

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Ek-2

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLMAYAN FAZLA KİLOLU ve OBEZ
HASTALARDAKİ GnRH ANTAGONİST PROTOKOLLE YAPILAN İN VİTRO
FERTİLİZASYON UYGULAMALARINDA REKOMBİNANT FSH' YE
REKOMBİNANT LH EKLENMESİNİN TEDAVİ SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Merve DEMİR

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

KOCAELİ

2019

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLMAYAN FAZLA KİLOLU ve OBEZ
HASTALARDAKİ GnRH ANTAGONİST PROTOKOLLE YAPILAN İN VİTRO
FERTİLİZASYON UYGULAMALARINDA REKOMBİNANT FSH' YE
REKOMBİNANT LH EKLENMESİNİN TEDAVİ SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Merve DEMİR

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Emek DOĞER

Etik Onay No: KÜ GOKAEK 2018/144

KOCAELİ

2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
TEŞEKKÜR	3
BEYAN	4
SİMGELER VE KISALTMALAR	5
ŞEKİLLER DİZİNİ	7
TABLolar DİZİNİ.....	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. İnfertilitenin tanımı	12
2.2. İnfertilite ve tedavisinin tarihçesi	12
2.3. İnfertil çiftin değerlendirilmesi	13
2.3.1. Anamnez:	13
2.3.2. Fizik muayene ve Jinekolojik muayene	14
2.3.3. Ultrasonografi.....	15
2.3.4. Laboratuvar incelemeleri.....	15
2.3.5. Endometrial biyopsi	16
2.3.6. Histerosalpingografi (HSG)	16
2.3.7. Laparoskopi ve Histereskopi	16
2.3.8. Erkek hastaların değerlendirilmesi.....	17
2.3.9. Over rezervinin değerlendirilmesi.....	18
2.3.9.a. Hormonal Testler	18
2.3.9.b. Dinamik Testler	19
2.3.9.c. Ultrasonografik Ölçümler	19
2.4. İnfertilite nedenleri	20
2.4.1. Kadına ait nedenler.....	21
2.4.1.1. Ovulatuvar bozukluklar	21
2.4.1.2. Tubal/Peritoneal Faktör	24
2.4.1.2.a. Pelvik adhezyonlar	25
2.4.1.2.b. Pelvik İnflamatuvar Hastalık	25
2.4.1.2.c. Genital Tuberküloz	25

2.4.1.2.d. Endometsiozis	26
2.4.1.2.e. Tubal patolojiler	27
2.4.1.3. Servikal ve immünolojik infertilite.....	27
2.4.1.4. Diğer nedenler	29
2.4.1.4.a. Konjenital uterin nedenler	29
2.4.1.4.b. Edinsel uterin nedenler	30
2.4.1.4.c. Endometrial Sebepler	30
2.4.2. Erkeğe ait nedenler	30
2.4.3. Açıklanamayan infertilite	32
2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)	32
2.5.1. IUI (İntrauterin İnseminasyon).....	33
2.5.2. IVF(İn vitro Fertilizasyon), ICSI (Intrasitoplasmic Sperm Injection) ve ET(Embryo transferi)	34
2.5.3. Ovulasyon indüksiyonu.....	37
2.5.3.1. Ovulasyon indüksiyonusırasında kullanılan ajanlar ve tedavi protokolleri	38
2.5.3.1.1. Kломifen Sitrat (CC)	38
2.5.3.1.2. Tamoksifen	39
2.5.3.1.3. Aromataz inhibitörleri.....	40
2.5.3.1.4. Gonadotropinler	41
2.5.3.1.5. GnRH Agonistleri(GnRH-a).....	43
2.5.3.1.6. GnRH Antagonistleri (GnRH-ant).....	46
2.5.4. YÜT ile Yapılan Tedavilerde Luteal Faz Desteği.....	47
2.6. Fazla kilolu ve Obez Hastalarda İnfertilite	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1. İSTATİSTİK.....	53
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
7. ÖZET	67
8. ABSTRACT	68
9. KAYNAKÇA	69

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime adım attığım ilk günden itibaren her öğrencisi gibi benim de en iyi şekilde yetişebilmem için elinden geleni yapan değerli hocam Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İzzet Yücesoy'a;

Tez danışmanım olan ve hem uzmanlık eğitimim süresince hem de tezimin hazırlık sürecinde her türlü desteği gösteren hocam ve ağabeyim Doç. Dr. Emek DOĞER'e;

İşini en iyi şekilde ve severek yapan, cerrahi yetenekleri ve keskin zekası ile her zaman örnek aldığım hocam Prof. Dr. Aydın ÇORAKÇI'ya;

Güleryüzü, tatlı dili ve anlayışı ile hep yanımda hissettiğim hocam Prof. Dr. Gülseren YÜCESOY'a;

Yakın zamanda kliniğimizden ayrılmış olan, hayatımda önemli yer edinmiş olan hocalarım Prof. Dr. Birol VURAL ve Doç. Dr. Ahmet Yiğit ÇAKIROĞLU'na;

Hem bilgilerini hem anlayış ve sevgilerini benimle her zaman paylaşan ablalarım Dr. Öğr. Üyesi Yasemin DOĞAN ve Dr. Öğr. Üyesi Özge ÇİÇEK'e;

Uzmanlık eğitimi sürecinde birlikte çalıştığım ve çoğu ailemden bir parça haline gelmiş tüm asistan arkadaşlarıma, tüm görevli hemşire ve personele;

Destekleriyle her zaman bana güç veren değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Osman Onur DALOĞLU ve Uzm. Dr. Günışıl YALÇIN'a;

Ablası olmaktan her zaman gurur duyduğum canım kardeşim Miray DEMİR'e;

Uzun eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan, benim için her zaman hem anne-baba hem de arkadaş olan annem Ecz. Simran DEMİR ve babam Ecz. Serdar DEMİR'e sonsuz sevgimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca bir kadın olarak hekimlik mesleğini icra edebilmemin önünü açan ulu önder Mustafa Kemal Atatürk'ü minnetle anıyorum.

Dr. Merve DEMİR

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Merve DEMİR

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMH: Anti-Müllerian hormon

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DES: Dietilstilbestrol

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat

ET: Embryo Transferi

E2: Östradiol

FSH: Follikül stimüle edici hormon

FSH-HP: Yüksek saflıkta üriner follikül stimüle edici hormon

GIFT: Gamet intrafallopian transfer

GnRH: Gonadotropin salıcı hormon

GV: Germinal Vezikül

HMG: İnsan menapozal gonadotropini

HCG: İnsan koryonik gonadotropini

HP-HMG: Yüksek saflıkta human menapozal gonadotropin

HSG: Histerosalpingografi

ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

IUI: İntrauterin inseminasyon

IVF: İn vitro fertilizasyon

KOH: Kontrollü overian hipersitumilasyon

LH: Lüteinizan hormon

MESA: Mikro-Epididimal Sperm Aspirasyonu

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

OHSS: Ovarian hiperstimulasyon sendromu

OKS: Oral kontraseptif

OPU: Oosit pick up

PESA: Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu

PIH: Pelvik inflamatuvar hastalık

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PKT: Post koital test

POST: Peritoneal oosit ve sperm transfer

rFSH: Rekombinant Follikül stimüle edici hormon

rHCG: Rekombinant human koryonik gonadotropin

rLH: Rekombinant Lüteinizan hormon

TESA: Testiküler Sperm Aspirasyonu

TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

TET: Tubal embriyo transferi

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

TMX: Tamoksifen

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

TVUSG: Transvajinal ultrasonografi

uFSH: Üriner follikül stimüle edici hormon

UP: Üriner proteinler

USG: Ultrasonografi

YÜT: Yardımcı üreme teknikleri

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ZIFT : Zigot intrafallopian transfer

ZP: Zona pellusida

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların infertilite tiplerini gösteren pasta grafiği..... 54

Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların infertilite nedenlerini gösteren çubuk grafik 56



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:Semen analizi referans değerleri.....	17
Tablo 2: Semen patolojisinin terminolojisi.....	18
Tablo 3: İnfertilite etyolojisinin insidansları.....	20
Tablo 4: Anovulatuvar hastalıkların sınıflandırılması (WHO sınıflaması).....	23
Tablo 5:Erkeğe ait infertilite nedenleri	31
Tablo 6: Açıklanamayan infertilite tanısı konmuş hastalarda tedavi şekline göre siklus başına ortalama gebelik oranları.....	33
Tablo 7: Dutch Society ve Obstetrics and Gynecology: IVF-ICSI endikasyonları.....	34
Tablo 8: Oosit maturasyonunun değerlendirilmesi	35
Tablo 9: ICSI endikasyonları	36
Tablo 10: Genel embriyo değerlendirmesi.....	37
Tablo 11: GnRH analoogu çeşitleri ve standart, minidoz ve ultraminidoz içim önerilen dozlar	45
Tablo 12: Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	55
Tablo 13: Hastaların bazal klinik ve laboratuvar özelliklerinin vücut kitle indekslerine göre karşılaştırılması	56
Tablo 14: Hastaların fertilizasyon oranı ve gebelik oranlarının vücut kitle indekslerine göre karşılaştırılması	57
Tablo 15: Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların stimülasyon süresi, kullanılan toplam rFSH ve rLH dozu açısından karşılaştırılması	57
Tablo 16:Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların HCG günü ultrasonografik ve laboratuvar bulgularına göre karşılaştırılması	58

Tablo 17: Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların oosit toplanmasından sonraki embriyolojik sonuçlarına göre karşılaştırılması	59
Tablo 18: Hastalara transfer edilen embryoların sayılarının gruplara göre dağılımı	60
Tablo 19: Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların embryo kaliteleri açısından karşılaştırılması	60
Tablo 20: Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların embryo transferi sonrasındaki gebelik oranlarına göre karşılaştırılması	61



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çiftlerin en az bir yıl süreyle, bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın yeterli sıklıkta cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamamalarına infertilite denir (1).

İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri toplumlar arası farklılıklar göstermekle birlikte infertiliteden çiftlerin % 30-40' ında erkek, % 40-50'sinde ise kadın sorumludur. Yüzde 10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanınan testler ile izah edilemeyen (açıklanamayan) infertilite mevcuttur. Kadın infertilitesinin en sık sebepleri; ovulatuvar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji olarak sıralanabilir. Uterin patolojiler seyrek. Erkek infertilitesinin nedenlerini ise, kabaca sperm üretim ve sperm fonksiyon anomalileriyle birlikte duktal çıkış yolu obstruksiyonları oluşturmaktadır.

Fazla kilo ve obezitenin hem erkeklerde hem de kadınlarda fertilitiyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü; vücut kitle indeksi 18,5 ile 25 kg/m² arası olan bireyleri normal kilolu, 25-30 kg/m² arası olanları fazla kilolu ve 30 kg/m²'nin üstünde olanları obez olarak tanımlamıştır (167). Obezite; diabetes mellitus, kardiyovasküler sistem hastalıkları, uyku apnesi, meme ve endometrium kanseri gibi hastalıklara zemin oluşturabildiği gibi infertiliteye de neden olabilmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda obez infertil hastaların in vitro fertilizasyon tedavisinden sonraki gebelik oranlarının obez olmayanlardan daha az olduğu gösterilmiştir (159). Son yıllardaki çalışmalar obez hastalarda görülen leptin direncinin üreme fonksiyonlarına olumsuz etki gösterdiği ve LH pulse amplitude' ında azalma ile lutein faz defekti yarattığı yönündedir. Ayrıca polikistik olmayan obez hastalarda LH' ın subklinik düşüklüğü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (148).

Klinik ya da subklinik olarak LH düşüklüğü olan hastalarda rekombinant FSH (rFSH) + rekombinant LH (rLH) gonadotropin tedavisi in vitro fertilizasyon tedavisi sırasındaki KOH (kontrollü overian hipersitumilasyon) protokolleri dahilinde uygulanmaktadır. Bununla birlikte bu grup hastalardaki rekombinant FSH (rFSH) + rekombinant LH (rLH) gonadotropin tedavisinin gebelik oranlarına katkısı olup olmadığı açıkça bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı; polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu infertil hastalara yapılan in vitro fertilizasyon tedavisinde gonadotropin olarak Rekombinant FSH (rFSH) kullanımına Rekombinant LH (rLH) eklenmesinin gebelik oranlarına olan etkisini araştırmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnfertilitenin tanımı

Çiftlerin en az bir yıl süreyle, bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın uygun sıklıkta cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamama durumuna infertilite denir. İnfertilite; daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite; canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın, en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite olarak ikiye ayrılabilir (1). Bir çiftin infertil olduğu gösterilinceye kadar, gebe kalmada yaşanan zorluklar ise subfertilite olarak tanımlamaktadır ve kimi klinisyenler bu tanımı çiftlerin değerlendirilmesinde daha sık kullanmaktadır. Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına ise fekundabilite denir ve infertilitenin derecesini gösterir (2). Fekundite ise bir siklusun canlı doğum ile sonuçlanma ihtimalidir (3).

2.2. İnfertilite ve tedavisinin tarihçesi

Yüzyıllardır çocuk; soyun devamı olarak görülmektedir.

Üremeye ait kaynakların ilk örneklerinden biri İncil'in emri 'üretken olun ve çoğalın'dır.

Belçikalı Andreas Vesalius, 1453'te 'De Humani Corporis Fabrica (İnsan Vücudunun Yapısı Üzerine)' adlı kitabında kadın genital sisteminin ligamanlar, tüpler ve kan damarları da dahil olmak üzere bir tanımlamasını gerçekleştirdi. Pelvis ve desidua terimlerini ilk kez kullandı ve overyan folikulu tanımladı.

Lazzaro Spallanzani (1729-1799), kurbaga yumurtalarını erkek testislerinden alınan sekresyonlarla yakın temasa koyarak döllemeyi basardı. Aynı zamanda ilk başarılı artifisiyel inseminasyon deneylerini ilkel hayvanlarda ve bir köpekte uyguladı.

J. Marion Sims (1813-1883) genital traktusta servikal sekresyonların spermin yasama şansını nasıl etkilediğini göstermeye çalıştı.

Tubal açıklığın tespiti için ilk klinik testi IC Rubin tanımladı. Bugün bu testin yerini histerosalpingografi (HSG) almıştır.

1935 yılında amenore, hirsutizm ve obezitesi olan bir hasta serisi Stein ve Levanthal tarafından tanımlandı ve Stein-Levanthal sendromu (Polikistik Over Sendromu) olarak isimlendirildi.

1962’de klomifen sitrat (CC) tanıtıldı.

1960’larda FSH ve LH’ nin menapozdaki kadın idrarından elde edilen human menoposal gonadotropinler geliştirildi ve 1962’de human menoposal gondotropin kullanımı ile ilk gebelik rapor edildi.

1980’lerde reproduktif cerrahi üzerinde duruldu. ABD’ de laparoskopi ilk kez Bertram Berheim tarafından Johns Hopkins Hastanesi’nde yapıldı (4).

İnsan yumurtasının in vitro olarak döllenişmesiyle oluşan ilk gebelik 1976 yılında, ilk doğum ise 1978 yılında gerçekleşmiştir. 25 Temmuz 1978’de dünyaya gelen dünyanın ilk başarılı tüp bebeği Louise Joy Brown’ dur. O zamandan beri yardımla üreme teknnikleri (YÜT) olarak bilinen tekniklerle dünya genelinde beş milyondan fazla gebelik elde edilmiştir (5,6). YÜT; ABD ve Avrupa’daki canlı doğumların %1 ila %3’ünde rol oynamaktadır (7).

2.3.İnfertil çiftin değerlendirilmesi

2.3.1.Anamnez:

Hastanın yaşı sorgulanmalıdır. Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervi ile antral folikül sayısı azalmakta ve overin gonadotropinlere verdiği cevapve tedavi başarısı olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca artan yaşla birlikte aneuploidi oranı artar (8). YÜT ile elde edilen başarı oranları yaş arttıkça azalmaktadır. İleri yaşlarda elde edilen oosit ve gelişen embriyo sayısı daha az, implantasyon şansı daha düşüktür (9,10). Embriyo transferi başına canlı doğum oranları;

- 35 yaş altında % 41,1
- 35-37 yaşlarında % 35,1
- 38-40 yaşlarında % 25,4
- 41-42 yaşlarında % 14,5 olarak bildirilmiştir (10,11).

İnfertilitenin süresi sorgulanmalıdır. Tedavi edilmemiş hastalarda spontan gebelik oluşumunda infertilite süresi major bir faktördür. Bu hastalarda üreme sisteminde organik bir problem ya da germ hücrelerinde fonksiyonel bir sorun olabilir.

Varsa önceki gebeliklere yönelik anamnez alınmalıdır.

Menstrasyon düzeni ve son adet tarihi sorgulanmalıdır.

Sistemik hastalıklar sorgulanmalıdır.

Galaktore, hirsutismus gibi şikayetler sorgulanmalıdır.

Sigara ve alkol kullanımı sorgulanmalıdır. Kadın ve erkeğin sigara içiciliği fekondebilitiyi olumsuz etkilemektedir (12).

Geçirilmiş operasyon varlığı sorgulanmalıdır. Önceki operasyonlardan kaynaklanan adhezyonlar infertilite tedavisi ve sonuçlarını etkileyebilir.

Daha önce infertilite tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı, uygulandı ise kullanılan ilaçlar, bunlara alınan cevap ve sonuçlar sorgulanmalıdır.

2.3.2.Fizik muayene ve Jinekolojik muayene

Tansiyon ve nabız ölçülmeli, vücut ağırlığı ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmalıdır. Kadınlarda fazla kilo veya obezite menstrüel bozukluklar, spontan gebelik oluşumunda gecikme, anovulatuvar infertilitede artışa neden olurken, siklus başına gebelik ve doğum oranlarında düşmeye neden olabilir. Ayrıca fazla kilo abortus oranında artışa neden olabilir ve infertilite tedavilerinde yetersizlikle ilişkilidir (13). Obezite kadınları etkilediği kadar erkekleri de etkilemektedir. Artmış VKİ' nin, azalmış sperm konsantrasyonu ve motilitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14).

