



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ

**DÜŞÜK OVER REZERVLI HASTALARDA TEDAVİYE
EKLENEN LUTEİNİZAN HORMONUN FOLİKÜL UYARICI
HORMONA ORANININ VE LUTEİNİZAN HORMONUN
EKLENME ZAMANININ IVF BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Zeynep CANSIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ

**DÜŞÜK OVER REZERV Lİ HASTALARDA TEDAVİYE
EKLENEN LUTEİNİZAN HORMONUN FOLİKÜL UYARICI
HORMONA ORANININ VE LUTEİNİZAN HORMONUN
EKLENME ZAMANININ IVF BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Zeynep CANSIZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe Seval ERDİNÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi'nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan değerli başhekimimiz; sayın **Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN**'e,

Tez yazım süreci ve asistanlığım boyunca her konuda beni destekleyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım her zaman saygı duyacağım tez hocam sayın **Doç. Dr. Ayşe Seval ERDİNÇ**'e,

Eğitimim süresince bilgi ve becerilerinden yararlandığım, sabırla bizleri yetiştiren **tüm klinik şeflerimize, saygıdeğer hocalarıma, tüm başasistan ve uzman doktorlarımıza,**

Asistanlığımın başından sonuna zorlukları ve güzel anları beraber geçirdiğimiz, destekleriyle her zaman bana güç veren **sevgili eşkıdemlerime** ve ekip ruhu içinde çalışmaktan mutluluk duyduğum **tüm asistan arkadaşlarıma,**

Uzun eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan tüm stresimi ve yorgunluğumu tolere eden, her zaman optimist bir perspektif sunan değerli **AİLEME** sonsuz sevgimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Zeynep CANSIZ

Ankara/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNFERTİLİTE.....	3
2.2. DÜŞÜK OVER REZERVİ	4
2.2.1. Tanı.....	4
2.2.2. Mekanizması ve Etyolojisi	7
2.2.3. Düşük Over Rezervi Yönetimi	9
2.2.3.1. IVF için kontrollü over stimülasyonu	9
2.2.3.2. Agonistler.....	10
2.2.3.3. Antagonistler.....	11
2.2.3.4. Doğal siklus IVF	12
2.2.3.5. Ön tedavi.....	12
2.2.3.6. Adjuvan tedavi	12
2.3. IN VITRO FERTİLİZASYON (IVF)	14
2.3.1. IVF Prosedürü	14
2.3.1.1. IVF İçin Over Stimülasyonu.....	14

2.3.1.2. Foliküler Aspirasyon.....	15
2.3.1.3. Oosit Sınıflandırması	15
2.3.1.4. Sperm Hazırlama ve Oosit İnseminasyonu.....	16
2.3.1.5. Embriyo Kültürü	16
2.3.1.6. Embriyo Transferi.....	16
2.3.2. Ovulasyonun Tetiklenmesi.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI.....	18
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	18
3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ	18
3.4. ARAŞTIRMANIN AKIŞI.....	18
3.5. ARAŞTIRMADA İNCELENEN DEĞİŞKENLER.....	19
3.6. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ	20
3.7. ARAŞTIRMANIN İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ.....	21
3.8. ETİK KONULAR VE İZİNLER	21
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	33
7. KAYNAKLAR	34
8. ÖZGEÇMİŞ	44
9. EKLER.....	45
EK-1. ETİK KURUL KARARI	45

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AFS:	Antral folikül sayısı
AMH:	Anti-müllerian hormon
BKİ:	Beden kitle indeksi
DHEA:	Dehidroepiandrosteron
E2:	Estradiol
FSH:	Folikül uyarıcı hormon
FSHR:	Folikül stimüle edici hormon reseptörü
GnRH:	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HCG:	İnsan koryonik gonadotropini
hMG:	İnsan menopozal gonadotropini
IL:	İnterlökin
IVF:	İn-vitro fertilizasyon
ICSI-ET:	İntrasitoplazmik sperm enjeksiyon-embriyo transfer
IUI:	İntrauterin inseminasyon
KOH:	Kontrollü over stimülasyonu
LH:	Luteinizan hormon
OKS:	Oral kontraseptifler
OPU:	Oosit toplama işlemi (Oocyte Pick Up)
PGE2:	Prostaglandin E2
rFSH:	Rekombinant folikül stimüle edici hormon
rLH:	Rekombinant luteinizan hormon
TNF- α :	Tümör nekroz faktörü- α
TSH:	Tiroid stimüle edici hormon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Temel infertilite değerlendirmesi.....	3
Tablo 2. POSEIDON sınıflandırmasına göre yardımcı üreme teknolojisinde dört düşük prognozlu hasta grubu	7
Tablo 3. IVF tedavisi gören düşük over rezervli kadınlarda terapötik müdahaleler .	13
Tablo 4. Hastaların LH eklenme zamanı ve FSH/LH oranları.....	23
Tablo 5. Hastaların tedaviye LH eklenme zamanına göre demografik, over rezerv ve bazal hormon değerleri	23
Tablo 6. Hastaların tedavideki FSH/LH oranlarına göre demografik, over rezerv test ve bazal hormon değerleri.....	24
Tablo 7. Hastaların tedaviye LH eklenme zamanına göre tedavi sonuçları.....	25
Tablo 8. Hastaların tedavideki FSH/LH oranlarına göre tedavi sonuçları	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Araştırmanın akış şeması.....	19
--	----



ÖZET

Düşük Over Rezervli Hastalarda Tedaviye Eklenen Luteinizan Hormonun Folikül Uyarıcı Hormona Oranının Ve Luteinizan Hormonun Eklenme Zamanının IVF Başarısı Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada IVF endikasyonu bulunan düşük over rezervli hasta grubunda tedaviye eklenen LH'nın FSH'a oranının ve LH eklenmesinin foliküler fazın başında veya ortasında olmasının IVF başarısı üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi ÜYTEM Kliniğine 2015-2019 yılları arasında IVF tedavisi nedeniyle başvuran, düşük over rezervi olan, 19-45 yaş arası, kontrollü over stimülasyonu başlanan, tedavi verileri tam 328 vaka geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmada over stimülasyonunda kullanılan gonadotropin protokolünün yanında oosit, M2 oosit, embriyo ve transfer edilen embriyo sayıları, gebelik ve canlı doğum oranları araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların %93,6'sına erken foliküler fazda, %6,4'üne orta foliküler fazda LH başlandı. İki grup arasında toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık ve stimülasyon günü ortalamalarının karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların %2,6'sında, orta foliküler fazda LH eklenen hastaların %14,3'ünde kimyasal gebelik oluştu. Orta foliküler fazda LH eklenen grupta kimyasal gebelik oluşma durumu diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,004$). Ek olarak gruplar arasında abortus ve canlı doğum açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ayrıca vakaların %83,2'sinde FSH/LH=1, %16,8'sinde FSH/LH>1 olacak şekilde tedavi verildi. Gruplar arasında toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık ve stimülasyon günü ortalamalarının karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ek olarak kimyasal gebelik, abortus ve canlı doğum açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Sonuç: Çalışmamızda düşük over rezervli kadınlarda, over stimülasyonunda rFSH'ya ek olarak verilen LH tedavisinin oranının gebelik sonuçları üzerine herhangi

bir istatistiksel farklılık yaratmadığını gösterdi. Ayrıca LH'nın tedaviye eklenme zamanı açısından erken veya orta foliküler fazda verilmesinin tedavi sonuçları üzerine kimyasal gebelik haricinde herhangi bir fark oluşturmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Düşük over rezervi, FSH, rFSH, LH, IVF



ABSTRACT

The Effect of the Ratio of Luteinizing Hormone to Follicle Stimulating Hormone and the Time of Addition of Luteinizing Hormone on IVF Success in Patients with Diminished Ovarian Reserve

Objective: In this study, it was aimed to show the effect of the ratio of LH to FSH added to the treatment and the effect of LH addition at the beginning or middle of the follicular phase on IVF success in the patient group with diminished ovarian reserve with IVF indication.

Methods: A total of 328 cases with diminished ovarian reserve, aged 19-45 years, who were started on controlled ovarian stimulation, who applied to Ankara City Hospital ÜYTEM Clinic between 2015 and 2019 for IVF treatment, were analyzed retrospectively. In the study, in addition to the gonadotropin protocol used in ovarian stimulation, oocyte M2 oocyte, embryo and transferred embryo numbers, pregnancy and live birth rates were investigated.

Results: LH was initiated in the early follicular phase in 93.6% of the patients and in the middle follicular phase in 6.4%. There was no significant difference between the two groups in the comparison of the mean total oocytes, M2 oocytes, embryo count, transferred embryo number, endometrial thickness and stimulation day. Chemical pregnancy occurred in 2.6% of the patients who had LH added in the early follicular phase and in 14.3% of the patients who had LH added in the middle follicular phase. In the middle follicular phase LH added group, the occurrence of chemical pregnancy was found to be significantly higher than the other group ($p=0.004$). In addition, no significant difference was found between the groups in terms of abortion and live birth. In addition, FSH/LH=1 in 83.2% of the cases, and FSH/LH>1 in 16.8% of the cases. There was no significant difference between the groups in the comparison of total oocytes number, M2 oocytes count, embryo count, number of embryos transferred, endometrial thickness and means of stimulation day. In addition, no significant difference was found in terms of chemical pregnancy, abortion and live birth.

Conclusion: Our study showed that the ratio of LH treatment given in addition to rFSH in ovarian stimulation did not make any change on pregnancy outcomes in women with diminished ovarian reserve. In addition, it was concluded that administration of LH in the early or middle follicular phase did not make any difference on the treatment results, except for chemical pregnancy, in terms of the time of adding LH to the treatment.

Keywords: Diminished ovarian reserve, FSH, rFSH, LH, IVF



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, 12 ay veya daha uzun süre düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebelik elde edilememesi ile tanımlanan erkek veya kadın üreme sisteminin bir hastalığıdır (1). İnfertilite, dünya çapında üreme çağındaki milyonlarca insanı etkilemekle kalmaz onların aileleri ve toplulukları üzerinde de etkisi vardır. Veriler küresel olarak tahmini 48 milyon çiftin ve 186 milyon kişinin infertilite ile yaşadığını göstermektedir (2,3).

Kadın üreme sisteminde infertiliteye neden olan önemli faktörlerden birisi de düşük over rezervidir. Over rezervi, belirli bir yaşta her iki overde kalan foliküllerin ve oositlerin sayısı ve kalitesi olarak tanımlanabilir. Folikül sayısında belli bir eşik seviyenin altındaki düşüş, düzensiz sıkluslara ve nihayetinde menopoza yol açarken, kalitelerindeki düşüş, düşük üreme sonuçlarına neden olur (4). Kadın fertilitesi yaşla birlikte azalır. Doğurganlığın ertelenmesi ile birlikte özellikle batılı ülkelerde kadın yaşına bağlı infertilite oranı oldukça artmıştır (5). Kadın doğurganlığı 31 yaşından sonra azalmakta ve 37 yaşından sonra düşüş hızlanmaktadır (6). İnfertilite oranı, 35 yaşında kadınlarda %10-20 iken, 20'li yaşlarda sadece %4'tür. Bununla birlikte, doğurganlık potansiyeli neredeyse sıfıra düşene kadar düzenli sıklusların devam etmesi, birçok kadını üreme potansiyelindeki bu doğal düşüşten habersiz kılar. Düşük over rezervi, benzer yaştaki kadınlara kıyasla over stimülasyonuna yanıtı azalmış, çoğunlukla düzenli sıklusları olan üreme çağındaki kadınları tanımlamak için kullanılır (7). 2012'de Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (American Society for Reproductive Medicine; ASRM) Uygulama Komitesi tarafından belirtildiği üzere düşük over rezervinin tek bir kabul edilmiş tanımı yoktur (8). Ancak klinik uygulamada halen düzenli adet gören kadınlar arasında çeşitli yöntemler kullanılarak elde edilmiş anormal yumurtalık rezerv testleri (yüksek fakat menopozal olmayan bazal folikül uyarıcı hormon [FSH] seviyeleri, düşük anti-müllerian hormon [AMH], düşük antral folikül sayısı [AFS] veya daha az sıklıkla başarısız bir klomifen sitrat yükleme testi) ile teşhis edilir (9–11). Düşük over rezervinin birçok tanımı yapılmış ve tanım üzerinde bir birlik sağlanamamış olsa da yayımlanan Bologna Kriterleri ile çerçevesi çizilmeye çalışılmıştır. Bologna Kriterleri, düşük over yanıtı tanısı için üç özellikten en az ikisinin varlığını önermektedir: İleri kadın yaşı veya düşük over yanıtı

için başka herhangi bir risk faktörü, daha önce düşük over yanıtı öyküsü, anormal over rezerv testi (12). Birçok infertilite merkezi düşük over rezervi tanısında düşük over yanıtı için belirlenen Bologna kriterlerini kullanır. Fakat bazı araştırmacılar, pelvik enfeksiyon, endometrioma, yumurtalık cerrahisi ve yaygın periovarian adezyonlar gibi risk faktörlerinin düşük over yanıtına neden olabileceği fakat düşük over rezervi olarak kabul edilemeyeceğini öne sürerek düşük over rezervi tanısında düşük over yanıtı kriterlerinin kullanılması konusundaki endişelerini dile getirmişlerdir (13).

