyde tahmin değerine sahiptir.

Ovulasyonun gerçekleştiğini ultrasonografik olarak foliküler gelişimin izlenmesi, E2 değerlerindeki yükselme, idrarda LH yükselmesi veya servikal mukus incelemesi ile tahmin etmek mümkündür. Serum progesteron ölçümü uygun zamanda yapıldığında en basit, en güvenilir ovulatuvar testtir. Ölçümün siklusun 21. günü yapılması yerine beklenen adetten 7 gün önce yapılması daha uygun bir yaklaşımdır (22). Progesteronun 3 ng/mL üzerinde olması ovulasyonu göstermektedir. Beklenen LH yükselmesinden 48-72 saat önce testler yapılmaya

başlanmakta, LH piki 48-50 saat sürmektedir Gebelik şansının en yüksek olduğu dönem LH piki sonrası ilk 48 saattir (23).

Jinekolojik patolojilerin tanısında ucuz ve basit bir yöntem olan transvajinal ultrasonografi (USG), ovulasyonun doğrudan gözlemlenmesini sağlayan çok değerli bir incelemedir. USG ile endometrium kalınlığı, uterusun boyutu, pozisyonu, intrakaviter patolojiler, adneksiyel kitleler, ovaryan ve paraovaryan kistler, endometrioma varlığı, polikistik overler, uterin myomların lokalizasyonu ve boyutu, konjenital anomaliler ve hidrosalpenks değerlendirilebilir. AFC, menstruasyonun 2-5. günleri arası, erken foliküler fazda transvajinal USG ile her iki overde bakılan 2-10 mm çapındaki foliküllerin sayımıdır. AFC, folikül havuzundaki oosit sayısı ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sonrası ovaryan cevapla koreledir (24). AFC<5 olması düşük ovaryan rezervi düşündürür.

Uterin kavite ve tubaları değerlendirmek amacıyla histerosalpingografi çekilmektedir (25). Tubal açıklığı değerlendirmek için, laparoskopi veya histeroskopi gibi daha invaziv yöntemlerin aksine, histerosalpingografi potansiyel olarak terapötik etkileri de olan minimal invaziv bir prosedürdür ve öncelikle düşünülmelidir (18).

Endometriozis, geçirilmiş pelvik enfeksiyonlar veya ektopik gebelik gibi tubal obstrüksiyon için risk faktörleri olan kadınlara, diğer pelvik patolojilerin de değerlendirmesi için histeroskopi veya laparoskopi önerilmektedir. Histeroskopi, endometrial kavitenin anormalliklerinin değerlendirilmesi için yararlı bir yöntemdir. Endometrial biyopsi sadece şüpheli patolojisi olabileceği düşünülen kadınlara (kronik endometrit veya neoplazi) yapılmalıdır. Servikal mukusun postkoital testi klinik tedaviyi etkilemediği veya gebe kalamamayı öngörmediği için artık önerilmemektedir (1).

### **2.1.2.2. Erkek İnfertilitesi**

İnfertil olan çiftlerin yaklaşık %26-30'unda erkek faktörü sorumludur. Erkek fertilitesi, sperm konsantrasyonu ve kalitesiyle yakından ilişkilidir, infertil erkeklerin %80'i düşük sperm konsantrasyonlarına ve düşük sperm kalitesine sahiptir (sperm hareketliliğinde azalma [astenozoospermi] ve / veya anormal morfolojiye sahip spermatozoa'da artış [teratozoospermi]). İnfertil erkeklerin küçük bir kısmı ise

normal sperm konsantrasyonlarına ve normal motilite ve morfolojiye sahiptir. Erkek infertilitesi 4 ana başlık altında toplanabilir (26).

- Hipotalamo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm) (%1-2)
- Testiküler hastalıklar (primer testiküler yetmezlik ve hipogonadizm) (%65-80)
- Sperm transport bozuklukları (%5)
- İdiyopatik

### 2.2.HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM

Klinik olarak HH, yetersiz gonadotropin sekresyonuna sekonder gonadal fonksiyonun yetmezliği ile karakterizedir. Başlangıç yaşına bağlı olarak, hastalar gecikmiş veya durmuş ergenlik veya sekonder amenore ve infertilite ile gelebilirler. Biyokimyasal olarak düşük serum seks steroid seviyeleri, düşük veya normal LH ve düşük FSH serum seviyelerinin varlığı ile karakterizedir. Anovulasyon görülen kadınların %5-10'unda HH neden olarak görülmektedir. Primer (izole) ve sekonder (edinilmiş) olarak iki gruba ayrılır. Gonadotropin eksikliği ya bir hipofiz bozukluğundan ya da daha yaygın olarak hipotalamik GnRH eksikliğinden kaynaklanır. HH, yaygın olarak hipotalamo-hipofizer bölgedeki yapısal lezyonların neden olduğu, diğer hipofiz hormonlarının eksikliği durumlarıyla birlikte görülen bir tablodur. Bununla birlikte, izole GnRH eksikliği genellikle idiyopatik veya fonksiyoneldir ve hipotalamo-hipofizer yolda anatomik lezyon yoktur. HH WHO grup 1 anovulasyon sınıfında yer almaktadır. Hipotalamik amenore, GnRH'nin normal epizodik ve pulsatil salınımında bozulma sonucunda meydana gelir. Aşırı egzersiz, psikolojik stres, nutrisyonel defekt gibi fonksiyonel nedenlere; doğum sonrası dönem ve emzirme gibi fizyolojik nedenlere, antidepresanlar, opiatlar, antipsikotikler gibi farmakolojik nedenlere ve anoreksiya nervoza ve bulimia gibi psikiyatrik nedenlere bağlı gelişebilir. Bunların yanı sıra hipotalamik amenore hipotalamo-hipofizer akstaki organik defekte bağlı olarak da gelişebilir (7).

HH'nin klinik görünümü, başlangıç zamanına (yani doğuştan veya edinilmiş), defektin ciddiyetine ve ilişkili durumların varlığına bağlıdır. Tipik olarak konjenital hipogonadizm tanısı, yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında, ergenlik başlangıcında

gecikme, primer amenore, zayıf gelişmiş sekonder cinsiyet karakterleri gibi nedenlerle başvuran hastalarda konular. Bazı durumlarda, ergenlik çağından önce tanıdan şüphelenilebilir. Bununla birlikte, sıklıkla, gonadotropin ve seks steroid hormon düzeylerinin yükselmesinin beklendiği ergenlik başlangıcının gecikmesine kadar tanı konulamamaktadır (27) Anosmi, Kallmann sendromunu düşündürür ve eğer çocuk koku alma testlerine girmek için çok küçükse, manyetik rezonans görüntüleme sendromun erken teşhisine yardımcı olabilir. Bununla birlikte, normal bir manyetik rezonans görüntüsü hastalığı dışlamaz (28). Yetişkinlikte başlayan HH, sekonder amenore, azalmış libido ve infertilite ile karakterizedir. HH tanısı, düşük veya uygun olmayan şekilde (pulsatil salınımının olmadığı) normal LH ve FSH serum seviyelerinin varlığında, düşük seviyelerde seks steroidlerinin bulgularıyla doğrulanır. GnRH stimülasyon testi, hipotalamus ve hipofiz kusurunu ayırt etmede çok az değerlidir. GnRH eksikliği olan çoğu hasta, başlangıçtaki GnRH dozuna çok az yanıt gösterir veya hiç yanıt vermez, ancak hipotalamik bir kusur varlığında tekrarlanan enjeksiyonlardan sonra normal yanıtlar ortaya çıkabilir.

### 2.2.1. Primer Hipogonadotropik Hipogonadizm

Primer HH oldukça nadir görülür. GnRH salınımı dışındaki diğer hipotalamik ve anterior hipofiz fonksiyonları normaldir. Kallmann sendromu, CHARGE sendromu gibi konjenital, genetik defektler primer HH'e sebebi olabilmektedir. Son dönemlerde, hipotalamo-hipofizer bölgenin gelişim ve işlev aşamalarında yer alan gen mutasyonlarının, HH patogenezinde rol oynadığı saptanmıştır. HH vakalarının çoğunun moleküler temeli hala bilinmemekle birlikte, bu mutasyonlar, hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin anlaşılmasında yararlı birer araç olabilir.

**Kallmann sendromu;** GnRH salgılanmasının izole eksikliğine neden olan ve GnRH ve olfaktör nöronların hipotalamusa doğru migrasyonundaki defektten kaynaklandığı düşünülen bir durumdur. Anosmi, nörolojik problemler, renal anormallikler ve midfasiyal defektler beraberinde görülmektedir. Olguların %50'sinde X'e bağlı geçiş söz konusudur. Görülme oranı kadınlarda 1/50000, erkeklerde ise 1/10000'dir. Kallmann sendromu da dahil olmak üzere, primer HH olgularında bugüne kadar 20'nin üzerinde sorumlu gen tarif edilmiştir. FGFR1 ve CHD7 sık rastlanılan sorumlu genlerdir. PROP1 mutasyonları, pitüiter hormon

yetmezliğinin de eşlik ettiği durumlarda en sık rastlanılan mutasyonlardır (29). KAL1, FGFR1 ve GNRHR; mutasyonlara en sık neden olan genlerdir. KAL1 genindeki mutasyon, anosmi ve GnRH yetmezliğine neden olmaktadır (30). Olguların laboratuvar sonuçlarında serum FSH < 5 Miu/ml, E2 < 40pg/ml dir ve progesteron çekilme kanaması negatiftir. Vaginal USG'de endometrial kalınlık ince olarak saptanır. Tedavide over stimülasyonu için FSH+LH aktivitesindeki insan menapozal gonadotropin (HMG) veya rekombinant FSH (rFSH) ve LH (rLH) uygulamaları yapılmalıdır.

GnRH gen mutasyonları: GnRH1 geni, üreme sistemindeki en önemli genlerdendir. GnRH eksikliği fenotipi ile başvuran bireyler mutasyonlar için açık bir aday olmasına rağmen, şu ana kadar insanlarda mutasyon tespit edilmemiştir, ancak hipogonadal farelerde, GnRH geninin homozigot mutasyonunun HH'nin tipik fenotipi ve GnRH eksikliği ile sonuçlandığı bildirilmiştir (31). GnRH eksikliğinde, komplet veya parsiyel izole HH gelişir (32). Komplet HH GnRH'a yanıt yoktur. LH ve FSH düzeyleri düşüktür ve pubertal gelişim olmaz (33). Parsiyel HH de LH ve FSH düşüktür, pubertal gelişim vardır ancak yeterli değildir. GnRH mutasyon prevalansı, 165 HH olan hastada yapılan bir çalışmada %1,8 olarak bildirilmiştir (34). Bu grup hastalarda ovulasyon indüksiyonunda yeterli LH artışının sağlanamaması, östrojen seviyesinin yeterince artmaması, ovulasyonun spontan gerçekleşmemesi gibi nedenlerden dolayı, infertilite tedavisinde uygulanan pulsatil GnRH dozunun artırılması gerekmektedir (35).

### 2.2.2. Sekonder Hipogonadotropik Hipogonadizm

Sekonder HH anatomik nedenleri arasında, merkezi sinir sistemi tümörleri, infiltratif bozukluklar, hipofiz makroadenomları, hipofiz enfarktüsü gibi hipotalamopitüiter bölgeyi içeren yapısal veya anatomik lezyonlar veya kafa travması, hipofiz cerrahisi veya baş ve boynun radyasyon tedavisi gibi nedenler yer almaktadır. Gonadotropin yetmezliği genellikle ilk anormalliktir, ancak yukarıdaki bozuklukların çoğu birden fazla hipofiz hormonunun eksikliğine yol açar. Fonksiyonel hipogonadizm, anatomik bir neden yokluğunda GnRH eksikliği ile karakterizedir ve tipik olarak geri dönüşümlüdür. Genellikle, anoreksiya nervoza

veya aşırı egzersiz programları sonucunda gelişen kilo kaybıyla ilişkilendirilen "hipotalamik amenore" olarak kendini gösterir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, normal VKİ ile psikolojik strese bağlı olduğu düşünülen vakalarda bile, subklinik beslenme dengesizliğinin ve özellikle azalan yağ alımının, bariz kalori açığı olmadan bu bozukluğa neden olabildiğini göstermiştir. Bu bozukluk, anormal LH pulsatilitesinin değişken paternleri ve düşük leptin seviyeleri ile ilişkilidir. Leptinin hipotalamik amenorenin patofizyolojisindeki rolü hala net değildir, ancak bu popülasyondaki genel beslenme durumunun duyarlı bir belirteci olabilir. Yetişkin erkeklerde hipogonadizm ayrıca stres, şiddetli egzersiz veya kilo kaybı ile indüklenebilir, ancak daha az yaygın olarak teşhis edilir çünkü semptomlar kadınlarda olduğu kadar belirgin değildir. GnRH veya gonadotropin sekresyonunun normal paterninin bozulması ile sekonder hipogonadizm ortaya çıkar. Primer olgulara göre çok daha sık görülmektedir. Stres veya egzersiz ilişkili amenore ve anoreksiya nervoza da sekonder HH olguları arasında değerlendirilir.