Tiroit bezinde ele gelen nodül, hassasiyet, sekonder seks karakterleri, akantozis nigrikans, galaktore ve hirsutizm açısından hasta değerlendirilmelidir.

Rutin jinekolojik muayene yapılmalıdır. Rektovaginal muayeneyi de pelvik muayenenin bir parçası olarak yapmak gerekmektedir. Muayene organik ve anatomik bazı bozuklukların saptanmasını sağlar. Servikal kateterizasyon yapılarak servikal osların açıklığı ve serviks-fundus mesafesi belirlenebilir. Pap smear alınmalıdır. Direkt yayma ve taze preparatlar ile servikal kültür, mikoplazma kültürü ve servikal klamidya antijenine bakılır.

2.3.3.Ultrasonografi

Ultrasonografi ile uterus boyutu, kontür ve pozisyonu değerlendirilir. Myometrimun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi; endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı; overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı hakkında ultrasonografi ile bilgi edinilir.

2.3.4.Laboratuvar incelemeleri

Hormonal testlerden FSH, LH, E2, prolaktin, inhibin B, serbest testosteron, 17 hidroksiprogesteron, DHEA-S, androstenedion ve TSH incelenmelidir.

Serolojik testlerden Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), toxoplasma IgG (ve/veya IgM) incelenmelidir.

Hematolojik testlerden kan grubu ve tam kan sayımı değerlendirilmelidir.

2.3.5.Endometrial biyopsi

Luteal faz yetmezliği düşünölen olgularda kullanılır. Çoğu kez siklusun 21. günü progesteron bakılarak da tespit edilebilmektedir.

2.3.6.Histerosalpingografi (HSG)

Uterin kavite içersine serviksten bir kateter ile kontrast madde verilerek X-ışınları yardımıyla görüntülenmesine dayanan HSG, infertilite araştırmasında temel tanı yöntemidir. Menstruasyon bitiminden sonraki 2-5. günlerde yapılmalıdır. Gebelik şüphesi, aktif vajinal kanama, pelvik enfeksiyon varlığında kontrendikedir. HSG ile konjenital anomaliler, tubal pasaj, intrakaviter lezyonlar ve sineşiler değerlendirilir. Özellikle tüplerin açık, tıkalı oluşu, blokajın yeri, uterin kavitede sineşi, polip veya myom varlığı değerlendirilmektedir.

2.3.7.Laparoskopi ve Histereskopi

Laporoskopi, tubal ve peritoneal hastalıkların tanısında “altın standart” tanı yöntemidir. Laparoskopi sırasında bütün pelvik organlar değerlendirilir ve subseröz ve intramural myomlar, peritubal ve periovaryen adezyonlar ile endometriosis bulguları izlenebilir. HSG’de saptanan anormal bulgular laparoskopi ile doğrulanır. Laparoskopi sırasında serviksten metilen mavisi veya indigo karmen gibi bir boya maddesi serviksten verildikten sonra fimbrial geçişine bakılarak tubal açıklık değerlendirilir. Ayrıca laparoskopi ile tubal obstruksiyon, pelvik adezyon ve endometriosis tanısı konulduktan sonra aynı anda tedavi edilebilir.

Fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanısında kesin sonuç veren bir yöntem olan histereskopi ile intraservikal ve intrauterin lezyonlar değerlendirilir ve aynı seansta cerrahi tedavi uygulanabilir.

2.3.8. Erkek hastaların değerlendirilmesi

Erkek hastalar temel olarak infertilite ekibinin bir parçası olan ürologlar tarafından değerlendirilmelidir.

Öykü ve fizik muayeneye ek olarak semen analizi etiyoloji ve yeterlilik konusunda bilgi verir. Semen örneği 2- 3 günlük abstinens süresi sonunda tercihen mastürbasyon yöntemi ile alınır. İlk sperm örneği normal sınırlarda ise test tekrarlanmaz; aksi takdirde 6- 12 hafta sonra ikinci bir örnek alınmalıdır (15).

Semen analizinde Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 referans değerleri baz alınmaktadır. Tablo1' de bu değerler gösterilmektedir (16).

Tablo 1: Semen analizi referans değerleri

Hacim	>1,5 ml
pH	>7.2
Viskozite	<3 (0-4 arasında)
Sperm konsantrasyonu	>15 milyon /mL
Total sperm sayısı	>39 milyon/ejakülat
Total Motilite Yüzdesi (Progresif ve non-progresif hareketli)	>% 40
Progresif Hareket	>%32
Normal morfoloji	>%4
Vitalite	>%58
Yuvarlak hücre	<5 milyon/mL
Sperm aglütinasyonu	>2 (0-4 arası)
Total lökosit	0.5x10 ⁶ -1.0x10 ⁶
PMN Lökosit	1.0x10 ⁶ -2.0x10 ⁶
Immunobead Test	Motil spermelerde <%50 bead bağlanması
MAR Test	Motil spermelerde <%50 den daha azında yapışkan partiküller

Referans aralığının dışında kalan semen patolojileri Dünya Sağlık Örgütü' nün 2010 yılındaki kılavuzuna göre Tablo 2'deki gibi tanımlanmaktadır (16).

Tablo 2: Semen patolojisinin terminolojisi

Normozoospermi	Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
Oligozoospermi	Referans değerlerden düşük sperm konsantrasyonu
Asthenozoospermi	Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
Teratozoospermi	Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
Oligoasthenoteratozoospermi	Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder
Azoospermi	Ejakülatta hiç spermatozoa olmaması
Aspermi	Hiç ejakülat elde edilememesi
Kriptozoospermi	<1x10 ⁶ sperm/mL

2.3.9. Over rezervinin değerlendirilmesi

2.3.9.a. Hormonal Testler

Genel olarak adet kanamasının 2. ya da 3. gününde alınan bazal değerler over rezerv değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

FSH: Over cevabı azaldıkça FSH' nin kan düzeyi artar. Adet kanamasının 2. ya da 3. gününde alınan bazal FSH değerinin 10' un üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel ovülasyon indüksiyonu ve diğer YÜT uygulamalarına overin cevabı azalmaktadır.

Östradiol (E2): Siklusun 2. ya da 3.günü ölçülen serum E2 değerlerinin >50 pg/ml olması ovulasyon indüksiyonunda kötü prognozla ilişkilidir. Yüksek östradiol (E2) seviyeleri artmış FSH sonucudur. Ayrıca kontrollü over stimülasyonunda insan korionik gonadotropini (hCG) günü E2 değerinin 800 pg/ml' nin altında olması da zayıf cevap olarak adlandırılmaktadır.

İnhibin-B: Siklusun 3. gününde 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, iptal riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

AMH ölçümü: TGF- β ailesinden glikoprotein yapıda bir hormon olan AMH, preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Gonadotropinlerden bağımsız salınır, siklus içinde ve sikluslar arasında düzeyleri bakımından anlamlı fark izlenmediği için siklusun herhangi bir zamanında ölçülebilir ve ovaryen folikül havuzu hakkında bilgi verir. AMH ve ultrasonografi ile antral folikül sayımı stimülasyona zayıf

ovaryen cevabı çok iyi değerlendirirken; gebelik elde etme şansını ortaya koymakta yetersizdir (17). AMH değerinin 1 ng/mL altında olması kötü sonuçla ilişkilidir.

2.3.9.b. Dinamik Testler

Klomifen sitrat challenge testi: Menstrual siklusun 3.gününde FSH düzeyleri ölçülmesinin ardından, 5. ile 9. günleri arasında 100 mg kullanılır. Ardından 10. günde FSH düzeyinin tekrar ölçülür. Beklenen değerler 3. gün ve 10. gün FSH değerlerinin 15 IU/L altında olmasıdır. 10. gün FSH değerinin 3.gün FSH değerine göre yüksek sensitivitesi düşük spesifisitesi bulunmaktadır (18). Bazal ve stimüle FSH düzeylerinin toplamının 26 IU/ml üzerinde olması olumsuz olarak yorumlanmıştır (19).

GnRH Analogu Stimulasyon Testi (GAST): Over rezervi iyi olgularda, GnRH analogu uygulamasını takiben 2-3 gün sonra ‘flare etki’ olarak bilinen FSH ve LH artışına yanıt serum E2 düzeyinde artma beklenir. Uygulamadaki zorluk ve pahalı olması nedeniyle pratik kullanımda yer almamaktadır (20).

EFORT (Exogenous FSH Ovarian Reserve Test/ Eksojen FSH Ovaryan Reserv Testi): Siklusun 3. günü serum FSH ve E2 konstrasyonları ölçülür. Sonrasında 300 IU FSH enjeksiyonu yapılır. Enjeksiyondan 24 saat sonra E2 düzeylerindeki değişiklik değerlendirilir. E2 değerinde % 20 ve üzeri artış cevabın iyi olduğunu gösterir (21). Kullanılan eşik değer, bazal FSH için ≤ 11 IU/l ve E2 artışı için 30pg/ml dir (22).

2.3.9.c. Ultrasonografik Ölçümler

Antral folikül sayısı: Erken foliküler fazda transvajinal ultrasonografi ile her iki overde bulunan 2-10 mm boyutlarında antral foliküllerin toplamı antral folikül sayısını verir. İlerleyen yaşlarda ovaryen folikül havuzunun azalmasının sonucu olarak Antral folikül sayısı da azalmaktadır. Her iki overde toplam 4 ve altında antral folikül olması ovaryen stimülasyona düşük yanıt ve gebelik elde etmede güçlükle ilişkilidir. Antral folikül sayısının stimülasyona zayıf yanıt ve tedavi başarısızlığı hakkında yüksek spesifisitesi, düşük sensitivitesi vardır. Antral folikül sayısı ile kadın yaşı, indüksiyon için kullanılan

toplam ilaç miktarı, hCG günü toplam E2 değeri, elde edilen toplam ve metafaz II oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır.

Tedavi şeması ve ilaç dozları belirlemede yardımcı olması amacıyla antral folikül sayısına göre yapılan derecelendirme yapılmıştır:

- Grade I overler 4 ve altında antral folikül içerir, yanıtlar genellikle başarısızdır.
- Grade II overlerde 4-6 AF bulunur. KOH'a cevap yetersizdir.
- Grade III overlerde 7-10 AF olup, bu hastalar iyi cevap verirler.
- Grade IV overler PCO ya da PCO benzeri olup, bunlarda foliküler atrezi ya da OHSS riski yüksektir (23).

Over Hacmi: Stimüle olmamış overlerin hacimlerinin transvajinal ultrasonografi ile ölçülmesine dayanmaktadır. Over hacmi $<3 \text{ cm}^3$ olması olumsuz prognostik faktördür (24).

2.4.İnfertilite nedenleri

İnfertilite üreme çağındaki çiftlerin % 10-15' ini ilgilendirir. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri toplumlar arası farklılıklar gösterebilir. Genel olarak çiftlerin % 30-40' ında erkek, % 40-45'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Yüzde 10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen yani açıklanamayan infertilite mevcuttur. Kadın infertilitesinin en sık sebepleri; ovulatuvar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji olarak sıralanabilir. Uterin patolojiler genellikle seyrek görülmektedir. Erkek infertilitesinin nedenlerini ise, kabaca sperm üretim ve sperm fonksiyon anomalileriyle birlikte duktal çıkış yolu obstruksiyonları oluşturmaktadır (Tablo 2) (25).

Tablo 3: İnfertilite etyolojisinin insidansları

İNFERTİLİTE ETYOLOJİSİ	ORAN
Kadına ait nedenler	% 40-45
Ovulatuvar	% 30-40
Tubal/Peritoneal Faktör	% 20-40
Servikal ve İmmünolojik Faktörler	% 1-2
Diğer	%9
Erkeğe ait nedenler	% 30-40
Açıklanamayan infertilite	% 10-15

2.4.1.Kadına ait nedenler

2.4.1.1.Ovulatuar bozukluklar

Kadına bağılı infertilitenin % 30-40'ını oluşturan ovulatuar bozukluklar, gebeliğe engel olabilecek kadar ağır (anovulasyon) veya hafif (oligoovulasyon) olabilir. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterirken; düzenli adet öyküsü büyük ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir

Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlandığı için bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu, anovulasyon oluşabilir. Anovulasyon tanısı konulur ise, ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, PKOS, anoreksiya nervroza, prematüre over yetmezliği, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmeli, tedavi protokolleri anovulasyonun tipine göre belirlenmelidir.

Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir:

a) Menstruel Hikaye: 21-35 günde bir düzenli adet görmek ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi premenstrüel ve menstrüel semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir. Normal olarak ovule olan kadınlarda adet miktarı ve süresi genellikle sabittir.

b) Bazal vücut ısısı ölçümü: Basit ve ucuz bir yöntem olup ovulasyon sonrası oluşan korpus luteumdan salgılanan progesteronun termojenik etkisi temeline dayanmaktadır. Ovulatuar sikluslarda bifazik bazal vücut ısısı paterni görülmekte iken anovulatuar sikluslarda monofazik patern görülür. Siklusun ilk gününden itibaren, her sabah aynı saatte, yataktan kalkmadan vücut ısısı ölçülerek, bazal vücut ısısı kartına işlenmesi yöntemiyle yapılır. Siklus ortası LH yükselmesini takiben saatten itibaren 4 gün boyunca bazal vücut ısısı artışı sürer. 36,1-36,6°C olan normal vücut ısısı 0.2-0.5°C artar. Fertilitenin en yüksek olduğu dönem siklus ortası vücut ısısı artışından 7 gün önceki dönemdir. Bazal vücut ısısı artışından menstrüasyona kadar geçen süre luteal fazı oluşturmaktadır. Luteal fazda en az 10 gün süren artış vardır. Bu sürenin 10 günün altında olması luteal faz yetmezliğini düşündürmektedir (26).

c) Midluteal serum progesteron ölçümü: Serum progesteron düzeyi foliküler fazda genelde < 1ng/ml olurken LH yükseliş günü hafifçe artarak 1-2 ng/ml olur. Bu artış ovulasyondan 7-8 gün sonrasına kadar devam eder, çünkü ovulasyon sonrası korpus luteumun oluşmasıyla birlikte luteinize olan granuloza hücrelerinden progesteron salgılanır. Sonuç olarak serum progesteron düzeyinin yükselmesi ovulasyonun indirek bir bulgusudur. Progesteron ölçümü sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde (beklenen adet bir hafta öncesinde) yapılmalıdır (27). Serum progesteronunun 3 ng/ml nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir. Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. 3 ölçümün toplamı 30 ng/ml ya da tek ölçümde 10 ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur (28).

d) Üriner LH Salınımı: LH idrarla atılmaktadır. Siklus ortası LH pik değerleri 48-50 saat sürer. “Ovulasyon belirleyici kitler” veya “LH kitleri” olarak bilinen ürünler idrarda siklus ortası LH artışını tespit etmektedir. İdrar LH seviyesi kritik düzeyi geçtiği zaman ovulasyon belirleyici bu kitler pozitif olmaktadır. Gün ortasında veya akşam (saat 16 ila 22 de) yapılması önerilem bu kitler beklenen LH yükselmesinden 48-72 saat önce testleri yapılmaya başlanır. Test pozitif çıktığında 48 saat süresince gebelik şansı yüksektir. İlk pozitif testin olduğu günden sonraki gün genellikle en uygun ilişki veya inseminasyon günü olmalıdır (29, 30, 31).

e) Endometrial biyopsi: Progesteronun histolojik değişimlerini gösteren endometrial biyopsi ile ovulasyon ya da anovulasyon tespit edilebilir. Ovulatuar sıklılarda foliküler faz boyunca endometriumda dominant folikülden salgılanan östrojenden kaynaklı proliferatif patern izlenirken, luteal fazda korpus luteumdan salgılanan progesteron etkisiyle sekretuar patern izlenir. Anovulatuar kadınlar ise devamlı foliküler fazdadır; endometriumlarında devamlı proliferasyon izlenir ve artmış östrojen uyarısıyla hiperplastik duruma geçebilir. Geç luteal dönemde, genellikle beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce yapılan endometrial biyopsi ile proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Uzun süredir kronik anovulasyonu olan kadınlarda biyopsi, spesifik tedavi gerektirecek endometrial hiperplazinin tanısını da sağlar. Siklusun luteal fazında alınan endometrial örnekte sekretuar endometriumun olması ise ovulasyon olduğunu gösterir (32, 33). Endometrial biyopsi, uzun yıllar boyunca luteal faz yetmezliği ve ovulasyon tanısında altın standart olarak kullanılmasına rağmen; infertil ve fertil hastaları ayıramaması ve invaziv

bir işlem olması nedeniyle terk edilmiştir. Sadece endometrit ve neoplazi şüphesinde kullanılmaktadır (34).

f) Ultrasonografik Monitörizasyon: Dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra follikülün gerilemesi seri ultrasonografi ile izlenerek ovulasyon tespit edilebilir. Menstruasyonun 3. günü transvaginal USG ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar günde yaklaşık 2mm (1-4 mm/gün) büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle folikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir (35, 36). Ovulasyondan sonra, folikül boyutu hızla azalır, kenarları belirsizleşir, internal eko dansitesi ve cul-de-sac'daki sıvı dansitesi artar (37, 38). Özellikle eksojen gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu yapılan vakalarda TVUSG takip için vazgeçilmezdir.

Dünya Sağlık Örgütü, anovulatuvar olguları belirli tanı kriterlerine göre sınıflandırmaktadır (Tablo 4) (39).