Düşük over rezervli hasta yönetiminde in-vitro fertilizasyon (IVF) için gonadotropinlerle kontrollü over stimülasyonu ilk basamaktır (14). FSH antral foliküler büyümenin ana düzenleyicisi iken, LH steroidogenezin desteklenmesinde ve önde gelen folikül gelişiminde kilit rol oynar. ‘İki hücre-iki gonadotropin’ modeline göre, LH teka hücrelerini uyarır böylece androjen üretimini artırır ve FSH granüloza hücrelerinin proliferasyonunu yönetir ve Estradiol (E2) sentezini destekler. Ek olarak LH, E2 üretimini ve aromataz CYP19 mRNA ekspresyonunu up-regüle eder. Ayrıca androjen, inhibin B ve büyüme faktörlerinin lokal üretimini indüklemeye FSH ile işbirliği yapar (15). Bununla birlikte LH’nın erken foliküler fazda eklenmesi, oosit ve dolayısıyla embriyo kalitesi üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğu ayrıca küçük veya orta büyüklükteki foliküllerin sayısını azaltarak folikülogenezisi modüle ettiği gösterilmiştir (16,17). Hill ve Alvigi, artan olgun oosit sayısı, kaliteli zigotlar ve daha yüksek implantasyon oranları açısından rFSH’ya ekzojen LH eklemenin tek başına FSH’ya göre üstünlük göstermesine rağmen, diğer araştırmacılar ekzojen LH eklendiğinde sonuçlarda herhangi bir iyileşme bildirmemişlerdir (18–21).

Literatürde tedavi şemasına LH eklenmesiyle ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Fakat LH’nın ne oranda eklendiğinin ve zamanlamasına ilişkin karşılaştırmanın yapıldığı çalışma sınırlıdır. Bu gerekçelerle çalışmada, IVF endikasyonu bulunan düşük over rezervli hasta grubunda tedaviye eklenen LH’nın FSH’a oranının ve LH eklenmesinin foliküler fazın başında veya ortasında olmasının IVF başarısı üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

İnfertilite, 35 yaşın altındaki kadınlarda 12 ay, 35 yaşın üzerindeki kadınlarda 6 ay süre ile haftada en az iki gün korunmasız düzenli cinsel ilişki sonrası gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır (22) ve çiftlerin %15'ini etkilemektedir (23). İnfertilite tanımındaki şartları sağlayan veya infertilite riski yüksek olan hastalara infertilite değerlendirmesi yapılmalıdır. Temel infertilite değerlendirmesi Tablo 2.1'de özetlenmiştir (24).

Tablo 1. Temel infertilite değerlendirmesi

KADIN	
Tıbbi öykü	
Fizik muayene	
Etyoloji için ek değerlendirme:	
Düşük over rezervi	• Antimüllerian hormon veya FSH artı östradiol düzeyi • Antral folikül sayısı ile beraber transvajinal ultrasonografi
Ovulatuvar disfonksiyon	• Ovulatuvar fonksiyon testi (serum progesteron ölçümü gibi)
Tubal faktör	• Histerosalpingografi • Histerosalpingo kontrastlı sonografi
Uterin faktör	• Transvajinal Ultrasonografi • Sonohisterografi • Histeroskopi • Histerosalpingografi
ERKEK	
Tıbbi öykü	
Semen analizi	

35 yaşın üzerindeki kadınlar, 6 aylık başarısız gebe kalma girişiminden sonra veya klinik olarak endike ise daha erken bir zamanda, hızlandırılmış bir değeriendirmeden geçmeli ve mümkün olan en kısa zamanda tedavi başlanmalıdır. 40 yaşından büyük kadınlarda daha da hızlı değeriendirme ve tedavi gerekir (24). Ayrıca, bir kadının oligomenore, amenore, evre 3 ya da 4 endometriozis, bilinen uterin, tubal veya peritoneal hastalık gibi infertiliteye neden olduğu bilinen bir durumu varsa kadın doğum uzmanı tarafından acil bir şekilde değeriendirilmelidir (22).

2.2. DÜŞÜK OVER REZERVİ

Düşük over rezervi, üreme çağındaki kadınlarda over folikül havuzunun miktarındaki azalmayı gösterir ve günümüzde oldukça sık rastlanan bir infertilite nedenidir. IVF uygulanan kadınların yaklaşık %10'unun gonadotropin uyarısına düşük yanıt vereceği düşünölmektedir (25–27). Düşük over rezervi, genellikle otuzlu yaşların ortalarından sonlarına kadar olan kadınlarda görölen bir olgudur fakat genç kadınları da etkileyebilir. 37-38 yaşlarında foliköler havuzda sayı kritik değeri olan 25.000'in altına indiğinde hızlanan bir düşüş olduğuna inanılmaktadır (28). Daha sonra, kişinin kendi yumurtalarıyla gebe kalması için çok sınırlı bir süre kalır. Bu duruma yaşlanan oositlere bağlı olarak kalitenin de azalması eşlik edebilmektedir. Bu açıdan bakıldığında düşük over rezervli genç kadınların gebelik şansının daha yüksek olabileceği düşünölmektedir (29,30). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda düşük over rezervinin yaştan bağımsız olarak düşük gebelik oranları (31–33) ve yüksek gebelik kaybıyla ilişkili olabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur (34,35).

2.2.1. Tanı

Düşük over rezervinin yaşa bağlı olup olmadığını belirlemek önemlidir çünkü bu kadınlar normal over rezervine sahip aynı yaştaki kadınlara kıyasla daha düşük gebelik oranına ve daha yüksek gebelik kaybına sahiptir (35). Erken folikül gelişimi ve ovulasyon nedeniyle menstrual siklusların kısalması düşük over rezervinin bir göstergesidir (36). Ancak bu değişken semptom bir tanı kriteri olarak kullanılamaz. Over rezervini değeriendirmek ve over stimölasyonuna yanıtı tahmin etmek için çeşitli

over rezerv testleri kullanılmaktadır (37,38). Artan yaş, IVF'de oosit veriminin azalması ve gebelik oranında azalma ile ilişkilidir (39,40). Ancak, genç kadınlarda da düşük over rezervi oluşabilir. Bu nedenle bu kadınların nedeni açıklanamayan infertilite tanısı almaması için over rezervinin diğer belirteçlerine de ihtiyaç vardır. Yükselmiş bazal FSH, düşük yanıtla ilişkili olduğu bilinen over rezerv testlerinden biridir. Bununla birlikte normal bir FSH, düşük yanıtı dışlamaz. Ayrıca yükselmesi over rezervinin azalması sırasında nispeten geç gerçekleşir. Bu nedenle bazal FSH, düşük over yanıtı hastaları belirlemek için ideal bir test değildir (40). Antral folikül sayısı (AFS) ve anti-Müllerian hormon (AMH), bugüne kadar tanımlanmış over rezervinin en hassas belirteçleridir ve kişiselleştirilmiş over stimülasyon protokollerini planlamak için idealdir. Bu hassas belirteçler, güvenilir bir doğrulukla over yanıtının öngörülmesine olanak verir ve klinisyenler birbirine üstünlüğü olmayan bu iki belirteçten birini kullanabilir (41). Bununla birlikte AMH, over yanıtını göstermede faydalı olsa da gebelik ihtimalini predikte etmede zayıf kalır ve IVF'ye uygun olup olmadığını belirleme amacıyla tek başına kullanılmamaktadır (42).

Düşük over rezervi tanımına yönelik yaklaşımların birçoğu, IVF için over stimülasyonu sırasındaki belirli parametreleri dikkate almıştır. Ya geleneksel over stimülasyonunu takiben düşük bir tepe östradiol konsantrasyonu (300-500 pg/ml) (43), ya da düşük sayıda folikül (≤ 5 folikül) ve/veya yumurta (≤ 5 yumurta) baz alınmıştır (43,44). Bazı tanımlarda ise 40 yaş ve üzeri olmak ve anormal over rezerv testleri dikkate alınır (45–47). Önceki yıllarda yapılan bir derlemede düşük over rezervinin 35 ayrı tanımını ortaya koymuştur (48).

Herhangi bir araştırmanın yürütülmesi ve anlamlı müdahalelerin uygulanması için tanımda evrensellik önemlidir. Bu eksikliğin getirdiği sınırlamaların üstesinden gelmek için, 2011 yılında düzenlenen “ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) düşük over yanıtı tanımı üzerine çalışma grubu” konsensüs toplantısının ardından Bologna kriterleri yayımlanmıştır (12). Bologna kriterleri, düşük over yanıtı tanısı için aşağıdaki üç özellikten en az ikisinin varlığını önermektedir:

- İleri kadın yaşı (≥ 40 yaş) veya düşük over yanıtı için başka herhangi bir risk faktörü

- Daha önce düşük over yanıtı öyküsü (konvansiyonel protokolde ≤ 3 oosit)
- Anormal over rezerv testi (AFS < 5-7 folikül veya AMH < 0,5-1,1 ng/ml)

Birçok infertilite merkezi düşük over rezervi tanısında düşük over yanıtı için belirlenen Bologna kriterlerini kullanır. Fakat bazı araştırmacılar, pelvik enfeksiyon, endometrioma, yumurtalık cerrahisi ve yaygın periovarian adezyonlar gibi risk faktörlerinin düşük over yanıtına neden olabileceği fakat düşük over rezervi olarak kabul edilemeyeceğini öne sürerek düşük over rezervi tanısında düşük over yanıtı kriterlerinin kullanılması konusundaki endişelerini dile getirmişlerdir (13).

Azalmış over rezervi veya ekzojen gonadotropin stimülasyonuna düşük ovaryan yanıtı olan hastaların tedavisi, uzmanları yıllardır zorlamaktadır. Patofizyolojinin sınırlı anlaşılması ve yardımcı üreme teknolojisinde genel olarak olumsuz sonuçların yanı sıra düşük yanıt veren hasta tanımında geniş heterojenlik mevcuttur. Bu kapsamda yedi ülkeden üreme endokrinologları ve üreme tıbbi uzmanları tarafından oluşturulan POSEIDON (**P**atient-**O**riented **S**trategies **E**ncompassing **I**ndividualize**D** **O**ocyte **N**umber) grubu özellikle düşük prognozlu hastaların tanı ve yönetimine odaklanmak için kurulmuştur. Bu grup, over rezervi azalmış veya ekzojen gonadotropinlere beklenmedik düşük over yanıtı olan infertilite hastalarını sınıflandırmak için yeni bir sınıflandırma önermiştir. Bu sınıflandırmada, yaş ve beklenen anöploid oranı, over rezerv belirteçleri (AFS-AMH) ve stimülasyon sonrası elde edilen oosit sayısı olmak üzere nicel ve nitel parametrelere dayalı dört grup belirlenmiştir. Bu gruplar Tablo 2.2’de özetlenmiştir (49). POSEIDON grubu başarılı bir tedaviye yönelik, her hastada spesifik olarak transfer için en az bir öploid embriyo sağlayacak oosit sayısını belirleyecek yeterlilikte yeni bir ölçüt sunmaktadır. POSEIDON sınıflandırması, yalnızca düşük over yanıtını tanımlamayı değil, aynı zamanda hastalar için prognozu belirlemeyi de amaçlamakta ve bu kriterleri kullanarak klinik araştırmalar için daha homojen popülasyonlar oluşturabileceği düşünülmektedir (50).

