



T. C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**IVF ANTAGONİST SİKLUSLARINDA HCG İLE OVULASYON
TETİKLEME GÜNÜNDE SERUM ESTRADİOL, PROGESTERON VE
LH DÜZEYLERİNİN OOSİT SAYISI, OOSİT KALİTESİ, EMBRİYO
KALİTESİ VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Aziz İhsan TAVUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



T. C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**IVF ANTAGONİST SIKLUSLARINDA HCG İLE OVULASYON
TETİKLEME GÜNÜNDE SERUM ESTRADİOL, PROGESTERON VE
LH DÜZEYLERİNİN OOSİT SAYISI, OOSİT KALİTESİ, EMBRİYO
KALİTESİ VE GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Aziz İhsan TAVUZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülşah İLHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI.....	20
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	20
3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ.....	20
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ..	21
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI.....	21
3.6. VERİLERİN ANALİZİ.....	21
3.7. ETİK KURUL İZİNİ.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇLAR.....	34
7. KAYNAKLAR.....	37

TEŞEKKÜR

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği eğitim sorumlusu Prof. Dr. Fatma Ferda VERİT ATMACA'ya

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği idari sorumlusu Op. Dr. Besim Haluk BACANAKGİL'e

Uzmanlık eğitimi sürecinde öğretmeye verdiği önem, uzmanlık tezimin her aşamasında gösterdiği destek ve anlayış için tez danışmanım Doç. Dr. Gülşah İLHAN'a

Asistanlık sürecim boyunca eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan ve benim üzerimde emeği olan değerli uzmanlarıma

Zorlu asistanlık sürecinde her daim birlik ve beraberliğimizi koruduğumuz, dertlerimizi ve sevinçlerimizi paylaştığımız eş kıdemlerim Dr. İbrahim Can GÜNER'e, Dr. Mustafa Hakan ACER'e ve Dr. Buse ŞAFAK'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma

Ekip olarak çalıştığımız değerli hemşire, ebe ve personel arkadaşlarıma

Üniversite yıllarımda elime bistiuriyi ilk veren kıymetli hocam Op. Dr. Cenk ERSAVAŞ'a

Bugünlere gelmem için emeklerini ve özverilerini esirgemeyen sevgili aileme

Zorlu asistanlık sürecimde her zaman bana destek olan, yoğun çalışma tempomu sabırla karşılayan ve hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Kübra'ya

Sonsuz teşekkür ederim.

Tezimi, asistanlığımın son yılında ailemize katılan kızım Azra'ya adıyorum.

KISALTMALAR

- AFC : Antral Follicle Count - Antral Folikül Sayısı
- AMH : Anti-Müllerian Hormon
- B-hCG: Beta Human Chorionic Gonadotropin
- CC : Klomifen Sitrat
- DEJ : Dejenere Oosit
- DOR : Azalmış Over Rezervi (Diminished Ovarian Reserve)
- DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
- E2 : Estradiol
- ET : Embriyo Transferi
- FSH : Follicle Stimulating Hormone
- GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone
- GV : Germinal Vezikül
- HSG : Histerosalpingografi
- ICM : Inner Cell Mass – İç hücre kütlesi
- ICSI : İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
- IUI : İntra Uterin İnseminasyon
- IVF : In Vitro Fertilizasyon
- KOH : Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon
- LH : Luteinizan Hormon
- M1 : Metafaz-1
- M2 : Metafaz-2
- OAT : OligoAstenoTeratospermi

OHSS : Ovaryan Hiper Stimülasyon Sendromu

OKS : Oral Kontraseptif

OPU : Oosit Pick-Up – Oosit Toplanması

P4 : Progesteron

PCOS : Polikistik Over Sendromu

PL : Prematür Luteinizasyon

SİS : Salin İnfüzyon Sonohisterografi

TE : Trophoctoderm - Trofektoderm

TESE : Testiküler Sperm Aspirasyonu

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. GnRH Analöğü Uygulama Dozları.....	13
Tablo 2. Demografik istatistikler.....	23
Tablo 3. İnfertilite Nedenleri Oransal Dağılımı.....	24
Tablo 4. hCG Günü Bakılan Estradiol (E2), Progesteron(P4) Ve LH Düzeylerinin Klinik Parametreler İle İlişkisi.....	25
Tablo 5. hCG Günü Bakılan Estradiol (E2), Progesteron(P4) ve LH Düzeylerinin Klinik Parametrelere Göre Karşılaştırılması.....	26
Tablo 6. Gebelik Sonuçlarının (beta-hCG) Klivaj ve BlastokistDerecelerine Göre Dağılımı.....	27
Tablo 7. Gebelik Sonuçlarına Göre (beta-hCG) Klinik Ölçümlerin Karşılaştırılması.....	28
Tablo 8. P4 düzeylerine göre klinik ölçümlerin karşılaştırılması.....	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Antagonist Protokol.....	14
Şekil 2: Oosit Kalitesi Sınıflaması.....	17
Şekil 3: Embriyoların Değerlendirilmesi.....	18
Şekil 4: Blastokistlerin Derecelendirilmesi.....	19
Şekil 5: Klivaj Embriyo Kalitesinin Değerlendirilmesi.....	19



ÖZET

Amaç: IVF antagonist sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme gününde bakılan serum estradiol (E2), progesteron (P4) ve luteinizan hormon (LH) düzeylerinin oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir. Çalışmanın ikincil amacı ise kliniğimizde antagonist protokol ile uygulanan IVF-ET sikluslarında prematür luteinizasyon insidansının tespit edilmesi ve prematür luteinizasyonun oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği’imizde 2021 yılında antagonist protokol ile IVF tedavisi uygulanan ve çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun hastaların anamnez bilgileri ve laboratuvar sonuçları taranarak hastaların yaş, gravida, parite, abortus, ektopik, yaşayan çocuk, infertilite süresi, infertilite nedeni, AMH düzeyi, FSH ile stimülasyon süresi, toplam verilen FSH dozu, hCG ile tetikleme günündeki serum E2, LH ve P4 düzeyleri, toplanan oosit sayısı, oosit kalitesi, elde edilen embriyo sayısı, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları ile ilgili tüm veriler elde edildi. E2, LH ve P4 düzeyleri ile oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo sayısı, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları aralarındaki ilişkiler, prematür luteinizasyon insidansı ve IVF tedavisi sonuçları üzerine etkileri araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla uygun testler kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Araştırmaya toplam 473 birey dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $34,19 \pm 5,49$ ’dur. İnfertilite süresi ortalama $5,45 \pm 3,92$ yıldır. Bu hastaların ortalama oosit sayısı 6,43, ortalama embriyo sayısı 2,96’dır. Hastaların infertilite nedenleri arasında en sık rastlanan sebep %44,39 ile düşük over rezervidir (DOR). Daha sonra sırasıyla oligo-asteno-teratospermi (OAT) (%21,77), açıklanamayan infertilite (%20,29), DOR + OAT (%7,39) görülmektedir. E2 düzeyi ile oosit sayısı, M2 kalitede oosit ve embriyo sayıları arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişki görülmüştür ($p < 0,05$). P4 düzeyi ile oosit sayısı, M2 ve GV kalitede oositler ve elde edilen embriyo sayısı aralarında anlamlı derecede düşük düzeyde ve pozitif yönlü ilişkiler ortaya konmuştur ($p < 0,05$). LH ile elde edilen oosit sayısı ve M2 oosit kalitesi arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki varken, LH ile M1,

GV, Dejenere oositler ve elde edilen embriyo sayıları aralarında negatif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki vardır ($p<0,05$). Serum P4 düzeyi ile blastokist çapı arasında anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Blastokist çapı 4 düzeyinde P4 ölçümü, blastokist çapı 1 ve 2 düzeyine göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. P4 düzeyinin blastokist ICM'e göre anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür. Blastokist ICM 1 kategorisinde P4 ölçüm düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Gebelik sonuçlarına embriyo derece dağılımı incelendiğinde, klivaj derecesi 1 olanların gebelik sonucunun pozitif olma oranı (%69,57), negatif olanlara göre (%58,30) daha yüksek bulunmuştur. Gebelik sonuçlarına göre klinik ölçümler karşılaştırıldığında; gebelik sonucunun pozitif olduğu durumda serum E2 düzeyi, negatif olduğu duruma göre anlamlı derecede daha yüksek görülmüştür. ($p<0,05$). Çalışma evrenimizde prematür luteinizasyon insidansı %12,4 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: IVF antagonist sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme gününde bakılan serum E2, P4 ve LH gibi laboratuvar testlerinin IVF sonuçları açısından fikir verebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antagonist Siklus, Embriyo Kalitesi, Estradiol, Gebelik, HCG, İnfertilite, IVF, LH, Oosit Kalitesi, Progesteron.

**THE EFFECTS OF SERUM ESTRADIOL,
PROGESTERONE AND LH LEVELS ON OOCYTE COUNT,
OOCYTE QUALITY, EMBRYO GRADE AND PREGNANCY
RESULTS IN IVF ANTAGONIST CYCLES ON THE DAY OF
OVULATION TRIGGER WITH HCG**

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of serum estradiol (E2), progesterone (P4) and luteinizing hormone (LH) levels, measured on the day of ovulation trigger with hCG, on oocyte count, oocyte quality, embryo quality and pregnancy outcomes in IVF antagonist cycles. The secondary aim of the study is to determine the incidence of premature luteinization in IVF-ET cycles applied with the antagonist protocol in our clinic and to evaluate the effect of premature luteinization on oocyte count, oocyte quality, embryo quality and pregnancy outcomes.

Materials and Methods: Anamnesis information and laboratory results of patients who were treated with antagonist protocol in our Infertility and IVF Clinic in 2021 and who met the criteria for inclusion in our study were scanned, and the patients' age, gravida, parity, abortion, ectopic, living child, infertility period, infertility All data on the cause, AMH level, FSH stimulation time, total FSH dose, serum E2, LH and P4 levels on the hCG trigger day, number of oocytes collected, oocyte quality, number of embryos obtained, embryo quality and pregnancy results were obtained. . The relationships between E2, LH and P4 levels and oocyte count, oocyte quality, embryo count, embryo quality and pregnancy outcomes, the incidence of premature luteinization and the effects on IVF treatment results were investigated. Statistical analyzes were performed using the appropriate tests with the help of SPSS version 23.0 program.

Results: A total of 473 individuals were included in the study. The mean age of the patients was 34.19 ± 5.49 years. The mean duration of infertility is 5.45 ± 3.92 years. The mean oocyte count of these patients was 6.43, and the mean embryo count was 2.96. The most common cause of infertility among patients is low ovarian reserve (DOR) with 44.39%. Then, respectively, oligo-astheno-teratospermia (OAT)

(21.77%), unexplained infertility (20.29%), DOR + OAT (7.39%) are seen. There was a moderate positive correlation between E2 level and oocyte count, M2 quality oocyte and embryo counts ($p<0.05$). Significantly low and positive correlations were found between the P4 level and the number of oocytes, M2 and GV quality oocytes, and the number of embryos obtained ($p<0.05$). While there is a moderate negative correlation between the number of oocytes obtained with LH and the quality of M2 oocytes, there is a negative and low level correlation between LH and M1, GV, Degenerated oocytes and embryo numbers obtained ($p<0.05$). A significant correlation was found between serum P4 level and blastocyst diameter ($p<0.05$). P4 measurement at blastocyst diameter 4 level was found to be statistically lower than blastocyst diameter 1 and 2 levels. It was observed that the P4 level differed significantly compared to the blastocyst ICM. P4 measurement level was found to be significantly higher in the blastocyst ICM 1 category ($p<0.05$). When the embryo grade distribution in the pregnancy results was examined, the rate of positive pregnancy result (69.57%) in those with cleavage grade 1 was found to be higher than those with negative (58.30%). When clinical measurements were compared according to pregnancy results; In case of positive pregnancy result, serum E2 level was found to be significantly higher than in case of negative pregnancy result. ($p<0.05$). In our study population, the incidence of premature luteinization was found to be 12.4%.

Conclusion: It is thought that laboratory tests such as serum E2, P4 and LH measured on the day of ovulation triggering with hCG in IVF antagonist cycles can give an idea about IVF results.

Keywords: Antagonist Cycle, Embryo Quality, Estradiol, Pregnancy, HCG, Infertility, IVF, LH, Oocyte Quality, Progesterone.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) tedavisinde temel felsefe, ovarian folliküllerden aspire edilen oositler ile ejakulattan veya cerrahi yollar ile elde edilen spermelerin laboratuvar ortamında bir araya getirilmesi, fertilizasyonu ve *in vitro* kültür şartlarında geliştirilen embriyoların uterin kaviteye transferidir [1]. Bu tedavide başarı şansını belirleyen en önemli faktörlerden birisi embriyo kalitesidir [2]. Embriyo kalitesi ise kendisini oluşturacak olan gametlerin kalitesi ile doğrudan ilişkidir [2]. Dolayısıyla tedavide optimal bir başarı elde edebilmek için iyi kalitede ve sayıda oosit elde edilmeli, bu imkânı sağlayacak şekilde kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) gerçekleştirilmelidir [3].

KOH'un ovulasyon indüksiyonundan farkı, multiple follikül gelişiminin hedeflenmesidir [4]. Yıllar içerisinde embriyoloji laboratuvarlarının gelişmesi ile daha az sayıda embriyo transferi ile yüksek gebelik şansı elde edilebilmesi, KOH stratejisini de değiştirmiştir. Daha önceleri hedef mümkün olduğunca çok sayıda oosit elde etmek iken, günümüzde hedeflenen kısıtlı sayıda ama iyi kalitede oosit edilmesidir. Embriyo kalitesi ise kendisini oluşturacak olan gametlerin kalitesi ile doğrudan ilişkidir [5]. Dolayısıyla tedavide optimal bir başarı elde edebilmek için iyi kalitede ve sayıda oosit elde edilmeli, bu imkânı sağlayacak şekilde bir KOH protokolü gerçekleştirilmelidir.

KOH için gerekli olan gonadotropin dozunun ayarlanması, iyi bir follikül gelişimi, yeterli sayıda ve ideal kalitede oositler elde edilmesi yönünden büyük önem taşımaktadır [6]. Başlangıç dozlarının belirlenmesinde dikkate alınması gereken faktörler şu şekilde sıralanabilir: kadın yaşı, ultrasonografi ile belirlenen over rezervi, bazal FSH ve/veya E2 düzeyleri veya antimüllerian hormon düzeyi, vücut kitle indeksi, geçirilmiş over cerrahisi veya overlerde yer işgal eden kitle varlığı, önceki ovulasyon indüksiyonu veya KOH sonrasında elde edilen yanıt [6].