HH edinsel nedenleri Tablo 3'te gösterilmektedir. Puberte gelişiminin olmaması, gecikmesi veya yetersiz oluşu, libido azalması, infertilite, koku alma duyusu yokluğu veya kısa boy varlığında HH'den şüphelenilmelidir. Kan serum FSH, LH, tiroid stimulan hormon düzeyleri, GnRH'a LH yanıtının ölçümü, hipotalamo-hipofizer manyetik rezonans, genetik testler, koku testi, renal USG tanı amaçlı yapılması gereken testlerdir. FSH düzeyi genellikle düşük veya normaldir. Serum E2 düzeyleri (azalmış GnRH sekresyonuna veya GnRH' a pitüiter duyarsızlığına bağlı) düşüktür. Prolaktin düzeyi genellikle normaldir. Gecikmiş puberte, düzensiz menstrüel sikluslar, erken menopoz, infertilite, azalmış kemik dansitesi, koltuk altı ve pubik kıllanmada azalma, azalmış libido gibi seksüel problemler klinik tabloyu oluşturur. Bu olgularda progesteron çekilme kanaması görülmez. Tedavinin ilk aşaması nedenin belirlenmesi ve nedene göre tedavinin planlanmasıdır. Adolesanlarda normal puberte gelişiminin ve istendiği zaman da fertilitenin sağlanmasına yönelik tedavi planlanır. Stres kaynakları, yeme bozuklukları veya zorlayıcı egzersizlerin azaltılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri fertilitenin sağlanmasına yardımcı olur. Fertilitenin sağlanması için GnRH agonisti veya gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu önerilmektedir. Östrojen +

progesteron hormon destek tedavisi fertilité beklentisi olmayan hastalarda yeterli olmaktadır.

Tablo 3: Hipogonadotropik hipogonadizmin edinsel sebepleri

Hipogonadotropik Hipogonadizmin Edinsel Sebepleri	
<b>Tümörler</b>	<b>Enfeksiyonlar</b>
Prolaktinoma	Tüberküloz
Rathke kesesi kisti	HIV/ AIDS
Kraniofarengioma	Sifiliz
Germinoma Teratoma	Mantar
Menenjioma	<b>Travma</b>
Glioma	Kontüzyon
Astrositoma	Kafatası kırığı
Metastatik tümörler (meme, akciğer, prostat)	Hipofiz sapı travması
<b>Fonksiyonel Gonadotropin Yetmezliği</b>	Hipofizektomi
Kronik sistemik hastalıklar	<b>Vasküler</b>
Akut hastalıklar	İskemi
Malnutrisyon	Sheehan sendromu
Primer hipotiroidizm	Pitüiter apopleksi
Hiperprolaktinemi	<b>İlaçlar</b>
Obezite	Opioidler
Diabet	Anabolik steroidler
Cushing sendromu	Kortikoidler
Anoreksiya nevroza	Narkotikler
Bulimia	<b>İnfiltratif Hastalıklar</b>
Otoimmün hastalıklar	Hemokromatoz
Nefrotik Sendrom	Sarkoidoz
Orak hücreli anemi	Granümatöz hastalıklar
Talasemi	Histiyositozis X
Alkolizm	Lenfositik hipofizit

HIV/AIDS: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü / Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu  
Kaynak (32)

### 2.2.3. Hipogonadotropik Hipogonadizm ve İnfertilite

Ovulatuvar disfonksiyon, infertilite şikâyeti olan kadınların %21-25'inde görülmektedir. Bu olguların çoğu oligomenoreiktir. Sıklıkla 35 gün ile 6 ay arası değişen menstrüel siklus aralığı tarif ederler. Bu hastalarda ovulasyon çok nadiren

gerçekleştiği için, spontan gebelik gelişme ihtimali çok düşüktür. Anovulatuvar hastalarda ovulasyon indüksiyonunun amacı, monofoliküler gelişim sağlamaktır. Ovulasyon indüksiyonu için yöntem belirlenirken anovulasyonun nedenleri net bir şekilde bilinmeli ve etkinlik, maliyet, riskler ve potansiyel komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

GnRH, üreme fonksiyonlarının nöroendokrin kontrolünde çok önemli bir yere sahiptir. GnRH ve LH'nin pulsatil salınımı, seksüel fonksiyonların gelişiminde ve düzenli menstrüel siklusların sağlanmasında esas rol sahibidir. Kronik malnutrisyon, aşırı düşük kalori alımı veya yaşlanma gibi GnRH pulsatilitesinin inhibe olduğu durumlarda fertilitenin olumsuz etkilendiğine dair çalışmalar vardır (8). Pulsatil GnRH tedavisi, WHO grup 1 infertilite olgularında uygun bir tedavi seçeneğidir (32). Pulsatil GnRH infüzyon tedavisi, endojen FSH ve LH üretimini uyarır. Normal düzeylerde FSH ve LH, ideal foliküler gelişimi sağlar ve ovaryan hiperstimülasyonun daha az olmasını sağlar. Bunun aksine pulsatil olmayan devamlı GnRH tedavisi, gonadotropin salınımında azalmaya neden olur. Bu nedenle tedavi, normal pulsatil GnRH salınımını taklit eder şekilde 60-90 dakika aralıklarla 2,5-10 mikrogram/ her atımda olacak şekilde uygulanır. İntravenöz uygulama, subkutan uygulamaya göre daha iyi bir seçenektir (32). Multiple gebelikleri önleyebilmek için, tedaviye mümkün olan en düşük dozla başlanır ve ovulasyon için gerekli en düşük doza ulaşıncaya kadar doz yavaş yavaş arttırılır. Ovulasyon gerçekleştikten sonra pulsatil GnRH uygulaması sonlandırılır ve korpus luteum insan koryonik gonadotropini (HCG) ile desteklenir. Pulsatil GnRH tedavisi ile %90 oranında ovulasyon ve %50 oranında gebelik geliştiği bildirilmiştir (36).

Tedavinin komplikasyonları arasında nadir de olsa flebit gibi lokal komplikasyonlar görülebilir. Hipogonadotropik anovulatuvar olgularda kombine rFSH ve rLH tedavisi veya HMG tedavisi, folliküler gelişim, ovulasyon ve gebelik gelişimi açılarından iyi tolere edilebilen ve başarı oranı oldukça yüksek tedavi seçenekleridir. Genel olarak günlük uygulanan 150 IU rFSH ve 75 IU rLH doz kombinasyonu çoğu hastada yeterli olmaktadır. Ancak küçük bir hasta grubunda bu doz yetersiz olup >75 IU rLH/ gün doz gerekebilmektedir (37).

Gebelik isteği olan hastalarda öncelikle uygulanması gereken tedavi yöntemi ovulasyon indüksiyonudur. Ovulasyon indüksiyonu beraberinde intrauterin inseminasyon (İÜİ) uygulanabilir. Ovulasyon inksiyonu ve İÜİ ile gebeliğin sağlanamadığı durumlarda İVF tedavisine geçilebilir.

### 2.3.AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

İnfertilite şikayeti ile başvuran bir çiftte, sperm analizi, ovulasyon ve bilateral tubal açıklığın değerlendirildiği standart testler yapılarak yaygın infertilite nedenleri araştırıldıktan sonra bir neden bulunamaması durumunda Aİ tanısı konulur. Standart doğurganlık testleri olarak bu testlerin seçilmesinin nedeni, gebelikle kesin korelasyona sahip olduklarının bilinmesidir. Kadın infertilitesinin yaklaşık % 40'ından ve çiftlerdeki infertilitenin % 8 ila % 28'inden sorumludur (12). Aİ insidansı, yaşa ve popülasyonundaki seçim kriterlerine göre değişir (38). Aİ tanısı alan birçok çift, daha sonra kendiliğinden gebe kalmaktadır. Bu çiftlerde spontan gebelik oranı adet döngüsü başına % 2 ila % 4 olarak bildirilmiştir. Başarılı spontan gebelik için en önemli prognostik faktör kadın yaşıdır.

#### 2.3.1. Açıklanamayan İnfertilitenin Yönetimi

Aİ'ye sahip çiftlerin yönetimi etkinlik-maliyet dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Aİ'nin tam nedeni bilinmediği için yapılan tüm tedaviler empiriktir ve ilk aşamasını yaşam tarzı değişiklikleri oluşturur. İnfertil çiftlerin anormal VKİ, diyet, sigara, alkol alışkanlıkları fertilite üzerinde etkilidir. Obezite hem kadında hem erkekte fertilitenin azalmasına yol açabilir, kadınlarda ovulasyon bozuklukları, artmış düşük oranlarına, erkekte erektil disfonksiyon ve sperm sayılarında azalmaya yol açar. Egzersiz programları ve diyet ile kilo verilmesi sağlanmalıdır. Sigara, alkol ve kafein tüketimleri azaltılmalıdır. Aİ olan bu çiftlere, ovulasyon dönemi için cinsel ilişkinin zamanlaması konusunda danışmanlık verilmelidir. Aİ'ye sahip çiftler, yardımcı üreme teknikleri gibi daha maliyetli ve invaziv tedavilere geçmeden önce yaş ve infertilite süresi göz önünde bulundurularak bir yıl daha spontan gebelik için bekleyebilirler. Bu hastaların tedavisinde ilk uygulanması gereken tedavi, folikülogenezi iyileştirmeyi, gamet sayısını arttırmayı,

sperm kalitesini arttırmayı hedefleyen ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ tedavisi olmalıdır. Gebelik oluşmaması durumunda yardımcı üreme teknikleri denenebilir.

### **2.3.1.1. Klomifen Sitrata**

Klomifen sitrat (CC) nonsteroidal trifeniletelen yapısındadır, selektif östrojen reseptör modölatörü gibi davranır ve hedef dokuya göre hem östrojen agonisti hem antagonisti etkilerini beraber gösterir. CC, Aİ'si olan çiftlerde etkinliğini, farkedilmemiş luteal faz defektinin düzeltilmesi veya ovulasyonun sağlanması ile göstermektedir (39). HH hastalarında klomifen sitrat kullanılmaz.

### **2.3.1.2. İntrauterin İnseminasyon (İÜİ)**

Masturbasyon ve ejakülasyon ile elde edilen spermin uygun yöntemlerle hazırlanması sonrası, kateter aracılığı ile transservikal yolla endometrial kaviteye enjekte edilmesi yöntemidir.

### **2.3.1.3. Klomifen Sitrata+İÜİ (CC+İÜİ)**

CC+İÜİ tedavisi ile nispeten iyi gebelik oranları elde edilmektedir ve göreceli olarak daha düşük maliyetli bir tedavi yöntemi olarak ilk seçenekler arasında bulunmaktadır.

### **2.3.1.4. Aromataz İnhibitörleri+İÜİ**

CC+İÜİ tedavi başarısızlığında, uzun süreli Aİ tanısı mevcutsa ve yardımcı üreme tekniklerini seçmeyen ya da uygulanmayan hastalarda aromataz inhibitörleri ile İÜİ tedavisi uygun bir seçenek olabilir. Aromataz inhibitörleri, CC'ye kıyasla benzer gebelik, çoğul gebelik ve canlı doğum oranlarına sahiptir (40). Enjekte edilen gonadotropinlere göre hem kullanım kolaylığı hem de maliyet açısından uygunluğu nedeni ile seçenekler arasında sunulur.

### **2.3.1.5. Gonadotropinler+İÜİ**

Aİ tedavisi için İVF'ten önce denenebilecek bir diğer tedavi gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ'dir. Ancak gonadotropin kullanımının canlı doğum oranlarında iyileşme sağlamadığı, çoğul gebelik oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (41). Çoğul gebelik riskini artırması ve maliyet etkinliğinin düşük olması ayrıca tartışmalıdır.

### 2.4.İN VİTRO FERTİLİZASYON (İVF)

İnfertilitenin tanı ve tedavisinde günümüzde çok ciddi gelişmeler kaydedilmiş ve yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler sayesinde pek çok infertil çift çocuk sahibi olabilmektedir. İnfertil çiftlerin çocuk sahibi olabilmesi için uygulanan yardımcı üreme teknikleri bu süreçte uygulanan tüm tedavileri kapsamaktadır.