Tablo 4: Anovulatuvar hastalıkların sınıflandırılması (WHO sınıflaması)

SINIF	MEKANİZMA
GRUP I(Hipogonadotropik hipogonadizm)	Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
GRUP II (Normogonadotropik hipogonadizm)	Östrojenik ovulatuvar disfonksiyon (PKOS)
GRUP III (Hipergonadotropik hipogonadizm)	Over yetmezliği
Hiperprolaktinematik Anovulasyon	GnRH salgısında azalma ve hipogonadizm

Who Grup I (Hipogonadotropik Hipogonadizm): Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon söz konusu olup laboratuvar bulgularında FSHve LH <5 mIU/ml, E2 < 40pg/ml ve progesteron çekilme kanaması negatiftir. Pulsatil GnRH uygulaması veya FSH+LH aktivitesindeki uygulamalar (hMG gibi) ile ovulasyon sağlanabilir.

Who Grup II (Normogonadotropik Hipogonadizm): Bu grup anovulatuvar kadınların %75-85'ini kapsar. Normal serum FSH ve östradiol seviyeleri ve normal ya da artmış LH konsantrasyonları ile karakterizedir (40). Polikistik over sendromu bu grubun çoğunluğunu oluşturur. Hastalarda irregüler menstruel sikluslar disfonksiyonel uterin kanama, menoraji, metroraji, hiperandrojenizm bulguları, hirsutismus ve obezite saptanabilir. Azalmış fertilité, artmış gebelik kayıpları ile ilişkilidir. PKOS'a sahip kadınlar tip 2 DM açısından

taranmalıdır (41). Bu olgulara ilk olarak kilo kaybetmeleri ve düzenli egzersiz yapmaları önerilmelidir çünkü kilo kaybı tek başına ovulasyonu geri getirebilir (42, 43, 44). Bu hastalarda medikal tedavi olarak klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri (letrazol) ve insüline duyarlılığı arttırıcı ajanlar kullanılabilir. Gonadotropinler ile ovulasyon induksiyonu uygulanabilir.

Who Grup III (Hipergonadotropik hipogonadizm): FSH seviyelerinin artması ile karakterizedir ($>20\text{mIU/ml}$) ve genel olarak düşük over rezervli (primordial folikül sayısı azalmış) olgularda oluşur. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genç kadınlarda genetik nedenler (Turner sendromu gibi) akla gelmelidir ve karyotip tayini önerilir. Yaşlı kadınlarda artmış FSH seviyesi overlerin yaşlanmasını ve perimenapozu işaret etmektedir (45).

Hiperprolaktinematik Anovulasyon: Oligomenoreik kadınların %15-20' sinde hiperprolaktinemi saptanır. Hiperprolaktinemi, olması GnRH salgısında azalmaya yol açarak hipogonadizm oluşturur ve infertiliteye neden olabilir. Hiperprolaktinematik anovulasyonlu hastaların % 40-50'sinde neden prolaktinomalar iken % 30'unda neden tespit edilemez. % 3-5'inde ise primer hipotiroidi mevcuttur ve bu nedenle ayırıcı tanı için serum TSH düzeyi bakılmalıdır. Serum prolaktini üst sınırı 30-40 ng /ml dir. Genelde amenore serum prolaktin düzeyleri 100 ng/ml üzerinde ise gözlenir ve prolaktinoma bu düzeyin üzerinde sıklıkla tespit edilir. Galaktore % 30-40 vakada mevcuttur. Hiperprolaktinematik olgunun amenoresi veya infertilitesi varsa prolaktin düzeyinin normale dönmesi sağlanmalıdır. Dopamin agonisti hiperprolaktinemi nedeniyle anovulasyon tedavisinde kullanılır. Bu amaçla kullanılan dopamin agonistleri bromokriptin ve kabergolindir. Prolaktin seviyeleri normale gelince pulsatil GnRH salgısı başlar ve ovulasyon normale döner (46).

2.4.1.2. Tubal/Peritoneal Faktör

İnfertil çiftlerin %20-40'ında tubal ya da peritoneal faktörler saptanmakta olup bu gruba giren durumlar pelvik adhezyonlar, pelvik inflamatuvar hastalıklar, genital tüberküloz, endometriozis, tubal polipler ve hidrosalpenks gibi tubal patolojiler olarak sıralanabilir (47, 48).

2.4.1.2.a. Pelvik adhezyonlar

Enfeksiyonlar, kimyasal irritasyonlar, geçirilmiş cerrahi operasyonlar, endometriozis, radyasyon gibi değişik faktörler adhezyonlara ve infertiliteye yol açabilir (49). Yapılan pelvik muayene, HSG ve USG; adhezyon tanısının konulmasında yardımcı olabilmektedir.

Uzun süredir bilinen infertilite ile adhezyonlar arasındaki ilişki nedeniyle adhezyon tedavisi veya adhezyolizis infertilite cerrahisinde önemli yer tutmaktadır. Özellikle infertilite ile ilişkili olduğu düşünülen periadneksiyal adezyonlara uygulanan adezyolizis sonrası gebelik oranlarının arttığı bildirilmiştir (50).

2.4.1.2.b. Pelvik İnflamatuvar Hastalık

Kadınlarda üst genital sistemin enfeksiyonu olarak bilinen pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) en sık asendan yolla oluşan serviks, uterus, fallop tüpleri ve pelvik peritonun enfeksiyonu ile karakterize bir durumdur. Endometrit, parametrit, salpenjit, ooforit, peritonit ve tubo-ovarian abse komponentlerinden birisi veya daha fazlası aynı hastada aynı anda bulunabilir. Klinik olarak subklinik formdan akut hayatı tehdit edecek şiddetli bir şekilde seyredebilir. Gerek hafif gerekse şiddetli formları kronik pelvik ağrı ektopik gebelik ve infertilite gibi sekillere neden olabilir (51).

Bir çalışmada, bir PIH atağı sonrası tubal infertilite insidansı % 12, iki atak sonrası % 23 ve 3 atak sonrası % 54 olarak bulunmuştur (52).

2.4.1.2.c. Genital Tüberküloz

Genital tüberküloz sekonder organ enfeksiyonu iken, primer odak akciğerlerde, bağırsaklarda veya başka bir organda olabilir. Aktif genital tüberkülozun primer tedavisi medikaldir. Cerrahi tedavi ise ağrı yönetimi ve infertilite durumlarında yapılır.

2.4.1.2.d.Endometsiozis

Endometrial dokunun endometrial kavite dışında yerleşmesi anlamına gelen endometriozis; overler, tüpler, douglas ve vücudun çeşitli yerlerinde bulunabilir ve kronik bir hastalıktır. 30 yaş üzerinde sık izlenir. Kalıtsal olduğu düşünülmektedir. Endometriozis riski eğer birinci dereceden akrabalar endometriozisle etkilenmişse 7 kat artmıştır (53).

Endometriozis asemptomatik izlenebilirken; subfertilite, dismenore, dispareni ve kronik pelvik ağrı gibi semptom ve şikayetlerle görülebilir. Ağrısız menstrüasyondan yıllar sonra başlayan dismenore endometriozisi akla getirmelidir. Pelvik ağrının şiddeti ile endometriozis yaygınlığı arasında kesin bir korelasyon söz konusu değildir. Bazı kadınlarda yaygın endometriozise rağmen, ağrı azdır veya hiç olmayabilir. Bazılarında ise minimal endometriozisi rağmen şiddetli ağrı mevcuttur. Ancak şiddetli pelvik ağrı, derin infiltrate endometriozisi gösterebilir (54, 55). Endometriozis; infertil kadınların %25-50 sinde bulunmaktadır (56). Doğal sikluslarda endometriozisin azalmış fertilizasyon oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozis ile spontan abortus arasındaki ilişki % 40'a varan artmış spontan abortus oranı ile gösterilmiştir (57, 58, 59).

USG, BT ya da MRG gibi görüntüleme yöntemleriyle konulabilen endometriozis tanısı laparoskopi sırasında lezyonlardan alınan biyopsi ile konfirme edilmelidir.

Endometriozis ile ilişkili infertilite sorunu olan hastalara yaklaşım seçenekleri bekleme tedavisi, medikal tedavi ya da cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Endometriozisten etkilenen tuba ve overlerin mevcudiyetinde tuboovaryen ilişki bozulup ovumun tutulması ve transportu olumsuz etkilenebilir. Büyük boyutlardaki endometriomalar ovumun salınım ve tubalar tarafından tutulmasını engelleyecek kadar normal pelvik anatomiye bozabilir. Bu tür endometriozisin neden olduğu mekanik bozukluklar medikal tedaviye rezistan olabilmektedir. Bu nedenle endometriozis ile ilişkili infertilite tedavisinde laparoskopik cerrahi yaklaşım çok büyük önem kazanmıştır. Çeşitli metaanalizler de endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavinin medikal tedaviye üstün olduğunu göstermektedir (60, 61).

2.4.1.2.e. Tubal patolojiler

Tubal polipler ve hidrosalpenks gibi tubal patolojiler de infertiliteye neden olabilmektedir. İnfertil kadınlarda tubal yeterliliği HSG ve laparoskopi ile değerlendirilebilir. Her ikiside önemli bilgiler vermekte; avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Uterin kavite ve tubal lümen HSG ile görüntülenebilirken; adezyon, endometriosis ve overyan patolojileri de içeren pelvik anatomi hakkında laparoskopi ayrıntılı bilgi verebilmektedir (62). Laporoskopik cerrahi sırasında kornuların şişkin olması ve yuvarlak görüntü izlenmesi tubal polip lehine yorumlanabilir. Tubaların sıvı ile dolması anlamına gelen hidrosalpenks mevcudiyetinde laporoskopik cerrahi sırasında ya da HSG’ de tubanın fimbrial ucu tıkanması sonucu distal kısımda sıvı ile distansiyon izlenmektedir. Fimbrial obstruksiyonun sebebi sıklıkla pelvik inflamatuvar hastalık, appendiksin inflamasyonu veya endometriozis olduğundan dolayı pelvik inflamatuvar hastalık ya da endometriozis semptomları ile başvuran veya pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda hidrosalpenks akla gelmelidir (63). Bu grup hastalarda % 10 ile % 30 arasında değişen oranda hidrosalpenks tanı sıklığı vardır (64). Hidrosalpenks varlığında İVF sonuçları da olumsuz etkilenmektedir (65, 66). Bir meta-analiz çalışmasında hidrosalpenksin gebelik oranlarının % 50 azaldığı, spontan düşük oranını ise 2 kat arttığı gösterilmiştir (65). Hidrosalpinksin oosit ve sperm transportunda bozulma yaratır, tubal içeriğin endometrial kaviteye retrograd akımı sonucu embriyonun implantasyonunda da bozulmaya neden olmaktadır. Hidrosalpinkste cerrahi uygulamalar İVF (in vitro fertilizasyon) başarısını arttırmaktadır. Hidrosalpinksi olan kadınlarda İVF başarısı, salpenjektomi yapılan veya normal kadınların yarısı kadardır. Bu nedenle hidrosalpinksi olan tüm kadınlara İVF’den önce tespit edilen hidrosalpinkste tedavi seçenekleri drenaj, distal tubal fenestrasyon ile birlikte veya tek başına proksimal tubal ligasyon ve salpenjektomidir (67, 68).

2.4.1.3.Servikal ve immünolojik infertilite

Servikal ve immünolojik faktörler infertil çiftlerin % 1-2’ sinde saptanır. Serviks ve servikal mukus üreme sürecinde önemli rol oynamaktadır. Servikal mukus, vajina ve ejakulattan spermeleri yakalayarak diğer seminal proteinleri ayırır, anormal morfolojili spermeleri filtre eder (69), biyokimyasal olarak hazır hale getirir ve sperm için rezervuar görevi yapar. Bu şekilde, spermelerin canlı kalma süresi uzayacaktır. Mukus, katı ve sıvı

komponentleri olan jel yapısında bir glikoproteindir. Müsin dizileri arasında kanallar olan bir yapısı vardır. Menstrüel siklus boyunca hormonal değişimlerle bu kanallarda genişlemeler ve daralmalar meydana gelmektedir. Sonuçta servikal mukusun bu yapısı hormonal değişimlerle sperm geçişini etkiler (70-74). Mukus üretimi östrojenle artarken, progesteronla baskılanır. Foliküler faz boyunca östrojen düzeyi arttıkça servikal mukusun miktarı ve akışkanlığı artarak sperm geçişine olanak sağlanmaktadır (75). Progesteron ise servikal mukus üretimini azaltarak visköz yapıya gelmesine neden olur, böylece sperm geçişi engellenir. Servikal mukustaki siklik değişiklikler, gebelik olasılığının ovulasyona yaklaştıkça artmasını ve daha sonra hızla azalmasını açıklamaktadır.

Sims-Hühner testi olarak da bilinen Post koital test (PKT) ile servikal faktörün, infertilite üzerine etkisini değerlendiren geleneksel bir testtir. PKT, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkiktir. Testin yapılışında ve değerlendirilmesinde kabul edilmiş bir standardizasyon olmamakla birlikte genel olarak beklenen ovulasyondan hemen önceki ilişkiden 2-12 saat sonra servikal mukustan örnek alınması şeklinde yapılır. Postkoital testte, klasik olarak servikal mukusun mikroskopik ve makroskopik incelemesi yapılır ve varolan spermlerin motilite ve sayısı belirlenir. Mukusun fiziksel özellikleri olarak, hacmi, PH, berraklığı, selüleritesi, viskozitesi ("spinbarkeit" olarak da bilinen santimetre olarak mukusun uzama yeteneği) ve fering testine (mukusun cam üzerinde kurutulması sonrası kristal yapısının incelenmesi) bakılmalıdır. Motil spermin izlenmesi, ilişki tekniği ve sperm yaşam süresinin yeterli olduğunu gösteririr (76-81). Servikal faktör infertilitesinde uygulanan en etkili yöntem intrauterin inseminasyondur (IUI). Yapılan çalışmalarda PKT' nin prognostik değerinin düşük olduğu gösterilmiştir (82). Postkoital testin etkinliğini araştıran, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası PKT yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (83).

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı (%15-45) fertil kadınlardan (%1-4) çok daha fazla bulunmuştur (84). İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikörlerin tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak, bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır.

2.4.1.4.Diğer nedenler

İnfertilite ile ilişkili diğer nedenler ise konjenital uterin anomaliler, edinsel uterin anomaliler, endometrial fonksiyon bozuklukları ve luteal faz defektidir.

2.4.1.4.a. Konjenital uterin nedenler

Uterusun konjenital anomalilerinde, genellikle birinci ve ikinci trimesterde gebelik kaybı meydana gelmekle birlikte, blastokistin implante olduğu bölgede anomali varlığında implantasyon da olumsuz etkilenebilmektedir.

Uterin anomaliler müllerian agenezis, unikornuat uterus, uterus didelfis, bikornuat uterus, septat uterus, arkuat uterus ve dietilstilbestrol (DES) ile ilişkili anomaliler olarak yedi gruba ayrılırlar.

Konjenital uterin anomaliler HSG ile tanınabilmektedir. Bu anomalilerin HSG'deki görüntüleri genellikle oldukça tipiktir. Unikornuat bir uterus tipik olarak kısmen tübüler yapıdadır, sağa veya sola doğru yatıktır ve tek bir fallop tüpü vardır. Hem septat hem de bikornuat uteruslar, tipik olarak Y şekilli bir görünüm elde edecek şekilde iki ayrı boynuza bölünen, ortak bir alt segmente sahiptir (132). Konjenital uterin anomaliler arasında septat uterus en sık görülür (%35) ve bunu bikornuat (%26), arkuat uterus (%18), uterus didelfis (%8) ve uterin agenezis (%3) izlemektedir (85).

Septat uterus, en sık görülen ve infertiliteye sebep olan konjenital uterin malformasyon olup bu olgularda gebelik kayıp oranları yüksektir. Uterin septumu olan ve tekrarlayan spontan abortusu olan kadınlarda histeroskopik cerrahi tedavi planlanmalıdır. Histeroskopik septum insizyonu ile spontan abortus oranlarının azaldığı tespit edilmiştir (86).

İntrauterin DES maruziyetine bağlı oluşan konjenital anomaliler arasında en sık T şeklinde uterus görülür (87). DES'e maruz kalmış T şeklinde ya da hipoplastik uterusda cerrahi tedavi önerilmez. Bu kadınların implantasyon oranları düşük olduğundan IVF tedavi sonuçları genellikle kötüdür (88).

2.4.1.4.b. Edinsel uterin nedenler

Uterusun edinsel anomalileri leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır. Leiomyomlar uterin kontraktilete ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişiklik yaparak infertiliteye neden olabilirler (89). İnfertiliteyi en olumsuz etkileyen myom, kornual myomdur. Submüköz myomlar da implantasyonu olumsuz etkileyerek infertiliteye neden olur. Endometrial kaviteyi bozmayan subseröz ve intramural myomların ise fertiliteye ciddi bir etkisi bulunmaz.

Genel olarak hipomenore, amenore veya dismenore ile kendini gösteren Asherman sendromunda; mukozal, fibromusküler, ya da konnektif dokudan meydana gelen bantlar vardır. Histeroskopik adezyolizis sonrası; normal menstruasyon düzeni ve gebelik oranlarında artış sağlanır. İntrauterin adezyonları olan 52 hasta yapılan adezyolizis sonrası % 90 gebelik oranı tespit edilmiş ve bu gebeliklerin % 85'inde canlı doğum olmuştur (90).

Endometrial polipin prevalansı % 3-5 olarak bilinmesine rağmen, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının % 10' lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (91).

2.4.1.4.c. Endometrial Sebepler

Luteal fazda desteklenmeyen endometriumda progesteron yetmezliğine bağlı olarak implantasyon problemleri izlenebilir.