Ovulasyon indüksiyonu yapılan dönemde uygulanan gonadotropin tedavisi serum hormon düzeylerinde artışa neden olur. Değişen hormon düzeyleri endometrial reseptivite ve implantasyonu, sonuç olarak da gebelik oranlarını etkilemektedir [7]. Literatürde ovulasyonun tetiklendiği gün (hCG günü) bakılan P4,

E2 ve LH değerlerinin, tedavi sürecine ve gebelik prognozuna olan etkileri hakkında henüz fikir birliği oluşmamıştır.

Günümüzde hcg uygulandığı gün serum P4 düzeyinin yüksek olmasının gebelik eldesi ile ilişkili olup olmadığına dair bir konsensus bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar P4 yükselmesinin gebelik üzerine negatif etkisi olmadığını bildirirken; bazıları da gebelik üzerine negatif yönde etki ettiğini bildirmektedir [8]. P4 seviyesinin yüksekliğinin gebelik oranlarını düşürdüğü görüşü, endometrium ve embriyo gelişimi arasında bir eş zamanlılık olmadığı fikrine dayandırılmaktadır. P4 konsantrasyonunun yükselmesinin; fertilizasyon ve embriyo kalitesi üzerine negatif etkileri olduğunu gösteren çalışmalar son dönemlerde görülmektedir [9]. Prematür lüteinizasyonun IVF sonuçlarına negatif etki ettiğine dair bulgular da tartışmalıdır.

IVF tedavisinde gonadotropinlerle yapılan kontrollü ovaryan hiperstimülasyon tedavileri ile gelişen foliküllerden; preovulatuvar folikül büyüklüğü fazla olan ve yüksek E2 seviyelerine sahip hastalarda daha başarılı sonuçları alınmaktadır [10]. Literatüre göre, toplanan oositler, elde edilen embriyolar ve transfer edilen embriyolar, uzun protokollü IVF'de gebelik oranları ile pozitif ilişkisi olan hCG uygulama gününde yüksek E2 seviyeleri varlığında anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur [10]. Serum LH konsantrasyonlarının gebelik sonuçları üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar ise kısıtlıdır.

Araştırmamızın sonucunda cevap bulmayı beklediğimiz sorulardan bazıları şunlardır: IVF antagonist sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme günündeki serum E2 düzeyi oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo gradi ve gebelik sonuçlarını etkiler mi? IVF antagonist sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme günündeki serum P4 düzeyi oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo gradi ve gebelik sonuçlarını etkiler mi? IVF antagonist sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme günündeki serum LH düzeyi oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo gradi ve gebelik sonuçlarını etkiler mi?

Çalışmamızın amacı; literatürdeki bilgiler ışığında, retrospektif olarak, kliniğimizde IVF/ICSI-ET tedavisi almış olan infertil hastalarda hCG tetikleme günü serum E2, P4 ve LH düzeylerinin tespit edilerek; oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları üzerine etkilerini ve ilişkilerini incelemektir.

Çalışmanın ikincil amacı, merkezimizde antagonist protokol ile IVF/ICSI-ET uygulamalarında prematür luteinizasyon insidansını incelemektir. IVF tedavisi uygulanacak olan hastalarda tedavinin prognozu hakkında öngörülerde bulunabilmek için gerekli bilimsel verileri ortaya koyabilmek ve klinisyenlerin günlük pratiğine katkıda bulunabilmektir.



2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, evli çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen, kişilerin psikolojik, ekonomik ve sosyal durumlarını etkileyen bir hastalıktır [11]. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, 12 ay veya daha uzun süre düzenli ve korunmasız cinsel ilişki olmasına rağmen klinik olarak tespit edilecek gebeliğin oluşmaması durumu infertilite olarak tanımlanır [12]. 35 yaş üzeri kadınlarda bu kriterler ile infertilite tanısı konması için 6 aylık süre yeterlidir. İnfertilite hastaları temel olarak iki grupta değerlendirilir. Primer infertilite, daha önce hiç klinik gebelik tanısı konmamış ve infertilite kriterlerini karşılayan hastalar için kullanılan tanımdır [13]. Sekonder infertilite ise, daha önce klinik olarak kanıtlanmış gebeliği olmasına rağmen mevcut durumda infertilite kriterlerini taşıyan hastalar için kullanılan tanımdır [13]. Korunmasız, bir menstrüel siklusta gebeliğin oluşma ihtimali fekundabilite terimi ile ifade edilir ve bu oran 35 yaşından genç kadınlarda %20'dir [14]. Kadın yaşı arttıkça fekundabilite azalır. Fekundite ise, korunmasız bir menstrüel siklusta canlı doğuma ulaşabilme ihtimalidir. Herhangi bir hastalığı olmayan genç bir çiftin 1 ay sonunda klinik olarak gebelik elde etme olasılığı %25, 6. ayda %70, birinci yılın sonunda ise yaklaşık %85'tir [15].

İnfertil çiftin ilk değerlendirmesinde hem erkek hem kadın mutlaka birlikte değerlendirilmelidir. Kadında uterusun ve adnekslerin genel yapısı, yer kaplayan lezyon, pelvik kitle varlığı araştırılmalıdır. Tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, Rubella immünizasyon durumu, kan grubu, son 12 ayda yapılmış pap smear testi mutlaka değerlendirilmelidir. Çift ile ilk görüşmede normal fekundite hakkında bilgi verilmeli, olasılığın artan kadın yaşı ve infertilite süresi ile düştüğü anlatılmalıdır. Siklusun uygun döneminde koitus önerilmelidir. Ovulatuvar sikluslu fertil çiftlerde bile uygun günlerde koitus gerçekleşse dahi gebelik oranının %20 olduğu konusunda aileye bilgi verilmelidir. Sigara ve alkol kullanımının, aşırı kilonun ve yüksek miktarda kafeinli içecek tüketiminin konsepsiyon şansını düşürdüğü anlatılmalıdır. Bireylere önce yaşam şekli değişikliği önerilmelidir. Aşırı kilo var ise diyet ve egzersiz önerilmelidir. Yaşam şekli değişikliği ile 6 ay spontan takip edilmesi durumunda gebeliğin gerçekleşebileceği belirtilmelidir. Herhangi bir infertilite tedavisine başlamadan önce semen analizi, ovulasyonun doğrulanması ve tubal

açıklığın belgelenmesi gereklidir [16]. Luteal faz yetmezliği, sperm antikorlarının varlığı, subklinik genital enfeksiyonlar, subklinik endokrin anormallikler, hiperprolaktinemi ve hipotiroidinin de infertilite etkenlerinden olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Ovulasyonun değerlendirilmesinde midluteal serum P4 ölçümü, ovulasyon kitleri, bazal vücut ısısı çizelgesi kullanılabilir. Over rezervinin değerlendirilmesinde siklusun üçüncü günü serum FSH ölçümü, serum AMH düzeyi, serum inhibin B düzeyi, transvajinal USG ile antral folikül sayımı (AFS) kullanılabilir [17]. TVUSG ile AFS, overin stimülasyona zayıf yanıtını ve tedavi başarısızlığını belirlemede spesifitesi yüksek bir testtir. Ancak düşük sensitivitesi klinik kullanımını sınırlandırmaktadır.

Erkek faktörünün değerlendirilmesinde tıbbi hikâye ve fizik muayene önem arz etmektedir. Kriptorşidizm veya kabakulak orşiti öyküsü, testiküler atrofi olasılığını düşündürür. Sekonder seks karakterlerinin gelişim zamanı ve derecesi endokrinopati olasılığı hakkında bilgi verir. Duktal obstrüksiyon cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan kaynaklanabilir. Diyabetes mellitus ve kistik fibrozis erkeklerde infertiliteye neden olabilecek sistemik hastalıklardandır. Erkeğin anamnez ve fizik muayenesinden sonra bazal semen analizi yapılır. Bu incelemede volüm, konsantrasyon, hareket, morfoloji değerlendirilir. Normal fertil erkeklerde volüm >1,5 ml, sperm sayısı >15 milyon/ml, motilite >%32 progresif %40 total motilite, morfoloji >%4 normal morfoloji olarak sonuçlanır [18].

Açıklanamayan infertilite bir ekartasyon tanısıdır. İnfertilite tanısı alan çiftlere; kadında ovulasyon varlığının gösterilmesinin, histerosalpingografi (HSG) ile tubal pasajın ve uterin kavitenin doğal olduğunun gösterilmesinin, erkek faktörünün dışlanmasının ardından infertiliteyi açıklayacak bir sebep bulunamadığında, açıklanamayan infertilite tanısı konur [19]. Bu hastalarda etyopatogenez araştırıldığında, folikül gelişiminde, ovulasyonda, luteal fazda birçok minör defektin olduğu, semen analizinde sperm konsantrasyonunun ve motilitesinin referans değerinin alt sınıra yakın olduğu tespit edilmiştir [20].

Günümüzde çağdaş ve modern yaşamın getirdiği koşullar, medyan evlenme yaşının artması, evlendikten sonra gebelik planlarının ve gebe kalmanın ertelenmesi, çiftlerin daha ileri yaşlarda çocuk sahibi olmayı planlaması gibi sosyal etkiler

doğurmaktadır. Bireylerin eğitim sürelerinin artması, akademik kariyere odaklanmaları, iş hayatında liderlik ve yükselme planları daha yaygın karşılaşılan durumlar haline gelmiştir. Kişilerin bu hedeflerine ulaşmada yoğun mesai harcamaları gerekmektedir. Dolayısıyla, özel hayatlarına daha az vakit ayırabilmektedirler. Özel hayata ayrılan vaktin azalması da evlilik planlarının ertelenmesine yol açmaktadır. Literatüre göre son 30 yıl içerisinde primer ya da sekonder infertilite sebeplerinde belirgin bir değişiklik ortaya konmamıştır [21]. Ancak ilerleyen gebelik yaşlarıyla birlikte fekunditenin azalması yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) gereksinimi arttırmıştır. İnfertilite kliniklerinin yaygınlaşması ve tedavi yöntemlerinin hızla geliştirilmesi, infertil bireylerin sağlık hizmetine erişiminin artması, bu hastaların daha çok tespit edilmesi ve kayıt altına alınmasını sağlamıştır.

İnfertilite, 12 aylık düzenli, korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik gebelik oluşturamama veya bir kişinin birey olarak veya eşyle birlikte üreme kapasitesinin bozulmasıyla karakterize bir hastalık olarak tanımlanır [22]. In vitro fertilizasyon (IVF), infertilitenin üstesinden gelmek ve müdahalenin doğrudan bir sonucu olarak canlı doğuma ulaşabilmek için tasarlanmış karmaşık bir prosedürü ifade eder [19]. IVF, yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) bir türüdür. YÜT, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki canlı doğumların yüzde 1 ila 3'ünü oluşturmaktadır. Tedavilerin sigorta kapsamına alınması, IVF teknolojisinin artan kullanımı ile ilişkilendirilmiştir [23].

İnfertil çiftlerin %15'inde sebep olarak uterin faktör tespit edilmiştir [24]. Uterin kavite bozukluğu yaparak infertiliteye neden olan faktörler; endometrial polip, endometrial hiperplazi, submuköz myomlar, intrauterin sineşiler, konjenital uterin anomaliler, pelvik tüberkülozdur [24]. Tanıda HSG, histeroskopi, USG ve MR kullanılabilir. Endometrial kavitenin değerlendirilmesinde kullanılması gereken altın standart yöntem histeroskopidir [25]. Konjenital uterin anomalilerin tanısında ise altın standart yöntem pelvik MR'dır [26]. Salin sonohisterografi, hem çift uterin kaviteyi hem de fundusun hatlarını ortaya koyduğu için, bikornuat uteri ve septat uteri tanısında doğruluğu HSG'ninkinden fazladır. Submuköz myomların ve endometriyal poliplerin saptanmasında 2D ve 3D TVUSG, HSG'den daha duyarlıdır ve histeroskopinin doğruluğuna yaklaşır [27]. Kadınlarda konjenital uterin

anomalilerin prevalansı yaklaşık %2-4'tür [28]. Düşük gibi kötü gebelik sonuçları olan kadınlarda prevalans %13'tür [28]. Tekrarlayan düşük ve infertilite öyküsü olan kadınlarda prevalans %24,5'tir [28]. İnfertil kadınlar arasında en sık görülen anomaliler sırasıyla; septat uterus, arcuat, bicornuat, unicornuat ve didelfistir [29]. Bununla birlikte, arkuat uterus, herhangi bir üreme veya obstetrik sonuç olmaksızın normalin bir varyantı olarak kabul edilir. İnfertil kadınlarda yalnızca unikornuat ve bikornuat uterus prevalansının, normal kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur [29]. Septat uterus, birinci ve ikinci trimester düşükleri, preterm doğum, fetal malprezentasyon, intrauterin gelişme geriliği ve infertilite gibi reproduktif başarısızlıklarla ve obstetrik komplikasyonlarla en fazla ilişkili konjenital uterin anomalidir [30]. İmplantasyonu azaltan ve kötü embriyo gelişimi ile sonuçlanan septum kanlanması kötü olması ve servikal yetmezlik şüphelenilen en olası mekanizmalardır. Uterin septumu olan kadınların genel üreme performansları oldukça kötüdür ve termde doğum oranları yaklaşık %40'tır [31]. Kayıpların %65'i ilk trimesterde görülür. Uterin septumun tedavisi olan histeroskopik septum rezeksiyonu, adneksiyel yapışıklık riski olmayan ve sezaryen zorunluluğu gerektirmeyen bir işlemdir [31]. Uterin faktörün bir diğer bileşeni uterin myomlardır. Myomlar üreme çağındaki bütün kadınların %70'inde ve infertil kadınların %5-10'unda saptanabilir [32]. Endometriyal polipler, vasküler bir merkezi olan, uterin kaviteye doğru uzanan sapsız veya saplı olabilen, hiperplazik endometriyal büyümelerdir [24]. İnfertil kadınlarda poliplerin gerçek prevalansı bilinmemektedir.

İnfertilite sebeplerinden biri de luteal faz defektidir. İmplantasyon döneminde matür sekretuar endometrium gelişiminde yetersizliğin olması ile karakterizedir [33]. GnRH'nın pulsatil salınımında oluşan defekt nedeniyle yeterli LH yükselmesi olmaz ve ovulasyonu takiben yetersiz P4 üretimi sonucunda endometrial gelişimde sorun oluşmaktadır [33]. Yardımcı üreme teknikleri veya gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonlarında artifisyel olarak görülebilmektedir. İnfertil kadınlarda ise %4 oranında görülür [34]. Etiyolojisinde nöroendokrin nedenler, ovaryen nedenler ve postpartum, premenopoz gibi fizyolojik diğer bazı nedenler yer alır. Tanı konmasında bakılan kriterler; mid-luteal P4 düzeyinin 5-10 ng/ml'den düşük olması, endometriumun histolojik günlendirmesi ile kronolojik günlemesi arasında 2 günden fazla fark olması, bazal vücut ısısındaki yükselmenin 11 günden kısa sürmesi ve

luteal fazın 14 günden kısa sürmesidir [35]. Tedavide LH pikini veya hCG enjeksiyonunu takiben 3.-4. günde P4 desteğine başlanmalıdır ve gebelik oluşursa en az 8-9 haftaya kadar devam edilmelidir [35].