Oositlerin overlerde olgunlaşmasını (in vivo) ve sonrasında dış ortamda (in vitro) döllendikten sonra oluşan embriyonun uterusu transfer edilmesini kapsayan bir yöntem olan İVF, yardımcı üreme teknikleri arasında yaygın bir yöntemdir. İVF ile meydana gelen gebelikten ilk canlı doğum 1978 yılında Dr. Edwards tarafından bildirilmiştir (42).

İnfertilite tedavisindeki bu büyük gelişmeden bu yana, üreme endokrinolojisi alanında hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir. Şu anda İVF ile oluşan canlı doğumlar, ABD ve Avrupa'da tüm canlı doğumların sırasıyla %1,6 ve %4,5' ini oluşturmaktadır (43). Başlangıçta geri döndürülemeyen tubal faktörü olan kadınlarda uygulanan İVF, artık endometriozis, erkek faktörü ve AI gibi çeşitli nedenlere bağlı infertilitenin tedavisi için de yaygın olarak uygulanmaktadır. Over yetmezliği veya yaşa bağlı oosit sayısındaki düşüş nedeniyle kendi oositlerini kullanamayan kadınlar da bile donör oosit kullanımı ile yapılan İVF uygulamaları sayesinde başarılı gebelikler elde edilebilmektedir.

#### 2.4.1. Endikasyonları

İnfertil kadınların yaklaşık % 25 ila % 35'inin tuboperitoneal hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir ve pelvik inflamatuvar hastalık (PID) tubal hasarın en yaygın nedenidir (44). PID genellikle chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının bir sonucudur (45). Bakteriyel enfeksiyonlar, tubal obstrüksiyon veya in vivo fertilizasyon olasılığını ortadan kaldıran peritübüler adezyonlarla sonuçlanabilir. İVF, embriyoların doğrudan uterusu transferi ile tubal hasarın fertilite üzerine negatif etkilerinin atlanmasını sağlar.

Endometriyal dokunun uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanan ve kronik inflamatuvar bir hastalık olan endometriozis, infertilitesi olan kadınlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yaygındır (46). Endometriozisin infertiliteye

nasıl neden olduğunun mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılammıştır, ancak araştırmalar endometriozisi olan kadınlarda pelvik yapışıklıklar, kronik intraperitoneal inflamasyon, bozulmuş folikülogenez ve azalmış embriyo implantasyonunun olduğunu göstermektedir. Ne yazık ki, endometriozisi olan kadınlar, İVF ile diğer infertilite nedenlerine kıyasla önemli ölçüde daha düşük başarı oranına sahiptir ve hastalığın seviyesi ile İVF başarı oranları ters orantılıdır (47).

Kötü sperm kalitesi, çiftlerin % 20'sinde infertilitenin tek nedenidir. Azalan sperm sayısı, hareketliliği veya morfolojisi (spermin şekli), erkeklerin yaklaşık % 50'sinde tıbbi veya cerrahi olarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. İÜİ, erkek partnerin düşük hareketli sperm sayısına sahip olduğu çiftlerde gebelik oranlarını artırabilir. Bu tür tedaviler başarısız olursa, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile veya tek başına İVF uygulanabilir. Obstrüktif azoospermi veya testiküler hipofonksiyon vakalarında testis veya epididimden elde edilen sperm, spermin bir oositi döllemesine izin verecek şekilde nihai in vivo olgunlaşma sürecinden geçmediği için yalnızca ICSI ile İVF döngüsünde kullanılabilir.

Primer ovaryan yetmezlik veya azalmış yumurtalık rezervi olan kadınlarda İVF ile gebelik sağlanabilmektedir. Ovulasyonun olmadığı HH olan hastalarda bu yöntemle gebelik elde edilebilmektedir. Kendi oositlerini üretemeyen kadınlar, bu yöntemle donör oositleri veya donör embriyoları ile gebe kalabilmektedirler. Bu oositler daha genç bir kadından (genellikle 30 yaşından küçük) alınmış veya ileride kullanılmak üzere dondurulmuş oositlerdir.

İVF, doğurganlığını korumak isteyen kadınlarda da kullanılmaktadır. Kanseri veya diğer hastalıkları olan kadınların over fonksiyonuna tehdit oluşturan gonadotoksik tedavilere girmesi gerekebilir. Bu kadınlarda, oositler veya embriyolar kemoterapi veya radyasyondan önce dondurularak saklanabilir ve daha sonra transfer edilebilir. Oosit kriyoprezervasyonu, çocuk doğurmayı geciktirmek isteyen kadınlar için de uygun bir seçenektir. Kadınların doğurganlığının hayatın dördüncü on yılında dramatik bir şekilde azaldığı iyi bilinmektedir. Bu düşüş hem oosit miktarında hem de kalitesindeki azalmanın bir sonucudur. Yakın gelecekte hamile kalmayı

planlamayan kadınlar, oositleri gelecekte kullanmak üzere dondurarak saklayabilirler (48).

### 2.4.2. Kontraendikasyonları

İVF'in mutlak bir kontrendikasyonu yoktur. Bununla birlikte, gebelik oluşması durumunda, önemli derecede ölüm riski olan kadınlarda yapılmamalıdır. Gebe kalınmamasının önerildiği, yüksek riskli koşulların bazı örnekleri arasında marfan sendromu, New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf 3 veya 4 kalp yetmezliği, eisenmenger sendromu, ciddi kalp kapak darlığı, pulmoner hipertansiyon veya aort koarktasyonu sayılabilir.

### 2.4.3. Teknik

#### 2.4.3.1. Kontrollü Over Stimülasyonu

İVF döngüsü ilk olarak ovulasyon indüksiyonu ile başlar. Ovulasyonun uyarılması için, CC, letrozol ve eksojen gonadotropinler (FSH ve LH) içeren birden çok protokol kullanılmıştır. İVF sikluslarında, hastada spontan LH yükselmesini ortadan kaldırmak için GnRH analogları veya antagonistlerinin kullanılmasıyla oosit alımının zamanlaması sağlanır. Foliküler büyüme, transvajinal USG ile izlenir ve LH ve E2'nin kan seviyeleri, stimülasyon protokolünde belirtilen değişikliklerin belirlenmesine yardımcı olur.

Doğal siklus İVF'de, spontan siklus izlenir ve döngü ortasında LH yüksekliğinin ortaya çıkmasıyla oosit toplanır, prematür LH artışını önlemek için GnRH antagonisti (GnRHant) kullanılabilir (modifiye doğal siklus). Dominant folikül belli bir boyuta ulaştığında, LH artışının yerine HCG verilebilir. Doğal siklus İVF, daha düşük klinik gebelik oranı nedeniyle yaygın olarak uygulanmamaktadır (49).

Over stimülasyonu İVF döngülerinin büyük çoğunluğunda uygulanır, böylece daha çok sayıda oosit toplanması mümkün olur. Over stimülasyonu için uzun luteal GnRH agonist (GnRH<sub>a</sub>) veya GnRHant protokolü olmak üzere iki ana protokol vardır.

Uzun luteal GnRHa protokolü, önceki ayın 21. siklus gününde günlük 0.1 mg GnRHa uygulamasıyla başlar. İlk etki olan FSH ve LH artışını 7. günden itibaren reseptör desensitizasyonuna bağlı baskılanma takip eder. GnRHa, HCG enjeksiyonuna kadar devam ettirilir. Gonadotropinler, foliküler gelişim ve E2 seviyelerine dayalı doz ayarlamaları ile adetın 2. günü başlanarak günlük 75 ila 450 IU arasında değişen dozlarda uygulanır. HCG enjeksiyonu, en az üç folikülün ortalama boyutu 18 mm'ye ulaştığında yapılır.

GnRHant protokolde, menstrasyonun 2. veya 3. günü başlayarak günlük gonadotropin (75 ila 450 IU) enjeksiyonu uygulanır. GnRHant'a, folikül çapı 14 mm'ye ulaştığında (esnek protokol) veya over stimülasyonunun altıncı gününde (sabit protokol) başlanır ve endojen LH artışı baskılanır. En az üç folikül ortalama çapı 18 mm'e ulaştığında HCG uygulanır.

Minimal uyarım protokolünde, seçici bir östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan CC veya bir aromataz inhibitörü olan letrozol, gonodotropinlerle birlikte veya tek başına kullanır. Maliyeti daha düşüktür. Çalışmalar, uzun GnRHa protokolüne kıyasla canlı doğum oranının biraz azaldığını gösterse de (% 49'a karşı % 63), ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoğul gebelik oranlarının önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunduğundan, minimal stimülasyon protokolü daha fazla desteklenmektedir (50).

### **2.4.3.2. Oosit Toplama**

Oosit toplama işlemi (OPU) stimülasyon protokolünden bağımsız olarak, HCG uygulamasından 34 ila 36 saat sonra, ultrason eşliğinde transvajinal aspirasyon ve intravenöz sedasyon kullanılarak gerçekleştirilir.

### **2.4.3.3. Fertilizasyon**

Oositleri dölemek için klasik İVF veya ICSI kullanılır. Semen numunesi, spermin yoğunluk santrifüjü ile izole edilmesi ve spermin döllenebilir hale gelmesi için gerekli olan kapasitasyonu teşvik etmek için yüksek protein konsantrasyonlu ortamda yıkanması ile hazırlanır. Klasik İVF'de elli ila yüz bin sperm bir oositle 12-18 saat inkübe edilir. ICSI işleminde ise immobilize edilen sperm doğrudan oosit

içine enjekte edilmiştir. Erkek infertilitesinde, azalmış over rezervi veya daha önce klasik İVF ile sonuç alınmamış hastalarda tercih edilir.

### 2.4.3.4. Embriyo Transferi

Döllenmiş embriyolar bölünme aşamasında (döllenmeden 3 gün sonra) veya blastosist aşamasında (döllenmeden 5 gün sonra) transfer edilir. Blastosist aşamasında transfer, siklus başına daha yüksek canlı doğum imkanı sunar ve daha düşük çoklu gebelik oranları elde edilir [14]. Bununla birlikte, blastosist aşamasında transferin dezavantajı, 5. güne kadar kültürde hayatta kalamayan embriyoların kaybı nedeniyle transfer için daha az embriyo bulunabilmesidir.

Embriyolar, transabdominal ultrason eşliğinde serviksten geçen bir kateter ile uterin kaviteye yerleştirilir. Embriyo(lar) uterusu fundustan 1 ila 2 cm uzağa yerleştirilir. Transferden sonra, kateter içinde hiçbir embriyo kalmadığından ve tüm embriyoların uterusu başarıyla yerleştirildiğinden emin olmak için kateter mikroskop altında kontrol edilir. Transfer edilen embriyo sayısı, embriyo aşamasına, embriyo kalitesine, anne yaşına ve hasta tercihinine bağlı olarak belirlenir. Yapılan yayınlarda önerilen 37 yaşından küçük kadınlarda ikiden fazla 38-40 yaş arası ve 41-42 yaş arası kadınlarda üçten fazla blastosist transfer edilmemesidir. Dünyadaki uygulama yanında ülkemizde 6 Mart 2010 tarihinde çıkarılan “Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları Ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik” ile embriyo transferindeki sayılara düzenleme getirilmiştir. Bu yönetmelikte transfer edilecek embriyo sayısı şu şekilde belirlenmiştir;

1. 35 yaşın altındaki adaylara birinci ve ikinci tüp bebek denemelerinde sadece 1 tane embriyo transfer edilebilir. Üçüncü ve sonraki denemelerde “en fazla” iki embriyo transfer edilebilir. Birden fazla embriyo transfer edilmemesi esastır.

2. 35 yaşında veya daha büyük olan adaylarda tüm tüp bebek denemelerinde en fazla 2 tane embriyo transfer edilebilir.
3. 2'den fazla embriyo transferine hiçbir durumda izin verilmemektedir

Embriyo implantasyonunu ve devam eden bir gebeliği optimize etmek için luteal faz desteğine oosit alımı veya embriyo transferinin yapıldığı gün başlanır. Fazla kaliteli embriyolar, ileride kullanılmak üzere dondurularak saklanır.

#### 2.4.4. Komplikasyonlar

OHSS, over stimülasyonunun potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. Hafif vakalarda, karında şişkinlik, mide bulantısı ve kusma görülür. Daha şiddetli vakalarda, şiddetli karın ağrısı ve olası plevral efüzyon ile birlikte asit gelişir, bu da pulmoner fonksiyonun azalmasına ve hipoksiye neden olabilir. Hastalarda hipovolemi, oligüri, yüksek kreatinin, artmış karaciğer transaminazları, lökositoz ve elektrolit anormallikleri görülebilir. Hemokonsantrasyon tromboembolizm riskini artıracaktır. Kritik durumlarda, akut böbrek yetmezliği ve yaygın intravasküler pıhtılaşma ölümlerine sonuçlanabilir. WHO, şiddetli OHSS insidansının tüm stimülasyon döngülerinin % 0,2 ila 1'inde olduğunu tahmin etmektedir (51).