2.4.2. Erkeğe ait nedenler

İnfertil çiftlerin arasında saf erkek faktörü yaklaşık %30 iken, kadın eş ile beraber ve açıklanamayan grup da içine alındığında bu oran % 50'lere varmaktadır.

Reprodüktif yaştaki erkeklerin %6' sında infertilite problemi mevcuttur. Bu olguların yaklaşık %90' ında da bozulmuş spermatogenez vardır. Erkek infertilitesi genel olarak sperm üretiminde azlık, yetersiz sperm motilitesi, sperm morfolojisinde anormallikler veya bu faktörlerin kombinasyonu şeklinde izlenir.

Tıbbi veya cerrahi düzeltilebilir bozukluklardan kaynaklanan kötü semen tedavi edilebilir, hafif ama önemli semen bozukluklarında intrauterin inseminasyon (IUI) yapılabilir. Bunlarla tedavi mümkün olmuyor ise ejakülattan, epididimden veya testislerden elde edilen spermler (MESA, PESA, TESA, TESE) ile IVF veya ICSI uygulaması seçenek olabilir.

Total motil sperm sayısı > 10 milyon ve normal morfoloji > %14 ise IUI için en iyi sonuçlar söz konusu olmaktadır. 1 milyondan az total motil spermde veya % 4 den az morfolojide gebelik nadir olarak oluşmaktadır (92, 93).

Erkeğe Ait İnfertilite Nedenleri dört grupta sınıflandırılabilir ve bu gruplar tablo 5’ te anlatılmıştır.

Tablo 5:Erkeğe ait infertilite nedenleri

1. Hipotalamik Hipofizer Nedenler (%1-2) İdiopatik izole gonadotropin eksikliği Kallman sendromu Tek gen mutasyonları Hipotalamik ve hipofizer tümörler İnfiltratif hastalıklar Hiperprolaktinemi İlaçlar (örn. GnRH analogları, androjenler, östrojenler, glukokortikoidler, opiatlar) Yaralanma Kronik hastalık veya malnütrisyon Enfeksiyonlar (örn. menenjit) Obezite
2. Primer Gonadal Bozukluklar (%30-40) Klinefelter sendromu Y kromozom delesyonu Tek gen mutasyonları ve polimorfizmler Kriptorşidizm Varikosel Enfeksiyonlar (viral orşit, lepra, tüberküloz...) İlaçlar (alkilleyici ajanlar, alkol, antiandrojenler, simetidin...) Radyasyon Çevresel toksinler (sıcaklık, sigara, metaller, solventler, pestisidler...) Kronik hastalıklar
3. Sperm Transport Bozuklukları (%10-20) Epididimal obstrüksiyon veya disfonksiyon Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu Vaz deferens obstrüksiyonuna neden olan enfeksiyonlar (gonore, klamidy, tüberküloz...) Vazektomi Kartagener sendromu (primer siliar diskinezi) Young sendromu Ejakülatuar disfonksiyon (spinal kord hastalığı...)
4. İdiopatik (%40-50)

2.4.3. Açıklanamayan infertilite

Açıklanamayan infertilite, bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftlere yapılan temel infertilite değerlendirmesinden sonra tanımlanabilen bir etyolojinin olmaması durumudur. İnsidansı bütün infertil çiftlerin % 10-15' i dir. Tanıda normal sperm analizinin, ovulatuvar siklusların varlığının, uterin kavitenin normal olduğunun ve en azından bir tubanın açık olduğunun gösterilmesi gerekir. Kadının yaşı 35yaşın üzerinde olduğunda açıklanamayan infertilite tanısı daha sık izlenmektedir (94). Açıklanamayan infertilitenin en olası gizli nedenleri, geçerli bir tanı testi olmayan gametlerdeki ya da implantasyondaki anormalliklerdir(95). Endometriyal reseptivitedeki genetik anormallikler implantasyon başarısızlığı yapabilmektedir (96-98).

Açıklanamayan infertilite, infertilite değerlendirilmesinde ortaya konulamayan fekundite defektinden kaynaklanır. Bu nedenle açıklanamayan infertilite tedavisindeki amaç, siklus fekunditesini arttırmaktır. Tam olarak nedeni bilinemediği için açıklanamayan infertilite için yapılan bütün tedaviler ampiriktir. Yöntemler değişse bile temel strateji doğru zamanda doğru yerde olağandan daha fazla sayıda sperm ve oositi bir araya getirmektir. Bu amaçla, en sık uygulanan tedaviler klomifen veya gonadotropinlerle overyan stimulasyon, IUI ve IVF' dir. Ayrıca 35 yaşın altında ve 2 yıldan az infertilite süresi olanlara ekspektant yönetim tercih edilebilir. 35 yaşın üzerinde olan hastalarda aylık fekundite oranı %1-3'e kadar düşebildiği için 35 yaşın üzerinde olan ve 2 yıldan uzun infertilite süresi olan hastalara agresif tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır (99).

2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)

Teknoloji ile birlikte yardımcı üreme teknikleri gelişmiş ve bir çok infertil çiftin çocuk sahibi olması sağlanmıştır. Yardımcı üreme teknikleri infertilite sorununu çözmeye yönelik olarak geliştirilen birçok tekniği içerir. Hastanın yaşı, infertilitenin etyolojisi, süresi gibi birçok faktör göz önüne alınarak çifte çözüm olabilecek, ekonomik olarak da en avantajlı tekniğin uygulanmasında yarar vardır. Sık kullanılan yardımcı üreme teknikleri IUI (intrauterin inseminasyon), IVF (in vitro fertilizasyon) ve ET (embryo transferi), ICSI (intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu), GIFT(gamet intrafallopian transfer), ZIFT (zigot

intrafallopian transfer), POST (peritoneal oosit ve sperm transfer), TET (tubal embriyo transferi)' dir.

Guzick ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile açıklanamayan infertilite hastalarında uygulanan YÜT tedavileri sonucu elde edilen gebelik oranları belirlenmiştir (Tablo 6), (100).

Tablo 6: Açıklanamayan infertilite tanısı konmuş hastalarda tedavi şekline göre siklus başına ortalama gebelik oranları

Tedavi uygulanmamış	%1,3-1,4
İntrauterin inseminasyon (IUI)	%3,8
Klomifen Sitrat	%5,6
Klomifen Sitrat +IUI	%8,3
Gonadotropinler	%7,7
Gonadotropinler+IUI	%17,1
IVF	%20,7

2.5.1.IUI (İntrauterin İnseminasyon)

IUI işlemi ile özel yöntemler ile yıkanmış ve konsantre edilmiş motil spermeler ovulasyon sırasında bir katater aracılığı ile direkt olarak uterin kavite içerisine verilir. IUI; açıklanamayan infertilite, erkek faktörü varlığı (oligo-astenospermi, düşük ejakülat hacmi, hipospadias, retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon, antisperm antikorlar), ciddi vajinismus, servikal faktör infertilitesi, evre 1 veya 2 endometriozis gibi durumlarda kullanılır. Aktif servikal, intrauterin veya pelvik infeksiyon varlığında, servikal atrezi ve ciddi oligospermi durumlarında ise IUI kontrendikasyonlarıdır.

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde sadece IUI tedavisi ile siklus başına gebelik oranı yaklaşık %5' dir ve bu ekspektant yönetimden yüksek bir orandır (100).

Yapılan çalışmalarla IUI başarısının kontrollü over hiperstimulasyonu ile birlikte uygulandığında arttığı gösterilmiştir (101, 102).

2.5.2. IVF(İn vitro Fertilizasyon), ICSI (Intrasitoplasmic Sperm Injection) ve ET(Embryo transferi)

Kısaca IVF işlemi ile kadından toplanan oosit ile erkeğin spermlieri ekstrakorporal olarak fertilize edilir ve oluşan embriyo uterus içersine yerleştirilir.

Dutch Society of Obstetrics an Gynecology, IVF-ICSI endikasyonları konusunda guideline yayınlamıştır (Tablo 7) (104).

Tablo 7: Dutch Society ve Obstetrics and Gynecology: IVF-ICSI endikasyonları

TUBAL PATOLOJİ Tubal cerrahi uygun değilse veya tubal cerrahiden 2 ve daha fazla yıl geçmesine rağmen gebelik oluşmamışsa Tubal oklüzyon olmadan fonksiyon bozukluğu olması Kadın yaşı ileri ise daha kısa bir zaman sonra da IVF-ICSI yapılabilir.
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE Kadın yaşı 36'dan fazla ve 3 yılı aşkın süredir infertilite var ise IVF-ICSI uygulanabilir.
ERKEK FAKTÖRÜ Total motil sperm sayısı (TMS)<1 milyon ise ICSI TMS>1 ve <10 milyon ise, 2 yılı aşkın infertilite varlığında IVF yapılabilir. TMS>10 milyon ise açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir.
ENDOMETRİOZİS Hafif-orta olgular açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilirken ciddi olgular tubal patoloji gibi tedavi edilir.
SERVİKAL FAKTÖR-İMMÜNOLOJİK İNFERTİLİTE 2 yılı aşkın infertilite olgularında IVF uygulanabilir. Bayan yaşı 36'nın üzerinde ise daha erken IVF'e gidilmelidir
HORMONAL BOZUKLUKLAR Anovulatuvar siklusu olanlarda 12 siklus yalnız ovulasyon indüksiyonu denenmiş ama başarısız olunmuşsa IVF de uygulanabilir.

IVF için öncelikle folikül aspirasyonu (*oocyte pick-up*, OPU) ile oositler overlerden toplanırlar. Oosit toplama işlemi sona oositlerin maturasyonu değerlendirilir (Tablo 8) (105). Bu değerlendirme oositi çevreleyen korona-kumulus kompleksinin genişliği ve parlaklığına göre yapılır.

Tablo 8: Oosit maturasyonunun değerlendirilmesi

Grade I (immatür profaz)	Polar body yok, germinal vezikül koyu, kompakt kumulus mevcuttur
Grade II (metafaz I)	Polar body var, germinal vezikül yoktur. Kumulus geniş, oosit açık renktir
Grade III (metafaz II)	Polar body var, ooplasma düzgündür. Kumulus geniş görünümlüdür.
Grade IV (postmatür)	Kumulus yığın halinde veya yok, polar body var, ooplasma koyu görünümlüdür
Grade V (atretik)	Kumulus yok, polar body nukleus dejenere görümlü vakuol mevcuttur

Ardından oositlerin etrafındaki korona-kumulus hücreleri temizlenir (denudation). Sonrasında Polar cisimciğin varlığı (MII), yokluğu (MI) ya da germinal vezikül (GV) varlığı açısından değerlendirilirler. MII oositler matür oositlerdir en yüksek fertilizasyon oranlarına sahiptir (105). Matür (MII) oositler mikroenjeksiyon ile fertilizasyon işlemi için önceden hazırlanmış kültür mediumu içeren dropletlere alınırken, immatür oositler (MI ve GV) ise maturasyonlarını tamamlamaları için yine kültür mediumunda inkübatörde bekletilebilirler.

Genelde folikül aspirasyonunun yapıldığı gün erkekten de sperm alınır. Canlı sperm yoksa uygun cerrahi işlemler (TESA, TESE, MESA v.b.) ile sperm elde edilebilirler. IVF prosedürü için toplanan semenin swim up ya da gradient santrifüj yöntemleri ile işleme tabii tutulmasının ardından spermier kapasitasyonlarının gerçekleşmesi için 4 saate kadar proteinle desteklenmiş ortamda inkübe edilirler. Ovum başına en az 100.000 kapasite olmuş sperm ovumla beraber inkübe edilir ve 18 saat kadar sonra oositler fertilizasyon açısından incelenir (103). Düşük sperm sayısında (sperm sayısı <3 milyon), sperm motilitesi az olduğunda ya da sperm morfolojisi bozuk olduğunda (morfoloji < %4) konvansiyonel IVF başarısız olur ve bu durumda bir ovumun fertilizasyonu için sadece fonksiyonel bir genomu ve sentrozomu olan bir spermatozoa yeterli olduğu ICSI işlemi kullanılır. Yani oligoastenospermi ve teratospermi mevcutsa ilk tercih ICSI' dir. Böylece kapasitasyon, hiperaktivasyon, zona pellusida (ZP) ve oolemmannın tanınması ve geçilmesi

safhaları atlanmış olur. ICSI ile immotil ve vital olmayan spermatozoa ile fertilizasyon oranları düşük iken konsantrasyon, morfoloji (globozoospermi dışında) ve yüksek antisperm antikor konsantrasyonları ICSI başarısını etkilemez.

Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesi olarak tanımlanan ICSI yönteminin yardımcı üreme tekniklerine katılması ile erkek faktörü infertilitesinde önemli bir dönem başlamıştır.

ICSI endikasyonları Tablo 9 'da görülmektedir (106).

Tablo 9: ICSI endikasyonları

1. Şiddetli oligo-asteno-teratozoospermi
2. Geçirilmiş başarısız IVF öyküsü
3. Antisperm antikorlar
4. Ejakulatuvar disfonksiyonlar (elektroejakülasyon, retrograd ejakülasyon)
5. Bilateral vas deferenslerin konjenital yokluğu
6. Bilateral ejakulatuvar duktus obstrüksiyonu
7. Young sendromu
8. Testiküler yetmezlik nedeniyle (matürasyon arresti, germ hücre aplazisi) azospermi
9. Başarısız vazo-vazostomi ve vazo-epididimostomi sonrası
10.Ejakulatta nekrozoospermi
11.Fibröz nedeniyle epididimal sperm toplanamaması
12.Globozoospermi (ICSI'de bile başarı oldukça düşük)
13.İmmotil silia sendromu (yarısı Kartegener Sendromu: situs inversus,bronşektazi,kronik sinüzit)

IVF ve ICSI işleminden birgün sonra fertilizasyon açısından oositler incelenir. Ayrı 2 pronükleus varlığı kesin olarak fertilizasyonu gösterir. Embriyolar blastomer sayısı ve fragmentasyon oranlarına göre inverted mikroskopta değerlendirilerek gradeleri belirlenir ve bu değerlendirmeye göre embryo transferine karar verilir. (Tablo 10), (105). Transfer için % 50' den az fragmente ve klivajda olan embriyolar tercih edilir.

Tablo 10: Genel embriyo değerlendirmesi

Grade I	Eşit büyüklükte düzenli blastomer, fragmentasyon yok
Grade II	Eşit büyüklükte blastomer, az fragmentasyon (< % 25)
Grade III	Blastomerleri eşit değil, fragmentasyon fazla (% 25-50)
Grade IV	Blastomerleri eşit değil, fragmentasyon fazla (> % 50)

Sıklıkla 2. veya 3. gün (6-8 hücreli) grade 1-2 embriyoların transferi tercih edilse de ileri dönemdeki embriyo (blastokist) aşamasında da (5-6. gün) transfer yapılabilmektedir. Litotomi pozisyonundaki mesanesi dolu olan hastaya transabdominal ultrasonografi eşliğinde kateterin serviksten geçişi izlenerek, embriyolar atravmatik, hızlı biçimde uterusu yerleştirilir (107).

Embriyo transfer sonrası 12. günde kanda β -hCG ölçümü yapılır ve pozitif ise 2 gün sonra sağlıklı artış takibi yapılır. Sonrasında gebelik kesesi görüntülenmesi için ultrasonografi yapılır.

2.5.3.Ovulasyon indüksiyonu

Yardımcı  reme tekniklerinde genel olarak öncelikle ovulasyon indüksiyonu yapılarak overyan folikül gelişimi sağlanır. Elde edilen foliküller yaklaşık 18-20 mm çapa ulaştıklarında Human Chorionic Gonadotropin (HCG) yapılarak ovulasyon sağlanır. Sonrasında intauterin inseminasyon yapılacaksa yıkanmış ve konsantre edilmiş motil spermler ovulasyon sırasında direkt olarak uterin kavite içerisine verilir ya da IVF yapılacaksa OPU işlemi ile yumurtalar toplanır ve ardından ekstrakorporal olarak fertilize edilirler ve oluşan embriyo uterus içerisine yerleştirilir. Uterusa birden fazla embriyo verilerek gebelik hızının arttığının anlaşılmasıyla mümkün olduğunca çok folikülün elde edilebileceği Kontrollü Overyan Hipersitumulasyon rejimleri önem kazanmıştır. Agonist ya da antagonist protokollerle overyan foliküller belirli boyuta getirilirler.

2.5.3.1. Ovulasyon indüksiyonu sırasında kullanılan ajanlar ve tedavi protokolleri

18-20 mm'lik folikül elde etmek amacıyla yapılan ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat, tamoksifen, aromataz inhibitörleri, gonadotropinler, GnRH agonist ve antagonistleri çeşitli protokollerle kullanılırlar. En sık klomifen sitrat kullanılır.

2.5.3.1.1.Klomifen Sitrat (CC)

40 yılı aşkın süredir kullanılan selektif östrojen reseptör modülatörü olan klomifen sitrat hem östrojen agonisti hem antagonist etkileri beraberinde barındırır. Klomifen sitratın hipotalamustaki östrojen reseptörlerine uzun süre bağlanması ve bloke etmesi sonucunda normal overyan hipotalamik feedback yolun fonksiyonu azalır. Bu etki mekanizmasının GnRH salınımını artırdığı gözlenmiştir. Artan GnRH hipofizden gonadotropin salınımını uyarır. Ayrıca klomifen sitrat direk olarak hipofiz ve over üzerinde etki göstererek ovulasyonu uyarabilir (108, 109). Başarılı tedavi sikluslarında bir veya daha fazla folikül gelişerek olgunlaşır.