Tablo 2. POSEIDON sınıflandırmasına göre yardımcı üreme teknolojisinde dört düşük prognozlu hasta grubu

POSEIDON Grup 1	POSEIDON Grup 2
<35 yaş AFS ≥ 5 AMH $\geq 1,2$ ng/ml Grup 1a: <4 oosit Grup 1b: 4-9 oosit	≥ 35 yaş AFS ≥ 5 AMH $\geq 1,2$ ng/ml Grup 2a: <4 oosit Grup 2b: 4-9 oosit
POSEIDON Grup 3	POSEIDON Grup 4
<35 yaş AFS < 5 AMH < 1,2 ng/ml	≥ 35 yaş AFS < 5 AMH < 1,2 ng/ml

AMH: Anti-müllerian hormon, AFS: Antral folikül sayısı

2.2.2. Mekanizması ve Etiyolojisi

Reprodüktif yaşlanma doğum öncesinden başlayıp menopoza kadar devam eden bir süreçtir (51). Kadınlar, 20. gebelik haftasında sayıları 6-7 milyona ulaşan germ hücre havuzuna sahiptir. Gebeliğin ortasından itibaren ve reprodüktif yaşamı boyunca, geri dönüşü olmayan bir şekilde gonadın germ hücre havuzunu giderek azaltır (52). Fertilite otuz yaşından önce zirve yapar ve sonrasında giderek azalır. Bu, ovulasyonun bir sonucu olarak azalan primordial (non-growing(nGFs), primer, intermediate) folikül havuzundan ve ağırlıklı olarak foliküler atreziden kaynaklanmaktadır. Matematiksel bir model, kadınların ovaryen foliküllerde doğumdan 38 yaşına kadar yavaş ve daha sonra hızlanan olmak üzere iki fazlı bir düşüş yaşadığını öne sürmektedir (28). Son kanıtlar bu görüşe karşı çıkmakta ve düşüşün reprodüktif dönem boyunca giderek artan atrezi oranından kaynaklandığını öne sürmektedir. Bu model aynı zamanda kadınlar arasındaki primordial folikül havuzun boyutundaki farkı da vurgular. Aynı yaştaki “normal over rezervi” olanlar arasında bile folikül havuzu büyüklüğündeki fark 100 kata kadar çıkabilmektedir. Bununla birlikte, bunun başlangıçtaki folikül havuzunun büyüklüğündeki bir farklılıktan mı yoksa tükenme oranındaki farklılıklardan mı kaynaklandığı şu anda belirsizdir.

Mevcut veriler, farklı yaşlardaki primordial foliküllerin, yaşa bağlı hormon seviyelerindeki değişikliklere farklı yanıtlar verebileceğini düşündürmektedir (51).

Foliküler atrezi, over stimülasyonu için önemli klinik etkilere sahiptir. Ek olarak, primordial folikülleri normal aralığın altında olan tüm yaş gruplarındaki kadınlar, over stimülasyonuna yetersiz bir yanıt verecek ve daha kısa reproduktif döneme sahip olup erken menopoza gireceklerdir (53). Doğal yaşa bağlı düşüşe ek olarak, over rezervini daha da azaltabilecek faktörler vardır. Bunlardan bazıları endometrioma, bazı pelvik enfeksiyonlar, over cerrahisidir. Bu tür etiyolojik faktörlerin, intrafoliküler endokrin ve diğer düzenleyici mekanizmaların bozulmasına, aromataz aktivitesinin azalmasına, gonadotropin dalgalanmasını azaltan faktörün aktivitesinin azalmasına ve kan akışının değişmesine neden olduğuna inanılmaktadır (54–56).

Endometrioma ve cerrahi eksizyonunun düşük over rezervine neden olduğu bilinmektedir (57). Ovaryan korteks üzerindeki mekanik baskı, vasküler ağların bozulması ve kortikal stromanın değişmesi, ovaryan foliküllere verilen hasara atfedilen mekanizmalardan bazılarıdır (58). Ayrıca endometrioizde periton sıvısında prostaglandin E2 (PGE2), interlekinler (IL) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi konsantrasyonu artan pro-inflamatuar maddeler, gametler, embriyo ve tubal fonksiyon üzerine toksik etkiler gösterebilir (59).

Genital tüberküloz latent formunda bile Hintli kadınlarda düşük over rezervinin bir nedeni olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Bu tür kadınların anormal over rezerv testleri (60) olduğu ve over stimülasyonu için yüksek dozlarda gonadotropin gerektiren ve IVF sırasında düşük oosit verimi gösteren, düşük yanıt belirtileri gösterdiği bilinmektedir (61). Klamidyal enfeksiyonun IVF uygulananlarda over yanıtını olumsuz etkilediği bilinmektedir (27). Son yıllarda uterin leiomyom tedavisi için uterin arter embolizasyonunun da düşük over rezervi için bir başka etiyolojik faktör olduğu bulunmuştur (62). Hem kemoterapi hem de radyoterapinin over rezervini olumsuz etkilediği bilinmektedir (63–65). Obezite ve kronik sigara içimi düşük over rezervi ile ilişkili olduğu bilinen diğer faktörlerdir (66,67).

Genç kadınlarda düşük over rezervi etiyolojisinde kümülüs ve granüloza hücrelerinde belirli genlerin değişmiş ekspresyonu suçlanmıştır (68,69). FSH reseptör

(FSHR) polimorfizminin IVF uygulanan genç kadınlarda beklenmeyen kötü yanıtın önemli bir nedeni olduğu düşünülmektedir. FSHR'deki mutasyonlar, polimorfizmler ve alternatif olarak eklenmiş varyantlar, reseptör işlevi üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Reseptörde yapısal değişiklik meydana getirdiklerine, dolayısıyla hormon bağlama kabiliyetini veya hormona bağlı sinyal verme kabiliyetini azalttığına inanılmaktadır (70). FMR1 genindeki belirli mutasyon türlerinin, kadınlarda 40 yaşından önce gonadotropin yüksekliğine, düşük östrojen seviyesinin eşlik ettiği erken ovaryen fonksiyon kaybının görülmesi olarak tanımlanan prematür ovaryen yetmezlik ile ilişkili olduğu bilinmektedir (71).

2.2.3. Düşük Over Rezervi Yönetimi

Düşük over rezervli kadınlarda çeşitli terapötik müdahalelerin etkinliğine ilişkin mevcut kanıtların büyük çoğunluğu IVF'ye dayanmaktadır ve yaştan bağımsız olarak düşük gebelik ve canlı doğum oranı göstermektedir (72).

Derin ve uzun süreli hipofiz baskılanmasından kaçınmak, LH dalgalanmasının önlenmesi, oosit verimini en üst düzeye çıkarmak ve iyi implantasyon potansiyeline sahip embriyolar elde etmek için kontrollü over stimülasyonu uygulanmaktadır. Kontrollü over stimülasyonu düşük over yanıtı hastalarda tüm terapötik müdahalelerin temelini oluşturur. Araştırmacılar tarafından düşük over rezervini tanımlamak için kullanılan farklı kriterler, tedavi stratejilerinin karşılaştırılması için ortak bir engel oluşturmuştur. Bu açıdan Bologna kriterleri ve POSEIDON sınıflandırması çeşitli terapilerin etkinliğini değerlendirmede homojen grupları belirlemek için doğru yönde atılmış önemli adımlardır (14,49,73,74).

2.2.3.1. IVF için kontrollü over stimülasyonu

Over stimülasyonu için mevcut en yaygın iki protokol GnRH agonist ve antagonist protokolleridir. GnRH agonist protokolünde, hipofiz bezi, spontan LH dalgalanmasının ve erken luteinizasyonun önlenmesine yol açan bir ilk down regülasyona uğrar. GnRH agonistleri, flare-up protokolü ve luteal faz protokolü olarak bilinen iki protokolde kullanılabilir (75,76). Flare-up protokolü, foliküler fazın ilk 4 gününde meydana gelen geçici FSH yükselmesini (agonist etkisi) kullanma avantajına

sahiptir. Bu yükselme foliküler alım sürecine yardımcı olur. Gonadotropinlerin verilmesine menstrual siklusunun üçüncü gününde başlanmalıdır (77). Luteal faz protokolünde, GnRH mid-luteal fazda başlatılır ve sonraki menstrual siklusunun başlamasıyla hipofiz down regülasyon fenomeni elde edilmiş olur. Gonadotropinlerin verilmesine menstrual kanamanın 2. gününde başlanır (75,76). GnRH antagonistleri, periovulatar dönemde LH artışını bloke etme avantajına sahiptir. Bu nedenle erken luteinizasyon veya spontan LH dalgalanması oluşmaz. Menstrual siklusunun başlangıcında hipofiz bezi down regüle edilmediğinden, over stimülasyonu için daha az miktarda gonadotropin gerekir (78).

Düşük over yanıtı hastalarda en yaygın olarak kullanılan kontrollü over stimülasyon protokolleri, oosit verimini en üst düzeye çıkarmak için yüksek dozlarda FSH (300-450 IU/gün) ile stimülasyonu içermektedir (14). LH'nın erken foliküler fazda eklenmesi, oosit ve dolayısıyla embriyo kalitesi üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabilir. Ancak, FSH'ya rekombinant LH eklenmesine ilişkin mevcut kanıtlar yetersizdir (79). Ayrıca LH'nın küçük veya orta büyüklükteki foliküllerin sayısını azaltarak folikülogenezi modüle ettiği gösterilmiştir (16,17). Düşük doz insan koryonik gonadotropini (HCG) takviyesi veya saf insan menopozal gonadotropini (hMG) ilavesi oosit veriminde bazı gelişmeler göstermiştir (80,81). Luteal faz başlangıcındaki FSH, bildirilen herhangi bir klinik fayda olmaksızın foliküllerin alımını etkilemek için kullanılmıştır (82).

2.2.3.2. Agonistler

Agonistler, endojen bir LH dalgalanmasını önlemek için IVF uygulanan düşük over yanıtı hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzun agonist protokolü, foliküler gelişimi etkilemek için gerekli olan hem tedavi süresini hem de toplam gonadotropin dozunu artırır. Ancak başlangıçtaki flare etkileri nedeniyle foliküllerin toplanmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle, gonadotropin uygulamasından önce erken foliküler fazda agonist uygulamasının başlatıldığı kısa agonist protokolü, düşük over yanıtı hastalarda en yaygın kullanılan agonist protokollerinden biridir (83). Kısa agonist protokolde menstrual siklusun başlangıcı ile indüksiyona başlanır. Siklusun 1-2. gününde GnRH agonisti, 3. gününde ise gonadotropinlerle stimülasyona başlanır ve

ovulasyonun tetiklendiği güne dek devam edilir. Ultra kısa protokolün kısa protokolden farkı ise daha kısa süreli GnRH agonisti (3-7 gün) kullanılmasıdır (84).

Mikrodoz protokol düşük over rezervli olgularda hem kısa agonist protokol gibi GnRH agonistinin flare etkisinden faydalanılabilecek hem de prematür luteinizasyon riskini en aza indirecek bir protokol olarak geliştirilmiştir. Bu protokolde önceki siklusta oral kontraseptif kullanılır. Son kullanılan haptan 3-5 gün sonra iki gün süreyle GnRH agonisti kullanılır ve üçüncü günden itibaren gonadotropinler eklenir. GnRH agonisti kullanımına ovulasyon tetikleninceye kadar devam edilir (84). Mikrodoz protokol ve ultra kısa protokol bazı klinisyenler tarafından hipofiz baskılanmasını en aza indirme çabasıyla tercih edilse de klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiştir (14).

2.2.3.3. Antagonistler

Son on yılda IVF uygulanan düşük over rezervli kadınların yönetiminde antagonist protokol giderek daha fazla kullanılmaktadır. Antagonistler, tedavi süresini uzatmadan erken LH artışını önlemenin etkili bir yolunu sağlar. Elde edilen gebelik oranları kısa agonist protokolüne benzer. İki meta-analiz, antagonist ve kısa agonist protokolleri arasında gebelik oranı açısından herhangi bir fark bulmamıştır (85,86).

Fix protokol antagonist tedavisinin en yaygın olarak kullanılan yöntemidir. Bu protokolde antagonist uygulanması için sabit bir gün belirlenir ve bu genelde gonadotropin stimülasyonunun altıncı günüdür. Bu sabit rejim, herhangi bir erken LH salgılanması riskinden kaçınmak ve stimülasyon protokolünü basitleştirmek için benimsenmiştir. Flexible protokolde ise her hastanın over stimülasyonuna verdiği yanıtta bireysel farklılıklar olacağı göz önünde bulundurularak, tedaviye foliküler boyuta göre GnRH antagonisti ile başlanır (87).