Kadınlarda görülen ovulatuvar bozukluklar Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanı kriterlerine göre sınıflandırılır. Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon, anovulatuvar kadınların yaklaşık %5-10'unda görülür [36]. GnRH'nın yokluğu ya da azlığı veya hipofizin GnRH'ya duyarsızlığına bağlı olarak düşük ya da normal FSH düzeyleri ve düşük östradiol seviyeleri tespit edilir [36]. Fiziksel, nutrisyonel veya emosyonel strese bağlı hipotalamik amenore, kilo kaybı, aşırı egzersiz, anoreksiya nevroza, Kallman sendromu, izole gonadotropin eksikliği bu gruba örnekler olarak sayılabilir. Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon, anovulatuvar kadınların %75-85'ini oluşturan gruptur [37]. Normal FSH ve östrojen düzeyleri ve normal ya da yüksek LH düzeyleri izlenir [37]. En sık karşılaşılan örneği polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlardır. Hipergonadotropik anovulasyon ise anovulatuvar kadınlar. %10-20'sini oluşturur [38]. Yüksek serum FSH ve düşük serum AMH düzeyleri ile karakterizedir ve çoğu hastada amenore vardır [38]. Tipik örneği prematür ovaryen yetmezliktir. Ovulasyon indüksiyonuna çok nadir cevap verirler. Hiperprolaktinematik anovulasyon, anovulatuvar kadınların %5-10'unda görülen durumdur [39]. Gonadotropin sekresyonunu inhibe eden hiperprolaktinemi ile karakterizedir. Serum FSH konsantrasyonları genellikle düşük veya normal, serum östradiol seviyeleri de sıklıkla düşük olma eğilimindedir [39]. Hiperprolaktinematik kadınların çoğunda oligomenore veya amenore vardır. Ovulasyon indüksiyonunda oral antiöstrojenler olan klomifen sitrat ve aromataz inhibitörleri, gonadotropinler, pulsatil GnRH, GnRH analogları ve dopamin agonistleri kullanılabilir. Gonadotropin tedavi endikasyonları hipogonadotropik hipogonadizm, oral antiöstrojen dirençli anovulasyon ve açıklanamayan infertilitedir [40]. Gonadotropin tedavisinin kontrendikasyonları ise prematür ovaryen yetmezlik, kontrolsüz tiroid veya adrenal fonksiyon bozuklukları, intrakranial lezyon, tanı konmamış anormal uterin kanama, ovaryen kist, gonadotropinlere hipersensitivite, seks hormon bağımlı tümörler ve gebeliktir [40].

IVF ilk olarak infertilite nedenlerinden tubal hastalığın üstesinden gelmek için kullanılırken, şimdi birden fazla teşhis türünü tedavi etmek için kullanılmaktadır.

Tubal faktör, erkek faktörü, azalmış over rezervi (DOR), ovaryan yetmezlik de dahil olmak üzere birden fazla infertilite nedeni IVF ile tedavi edilebilmektedir. Over rezervi zayıf olan bireylerin kendi yumurtalarını kullanarak canlı doğum yapma olasılıkları daha düşüktür; diğer tedavi biçimleri (örn. oosit bağıışı) önerilmelidir [41]. Çalışmalar hidrosalpinks varlığının kötü IVF sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir, canlı doğum oranı hidrosalpinks olmayan kadınların yarısı kadardır [42]. Randomize çalışmalar hidrosalpinksli kadınlarda IVF öncesi salpenjektominin gebelik oranlarını iyileştirdiğini ve bu nedenle önerilmesi gerektiğini göstermiştir. Sigara kullanımı da kötü IVF sonuçları ile ilişkili bulunmuştur [43].

Genel olarak IVF, doğurganlık ilaçlarının bir kombinasyonu ile overlerin uyarılmasını, overlerdeki foliküllerden oositlerin alınmasını ve bu oositlerin laboratuvarında (*in vitro*) döllenmesini içerir. Elde edilen embriyolar uterin kaviteye transfer edilir. Bu adımlar tipik olarak, IVF-ET döngüsü olarak adlandırılan yaklaşık iki haftalık bir zaman aralığında gerçekleşir. Genel popülasyonda doğal gebeliği izleyen canlı doğum oranı %28 iken, embriyo transferine (ET) ulaşan IVF döngülerini izleyen canlı doğum oranı yüzde 40'a yaklaşmaktadır [44].

IVF'in riskleri, prosedürün kendisinden kaynaklanan ve daha sonra gelişen hamilelik sürecinden kaynaklanabilecek olan komplikasyonlardan kaynaklanır. IVF ile doğrudan ilişkili morbidite ve mortalite oranları düşüktür. Prosedüre bağlı riskler ağırlıklı olarak hormonal stimülasyondan ve yumurta toplanmasından kaynaklanır. Başlıca; Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), tromboembolizm, enfeksiyon, intraabdominal kanama, adneksiyal torsiyon, alerjik reaksiyon ve anestezi komplikasyonlarını içerir [45]. IVF başarılı olursa, kadınlar gebelikle ilgili preeklampsi/eklampsi, kanama, tromboembolizm, sepsis, amniyotik sıvı embolisi gibi olağan morbidite ve mortalite riskleri altındadır [46].

GnRH, hipotalamik arkuat nukleusdan sentezlenen ve pulsatil olarak salınan bir hormondur [47]. GnRH ön hipofizden FSH ve LH sentezini, sekresyonunu ve depolanmasını uyarır [47]. Endojen opiatlar, hipotalamustan GnRH salınımını baskılayarak gonadotropin salınımını inhibe ederler. Seks steroidleri santral endorfin salınımını arttırarak GnRH'ı baskırlar. Endorfin düzeyi menstruel siklus süresinde önemli değişiklikler gösterir. Luteal fazda en yüksek, menstrüasyon sırasında en

düşüktür [48]. Premenstruel disforinin nedeni premenstruel endojen opiatların azalması olabilir [48]. GnRH agonistleri ve antagonistleri IVF sikluslarının kontrolünü sağlamak amacıyla gonadotropin salgısının inhibisyonu için kullanılırlar. GnRH agonistlerinin pulsatil verilmesini takiben endojen GnRH benzeri etki ile FSH ve LH salgısı artarken, sürekli infüzyonu sonucunda önce GnRH benzeri etki ile kısa süreli bir FSH ve LH salgı artışı (alevlenme/flare-up etkisi), takiben 2 hafta içerisinde reseptör down-regulasyonu ile gonadotropin salgısı inhibe olur [49].

GnRH gibi gonadotropinler de pulsatil tarzda salgılanır. FSH reseptörleri granuloza hücreleri üzerinde bulunur. FSH; foliküllerde granuloza hücre proliferasyonu ve östrojen üretimi, granuloza hücrelerinde FSH ve LH reseptör oluşumu, aromataz ve 3beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivasyonu, foliküllerin uyarılması ve apoptozisten korunmasından sorumludur [50]. Foliküler gelişimin başında granuloza hücrelerinde LH reseptörü bulunmazken, preovulatar folikül aşamasına gelindiğinde (siklusun 11. – 12. gününde) FSH uyarısı ile granuloza hücrelerinde LH reseptörleri oluşmaya başlar [51]. LH reseptörleri esas olarak teka hücreleri üzerinde bulunur. LH; teka interna hücre proliferasyonu ve androjen üretimi, granuloza hücrelerinde LH reseptörü ortaya çıktığında luteinizasyon ve P4 üretimi, ovulasyonun sağlanması ve oogenezde 1. mayozun tamamlanmasından (primer oositin sekonder oosite dönüşmesi) sorumludur [52]. FSH ovaryen foliküllerin erken matürasyonundan sorumlu iken, FSH ve LH birlikte foliküllerin ovulasyon öncesi son matürasyonundan sorumludurlar [53].

IVF sikluslarında overlerin uyarılması amacıyla GnRH agonisti ya da antagonist ilaçlar kullanılır. Kullanılan ilaca ve dozaja göre protokoller isimlendirilir; GnRH agonist uzun protokol, GnRH agonist kısa protokol, GnRH antagonist protokol. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) protokolleri, hipotalamus-hipofiz-over aksının tedavi siklusu öncesinde baskılanıp baskılanmasına göre uzun ve kısa protokoller olarak ikiye ayrılır. Uzun protokolde amaç, bir önceki siklusun midluteal döneminde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogu kullanarak endojen LH ve FSH'nın yani endojen hipotalamus-hipofiz-over aks fonksiyonunun baskılanması ve follikül gelişiminin hekim tarafından kontrol edilmesidir [54]. Kısa protokollerde ise GnRH analogunun uzun süreli kullanımının getirdiği baskılamadan kaçınarak, overlerin maksimum düzeyde uyarılması

hedeflenir [55]. Ekzojen gonadotropinler ile yapılacak olan bu uyarının etkinliğini potansiyelize etmek için GnRH analoglarının alevlendirici etkisinden faydalanılabilir [55]. Endojen FSH ve LH, GnRH analogunun etkisi ile baskılandığından, follikül gelişimi ekzojen gonadotropin preparatlarının yardımı ile kontrollü bir şekilde gerçekleştirilecektir.

Endojen gonadotropinlerin baskılanması iki farklı fayda sağlamaktadır. Birincisi, önceki siklusun geç luteal döneminde başlayan ve sonraki siklusta gelişecek olan dominant folikülün seçimini sağlayan erken FSH yükselmesi engellenecektir [56]. Bu sayede dominant folikül seçimi gecikecek ve ekzojen gonadotropinlerin uygulanmasını takiben çok sayıda folikülün bir arada yani senkronize büyümesi sağlanacaktır. Bu durum özellikle over rezervi azalmış ve bazal FSH düzeyi artmış, hızlı folikül geliştiren hastalarda avantaj sağlamaktadır [56]. Foliküllerin senkronize bir şekilde büyümesi sayesinde birçok matür oosit elde etme imkânı olacaktır. Asenkronize gelişim gösteren foliküller tedavide zorlu yaratmaktadır. Bir veya iki folikül hızlı bir şekilde büyürken, arkadan gecikerek kohorta katılan foliküller arasında boyut ve maturasyon farkı olmakta, bu da ovulasyonun tetiklenmesinin zamanlamasını zorlaştırmaktadır [57]. Önden gelişen foliküllere göre ovulasyonun tetiklenmesi planlandığında çok sayıda oosit elde edilmesine karşın, kullanılabilir matür oosit sayısı kısıtlı kalmaktadır. Bunun aksine arkadan gelişen kohort beklendiğinde, bu sefer de önden gelişen foliküllerden postmatür veya dejenere oositler alınmakta ve prematür luteinizasyon / ovulasyon riski artmaktadır. Uzun protokollerin en büyük avantajlarından birisi senkron-uniform tarzda bir folikül gelişimini sağlamasıdır [58]. Uzun protokollerde endojen gonadotropinlerin baskılanmasının ikinci avantajı ise, endojen LH'nin erken ve kontrolsüz yükselmesi ve bunun sonucunda gelişecek prematür luteinizasyon ve ovulasyon riskinin azaltılmasıdır [59].

GnRH analoguna tedavi döneminden bir önceki siklusun 21. gününde veya ovulasyondan bir hafta sonra başlanır. Bu dönemin tercih edilmesinin sebebi, endojen gonadotropin seviyelerinin düşük olması ve bu sayede GnRH analoglarının ilk uygulandığı günlerde yaratacakları ilk alevlendirici (flare) etki ile gonadotropin salgısını üzerinde göstereceği geçici uyarıcı etkinin de kısıtlı kalmasıdır [60]. Flare etki, analog uygulamasının başlangıcından itibaren en fazla 5-7 gün sürmekte, daha

sonra analogun baskılayıcı etkisi devreye girmektedir [60]. GnRH analogunun baskılayıcı etkisi genellikle 6-9 gün içerisinde başlar ve endojen gonadotropinlerin baskılanması ve dolayısıyla E2 ve P4 seviyelerinin düşmesi sonucunda vajinal kanama görülür. Kanamanın 3. günü veya analog kullanımının 14. günü hasta baskılanmanın kontrolü için hastaneye çağrılır, serum E2 düzeyi ve transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilir. USG'de 10 mm'den büyük follikül olmaması ve 50 pg/ml altındaki E2 değerleri overlerin baskılandığının tanımlanması için yeterlidir [55]. 14 gün analog kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamazsa, kullanım süresi 5-7 günlük sürelerle E2 değeri 50 pg/ml'nin altına düşünceye kadar uzatılabilir veya analog dozu arttırılabilir [55]. Nadiren 3-4 haftalık uzatmaya ve doz arttırımına rağmen E2 istenen seviyeye düşmeyebilir. Bu durumda 10 mm'den büyük folikül olmaması şartı ile, 100 pg/ml ye kadar olan değerlerde de gonadotropin indüksiyonuna başlanabilir. Supresyon kontrolüne gelen hastalarda analogun alevlendirici etkisi sonucu oluşan basit follikül kistleri gözlenebilir. Çapı 3 cm'den küçük kistlerde herhangi bir girişim uygulamadan, E2 baskılanmış ise ovulasyon indüksiyonuna başlanabilir. Baskılanma oluşmamış ise analog süresi uzatılmalıdır. 3 cm'den büyük boyuttaki kistler ise, 7-10 günlük analog süresinin uzatılmasına rağmen küçülmez ise, vaginal yolla aspire edilerek overde yer kaplayan lezyon etkisi yok edilebilir ve estrogen seviyesinin düşmesi hızlandırılabilir. Bu hastalarda yeniden oluşan hemorajik koleksiyonun rezorbsiyonuna zaman sağlamak amacıyla kist aspirasyonunu takiben analog bir hafta kadar uzatılabilir. Flare etki ile 5-6 ve daha çok sayıda kist varlığında ise, flare etkinin baskılanması için; analog süresi uzatılarak kistlerin gerilemesi beklenebilir, 5000-10.000 IU hCG ile kistlerin luteinizasyonunu takiben analoga devam edilerek 1-2 hafta sonra indüksiyona başlanabilir veya analog kesilerek daha sonraki bir siklusta tekrar deneme yapılabilir [49]. Overlerin baskılandığı teyid edildikten sonra, doz baskıyı devam ettirecek seviyeye indirilerek Tablo 1'de gösterilen miktarlarda idame GnRH analogu dozu ile devam edilmelidir (Tablo 1).