Çoğul gebelikler İVF uygulamalarında sık karşılaşılan bir durumdur. Tüm ikiz gebeliklerin % 19'unun ve tüm üçüz gebeliklerin % 25'inin İVF'ye bağlı olduğu tahmin edilmektedir (52). Çoğul gebelikler, gebelikte hipertansif bozuklukların yanı sıra erken doğum riskinin artmasına da neden olabilir (53).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 22/07/2020 tarih ve 2020/100 sayılı onayı alındıktan sonra tek merkezli olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne infertilite tedavisi için başvuran ve İVF tedavisine alınan hastalarda retrospektif olarak yapıldı.

Eylül 2007 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne infertilite tedavisi için başvuran ve İVF tedavisi uygulanan toplam 8246 siklus retrospektif olarak tarandı. HH tanılı 39 hastaya ait 47 siklus hasta popülasyonumuzu oluşturmaktadır. HH olup yaşı 35 üstünde olan 5 hasta, VKİ>35 kg/m<sup>2</sup> olan 4 hasta ve LH>5 mIU/ml olan 2 hasta olmak üzere toplam 11 hasta değerlendirme dışı bırakıldı ve 28 hastanın 36 siklusuna ait veriler dâhil edildi. Aynı tarihler arasında hastane kayıtlarından retrospektif olarak sistematik rastgele örneklem şeklinde tespit edilen Aİ nedeniyle İVF uygulanan 68 hastaya ait 72 siklus da kontrol grubu olarak belirlendi.

Amenore kliniği mevcut olup, biyokimyasal olarak FSH düzeyi 5 mIU/ml altında ve E2 düzeyi düşük olan hastalar kliniğimizde HH olarak kabul edilmektedir. Çalışmaya 18-35 yaş arasında, VKİ 35 kg/m<sup>2</sup> altında olan ve LH düzeyi 5 mIU/ml altında olup hastanemizde İVF tedavisine alınan HH tanılı hastalar dâhil edildi. 35 yaş üstü, VKİ 35 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan, FSH ve LH düzeyleri 5 mIU/ml üzerinde olan hastalar, erkek faktör nedeni ile tedaviye alınan hastalar, azalmış over rezervi, endometriozis, ovulatuvar disfonksiyon nedeni ile İVF tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kliniğimizde Aİ tanısı konulabilmesi için eş spermiogram değerlerinin WHO kriterlerine uygun olması, 3. gün FSH, E2 değerlerinin normogonadotropik, 21-23. gün ölçülen progesteron değerinin > 3 ng/ml olması, AMH değerlerini > 1.1. olarak bulunması ve histerosalpingografide normal bir uterin kavite bulunması ve bilateral

tubal geçişin saptanması gerekmektedir. Çalışmamızda kontrol grubu olarak 18-35 yaş arası, VKİ<35 kg/m<sup>2</sup> olan İVF tedavisi alan hastalar Aİ grubuna dahil edildi.

Araştırma için belirlenen hasta popülasyonunda kliniğimizde hastalarımıza standart olarak mensturasyonun 2. gününde gonadotropin ile stimülasyona başlanmaktadır. Aİ grubunda yine hastanın bazal değerlendirmesi sonrasında GnRHa veya GnRHant protokolleri uygulanmaktadır. Gonadotropin dozu hastanın yaşı, AFC ve VKİ ye göre kişiselleştirilmekte ve ovaryan cevaba göre tedavisinin gerekli doz değişimleri ile foliküler gelişim izlenmektedir. Seri transvajinal USG ile siklus yakından izlenerek serum E2, LH, progesteron seviyeleri ölçümü yapılmakta ve en az 3 folikül ortalama çapı 18 mm çapa ulaşana kadar folikül gelişimi sağlandıktan sonra HCG uygulaması yapılmaktadır. OPU, HCG uygulamasından 34-36 saat sonra transvajinal USG eşliğinde aspirasyon ile yapılmaktadır.

Çalışmamızda HH tanısı olup İVF tedavisi alan hastaların yaş, boy, kilo ve VKİ, bazal FSH, LH, E2 seviyesi, toplanan oosit sayısı, matur oosit sayısı, infertilite süresi, AFC, gonadotropin kullanım süresi ve toplam uygulanan doz, oosit toplama günü E2 seviyesi, toplanan oosit sayısı, oosit kalitesi, elde edilen embriyo kalitesi kaydedilerek; HH nedeni ile İVF uygulanan hastaların tedavi sonuçları (klinik gebelik, abortus) ve canlı doğum oranları hasta dosyaları taranarak ve otomasyon sisteminden elde edilerek değerlendirildi ve sonuçlar Aİ nedeni ile İVF uygulanan hastaların sonuçları ile karşılaştırıldı.

İVF uygulanan HH tanılı hastalarda yaş, VKİ, bazal FSH, LH, E2 seviyesi, infertilite süresi, AFC, gonadotropin kullanım süresi ve toplam uygulanan doz, oosit toplama günü E2 seviyesi, toplanan oosit sayısı, oosit kalitesi, elde edilen embriyo kalitesi, gebelik, abartus ve canlı doğum oranları değerlendirildi ve sonuçlar Aİ nedeni ile İVF uygulanan hastaların sonuçları ile karşılaştırıldı. Ayrıca HH grubundaki hastalar 30 yaş, VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> ve gebelik oluşma durumuna göre gruplandırıldı ve veriler bu gruplar arasında karşılaştırıldı.

Kimyasal gebelik: Embriyo transferi yapılan hastalar içerisinde OPU'dan 14 gün sonra serum  $\beta$ -HCG değeri >10 IU/L olan hastaların sayısıdır.

Klinik gebelik: Embriyo transferi yapılan hastalar içerisinde gebelik gözlenen ve 7. hafta USG fetal kalp atımları izlenen hastaların oranı olarak değerlendirilir.

Embriyo gelişim yetersizliği: Fertilizasyon oluşmasına rağmen uygun kalitede embriyonun gelişmemesini ve gelişim aşamasında duraklamayı tarif eder.

Total fertilizasyon başarısızlığı: Oosit toplanması sonrası tüm olgun oositlerin fertilizasyon başarısızlığının ifade eder.

### 2.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS (Statistic Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) 22.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart ve ortanca (en küçük-en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Shapiro Wilk testiyle sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı değerlendirildi. Normal dağılım sağlandığı durumlarda ortalamalar Student t test ile normal dağılımın sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi Square testi uygulandı. Bağımsız sürekli değişkenler arasındaki korelasyon spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Binary Lojistik Regresyon Analizi ile bağımsız değişkenler üzerinde etkili olan risk faktörleri değerlendirildi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

HH tanısı olan ve İVF uygulanan 28 hastaya ait 36 siklus ve Aİ nedeniyle İVF uygulanan 68 hastaya ait 72 siklusun verileri analiz edildi.

HH grubunda ortalama yaş 30 (23-35) idi ve Aİ olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,008$ ). Boy, ağırlık ve VKİ, HH grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bazal FSH, LH ve E2 düzeyleri HH grubundaki hastalarda Aİ grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,001$ ). İnfertilite süresi HH grubunda 18-168 ay (ortalama 69 ay), Aİ grubunda ise 24-228 ay (ortalama 72 ay) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,315$ ). Tablo 4’de hastalara ait bazal klinik ve biyokimyasal parametreler görülmektedir.

Tablo 4: Hipogonadotropik hipogonadizm ve açıklanamayan infertilitesi olan hastaların bazal klinik ve biyokimyasal parametreleri

Değişken	Hipogonadotropik Hipogonadizm (n=28)	Açıklanamayan İnfertilite (n=68)	p
Yaş (yıl)	30 (23-35)	32 (23-34)	0,008*
Boy (cm)	163,5 (146-178)	153,7 (144-179)	<0,001*
Ağırlık (kg)	66 (47-80)	54,6 (43-94)	<0,001*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24,7 (18,4-30)	23,1(18,9-31,6)	0,002*
FSH (mIU/ml)	0,37 (0,00-4,59)	3,85 (0,70-9,86)	<0,001*
LH (mIU/ml)	0,20 (0,00-3,60)	4,82 (1,40-12,60)	<0,001*
E2 (pg/ml)	14,50 (3,00-54,00)	56,21(11,80-181,00)	<0,001*
İnfertilite süresi (ay)	69 (18-168)	72 (24-228)	0,315*

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, E2: Östradiol, LH: Luteinizing Hormone, FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon. Veriler sayı(en küçük-en büyük) ve yüzde(%) olarak gösterilmiştir.

\* Mann Whitney U test \*\* Chi Square test

HH olan ve İVF uygulanan 28 hastaya ait 36 siklusun 29’unda (%80,6) toplamda 49 embriyo olmak üzere embriyo transferi yapıldı. Siklusların 16’sında 1

embriyo, 6'sında 2 embriyo ve 7'sinde 3 embriyo transferi gerçekleştirildi. Siklusların 7'sinde (%19,4) embriyo transferi yapılamadı. Embriyo transferi yapılamama nedenleri 3 siklusta embriyo gelişim yetersizliği, 2 siklusta total fertilizasyon başarısızlığı, 1 siklusta oosit elde edilememesi ve 1 tanesinde ise eşin ejakulat ile sperm verememesi idi. Siklusların toplamda 16'sında (%44,4) klinik, 1'inde (%2,8) kimyasal gebelik oluştu. Hasta başına gebelik oranı %60,7, siklus başına gebelik oranı %47,2 idi. Gebeliklerden 1'i kimyasal gebelik 16'sı klinik gebelikti. Klinik gebelik gelişme oranı hasta başına %57,1, siklus başına %44,4'tü. Embriyo transfer edilen sikluslarda klinik gebelik oluşma oranı % 55,1 olarak bulundu. Klinik gebelik oluşan 16 hastanın 14'ünde gebelik canlı doğumla sonuçlandı. Siklus başına canlı doğum oranı %38,9, hasta başına canlı doğum oranı %50 olarak bulundu. Gebelikler, hastalardan birinde 18. haftada abortus, bir diğerinde ise 24. haftada intrauterin exitus ile sonuçlandı. Klinik gebeliklerin 3'ü ikiz gebelik olarak gelişti. Üçüz gebeliklerin ikisinde ikiz bebek doğdu, birinde ise tek canlı bebek doğumu oldu. (Tablo 5).

HH ve Aİ nedeniyle tedaviye alınan hastaların verileri ve İVF sonuçları karşılaştırıldığında, HH nedeniyle İVF uygulanan hastalarda siklusların %80,6'sında embriyo transferi yapılırken Aİ olan hastalarda bu oran %69,5 idi. Embriyo transferi yapılma oranı HH tanısı olanlarda, Aİ olanlardan daha yüksekti ancak bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,094$ ). Aİ olan hastalarda siklus başına gebelik oranı %23,6, hasta başına gebelik oranı %33,9 idi. Siklus başına ve hasta başına gebelik oluşma oranı Aİ olan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,027$  ve  $p=0,045$ ). Hasta başına klinik gebelik oluşma oranı HH grubunda %57,1, Aİ grubunda %25,0 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,003$ ). Siklus başına klinik gebelik oluşma oranı Aİ grubunda %23,6 idi ve HH grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,027$ ). Kimyasal gebelik görülme oranı her iki grupta benzer bulundu ( $p=0,851$ ). HH grubunda hasta başına canlı doğum oranı %50, siklus başına canlı doğum oranı %38,9, Aİ canlı doğum oranı hasta başına %20,6, siklus başına %19,4 olarak bulundu. Siklus başına ve hasta başına canlı doğum oranları HH grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,030$  ve  $p=0,004$ ) (Tablo 6).