Antagonist tedavide, oral kontraseptif (OKS) eklensin yada eklenmesin multipl doz fixed (stimülasyonun altıncı ila yedinci gününden günde 0.25 mg), multipl doz flexible (belirgin folikül 14 ila 15 mm olduğunda günde 0.25 mg) ve tek doz (stimülasyonun 7. ila 8. gününde tek doz 3 mg uygulama) protokolleri uygulanmaktadır (88).

2.2.3.4. Doğal siklus IVF

Doğal siklus IVF, gonadotropin yükünü azaltmak, oosit kalitesinde olası iyileşme ve yüksek doz rejimlerinin mali yükünü azaltmak için düşük over rezervli hastalarda yüksek doz rejimlerine bir alternatif olarak kullanılmaktadır (89,90). Folikül sayısını ve başarılı oosit alımını iyileştirmek için antagonist ve küçük dozlarda FSH ile birleştiren minimal stimülasyon ile modifiye edilmiş doğal siklus IVF, düşük over rezervli kadınlarda yüksek doz protokollerine alternatiftir (91,92). Mild stimülasyon protokolü birkaç oosit toplamak amacıyla, düşük dozda FSH veya hMG ve/veya oral ajanların GnRH antagonisti ile birlikte uygulandığı bir yöntemdir. Daha az sayıda embriyo ve oosit elde edilmesine karşın kümülatif gebelik oranları açısından konvansiyonel protokollerle farkının olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca eşit derecede etkili olmasına rağmen, hiperstimülasyon sendromu ve venöz tromboembolizm insidansı açısından daha yüksek bir güvenlik profiline sahip olması, hastalar tarafından daha iyi tolere edilmesi ve daha ucuz olması öne çıkan avantajlarıdır (93). Doğal siklularda başarısızlık %50'ye kadar yükselebilir. Gebelik oranları hasta başına %8-18 olarak bildirilmiştir. Bu protokoller, daha yaygın olarak kullanılan yüksek doz FSH protokollerinin başarısız olduğu durumlarda, düşük over yanıtı hastalar için bir alternatif sunmaktadır (14,74).

2.2.3.5. Ön tedavi

Oral kontraseptif haplar (OKS), progesteron veya etinil estradiol ile ön tedavi, foliküler senkronizasyonu iyileştirme, erken ovulasyonu önleme ve siklusların programlanmasını sağlama stratejisi anlamına gelir (94,95).

2.2.3.6. Adjuvan tedavi

Düşük over yanıtı hastalarda oral dehidroepiandrosteron veya transdermal testosteron şeklinde androjen takviyesi, intrafoliküler ortamı ve ekzojen FSH'ya foliküler duyarlılığı iyileştirdiğine inanıldığı için uygulanmıştır. Mevcut kanıtlar, oosit sayısı, embriyo kalitesi ve canlı doğum oranları da dahil olmak üzere çeşitli parametrelerde ılımlı bir iyileşme olduğunu göstermektedir (96,97).

Büyüme hormonu takviyesi, düşük yanıt verenlerde oosit verimini ve gebelik oranlarını iyileştirmek amacıyla kontrollü over stimülasyonu ile kombine olarak kullanılabilen başka bir adjuvan tedavidir. Az sayıda kadınla ilgili sınırlı kanıt, adjuvan olarak büyüme hormonunun düşük over yanıtı hastalarda yararlı olabileceğini düşündürmektedir (98).

Düşük doz aspirin, gebelik ve canlı doğum oranlarını iyileştirmek amacıyla IVF'de kullanılmıştır. Yapılan bir çalışma, düşük doz aspirin takviyesini takiben IVF sonuçlarında herhangi bir iyileşme olmadığını göstermektedir (99). Düşük over rezervi yönetiminde çok sayıda terapötik müdahale Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 3. IVF tedavisi gören düşük over rezervli kadınlarda terapötik müdahaleler

Gonadotropinler	hMG
	rFSH
	rFSH+rLH
	rFSH+hCG
	Luteal FSH başlangıç
Agonistler	Kısa agonist
	Mikro doz
	Ultra kısa
	Uzun agonist
Antagonistler	Multipl doz fixed
	Multipl doz flexible
	Tek doz
Doğal/modifiye stimülasyon IVF	Doğal siklus (medikasyon yok)
	Modifiye doğal siklus (GnRH antagonist + düşük doz FSH/HMG, hCG)
	Mild stimülasyon (oral ajan + düşük doz FSH/HMG + GnRH antagonist)
Tedavi öncesi müdahaleler	OKS
	Progesteron
	Etinil estradiol
Adjuvanlar	Büyüme hormonu
	DHEA
	Testosteron
	Aspirin

hMG=İnsan menopozal gonadotropini, IVF=In vitro fertilizasyon, rFSH=Rekombinant folikül stimüle edici hormon, rLH=Rekombinant luteinizan hormon, HCG=İnsan koryonik gonadotropini, DHEA=Dehidroepiandrosteron, OKS=Oral kontraseptifler

2.3. IN VITRO FERTİLİZASYON (IVF)

İnfertilitenin nedeni ne olursa olsun, siklus başına en yüksek gebelik oranına sahip tedavi IVF tedavisidir. 1978'deki başlangıcından bu yana (100), dünya çapında IVF sikluslarının sayısında dikkate değer bir artış olmuştur. İsveç'te yaklaşık 50 doğumdan 1'i, Avustralya'da 60 doğumdan 1'i ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 80 ila 100 doğumdan 1'i artık IVF'den kaynaklanmaktadır. 2003 yılında, ABD'de 399 klinikten 100.000'den fazla IVF siklusu rapor edilmiş ve 48.000'den fazla bebek dünyaya gelmiştir (101).

2.3.1. IVF Prosedürü

IVF tedavisi prosedürü, yumurtalıktan preovulatar oositlerin alınmasını, ardından laboratuvarında sperm ile fertilizasyonu ve endometrial boşluğa embriyo transferini içerir (102). IVF siklusu sırasında aşağıdaki adımlar gereklidir:

- Over stimülasyonu
- Foliküler aspirasyon
- Oosit sınıflandırması
- Sperm hazırlama
- Oosit inseminasyonu
- Embriyo kültürü
- Embriyo transferi

2.3.1.1. IVF İçin Over Stimülasyonu

IVF tedavisinin başarısı, diğer faktörlerin yanı sıra hastanın yaşına ve endometrial boşluğa transfer edilen embriyoların kalitesine bağlıdır. Herhangi bir IVF siklusunda elde edilen embriyo sayısı ise ovulasyon indüksiyonundan sonra alınan oosit sayısına bağlıdır (103–105).

Over stimülasyonu esas olarak hMG, rFSH, rLH gibi gonadotropinler kullanılarak yapılır. Gonadotropin dozları, hastanın yaşına, over rezervine ve önceki öyküsüne bağlı olarak 150 ila 450 IU/gün arasında değişir. Over stimülasyonunda gonadotropinlerin kullanılması IVF'de genel bir iyileşmeye yol açmıştır. Bunun

nedeni, siklus başına alınan oositlerin sayı, kalite ve senkronizasyonunun artması, dolayısıyla fertilizasyon oranlarının artması, embriyo sayısının artması ve sonraki gebelik oranlarının artmasıdır. Ayrıca, daha fazla embriyo mevcut olduğundan, gelecekteki transferler için fazla sayıda embriyonun dondurularak saklanması için bir fırsat oluşturmaktadır. Genelde menstrual siklusun 2. veya 3. gününde tedaviye başlanır. Yanıt temel olarak transvajinal ultrasonografi kullanılarak izlenir. En az dört folikül çapı 17-18 mm'ye ulaştığında, gonadotropinler kesilir ve 10.000 IU HCG uygulanır. Oosit toplama işlemi yaklaşık 34-36 saat sonra gerçekleştirilir (77).

2.3.1.2. Foliküler Aspirasyon

Foliküler aspirasyon, ovulasyon tetiklendikten 34-36 saat sonra yapılır. Bu genellikle transvajinal ultrason rehberliğinde yapılır. Hasta dorsal litotomi pozisyonuna alınır ve sedasyon uygulanır. Vajinal duvar serum fizyolojik ile temizlenir. Over ve folikülleri lokalize etmek için vajinaya bir iğne kılavuzuna bağlı steril kılıflı bir transvajinal ultrason probu yerleştirilir. Daha sonra bir oosit toplama iğnesi, iğne kılavuzundan vajinal forniks yoluyla overe geçirilir ve foliküler sıvı aspire edilir. Sıvı daha sonra oositlerin varlığını doğrulamak için IVF laboratuvarına aktarılır. Bu prosedürün başlıca riskleri enfeksiyon, pelvik damar ve organlara verilen hasardır. Ancak dikkatli bir şekilde ve eğitimli ellerde yapıldığında bu riskler neredeyse yok denecek kadar azdır (106).

2.3.1.3. Oosit Sınıflandırması

Toplanan oositlerin kalitesi IVF tedavisi başarısının önemli bir belirleyicisidir. Foliküler sıvı korona kümülüs kompleksinin görünümüne göre derecelendirilen oositler için mikroskop altında incelenir. Bir polar gövdenin (metafaz II aşaması) ve/veya germinal vezikülün (profaz aşaması) varlığı, inseminasyondan önceki preinkübasyon süresi için belirleyici bir faktördür (107).

2.3.1.4. Sperm Hazırlama ve Oosit İnseminasyonu

Semen örneği, oosit toplanmasından hemen önce, genellikle 3-5 günlük cinsel perhizden sonra toplanır. Numune daha sonra spermin sadece hareketli ve morfolojik olarak normal kısmını tutmak için işlenir. Bu, bir yoğunluk gradyan sistemi aracılığıyla santrifüjleme veya gradyan sistemi ile zayıf geri kazanımlara sahip olabilecek düşük kaliteli numuneler için basit ortam yıkama ile yapılır. Sperm, havada %5 karbon dioksit atmosferinde 60 dakika süreyle inkübe edilir. Son olarak, spermin hareketli fraksiyonunu içeren süpernatant çıkarılır ve oosit inseminasyonu gerçekleştirilir (102).

2.3.1.5. Embriyo Kültürü

İnseminasyona uğrayan oositler, %98 nemli havada ve %5 karbondioksit atmosferinde inkübe edilir. İdeal olarak, fertilizasyon inseminasyondan yaklaşık 18 saat sonra gerçekleşir. Bu durum iki pronükleusun varlığı ve ikinci bir polar gövdenin ekstrüzyonu ile kanıtlanır. Fertilize olan oositler (embriyolar), inkübatördeki büyüme ortamına aktarılır ve ardından bölünmeler için izlenir. İnseminasyondan yaklaşık 36-48 saat sonra 4-8 hücreli embriyo, 48-72 saat sonra 10-16 hücreli embriyo görülür. Morula veya blastosist aşaması 96-120 saat sonra gözlenir. Embriyolar simetri, parça varlığı, berraklık ve blastomer sayısına göre sınıflandırılır (107).

2.3.1.6. Embriyo Transferi

Transabdominal ultrasonografi eşliğinde transservikal transfer, embriyo transferi için kullanılan en yaygın yöntemdir. İşlem genellikle oosit inseminasyonundan sonra 3. günde veya embriyonun blastosist aşamasına geldiği 5. günde gerçekleştirilir (108,109). Embriyolar 15-20 µL kültür ortamı ile yüklenir, kateter uterus boşluğuna ilerletilir ve embriyolar fundusun yaklaşık 1-2 cm uzağından orta kaviteye çıkarılır. Elektif tek blastosist transferi çoğul gebelik oranlarını azaltır (110).