Tablo 1: GnRH Analogu Uygulama Dozları

GnRH analoğu	Kullanım yolu	Standart doz	Minidoz	Ultraminidoz
Leuprolide asetat	Subkutan	2 – 1 mg	1-0.5 mg	0.5 – 0.25 mg
Nafarelin asetat	Intranazal	1200 – 600 µgr	800-400 µgr	400 – 200 µgr
Buserelin asetat	Subkutan/intranazal	900 – 450 µgr	600 – 300 µgr	-
Triptorelin	Subkutan	500 – 100 µgr	300 – 100 µgr	-

GnRH agonist uzun protokolde; uyarılmış yumurtalık folikülleri olgunlaşmadan oluşacak bir LH dalgalanmasını önlemek için, planlanan ovaryan stimülasyondan önce hipofiz supresyonu başlatılır [61]. Tipik olarak, senkronize folikül büyümesi elde etmek amacıyla iyi yumurtalık rezervi olan kadınlar için seçilir [61]. Ovaryan hiperstimülasyon sendromunu (OHSS) azaltabilecek bir GnRH agonistinin kullanılmaması nedeniyle GnRH antagonist protokolü kadar yaygın olarak kullanılmamaktadır [62]. GnRH agonist kısa (flare) protokolü; ovaryan stimülasyona zayıf yanıt veren hastalarda, hipofizin ilk (agonistik) yanıtının over stimülasyonu için kullanılabilmesi amacıyla, GnRH agonistinin ovaryan stimülasyon ile bağlantılı olarak uygulanmasıdır. [63] Bu "flare" protokolleri, spontan menstrüasyon sırasında veya oral kontraseptiflerden birkaç gün veya hafta sonra başlatılır.

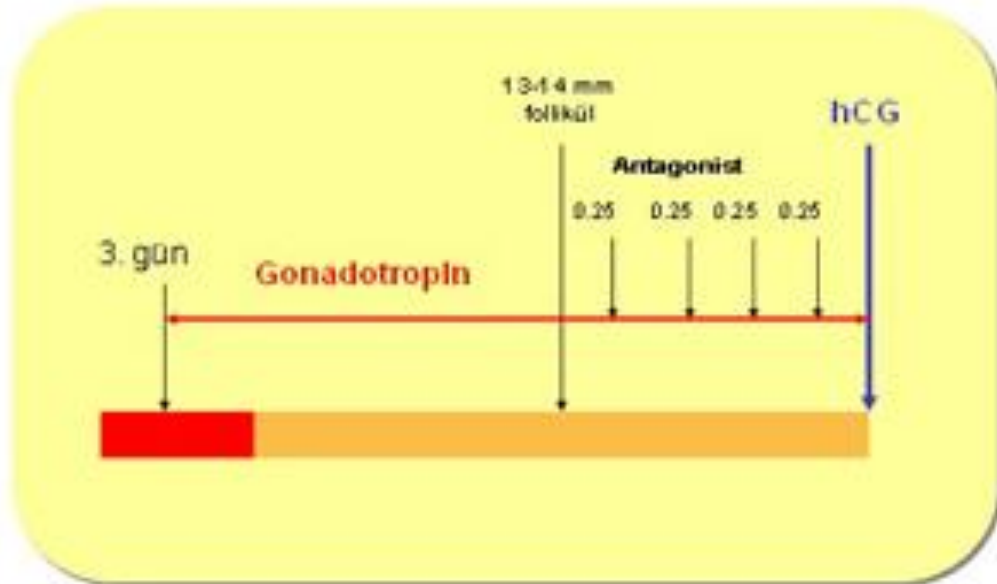
GnRH antagonistleri hem iyi hem kötü over yanıtı olan hastalar için iyi bir alternatif oluşturmuştur. GnRH antagonistleri saatler içerisinde endojen gonadotropinleri baskılayabildiğinden, KOH sırasında en büyük riski yaratan erken LH yükselmesi ve buna bağlı olarak gelişebilecek prematür luteinizasyon veya ovulasyon engellenmektedir. Antagonistlerin kullanıma girmesi, prematür LH yükselmesi korkusuna karşı kullanılan uzun protokoller, GnRH analoğu kullanımı ve overlerin baskılanması gerekliliğini ortadan kaldırmıştır [64].

Menstruel siklus başında yapılan depo enjeksiyon veya günlük enjeksiyonlar ile prematür LH yükselmesi önlenmekte ve bu şekilde baskılayıcı bir ajan yardımına gerek duyulmadan multipl follikül gelişimi sağlanabilmektedir. Doz çalışmaları 250 mikrogram cetorelix veya ganirelix ile prematür LH yükselmesinin önlenebildiğini, daha düşük dozlarda ovulasyon olmasa da prematür luteinizasyon riskinin arttığını

göstermiştir [65]. Daha yüksek dozlarda LH aşırı derecede baskılanmakta, bu durumda implantasyonu olumsuz yönde etkilemektedir. GnRH agonistleri ve antagonistlerini karşılaştıran ilk çalışmalarda tedavi başarısı açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte gebelik ve implantasyon oranlarının analoglar lehinde biraz daha yüksek olduğu gözlenmiştir [66]. Aradaki fark antagonist sikluslarındaki asenkron follikül gelişimi, bazı hastalarda LH'nın aşırı baskılanması ve antagonist kullanımına alışma için gereken öğrenme süreci ile açıklanmıştır [66]. Keza yaygın olarak kullanılmaya başlanmasını takiben yapılan çalışmalar agonist ve antagonist protokolleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir [67].

Antagonistler iki şekilde kullanılabilir. Sabit uygulama şemasında gonadotropin kullanımının 6. gününde 0,25 mg cetorelix veya ganirelix başlanır ve gonadotropinlerle birlikte ovulasyonun tetiklenmesine dek, o gün de dahil olacak şekilde kullanılır [68]. Değişken şemada ise önde giden follikül boyutlarının 13-14 mm'ye ulaşmasını takiben 0,25 mg antagoniste başlanır ve sabit bir şekilde şemada gösterildiği şekilde devam edilir (Şekil 1).

Şekil 1: Antagonist Protokol



Antagoniste başlanan gün, gonadotropinlere devam edilmesine karşın siklus seyrinde hafif bir yavaşlama gözlenmekle birlikte gonadotropin dozu artışına gerek duyulmamaktadır [69]. Antagonistlerin endometrium üzerine direkt negatif etkisi olduğu iddia edilmişse de gelişen follikülün 14 mm'ye ulaşmasını takiben başlanacak antagonist uygulamasının endometrium üzerine minimal etkisi olacağı gösterilmiştir [70]. Antagonist uygulaması bazı hastalarda LH düzeylerinin aşırı baskılanmasına yol açacağından bazı seçilmiş olgularda tedaviye hMG veya LH içeren preparatlar eklenmesi önerilmektedir.

Antagonistler, KOH uygulamasında zorluklar yaşanan çok zayıf veya aşırı yüksek yanıt riski olan olgularda avantajlar getirmektedir. Çok zayıf yanıt riski olan olgularda, overler üzerinde herhangi bir baskılama uygulamadan yüksek doz gonadotropinler ile stimülasyon yapılarak overden maksimum yanıt almaya çalışılır [49]. Bu esnada ortaya çıkan spontan LH yükselmesi riski de antagonistler yardımı ile engellenir. Aşırı yanıt riski olan olgularda ise antagonist siklusları uzun protokollerden farklı bir seyir göstermektedir. Antagonist sikluslarında önden gelişen folliküllerin ardından büyüme başlayan, matür oosit eldesi imkânı sağlamadığı halde estrojen seviyelerinde artışa katkıda bulunan bu kohort daha sınırlı bir gelişim göstermekte, bu durum da OHSS riskini azaltmaktadır. Keza antagonist sikluslarında analog sikluslarına oranla daha az OHSS yaşanmaktadır [49]. Antagonist sikluslarında ovulasyonun tetiklenmesi için hCG yerine agonist kullanılması OHSS riskini daha da azaltacaktır.

GnRH antagonistlerinin kullanıma girmesi, prematür LH yükselmesi korkusuna karşı kullanılan uzun protokoller, GnRH analogu kullanımı ve overlerin baskılanması gerekliliğini ortadan kaldırmıştır. Mentrüel siklus başında yapılan depo enjeksiyon veya günlük enjeksiyonlar ile prematür LH yükselmesi önlenmekte ve bu şekilde baskılayıcı bir ajan yardımına gerek duyulmadan multipl follikül gelişimi sağlanabilmektedir [71]. GnRH antagonistleri, GnRH agonistlerinden daha hızlı hipofiz desensitizasyonuna neden olur. GnRH antagonist protokolü hem iyi hem de zayıf yanıt verenler için kullanılabilir [71]. İyi yanıt veren bir protokolde, daha düşük bir gonadotropin dozu kullanılır, OHSS riskini en aza indiren bir GnRH agonisti ile ovulasyonu tetikleme yeteneğine sahiptir [71]. Zayıf yanıt veren protokollerde, tipik olarak maksimum gonadotropin dozu, eksojen gonadotropinlere ek olarak folikül

büyümesini uyarmaya yardımcı olan endojen FSH ve LH depolarından yararlanan klomifen sitrat gibi bir oral ajan ile kombinasyon halinde kullanılır [72]. GnRH-antagonist protokolünde, siklusun 2. veya 3. gününde 300-450 IU/gün dozunda gonadotropin enjeksiyonlarına başlanır [73]. Antral folikül ≥ 13 mm çapa ulaştığında stimülasyon protokolüne GnRH antagonisti eklenir [73]. En az bir folikülün ≥ 17 mm çapa ulaşmasını takiben hCG enjeksiyonu uygulanarak nihai oosit maturasyonu tetiklenir [73].

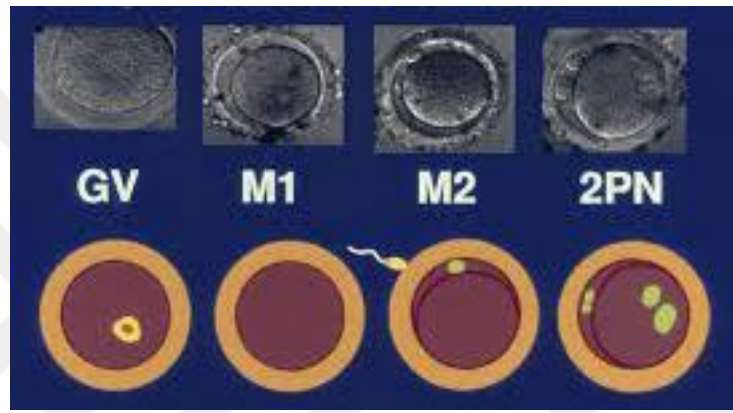
GnRH antagonistlerinin klinik uygulamaya girmesi, yardımcı üreme teknolojisi için kontrollü over hiperstimülasyonunda (KOH) yeni anlayışlar getirdi. GnRH antagonistinin kullanımı, kullanılan stimülasyon protokollerinin daha az agresif olması ve bu nedenle hastalar tarafından daha iyi tolere edilmesi ve siklusun toplam maliyetinin azalması bakımından belirli yararlar sahiptir [74]. Bu protokollerin tanıtılması, hastaların bireyselleştirilmiş stimülasyonunu ve LH dalgalanmasının zamanlanmış baskılanmasını mümkün kılar [74]. Çalışmalar, büyük bir etkinlik ve minimum yan etkiler göstermiştir ancak genel sonuç, klasik GnRH agonistlerinin uzun protokolüyle elde edilenlerden daha iyi değildir [74].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya çapında 48,5 milyon çiftin infertiliteden etkilendiğini tahmin etmektedir. Doğurganlık tedavisi sırasında kadınların hem tanısal hem de tedavi edici işlemler için transvajinal veya transabdominal yaklaşımla uygulanabilen ultrason (US) yaklaşımına ihtiyaçları vardır. Bu taramalar sırasında elde edilen görüntülerin sonuçları, hastanın hangi tedavi protokolünü izleyeceğini ve tedavi sonucunu etkileyebileceğinden, hastanın bakımı için hayati önem taşır. Bu nedenle operatörün bulguları ve yaklaşımı klinik sorunun tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır.

IVF'in ilk günlerinde, oosit alımı sistematik olarak laparoskopi ile yapıldı. Bunun için cerrahi bir prosedür, genel anestezi ve hastaneye yatış gerekiyordu. 1980'lerin başında transvajinal oosit alımına ilişkin ilk raporlardan sonra oosit alımı neredeyse her zaman transvajinal olarak gerçekleştirilir [75]. Transvajinalin avantajları, oosit toplama, transabdominal veya laparoskopik yaklaşımla karşılaştırıldığında şunları içerir: daha iyi görselleştirme ve yumurtalığın dönüştürücüden daha kısa mesafesi, hastalar için minimum rahatsızlık ile kaliteli

oositlerin yüksek iyileşme oranı, genel anestezi yerine sedasyonlu lokal anestezi kullanımı, bağırsak travması riskinin azalması, hastalar için maliyetlerin azalması ve müdahale sonrası hızlı iyileşme [75]. Günümüzde transvajinal oosit alımı, düşük komplikasyon oranı ile yaygın olarak uygulanan bir prosedürdür. Toplanan oositler Metafaz-2 (M2), Metafaz-1 (M1), Germinal Vezikül (GV) ve Dejenere oosit (Dej) olarak 4 gruba ayrılarak oosit kalitesi açısından incelenir (Şekil 2).

Şekil 2: Oosit Kalitesi Sınıflaması



M2 evresindeki oositte kutup cisimciği görünür ve bu, oositin döllenme işleminden önceki olgunluğunu tamamladığını ve spermle birleşmeye hazır olgun oosit olduğunu gösterir [76]. M1 evresinde oosit içerisinde GV görünmez, kutup cisimciği henüz oluşmamıştır, dolayısıyla olgunlaşmamış oositir [76]. GV evresinde bulunan oosit, mayoz bölünmenin profaz-1 aşamasındaki olgunlaşmamış oositir, yumurta içinde rahatlıkla görülen germinal vezikül ile anlaşılır [76]. Değerlendirme sıralaması iyiden kötüye doğru M2, M1, GV ve Dejenere olarak derecelendirilmiştir [77].

Elde edilen embriyoların değerlendirilmesi iki grupta yapılmıştır. Klivaj embriyolar ve blastokistler olarak iki gruba ayrılırlar ve kendi içlerinde değerlendirilirler [78] (Şekil 3). Henüz ikinci ya da üçüncü gününde ve bölünme evresinde olan embriyolar klivaj embriyo olarak tanımlanır. Embriyo transferlerinde sıklıkla klivaj embriyo transferi yapılır. Ancak embriyoların beslenmek için besi

ortamında neye ihtiyaç duyduklarının keşfedilmesi, laboratuvar şartlarının ve teknolojilerinin gelişmesiyle, embriyoyu 5-6 gün kadar yaşatıp *in vitro* blastokist evresine getirmek mümkün hale geldi. Genişletilmiş *in vitro* embriyo kültürü ve blastokist transferi (BT), transfer için en uygun olduğu düşünülen daha gelişmiş embriyoların seçilmesine izin veren ileri üreme teknolojisi teçhizatının temel bileşenleri olarak ortaya çıkmıştır. BT, implantasyon oranlarının artmasıyla sonuçlanan daha az ancak daha kaliteli embriyoların transferini sağlayacağı düşünülmektedir [79].