Tablo 5: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastaların İVF sonuçları

Değişken	n (%)
Hasta sayısı	28
Siklus sayısı	36
ET yapılan siklus sayısı	29(%80,6)
ET yapılamayan siklus sayısı	7(%19,4)
Transfer edilen toplam embriyo sayısı	49
1 embriyo transfer edilen siklus sayısı	16(%55,2)
2 embriyo transfer edilen siklus sayısı	6(%20,7)
3 embriyo transfer edilen siklus sayısı	7(%24,1)
Gebelik oluşan hasta sayısı	17
Hasta başına gebelik oranı	%60,7
Siklus başına gebelik oranı	%47,2
Embriyo transferi başına gebelik oranı	%55,1
Klinik gebelik oluşan hasta sayısı	16
Hasta başına klinik gebelik oranı	%57,1
Siklus başına klinik gebelik oranı	%44,4
Kimyasal gebelik oluşan hasta sayısı	1
Canlı doğum sayısı	14
Hasta başına canlı doğum oranı	%50
Siklus başına canlı doğum oranı	%38,9
İntrauterin ex sayısı	1
Abortus sayısı	1

ET: Embriyo transferi, İVF: in vitro fertilizasyon. Veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 6: Hipogonadotropik hipogonadizm ve açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda İVF sonuçları

Değişken	Hipogonadotropik Hipogonadizm	Açıklanamayan İnfertilite	p
Hasta sayısı	28	68	
Siklus sayısı	36	72	
ET yapılan siklus sayısı	29(%80,6)	66(%69,5)	0,094
Gebelik oluşan siklus sayısı	17	20	
Hasta başına gebelik oranı	%60,7	%33,9	0,045
Klinik gebelik oluşan siklus	16	17	0,027
Siklus başına klinik gebelik oranı	%44,4	%23,6	0,027
Hasta başına klinik gebelik oranı	%57,1	%25,0	0,003
Kimyasal gebelik oluşan siklus sayısı	1(%3,6)	3(%4,1)	0,851
<b>Klinik Gebelik Sonucu</b>			
Canlı doğum sayısı	14	14	
Siklus başına canlı doğum oranı	%38,9	%19,4	0,030
Hasta başına canlı doğum oranı	%50	%20,6	0,004
Abortus ve intrauterin ex sayısı	2	3	
Siklus başına abortus ve intrauterin ex oranı	%5,6	%4,2	0,746

ET: Embriyo transferi, İVF: in vitro fertilizasyon. Veriler sayı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Chi Square test

HH olup İVF sonrası klinik gebelik oluşan ve oluşmayan hastaların demografik verileri incelendiğinde yaş, VKİ, boy, ağırlık açısından klinik gebelik oluşan hastalarla klinik gebelik oluşmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Klinik gebelik oluşmayan hastalarda infertilite süresi anlamlı olarak daha uzundu (p=0,019). Siklusun 3. günü ölçülen bazal FSH, LH ve E2 düzeyleri gebelik oluşan ve oluşmayan gruptaki hastalarda benzerdi. Tablo 7'de

klirik ve biyokimyasal parametrelerin HH olan hastalarda İVF sonrası klinik gebelik oluşun ve oluşmayan hastalardaki dağılımı görölmektedir.

Tablo 7: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerinin İVF sonrası klinik gebelik oluşma durumuna göre dağılımı.

Değişken	Klinik Gebelik		p
	Var	Yok	
Yaş (yıl)	29,06±4,12	29,85±3,23	0,970
Boy (cm)	164,5 (154-172)	160,5 (146-178)	0,290
Ağırlık (kg)	68,5 (48-80)	65,5 (47-75)	0,249
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,1(18,6-30)	23,95 (18,4-30)	0,626
İnfertilite Süresi (ay)	51 (18-132)	72 (36-168)	0,019
FSH (mIU/ml)	0,32 (0-4,59)	0,61 (0,01-3,70)	0,737
LH (mIU/ml)	0,10 (0-3,60)	0,25 (0,07-2,09)	0,680
E2 (pg/ml)	13,95 (3,00-54,00)	17,05 (5,00-43,72)	0,737

E2: Östradiol, LH: Luteinizing Hormone, . FSH: Follicle Stimulating Hormone. Veriler sayı(en büyük-en küçük) ve ortalama ±standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Mann Whitney U test

HH olan hastalarda İVF sonrası klinik gebelik oluşun ve oluşmayan hastaların ovulasyon indüksiyonuna verdiği yanıtların dağılımı Tablo 7’de görölmektedir. Gebelik oluşun gruptaki hastalara ortalama 3776±1134 IU, klinik gebelik oluşmayan hastalara ise ortalama 4260±1528 IU gonadotropin uygulanmıştı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,300). Klinik gebelik oluşun ve oluşmayan hastaların ovulasyon indüksiyon süreleri benzerdi (p=0,835). Gebelik oluşun grupta AFC ortanca 7 (3-18) ve gebelik oluşmayanlarda 5 (0-30) idi (p=0,228). HCG günü ölçülen endometrial kalınlık gebelik oluşun hastalarda ortalama 10,68±1,18 mm, gebelik oluşmayan hastalarda ortalama 10,82±2,02 mm olarak ölçülmüşü ve aradaki fark anlamlı değildi (p=0,846.) Oosit toplama günü serum E2 düzeyi ve endometrial kalınlık açısından anlamlı fark yoktu. Toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, M2 oosit oranı ve fertilize olan oosit oranı her iki grup hastada benzerdi. Fertilize olan oosit sayısı gebelik oluşun grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,032). Oosit kalite indeksi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,807). Gebelik oluşun

gruptaki hastalarda ortanca 1 (1-3) adet Grade 1-2 embriyo, gebelik oluşmayan grupta ise ortanca 0,5 (0-3) adet grade 1-2 embriyo elde edilmişti ve arda anlamlı fark yoktu (p=0,239). Klinik gebelik oluşmayan hastaların %65'inde embriyo transferi yapılmıştı ve bu oran gebelik oluşanlardan anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,008). Embriyo transferi yapıldığı gün progesteron ve ölçülen endometrial kalınlık her iki grupta benzerdi. Embriyo transferi yapıldığı gün E2 düzeyi gebelik gelişmeyenlerde anlamlı olarak daha yüksekti (0,011) (Tablo 8).

Tablo 8. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan ve İVF sonrası klinik gebelik oluşan ve klinik gebelik oluşmayan hastaların ovulasyon indüksiyonu ve embriyo transferine ait verilerin dağılımı

Değişken	Klinik Gebelik		p
	Var	Yok	
Toplam Gonadotropin dozu (IU)	3776±1134	4260±1528	0,300
Ovulasyon indüksiyon süresi (gün)	11,31±1,40	11,20±1,73	0,835
Antral folikül sayısı	7(3-18)	5(0-30)	0,228
HCG günü endometrial kalınlık (mm)	10,68±1,18	10,82±2,02	0,846
Oosit toplama günü E2 (pg/ml)	1096±795	1600±1131	0,142
Oosit toplama günü endometrial kalınlık (mm)	10,29±1,99	9,42±2,73	0,330
Toplanan oosit sayısı	10(4-35)	8,5(0-27)	0,970
M2 oosit sayısı	9(3-26)	7(1-17)	0,760
M2 oosit oranı (%)	%81,8	%75,0	1,00
Fertilize oosit sayısı	5(1-21)	3(0-14)	0,032
Fertilize oosit oranı(%)	%55,9	%25,0	0,241
Oosit kalite indeksi	5,2(4-6,3)	4,8(3,5-6)	0,807
Grade 1-2 embriyo sayısı	1(1-3)	0,5(0-3)	0,239
ET yapılan siklus sayısı	16(% 100)	13(%65)	0,008
ET günü progesteron (ng/ml)	53,00±14,94	83,00±60,07	0,147
ET günü E2 (pg/ml)	987±800	2166±1494	0,011
ET Endometrial kalınlık (mm)	9,54±2,50	9,50±1,84	0,966

HCG: Human Chorionic Gonadotropin, ET: Embriyo transferi, E2: Östradiol. Veriler sayı(en büyük-en küçük) ve ortalama ±standart sapma ve yüzde(%) şeklinde gösterilmiştir. Mann Whitney U test, Student t test, Chi Square test.

HH olup İVF tedavisi uygulanan hastalar 30 yaş altı ve 30 yaş üstü olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta da demografik veriler açısından anlamlı fark yoktu. Uygulanan gonadotropin dozu (p=0,0504) ve HCG günü endometrium kalınlığı(p=0,413) ve

AFC (p=0,302) her iki grupta benzerdi. Otuz yaş altındaki hastalarda M2 oosit sayısı 30 yaş üstündekilerden anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,037). Toplanan oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, grade 1-2 embriyo sayısı her iki grupta benzerdi. 30 yaş altı hastaların %84,2'sinde embriyo transferi yapılmış ve %47,4'ünde klinik gebelik oluşmuştu. Otuz yaş üstü hastalarda ise embriyo transferi yapılan hasta oranı %76,5, siklus başına klinik gebelik oluşan hasta oranı ise %41,2 idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=709). Siklus başına canlı doğum oranı 30 yaş altında %42,1, 30 yaş üstünde 42,9 olarak bulundu ve aradaki anlamlı fark saptanmadı(p=0,966) (Tablo 9).

Tablo 9: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan 30 yaş altı ve üstü hastaların ovulasyon indüksiyonu, embriyo transferi ve gebelik oluşma oranlarına ait verilerin dağılımı

Değişken	≤ 30 Yaş	> 30 Yaş	p
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	24,9(18,4-30)	24,50(20,2-29,8)	0,531
İnfertilite Süresi(ay)	60(24-68)	72(18-156)	0,182
FSH (mIU/ml)	0,21(0,01-3,70)	0,89(0-4,59)	0,504
Toplam Gonadotropin dozu (IU)	3942±1506	4160±1237	0,504
HCG günü endometrial kalınlık	10,65±1,91	10,93±1,42	0,413
Antral folikül sayısı	7 (0-30)	5(0-11)	0,302
Toplanan oosit sayısı	13(4-35)	7(0-22)	0,091
M2 oosit sayısı	9,5(1-26)	5,5(1-17)	0,037
M2 oosit oranı (%)	%74	%81	0,303
Fertilize oosit sayısı	4(0-21)	3(0-8)	0,533
Fertilize oosit oranı(%)	%35	%47	0,854
Oosit kalite indeksi	4,8(3,5-6,3)	5,2(3,7-6,0)	0,807
Grade 1-2 embriyo sayısı	1(0-3)	1(0-3)	0,804
ET yapılan siklus sayısı	16(%84,2)	13(%76,5)	0,558
Siklus başına klinik gebelik Oranı	%47,4	%41,2	0,709
Siklus başına canlı doğum oranı	%42,1	%42,9	0,966

HCG: Human Chorionic Gonadotropin, ET: Emriyo transferi, E2: Östradiol. . FSH: Follicle Stimulating Hormone. VKİ: Vücut kitle indeksi. Veriler sayı(en büyük-en küçük) ve ortalama ±standart sapma ve yüzde(%) şeklinde gösterilmiştir. Mann Whitney U test, Sudent t test, Chi Square test.

HH olup VKİ indeksi 25 kg/m<sup>2</sup> altında ve üstünde olan hastalar iki gruba ayrıldı ve iki gruptaki hastaların indüksiyon, embriyo transferi ve gebelik oluşma oranlarına ait veriler incelendiğinde, VKİ 25 altı ve üstü olan hastalarda, yaş,

infertilite süresi, FSH, toplam gonodotropin dozu ve HCG günü endometrial kalınlık değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, grade I-II embriyo sayısı ve oosit kalite indeksi her iki grupta benzerdi( $p>0,05$ ). VKİ 25 altındakilerde klinik gebelik oluşma oranı siklus başına %42,1, 25 üstündekilerde %47,5 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,765$ ). Canlı doğum oranı VKİ 25 altındakilerde %38,9, 25 üstündekilerde ise %46,7 idi ve bu fark anlamlı değildi ( $p=0,653$ ) (Tablo 10).

Tablo 10: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan VKİ 25 kg/m<sup>2</sup> altı ve üstü hastaların ovulasyon indüksiyonu, embriyo transferi ve gebelik oluşma oranlarına ait verilerin dağılımı

Değişken	< 25 kg/m <sup>2</sup>	> 25 kg/m <sup>2</sup>	p
Yaş(yıl)	29,63±3,97	29,35±3,29	
İnfertilite Süresi(ay)	72(24-156)	66(18-168)	0,802
FSH (mIU/ml)	0,89(0,10-4,59)	0,25(0,00-2,25)	0,490
Toplam Gonadotropin dozu (IU)	4246±1351	3820±1397	0,138
HCG günü endometrial kalınlık	10,78±1,28	10,74±2,08	
Antral folikül sayısı	6,5(0-30)	6(0-18)	0,746
Toplanan oosit sayısı	8(0-35)	10(2-30)	0,731
M2 oosit sayısı	7(1-26)	7(1-17)	0,708
M2 oosit oranı (%)	%75	%77	0,919
Fertilize oosit sayısı	4(0-21)	4(0-14)	0,807
Fertilize oosit oranı(%)	%44	%35	0,782
Oosit kalite indeksi	4,8(3,5-6,0)	5,3(3,7-6,3)	0,335
Grade 1-2 embriyo sayısı	1(0-3)	1(0-3)	0,900
ET yapılan siklus sayısı	%73,7	%88,2	0,271
Siklus başına klinik gebelik Oranı	%42,1	%47,1	0,765
Siklus başına canlı doğum oranı	%38,9	%46,7	0,653

HCG: Human Chorionic Gonadotropin, ET: Emriyo transferi, E2: Östradiol. . FSH: Follicle Stimulating Hormone. VKİ: Vücut kitle indeksi. Veriler sayı(en büyük-en küçük) ve ortalama ±standart sapma ve yüzde(%) şeklinde gösterilmiştir. Mann Whitney U test, Student t test, Chi Square test.