2.3.2. Ovulasyonun Tetiklenmesi

Kontrollü over stimülasyonunu içeren bir yardımcı üreme tedavisi siklusundaki anahtar prosedürlerden biri ovulasyonun tetiklenmesidir. Buradaki ovulasyon tetiklemesinin amacı, olgun oositleri elde etmek için doğal siklus sırasında nihai oosit olgunlaşmasını taklit etmektir. Bu olay, gonadotropinlerin siklus ortası dalgalanmasıyla başlatılır. Ayrıca, başarılı bir ovulasyon tetiklemesinin, over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini artırmadan %75'in üzerinde matür oosit oranı sağlayacağı tahmin edilmektedir (111). Bu konuda yıllardır ovulasyon tetiklemesinde kullanılan hCG, doğal endojen LH dalgalanması için önemli bir etken olduğunu kanıtlamıştır (112). Piyasada HCG'nin üriner ve rekombinant preparatları mevcuttur. Yapılan bir meta-analizde iki preparatın canlı doğum ve gebelik açısından bir fark oluşturmadıkları bildirilmiştir (113). Bununla birlikte HCG'nin uzun yarı ömrü nedeniyle sağlıklı kadınlarda yaşamı tehdit eden iyatrojenik bir komplikasyon olan OHSS'ye neden olabilir (114). Erken LH dalgalanmasının önlenmesi için GnRH antagonist protokollerinin kullanılmaya başlanmasından bu yana, nihai oosit maturasyonunun indüksiyonu için daha güvenli bir seçenek sağlamak üzere GnRH agonisti protokolleri geliştirilmiştir (115). HCG ile GnRH agonist protokollerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada GnRH agonistinin daha az OHSS'ye neden olduğu fakat gebelik ve canlı doğum oranları açısından daha dezavantajlı olduğu gösterilmiştir (116). OPU işleminden 35-37 saat öncesinde eş zamanlı olarak standart doz HCG'ye ek olarak GnRH agonist uygulanması dual trigger olarak adlandırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada HCG ile karşılaştırıldığında dual trigger ile ovulasyonun tetiklenmesi, gebelik ve canlı doğum oranlarını artırdığı gösterilmiştir (117). Son zamanlarda empty folikül sendromu olgusunda önerilen double trigger yönteminde, OPU işleminden 40 saat önce GnRH agonist ve 34 saat önce HCG uygulanmaktadır (118). Double trigger yönteminin, ovulasyon tetiklenmesi ve OPU arasındaki süreyi uzatması ve GnRH agonist ile eş zamanlı FSH piki sağlaması olmak üzere iki önemli avantajı vardır (119). Son çalışmalar, nöropeptid kisspeptinin (GnRH salınımının hipotalamik düzenleyicisi) oosit olgunlaşmasının yeni bir indükleyicisi olduğunu ileri sürmüştür (120).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

T.C. S.B.Ü. Ankara Şehir Hastanesi ÜYTEM Kliniğine 2015-2019 yılları arasında başvuran, düşük over rezervli hastalar, retrospektif (geriye dönük) olarak incelenmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmaya 2015-2019 yılları arasında Yardımcı Üreme Tedavi Merkezi'ne düşük over rezervi nedeniyle başvuran, ek patolojisi olmayan 19-45 yaş arası, ICSI uygulanan tüm kadınlar dahil edilmiştir. Herhangi bir örneklem seçilmemiştir.

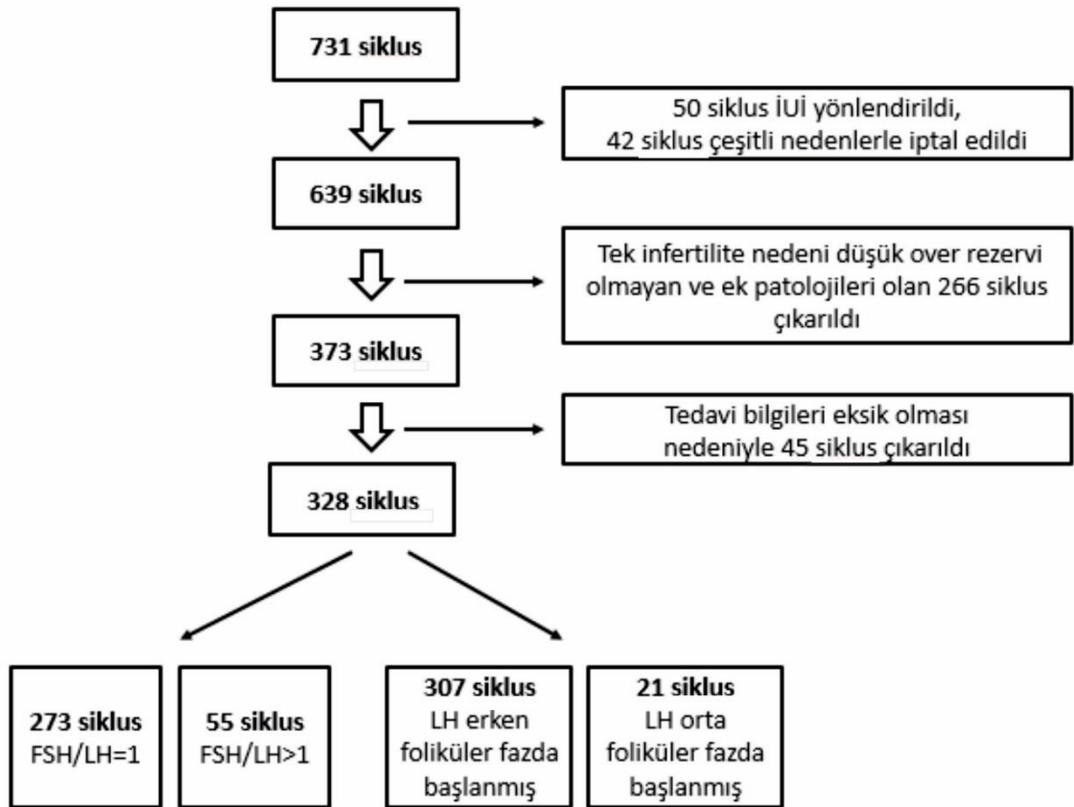
3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Araştırma retrospektif kohort tipinde bir epidemiyolojik çalışmadır.

3.4. ARAŞTIRMANIN AKIŞI

- 2015-2019 yılları arasında düşük over rezervi nedeniyle IVF kliniğine başvuru yapan ve tedavi planında LH eklenen 731 siklus araştırmaya dahil edildi
- Kontrollü over stimülasyonu başlanan 731 siklustan 50 tanesi intra uterin inseminasyona (IUI) yönlendirilmiştir. Düşük over yanıtı olması, TESE sonucunda sperm olmaması, hastanın verilen medikal tedaviyi almaması, hastanın kendi isteğiyle işlemiden vazgeçmesi, ovulasyon induksiyonunu takibinde 18 mm ve üzerinde birden fazla folikül gelişmemesi, östradiol seviyesinde iki kontrol günü arasında %20 den fazla düşüş olması veya pik estradiol seviyesinin 500 pg/ml'nin altında kalması durumunda siklus iptali önerilen ve iptali kabul eden 42 siklus çalışmadan çıkarıldı.
- Tek infertilite nedeni düşük over rezervi olmayan ve ek patolojileri olan 266 siklus çalışmadan çıkarıldı.

- 45 siklus ise tedavi bilgileri eksik olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 328 siklus detaylı olarak incelendi.
- 328 siklustan 273 tanesi FSH/LH=1 olacak şekilde tedavi alırken, 55 tanesi FSH/LH>1 olacak şekilde tedavi aldı.
- 328 siklustan 307 tanesinde LH erken foliküler fazda eklenirken, 21 tanesi orta foliküler fazda eklendi.



Şekil 1. Araştırmanın akış şeması

3.5. ARAŞTIRMADA İNCELENEN DEĞİŞKENLER

Araştırmada kaydedilen parametreler şu şekildedir:

- Yaş
- Boy
- Kilo
- Beden Kitle İndeksi
- İnfertilite süresi

- İnfertilite nedeni
- AMH, AFS, FSH, LH, E2, TSH, PRL, progesteron düzeyleri
- Kullanılan gonadotropin tipi (rFSH ve LH içeriği ve oranı)
- Toplam oosit sayısı
- Toplam embriyo sayısı
- Toplam M2 oosit sayısı
- Transfer edilen embriyo sayısı
- Endometrial kalınlık
- Kimyasal gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum oranları.

Hastaların demografik verileri ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait klinik bilgileri hasta dosyalarından ve klinik veritabanından elde edildi.

Hastaların yaş, bmi, infertilite öyküsü ile menstrüel siklusun (indüklenmiş veya spontan) başlangıcında serum FSH, LH, estradiol, AMH ve antral folikül sayımını da içeren bazal değerlendirmeler incelenmiştir. Bütün hastaların tedavileri süresince kullandıkları gonadotropinlerin çeşidi, süresi, toplam dozu incelenerek değerlendirmeler yapılmıştır. Hastalara ait embriyoloji kayıtları incelenerek toplam oosit sayısı, M2 oosit, transfer edilen embriyo sayısı bilgileri elde edilerek değerlendirmeler yapılmıştır. Tüm hastaların gebelik sonuçları incelenmiş ve gruplara göre değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir. Embriyo transferinden sonra 12. günde bakılan serum beta-hCG nin pozitif olup sonrasında gerilemesi kimyasal gebelik, transferden ortalama 6-7 hafta sonra TVUSG’de fetal kalp atımı olan intrauterin gestasyonel kese görülmesi ve sonrasında abort oluşması klinik gebelik, embriyo transferini takiben 20.hafta sonrasında canlı en az bir fetüsün olması ise devam eden gebelik olarak kabul edildi.

3.6. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Dahil edilme kriterleri:

- 19-45 yaş arasında olmak
- En az bir yıldır korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememiş olmak
- Düşük over rezervi nedeni ile IVF tedavisine alınmış olmak

- Tek tanısı düşük over rezervi olmak
- Ek patolojisi olmamak
- LH tedavisi başlanmış olmak

Dışlanma kriterleri:

- 19 yaşından küçük olmak
- 45 yaşından büyük olmak
- Düşük over rezervi tanısına ek infertilite nedeni olmak
- Ek patolojisi olmak

Araştırmaya dahil edilen hastaların tamamında kontrollü over stimülasyonunda antagonist protokol kullanılmıştır. Hastanemizde tedavi protokollerinde LH etkisi için HMG (Pergonal, Serono; Menogon, Ferring; Humegon, Organon) kullanılmaktadır ve bu preparatlarda 75 ünite FSH ve 75 ünite lüteinizan hormon (LH) mevcut olup FSH:LH, 1:1 oranındadır. Siklusların bir kısmı kontrollü overyan hiperstimulasyon amacıyla rFSH (Gonal-F®, İsviçre, subkütan ve Puregon®, Hollanda, subkütan) ve HMG kullanılan hastalardan seçilmiş, bir kısmı ise sadece HMG kullanılan hastalardan seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara antagonist protokol uygulanmış olup önde giden 3 ve daha fazla sayıdaki folikül 17' mm ve daha büyük olduğunda HCG uygulanmıştır. Tüm hastalarda fertilizasyon başarısızlığını en aza indirmek için, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu(ICSI) işlemi yapılmıştır.

3.7. ARAŞTIRMANIN İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak toplanmış, verilerin analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Çalışmada oluşan kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır.

3.8. ETİK KONULAR VE İZİNLER

Çalışmanın yapılabilmesi için Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul izni alınmıştır. (Tarih: 02.09.2020, No: E1/1047/2020).

Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 paket programında gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler gibi merkez ve yaygınlık ölçütleri ile gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile kontrol edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0.05'in altında olması sınır kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4. Hastaların LH eklenme zamanı ve FSH/LH oranları

	n	%*
LH eklenme zamanı		
Erken foliküler faz	307	93,6
Orta foliküler faz	21	6,4
Tedavide FSH/LH		
FSH/LH=1	273	83,2
FSH/LH>1	55	16,8
Toplam	328	100,0

*Sütun yüzdesi alınmıştır

Siklusların %93,6'sına (307 siklus) erken foliküler fazda, %6,4'üne (21 siklus) orta foliküler fazda LH başlandı. Çalışmamızda 328 siklusun tedavisinin %83,2'sinin (273 siklus) FSH/LH oranı 1 iken, %16,8'inin (55 siklus) FSH/LH oranı 1'den büyüktür.