Şekil 3: Embriyoların Değerlendirilmesi



Blastokistlerde kalite değerlendirilmesi blastokist çapı, blastokist iç hücre kütlesi (ICM) ve trofoektoderm derecesi (TE) ile yapılır [78]. Bu parametreler arasında önem sırasına göre en öncelikli olan çap, sonrasında ICM, daha sonra ise TE'dir [80]. Kendi içlerinde kalite göstergesi olarak iyiden kötüye derecelendirme sıralamaları blastokist çapı için 4'ten 1'e doğru, ICM ve TE için ise iyiden kötüye 1'den 3'e doğrudur [78] (Şekil 4).

Şekil 4: Blastokistlerin Derecelendirilmesi

Table VIII Consensus scoring system for blastocysts.

	Grade	Rating	Description
Stage of development	1		Early
	2		Blastocyst
	3		Expanded
	4		Hatched/hatching
ICM	1	Good	Prominent, easily discernible, with many cells that are compacted and tightly adhered together
	2	Fair	Easily discernible, with many cells that are loosely grouped together
	3	Poor	Difficult to discern, with few cells
TE	1	Good	Many cells forming a cohesive epithelium
	2	Fair	Few cells forming a loose epithelium
	3	Poor	Very few cells

The scoring system for blastocysts is a combination of the stage of development, and of the grade of the ICM and of the TE (e.g. an expanded blastocyst with a good ICM and a fair TE would be scored as 312). It is a numerical interpretation of the Gardner scale (Gardner and Schoolcraft, 1999a,b).

Klivaj evresi embriyoların değerlendirilmesinde fragmentasyon yüzdesi, hücre boyutu ve multinükleasyon durumları incelenir [81]. Bu incelemeler ile 1, 2 ya da 3 olarak derecelendirilir. Bu dereceler arasında iyiden kötüye sıralama 1'den 3'e doğrudur [78].

Şekil 5: Klivaj Embriyo Kalitesinin Değerlendirilmesi

Table VI Consensus scoring system for cleavage-stage embryos (in addition to cell number).

Grade	Rating	Description
1	Good	<ul style="list-style-type: none">• <10% fragmentation• Stage-specific cell size• No multinucleation
2	Fair	<ul style="list-style-type: none">• 10–25% fragmentation• Stage-specific cell size for majority of cells• No evidence of multinucleation
3	Poor	<ul style="list-style-type: none">• Severe fragmentation (>25%)• Cell size not stage specific• Evidence of multinucleation

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Araştırmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği'nde IVF/ICSI-ET tedavisi uygulanmış olan hastaların verilerinin, etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda, incelenmesi yoluyla gerçekleştirilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmamızın örneklemini 2021 yılının ilk 11 ayında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği'mize başvuran, 23 – 45 yaş aralığındaki, antagonist protokol ile IVF/ICSI-ET tedavisi uygulanmış olan hastalar oluşturmaktadır.

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı araştırma türündedir. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği'nde ilgili zaman aralığında ve belirlenen kriterler çerçevesinde çalışmaya katılmaya uygun ve gönüllü hastaların verilerinden anamnez bilgileri, laboratuvar sonuçları, tedavi seyirleri ve prognoz detayları incelenerek toplanan veriler analiz edilmiştir. Hastaların yaş, gravida, parite, abortus, ektopik gebelik öyküleri, yaşayan çocuk sayıları, infertilite süreleri, infertilite nedenleri, AMH düzeyleri, uygulanan FSH dozları, FSH ile stimülasyon süreleri, hCG ile tetikleme günü bakılan serum E2, P4 ve LH düzeyleri, elde edilen

oosit sayısı, oositlerin kalitesi, elde edilen toplam embriyo sayıları, klivaj evresi ve blastokist evresindeki embriyoların derecelerinin belirlenmesi için embriyonun çap, iç hücre kütlesi (ICM) ve trofektoderm (TE) dereceleri ve gebelik sonuçları değerlendirildi. Ayrıca prematür luteinizasyon (PL) insidansı araştırılarak prematür luteinizasyon ile oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo sayısı, embriyo kalitesi ve gebelik oranı ilişkisi araştırılmıştır.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmamıza hasta dahil etme kriterlerimiz; kliniğimizde 2021 yılının ilk 11 ayında antagonist protokol ile IVF tedavisi uygulanan 23 ile 45 yaş aralığındaki taze transfer yapılan hastalardır. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen bozukluğu olan, ince endometrium veya herhangi bir endometrial patolojisi olan ya da agonist protokol ile IVF tedavisi uygulanan hastalar, embriyo gelişmeyen ya da iki tane embriyo transferi yapılan hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Araştırmamızda veri kaynağı olarak kliniğimiz arşivindeki hasta kayıt dosyalarından yararlanılmıştır. Hasta kayıtlarından çalışmamıza dahil etme kriterlerine uygun olan hastalar seçilmiştir. Belirlenen hastaların anamnez bilgileri, laboratuvar tetkikleri, embriyoloji laboratuvarı kayıtları ve ilaç tedavi tabelaları incelenerek gerekli bilgiler veri tabanına aktarılmış ve sonrasında “.sav” (SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler

sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılığın sebebi araştırılırken, Benferroni oklu karşılaştırma testinden faydalanılmıştır. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır ve kategorik değişkenlerin analizi Ki-Kare (Exact) Testi ile gerçekleştirilmiştir. Nicel değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Spearman Korelasyon testinden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

3.7 ETİK KURUL İZNİ

Araştırma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 05.11.2021 tarih ve 2974 nolu kararı ile etik onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmıştır. Hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse nc şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

IVF antagonist sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme günündeki serum E2, P4 ve LH düzeylerinin toplam oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları üzerine etkilerini araştırmak için araştırmaya toplam 473 birey dahil edilmiştir.

Antagonist protokol ile IVF tedavisi uygulanan 473 hastanın yaş ortalaması $34,19 \pm 5,49$ 'dur. İnfertilite süresi ortalama $5,45 \pm 3,92$ yıldır. Bu hastaların ortalama oosit sayısı 6,43, ortalama embriyo sayısı 2,96 olarak bulunmuştur. Hastaların diğer klinik ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri tabloda yer almaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Demografik İstatistikler

	Ort.	s.s.	Medyan
Yaş	34,19	$\pm 5,49$	35,00
Gravida	0,35	$\pm 0,85$	0,00
Parite	0,10	$\pm 0,40$	0,00
Abortus	0,22	$\pm 0,63$	0,00
Ektopik	0,03	$\pm 0,19$	0,00
Yaşayan	0,10	$\pm 0,37$	0,00
İnfertilite süresi (Yıl)	5,45	$\pm 3,92$	4,00
AMH	1,87	$\pm 1,67$	1,29
Stimulasyon süresi (Gün)	10,29	$\pm 1,66$	10,00
FSH Dozu	3245,29	$\pm 1109,48$	3000,00
E2	948,93	$\pm 627,02$	842,20
LH	6,34	$\pm 5,83$	4,64
P4	1,02	$\pm 1,33$	0,76
OOSİT Sayısı	6,43	$\pm 5,05$	6,00
M2	5,04	$\pm 4,07$	4,00
M1	0,18	$\pm 0,61$	0,00
GV	0,85	$\pm 1,53$	0,00
DEJ	0,36	$\pm 0,94$	0,00
Embriyo sayısı	2,96	$\pm 2,90$	2,00

AMH: Antimüllerian hormon, E2: E2, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon, P4: Progesteron

Hastaların infertilite nedenleri arasında en sık rastlanan sebep %44,39 ile düşük over rezervidir (DOR). Daha sonra %21,77 ile oligo-asteno-teratospermi (OAT), %20,29 ile açıklanamayan infertilite, %7,39 ile DOR + OAT sık görülen infertilite sebeplerini oluşturmaktadır. Hastalarda diğer infertilite nedenleri Tablo 3'te görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. İnfertilite Nedenleri Oransal Dağılımı

İnfertilite nedeni	N	%
OAT	103	(21,77)
DOR	210	(44,39)
DOR + ASPERMİ	2	(0,422)
AZOSPERMİ	4	(0,845)
AT	2	(0,422)
DOR + AZOSPERMİ	1	(0,211)
AÇIKLANAMAYAN	96	(20,29)
ASPERMİ	1	(0,211)
KRİPTOZOA	8	(1,691)
TUBAL FAKTÖR	9	(1,90)
DOR + OAT	35	(7,39)
DOR + KRİPTOZOA	2	(0,422)

AT: Astenoteratospermi, DOR: Düşük over rezervi, HİPOHİPO: Hipogonadotropik hipogonadizm, OAT: Oligoastenoteratospermi,

Antagonist IVF sikluslarında hCG tetikleme günü bakılan E2, P4 ve LH düzeylerinin klinik sonuçlar ile ilişkisi incelendiğinde; E2 ile toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, embriyo sayısı arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişki varken, E2 ile M1, GV ve Dejenere oosit sayıları arasında pozitif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki vardır ($p<0,05$).

LH ile toplam oosit sayısı ve M2 oosit sayısı arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki varken, LH ile M1, GV, Dej ve embriyo sayısı ile aralarında negatif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

P4 ile toplam oosit sayısı arasında olduğu gibi; M2, M1, GV, Dejenere oosit sayıları ile embriyo sayısı aralarında da düşük düzeyde ve pozitif yönlü ilişkiler bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. hCG Günü Bakılan E2, P4 ve LH Düzeylerinin Klinik Parametreler ile İlişkisi

		E2	LH	P4
Toplam Oosit Sayısı	R	0,563	-0,367	0,291
	P	<0,001	<0,001	<0,001
Oosit Kalitesi				
M2 Oosit Sayısı	R	0,543	-0,312	0,245
	P	<0,001	<0,001	<0,001
M1 Oosit Sayısı	R	0,181	-0,181	0,129
	P	<0,001	<0,001	0,005
GV Oosit Sayısı	R	0,218	-0,192	0,210
	P	<0,001	<0,001	<0,001
DEJ Oosit Sayısı	R	0,101	-0,097	0,095
	P	0,028	0,036	0,039
Embriyo Sayısı	R	0,439	-0,193	0,187
	P	<0,001	<0,001	<0,001

Spearman Korelasyon Testi. DEJ: Dejenere oosit, E2: E2, GV: Germinal vezikül, LH: Luteinizan hormon, M2: Metafaz-2, M1: Metafaz-1, P4: Progesteron

Transfer edilen embriyolar klivaj evresi ve blastokist olarak ayrılıp derecelendirildiğinde; hCG günü bakılan E2, P4 ve LH seviyeleri ile klivaj evresi embriyo grade arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

hCG günü bakılan E2, P4 ve LH seviyeleri ile elde edilen blastokist dereceleri değerlendirildiğinde, E2 ve LH düzeyleri ile blastokist çapı ve blastokist ICM arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Blastokist çapı 4 düzeyinde P4 ölçümü, blastokist çapı 1 ve 2 düzeyine göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). ICM 1 kategorisinde P4 ölçüm düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Blastokist TE ile E2, LH ve P4 arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. hCG Günü Bakılan E2, P4 ve LH Düzeyleri ve Embriyo Grade İlişkisi

		E2			P	LH			P	P4			P
		Ort.	s.s.	Medyan		Ort.	s.s.	Medyan		Ort.	s.s.	Medyan	
KLİVAJ EVRESİ EMBRİYO KALİTESİ GRADE YA DA DERECE	1	1022,69	±648,09	896,45	0,968	5,72	±4,51	4,44	0,342	0,91	±0,82	0,77	0,725
	2	1019,98	±711,60	894,10		6,69	±6,03	4,97		1,12	±1,68	0,78	
	3	1011,95	±615,48	792,95		6,45	±6,40	4,34		0,73	±0,38	0,58	
BLAST ÇAPI	1	1073,18	±461,47	923,20	0,096	5,22	±4,91	3,90	0,181	1,10	±0,56	1,04 ^a	0,020
	2	1197,17	±540,01	1072,00		4,18	±2,94	3,27		0,90	±0,57	0,77 ^a	
	3	803,10	±320,89	803,10		4,23	±3,58	4,23		0,59	±0,33	0,59 ^{a,b}	
	4	631,72	±243,38	739,70		5,97	±1,63	6,52		0,45	±0,14	0,44 ^b	
ICM	1	1092,10	±530,58	923,20	0,682	4,69	±4,11	3,27	0,128	1,02	±0,57	0,87	0,014 ₁
	2	925,74	±219,90	914,50		5,80	±3,03	6,47		0,57	±0,33	0,47	
TE	1	1059,16	±451,08	923,20	0,764	4,77	±4,39	3,21	0,317	0,98	±0,53	0,86	0,160
	2	1042,85	±604,60	772,00		5,02	±3,01	3,68		0,78	±0,62	0,47	
	3	1212,13	±587,47	1072,00		5,61	±2,11	6,19		1,24	±0,65	1,25	

Mann Whitney U Testi¹, Kruskal Wallis Testi, Posthoc Benferroni Testi^{a,b}. E2: Estradiol, ICM: İç hücre kütlesi (Inner cell mass), LH: Luteinizan hormon, P4: Progesteron, TE: Trofoektoderm.

Gebelik sonuçları klivaj evresi embriyo ve blastokist embriyo transferine göre incelendiğinde, klivaj evresi embriyo transferinde gebelik oranı %47 (n:69) iken blastokist embriyo transferinde %53 (n:77) dir. Klivaj evresi embriyo kalitesi 1 olanların gebelik sonucunun pozitif olma oranı (%69,57) dir. Blastokist çap derecesi 4 olanlarda beta-hCG pozifliği %55 iken çap derecesi 1 olanlarda beta-hCG pozitifliği %5 olarak bulunmuştur.