HH olan hastalarda İVF uygulan ilk siklusta klinik gebelik oluşma oranı %47,1, canlı doğum oranı %47,1 olarak bulundu. Birden fazla siklusta İVF

uygulananlarda (siklus sayısı>1) klinik gebelik oluşma oranı %42,1, canlı doğum oranı ise %31,6 olarak bulundu. Aİ olanlarda ilk siklusu olanlarda gebelik oranı %28,1, canlı doğum oranı %28,1, ve birden fazla siklusu olanlarda gebelik oranı %20,0, canlı doğum oranı %12,5 idi. . HH tanılı hastalarda klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı ilk siklusu olanlarda ve birden fazla siklusu olanlarda anlamlı düzeyde farklı değildi (p=0,765 ve p=0,342). Aİ olan hastalarda da klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı ilk siklusu olanlarda ve birden fazla siklusu olanlarda anlamlı düzeyde farklı değildi (p=0,420 ve p=0,096). (Tablo 11).

Tablo 11: Hipogonadotropik hipogonadizmi ve açıklanamayan infertilitesi olan ve İVF uygulanan hastalarda siklus sayısına göre klinik gebelik ve canlı doğum oranları

Değişken		Siklus sayısı=1	Siklus sayısı>1	p
Hipogonadotropik hipogonadizm	Klinik gebelik oranı	%47,1	%42,1	0,765
	Canlı doğum oranı	%47,1	%31,6	0,342
Açıklanamayan İnfertilite	Klinik gebelik oranı	%28,1	%20,0	0,420
	Canlı doğum oranı	%28,1	%12,5	0,096

Chi Square test.

HH olup İVF tedavisi uygulanan hastalarda korelasyon analizi yapıldığında yaş ile toplam folikül sayısı, toplam oosit sayısı ve M2 oosit sayısı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı. Hastaların yaşı ilerledikçe toplam folikül sayısının, toplam oosit sayısının, M2 oosit sayısının azaldığı görüldü. Yaş ile fertilize oosit sayısı ve Grade 1-2 embriyo sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bazal FSH düzeyi ile folikül sayısı arasında negatif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir korelasyon vardı (r= 0,387, p=0,020). LH, E2 düzeyi ve VKİ ile folikül sayısı, oosit sayıları ve kalite indeksi ve Grade 1-2 embriyo sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalarda, yaş, VKİ, 3. gün FSH, LH ve E2 düzeyleri ile ovulasyon parametreleri arasındaki korelasyon analizi

		Folikül Sayısı	Toplam Oosit	M2 Oosit	Oosit Kalite İndeksi	Fertilize Oosit Sayısı	Grade 1-2 Embriyo Sayısı
3. Gün FSH	<b>R</b>	-0,387	-0,220	-0,332	0,202	-0,296	-0,104
	<b>p</b>	0,020	0,198	0,055	0,245	0,085	0,547
3. Gün LH	<b>R</b>	-0,284	-0,177	-0,248	0,025	-0,359	-0,161
	<b>p</b>	0,093	0,302	0,157	0,886	0,034	0,347
3. Gün E2	<b>R</b>	-0,129	-0,068	-0,016	0,160	-0,109	-0,235
	<b>p</b>	0,452	0,692	0,928	0,358	0,534	0,167
Yaş(yıl)	<b>R</b>	-0,511	-0,538	-0,411	0,225	-0,154	0,138
	<b>p</b>	0,001	0,001	0,016	0,193	0,378	0,423
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	<b>R</b>	-0,102	-0,113	-0,124	0,233	-0,151	-0,033
	<b>p</b>	0,554	0,510	0,485	0,178	0,387	0,846

E2: Östradiol, LH: Luteinizing Hormone, . FSH: Follicle Stimulating Hormone, VKİ: Vücut kitle indeksi

Logistik regresyon analizi ile yaş, VKİ, infertilite süresi 3. gün FSH, LH ve E2 düzeylerinin HH olan kadınlarda İVF sonrası klinik gebelik oluşması üzerine etkisi incelendiğinde bu faktörlerin klinik gebelik üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bulundu. Tablo 13'de regresyon analiz sonuçları görülmektedir.

Tablo 13: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalarda İVF sonrası klinik gebelik üzerine etkisi olan faktörlerin lojistik regresyon analizi

	p	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Yaş	0,951	0,994	0,812	1,218
VKİ	0,692	1,051	0,835	1,285
İnfertilite Süresi	0,057	0,970	0,940	1,001
3. Gün FSH	0,416	0,600	0,174	2,022
3. Gün LH	0,391	2,495	0,308	20,178
3. Gün E2	0,640	0,982	0,909	1,061

E2: Östradiol, LH: Luteinizing Hormone, . FSH: Follicle Stimulating Hormone, VKİ: Vücut kitle indeksi

Ovulasyon indüksiyon süresi ve uygulanan gonadotropin dozu HH olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). AFC HH olan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,001$ ). Oosit toplama günü E2 düzeyi ve endometrial kalınlık iki grupta benzer idi. Progosteron düzeyi açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,02$ ). Toplanan oosit sayısı HH olan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,042$ ). M2 oosit sayısı, oosit kalite indeksi, fertilize oosit sayısı, grade 1-2 oosit sayısı, embriyo transfer günü endometrial kalınlık, E2 düzeyi ve embriyo transfer tipinin dağılımı her iki grupta benzerdi (Tablo 14).

Tablo 14: Hipogonadotropik hipogonadizmi ve açıklanamayan infertilitesi olan hastaların ovulasyon indüksiyonu ve embriyo transferine ait verilerin dağılımı

Değişken	Hipogonadotropik Hipogonadizm	Açıklanamayan İnfertilite	p
Toplam	4045±1370	1950±936	<0,001
Gonadotropin dozu (IU)			
Ovulasyon indüksiyon süresi	11,25±1,57	9,07±3,05	<0,001
Antral folikül sayısı	6,5(0-30)	14(2-44)	<0,001
Oosit toplama günü E2 düzeyi	1376,75±1015,43	1515,63±1197,44	0,552
Oosit toplama günü progesteron düzeyi	0,18±0,30	0,95±1,82	0,02
Oosit toplama günü endometrial kalınlık(mm)	9,81±2,43	8,78±3,49	0,139
Toplanan oosit sayısı	9(0-35)	13(2-43)	0,042
M2 oosit sayısı	7(1-26)	9(0-30)	0,580
M2 oosit oranı (%)	%76,4	%67,5	0,145
Fertilize oosit sayısı	4(0-21)	5(0-25)	0,069
Fertilize oosit oranı(%)	%35,7	%44,4	0,695
Oosit kalite indeksi	5,00±0,79	5,22±0,67	0,175
Grade 1-2 embriyo sayısı	1(0-3)	1(0-3)	0,246
ET yapılan hasta oranı	%80,6	%91,7	0,094
ET günü progesteron	61,57±34,42	93,59±64,69	0,077
ET günü E2	1515,87±1287,22	1780,19±1217,49	0,154
ET Endometrial kalınlık	9,52±2,20	10,27±1,88	0,075

HCG: Human Chorionic Gonadotropin, ET: Emriyo transferi, E2: Östradiol. Veriler sayı(en büyük-en küçük) ve ortalama ±standart sapma ve yüzde(%) şeklinde gösterilmiştir. Mann Whitney U test, Student t test, Chi Square test

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışma ile HH olup infertilite tedavisi olarak İVF uygulanan kadınların sonuçları incelenmiş ve bu hastalarda İVF ile başarılı sonuçlar elde edilebildiği sonucuna ulaşılmıştır.

HH, anormal hipofiz gonadotropin düzeylerine bağlı gonadal yetmezlikten kaynaklanan, düşük serum seks steroid seviyeleri, düşük veya normal LH ve düşük FSH serum seviyeleri ile karakterize klinik bir sendromdur (7) . Bu hastalarda tedavi, beklentiye göre ve nedene yönelik olarak planlanmaktadır. Tedavi, fertilité beklentisi olmayan olgularda eksik hormonların yerine konulması şeklinde iken fertilité beklentisinin olduğu durumlarda ovulasyon indüksiyonu önerilmektedir. İnfertilite şikâyeti olan çiftlerin %21- 25' inde ovulatuvar disfonksiyon mevcuttur (18). Ovulatuvar disfonksiyonların %10'u hipotalamus hipofiz yetmezliğinden (WHO Grup I) kaynaklanmaktadır. Anovulasyonun olduğu bu hasta grubunda spontan gebelik şansı çok düşüktür. Nadir görülmesinden dolayı HH'li kadınların üreme kapasitesi ve infertilite tedavisi sonuçlarını değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Pulsatil GnRH tedavisi, normal over fonksiyonunu sağlamak için etkili bir yöntemdir ve infertil HH'li kadınlarda tek başına veya eksojen gonadotropinler ile kombine olarak kullanılmıştır. Bu yöntem ile bu hastalarda siklus başına %25-45 oranında gebelik elde edilmiştir (54-56). Taşınabilir bir pompa enjeksiyon cihazının kullanılması ve deri altına veya kas içine enjeksiyon ihtiyacı bu yöntemin bir dezavantajı olarak görülmüştür (57,58). Hasta uyumunun daha iyi olması ve başarılı sonuçlar elde edilmesinden dolayı gonadotropinlerle tedavi yaygın olarak kullanılan protokoldür (59). Bu kadınlarda foliküllerin tam olgunlaşmasını sağlamak ve fertilizasyon kapasitesine sahip oositler elde etmek için hem FSH hem de LH gereklidir (60). Bununla birlikte HH hastalarında infertilite tedavi protokolü henüz net değildir. Bizim çalışmamızda HH hastalarında infertilite tedavisinde İVF yönteminin sonuçları araştırılmış ve HH hastalarında İVF tedavisi ile klinik gebelik elde etme oranı siklus başına %44,4 hasta başına %57,1 olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda yardımcı üreme teknikleri uygulanan HH hastalarının sonuçları diğer infertilite nedenleri ile yardımcı üreme tekniklerinin uygulandığı hastalara ait sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Kumbak ver arkadaşları tarafından

yapılan ve bizim çalışmamızla benzer bir çalışmada 27 HH hastası ile 39 Aİ olan hastaya ait İVF sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak İVF sonrası gebelik oranı HH hastalarında %59, Aİ olan hastalarda %46 olarak bulunmuş ve iki grup arasında gebelik oranları açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (61). Ulug ve arkadaşları HH olan 58 hastanın İVF sonuçlarını tubal faktöre bağlı infertilitesi olan hastalar ile karşılaştırmışlardır. 58 HH hastasının 53'üne (%91.3) embriyo transferi yapılmış, sonuç olarak 30 hastada (%51,7) gebelik elde edilmiş, embriyo transferi başına gebelik oranını %56.6 olarak bulunmuştur. İVF sonuçları karşılaştırıldığında tubal faktör nedeniyle infertilitesi olan kadınlarla HH olan kadınlarda elde edilen başarı oranları arasında anlamlı fark olmadığı göstermişlerdir (58). Bizim çalışmamızda HH hastalarında İVF tedavisi sonrası klinik gebelik oranı siklus başına %44,4, hasta başına % %57,1 olarak bulundu ve bu sonuçlar HH hastalarında İVF başarısı açısından yapılan çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Ancak bizim çalışmamızda Aİ nedeni İVF tedavilerinde gebelik oranı siklus başına %19,4, hasta başına %20,6 olarak bulundu ve HH hastalarına kıyasla gebelik oranları bu grup hastada anlamlı olarak daha düşüktü. Yapılan çalışmalarda nedeni Aİ tanısı olan kadınlarda İVF sonrasında 20,7-45,8 oranında gebelik elde edildiği bildirilmiştir (62-64). Bu farklılıkların sebebini İVF sonrası gebelik elde edilme başarısının, infertilite nedeninden bağımsız olarak diğer bir takım faktörlerden (yaş, VKİ, bazal gonodatropin düzeyi vs) etkilenmesi ile açıklayabiliriz. İVF sonuçlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada Yılmaz ve arkadaşları HH hastaları ile erkek faktörüne bağlı infertilitesi olan kadınların İVF sonuçlarını karşılaştırmışlardır. HH olan 33 hastanın 10'unda (%30) İVF sonrası gebelik elde edilmiştir. Erkek faktörlü nedeniyle İVF uygulanan kadınlardaki gebelik oranı %31,4 olarak bulunmuşlar ve erkek faktörlü infertilitesi olan kadınlarla, HH olan kadınlarda İVF tedavisi sonuçlarının benzer olduğunu belirtmişlerdir (65). Yıldırım ve arkadaşları yaptıkları benzer bir çalışmada 13 HH olan kadında uygulanan İVF tedavisi sonuçlarını incelemiş ve bu sonuçları tubal faktöre bağlı infertilitesi olan kadınlara ait sonuçlarla karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak İVF sonrası 13 HH hastasının 4'ünde (%30) gebelik elde edildiğini ve gebelik ve canlı doğum oranlarının tubal faktöre bağlı infertilitesi olan kadınlarla benzer olduğunu bildirmişlerdir (66). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde HH hastalarında İVF başarısının oldukça iyi olduğu ve diğer

infertilite nedenlerinde elde edilen başarı oranları kadar ve hatta bizim çalışmamızda olduğu gibi çok daha iyi oranlarda başarılı sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