Klomifen sitrat, kolay kullanımı ve yan etkilerinin az olması nedeniyle ovulasyon indüksiyonunda ilk seçilen ilaçtır. Başlıca endikasyonu hipotalamo-hipofizer aksı normal çalışan, varolan endojen östrojen üretimine bağlı olarak progesteronla normal çekilme kanaması gerçekleştirebilen oligoanovulatuvar hastalardır. WHO Grup 2 hasta grubunda klomifen sitratın etkilerini gösterebileceği yeterli düzeyde endojen östrojen vardır ve bu hastalara Klomifen Sitrat verildiğinde hipotalamo-hipofizer seviyede östradiolun negatif feedback etkisi ortadan kalkar ve gonadotropin salgılanımı artar. Gonadotropinlerin artması ile folikül gelişimi uyarılır ve ovulasyonun sağlanmasında ilk tetik çekilmektedir. Genelde progesteron Challenge Test'e çekilme kanaması ile cevap vermeyen hastalar klomifen sitrata cevap vermez (110).

Klomifen sitrat; gebelik, aktif karaciğer hastalığı, tanı almamış genital kanama, memenin malign ve premalign lezyonları olan ve daha önceden klomifen sitrata bağlı şiddetli yan etkilerin gözlemlendiği, psikiyatrik ve sistemik hastalıklara sahip hastalarda kontrendikedir.

Klomifen sitratın yan etkileri olarak vazomotor kızarıklıklar (%10), bulantı (%2.2), pelvik ağrı (%5), göğüslerde ağrı (%2), görme bozuklukları (%1.5), baş ağrısı (%1.3) ve saçlarda dökülme (% 0.3) görülebilir (111).

Klomifen sitrat kullanıldığında %35-60 oranında multifoliküler gelişim elde edilme ve %7-10 oranında çoğul gebelik meydana gelmektedir. Meydana gelen çoğul gebeliklerin büyük bölümü ikiz gebeliktir (112).

Klomifen Sitrat piyasada 50 mg'lık tabletler halinde bulunmaktadır. İlaç uygulaması genellikle 50 mg/gün dozu ile başlanır. Siklusun 3. veya 5. günü başlanan ilaç beş gün kullanılır. Ovulasyon gerçekleşmezse bir sonraki siklusta doz 50 mg daha artırılır. FDA (American Food and Drug Administration) bu konuda max. 100 mg/gün dozu önermektedir. Ancak %11.8 hastada 150 mg/gün ve üzerinde doz ile ovulasyon sağlanabilmektedir (113). Beş gün KS kullanımından sonra, son dozun alımından beş ila on gün arasında herhangi bir zamanda ovulasyon gerçekleşebildiği için adet 12. gününden itibaren 10 gün süre ile gūnaşırı cinsel ilişki önerilir.

Eğer inseminasyon yapılacaksa ovulasyonun zamanının daha kesin bilinmesi gerektiği için HCG kullanımı önerilebilir. Kan E2 düzeyi (folikül başına 150-250 pg/ml) ölçümü ve USG ile folikül çapının 18-20 mm'ye ulaştığının saptanması ile HCG yapılması için en uygun zaman belirlenebilir.

Klomifen sitrata yanıt vermeyen hastalarda tedaviye gonadotropin eklenebilir.5 gün 100 mg /gün klomifen sitrat tedavisine gonadotropin eklenmesi tek başına klomifen tedavisine göre daha başarılıdır.

2.5.3.1.2. Tamoksifen

Klomifen Sitrat gibi davranan ancak selektif olmayan bir östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen (TMX), ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrattan daha az popülerdir ve ovulasyon indüksiyonu endikasyonu için lisanslı değildir.

Genelde spontan veya progesteron çekilme kanamasından sonra 3.günde başlanan Tamoxifen 5 gün boyunca 20 mg/gün dozunda kullanılır. Persistan anovulasyon varlığında ilacın dozu 2 aşamalı olarak 60mg/gün'e kadar çıkarılabilir

2.5.3.1.3. Aromataz inhibitörleri

Sitokrom p450 bağımlı enzim olan aromataz, androstenedion ve testosteronun östrojenlere dönüşümünde hız belirleyici adımı katalize eder. Birinci olarak postmenopozal meme kanseri tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri letrazol ve anastrozol, aromataz enzimini inhibe ederek ve dokulardaki östrojen biyosentezini azaltarak gonadotropin salınımını uyarır. Klomifen sitrat, östrojenin santral etkisini azaltıp FSH salgısını artırırken; aromataz inhibitörleri (letrazol) ise periferik östrojen sentezini azaltarak bu etkiyi yaparlar.

Siklusun 3.-7. günlerinde 2,5 mg / gün doz letrazol kullanılarak yapılan bir çalışmada letrazol ile östrojen ve progesteron düzeylerinin, klomifen sitrat uygulamasına göre daha düşük ve folikül sayısının daha az olduğu tespit edilmiştir (114). Letrazol, FSH dozunu azaltmak ve OHSS riskini azaltmak amacıyla; kontrollü overyan hiperstimulasyonda kullanılabilir.

Taravat ve arkadaşları yaptıkları çalışmada letrozolün OHSS riski yüksek olan PCOS hastalarında ideal bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir (115).

Açıklanamayan infertilite tanısı almış kadınlar ile yapılan bir başka çalışmada letrozol (günlük 7,5 mg) ya da klomifen (günlük 100 mg) ile yapılan IUI sonuçları karşılaştırılmış her iki tedavi rejimi benzer preovulatuvar follikül (2,1 ve 1,7) ve gebelik oranları (%11,5 ve %8,9) sağlamışlardır. Bu durum daha yüksek dozda letrozolün östrojen üretimini daha fazla ve daha uzun süre baskılayarak endometrial proliferasyonu sınırlayabileceği düşündürmektedir (116).

Yapılan çalışmalar klomifene cevap vermeyen anovulatuvar kadınlarda aromataz inhibitörlerinin alternatif bir tedavi olduğunu göstermiştir. Aromataz inhibitörleri aynı zamanda klomifene cevap veren ama endometrial gelişimi yetersiz kalan hastalarda da düşünülebilir.

Yapılan bir kohort çalışmasında letrozol kullanılarak uyarılmış siklulardan elde edilen gebeliklerde klomifen veya gonadotropinlere göre çoğul gebelikler daha az görülmüştür (117).

İnsan teratojenitesine ait olumsuz bilgi olmamasına rağmen sıçanlarda letrozol kullanımı ile yapılan bazı çalışmalarda teratojenik etkiler gösterilmiştir (118).

2.5.3.1.4. Gonadotropinler

Klomifen Sitrat ile tedavi sonrası hala anovulatuvar olan ve klomifen sitrat ile gebe kalamayan hastalarda ikinci tercih gonadotropinlerdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada tek başına gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ile klomifen sitrat ve gonadotropin kombinasyonlarıyla yapılan ovulasyon indüksiyonu karşılaştırılmış ve tek başına gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunun, daha yüksek gebelik oranları ve daha fazla endometrial kalınlıkla sonuçlandığı görülmüştür. Bu nedenle Klomifen Sitrat ve gonadotropin kombinasyonları ile indüksiyonun daha kost-efektif olmasına rağmen gonadotropinlerin tek başına kullanımını önerilmiştir (119).

Her 3 gonadotropinin de (FSH, LH, HCG) α -subüniteleri aynı olup β -subüniteleri ise farklıdır. Mevcut gonadotropinler şunlardır:

Human menapozal gonadotropin (menotropinler, HMG): Postmenapozal kadınların idrarından elde edilen geleneksel HMG preparatları (Pergonal, Serono; Menogon, Ferring; Humegon, Organon) neredeyse eşit miktarda FSH ve LH içerir. Yani bu preparatlarda FSH:LH, 1:1 oranındadır. Genel olarak bir ampul HMG'de 75 ünite FSH ve 75 ünite lüteinizan hormon (LH) mevcuttur. (120,121) Menotropinler içerisinde çeşitli ürener proteinler (UP) mevcuttur. Bir ampul hMG içerisinde > % 95 UP mevcuttur

Ürofollitropinler (ürener FSH, uFSH): HMG' den sonra geliştirilen ürofollitropinler (Metrodin; Serono) postmenapozal kadın idrarının anti-HCG antikoru içeren ortamdan geçirilmesi ve LH oranının azaltılmasıyla elde edilir. Yani uFSH geliştirilirken birçok ürener proteinin yanısıra LH'tan da arındırma hedeflenmiştir. Sonuç olarak uFSH %1'in altında LH aktivitesine sahiptir ve UP' ler açısından, HMG'ye göre daha saftır. % 90 oranında UP içerir.

Yüksek Saflıkta Üriner FSH [Highly purified urofollitropin, Highly purified üriner FSH (FSH-HP)]: Postmenapozal kadın idrarının monoklonal antikorlar kullanılarak LH ve hCG'den ayrıştırılmasıyla elde edilen FSH-HP (Fostimon; IBSA)' in içeriğinde %0,1'den az LH mevcuttur ve neredeyse hiç üriner protein içermez. Yani yüksek oranda saflaştırılmıştır ve protein içeriği çok azaltılmıştır.

Rekombinant FSH (rFSH): rFSH, insan FSH alfa ve beta subünit geninin, çin hamster over hücrelerine transfer edilmesiyle rekombinant teknoloji kullanılarak üretilmektedir. (122). Rekombinant FSH; LH aktivitesi ve UP içermez (123). Homojendir ve proteinlerle kontamine değildir. Ayrıca saf olup alerjik reaksiyon riski, enfeksiyon bulaşma riski bulunmaz. Follitropin α (Gonal F; Serono) ve follitropin β (Puregon; MSD) olmak üzere iki formu mevcuttur. Her ikisi de doğal FSH'a yapısal benzerlik gösterirler ve 1 alfa ve 1 beta glikoprotein zinciri içerirler; ama post-translasyonel glikolizasyon ve saflaştırma işlemleri farklıdır.

Yüksek Saflıkta HMG [Highly purified HMG (HP-HMG)]: Eşit miktarda FSH ile LH aktivitesine sahip olan HP HMG (Menopur, Ferring; Merional, IBSA) preparatlarında LH aktivitesi HCG eklenerek sağlanır (118,119).

Rekombinant LH (rLH): nativ LH preparatları yoktur. Ancak rekombinant LH eldesi mümkündür. Şu anda sadece bir tane rLH preparatı olan lutropin alfa (Luveris; Merck Serono) mevcuttur ve 75 IU rLH içerir. Özellikle hipogonadotropik hipogonadizm olgularında veya GnRH analogu kullanılan KOH sikluslarında önerilmektedir (124).

Human koryonik gonadotropin (HCG): HCG (Pregynl 1500 IU, Pregynl 5000 IU; Organon) gebe kadınların idrarından elde edilir. Fizyolojik siklus ortası ovülasyon için gerekli olan LH “surge” taklidi için kullanılır. Uzun yarılanma ömrü nedeniyle OHSS gelişme riski dezavantajıdır.

Rekombinant human koryonik gonadotropin (rHCG): rHCG sentetik rekombinant koryonik gonadotropindir. Preparatları 250 μ g hormon içeren ampuller şeklindedir. Çalışmalar, ovulasyonun tetiklenmesi için 250 μ g rHCG'nin yeterli olduğunu göstermiştir (119). rHCG' nin 250 μ g'ı, 5000 IU üriner HCG'ye eşdeğerdir

Yapılan bir çalışmada rFSH'ın HMG'ye üstünlüğü gösterilememekte birlikte daha kost efektif olması nedeniyle rFSH'ın tercih edilmesi önerilmiştir (125).

ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*) klavuzunda üriner ve rekombinant gonadotropin ürünleri arasında kullanımın güvenli olması, preparatın saflık derecesi veya klinik etkinlik anlamında önemli farklar olmadığı belirtilmektedir (126, 127).

Prospektif randomize bir çalışmada, rFSH'ın etkinliğinin; uFSH'a ve HMG'ye göre daha iyi olduğu, rFSH ile ovulasyon indüksiyonunda daha yüksek gebelik oranları elde edildiği ve siklus başına kullanılan toplam gonadotropin dozunun, rFSH grubunda, uFSH ve HMG'ye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (128).

Ovülasyon indüksiyonunda rFSH ile beraber rLH' nin de kullanımı yapılabilmektedir. Genel olarak düşük LH seviyesi varsa tekal androstenedion ve buna bağlı östrojen üretimi az olur. Bu da normal endometrial gelişimi olumsuz etkiler.

WHO grup I anovulasyonlu hastalarda bazal serum LH seviyesi 1,2 mIU/ml'den az olduğu için rFSH'ye rLH eklenmesiyle tedavinin etkinliği artırılabilir (129).

35 yaş üstü kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ovulasyon indüksiyonunda tek başına HP-HMG kullanımıyla rFSH+rLH kullanımı karşılaştırılmış ve 2 protokol arasında gebelik oranları açısından fark olmadığı izlenmiştir. Fakat tek başına HP-HMG kullanımının daha az OHSS riski taşıdığı gösterilmiştir (130).

Gonadotropinlerle overyan stimülasyon yapılırken genel olarak tedaviye spontan veya progesteron ile indüklenmiş menstruasyon kanamasının 3-5. günleri USG ile over kistleri ekarte edildikten sonra başlanır. Gonadotropinler sabit dozda uygulanabilirler; basamaklı artan (*step down*) ya da basamaklı azalan (*step up*) protokollerle uygulanabilirler.

2.5.3.1.5. GnRH Agonistleri(GnRH-a)

GnRH a 10 aminoasitten peptit yapıda hormon preparatlarıdır. Başlıca GnRH-a'ler leuprolide asetat, nafarelin asetat, buserelin asetat ve triptorelin asetatıdır. GnRH-a uygulaması gonadotropin salgılanmasında bifazik patern oluşturur. İlk 48 saatte stimülasyon fazı görülür ve FSH ve LH artar (flare etki, up regülasyon). Stimülasyon

fazının ardından GnRH reseptörlerinin down regülasyonu meydana gelir. GnRH agonistlerinin inhibitör etkisi meydana gelerek FSH ve LH düzeylerinde dramatik azalma gerçekleşir ve hücre içi ayrılma ile pitüiter desensitizasyon aşaması gelişir. Gonadotropin sentezindeki progresif azalma GnRH-a kullanımıyla devam eder. GnRH-a sürekli kullanımı sonucunda, 7-14 gün içinde GnRH reseptörlerinde azalan yöndeki düzenlenme (down regülasyon) ile bazal FSH ve LH salınımı minime iner ve folikül gelişimi stimülasyonu durur. Bu etkiyle GnRH-a spontan ovulasyonu önleyerek tedavi komplikasyonlarını azaltır ve ovulasyonu kontrol altına alarak bizim dışardan verdiğimiz ilaçlarla kontrollü over stimülasyonunu uygulamamıza olanak sağlamaktadır. Son zamanlarda yapılan metaanaliz çalışmalarında GnRHa'nın IVF iptal oranını düşürdüğü, oosit sayısını ve klinik gebelik oranlarını arttırdığı tespit edilmiştir (131).

GnRH agonistleri ve eksojen gonadotropinlerin kullanıldığı kontrollü overian hipersitumilasyon (KOH) protokolleri:

Long protokol (uzun etkili GnRH agonisti ile down regülasyon sonrası eksojen gonadotropin uygulaması): Bir önceki siklusun mid-luteal döneminde başlanan GnRH analogu ile hipofizer down regülasyon oluşturularak overlerin baskılanmasını takiben gonadotropinlerle folikül gelişimi sağlanır. Böylece senkron folikül gelişimi uyarılırken, LH 'nın erken ve kontrolsüz yükselişi engellenir (132). Genellikle midluteal fazda (adetin 21. Günü) başlanır, en az 14 gün süreyle GnRH analogu uygulanır. Takip eden menstruasyonun 1-3. günlerinde yapılan ultrasonografi kontrolünde 10 mm' den büyük folikül yoksa ve E2 düzeyi 50 pg/ml altında ise hipofizer desensitizasyonun tamamlandığı düşünülür, GnRH agonistine ara vermeden kanamanın 3. günü tedaviye gonadotropin eklenir. Gonadotropinlerle stimülasyona başlandığında günlük GnRH dozu yarıya düşürülür. 14 gün GnRH-a kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamaz ise E2 düzeyi 50 pg/ml altına düşünceye dek GnRH-a kullanımına devam edilir. Tedavi sürecinde serum E2 düzeyi, gonadotropin eklendikten 3-5 gün sonra yükselmeye başlar ve yükselen E2 gonadotropin dozunun over cevabı için yeterli olup olmadığının göstergesidir. Tedavinin 5-6. gününde ölçülen E2 düzeyinin 100 pg /ml seviyesi ve altında olması kullanılan gonadotropin dozunun yetersiz olduğunu düşündürür ve bu durumda doz artışı yapılmalıdır. 3 gün aralıklarla E2 düzeyi (her bir 14 mm boyutundaki folikül için 150-200 pg/ml) ve ultrasonografi ile folikül büyümesi takip edilir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18

mm çapında ve 14-16 mm çapında birkaç tane folikül elde etmektir. Son foliküler maturasyon için 5000-10.000 IU hCG İ.M ya da 250 µg dozunda rekombinant HCG yapılmalıdır (133). En iyi gebelik sonuçları endometrial kalınlık 8-9 mm ve trilaminar (üç katlı görünüm) oluştuğunda elde edilmektedir.

Kullanılan GnRH analogları ve doz şemaları Tablo 11’de görülmektedir. GnRH analoglarında standart dozlar uygulandığında stimülasyon için gerekli gonadotropin dozu artmakta iken ultraminidozlar kullanıldığında ise ovaryen baskılanma yetersiz olmakta ve prematür luteinizasyon görülebilmektedir. Dolayısıyla, günümüzde tercih edilen minidoz şemasıdır.