ICM 1 beta-hCG pozifliği %80 iken, ICM 2 durumunda ise gebelik sonucunun pozitif olma oranı %20 olarak bulunmuştur. TE açısından bakıldığında; TE 1 de beta-hCG pozifliği %65'tir. TE 3 olduğunda ise gebelik sonucu pozitif çıkan hasta bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Gebelik Sonuçlarının Klivaj ve Blastokist Embriyo Derecesine Göre Dağılımı

		B-HCG			
		(-)		(+))	
		n	%	N	%
KLİVAJ Evresi Embriyo Kalitesi	1	144	(58,30)	48	(69,57)
	2	98	(39,68)	20	(28,99)
	3	5	(2,02)	1	(1,45)
BLAST ÇAPI	1	520	(13,51)	1	(5,00)
	2	20	(54,05))	8	(40,00)
	3	2	(5,41)	0	(0,00)
	4	10	(27,03)	11	(55,00)
ICM	1	31	(83,78)	16	(80,00)
	2	6	(16,22)	4	(20,00)
TE	1	26	(70,27)	13	(65,00)
	2	8	(21,62)	7	(35,00)
	3	3	(8,11)	0	(0,00)

B-HCG: Beta human chorionic gonadotropin, ICM: Inner cell mass, TE: Trofoektoderm

Çalışmamıza dahil edilen 473 hastanın hCG tetikleme gününde bakılan serum P4 düzeyleri incelendiğinde, hastaların %87,52'sinde (n:414) P4<1,5 ng/mL, %12,47'sinde (n:59) P4>1,5 ng/mL düzeylerinde bulunmuştur. Bu veri göstermektedir ki, çalışma evrenimizde prematür lüteinizasyon insidansı %12,47 olarak gerçekleşmiştir.

hCG ile ovulasyon tetikleme günü bakılan E2, P4 ve LH düzeyleri, klivaj evresi embriyo derecesi, blastokist çapı, ICM, TE ile gebelik sonuçları karşılaştırıldığında; beta-hCG pozitifliği ve E2 düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmış iken (p:0.001), diğer parametreler ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05). Beta-hCG pozitif olduğu durumda E2 ölçüm düzeyi, negatif duruma göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p:0,001) (Tablo 7).

Tablo 7. Gebelik Sonuçlarına Göre (beta-hCG) Klinik Ölçümlerin Karşılaştırılması

	B-HCG						p
	(-)			(+)			
	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan	
E2	901,53	±600,63	779,30	1150,63	±696,99	1074,50	0,001
LH	6,60	±6,25	4,74	5,23	±3,34	4,22	,270
P4	0,99	±1,19	0,76	1,13	±1,81	0,77	,403
Klivaj Embriyo Derecesi	1,44	±0,54	1,00	1,32	±0,50	1,00	,092
Blastokist Çapı	1,78	±1,06	1,00	1,70	±0,73	2,00	,721
ICM	1,16	±0,37	1,00	1,20	±0,41	1,00	,722
TE	1,38	±0,64	1,00	1,35	±0,49	1,00	,853

Mann Whitney U Testi. B-HCG: Beta human chorionic gonadotropin, E2: E2, ICM: Inner cell mass
LH: Luteinizan hormon, P4: Progesteron, TE: Trofoektoderm

P4 ölçüm düzeyi 1,5 altı ve üstü olarak gruplandırıldığında oosit sayısı, oosit kalitesi M1 ve GV düzeyleri 1,5 altı ve üstüne göre anlamlı düzeyde farklılaşmaktadır ($p<0,05$). P4 ölçüm düzeyleri 1,5 üstünde iken oosit sayısı ve oosit kalitesi M1, GV ölçüm düzeyleri anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 8).

Tablo 8. P4 düzeylerine göre klinik ölçümlerin karşılaştırılması

	Progesteron						p	
	P4<1,5			P4>1,5				
	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan		
OOSİT Sayısı	6.16	±4,73	5,00	8.27	±6,66	7,00	,015	
M2	4.86	±3,78	4,00	6.34	±5,61	5,00	,142	
M1	0.16	±0,57	0,00	0.37	±0,81	0,00	,023	
GV	0.80	±1,55	0,00	1.19	±1,32	1,00	0,001	
DEJ	0.35	±0,95	0,00	0.37	±0,85	0,00	,524	
Embriyo sayısı	2.81	±2,57	2,00	4.03	±4,49	2,00	,399	
KLİVAJ GRADE	1	177 (62,77)			15 (44,12)			,051
	2	99 (35,11)			19 (55,88)			
	3	6 (2,13)			0 (0,00)			
B-HCG, n(%)	(-)	335 (80,92)			48 (81,36)			,936
	(+)	79 (19,08)			11 (18,64)			

Mann Whitney U Testi, Ki-Kare Testi. B-HCG: Beta human chorionic gonadotropin, DEJ: Dejenere oosit, GV: Germinal vezikül, M1: Metafaz-1, M2: Metafaz-2, P4: Progesteron

5. TARTIŞMA

İnfertilite, son yıllarda görülme sıklığı gittikçe artan bir hastalıktır [82]. İnfertilitenin daha sık görülmesi, konu ile ilgili derleme araştırmalarında görüleceği üzere; obezite, diyabet, tiroid hastalıkları, polikistik over sendromu ve insülin direnci gibi metabolik hastalıkların sıklığının sedanter yaşam tarzının yayılması ve bazı kötü çevresel faktörler neticesinde artmasına, stres düzeylerinin eğitim ve iş hayatı süreçlerinde artması ve evlilik yaşlarının artmasına bağlı olabilir [83]. Nitekim bizim çalışma evrenimizdeki 473 infertil hastanın yaş ortalaması 34,19 olarak bulunmuştur.

İnfertilite, 12 aylık bir süreç boyunca, iyi zamanlanmış, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması olarak tanımlanmaktadır [84]. Ancak araştırmamız sonucunda, tedavi için başvuran hastaların ortalama infertilite süresi $5,45 \pm 3,92$ yıl olarak bulunmuştur. Bu sürenin bir hayli fazla olmasında tedaviye ulaşmada zorluk, kırsal bölgede yaşama, sosyal baskı korkusu nedeniyle durumu görmezden gelme ve tedavi maliyetlerinin yüksek olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Kadınlarda AMH, 36. gebelik haftasından itibaren preantral ve antral foliküllerin ovaryan granuloza hücreleri tarafından salgılanmaktadır [85]. Overdeki granuloza hücreleri, serum konsantrasyonuna yansımada da, ortalama 24,5 yaşına kadar artan ve sonrasında menapoza kadar azalan serum düzeyleri ile, yaşamın reproduktif döneminde sürekli olarak AMH ekspresyonunu sürdürürler [85]. ESHRE konsensüs kriterleri, $<0.5-1.1$ ng/mL'lik AMH konsantrasyonlarını düşük over rezervi için bir risk faktörü olarak kabul etmektedir [86]. Çalışmamıza dahil olan hastalarda ortalama serum AMH düzeyi $1,87 \pm 1,67$ olarak tespit edilmiştir. Bu bulgumuz ile, AMH'nın güvenilirliği ve sensitivitesi açısından daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu ortaya konmuştur.

Çalışmaya dahil olan 473 hastanın IVF tedavisi incelendiğinde verilen ortalama FSH dozu $3245,29 \pm 1109,48$ IU, ortalama stimülasyon süresi ise $10,29 \pm 1,66$ gün olarak bulunmuştur. Bu tedaviler sonucu hastaların 374'ünde (%79,06) en

az bir embriyo elde edilmiştir. Buna rağmen, olguların 90'ında (%19,02) gebelik tespit edilmiştir.

Literatüre göre infertilite nedenlerine bakıldığında çiftlerde görülen sebeplerden %35 tubal ve pelvik patoloji, %35 erkek faktörü, %15 ovulatuvar işlev bozukluğu, %10 açıklanamayan infertilite ve %5 nadir sorunlar ortaya konmuştur. Kadınlarda infertilite nedenlerine özel olarak bakıldığında ise; %40 ovulatuvar işlev bozukluğu, %40 tubal ve pelvik patoloji, %10 açıklanamayan infertilite ve %10 nadir sorunlar bulunmuştur. İnfertilite nedenlerini de incelediğimiz çalışmamızda infertil hastalarda en sık rastlanan sebep %44,39 ile düşük over rezervi (DOR) olarak bulunmuştur. Öne çıkan diğer sebepler %21,77 ile oligo-asteno-teratospermi (OAT) ve %20,29 ile açıklanamayan infertilitedir. %7,39 ile DOR + OAT dördüncü sık görülen infertilite sebebi olmuştur. Hastalarda diğer infertilite nedenleri daha az oranlarda tespit edilmiştir. DOR tanısı ile IVF uygulanan hastaların yaş ortalaması 35,50 olarak bulunmuştur. DOR hastalarının yaş ortalamasının, çalışmadaki tüm hastaların yaş ortalamasından daha yüksek olması; ilerleyen yaş ile over rezervinin azalması arasında ilintili bir sonuç doğurmuştur.

Literatüre göre hCG tetikleme gününde yüksek serum E2 seviyeleri ile m2 oosit eldesi ihtimali arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur [89]. Araştırmamız E2 düzeyi ile oosit sayısı, M2 kalitede oosit ve embriyo sayıları arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. Literatürde düşük E2 seviyelerinin düşük oosit eldesi ve düşük embriyo sayısı ile ilişkili olduğu çalışmalar da vardır ve bu sonucumuzu desteklemektedir [90].

Genel literatür bilgisine göre P4 seviyeleri yükseldikçe IVF başarı şansı ve gebelik oranları düşeceği bilinmektedir [91][92]. Ancak literatürde P4 düzeylerinin gebelik ve canlı doğum oranlarını etkilemediğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur [93][94]. Görüldüğü üzere literatürde daha önce yapılan çalışmalarda hCG günü serum P4 yüksekliği, düşük canlı doğum oranları ile ilişkilendirilmiştir [95]. Bizim çalışmamızda ise, P4 düzeyleri 1,5 üstünde olan, prematür luteinizasyon görülmüş olgularda, elde edilen oosit sayısı ile M1 ve GV kalitede oositler anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Embriyo kalitesi ile gebelik sonuçlarında ise

anamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. P4 ile embriyo sayısı aralarında ise düşük düzeyde ve pozitif yönlü ilişkiler ortaya konmuştur.

LH ile elde edilen oosit sayısı ve M2 oosit kalitesi arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki, LH ile M1, GV, Dejenere oositler ve elde edilen embriyo sayıları aralarında negatif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki bulunmuştur. LH düzeyindeki yüksekliğin, daha az M2 oosit elde edilmesi ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur. LH'daki artış ile iyi IVF sonuçları arasında korelasyon olduğu daha önce yapılan çalışmalarda ulaşılan bir veridir [87]. Literatürdeki bir çalışmada GnRH antagonist protokolünde tetikleme gününde serum LH düzeyleri (5.0–10.0 IU/L) daha yüksek olan hastalarda, daha düşük LH düzeyleri (<1.0 IU/L) olanlara göre daha iyi klinik sonuçlara ulaşıldığı gösterilmiştir [87]. Başka bir araştırmada ise düşük LH seviyelerinin düşük canlı doğum oranları anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur [88].

Blastokist değerlendirmesinde kullanılan parametreler arasında önem sırasına göre en öncelikli olan çap, sonrasında ICM, daha sonra ise TE'dir [78]. Kendi içlerinde kalite göstergesi olarak iyiden kötüye derecelendirme sıralamaları blastokist çapı için 4'ten 1'e doğru, ICM ve TE için ise iyiden kötüye 1'den 3'e doğrudur [78]. Klivaj evresi embriyolarda ise iyiden kötüye sıralama 1'den 3'e doğrudur [78]. Gebelik sonuçları klivaj embriyo ve blastokist embriyo transferine göre incelendiğinde, klivaj evresi embriyo transferinde gebelik oranı %47 (n:69) iken blastokist embriyo transferinde %53 (n:77) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda gebelik oranları; blastokistlerde, klivaj embriyolara göre daha yüksek bulunmuştur. Klivaj evresi embriyo kalitesi 1 olanların gebelik sonucunun pozitif olma oranı %69,57 (n:48) olarak tespit edilmiştir. Blastokistler arasında ise gebelik oranları; blastokist çapı 4, TE 1 ve ICM 1 olan blastokistlerde daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Blastokist çap derecesi 4 olanlarda beta-hCG pozifliği %55 (n:11) olarak bulunmuştur. TE grade 3 olduğunda gebelik sonucu pozitif çıkan hasta bulunmaz iken gebelik sonucu negatif çıkan 3 hasta vardır. Blastokist TE 1 beta-hCG pozifliği %65 (n:13) iken; blastokist TE 2 olduğunda ise gebelik sonucu pozitif olanların oranı %35 (n:7) dir. Blastokist ICM 1 olanlarda beta-hCG pozifliği %80 (n:16) iken; blastokist ICM 2 olanlarda beta-hCG pozifliği %20 (n:4) bulunmuştur. Literatüre

bakıldığında çalışmamızdaki bu bulguların daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumlu ve desteklenir nitelikte olduğu görülmektedir [96].

Araştırmamıza göre E2 ve LH değerleri ile blastokist kalitesi ilişkilendirilememişken, düşük P4 değerleri daha iyi blastokist çapı ve ICM kalitesi ile ilişkili bulunmuştur. Gebelik sonuçlarına göre klinik ölçümler karşılaştırıldığında E2 düzeyi, gebelik sonucunun pozitif olduğu durumlarda, negatif olduğu durumlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu konuda daha önce yapılmış çalışmalar da benzer şekilde korelasyon tespit etmişlerdir [90]. LH ve P4 düzeyleri ile gebelik sonuçları aralarında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak; IVF antagonist sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme gününde bakılan serum E2, P4 ve LH gibi laboratuvar testlerinin IVF sonuçları açısından fikir verebileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

IVF antagonist sikluslarında hCG ile tetikleme günü bakılan serum E2, P4 ve LH düzeylerinin; oosit sayısını, oosit kalitesini, embriyo kalitesini ve gebelik sonuçlarını etkileyip etkilemediğini araştırmak için yapılan çalışmaya toplam 473 hasta dahil edilmiştir.

Olguların yaş aralığı 28 ile 45 yaş arasında değişmektedir. Araştırmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması $34,19 \pm 5,49$ olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama infertilite süresi $5,45 \pm 3,92$ yıldır. Bu konu ile ilgili, hastaların tedaviyi neden geciktirdiğinin araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma evrenimizdeki infertil hastaların ortalama serum AMH düzeyi $1,87 \pm 1,67$ olarak tespit edilmiştir.

Hastaların hCG ile tetikleme gününde bakılan serum E2 düzeyi ortalama $948,93 \pm 627,02$, LH düzeyi ortalama $6,34 \pm 5,83$, P4 düzeyi ise ortalama $1,02 \pm 1,33$ olarak ortaya konmuştur.

Antagonist siklus ile IVF uygulanan hastalarımıza verilen ortalama FSH dozu $3245,29 \pm 1109,48$ olarak ortaya konmuştur. Ortalama stimülasyon süresi ise $10,29 \pm 1,66$ gündür. Bu olgulardan elde edilen ortalama oosit sayısı $6,43 \pm 5,05$, ortalama embriyo sayısı $2,96 \pm 2,90$ olarak bulunmuştur.