HH'li hastalarda yaşamları boyunca gonadotropin eksikliği vardır. Bu hastalarla ilgili ilk akla gelen soru, uzun süreli LH eksikliğinin over yanıtında ve embriyo implantasyonunda eksikliğe neden olup olmadığıdır. HH nadir görülen bir durum olsa da İVF tedavisi uygulanan hastalarda LH'nin foliküler büyüme ve oosit kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda FSH stimülasyonunun ilk gününde serum LH konsantrasyonu bir GnRH agonisti ile uzun süreli baskılanmış kadınlarda gebeliğin ve gebelik sonucunun habercisi olmadığını gösterilmiştir (67). Ancak yapılan bir dizi çalışmada, düşük LH konsantrasyonlarının ovaryan androjen öncüllerinin sentezinde azalmaya sekonder E2 sentezindeki azalma nedeniyle implantasyon başarısızlıkları ve erken gebelik kayıpları ile sonuçlandığı bildirilmiştir (68,69). Sonuç olarak HH hastalarında LH'nin kesinlikle gerekli olduğu kabul edilmektedir FSH ve LH ile kombine bir stimülasyonun en iyi tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. Bu nedenle, HMG veya rFSH'nin rLH ile birlikte kullanıldığı ovulasyon indüksiyonu geleneksel uygulama olmuştur. HH nadir görülen bir durum olmasından dolayı prospektif çalışmalar yapılamasa da retrospektif çalışmalarda HMG ile tedavi edilen HH hastalarında yardımcı üreme tekniklerinin sonuçlarının, tubal faktöre bağlı infertilite ve Aİ olan kadınlarla karşılaştırılmış ve sonuç olarak başarı oranlarının benzer olduğu bulunmuştur (58,66). Bizim çalışmamızın sonuçları, diğer çalışmalarla benzer şekilde gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılan HH hastalarında ve Aİ olan hastalarda toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı ve oosit kalitesi açısından anlamlı fark olmadığı ve İVF sonrası başarı oranlarının HH hastalarında daha iyi olduğunu göstermektedir.

HH hastalarında daha yüksek dozda gonadotropin ihtiyacı olmaktadır. Ancak artmış bu dozun olumsuz etkileri görülmektedir. Son yıllarda daha düşük dozlarda over stimülasyon protokolleri öne çıkmaktadır. Minimum yan etki ile kabul edilebilir gebelik oranları elde etmek için, tedaviden önce overlerin cevabının belirlenmesi çok önemlidir. Ancak HH hastalarında bu cevabın nasıl değerlendireceği net değildir. Düşük gonadotropin düzeyi, küçülmüş overler ve amenore, over rezerv testlerini güvenilmez hale getirmektedir. Bu aşamada over

yanıtını ölçmenin en iyi yolu tedavi sırasında hastanın yakın takibi görünmektedir. HH nedenli infertilite dışındaki hastalarda bazal FSH, LH, E2, AMH düzeylerinin over fonkyionları ve gebelik başarısı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak gonadotropinlerin düşük olduğu HH hastalarında bu değerlerin kullanılması mümkün gözükmemektedir. Bizim çalışmamızda düşük de olsa ölçülen bazal FSH, LH ve E2 seviyesinin HH hastalarında İVF tedavisi sonuçları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Sönmezer ve arkadaşları AMH seviyesinin HH hastalarında over yanıtı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (70). Ancak ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (65). Fertilitede yaş önemli faktörlerden biridir. Kadınlarda artan yaşla birlikte over fonksiyonlarında azalma olmaktadır ve 35 yaşından sonra kadınlarda kaliteli oosit sayısı azalmaktadır (4). Bizim çalışmamızda zayıf da olsa yaş ile AFC, toplanan oosit sayısı ve M2 oosit sayısı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ancak HH hastalarında yaş ile İVF tedavisi sonrasında başarılı gebelik elde edilmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Otuz yaş altındaki ve üstündeki HH hastalarının indüksiyona over cevabı ve gebelik sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüş sadece M2 oosit sayısının 30 yaş altında anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda yaş faktörünün etkisinin olmamasını çalışmaya dahil ettiğimiz HH hastalarının yaşlarının 35 yaş altında olması bu nedenle ileri yaşlarda over fonksiyonlarının daha da azaldığı yaş grubunu kapsamaması ile açıklayabiliriz. Bizim sonuçlarımızı destekleyen bir çalışmada Eser ve arkadaşları HH hastaların KOS/ICSI tedavisine iyi cevap verdiklerini ve ileri yaşa rağmen bu hastalarda yüksek doz gonadotropin tedavileri ile başarılı reproduktif sonuçlar elde edilebileceğini bildirmişlerdir (71). Ovulatuvar disfonksiyon ile ilişkilendirilmiş başka bir durum ise obezitedir (72).

Obezitenin yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde etme başarısını olumsuz etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır (73-75). Çalışmamızdaki HH hastalarının VKİ'leri 35 altında olmakla birlikte bu hastaların VKİ değerlerinin Aİ'si olanlardan yüksek olduğu görülmektedir. Ancak VKİ bu hastalarda, over yanıtını veya İVF başarısını etkileyen bir faktör olarak bulunmamıştır. Bununla birlikte VKİ 35 üstünde olan aşırı obez hastalara ait verileri içermemesi nedeniyle obezitenin etkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında HH

hastalarında toplanan oosit sayısı 15'den fazla olan hastalarda ortalama yaşın daha düşük olduğu ancak VKİ ile açısından bir farkın olmadığı bulunmuştur (65).

Geçmiş çalışmalar, HH hastalarında yeterli over yanıtı için kullanılan gonadotropin dozunun ve uygulama süresinin diğer infertilite etiyojisi olan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (58,76). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da HH hasta grubunda nedeni Aİ olan hastalara göre daha uzun süre ve daha yüksek miktarda gonadotropin ihtiyacı olduğu bulunmuştur. Bu durum, foliküler yanıt elde edilmeden önce aktive edilmesi gereken sessiz overlerin varlığının bir sonucu olarak görülmektedir. Bununla birlikte yüksek gonadotropin dozajlarının oositler veya embriyolar üzerinde zararlı etkileri olabileceği gösterilmiştir (77,78). Bu açıdan değerlendirdiğimizde çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda M2 oosit ve Grade 1-2 embriyo oranları arasında farklılık saptanmamıştır (58,61,65). Ayrıca fertilizasyon oranları her iki grup hastada benzer bulunmuştur. Fertilizasyon oranları kontrol grupları ile karşılaştırıldığında HH hastalarında Ghaffari ve arkadaşlarının çalışmasında fertilizasyon oranı kontrol grubunda yüksek saptanırken, Ulug ve arkadaşlarının çalışmasında farklılık bulunamamış, Kumbak ve arkadaşlarının çalışmasında ise HH grubunda daha yüksek bulunmuştur (58,61,79). Çalışmalarda fertilizasyon oranları arasında çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen M2 oosit oranı ve Grade 1-2 embriyo oranları arasında farklılık bulunmaması nedeniyle yüksek doz gonadotropinin olumsuz etkileri gösterilememiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu durumu desteklemektedir.

Çalışmamızda HH hastalarında 16 klinik gebelik elde edildi ve bunların 14'ü canlı doğumla, 1'i 18.haftada abortus ile 1'i ise 24.haftada intrauterin ex ile sonuçlandı. Siklus başına düşük veya intrauterin exitus ile bebek kaybı oranları HH hastalarında ve Aİ olan hastalarda benzer bulundu ( %5,6 ve %4,2). Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak bir çalışmada İVF uygulanan HH olan kadınlarda hiç düşük görülmezken Aİ olan kadınlarda oluşan gebeliklerin %38'nin düşük ile sonuçlandığı bildirilmiş ve çalışmanın sınırlı sayıda hasta ile yapılmış olsa da stimülasyon protokolleri ve implantasyon süreci ile ilgili önemli ipuçları sağlayabileceğinden, daha büyük hasta grupları ile araştırılmasının yararlı olacağı belirtilmiştir (61). HH hastalarında ovulasyon indüksiyonu yapılan üç ayrı çalışmada gebelik kayıpları sırasıyla %8, %22,9 ve %27 olarak bildirilmiştir (58,80,81).

Çalışmamızda HH hastalarında siklusların 16'sında 1 embriyo, 6'sında 2 embriyo ve 7'sinde 3 embriyo transferi gerçekleştirilmiştir. Embriyo transferi sayısındaki farklılıklar “Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları Ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik” ile embriyo transferi sayısı sınırlandırılmasından kaynaklanmaktadır (82). Üç embriyo transferi 2010 yılında yönetmelik yayınlanmadan önce tedavi edilen hastalara uygulanmıştır. Çoğul gebelik yardımcı üreme tekniklerinde yaygın ve ciddi bir komplikasyon olarak görülmektedir. Çalışmamızda HH hastalarında oluşan gebeliklerin 3'ü (%18,7) ikiz gebelik olarak gelişmişti. İVF ve ICSI sonrası çoğul gebelik oranları Avrupa'da %22,7 ve Amerika'da %31,7 olarak bildirilmiştir (83). Günümüzde tek embriyo transferi oranlarının artması ile çoğul gebelik oranında düşme görülmektedir (84). Tek embriyo transferi sonucu çoğul gebelik oranının %5 düzeyine indirildiği, buna karşılık gebelik başarısında bir azalma olmadığı bildirilmiştir (85). HH hastalarında ovulasyon indüksiyonu sonrası çoğul gebelik görülme oranının %13 olduğu bildirilmiştir (58). Çoğul gebelik oranları merkezlerin uyguladıkları protokollere göre değişmektedir. Bizim sonuçlarımıza göre HH hastalarında, yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında İVF sonrasında çoğul gebelik oranında bir artış olduğundan söz etmek mümkün değildir.

## 5. SONUÇ

Çalışmamız nadir görülen bir durum HH olan kadınlardaki İVF sonuçlarını içermesi açısından önemlidir. Sonuç olarak;

- HH olan kadınlarda fertilitenin sağlanması için İVF oldukça başarılı bir yöntem olarak bulunmuştur.
- İVF tedavisinin gebelik elde etme başarısı açısından HH nedenli infertilitesi olan kadınlarla, Aİ olan kadınlar karşılaştırıldığında HH hastalarında İVF sonuçlarının daha başarılı olduğu görülmüştür.
- HH olgularında yüksek doz gonadotropin tedavisi uygulanması gerektiği ancak bu yüksek dozajdaki tedavinin gebelik sonuçları üzerine herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir.
- Çalışmamızda HH hastalarında over yanıtının belirlenmesinde prediktif değeri olan bir tetkik veya yöntem gösterilememiştir.
- Yaş ve VKİ'nin HH hastalarında gebelik başarı oranlarını etkilemediği, ancak yaş ile folikül ve oosit sayılarında bir azalma olduğu bulunmuştur.
- Gebelik kayıplarının İVF tedavisi uygulanan HH hastaları ve Aİ olan hastalarda oran olarak benzer olduğu görülmüştür.

## 6. KAYNAKLAR

1. Lindsay, T. J., & Vitrikas, K. R. Evaluation and treatment of infertility. *American family physician*, 2015,91(5), 308-314.
2. Clayton AH, Hamilton DV. Female Sexual Dysfunction. *Obstetrics Gynecology Clinical USA* 2009; 36; 861– 76.
3. Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol* 2002;167:1749-52.
4. Porter M, Bhattacharya S, Van Teijlingen E. Unfulfilled expectations: How circumstances impinge on women's reproductive choices. *Soc Sci Med* 2006;62:1757–67.
5. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ et al. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland *Hum Reprod*. 2009;24(12):3096–3107.
6. Silveira, L. F. G.Latronico, A. C.. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013,98(5), 1781-1788.
7. Unuane, D., Tournaye, H., Velkeniers, B., & Poppe, K. . Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011,25(6), 861-73.
8. Tsutsumi R, Webster NJ. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J*. 2009;56:729-37.
9. Yilmaz S, Ozgu-Erdinc AS. The reproductive outcome of women with hypogonadotropic hypogonadism undergoing in vitro fertilization. *SystBiol Reprod Med*. 2015;61:228-32.
10. Burgues S. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod* 2001; 16: 2525–32.