Tablo 11: GnRH analogu çeşitleri ve standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar

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

Ülkemizde bu tedavi protokolünde sıklıkla kullanılan GnRH agonisti Leuprolid asetat (Lucrin® 5mg/mL) olup 1,0 mg günlük enjeksiyon dozları ile başlanır. 6-9 gün içerisinde overlerin baskılanması sağlanır ve gonadotropinlerle stimülasyona başlandığında günlük doz 0,5 mg’ a düşülür

Kısa protokol (flare protokol, GnRH agonist ve eksojen gonadotropinin ardışık uygulanması): Bu protokollerde GnRH-a erken foliküler fazda kullanılmaya başlanır. Over rezervinin kısıtlı olduğu (poor responder) olgularda tercih edilen standart kısa protokolde, GnRH-a (Leuprolid asetat) 1.0 mg/gün dozunda adet 2-4. günü verilir ve daha sonra dozu 0.5 mg/gün azaltılır. Gonadotropine adet 3. günü 150-450 IU dozunda başlanır. Folikül gelişimi takip edilerek HCG uygulama kriterlerine ulaşıncaya kadar tedaviye devam edilir.

Çok (ultra) kısa protokol: Kısa protokolün bir çeşidi olarak kabul edilen çok (ultra) kısa protokolde GnRH-a tedavisi, ateşleyici etkiyi uyarmak için siklusun ilk 3 günü boyunca verilir ve ardından kesilir. Adet 3. gününden itibaren tedaviye sadece gonadotropin ile devam edilir. Bu protokolde prematür LH artışları standart kısa veya uzun

protokollere göre daha sık görülmekte olup kısa ve uzun protokole göre daha düşük başarı oranına sahiptir. Bu nedenle daha nadir uygulanır (134).

Mikrodose flare-up protokolü (OKS+ mikrod doz + GnRH agonist) : 14-21 gün OKS ile supresyon yapıldıktan sonra mikrod doz olarak hazırlanmış leuprolid asetat, siklusun 1.günü, 40 microgr günde 2 kez olacak şekilde başlanır ve HCG gününe kadar uygulanır. Leuprolid tedavisinin 3.günü yüksek doz (300-450 IU/gün) gonadotropin tedaviye eklenir.

2.5.3.1.6.GnRH Antagonistleri (GnRH-ant)

GnRH hormonundaki aminoasitlerden birden çoğunun yer değiştirmesiyle ortaya çıkan GnRH Antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke ederek gonadotropin salınımını hızlı bir şekilde inhibe ederler. Bu ilaçlar pituitar GnRH reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırlar fakat Ca^{+2} aracılı gonadotropin salınımını yapamazlar. Sonuçta LH üzerinde ilk flare-up etkisi olmadan güçlü kısa süreli supresyon yaparlar.

Şimdiye kadar 3 jenerasyon antagonist kullanılmış olup ilk iki jenerasyon GnRH antagonistlerihistamin salınımına bağlı alerjik reaksiyonlara neden olmuş ve kullanımları kısıtlanmıştır. Üçüncü jenerasyonun histamin salınım etkisi azdır ve günümüzde sık kullanılan preparatlardır. Cetrorelix ve ganirelix günümüzde kullanılan üçüncü jenerasyon GnRH antagonistlerdir. Cetrorelix (Cetrotide® 0,25 mg, Cetrotide® 3 mg) iki farklı dozajda uygulanabilirken, ganirelix (Orgalutran / Antagon 0,25 mg) tek dozajda uygulanabilmektedir.

GnRH antagonistlerinin agonistlere göre avantajları tedavi süresinin kısa olması, endojen bir erken LH artışını (prematür luteinizasyonu) engellemek amacıyla foliküler gelişimin geç döneminde (gonadotropin tedavisinin 5-7 günlerinde) kullanıldığından E2 seviyesi artışının engellenmemesi, agonist tedavisindeki gibi over cevabı uzun süreli baskılanmadığından kullanılan gonadotropin dozu ve süresinin kısa olması, flare etki olmadığı için folikül kistin gelişmemesi, OHSS' nin daha az olmasıdır (135, 136)

GnRH-ant'nin GnRH-a'lerine göre dezavantajı ise GnRH-ant kullanımı sırasında LH seviyesinin folikül gelişimi için yetersiz düzeylere inebilmesidir (137, 138).

Kontrollü Overyan Hiperstimulasyon (KOH) prokolleri arasından gonadotropinler ve GnRH antagonistlerinin birlikte kullanıldığı antagonist protokoller multiple ya da tek doz GnRH antagonisti ile uygulanabilir.

1. Multiple doz GnRH antagonisti kullanılarak yapılan antagonist protokol: Siklusun ilk günlerinde gonadotropin tedavisine başlanır. Daha sonra yaklaşık 5-6 gün sonra (sabit protokol) ya da hastanın gonadotropinlere cevabına göre en büyük folikül 13-14 mm çapa ulaşınca (esnek protokol), gonadotropin dozuna ek düşük dozda (0,25 mg/gün) günlük GnRH antagonisti başlanır ve HCG gününe kadar devam edilir (139).

2. Tek doz GnRH antagonisti kullanılarak yapılan antagonist protokol: Normoovulatuvar kadınlarda tek ve yüksek doz antagonistin geç foliküler dönemde kullanılmasıyla spontan LH artışının ertelendiğinin bulunmasıyla uygulamaya giren bu protokol gonadotropinle indüklenen sikluslerde önde giden folikül 13-14 mm'e varınca tek ve yüksek doz (3mg) cetrorelix uygulaması olarak yapılır (139). Bu uygulama ile LH piki 3 gün kadar ertelenebilir. Baskılama etkisini üç günden daha fazla uzatmak gerektiğinde ikinci bir büyük doz (3-5 mg) yapılabilir ya da günlük 0,25 mg lık dozlar uygulanabilir (140). Geç foliküler fazda uygulanan GnRH antagonistinin ovülasyona kadar oosit gelişimini engellemediği tespit edilmiştir (141).

2.5.4. YÜT ile Yapılan Tedavilerde Luteal Faz Desteği

Embriyo implantasyonundan önce, optimal endometrial maturasyon için ortamda progesteron bulunmalıdır. Doğal sikluslarda ovulasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşan steroid hormonlar 1 hafta bu seviyede kalır ve menstruasyondan 5 gün önce düşmeye başlar. Uyarılmış sikluslarda multiple korpus luteum varlığından dolayı luteal faz hormon üretimi fizyolojik dozların üzerindedir, ancak kısa sürelidir. KOH sikluslarında GnRH'nin kullanılması ile korpus luteum fonksiyonunun anormal olduğu görülmüş ve bu nedenle progesteronla luteal faz desteği önem kazanmıştır. Ayrıca östrojen de direkt olarak luteinizasyonu sağlamasa da progesteron reseptörü yenilenmesinde gerekli olduğu için önemlidir. Kontrollü ovaryan hiperstimulasyonu sırasında kullanılan GnRH analogları ve antagonist tedavileriyle endojen LH üzerinde baskı oluşturulur ve LH uyarısı olmadığı için folikül aspirasyonu sonrasında oluşan korpus luteumlar progesteron

üretmezler. Progesteronlar, östrojenler ve HCG ile luteal faz desteklenebilir. Progesteron ve östrojen direkt hormonal etki gösterirken HCG ise korpus luteumdan bu hormonları salgılatır. Luteal faz desteğinde en sık progesteron takviyesi verilerek endometrium implantasyona hazırlanır ve oluşacak erken dönemdeki gebelik desteklenir. Korpus luteumu indükleyerek progesteron ve östrojen düzeylerini arttıran HCG’ nin etkinliği progesterona üstün değildir ve OHSS riskini de arttırmaktadır (142, 143). Fakat yine de progesterona alternatif olarak kullanılabilir.

Luteal faz desteği amacıyla kullanılan Progesteron formları:

- a) Oral tablet (günlük 300-800 mg)
- b) Vajinal jel % 8 (günlük 90 mg)
- c) Vajinal tablet (günlük 100-600 mg)
- d) İntramusküler enjeksiyon (25-50 mg günlük)

Folikül aspirasyonunun ertesi günü luteal faz desteği için yukarıdaki progesteron formları kullanılabilirken HCG (3 günde bir 1500-2000 IU dozunda) de kullanılabilir. Oral progesteron kullanımının, vajinal (200 mg günde 3 kez) veya İ.M. (25 mg günde 1 veya 2 kez) kullanıma göre yeterli oranda progesteron düzeyi sağlayamadığı gösterilmiştir. İntramusküler progesteron enjeksiyonunun vajinal yolla uygulanan progesteron formlarına göre klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkili olduğu görülmüştür ve metaanaliz çalışmalarıyla bu durum gösterilmiştir. Sonuç olarak tüm tedavi formlarının arasında oral progesteronun en etkisiz olduğu görülmüştür. İ.M. ya da vajinal progesterona ek olarak kullanılan 2-6 mg oral östrojen ile implantasyon oranının arttığı gösterilmiştir fakat vajinal estradiol desteğinin potansiyel faydalarını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (142-145).

Gebeliğin 10-12. haftasına kadar luteal faz desteğinin devam edilmesi önerilir. Bu dönemden sonra plasenta tarafından progesteron salgılanabilmektedir.

2.6. Fazla kilolu ve Obez Hastalarda İnfertilite

Fazla kilo ve obezite tanıları için en kolay ve basit yöntem vücut kitle indeksidir ve kilogram cinsinden vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde

edilmektedir. Bu tanıma göre VKİ(kg/m²)'si < 18,5 olanlar düşük kiloda, VKİ(kg/m²)'si 18,5-24,99 arasında olanlar normal kiloda, VKİ (kg/m²)'si 25-29,99 arasında olanlar fazla kiloda, VKİ(kg/m²)'si ≥30 olanlar obez olarak değerlendirilmektedir. VKİ(kg/m²)'si 35-39,99 olanlar aşırı obez ve VKİ(kg/m²)'si ≥40 olanlar morbid obez olarak sınıflandırılmaktadır (167).

Şişmanlık fertilitiyi olumsuz etkileyebilmekte, infertiliteye neden olabilmektedir. (146, 147). Ayrıca yapılan çalışmalar obez ve fazla kilolu infertil hastaların IVF tedavisinden sonraki gebelik oranlarının normal kiloya sahip hastalardan daha az olduğunu göstermiştir (148-150). Gene maternal obezite ve fazla kilonun YÜT sonuçları üzerine yapılan kapsamlı bir meta-analizde ise VKİ nin ≥25 olduğu durumlarda, gebelik oranlarının azaldığı, düşük oranlarının arttığı saptanmıştır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda obez ve fazla kilolu kadınlarda uygulanan IVF sikluslarında kullanılan toplam gonadotropin dozunun daha yüksek, elde edilen oosit sayısının da daha az bulunduğu bildirilmektedir (150, 151).

Leptin vücutta iştah azaltıcı hormon olarak bilinir. Başlıca adipoz dokuda sentezlenmekle beraber bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılanmaktadır. Vücut yağ miktarı ile serum leptin seviyesi doğru orantılı olup obez ve fazla kilolu bireylerde leptin seviyeleri artmıştır. Leptin, çevresel etmenler ve genler beraberce vücut yağ miktarını düzenlemektedirler. Tıpkı insülin direncinde olduğu gibi obez ve fazla kilolu bireylerde leptin direnci de söz konusudur. Obez ve fazla kilolu bireylerde yağ miktarı ile doğru orantılı olarak leptin seviyesi artar ve iştah azalması gerekir; ancak bu kişilerde leptin reseptör defektlerinden kaynaklı olarak leptin direnci gelişmiştir. SOC-3 proteinin leptin direncinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Obez ve fazla kilolu bireylerdeki aşırı SOC-3 aktivitesi de leptin direncine yol açmaktadır. Buna bağlı olarak beyin leptin sinyallerini alamaz, iştah azalması olmaz ve gittikçe artan vücut yağ miktarı ile birlikte leptin miktarı ve leptin direnci de gittikçe artar (152). Leptin; kisspeptinler adı verilen nörepeptidleri etkileyerek santral sinir sistemindeki üreme fonksiyonları üzerine de etki göstermektedir. Bu nörepeptidler, kiss1 isimli genler tarafından kodlanırlar ve GPR54 isimli reseptörlerine G proteini aracılığı ile beğlanırlar. Kisspeptinler hipotalamusun arkuat nükleusunu uyurarak GnRH salınımını arttırırlar (152, 153). Arcuat nükleustaki KiSS-1 nöronları leptin

tarafından direkt regüle edilirler. (154) Ancak fazla kiloya bağlı olarak leptin direnci olursa leptin; kisspeptinlerin GnRH salınımını artırma işlevini düzenleyemez. GnRH salınımında düzensizlik ve azalma meydana gelir. Buna bağlı olarak hipofiz bezinde LH pulse amplitudunda azalma olmaktadır. Bu durum steroid hormon üretimi ve ovulasyon bozukluğu ile birlikte luteal faz defektine neden olmaktadır (154,155)

Genel olarak LH düzeyi normal fizyolojik düzeyde olan, özellikle genç hastalarda yapılan in vitro fertilizasyon tedavilerinde KOH (kontrollü overian hipersitumilasyon) protokollerinde gonadotropin olarak sadece FSH preparatları kullanılmakta iken hasta yaşı ileri, over rezervi düşük ya da LH düşüklüğü olan hastalarda FSH preparatlarına LH içeren gonadotropinler de eklenebilmektedir. Özellikle hipogonadotropik hipogonadizmi hastalarda hem LH hem de FSH' ın düşük olması nedeniyle KOH protokollerinde rFSH+rLH veya HMG preparatları kullanılabilir. Polikistik over sendromunda LH'nin salınım atım sıklığı, amplitüdü ve konsantrasyonunda artış izlenmektedir. Ancak polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu hastalarda luteinizan hormon (LH) 'un subklinik eksikliği değişik merkezlerde yapılan bir kaç çalışmada gösterilmiştir (148, 149, 155).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımla Üreme Teknikleri Kliniğinde 2016-2019 yıllarındaki antagonist protokol ile KOH yapılarak in vitro fertilizasyon-Embriyo Transferi (IVF-ET) uygulanmış ve polikistik over sendromu olmayan hastalara ait dosyaların tüp bebek merkezi arşivinde retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya, en az bir yıldır korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebelik elde edememiş ve IVF endikasyonu olarak infertilite nedenlerinden açıklanamayan, düşük over rezervi, tubal faktör ve erkek faktörden en az birine sahip olan, bazal fsh düzeyi 12'den küçük olan hastalar dahil edildi. Oositlerin toplanmasından sonra herhangi bir nedenle embriyo transferi yapılmayan, vki<18 olan, PKOS tanısı konmuş olan, USG' de gözüktür endometrioması olan, antagonist protokol dışında protokolle KOH yapılan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Siklusların bir kısmı kontrollü overyan hiperstimulasyon amacıyla yalnız rFSH (Gonal-F®, Serono, İsviçre, subkütan ve Puregon®, Organon, Hollanda, subkütan) kullanılan hastalardan seçilmiş, bir kısmı ise rFSH' ye rLH (Luveris, Serono, İsviçre, subkütan) eklenmiş olan hastalardan seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara antagonist olarak cetrorelix kullanılmıştı ve önde giden 3 ve daha fazla sayıdaki folikül 17' mm ve daha büyük olduğunda HCG uygulanmıştı.

Vücut kitle indeksi 18,5-24,99 arasında olan hastalar normal kiloda; 25-29,99 arasında olan hastalar fazla kilolu ve ≥ 30 olan hastalar obez olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar öncelikle yalnız vücut kitle indeksine göre 2 grup olarak da ayrılarak bazı değerlendirmeler yapılmıştır:

Grup A: VKİ ≥ 25 olan yani fazla kilolu ve obez hastalar (n:74)

Grup B: 18,5-24,99 arasındaki VKİ'ne sahip olan normal kilodaki hastalar (n:63)

Sonrasında hastalar kullanılan gonadotropin ve vücut kitle indekslerine göre gruplara ayrılarak değerlendirmeler yapılmıştır:

Grup1: Yalnız rFSH ile indüklenen VKİ ≥ 25 olan hastalar (n:37)

Grup2: rFSH + rLH ile indüklenen VKİ ≥ 25 olan hastalar (n:37)

Grup3: Yalnız rFSH ile indüklenen VKİ=18,5-24,99 arasında olan hastalar (n:33)

Grup4: rFSH + rLH ile indüklenen VKİ=18,5-24,99 arasında olan hastalar (n:30)

Hastalarda menstrüel siklusun (indüklenmiş veya spontan) başlangıcında serum FSH, LH, estradiol, AMH ve antral folikül sayımını da içeren bazal değerlendirmeler incelenmiştir.

Bütün hastaların tedavileri süresince kullandıkları gonadotropinlerin çeşidi, süresi, toplam dozu incelenerek değerlendirmeler yapılmıştır.

Hastaların HCG uygulama gününe ait estradiol seviyesi, progesteron seviyesi ve endometrium kalınlığı, 12mm'den ve 17mm'den büyük folikül sayısı kaydedilerek gruplara göre değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir.

Hastalara ait embriyoloji kayıtları incelenerek toplam oosit sayısı, M2 oosit yüzdesi, fertilizasyon oranı, transfer edilen embryo sayısı, transfer edilen embryo kalitesi bilgileri elde edilerek değerlendirmeler yapılmıştır.

Tüm hastaların gebelik sonuçları incelenmiş ve gruplara göre değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir. Embriyo transferinden sonra serum beta-hCG pozitifliği olup sonrasında gerilemesi kimyasal gebelik, transferden ortalama 6 hafta sonra TVUSG de fetal kalp atımı mevcut olan intrauterin gestasyonel kese görülmesi ve sonrasında abort oluşması klinik gebelik, embriyo transferini takiben 11. hafta sonunda canlı en az bir fetüsün olması ise devam eden gebelik olarak kabul edildi.