Araştırmamızdaki 437 infertil hastanın infertilite nedenleri incelendiğinde en sık rastlanan sebep %44,39 ile düşük over rezervi (DOR) olarak saptanmıştır. %21,77 görülme oranıyla 2. sıklıkta rastlanan sebep ise oligo-asteno-teratospermi (OAT) olmuştur. %16,2 ile 2 IUI sonrası, %7,39 ile DOR + OAT ve %4,01 ile açıklanamayan nedenler sık görülen diğer infertilite sebeplerini oluşturmaktadır. Azospermi ve kriptozoa gibi bazı infertilite nedenlerinin daha az oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir.

E2 düzeyi ile oosit sayısı, M2 kalitede oosit ve embriyo sayıları arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişki görülmüşken, E2 düzeyi ile M1, GV ve Dejenere

kalitede oositler arasında pozitif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$).

P4 düzeyi ile oosit sayısı, M2 ve GV kalitede oositler ve elde edilen embriyo sayısı aralarında anlamlı derecede düşük düzeyde ve pozitif yönlü ilişkiler ortaya konulmuştur ($p<0,05$).

LH ile elde edilen oosit sayısı ve M2 oosit kalitesi arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki varken, LH ile M1, GV, Dejenere oositler ve elde edilen embriyo sayıları aralarında negatif yönlü ve düşük düzeyde bir ilişki vardır ($p<0,05$).

Serum P4 düzeyi ile blastokist çapı arasında anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Blastokist çapı 4 düzeyinde P4 ölçümü, blastokist çapı 1 ve 2 düzeyine göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

P4 düzeyinin blastokist ICM'e göre anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Blastokist ICM 1 kategorisinde P4 ölçüm düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Gebelik sonuçlarına göre embriyo dereceleri dağılımı incelendiğinde, klivaj derecesi 1 olanların gebelik sonucunun pozitif olma oranı (%69,57), negatif olanlara göre (%58,30) daha yüksek bulunmuştur.

Blastokist çapı 4 olanlarda beta-hCG pozitifliği %55 iken, çapı 1 olanlarda beta-hCG pozitifliği %5 olarak bulunmuştur.

Blastokistlerden ICM 1 olanlarda beta-hCG pozitifliği %80 iken, ICM 2 olanlarda ise gebelik sonucunun pozitif olma oranı %20 olarak bulunmuştur.

TE açısından bakıldığında; TE 1 olan blastokistlerde beta-hCG pozitifliği oranı %65'tir. TE 3 olanlarda ise gebelik sonucu pozitif çıkan hasta bulunmamıştır (Tablo 6).

Gebelik sonuçlarına göre klinik ölçümler karşılaştırıldığında E2 düzeyinin, pozitif ve negatif durumda istatistiksel olarak farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Gebelik sonucunun pozitif olduğu durumda serum E2 düzeyi, negatif olduğu duruma göre anlamlı derecede daha yüksek görülmüştür ($p<0,05$).

Çalışmamıza dahil olan 473 hastanın %87,52 (414)'sinde hCG tetikleme gününde serum P4<1,5 olarak tespit edilmiştir. %12,47 (59)'sinde ise P4>1,5 olarak tespit edilerek prematür luteinizasyon görülmüştür. Çalışma evrenimizde prematür luteinizasyon insidansı %12,4 olarak tespit edilmiştir.

Serum P4 düzeyi 1,5 altı ve üstü olarak gruplandırıldığında oosit sayısı, oosit kalitesi M1 ve GV düzeyleri 1,5 altı ve üstüne göre anlamlı düzeyde farklılaşmaktadır ($p<0,05$). P4 düzeyleri 1,5 üstünde olan prematür luteinizasyon görülmüş olgularda, elde edilen oosit sayısı ile M1 ve GV kalitede oositler anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Embriyo kalitesi ve sayısı ile gebelik sonuçlarında ise anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.



7. KAYNAKLAR

- [1] M. Suzuki, “*In vitro* fertilization in Japan — Early days of *in vitro* fertilization and embryo transfer and future prospects for assisted reproductive technology —”, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, c. 90, sy 5, ss. 184-201, 2014, doi: 10.2183/pjab.90.184.
- [2] L. L. van Loendersloot, M. van Wely, J. Limpens, P. M. M. Bossuyt, S. Repping, ve F. van der Veen, “Predictive factors in *in vitro* fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis”, *Hum Reprod Update*, c. 16, sy 6, ss. 577-589, Ara. 2010, doi: 10.1093/humupd/dmq015.
- [3] T. Haahr, C. Dosouto, C. Alviggi, S. C. Esteves, ve P. Humaidan, “Management Strategies for POSEIDON Groups 3 and 4”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, c. 10, s. 614, Eyl. 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00614.
- [4] I. E. Messinis, “Ovulation induction: a mini review”, *Hum Reprod*, c. 20, sy 10, ss. 2688-2697, Eki. 2005, doi: 10.1093/humrep/dei128.
- [5] D. K. Gardner ve R. L. Kelley, “Impact of the IVF laboratory environment on human preimplantation embryo phenotype”, *J Dev Orig Health Dis*, c. 8, sy 4, ss. 418-435, Ağu. 2017, doi: 10.1017/S2040174417000368.
- [6] Rebecca L Robker, Jon D Hennebold, and Darryl L Russell, "Coordination of Ovulation and Oocyte Maturation: A Good Egg at the Right Time", *Endocrinology*. 2018 Sep; 159(9): 3209–3218, Published online 2018 Jul 12. doi: 10.1210/en.2018-00485.
- [7] K. Ezoe, N. Murata, A. Yabuuchi, T. Kobayashi, ve K. Kato, “Evaluation of uterine receptivity after gonadotropin releasing hormone agonist administration as an oocyte maturation trigger: a rodent model”, *Sci Rep*, c. 9, s. 12519, Ağu. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-48918-3.
- [8] B Lawrenz, H M Fatemi, “Effect of progesterone elevation in follicular phase of IVF-cycles on the endometrial receptivity" *Reprod Biomed Online*, 2017 Apr;34(4):422-428. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.01.011. Epub 2017 Jan 24.

[9] B. Huang *vd.*, “Elevated Progesterone Levels on the Day of Oocyte Maturation May Affect Top Quality Embryo IVF Cycles”, *PLoS One*, c. 11, sy 1, s. e0145895, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0145895.

[10] M. Kara, T. Kutlu, K. Sofuoglu, B. Devranoglu, ve T. Cetinkaya, “Association between serum estradiol level on the hCG administration day and IVF-ICSI outcome”, *Iran J Reprod Med*, c. 10, sy 1, ss. 53-58, Oca. 2012.

[11] W. Ombelet, I. Cooke, S. Dyer, G. Serour, ve P. Devroey, “Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries”, *Hum Reprod Update*, c. 14, sy 6, ss. 605-621, Ara. 2008, doi: 10.1093/humupd/dmn042.

[12] F. Zegers-Hochschild *vd.*, “The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009”, *Hum Reprod*, c. 24, sy 11, ss. 2683-2687, Kas. 2009, doi: 10.1093/humrep/dep343.

[13] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, “Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion” *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023. Epub 2012 Oct 22.

[14] M. H. Walker ve K. J. Tobler, “Female Infertility”, içinde *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

[15] National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK), *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2013. Erişim: 15 Nisan 2022. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247932/>

[16] T. J. Lindsay ve K. R. Vitrikas, “Evaluation and treatment of infertility”, *Am Fam Physician*, c. 91, sy 5, ss. 308-314, Mar. 2015.

[17] Mehmet Fırat Mutlu and Ahmet Erdem, “Evaluation of ovarian reserve in infertile patients”. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2012; 13(3): 196–203. Published online 2012 Sep 1. doi: 10.5152/jtgga.2012.28

[18] N. Kumar ve A. K. Singh, “Trends of male factor infertility, an

important cause of infertility: A review of literature”, *J Hum Reprod Sci*, c. 8, sy 4, ss. 191-196, 2015, doi: 10.4103/0974-1208.170370.

[19] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, “Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion”, *Fertil Steril*, c. 99, sy 1, s. 63, Oca. 2013, doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023.

[20] Z Pandian, S Bhattacharya, L Vale, A Templeton, “In vitro fertilisation for unexplained subfertility”, *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003357. doi: 10.1002/14651858.CD003357.pub2.

[21] Maya N. Mascarenhas, Seth R. Flaxman, [...], and Gretchen A. Stevens, “National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys”, *PLoS Med*. 2012 Dec; 9(12): e1001356. Published online 2012 Dec 18. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.

[22] F. Zegers-Hochschild *vd.*, “The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017”, *Hum Reprod*, c. 32, sy 9, ss. 1786-1801, Eyl. 2017, doi: 10.1093/humrep/dex234.

[23] Saswati Sunderam, Dmitry M Kissin, Yujia Zhang, Amy Jewett, Sheree L Boulet, Lee Warner, Charlan D Kroelinger, Wanda D Barfield, “Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2017”, *MMWR Surveill Summ*. 2020 Dec 18;69(9):1-20. doi: 10.15585/mmwr.ss6909a1.

[24] Njume Peter Nijkang, Lyndal Anderson, Robert Markham, and Frank Manconi, “Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment”, *SAGE Open Med*. 2019; 7: 2050312119848247. Published online 2019 May 2. doi: 10.1177/2050312119848247.

[25] Firoozeh Ahmadi, Zohreh Rashidy, Hadiieh Haghighi, Mohamadreza Akhoond, Maryam Niknejadi, Mandana Hemat, Mansour Shamsipour, “Uterine cavity assessment in infertile women: Sensitivity and specificity of three-dimensional Hysterosonography versus Hysteroscopy”, *Iran J Reprod Med*. 2013 Dec;11(12):977-82.

[26] A. Berger, F. Batzer, A. Lev-Toaff, ve C. Berry-Roberts, “Diagnostic imaging modalities for Müllerian anomalies: the case for a new gold standard”, *J Minim Invasive Gynecol*, c. 21, sy 3, ss. 335-345, Haz. 2014, doi: 10.1016/j.jmig.2013.10.014.

[27] S. Cavkaytar, M. K. Kokanali, U. Ceran, H. O. Topcu, L. Sirvan, ve M. Doganay, “Roles of sonography and hysteroscopy in the detection of premalignant and malignant polyps in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium”, *Asian Pac J Cancer Prev*, c. 15, sy 13, ss. 5355-5358, 2014, doi: 10.7314/apjcp.2014.15.13.5355.

[28] S. H. Saravelos, K. A. Cocksedge, ve T.-C. Li, “Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal”, *Hum Reprod Update*, c. 14, sy 5, ss. 415-429, Eki. 2008, doi: 10.1093/humupd/dmn018.

[29] Y. Y. Chan, K. Jayaprakasan, J. Zamora, J. G. Thornton, N. Raine-Fenning, ve A. Coomarasamy, “The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review”, *Hum Reprod Update*, c. 17, sy 6, ss. 761-771, Ara. 2011, doi: 10.1093/humupd/dmr028.

[30] H. Hosseinirad *vd.*, “The impact of congenital uterine abnormalities on pregnancy and fertility: a literature review”, *JBRA Assist Reprod*, c. 25, sy 4, ss. 608-616, 2021, doi: 10.5935/1518-0557.20210021.

[31] E. Saridogan, M. Salman, L. S. Direk, ve A. Alchami, “Reproductive Performance Following Hysteroscopic Surgery for Uterine Septum: Results from a Single Surgeon Data”, *J Clin Med*, c. 10, sy 1, s. 130, Oca. 2021, doi: 10.3390/jcm10010130.

[32] X. C. Guo ve J. H. Segars, “The Impact and Management of Fibroids for Fertility: an evidence-based approach”, *Obstet Gynecol Clin North Am*, c. 39, sy 4, ss. 521-533, Ara. 2012, doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.005.

[33] D. Shah ve N. Nagarajan, “Luteal insufficiency in first trimester”, *Indian J Endocrinol Metab*, c. 17, sy 1, ss. 44-49, 2013, doi: 10.4103/2230-8210.107834.

[34] G. Shivapathasundram, M. Kwik, ve M. Chapman, “Luteal phase defect: part of the infertility zeitgeist or relic from the past?”, *Human Fertility*, c. 14, sy 1, ss. 60-63, Mar. 2011, doi: 10.3109/14647273.2010.528504.

[35] T. B. Mesen ve S. L. Young, “Progesterone and the Luteal Phase”, *Obstet Gynecol Clin North Am*, c. 42, sy 1, ss. 135-151, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.003.

[36] N. Santoro, M. Filicori, ve W. F. Crowley Jr., “Hypogonadotropic Disorders in Men and Women: Diagnosis and Therapy with Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone”, *Endocrine Reviews*, c. 7, sy 1, ss. 11-23, Şub. 1986, doi: 10.1210/edrv-7-1-11.

[37] J. Brown ve C. Farquhar, “Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome”, *Cochrane Database Syst Rev*, c. 2016, sy 12, s. CD002249, Ara. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD002249.pub5.

[38] R. Rebar, *Evaluation of Amenorrhea, Anovulation, and Abnormal Bleeding*. [Updated 2018 Jan 15]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.

[39] L. T. Fourman ve P. K. Fazeli, “Neuroendocrine Causes of Amenorrhea—An Update”, *J Clin Endocrinol Metab*, c. 100, sy 3, ss. 812-824, Mar. 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3344.

[40] F. Hayes, A. Dwyer, ve N. Pitteloud, *Hypogonadotropic Hypogonadism (HH) and Gonadotropin Therapy*. [Updated 2013 Nov 25]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.

[41] Hulusi B. Zeyneloglu, M.D., Aydin Arici, M.D., and David L. Olive, M.D., “Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization—embryo transfer”, *Fertility And Sterility* Vol. 70, No. 3, September 1998

[42] “Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization”, *Fertility and Sterility*, c. 90, sy 5, ss. S66-S68, Kas. 2008, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.089.

[43] A. Fuentes, A. Muñoz, K. Barnhart, B. Argüello, M. Díaz, ve R. Pommer, “Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome”, *Fertility and Sterility*, c. 93, sy 1, ss. 89-95, Oca. 2010, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.073.

[44] Ch De Geyter, C Calhaz-Jorge, M S Kupka, C Wyns, E Mocanu, T Motrenko, G Scaravelli, J Smeenk, S Vidakovic, V Goossens, The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), “ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE†: The European IVF-monitoring Consortium (EIM)‡ for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)”, *Human Reproduction*, Volume 33, Issue 9, September 2018, Pages 1586–1601, <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>.