Tablo 5. Hastaların tedaviye LH eklenme zamanına göre demografik, over rezerv ve bazal hormon değerleri

	LH erken $\bar{X} \pm S$	LH orta $\bar{X} \pm S$	p
Yaş (n=326)	34,40±4,75	31,95±3,99	0,011
İnfertilite süresi (n=327)	4,57±4,07	4,71±3,05	0,371
BKİ (n=325)	24,48±4,08	24,10±3,73	0,632
AMH (n=270)	0,68±0,72	1,48±1,98	0,639
AFS (n=213)	5,41±2,29	7,60±1,84	< 0,001
FSH (n=328)	10,78±3,29	9,13±3,66	0,028
LH (n=281)	5,79±2,56	4,61±1,95	0,082
E2 (n=282)	47,20±33,56	49,80±24,77	0,331
TSH (n=179)	2,17±1,29	1,96±1,44	0,551
Prolaktin (n=136)	13,62±11,76	13,34±15,05	0,534
Progesteron (n=53)	0,59±0,61	0,32±0,23	0,456

p değeri: Mann Whitney U testi

BKİ: Beden kitle indeksi, AMH: Anti müllerian hormon, AFS: Antral Folikül Sayısı, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinizan hormon, E2: Estradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon

Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların yaş ortalaması $34,40 \pm 4,75$ iken, orta foliküler fazda LH eklenen hastaların $31,95 \pm 3,99$ olarak tespit edildi. Erken foliküler fazda LH eklenen grubun yaş ortalaması diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,011$).

Hastalardan erken foliküler fazda LH eklenenlerin ortalama AFS değeri $5,41 \pm 2,29$ iken, orta foliküler fazda LH eklenenlerin $7,60 \pm 1,84$ 'tür. Orta foliküler fazda LH eklenen grubun ortalama AFS değeri diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

Vakalardan erken foliküler fazda LH eklenenlerin ortalama bazal FSH değeri $10,78 \pm 3,29$ iken, orta foliküler fazda LH eklenenlerin $9,13 \pm 3,66$ 'dır. Erken foliküler fazda LH eklenen grubun ortalama bazal FSH değeri anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,028$).

Gruplar arasında ortalama infertilite süresi, BKİ, AMH, LH, E2, TSH, Prolaktin, Progesteron değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 6. Hastaların tedavideki FSH/LH oranlarına göre demografik, over rezerv test ve bazal hormon değerleri

	FSH/LH=1 $\bar{X} \pm S$	FSH/LH>1 $\bar{X} \pm S$	p
Yaş (n=326)	$34,36 \pm 4,72$	$33,64 \pm 4,85$	0,224
İnfertilite süresi (n=327)	$4,41 \pm 3,95$	$5,42 \pm 4,22$	0,042
BKİ (n=325)	$24,34 \pm 4,09$	$25,06 \pm 3,90$	0,258
AMH (n=270)	$0,69 \pm 0,73$	$0,94 \pm 1,42$	0,696
AFS (n=213)	$5,38 \pm 2,28$	$6,27 \pm 2,41$	0,020
FSH (n=328)	$11,02 \pm 3,38$	$8,95 \pm 2,45$	<0,001
LH (n=281)	$5,86 \pm 2,62$	$5,04 \pm 2,03$	0,071
E2 (n=282)	$46,10 \pm 32,96$	$53,02 \pm 32,97$	0,037
TSH (n=179)	$2,19 \pm 1,29$	$1,98 \pm 1,34$	0,374
Prolaktin (n=136)	$14,20 \pm 11,87$	$11,08 \pm 12,44$	0,067
Progesteron (n=53)	$0,53 \pm 0,60$	$0,68 \pm 0,55$	0,282

p değeri: Mann Whitney U testi

BKİ: Beden kitle indeksi, AMH: Anti müllerian hormon, AFS: Antral Folikül Sayısı, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinizan hormon, E2: Estradiol, TSH: Tiroid stimüle edici hormon

Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların ortalama infertilite süresi $4,41\pm3,95$ iken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin $5,42\pm4,22$ 'dir. Tedavisi FSH/LH>1 olanların ortalama infertilite süresi anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,042$).

Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların ortalama AFS değeri $5,38\pm2,28$ iken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin $6,27\pm2,41$ 'dir. Tedavisi FSH/LH>1 olanların ortalama AFS değeri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,020$).

Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların ortalama FSH değeri $11,02\pm3,38$ iken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin $8,95\pm2,45$ 'dir. Tedavisi FSH/LH=1 olanların ortalama FSH değeri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların ortalama E2 değeri $46,10\pm32,96$ iken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin $53,02\pm32,97$ 'dir. Tedavisi FSH/LH>1 olanların ortalama E2 değeri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,037$).

Gruplar arasında ortalama yaş, BKİ, AMH, LH, TSH, Prolaktin, Progesteron değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 7. Hastaların tedaviye LH eklenme zamanına göre tedavi sonuçları

	LH erken	LH orta	p
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
Oosit (n=326)	$3,98\pm2,67$	$4,19\pm2,83$	0,660
M2 oosit (n=323)	$3,08\pm2,26$	$3,19\pm2,35$	0,734
Embriyo (n=322)	$1,77\pm1,57$	$2,05\pm1,65$	0,427
Transfer edilen embriyo (n=322)	$1,03\pm0,69$	$0,95\pm0,49$	0,546
Endometrial kalınlık (n=326)	$9,65\pm5,31$	$9,46\pm2,34$	0,388
Stimülasyon günü (n=326)	$9,46\pm1,99$	$10,00\pm2,00$	0,239
	n (%)	n (%)	
Kimyasal gebelik (n=328)	8 (2,6)	3 (14,3)	0,004
Abortus (n=328)	10 (3,3)	0 (0,0)	0,401
Canlı doğum (n=328)	18(5,9)	0 (0)	0,254

p değeri: Mann Whitney U testi, Ki-kare testi

Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların toplam oosit ortalaması $3,98 \pm 2,67$ iken, orta foliküler fazda LH eklenen hastaların $4,19 \pm 2,83$ olarak tespit edildi. Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların M2 oosit ortalaması $3,08 \pm 2,26$ iken, orta foliküler fazda LH eklenen hastaların $3,19 \pm 2,35$ olarak tespit edildi. Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların toplam embriyo ortalaması $1,77 \pm 1,57$ iken, orta foliküler fazda LH eklenen hastaların $2,05 \pm 1,65$ olarak tespit edildi. Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların transfer edilen embriyo ortalaması $1,03 \pm 0,69$ iken, orta foliküler fazda LH eklenen hastaların $0,95 \pm 0,49$ olarak tespit edildi. Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların endometrial kalınlıklarının ortalaması $9,65 \pm 5,31$ iken, orta foliküler fazda LH eklenen hastaların $9,46 \pm 2,34$ olarak tespit edildi. Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların stimülasyon günlerinin ortalaması $9,46 \pm 1,99$ iken, orta foliküler fazda LH eklenen hastaların $10,00 \pm 2,00$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık ve stimülasyon günü ortalamalarının karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların %2,6'sında (8 kişi), orta foliküler fazda LH eklenen hastaların %14,3'ünde (3 kişi) kimyasal gebelik oluştu. Orta foliküler fazda LH eklenen grupta kimyasal gebelik oluşma durumu diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,004$). Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların %3,3'ünde (10 kişi) abortus oluşurken, orta foliküler fazda LH eklenen hastaların hiçbirinde abortus oluşmamıştır. Erken foliküler fazda LH eklenen hastaların %5,9'unda (18 kişi) canlı doğum oluşurken, orta foliküler fazda LH eklenen hastaların hiçbirinde canlı doğum oluşmadı. Gruplar arasında abortus ve canlı doğum açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tablo 8. Hastaların tedavideki FSH/LH oranlarına göre tedavi sonuçları

	FSH/LH=1	FSH/LH>1	p
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
Oosit (n=326)	3,89±2,55	4,51±3,23	0,218
M2 oosit (n=323)	3,05±2,14	3,29±2,83	0,899
Embriyo (n=322)	1,76±1,52	1,96±1,84	0,688
Transfer edilen embriyo (n=322)	1,05±0,69	0,94±0,61	0,278
Endometrial kalınlık (n=326)	9,66±5,58	9,52±2,13	0,434
Stimülasyon günü (n=326)	9,48±2,02	9,56±1,84	0,357
	n (%)	n (%)	
Kimyasal gebelik (n=328)	8 (2,9)	3 (5,5)	0,343
Abortus (n=328)	10 (3,7)	0 (0,0)	0,149
Canlı doğum (n=328)	16 (5,9)	2 (3,6)	0,509

p değeri: Mann Whitney U testi, Ki-kare testi

Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların toplam oosit sayısı ortalaması 3,89±2,55 iken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin 4,51±3,23'dür. Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların toplam M2 oosit sayısı ortalaması 3,05±2,14 iken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin 3,29±2,83'dür. Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların toplam embriyo sayısı ortalaması 1,76±1,52 iken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin 1,96±1,84'tür. Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların transfer edilen embriyo sayısı ortalaması 1,05±0,69 iken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin 0,94±0,61'dir. Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların endometrial kalınlıklarının ortalaması 9,66±5,58 iken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin 9,52±2,13'dür. Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların stimülasyon günlerinin ortalaması 9,48±2,02 iken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin 9,56±1,84'dür. Gruplar arasında toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık ve stimülasyon günü ortalamalarının karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların %2,9'unda (8 kişi), FSH/LH>1 olarak düzenlenenlerin %5,5'inde (3 kişi) kimyasal gebelik oluştu. Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenen hastaların %3,7'sinde (10 kişi) abortus

oluşurken, FSH/LH>1 olarak düzenlenenenlerin hiçbirinde abortus oluşmadı. Tedavisi FSH/LH=1 olarak düzenlenenen hastaların %5,9'unda (16 kişi), FSH/LH>1 olarak düzenlenenenlerin %3,6'sında (2 kişi) canlı doğum oluştu. Gruplar arasında kimyasal gebelik, abortus ve canlı doğum açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı.



5. TARTIŞMA

İnfertilitenin önemli nedenlerinden olan düşük over rezervi, benzer yaştaki kadınlara kıyasla over stimülasyonuna yanıtı azalmış, çoğunlukla düzenli siklusları olan üreme çağındaki kadınları tanımlamak için kullanılır ve daha çok IVF tedavisi sırasında tanı konulur (7). Düşük over rezervli kadınlarda çeşitli terapötik müdahalelerin etkinliğine ilişkin farklı çalışmalar vardır ve birçoğu yaştan bağımsız olarak düşük gebelik ve canlı doğum oranı göstermektedir (72). Bu açıdan uygulanan tedavi protokolünün önemi büyüktür. Çalışmamızda da IVF tedavisi amacıyla kliniğe başvuran ve infertilite nedeni düşük over rezervi olan 328 olgu tespit edildi. Bu olgularda literatürde son derece sınırlı bir şekilde incelenen FSH/LH ve LH eklenme zamanı gibi IVF tedavisindeki farklılıkların gebelik ve canlı doğum üzerinde etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Over stimülasyonu, hMG, hCG, rFSH, rLH gibi gonadotropinler kullanılarak yapılır (77). Çalışmamızda hastalar tedavide FSH'nın LH'ya oranına göre FSH/LH=1 (hMG) ve FSH/LH>1 (hMG+rFSH) olarak iki gruba ayrılarak incelendi. Çalışmada iki grup arasında oosit sayısı, M2 oosit sayısı, embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık ve stimülasyon günü gibi parametrelerde anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ayrıca kimyasal gebelik, abortus ve canlı doğum gibi tedavi sonuçlarında da iki grup arasında bir fark bulunamadı. Almanya'da her grupta 1571 kişi dahil edilerek toplam 4719 olgunun incelendiği bir çalışmada hastalara verilen tedaviler rFSH+rLH, hMG, hMG+rFSH olmak üzere üç grupta incelenmiştir. hMG ve hMG+rFSH grupları arasında implantasyon başına ve siklus başına gebelik oranlarında ve implantasyon başına embriyo oranında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu parametreler rFSH+rLH grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (121). 2017 yılında 70 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde kontrollü over stimülasyonu sonuçlarında FSH+LH veya FSH+hCG veya hMG ile FSH tek başına karşılaştırılmıştır. Tek başına FSH verilmesi, FSH+LH veya hMG'den daha fazla sayıda oosit toplanmasına neden olurken, tek başına FSH yerine hMG kullanıldığında embriyo sayısı ve implantasyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca diğer gruplara göre rFSH+rLH ile tedavi edilen grupta gebelik oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (122). Literatürde bizim çalışmamızdaki gibi

doğrudan hMG ve hMG+rFSH gruplarını karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat çalışmamızın bulguları Almanya’da yapılan üç farklı grubun karşılaştırıldığı çalışmanın bazı bulgularıyla benzer bulgulara sahiptir. Ayrıca meta-analizde olduğu gibi literatürde daha çok hMG tedavisi verilenler ile rFSH ile rLH tedavisi verilen gruplar karşılaştırılmış ve klinik sonuçlarda rFSH+rLH grubunun üstün olduğu saptanmıştır (16,123). Bu çalışmalarda oluşan farkın FSH’nın oranının fazla olmasından değil kullanılan LH türündeki farklılıklarından (hMG’deki LH aktivitesinin çoğu LH’nın kendisinden ziyade insan koryonik gonadotropin içeriğinden kaynaklanır) kaynaklandığı söylenebilir. Buradaki durum rekombinant LH’nın oosit olgunlaşmasını ve kalitesini iyileştirmedeki üstünlüğünden kaynaklanıyor olabilir (16). Bizim çalışmamızda daha fazla FSH kullanmanın klinik herhangi bir sonuç üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı yönündeydi. Anlamlı olmasa da FSH/LH>1 olan grupta diğer gruba göre oosit, M2 oosit sayısı ve embriyo sayısı daha fazla, FSH/LH=1 olan grupta ise abortus ve canlı doğum oranının daha fazla olduğu bulundu. Literatürdeki çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda bu durum bize FSH’nın gebelik ve canlı doğum üzerine değil daha çok oluşan oosit ve embriyo sayısına etkisi olduğunu düşündürdü.