11. Gerrits T, Van Rooij F, Esho T, Ndegwa W, Goossens J, Bilajbegovic A, et al. Infertility in the Global South: raising awareness and generating insights for policy and practice. *Facts Views Vis Obgyn*. 2017; 9:39–44.
12. Gelbaya, T. A., Potdar, N., Jeve, Y. B., Nardo, L. G. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2004, 69(2), 109-115.
13. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 99:63.
14. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report*. 2013; 67:1–18.
15. Zhou Z, Zheng D, Wu H, Li R, Xu S, Kang Y, Cao Y, et al. Epidemiology of infertility in China: a population-based study. *BJOG*. 2018; 125:432–41.
16. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems London, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); February 2013:1-63.
17. Hinton L, Kurinczuk JJ, Ziebland S. Reassured or fobbed off? Perspectives on infertility consultations in primary care: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. 2012;62(599): 438-45.
18. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(2):302-307.
19. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2003;79(5). :1091-100.
20. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal Estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of

follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998;69(6):1010-4.

21. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 Östradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1995;64(6):1136-40.

22. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

23. McLaren JF. Infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):453-63.

24. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1995;64(3):486-91.

25. Opsahl MS, Miller B, Klein TA. The predictive value of hysterosalpingography for tubal and peritoneal infertility factors. *Fertil Steril.* 1993;60(3): 444-48.

26. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(1):26-33.

27. Silveira, L. F., MacColl, G. S., & Bouloux, P. M. Hypogonadotropic hypogonadism. *Semin in Reprod Med.* 2002, Vol. 20, No. 04, pp. 327-338.

28. Quinton R, Duke VM, de Zoysa PA, et al. The neuroradiology of Kallmann's syndrome: a genotypic and phenotypic analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3010–3017.

29. Layman LC. The genetic basis of female reproductive disorders: etiology and clinical testing. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;370:138-48.

30. Franco, B., Guioli, S., Pragliola, A., Incerti, B., Bardoni, B., Tonlorenzi, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature*, 1991, 353(6344), 529-36.

31. Mason AJ, Hayflick JS, Zoeller RT, et al. A deletion truncating the gonadotropin-releasing hormone gene is responsible for hypogonadism in the hpg mouse. *Science* 1986;234:1366–71.
32. Hasdemir, P. S., Terzi, H., Koltan, S. O. Hipogonadotropik hipogonadizm olgularına yaklaşım: infertilite tedavisi ve uzun dönem yönetim. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 4(1), 13-18.
33. Layman, L. C., Cohen, D. P., Jin, M., Xie, J., Li, Z., Reindollar, R. H., ... & Neill, J. D. Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nature genetics*, 1998, 18(1), 14-15.
34. Bhagavath B1, Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med*. 2007; 25: 272-86.
35. GNRHR mutations in a woman with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism highlight the differential sensitivity of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone to gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7):3189-98.
36. Burgués S; Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotropic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod*. 2001; 16:2525-32,
37. Ulug U, Ben-Shlomo I, Tosun S, et al. The reproductive performance of women with hypogonadotropic hypogonadism in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet*. 2005; 22:167-71.
38. Aboulghar, M. A., Mansour, R. T., Serour, G. I., Al-Inany, H. G. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. *Arch of Gynecol Obstet*. 2003; 267(4), 177-88.
39. Brandes M, Hamilton CJ, van der Steen JO, de Bruin JP, Bots RS, Nelen WL, et al. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception. *Hum Reprod*. 2011;26(2):360-8.

40. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1050-8.
41. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril.* 2010;93(1):89-95.
42. Zhao Y, Brezina P, Hsu CC, Garcia J, Brinsden PR, Wallach E. In vitro fertilization: four decades of reflections and promises. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Sep;1810(9):843-52.
43. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Boulet SL, Warner L, Barfield WD. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015. *MMWR Surveill Summ.* 2018 Feb 16;67(3):1-28.
44. Ahmad G, Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2).
45. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Dec;123 Suppl 2:18-24.
46. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril.* 2009 ;92(1):68-74.
47. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med.* 1997; 24;337(4):217-22.
48. O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW. Declining fecundity and ovarian ageing in natural fertility populations. *Maturitas.* 1998 Oct 12;30(2):127-36.
49. Pelinck MJ, Vogel NE, Arts EG, Simons AH, Heineman MJ, Hoek A. Cumulative pregnancy rates after a maximum of nine cycles of modified natural cycle IVF and analysis of patient drop-out: a cohort study. *Hum Reprod.* 2007 Sep;22(9):2463-70.

50. Zhang JJ, Merhi Z, Yang M, Bodri D, Chavez-Badiola A, Repping S, van Wely M. Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 ;214(1):96.1-8.
51. Binder H, Dittrich R, Einhaus F, Krieg J, Müller A, Strauss R, Beckmann MW, Cupisti S. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med.* 2007;52(1):11-26.
52. Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW, Kissin DM, Gallo MF, Macaluso M, Adashi EY. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med.* 2013; 05;369(23):2218-25.
53. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep.* 2016;20;6:35141.
54. Andrico S, Gambera A, Specchia C, Pellegrini C, Falsetti L, Sartori E: Leptin in functional hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 2002;17:2043–48.
55. Skarin G, Ahlgren M: Pulsatile gonadotropin releasing hormone (GnRH)–treatment for hypothalamic amenorrhoea causing infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:482– 85.
56. Gompel A, Mauvais-Jarvis P: Induction of ovulation with pulsatile GnRH in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 1998;3:473–77.
57. Balen AH, Braat DD, West C, Patel A, Jacobs HS. Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. *Hum Reprod.* 1994;9:1563-70.
58. Ulug, U., Ben-Shlomo, I., Tosun, S., Erden, H. F., Akman, M. A.,Bahceci, M. The reproductive performance of women with hypogonadotropic hypogonadism in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet.* 2005, 22(4), 167-171.
59. Skalba P, Guz M. Hypogonadotropic hypogonadism in women. *Endokrynol Pol.* 2011;62:560-7.

60. Hayashi M, Tomobe K, Hoshimoto K, Ohkura T. Successful pregnancy following gonadotropin therapy in a patient with hypogonadotropic hypogonadism resulting from craniopharyngioma. *Int J Clin Pract.* 2002;56:149,51.
61. Kumbak, B., Kahraman, S. Women with hypogonadotropic hypogonadism: cycle characteristics and results of assisted reproductive techniques: Accepted as an oral presentation at the 1st Balkan Congress of Reproductive Medicine in Thessaloniki. Greece, September 24–26, 2004. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 2006, 85(12), 1453-1457.
62. Guzick, D., Sullivan, M., Adamson, G. D., Cedars, M., Falk, R., Peterson, E., & Steinkampf, M. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil and Steril*, 1998, 70(2), 207-213.
63. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2010;94:888-99.
64. Kansal-Kalra S, Milad MP, Grobman WA. In vitro fertilization (IVF) versus gonadotropins followed by IVF as treatment for primary infertility: a cost-based decision analysis. *Fertil Steril.* 2005;84:600-4.
65. Yilmaz, S., Ozgu-Erdinc, A. S., Yumusak, O., Kahyaoglu, S., Seckin, B., & Yilmaz, N. The reproductive outcome of women with hypogonadotropic hypogonadism undergoing in vitro fertilization. *Syst Biol Reprod Med.* 2015, 61(4), 228-32.
66. Yildirim, G., Ficicioglu, C., Attar, R., Akcin, O., & Tecellioglu, N. Comparison of reproductive outcome of the women with hypogonadotropic hypogonadism and tubal factor infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2010, 37(2), 120.
67. Bjercke, S., Fedorcsak, P., Abyholm, T., Storeng, R., Ertzeid, G., Oldereid, N., et al. IVF/ICSI outcome and serum LH concentration on day 1 of ovarian stimulation with recombinant FSH under pituitary suppression. *Hum Reprod*, 2005, 20:2441–47.

68. Lahoud R, Al-Jefout M, Tyler J, Ryan J, Driscoll G. A relative reduction in mid-follicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates. *Hum Reprod.* 2006;21:2645-9.
69. Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2000;15:1003-8.
70. Sonmezer, M., Özmen, B., Atabekoglu, C.S., Pabuccu, E.G., Ozkavukcu, S., Berker, B., et al. Serum anti-Mullerian hormone levels correlate with ovarian response in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Assist Reprod Genet.*2012, 29: 597–602.
71. Ahmet, E. S. E. R., & Ergen, E. B. Hipogonadotropik Hipogonadizm Olgularında İnfertilite Tedavisi Sonuçları. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2016,13(4), 160-63.
72. Merhi Z, Mcgee EA, Buyuk E. Role of advanced glycation end-products in obesity-related ovarian dysfunction. *Minerva Endocrinol* 2014; 39:167- 74.
73. Türkyılmaz Ş.E, Türkyılmaz G., Api, M. Gonadotropinlerle Ovulasyon İndüksiyonu Ve İntrauterin İnseminasyon Yapılan Açıklanmayan İnfertil Çiftlerde HCG Günü Endometrial Kalınlık Ve Paterninin Tedavi Başarısına Etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 49(4).
74. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007; 7:168.
75. Gillett WR, Putt T, Farquhar CM. Prioritising for fertility treatments--the effect of excluding women with a high body mass index. *BJOG* 2006; 113:1218-21.
76. Lewit N, Shahar K. The low responder hypogonadotropic hypogonadism female patient in IVF: do not give up! *Fertil Steril.* 2000;/74:/401,2.
77. Liu S, Feng HL. Dose-dependent effects of gonadotropin on oocyte developmental competence and apoptosis. *Reprod Fertil Dev.* 2011;23:990-6.

78. Edgar DH, Whalley KM, Mills JA. Effects of high-dose and multiple-dose gonadotropin stimulation on mouse oocyte quality as assessed by preimplantation development following in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1987; 4(5):273-6.
79. Ghaffari F, Arabipoor A. Assisted reproductive technique outcomes in hypogonadotropic hypogonadism women. *Ann Saudi Med* 2013; 33: 235- 240.
80. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Ramzy AM. Successful treatment of infertile women with hypothalamic primary and secondary protracted amenorrhoea using gonadotrophin releasing hormone analogue and human menopausal gonadotrophin. *Hum Reprod* 1990;5:557-60.
81. Tadokoro N, Vollenhoven B, Clark S, Baker G, Kovacs G, Burger H, Healy D: Cumulative pregnancy rates in couples with anovulatory infertility compared with unexplained infertility in an ovulation induction programme. *Hum Reprod.* 1997;12:1939-44.
82. Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları Ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik.  
Erişim: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/03/20100306-10.htm>,
83. Yılmaz, S. A., Kerimoğlu, Ö. S. Yardımcı üreme teknikleri gebeliklerinde perinatal sonuçlar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2014, 23(4), 575-86.
84. Finnström O, Källén B, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Maternal and child outcome after in vitro fertilization--a review of 25 years of population-based data from Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:494-500.
85. Bergh C. Single embryo transfer: a mini-review. *Hum Reprod.* 2005;20:323-7.
86. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [ASRM@asrm.org](mailto:ASRM@asrm.org); Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2017 Apr;107(4):901-903.
87. Iliodromiti S, Nelson SM. Ovarian response biomarkers: physiology and performance. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(3):182-6.

## PDF Eraser Free

88. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*. 2017;318(14):1367-76.

89. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2414-21.



**EKLER**

**2.2.EK-1: ÖZGEÇMİŞ**

**I- Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: KÜBRA DİLBAZ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi:

Telefonu:

Yabancı dili: İNGİLİZCE

**II- Eğitimi**

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi/2014

**III- Mesleki Deneyimi**

T.C. Sağlık Bakanlığı Kastamonu Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis  
(25/05/2015-19/06/2015),

T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları  
Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği (11/07/2016-  
Halen)

2.3.EK-2: TUEK Kararı

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

**SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu**

**KARAR TARİHİ : 09.07.2020**  
**KARAR NO : 10**

**KARAR**

28. Hastanemizde görev yapmakta olan Asistan Dr. Kübra DİLBAZ'ın " Hipogonadotropik hipogonadizm nedeni ile in vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan hastaların tedavi sonuçlarının açıklanamayan infertilite hastalarının sonuçları ile karşılaştırılması" konulu çalışmasının kabulüne,

Karar verilmiştir.

Prof. Dr. Serdar DİLBAZ  
Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU  
Eğitim Görevlisi

Doç. Dr. Şadımın KIYKAÇ  
ALTINBAŞ  
Öğretim Üyesi

Doç. Dr. İstemi Han ÇELİK  
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN  
Başhekim