[45] D.D.M. Braat, J.M. Schutte, R.E. Bernardus, T.M. Mooij, F.E. van Leeuwen “Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008 | *Human Reproduction*”, *Human Reproduction*, Volume 25, Issue 7, July 2010, Pages 1782–1786, <https://doi.org/10.1093/humrep/deq080>

[46] K. M. Perkins, S. L. Boulet, D. M. Kissin, ve D. J. Jamieson, “Risk of Ectopic Pregnancy Associated With Assisted Reproductive Technology in the United States, 2001–2011”, *Obstet Gynecol*, c. 125, sy 1, ss. 70-78, Oca. 2015, doi: 10.1097/AOG.0000000000000584.

[47] Pedro Marques *et. al.* “Physiology of GnRH and Gonadotropin Secretion”, Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.2022 Jan 5.

[48] T. Pearlstein ve M. Steiner, “Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update”, *J Psychiatry Neurosci*, c. 33, sy 4, ss. 291-301, Tem. 2008.

[49] K. E. O’Neill, S. Senapati, ve A. Dokras, “Use of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) trigger during IVF is associated with similar endocrine profiles and oocyte measures in women with and without PCOS”, *Fertil Steril*, c. 103, sy 1, ss. 264-269, Oca. 2015, doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.042.

- [50] A. E. Drummond, "The role of steroids in follicular growth", *Reprod Biol Endocrinol*, c. 4, s. 16, Nis. 2006, doi: 10.1186/1477-7827-4-16.
- [51] P. Kumar ve S. F. Sait, "Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction", *J Hum Reprod Sci*, c. 4, sy 1, ss. 2-7, 2011, doi: 10.4103/0974-1208.82351.
- [52] J. V. Jeppesen *vd.*, "LH-Receptor Gene Expression in Human Granulosa and Cumulus Cells from Antral and Preovulatory Follicles", *J Clin Endocrinol Metab*, c. 97, sy 8, ss. E1524-E1531, Ağu. 2012, doi: 10.1210/jc.2012-1427.
- [53] G. A. R. Raju *vd.*, "Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation", *J Hum Reprod Sci*, c. 6, sy 4, ss. 227-234, 2013, doi: 10.4103/0974-1208.126285.
- [54] C. C. K. Tay, "Use of gonadotrophin-releasing hormone agonists to trigger ovulation", *Human Fertility*, c. 5, sy 1, ss. G35-G39, Oca. 2002, doi: 10.1080/1464727992000199811.
- [55] P. Kumar ve A. Sharma, "Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations", *J Hum Reprod Sci*, c. 7, sy 3, ss. 170-174, 2014, doi: 10.4103/0974-1208.142476.
- [56] R. L. Stouffer ve M. B. Zelinski-Wooten, "Overriding follicle selection in controlled ovarian stimulation protocols: Quality vs quantity", *Reprod Biol Endocrinol*, c. 2, s. 32, Haz. 2004, doi: 10.1186/1477-7827-2-32.
- [57] J. J. Eppig ve M. J. O'Brien, "Development in vitro of mouse oocytes from primordial follicles", *Biol Reprod*, c. 54, sy 1, ss. 197-207, Oca. 1996, doi: 10.1095/biolreprod54.1.197.
- [58] P. Inaudi, V. Barra, F. L. Vellucci, C. Regini, ve S. Luisi, "GnRH antagonist does not prevent premature luteinization and ovulation in stimulated cycles with gonadotropins for IVF: two case reports", *Gynecol Endocrinol*, c. 34, sy 3, ss. 189-191, Mar. 2018, doi: 10.1080/09513590.2017.1380183.
- [59] T.-H. Lee, Y.-H. Lin, K.-M. Seow, J.-L. Hwang, C.-R. Tzeng, ve Y.-

S. Yang, "Effectiveness of cetrorelix for the prevention of premature luteinizing hormone surge during controlled ovarian stimulation using letrozole and gonadotropins: a randomized trial", *Fertil Steril*, c. 90, sy 1, ss. 113-120, Tem. 2008, doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.029.

[60] B. Gulekli, F. Gode, Z. Sertkaya, ve A. Z. Isik, "Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering is effective, even at a low dose, for final oocyte maturation in ART cycles: Case series", *J Turkish German Gynecol Assoc*, c. 16, sy 1, ss. 35-40, Mar. 2015, doi: 10.5152/jtgga.2015.15084.

[61] M. van Wely, L. G. Westergaard, P. M. M. Bossuyt, ve F. van der Veen, "Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis", *Fertility and Sterility*, c. 80, sy 5, ss. 1086-1093, Kas. 2003, doi: 10.1016/S0015-0282(03)02187-3.

[62] A. Coomarasamy, M. Afnan, D. Cheema, F. van der Veen, P. M. M. Bossuyt, ve M. van Wely, "Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis", *Human Reproduction*, c. 23, sy 2, ss. 310-315, Ara. 2007, doi: 10.1093/humrep/dem305.

[63] L. E. T. Albuquerque, L. O. Tso, H. Saconato, M. C. R. M. Albuquerque, ve C. R. Macedo, "Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles", *Cochrane Database Syst Rev*, c. 2013, sy 1, s. CD002808, Oca. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD002808.pub3.

[64] V. Lubin, B. Charbonnel, ve P. Bouchard, "The use of gonadotrophin-releasing hormone antagonists in polycystic ovarian disease", *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, c. 12, sy 4, ss. 607-618, Ara. 1998, doi: 10.1016/s0950-3552(98)80055-2.

[65] H.-J. Chen, Y.-H. Lin, B.-C. Hsieh, K.-M. Seow, J.-L. Hwang, ve C.-R. Tzeng, "Is a lower dose of cetrorelix acetate effective for prevention of LH surge during controlled ovarian hyperstimulation?", *J Assist Reprod Genet*, c. 23, sy 6, ss. 289-292, Haz. 2006, doi: 10.1007/s10815-006-9054-0.

[66] M. Stimpfel, E. Vrtacnik-Bokal, B. Pozlep, ve I. Virant-Klun, “Comparison of GnRH Agonist, GnRH Antagonist, and GnRH Antagonist Mild Protocol of Controlled Ovarian Hyperstimulation in Good Prognosis Patients”, *Int J Endocrinol*, c. 2015, s. 385049, 2015, doi: 10.1155/2015/385049.

[67] Q. Lai *vd.*, “Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles”, *Int J Clin Exp Pathol*, c. 6, sy 9, ss. 1903-1910, Ağu. 2013.

[68] J. Zhang *vd.*, “ [Effects of cetrorelix versus ganirelix in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles for preventing premature luteinizing hormone surges and on clinical outcomes of IVF-ET cycles]”, *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, c. 39, sy 10, ss. 1207-1212, Eki. 2019, doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.10.12.

[69] P. Marques, K. Skorupskaite, K. S. Rozario, R. A. Anderson, ve J. T. George, *Physiology of GnRH and Gonadotropin Secretion*. MDText.com, Inc., 2022. Erişim: 20 Nisan 2022. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>

[70] A. Palatnik, E. Strawn, A. Szabo, ve P. Robb, “What is the optimal follicular size before triggering ovulation in intrauterine insemination cycles with clomiphene citrate or letrozole? An analysis of 988 cycles”, *Fertility and Sterility*, c. 97, sy 5, ss. 1089-1094.e3, May. 2012, doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.018.

[71] H. G. Al- Inany, M. A. Youssef, R. O. Ayeleke, J. Brown, W. S. Lam, ve F. J. Broekmans, “Gonadotrophin- releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology”, *Cochrane Database Syst Rev*, c. 2016, sy 4, s. CD001750, Nis. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub4.

[72] G. Griesinger, C. A. Venetis, T. Marx, K. Diedrich, B. C. Tarlatzis, ve E. M. Kolibianakis, “Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis”, *Fertility and Sterility*, c. 90, sy 4, ss. 1055-1063, Eki. 2008, doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1354.

[73] S. Şahin, S. Selçuk, B. Devranoğlu, T. Kutlu, M. Kuyucu, ve M. Eroğlu, “Comparison of long GnRH agonist versus GnRH antagonist protocol in

poor responders”, *tjod*, c. 11, sy 4, ss. 203-206, Ara. 2014, doi: 10.4274/tjod.80090.

[74] D. Shrestha, X. La, ve H. L. Feng, “Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review”, *Ann Transl Med*, c. 3, sy 10, s. 137, Haz. 2015, doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.09.

[75] A. D’Angelo *vd.*, “Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up”, *Hum Reprod Open*, c. 2019, sy 4, s. hoz025, Ara. 2019, doi: 10.1093/hropen/hoz025.

[76] P. Astbury, G. N. Subramanian, J. Greaney, C. Roling, J. Irving, ve H. A. Homer, “The Presence of Immature GV- Stage Oocytes during IVF/ICSI Is a Marker of Poor Oocyte Quality: A Pilot Study”, *Med Sci (Basel)*, c. 8, sy 1, s. 4, Oca. 2020, doi: 10.3390/medsci8010004.

[77] H. Ge *vd.*, “The importance of mitochondrial metabolic activity and mitochondrial DNA replication during oocyte maturation in vitro on oocyte quality and subsequent embryo developmental competence”, *Molecular Reproduction and Development*, c. 79, sy 6, ss. 392-401, 2012, doi: 10.1002/mrd.22042.

[78] Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology *vd.*, “The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting”, *Human Reproduction*, c. 26, sy 6, ss. 1270-1283, Haz. 2011, doi: 10.1093/humrep/der037.

[79] S. F. Hendawy ve T. Raafat, “Comparison between Cleavage Stage versus Blastocyst Stage Embryo Transfer in an Egyptian Cohort Undergoing in vitro Fertilization: A Possible Role for Laser Assisted Hatching”, *Clin Med Insights Reprod Health*, c. 5, ss. 41-48, Ağu. 2011, doi: 10.4137/CMRH.S7735.

[80] Y.-Y. Zhao, Y. Yu, ve X.-W. Zhang, “Overall Blastocyst Quality, Trophectoderm Grade, and Inner Cell Mass Grade Predict Pregnancy Outcome in Euploid Blastocyst Transfer Cycles”, *Chin Med J (Engl)*, c. 131, sy 11, ss. 1261-1267, Haz. 2018, doi: 10.4103/0366-6999.232808.

[81] N. Nasiri ve P. Eftekhari-Yazdi, “An Overview of The Available Methods for Morphological Scoring of Pre-Implantation Embryos in In Vitro

Fertilization”, *Cell J*, c. 16, sy 4, ss. 392-405, 2015.

[82] H. Sun, T.-T. Gong, Y.-T. Jiang, S. Zhang, Y.-H. Zhao, ve Q.-J. Wu, “Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017”, *Aging (Albany NY)*, c. 11, sy 23, ss. 10952-10991, Ara. 2019, doi: 10.18632/aging.102497.

[83] P. S. Deshpande ve A. S. Gupta, “Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility”, *J Hum Reprod Sci*, c. 12, sy 4, ss. 287-293, 2019, doi: 10.4103/jhrs.JHRS_140_18.

[84] M. Vander Borgh ve C. Wyns, “Fertility and infertility: Definition and epidemiology”, *Clinical Biochemistry*, c. 62, ss. 2-10, Ara. 2018, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.

[85] “Expression of Anti-Müllerian Hormone during Normal and Pathological Gonadal Development: Association with Differentiation of Sertoli and Granulosa Cells* | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic”. <https://academic.oup.com/jcem/article/84/10/3836/2660745?login=false> (erişim 26 Nisan 2022).

[86] S. S. E. Alson, L. J. Bungum, A. Giwercman, ve E. Henic, “Anti-müllerian hormone levels are associated with live birth rates in ART, but the predictive ability of anti-müllerian hormone is modest”, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, c. 225, ss. 199-204, Haz. 2018, doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.039.

[87] Yanru Hou, Li Tian, Huixin Liu, Jiajia Ai, Yanbin Wang, Huan Shen, “The effect of serum luteinizing hormone on trigger day with a GnRH antagonist protocol in IVF/ICSI treatment” *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*, Volume 1, Issue 4, 2021, Pages 205-210, ISSN 2667-1646, <https://doi.org/10.1016/j.gocm.2021.11.004>.

[88] Y. Luo *vd.*, “Low Serum LH Levels During Ovarian Stimulation With GnRH Antagonist Protocol Decrease the Live Birth Rate After Fresh Embryo Transfers but Have No Impact in Freeze-All Cycles”, *Front Endocrinol (Lausanne)*,

c. 12, s. 640047, Nis. 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.640047.

[89] H. Maksura *vd.*, “Effects of estradiol on in vitro maturation of buffalo and goat oocytes”, *Reprod Med Biol*, c. 20, sy 1, ss. 62-70, Eyl. 2020, doi: 10.1002/rmb2.12350.

[90] K. Bianco, N. G. Mahutte, A. Arici, D. Sakkas, ve H. S. Taylor, “Effect of estradiol on oocyte development”, *Int J Gynaecol Obstet*, c. 104, sy 3, ss. 230-232, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.ijgo.2008.10.015.

[91] P. Merviel *vd.*, “Progesterone levels on the human chorionic gonadotropin trigger day affect the pregnancy rates for embryos transferred at different stages of development in both general and selected IVF/ICSI populations”, *BMC Pregnancy Childbirth*, c. 21, s. 363, May. 2021, doi: 10.1186/s12884-021-03832-3.

[92] N. Cui, J. Zhang, Y. Xu, L. Jiang, A. Yang, ve G. Hao, “Premature Progesterone Rise Positively Correlates with Clinical Pregnancy Rate in In Vitro Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Patients with good Ovarian Response”, *Horm Metab Res*, c. 49, sy 5, ss. 372-379, May. 2017, doi: 10.1055/s-0043-104384.

[93] W. Bo, N. Zhang, L. Wang, Y. Guo, ve H. Wu, “Progesterone levels predict pregnancy outcomes in individuals with fallopian tube associated infertility”, *BMC Pregnancy Childbirth*, c. 21, s. 16, Oca. 2021, doi: 10.1186/s12884-020-03495-6.

[94] Pei-Chen Huang, Ming-Jer Chen, Hwa-Fen Guu, Yu-Chiao Yi, Jason Yen-Ping Ho, Ya-Fang Chen, Li-Yu Chen, Min-Min Chou, “Effect of premature serum progesterone rise on embryo transfer outcomes and the role of blastocyst culture and transfer in assisted reproductive technology cycles with premature progesterone rise”, *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 54, Issue 6, 2015, Pages 641-646, ISSN 1028-4559, <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.03.014>.

[95] K. C. Humm *vd.*, “Does elevated serum progesterone on the day of human chorionic gonadotropin administration decrease live birth rates?”, *J Reprod*

Med, c. 57, sy 1-2, ss. 9-12, 2012.

[96] M. Almagor, Y. Harir, S. Fieldust, Y. Or, ve Z. Shoham, “Ratio between inner cell mass diameter and blastokistocyst diameter is correlated with successful pregnancy outcomes of single blastokistocyst transfers”, *Fertility and Sterility*, c. 106, sy 6, ss. 1386-1391, Kas. 2016, doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.009.