3.1. İSTATİSTİK

Çalışmadaki istatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. - 75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U Testi ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey ve Dunn testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma 137 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların infertilite tipleri şekil1’ de ve infertilite nedenleri şekil2’ de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların bazal özellikleri bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 12’ de gösterilmiştir ve hastaların bazal klinik ve laboratuvar özellikleri vücut kitle indekslerine göre Tablo 13’ de karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların IVF uygulamaları sonucundaki gebelik oranlarının vücut kitle indekslerine göre karşılaştırılması ise Tablo 14’te gösterilmiştir.

Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan gruplar, stimülasyon süresi, kullanılan toplam rFSH ve rLH dozu açısından tablo 15’ te; HCG günü ultrasonografik ve laboratuvar bulguları açısından ise tablo16’ da karşılaştırılmıştır.

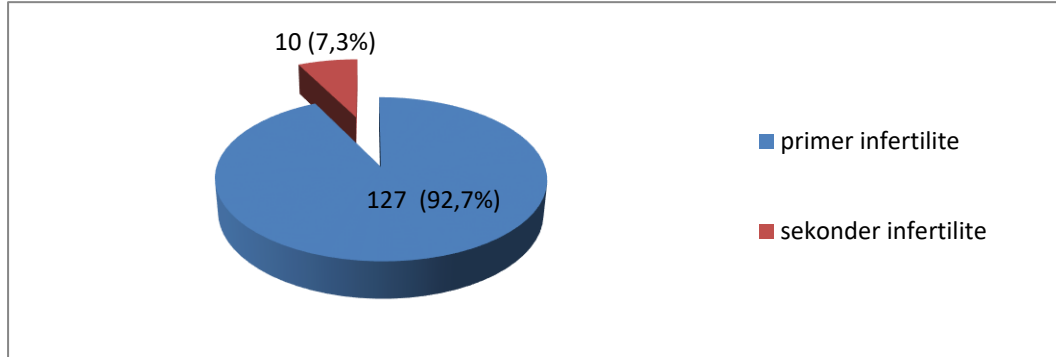
Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan gruplar, oosit toplanmasından sonraki embriyolojik sonuçlarına göre karşılaştırılarak tablo 17’ de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmına 1 embryo transfer edilirken bir kısmına 2 embryo transfer edilmişti. Hastalara transfer edilen embryoların gruplara göre dağılımları tablo 18’ de gösterilmiştir.

Hastalara transfer edilen embryo kalitelerinin gruplara göre dağılımı ve kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların embryo kaliteleri açısından karşılaştırılması tablo 19’ da gösterilmiştir.

Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların embryo transferi sonrasındaki gebelik oranlarına göre karşılaştırılması tablo 20’de yapılmıştır.

Şekil 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların infertilite tiplerini gösteren pasta grafiği

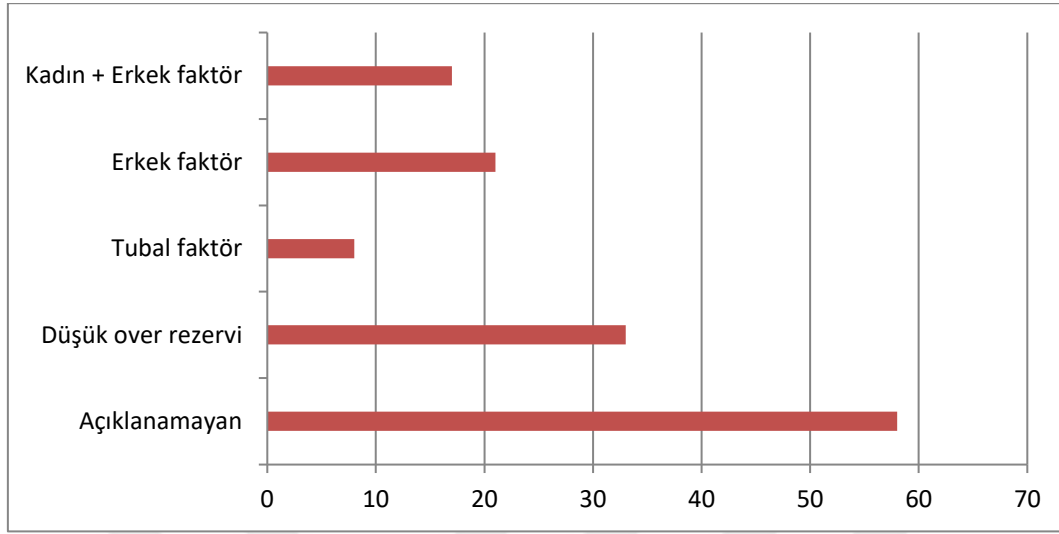


Tablo 12: Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

PARAMETRE	DEĞER
Yaş, (yıl)	33,37 (±4,88)
İnfertilite süresi (yıl)	6,33 (±3,66)
Tüp bebek endikasyonu, n (%)	
Açıklanamayan	58 (%42,3)
Düşük over rezervi	33 (%24,1)
Tubal faktör	8 (%5,8)
Erkek faktör ()	21 (%15,3)
Kadın + Erkek faktör	17 (%12,4)
Bazal FSH, (IU/L)	8,26 (±2,51)
Bazal LH, (mIU/mL)	5,46 (±2,82)
Bazal E2, (pg/mL)	45,00 (±18,86)
Bazal antral folikül sayısı, (n)	8,58 (±4,91)
AMH	2,31 (±1,74)

Değişkenler ortalama±SD veya n (%) şeklinde gösterilmiştir.

Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların infertilite nedenlerini gösteren çubuk grafik



Tablo 13: Hastaların bazal klinik ve laboratuvar özelliklerinin vücut kitle indekslerine göre karşılaştırılması

PARAMETRE	GRUP A (n=74)	GRUP B (n=63)	P DEĞERİ
Bazal FSH, (IU/L)	7,82 (6,54-9,01)	8,13 (6,75-9,55)	0,344
Bazal LH, (mIU/mL)	4,74 (3,25-6,04)	5,92 (4,48-7,1)	0,001
Bazal E2, (pg/mL)	40 (31,25-53)	40 (32-49,5)	0,609
Bazal antral folikül say ısı, (n)	8,5 (4,75-12)	8 (4-10)	0,305
AMH	2 (0,9-3,17)	1,91 (0,83-3,56)	0,820

Değişkenler medyan (25-75 persentil değerleri) şeklinde verilmiştir.

Mann Whitney U testi

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Her iki gruba bazal FSH, bazal E2, AMH seviyeleri ve antral folikül sayıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bazal LH seviyeleri polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu hastalardan oluşan Grup A’ da daha düşük saptanmış olup, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,01).

Tablo 14: Hastaların fertilizasyon oranı ve gebelik oranlarının vücut kitle indekslerine göre karşılaştırılması

	GRUP A (n=74)	GRUP B (n=63)	P DEĞERİ
Fertilizasyon oranı	0,73 (0,53-1)	0,66 (0,5-1)	0,739*
Kimyasal gebelik n(%)	4 (%5,4)	5 (%7,9)	0,732**
Klinik gebelik n(%)	6 (%8,1)	2 (%3,2)	0,288**
Devam eden gebelik n(%)	23 (%34,9)	22 (%31,1)	0,768**

Değişkenler medyan (25-75 persentil değerleri) veya n (%) şeklinde verilmiştir.

* Mann Whitney U testi

** Ki-kare testi

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmaya katılan bütün hastaların fertilizasyon oranlarını ve in vitro fertilizasyon uygulamaları sonucundaki gebelik oranlarını vücut kitle indekslerine göre karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 15: Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların stimülasyon süresi, kullanılan toplam rFSH ve rLH dozu açısından karşılaştırılması

	GRUP1 (VKİ>25, rFSH) (n=37)	GRUP2 (VKİ>25, rFSH+rLH) (n=37)	GRUP3 (VKİ<25, rFSH) (n=33)	GRUP4 (VKİ<25, rFSH+rLH) (n=30)	P değeri
Stimülasyon süresi (gün)	9 (8-10) ^a	9 (8-11) ^b	8 (7-8) ^{ab}	8,5 (7,75-10)	<0.001
Kullanılan rFSH dozu (IU)	2325 ^c (1837,5-2775)	2400 ^d (2062,5-2925)	1800 ^{cd} (1300-2100)	2062,5 (1781,25-2587,5)	<0.001
Kullanılan rLH dozu (IU)		375 (225-600)		375 (281,25-543,75)	1,0

Değişkenler medyan (25-75 persentil değerleri) şeklinde verilmiştir.

Kruskal-Wallis testi

a:Grup 1 ve Grup 3 arasında anlamlı farklılık vardır. (p=0,012)

b:Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı farklılık vardır. (p<0.001)

c:Grup 1 ve Grup 3 arasında anlamlı farklılık vardır (p=0,004)

d:Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı farklılık vardır. (p<0.001)

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Stimulasyon süresi ve kullanılan toplam rFSH dozu Grup3’ te Grup1 ve Grup2 ‘ye göre anlamlı derecede daha düşük olarak izlendi.

Kullanın toplam rLHdozu açısından Grup2 ile Grup 4 arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 16:Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların HCG günü ultrasonografik ve laboratuvar bulgularına göre karşılaştırılması

	GRUP1 (VKİ>25, rFSH) (n=37)	GRUP2 (VKİ>25, rFSH+rLH) (n=37)	GRUP3 (VKİ<25, rFSH) (n=33)	GRUP4 (VKİ<25, rFSH+rLH) (n:30)	P Değeri
HCG günü E2 değeri (pg/ml)	1033 (722-1485)	754 (525-1180,5)	1062 (597,5-1446,5)	976,5 (690,7- 1967,2)	0,130*
HCG günü progesteron değeri (pg/ml)	0,87 (0,65-1,1)	0,69 (0,39-0,95)	0,89 (0,54-1,14)	0,73 (0,58-1,15)	0,86*
HCG günü endometrial kalınlık (mm)	11,21 (±2,19)	11,64 ^a (±2,73)	10,19 ^a (±1,96)	10,46 (±2,02)	0.032**
HCG günü ≥ 12 mm follikül, (n)	8 (5-10,5)	6 (4-7,5)	7 (4,5-8,5)	6 (3,75-9)	0,212*
HCG günü ≥ 17 mm follikül, (n)	3 (2-3,5)	3 (2-3,5)	2 (1-3)	2,5 (1-3,25)	0,409*

Değişkenler medyan (25-75 persentil değerleri) ve ortalama±SD şeklinde verilmiştir.

*Kruskal-Wallis testi

**Tek Yönlü Varyans Analizi

a: Grup 2 ve Grup3 arasında anlamlı fark var. (p=0,041)

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Gruplar arasında, HCG günü E2 değeri ve hCG günü progesteron değeri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Endometrial kalınlık açısından karşılaştırdığımızda ise Grup 2, Grup3' e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kalın izlendi ($p=0,041$).

HCG günü 17mm' den ve 12mm' den büyük follikul sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$)

Tablo 17: Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların oosit toplanmasından sonraki embriyolojik sonuçlarına göre karşılaştırılması

	GRUP1 (VKİ>25, rFSH) (n=37)	GRUP2 (VKİ>25, rFSH+rLH) (n=37)	GRUP3 (VKİ<25, rFSH) (n=33)	GRUP4 (VKİ<25, rFSH+rLH) (n=30)	P değeri
Toplam oosit sayısı (n)	8 (5-10)	6 (4-8)	7 (3,5-8,5)	6 (3-10,25)	0,065
M2 oosit (n)	5 (3,5-8,5)	4 (3-7)	5 (2-6,5)	4 (2,75-6,25)	0,403
M2 oosit (%)	78 (58-93)	80 (66-100)	75 (52-94)	78 (63-92)	0,429
Fertilizasyon (%)	75 (52-93)	71 (52-100)	66 (5-100)	75 (5-100)	0,710

Değişkenler medyan (25-75 persentil değerleri) şeklinde verilmiştir.

Kruskal-Wallis testi

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, M2 oosit yüzdesi ve fertilizasyon oranı açısından gruplar arasında fark izlenmedi.

Tablo 18: Hastalara transfer edilen embryoların sayılarının gruplara göre dağılımı

	GRUP1 (VKİ>25, rFSH) (n=37)	GRUP2 (VKİ>25, rFSH+rLH) (n=37)	GRUP3 (VKİ<25, rFSH) (n=33)	GRUP4 (VKİ<25, rFSH+rLH) (n=30)	Toplam	P değeri
1 embryo	19(%34,5)	17(%29,8)	25(%60,9)	18(%43,9)	79	0,66
2 embryo	18(%32,7)	20(%35)	8(%19,5)	12(28,6)	58	
Toplam transfer edilen embryo	55	57	41	42	195	

Ki-kare testi

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmına 1 embryo, bir kısmına 2 embryo transfer edilmişti. 137 hastaya toplam 195 embryo transfer edilmişti. Transfer edilen embryo sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 19: Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların embryo kaliteleri açısından karşılaştırılması

	GRUP1 (VKİ>25, rFSH)	GRUP2 (VKİ>25, rFSH+rLH)	Pdeğeri (Grup1-2)	GRUP3 (VKİ<25, rFSH)	GRUP4 (VKİ<25, rFSH+rLH)	P değeri (Grup3-4)
Grade1	27 (%49,1)	37 (%64,9)	0,005	22 (%53,7)	21 (%50)	0,934
Grade2	28 (%50,1)	15 (%26,3)		14 (%34,1)	15 (%35,7)	
Grade3	0	5 (0,08)		5 (%12,1)	6 (%14,2)	
Toplam Transfer edilen embryo	55	57		41	42	

Ki-kare testi

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Obez ve fazla kilolu hastalar arasında rLH eklenen ve eklenmeyen grupların arasında embryo kaliteleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi.(P=0,005) rLH eklenen grup olan Grup2 ‘de Grade1 embryo sayısı; rLH eklenmeyen grup olan Grup1’ den fazla izlendi. Ancak normal kilodaki hastalardan rLH eklenen ve eklenmeyen gruplar arasında yani Grup 3 ve Grup 4 arasında embryo kaliteleri açısından anlamlı fark izlenmedi. (p=0,934)

Tablo 20: Kullanılan gonadotropin çeşidi ve hastaların vücut kitle indeksleri temel alınarak oluşturulan grupların embryo transferi sonrasındaki gebelik oranlarına göre karşılaştırılması

	GRUP1 (VKİ>25, rFSH)	GRUP2 (VKİ>25, rFSH+rLH)	Pdeğeri (Grup1-2)	GRUP3 (VKİ<25, rFSH)	GRUP4 (VKİ<25, rFSH+rLH)	P değeri (Grup3-4)
Kimyasal gebelik n(%)	3 (%8,1)	1 (%2,7)	0,615	1 (%3,0)	4 (%13,3)	0,183
Klinik gebelik n(%)	5 (%13,5)	1 (%2,7)	0,199	1 (%3,0)	1 (%3,3)	1
Devam eden gebelik n(%)	7 (%18,9)	16 (%43,2)	0,044	10 (%30,3)	12 (%40)	0,588

Değişkenler n (%) şeklinde verilmiştir.
Ki-kare testi
P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Kimyasal gebelik ve klinik gebelik oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Devam eden gebelik oranları Grup 2’ de Grup 1’ e göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla izlenirken Grup3 ve Grup 4 arasında anlamlı fark izlenmedi.

5.TARTIŞMA

Korunmasız bir yıl boyunca yeterli sıklıkla gerçekleştirilen cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu anlamına gelen infertilite çiftlerin en yaygın sorunlarından biridir. Bu soruna çözüm bulmak için çok sayıda araştırma yapılmış ve çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin geliştirilmesiyle bir çok çift bebek sahibi olmuştur. İn vitro fertilizasyon gibi yardımcı üreme tekniklerinde, öncelikle kontrollü ovaryen hiperstimülasyon protokolleri uygulanarak ideal sayı ve kalitede oosit elde etmek ve işlemin başarı oranını arttırmak hedeflenmektedir.

İnfertilitenin hem kadın hem de erkek kaynaklı bir çok nedeni mevcuttur. Ayrıca günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen yani açıklanamayan infertilitede çok yaygın izlenmektedir. Fazla kilo ve obezitenin de fertilitiyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Literatüre baktığımızda Gesink Law ve arkadaşlarının 7.329 gebe kadın üzerinde yaptıkları 12 merkezli büyük bir kohort incelemesinde kadınların gebelik öncesi vücut kütle indeksleri değerlendirildi. Bu çalışma ile obez ve fazla kilolu hastalarda fekunditenin azaldığı tespit edildi. (156). Van der Steeg ve arkadaşlarının 3.029 subfertil çift üzerinde yaptıkları büyük bir kohort incelemesinde VKİ> 29 kg/m² olan kadınlarda kendiliğinden gebe kalma olasılığının lineer olarak azaldığı belirlendi. Ayrıca muhtemel ilişkili faktörler için düzeltilindiğinde, VKİ'si yüksek olan kadınlarda VKİ' de 1 kg/m² artış başına% 4 daha düşük gebelik oranı olduğu tespit edildi (157). Grodstein ve arkadaşlarına ait ovulatuar infertilite tanısı konulmuş 597 infertil kadın ve kontrol grubundaki 1695 kadının yer aldığı araştırmalarında; VKİ 27.0 kg/m² üzerinde olan kadınlarda ovulatuvar infertilite görülme sıklığını, VKİ 20-24.9 kg/m² olanlara oranla 3.1 kat daha fazla bulmuşlardır (158).