hMG, bileşiminde benzer oranlarda FSH ve LH’yı birlikte içerdiği için IVF merkezlerinde tercih edilen preparatlardandır. Ayrıca Türkiye’de yakın zamana kadar piyasada bir rLH müstahzarı olmadığından, LH aktivitesini sağlamak için hMG kullanılmaktaydı. Bu çalışmada da bahsedilen LH, hMG bileşimindeki LH’dır. LH’nın menstrual siklus boyunca, foliküler gelişimde, ovulasyonun indüklenmesinde ve mayoz I’in tamamlanmasında çeşitli rolleri olduğu bilinmektedir (124). Çalışmamızda vakalar LH’nın eklenme zamanına göre erken foliküler ve orta foliküler olmak üzere iki ayrı grupta incelenmiştir. Orta foliküler fazda LH uygulanan hasta grubunda erken foliküler fazda LH uygulanan gruba göre kimyasal gebeliğin daha yüksek olması dışında gebelik sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ayrıca iki grup arasında oosit sayısı, M2 oosit sayısı, embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık ve stimülasyon günü gibi parametrelerde de anlamlı bir farklılık bulunamadı. Türkiye’de yapılan 75 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, vakalar hMG eklenme zamanına göre 1. günde ve 5-6. günde olmak üzere iki grup halinde incelenmiştir. Gruplar arasında fertilizasyon, implantasyon veya

gebelik oranları ve embriyo kalitesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (125). Yapılan bir başka çalışmada, hMG verilmeyen kontrol grubu olmak üzere erken foliküler ve orta foliküler fazda hMG başlanan toplam üç grup birlikte incelenmiştir. Erken foliküler fazda hMG başlanan grupta diğer gruplara göre daha yüksek canlı doğum oranı olduğu görülmüştür (126). Görüldüğü üzere çalışmamız literatürdeki çelişkili sonuçların bazılarıyla uyumlu bulunmuştur. Her ne kadar anlamlı olmasa da erken foliküler fazda LH başlanan grupta abortus ve canlı doğum yüzdeleri daha yüksek bulunmuştur. Hatta orta foliküler fazda LH başlanan grupta herhangi bir abortusla sonuçlanacak gebelik veya canlı doğum hiç oluşmamış iken sadece kimyasal gebelik daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı farkın bulunamamış olması hem vaka sayısının düşük olması hem de iki grubun dağılımındaki dengesizlikten (328 vakanın 307'si erken foliküler faz, 21'i orta foliküler faz) kaynaklanmış olabilir. Erken foliküler fazda LH başlananlarda anlamlı olmasa da canlı doğum ve gebelik yüzdelerinin yüksek olması düşük over rezervli vakalarda mevcut düşük östrojen seviyelerinin LH'dan olumlu etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda orta foliküler fazda LH eklenen grupta kimyasal gebeliğin anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. IVF tedavisi sonrasında kimyasal gebelik gelişebilmekte ve genelde ilk siklusta görülme ihtimali daha yüksek olduğu bilinmektedir (127). Bu kapsamda iki grup incelendiğinde orta foliküler fazda LH eklenen gruptakilerin ilk siklus denemesi olma yüzdesi diğer gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durumun, kimyasal gebelikteki anlamlı yüksekliği açıklayacak nedenlerden biri olabileceği düşünüldü.

Çalışmamız, düşük over rezervli kadınların over stimülasyonunda hMG ve hMG+rFSH tedavi protokollerini iki grup halinde karşılaştıran bildiğimiz kadarıyla literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle benzersizdir. Kullanılan hMG tedavisine ek olarak verilen rFSH'nın tedavi sonuçları üzerine etkisi konusunda ipuçları vermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın retrospektif olması kaydedilen tıbbi verilerin kalitesine bağımlılık oluşturmuş ve toplanacak verileri sınırlandırmıştır. Ayrıca vaka sayısının az olması ve gruplar arası sayısal olarak dengesiz dağılım nedeniyle bazı sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamasına ve anlamlılıkların yorumlanmasında zorluklara yol açmıştır.

Çalışmamızda hastanemizde yakın zamanda yüksek maliyeti nedeniyle rLH müstahzarının kullanılmaması nedeniyle rLH ve hMG tedavilerini karşılaştırma imkanı olmamıştır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamız düşük over rezervli kadınlarda, over stimölasyonunda hMG'ye ek olarak verilen rFSH tedavisinin gebelik sonuçları üzerine herhangi bir olumlu etkisinin olmadığını gösterdi. Ayrıca LH'nın tedaviye eklenme zamanı açısından erken veya orta foliküler fazda verilmesinin tedavi sonuçları üzerine herhangi bir fark oluşturmadığı sonucuna varıldı. Sadece orta foliküler fazda LH eklenen grupta diğer gruba göre kimyasal gebelikte anlamlı bir yükseklik saptandı. Çalışmamızdaki bazı kısıtlılıklar nedeniyle bu sonuçlar ihtiyatla yorumlanmalıdır. Bu açıdan daha geniş katılımlı, çok merkezli, prospektif ve kanıt düzeyi yüksek çalışmalar planlanmalıdır. Ek olarak incelenen tedavi protokollerine rLH da eklenerek gonadotropinlerin over stimölasyonundaki etkileri hakkında daha detaylı sonuçlara ulaşılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO 2018.
2. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012;9(12):e1001356.
3. Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human reproduction* (Oxford, England) 2007;22(6):1506-12.
4. Kaur M, Arora M. Diminished Ovarian Reserve, Causes, Assessment and Management. *Int J Infertility Fetal Med* 2013;4(2):45-55.
5. Stephen EH, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-2002. *Fertil Steril* 2006;86:516-523.
6. Van Noord-Zaadstra BM, Looman CWN, Alsbach H, et al. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991;302:1361-1365.
7. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2012;95:1890-1897.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1407–15.
9. Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod*. 2014;29(9):1842–5.
10. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM et al. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616–24.
11. Sills ES, Alper MM, Walsh AP. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(1):30–6.
12. Ferraretti AP et al. ESHRE Working Group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616-24.
13. Pastore LM, Christianson MS, Stelling J et al. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR. *J Assist Reprod Genet* (2018) 35:17–23.

14. Loutradis D, Drakakis P, Vomvolaki E, Antsaklis A. Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:597-611.
15. Minareci Y, Ozcan U. IVF Sikluslarında Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyonu Uygulanan Hastalarda Yalnız rFSH ile rFSH + rLH Kombinasyon Protokolleri Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Kocaeli Med J* 2019; 8; 1:195-201.
16. Revelli A et al. Controlled Ovarian Stimulation with recombinant-FSH plus recombinant-LH vs. HMG based on the number of retrieved oocytes: results from a routine clinical practice in a real-life population. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 77.
17. Filicori M, Fazleabas AT, Huhtaniemi I, Licht P, Rao ChV, Tesarik J, et al. Novel concepts of human chorionic gonadotropin: reproductive system interactions and potential in the management of infertility. *Fertil Steril* 2005; 84: 275-284.
18. Hill MJ, Levy G, Levens ED. Does exogenous LH in ovarian stimulation improve assisted reproduction success? An appraisal of the literature. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 261-271.
19. Alviggi C, Clarizia R, Mollo A, Ranieri A, De Placido G. Outlook: who needs LH in ovarian stimulation? *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 599-607.
20. Maguire M, Csokmay J, Segars J, Payson M, Armstrong A. Enough is enough! Patients who do not conceive on 600 IU/d of gonadotropins show no improvement from an additional 150 IU of LH activity. *Fertil Steril* 2011; 95: 372-373.
21. Revelli A et al. Outcome of in vitro fertilization in patients with proven poor ovarian responsiveness after early vs. mid-follicular LH exposure: a prospective, randomized, controlled study. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29: 869-875.
22. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99:63.
23. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2015;103:e44-50.
24. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:719-21.
25. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G Jr. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. *Fertil Steril* 1983;39:174-9.
26. Pellicer A, Lightman A, Diamond MP, Russell JB, DeCherney AH. Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1987;47:812-5.
27. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:521-7.

28. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: Implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-6.
29. van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD, Dorland M, te Velde ER. Age-dependent decrease in embryo implantation rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;66:769-75.
30. Hanoch J, Lavy Y, Holzer H, Hurwitz A, Simon A, Revel A, et al. Young low responders protected from untoward effects of reduced ovarian response. *Fertil Steril* 1998;69:1001-4.
31. El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P. Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve – Aneight year study. *Hum Reprod* 2002;17:1519-24.
32. La Marca A, Nelson SM, Sighinolfi G, Manno M, Baraldi E, Roli L, et al. Anti-Müllerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2011;22:341-9.
33. Khader A, Lloyd SM, McConnachie A, Fleming R, Grisendi V, La Marca A, et al. External validation of anti-Müllerian hormone based prediction of live birth in assisted conception. *J Ovarian Res* 2013;6:3.
34. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001;76:666-9.
35. Elter K, Kavak ZN, Gokaslan H, Pekin T. Antral follicle assessment after down-regulation may be a useful tool for predicting pregnancy loss in in vitro fertilization pregnancies. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:33-7.
36. Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR. Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5746-50.
37. Jirge PR. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci* 2011;4:108-13.
38. Broer SL et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: An individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013;19:26-36.
39. Scott RT Jr. Diminished ovarian reserve and access to care. *Fertil Steril* 2004;81:1489-92.
40. Galey-Fontaine J, Cédric-Durnerin I, Chaïbi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online* 2005;10:94-9.
41. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: From theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014;20:124-40.

42. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O et al. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update*. Jul-Aug 2014;20(4):560-70.
43. Raga F et al. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: Improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999;14:1431-4.
44. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:419-24.
45. Barrenetxea G et al. Ovarian response and pregnancy outcome in poor-responder women: A randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2008;89:546-53.
46. Massin N et al. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique – A prospective, randomized, double-blind study. *Hum Reprod* 2006;21:1204-11.
47. Yarali H, Esinler I, Polat M, Bozdog G, Tiras B. Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: A comparative study with the microdose flare-up protocol. *Fertil Steril* 2009;92:231-5.
48. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000;73:667-76.
49. Poseidon Group , Alviggi C, Andersen CY, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016; 105(6): 1452–3.
50. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R and Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of ‘Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology’ and its proposed marker of successful outcome F1000Research 2016, 5:2911.
51. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: The decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod* 2008;23:699-708.
52. Peters H. Intrauterine gonadal development. *Fertil Steril* 1976;27:493-500.
53. Kwee J et al. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;85:1714-22.

54. Martinez F et al. Women with poor response to IVF have lowered circulating gonadotrophin surge-attenuating factor (GnSAF) bioactivity during spontaneous and stimulated cycles. *Hum Reprod* 2002;17:634-40.
55. Pellicer A et al. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998;70:671-5.
56. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simón C. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: Local and systemic cytokine production. *Fertil Steril* 1998;70:425-31.
57. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The impact of endometriosis and its treatment on ovarian reserve. *Semin Reprod Med* 2015;33:422-8.
58. Ho HY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:507-11.
59. Saridoğan E et al. Endometriozisli Kadında İnfertilitenin Yönetimi. *TJRMS* 2017;1(2):57-91.
60. Malhotra N, Sharma V, Bahadur A, Sharma JB, Roy KK, Kumar S. The effect of tuberculosis on ovarian reserve among women undergoing IVF in India. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117:40-4.
61. Dam P, Shirazee HH, Goswami SK, Ghosh S, Ganesh A, Chaudhury K, et al. Role of latent genital tuberculosis in repeated IVF failure in the Indian clinical setting. *Gynecol Obstet Invest* 2006;61:223-7.
62. Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S, Gualano MR, Bonomo L, Scambia G. Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: A prospective cohort study. *Fertil Steril* 2010;94:2296-300.
63. Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, Goto M, Kikkawa F. Anti-Müllerian hormone and assessment of ovarian reserve after ovarian toxic treatment: A systematic narrative review. *Reprod Sci* 2015;22:519-26.
64. Bala J, Seth S, Dhankhar R, Ghalaut VS. Chemotherapy: Impact on anti-Müllerian hormone levels in breast carcinoma. *J Clin Diagn Res* 2016;10:BC19-21.
65. Sonigo C et al. History of ABVD alters the number of oocytes vitrified after in vitro maturation in fertility preservation candidates. *Future Oncol* 2016.
66. Moy V, Jindal S, Lieman H, Buyuk E. Obesity adversely affects serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1305-11.

67. Firms S et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: A review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:134.
68. Jindal S, Greenseid K, Berger D, Santoro N, Pal L. Impaired gremlin 1 (GREM1) expression in cumulus cells in young women with diminished ovarian reserve (DOR). *J Assist Reprod Genet* 2012;29:159-62.
69. Skiadas CC, Duan S, Correll M, Rubio R, Karaca N, Ginsburg ES, et al. Ovarian reserve status in young women is associated with altered gene expression in membrana granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 2012;18:362-71.
70. Desai SS, Roy BS, Mahale SD. Mutations and polymorphisms in FSH receptor: Functional implications in human reproduction. *Reproduction* 2013;146:R235-48.
71. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:67.
72. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, Blockeel C, Stoop D, Haentjens P, et al. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online* 2014;28:469-74.
73. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, et al. Management of poor responders in IVF. *Reprod Biomed Online* 2005;10:235-46.
74. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: Is there anything new? *Biomed Res Int* 2014;2014:352098.
75. Hughes EG et al. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992;58:888-96.
76. Marci R et al. A low-dose stim. protocol using highly purified FSH can lead to high pregnancy rates in IVF patients with PCOS who are at risk of a high ovarian response to gonadotropins. *Fertil Steril* 2001;75:1131-5.
77. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: A better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:302-5.
78. Olivennes F et al. Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in-vitro fertilization cycles: A pilot study. *Hum Reprod* 1995;10:1382-6.
79. Mochtar MH, Van der Veen, Ziech M, van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD005070.

80. Madani T et al. Efficacy of low dose hCG on oocyte maturity for ovarian stimulation in poor responder women undergoing intracytoplasmic sperm injection cycle: A randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(11):1213-20.
81. Polyzos NP, De Vos M, Corona R, Vloeberghs V, Ortega-Hrepich C, Stoop D, et al. Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: A pilot study. *Hum Reprod* 2013;28:1254-60.
82. Kansal Kalra S, Ratcliffe S, Gracia CR, Martino L, Coutifaris C, Barnhart KT. Randomized controlled pilot trial of luteal phase recombinant FSH stimulation in poor responders. *Reprod Biomed Online* 2008;17:745-50.
83. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 1996;65:796-9.
84. Gürkan T ve ark. IVF Sikluslarında Kontrollü Ovaryan Stimülasyon. *TJRMS* 2017;1(1):42-53.
85. Griesinger G et al. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: A meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006;13:628-38.
86. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2011;26:2742-9.
87. Al-Inany H et al. Optimizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reproductive BioMedicine.* 2005;10(5):567–570.
88. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 29;4(4):CD001750.
89. Feldman B, Seidman DS, Levron J, Bider D, Shulman A, Shine S, et al. In vitro fertilization following natural cycles in poor responders. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:328-34.
90. Schimberni M, Morgia F, Colabianchi J, Giallardo A, Piscitelli C, Giannini P, et al. Natural-cycle in vitro fertilization in poor responder patients: A survey of 500 consecutive cycles. *Fertil Steril* 2009;92:1297-301.
91. Elizur SE, Aslan D, Shulman A, Weisz B, Bider D, Dor J. Modified natural cycle using GnRH antagonist can be an optional treatment in poor responders undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet* 2005;22:75-9.
92. Kedem A, Tsur A, Haas J, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Machtinger R, et al. Is the modified natural in vitro fertilization cycle justified in patients with “genuine” poor response to controlled ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2014;101:1624-8.

93. Nargund G, Datta AK, Fauser BCJM. Mild stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2017 Oct;108(4):558-567.
94. Al-Mizyen E et al. Does pretreatment with progestogen or oral contraceptive pills in low responders followed by the GnRHa flare protocol improve the outcome of IVF-ET? *J Assist Reprod Genet* 2000;17:140-6.
95. Hauzman EE, Zapata A, Bermejo A, Iglesias C, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Cycle scheduling for in vitro fertilization with oral contraceptive pills versus oral estradiol valerate: A randomized, controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:96.
96. Jirge PR, Chougule SM, Gavali VG, Bhomkar DA. Impact of dehydroepiandrosterone on clinical outcome in poor responders: A pilot study in women undergoing in vitro fertilization, using bologna criteria. *J Hum Reprod Sci* 2014;7:175-80.
97. Bosdou JK, Venetis CA, Dafopoulos K, Zepiridis L, Chatzimeletiou K, Anifandis G, et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: A randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2016;31:977-85.
98. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20(1):CD000099.
99. Frattarelli JL, McWilliams GD, Hill MJ, Miller KA, Scott RT Jr. Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril* 2008;89:1113-7.
100. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2:366.
101. Van Voorhis BJ. In Vitro Fertilization. *N Engl J Med* 2007;356:379-86.
102. Iketubosin F. In vitro fertilization embryo transfer processes and pathway: A review from practice perspective. *Trop J Obstet Gynaecol* 2018;35:227-32.
103. Garcia J, Jones GS, Acosta AA, Wright GL Jr. Corpus luteum function after follicle aspiration for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1981;36:565-72.
104. Murdock AI. How many embryos should be transferred? *Hum Reprod* 1988;13:2666-9.
105. Romeu A, Muasher SJ, Acosta AA, Veeck LL, Diaz J, Jones GS, et al. Results of in vitro fertilization attempts in women 40 years of age and older: The norfolk experience. *Fertil Steril* 1987;47:130-6.
106. Howe RS, Wheeler C, Mastroianni L Jr. Blasco L, Tureck R. Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval. *Fertil Steril* 1988;49:726-8.
107. Elder KT, Avery SM. Routine gamete handling: Oocyte collection and embryo culture. In: Brinsden PR, editor. *Textbook of In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. London, United Kingdom: Parthenon; 1992.

108. Testart J. Cleavage stage of human embryos two days after fertilization in vitro and their developmental ability after transfer into the uterus. *Hum Reprod* 1986;1:29-31.
109. Scott LA, Smith S. The successful use of pronuclear embryo transfers the day following oocyte retrieval. *Hum Reprod* 1998;13:1003-13.
110. Csokmay JM, Hill MJ, Chason RJ, Hennessy S, James AN, Cohen J, et al. Experience with a patient-friendly, mandatory, single-blastocyst transfer policy: The power of one. *Fertil Steril* 2011;96:580-4.
111. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin- GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update*. 2014;20:485- 500.
112. Dosouto C, Haahr T, Humaidan P. Advances in ovulation trigger strategies. *Panminerva Med*. 2019;61:42- 51.
113. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;23;4:CD003719.
114. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovar-ian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*. 2002;8:559- 577.
115. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the GNRH antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stim-ulation with recombinant FSH is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multi-centre trial. The European Orgalutran Study Group.
116. Youssef MA et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;31;(10):CD008046.
117. Lin MH, Wu FS, Lee RK, Li SH, Lin SY, Hwu YM. Dual trigger with combination of GnRH agonist and HCG significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril* 2013;100(5):1296-302.
118. Beck-Fruchter R, Weiss A, Lavee M, Geslevich Y, Shalev E. Empty follicle syndrome: successful treatment in a recurrent case and review of the literature. *Hum Reprod* 2012;27(5):1357-67.
119. Haas J et al. Co-administration of GnRH-agonist and hCG for final oocyte maturation (double trigger) in patients with low number of oocytes retrieved per number of preovulatory follicles- -a preliminary report. *J Ovarian Res* 2014; 2;7:77.
120. Jayasena CN, Abbara A, Comminos AN, et al. Kisspeptin- 54 trig-gers egg maturation in women undergoing in vitro fertilization. *J Clin Invest*. 2014;124:3667- 3677.

121. Bühler KF, Fischer R. rLH supplementation versus supplementation with urinary hCG-based LH activity during controlled ovarian stimulation in the long GnRH-agonist protocol: a matched case–control study. *Gynecological Endocrinology*, 2012; 28(5): 345–350.
122. Santi D et al. Efficacy of FSH Alone, FSH + LH, HMG or FSH + HCG on Assisted Reproductive Technology Outcomes in the “Personalized” Medicine Era: A Meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 8:114.
123. Wang Y et al. Comparison of the combination of rFSH and rLH protocol versus HMG protocol in controlled ovarian stimulation: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2020;1–15.
124. Fischer R. Understanding the role of LH: myths and facts. *Reprod BioMed Online.* 2007;15:468–77.
125. Sönmezer M et al. Outcomes after early or midfollicular phase LH supplementation in previous inadequate responders. *Reprod Biomed Online.* 2010 Mar;20(3):350-7.
126. Berker B et al. Human Menopausal Gonadotropin Commenced on Early Follicular Period Increases Live Birth Rates in POSEIDON Group 3 and 4 Poor Responders. *Reprod Sci.* 2021 Feb;28(2):488-494.
127. Dumitrascu MC et al. The Chemical Pregnancy. *Revista de Chimie -Bucharest.* 70(11):3818-3823.

8. ÖZGEÇMİŞ



9. EKLER

EK-1. ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		ÜYTEM Kliniğine Başvurusu Düşük Over Rezervli Hasta Grubunda Tedaviye Etkilenen Luteinizean Hormon(LH)'nin Folikül Uyancı Hormon(FSH)'a Oranının ve LH Eklemezinin Foliküller Fazı Başında Veya Ortasında Olmasının IVF Başarısı Üzerine Etkisi			
Pacienti/VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-			
	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:				
	TELEFON	0312 552 66 00			
	FAKS	0312 552 99 82			
	E-POSTA				
BİLGİLENDİRME VE ETİK KURULU	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ayşe Seval Erdinç			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnfertilite			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tıbbi cihazlar ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ÖYTEM KİNGİNE BAĞIRAN DÜŞÜK OVER REZERVİ HASTA GRUBUNDA TEDAVİYE EKLENEN LUTEALİZAN HORMON(LH)'İN FOLLİKÜL UYARICI HORMON(FSH)'A ORANININ VE LH EKLENMESİNİN FOLLİKÜL FAZIN BAĞINDA VEYA ORTASINDA OLINANIN IVF BAĞIRI ÇİZİNE ETKİSİ
FİNANSE VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarih	Versiyon Numarası	Etil
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Apldama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLÂN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SÖNÜÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/1047/2020	Tarih: 02.09.2020		
	Yukarıda bilgileri verilen Ankara Seclir Hastanesi İnteritite Kliniği'nden Doç. Dr. Ayşe Seval Eddinç sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr. Zeynep Cansız'ın tezi olan "ÖYTEM KİNGİNE BAĞIRAN DÜŞÜK OVER REZERVİ HASTA GRUBUNDA TEDAVİYE EKLENEN LUTEALİZAN HORMON(LH)'İN FOLLİKÜL UYARICI HORMON(FSH)'A ORANININ VE LH EKLENMESİNİN FOLLİKÜL FAZIN BAĞINDA VEYA ORTASINDA OLINANIN IVF BAĞIRI ÇİZİNE ETKİSİ" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ÜYTEM Klineğine Başvuran Dışık Over Rezervü Hasta Grubunda Tedaviye Elverişli Luteinizan Hormon(LH)'nın Folikül Uyandıran Hormon(FSH)'a Karşı ve LH Etkisinin Folikül Faza Başında Yaşı Ortasında Olanlar Üzerine Etkisi
Plasent/VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

*Toplantıda Bulunma