Obezite ve fazla kilonun fertilitiyi olumsuz etkileyebildiği anlaşıldıktan sonra obez ve fazla kilolu hastalara uygulanan in vitro fertilizasyon tedavilerinin sonuçları merak edilmiştir. Bellver ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışma ile obez hastalarda in vitro fertilizasyon uygulamalarının sonucunda normal kilodaki hastalara göre implantasyon ve gebelik oranlarının daha düşük olduğu, ancak embryo kalitesinin değişmediği tespit edilmiştir (159). Hany Lashen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise vücut kitle indeksi 27' den düşük olan olan grupta fertilizasyon hızı %63, klinik gebelik oranı ise %23.7 olup,

vücut kitle indeksi 27'den büyük olan grupta ise fertilizasyon hızı %58, klinik gebelik oranı ise %20 di ve her iki grup arasında fertilizasyon hızı ve gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştı (160). Bizim çalışmamızda da fazla kilolu ve obez hastalarda normal kilolulara göre gebelik oranları açısından fark izlenmemiştir. Ancak çalışmamızda polikistik over sendromlu hastaların dışlanıldığının unutulmaması gerekir.

Polikistik over sendromu olan hastalarda LH'nın salınım atım sıklığı, amplitüdü ve konsantrasyonunda artış izlenmektedir. Ancak polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu hastalarda luteinizan hormon (LH) seviyelerinin subklinik olarak daha düşük olduğu düşünülmektedir. Vural ve arkadaşlarının 2015 yılında polikistik over sendromlu hastaları dışlayarak yaptıkları bir çalışmada obez hastalarda bazal LH seviyesinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak obez ve normal kilodaki hastalar arasında bazal FSH, AMH, E2 ve antral folikül sayısı açısından anlamlı fark izlenmemiştir (148). Bizim çalışmamızda da benzer olarak polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu hastalarda normal kilodaki hastalara göre LH daha düşük olarak saptanmıştır. Ancak FSH, AMH, E2 ve antral folikül sayısı açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

LH'nın follikülogenez üzerine olan etkileri folliküler gelişim basamaklarına göre değişiklik göstermektedir. LH, foliküler faz boyunca üzerinde LH reseptörleri taşıyan teka hücrelerini etkileyerek androjenlerin üretimini sağlar. Özellikle hipogonadotropik hipogonadizmlili hastalara uygulanan sikluslarda FSH ile yeterli folliküler gelişim sağlanırken yeterli endometrial proliferasyon ve korpus luteum oluşumu için yeterli östrojen sentezi olmadığı düşünülmektedir. Bunun nedeni ise endojen LH oranının yeterli E2 sentezinin sağlanması için düşük olmasıdır. Yani yeterli E2 sentezi için hem FSH hem LH etkisi gereklidir (162). Tedavi protokollerine LH eklenmesi ile doza bağımlı artan düzeylerde estradiol üretimi olduğu düşünülmektedir. LH'ın serum ve folliküler sıvı E2 salınımını daha etkin bir şekilde stimüle edeceği düşünülmektedir (163). LH folliküler gelişimde önemli olduğu gibi mayozun başlatılması üzerine olan etkisi de çok önemlidir. Mayoz bölünme LH'un azlığı, varlığı veya uygun konsantrasyonda olmasından etkilendiği için fertilite tedavisine LH eklenmesiyle insan embriyolarında diploid oranlarını artırdığı ve sonuçta gebelik sonuçlarının olumlu etkilendiği düşünülmektedir. Bu nedenle tedavi

protokollerine rekombinant LH eklenmesi ile ilgili çalışmalar artmıştır. Mochtar ve arkadaşlarının yaptığı bir review çalışmasında IVF / ICSI uygulanan 8125 kadın arasında yalnız rFSH ile rFSH + rLH kombine tedavisini karşılaştıran 36 randomize kontrollü çalışma değerlendirildi. Bu review çalışmasında IVF sikluslarında rekombinant LH' ın rekombinant FSH' ye eklenmesinin canlı doğum oranlarını ve OHSS riskini etkilemediği ancak rekombinant LH eklenen grupta devam eden gebelik oranlarında orta derecede bir artış olduğu tespit edilmiştir (164). Placido ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GnRH analogu ile long protokol KOH uygulanan ve rFSH'ye suboptimal yanıt veren hastalarda rLH eklenmesi ile rFSH doz artırılması (Step-Up Protokol) karşılaştırılmış; rLH eklenen grupta rFSH dozu artırılan gruba göre matür oosit sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştu. Kümülatif gebelik oranları rFSH dozu artırılan grupta daha düşük bulunmuştu. Sonuçta rFSH ile stimülasyona suboptimal cevap veren hastalara rLH eklenmesinin rFSH doz artırılmasına göre daha etkin olduğu tespit edilmişti (165).

Yapılan son araştırmalarda stimülasyona LH eklenmesi özellikle 3 hasta grubunda gerekli olduğu düşünülmektedir. İlk olarak ileri kadın yaşı (≥ 35 yaş), rFSH' ye anormal cevap veren hastalar ve GnRH antagonist protokol uygulanan kötü ovaryen yanıtlı hastalarda ovaryan stimülasyona LH eklemenin faydalı olabileceği düşünülmüştür (166).

Bizim araştırmamızda çeşitli hasta gruplarında antagonist protokolle uygulanan ıvf sikluslarında rekombinant FSH' ye rekombinant LH eklenmesinin tedavi sonuçları üzerine olan etkisi araştırıldı. Çeşitli çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu hastalarda normal kilodaki hastalara göre LH seviyelerinin daha düşük olarak saptanmasından dolayı bu hasta gruplarında rekombinant FSH' ye rekombinant LH eklenmesinin tedavi sonuçları üzerine olumlu etki yaratabileceğini düşündük.

KOH sikluslerinde rFSH'ye rLH eklenmesinin embryo kalitesine etkisiyle ilgili literatüre baktığımızda Musters ve arkadaşlarının 144 düşük over rezerve kadını üzerinde yaptıkları bir çalışmada oosit stimülasyonu için rFSH'ye rLH eklenmesinin embriyo kalitesinde anlamlı bir fark yaratmadığı tespit edildi (168). Bizim çalışmamızda embryo kalitesi açısından grupları değerlendirdiğimizde ise; obez ve fazla kilolu hastalar arasında rLH eklenen ve eklenmeyen grupların arasında rLH eklenen hastalarda daha yüksek kalitede embryo transfer edilebildiği yönünde istatistiksel anlamlı fark tespit edilirken;

normal kilodaki hastalardan rLH eklenen ve eklenmeyen gruplar arasında transfer edilen embryoların kaliteleri açısından anlamlı fark izlenmedi. Bu nedenle obez ve fazla kilolu hastalarda rFSH'ye rLH eklenmesinin embryo kalitesini olumlu yönde etkilebildiği, ancak normal kilodaki hastalarda rFSH' ye rLH eklenmesinin embryo kalitesine bir etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Gebelik oranlarını karşılaştırdığımızda çalışmamızda gruplar arasında klinik ve kimyasal gebelik oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak obez ve fazla kilolu hastalarda yalnız FSH ile stimule edilen hastalarla rekombinat FSH'ye Rekombinat LH eklenen hastalar arasında yani Grup1 ve Grup2 arasında devam eden gebelik oranları açısından anlamlı fark izlenmiştir. Rekombinant LH eklenen grupta yani Grup2' de devam eden gebelik oranları daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak normal kilodaki hastalarda yalnız FSH ile stimule edilen hastalarla rekombinat FSH'ye Rekombinat LH eklenen hastalar arasında yani Grup3 ve Grup4 arasında devam eden gebelik oranları açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durumda polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu infertil hastalar üzerindeki antagonist protokolle yapılan in vitro fertilizasyon uygulamalarında oosit stimulasyonuna rekombinat FSH' ye Rekombinat LH eklenmesiyle devam eden gebelik oranlarının arttırılabileceği sonucunu çıkarabiliriz.

Çalışmamızın kısıtlayıcı bir faktörü, metodolojik olarak daha zayıf olan ve yanlılığa daha yatkın olduğu bilinen retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmış olması ve 137 olgudan oluşmasıdır. Gruplar arasında daha anlamlı ve tanımlayıcı farklılıklar saptamak için daha geniş bir örnekleme ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü yanı ise polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu infertil hastalara yapılan in vitro fertilizasyon tedavisinde gonadotropin olarak Rekombinant FSH (rFSH) kullanımına Rekombinant LH (rLH) eklenmesinin tedavi sonuçlarına etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışma olmasıdır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada polikistik over sendromu olmayan fazla kilolu ve obez hastalarda antagonist protokolle yapılan in vitro fertilizasyon uygulamalarında rekombinant FSH' ye rekombinant LH eklenmesinin tedavi başarısına olan etkisini araştırdık.

Çalışmamızda polikistik over sendromu olmayan fazla kilolu ve obez hastalarda luteinizan hormonun subklinik düşüklüğünü tespit ettik. Bu nedenle tedaviye rekombinant LH eklenmesinin tedavi başarısını arttırabileceğini düşündük ve polikistik over sendromu olmayan fazla kilolu ve obez hastalarda antagonist protokolle yapılan in vitro fertilizasyon uygulamalarında rekombinant FSH' ye rekombinant LH eklenmesinin devam eden gebelik oranlarını arttırdığını tespit ettik.

Polikistik over sendromu olmayan fazla kilolu ve/veya obez hastalarda rekombinant LH kullanılmasıyla ilgili çok merkezli ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu kadınlardaki in vitro fertilizasyon uygulamalarında rekombinant folikül stimüle edici hormon (rFSH) ‘a rekombinant luteinize edici hormonun (rLH) eklenmesinin tedavi sonuçları üzerine olan etkisini araştırmak

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımla Üreme Teknikleri Kliniği’nde 2016-2018 yılları arasında antagonist protokolle in vitro fertilizasyon uygulanan hastalarda yürütülmüştür. Hastalar vücut kitle indekslerine ve kullanılan gonadotropin çeşidine göre gruplara ayrılarak değerlendirmeler yapılmıştır. Bu gruplar; Grup A:VKİ ≥ 25 olan hastalar (n:74), Grup B:18,5-24,99 arasındaki VKİ’ne sahip olan hastalar (n:63), Grup1: Yalnız rFSH ile indüklenen VKİ ≥ 25 olan hastalar (n:37), Grup2: rFSH + rLH ile indüklenen VKİ ≥ 25 olan hastalar (n:37), Grup3: Yalnız rFSH ile indüklenen VKİ=18,5-24,99 arasında olan hastalar (n:33), Grup4: rFSH + rLH ile indüklenen VKİ=18,5-24,99 arasında olan hastalar (n:30)’dır. Veriler SPSS 20.0 veri tabanına aktarılarak analizler yapılmıştır.

Bulgular: Polikistik Over Sendromlu hastaları dışladığımız çalışmada bazal LH seviyeleri obez ve fazla kilolu hastalarda, normal kilodaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptanmıştır ($p=0,01$). Obez ve fazla kilolu hastalardaki Grade 1 embryo oranı rLH eklenen grupta eklenmeyen gruba göre daha yüksek izlenmiştir. (%64,9, $p=0,005$). Obez ve fazla kilolu hastalardaki devam eden gebelik oranları rLH eklenen grupta eklenmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla izlenmiştir (%43,8, $p=0,044$). Ancak normal kilodaki hastalarda rLH eklenen grup ile eklenmeyen grup arasında devam eden gebelik oranı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. ($p=0,588$)

Sonuç: Bu çalışmada polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu hastalarda normal kilodaki hastalara göre bazal LH seviyeleri daha düşük olarak saptandı. Polikistik over sendromu olmayan obez ve fazla kilolu hastalara yapılan in vitro fertilizasyon uygulamaları sırasında tedaviye rekombinant LH eklendiğinde embryo kalitelerinde ve devam eden gebelik oranlarında artış olduğu tespit edildi.

Anahtar sözcükler: Rekombinant LH, in vitro fertilizasyon, obezite, GnRH antagonist protokol

8.ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of adding recombinant luteinizing hormone (rLH) to recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) on treatment outcomes in in vitro fertilization practices in obese and overweight women without polycystic ovary syndrome.

Material and Method: This study was carried out in Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology Assisted Reproductive Techniques Clinic between 2016-2018 with in vitro fertilization with antagonist protocol. The patients were divided into groups according to body mass index and gonadotropin type and various evaluations were made. These groups; Group A: Patients with BMI ≥ 25 (n: 74), Group B: Patients with BMI between 18.5-24.99 (n: 63), Group1: Patients with BMI ≥ 25 induced by rFSH only (n:37), Group2: Patients with BMI ≥ 25 induced by rFSH + rLH (n:37), Group3: Patients with a BMI of 18.5-24.99 induced by rFSH only (n:33), Group4: Patients with a BMI of 18.5-24.99 induced by rFSH + rLH (n:30). Data were transferred to SPSS 20.0 database and analyzed.

Results: In the study we excluded patients with polycystic ovary syndrome, basal LH levels were found to be significantly lower in obese and overweight patients compared to patients in normal weight ($p = 0.01$). The rate of Grade 1 embryos in obese and overweight patients was higher in the group with added rLH than in the group without added rLH. (64.9%, $p=0.005$). Ongoing pregnancy rates in obese and overweight patients were statistically significantly higher in the group with rLH added than in the group not added (43.8%, $p=0.044$). However, no significant difference was observed between the group with rLH added and the group not added in terms of ongoing pregnancy rate in patients with normal weight. ($p=0.588$)

Conclusion: In this study, basal LH levels were found to be lower in obese and overweight patients without polycystic ovary syndrome compared to normal weight patients. In the period of in vitro fertilization for obese and overweight patients without polycystic ovary syndrome, there was an increase in embryo quality and ongoing pregnancy rates when recombinant LH was added to treatment.

Key Words: Recombinant LH, in vitro fertilization, obesity, GnRH antagonist protocol

9. KAYNAKÇA

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends, Fertil Steril 1991;5:192-193.
2. Kuohung W, Hornstein MD. Overview of infertility. Uptodate.com. Feb 2016.
3. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Chapter 27. 2011
4. Isik A Z, Vicdan K. Boston IVF infertilite El Kitabı (2. Baskı), Nobel Tıp Yayinevi, Ankara, 2008:1-30.
5. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. Lancet 1976; 1:880-882.
6. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet 1978; 2:366.
7. Paulson R. In vitro fertilization. Uptodate.com. Feb 2016
8. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. Journal of ClinicalEndocrinology and Metabolism 1998; 83: 4177-4188.
9. Brugo-Olmeda S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. Reprod Biomed Online 2001; 2 : 41-53.
10. Balassch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterin insemination for unexplained infertility. Reprod Biomed Online 2004; 9 :664-672.

11. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after invitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65:783-790.
12. Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
13. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertility and Sterility*. 2008;90:21-29.
14. Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assiste reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2011;95:1700-1704.
15. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 4177-4188.
16. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Geneva. WHO Press. 2010; 5:1-286
17. Broer SL, Mol BWJ, Hendricks D, Broekmans FJM. The rol of anti-Müllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparasion with the antral follicle count. *Fertility and Sterility* .2009 ; 91:705-714
18. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test forthe prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertility and Sterility*. 2006; 86:807-818.

19. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet*. 1987;2:645-647.
20. Ranieri DM, Quinn F, Makhoul A ve ark. Simultaneous evaluation of basal folliclestimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotrophin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 70: 227-233.
21. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F ve ark. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting poor responders in in- vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 1607-1611.
22. Kaya E, Yılmaz B. Over rezervinin değerlendirilmesi. Çiçek MN, Mollamahmutoğlu L. A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri. 1. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2009: 21-29.
23. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A ve ark. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinantFSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Human Reproduction* 2003;18: 781-787.
24. Kaya E, Yılmaz B. Over rezervinin değerlendirilmesi. Çiçek MN, Mollamahmutoğlu L. A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri. 1. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2009: 21-29.
25. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:952,
26. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile woman: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012;98:1103-1111.

27. Berek J.S. İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.A Novak Jinekoloji, Nobel Kitabevi 12.Baskı 1998; 918-925, İstanbul.
28. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994; 62: 54-62.
29. Miller PB, Soules MR. The usefulness of urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol* 1996; 87:13-7.
30. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J. Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results. *Gynecol Endocrinol* 1994; 8:1-5.
31. Meyer WR, Smith PM, Clark MR, Cusmano LL, Fritz MA. Therapeutic cup insemination with cryopreserved donor sperm: prognostic value of cervical mucus score at insemination and the number of motile sperm in mucus at 24 hours. *Fertil Steril* 1996; 66:435-439.
32. Haney AF. Endometrial biopsy: a test whose time has come and gone. *Fertil Steril*. 2004;5:1295-1296; discussion 301-302.
33. Cooke ID, Morgan CA, Parry TE. Correlation of endometrial biopsy and plasma progesterone levels in infertile women. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1972;79:647-650.
34. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS. Histologic dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertility and Sterility*. 2004;82:1264-1272.

35. O'Herlihy C, De Crespigny LC, Lopata A, Johnston I, Hoult I, Robinson H. Preovulatory follicular size: a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. *Fertil Steril* 1980;34:24-26
36. Kerin JF, Edmonds DK, Warnes GM ve ark. Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:81-90.
37. de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:636-639.
38. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradai R, Boehringer H, Girotto S, Barbato M. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91:59-64.
39. Sperof L, Glass R.H, Kase N.G, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6 th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 487-522 and 1013-1132.
40. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:755-767.
41. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2016;12:673-683.
42. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2006; 12:569-578.
43. Moran C, Azziz R. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender. *Seminars Reprod Med* 2003; 21:295-300.

44. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003; 18:1928-1932.
45. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-606.
46. Cuellar FG. Bromocriptine mesylate (Parlodel) in the management of amenorrhea/galactorrhea associated with hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol* 1980; 55:278-284.
47. Speroff L, Glass NH, Kase RG. *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*. 7th edition. 2007: 84, 171, 213, 236, 1013, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133.
48. Berek J.S. İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.A Novak *Jinekoloji*, Nobel Kitabevi 12.Baskı 1998; 918-925, İstanbul.
49. Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain *Baillieres. Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:775-790.
50. Tulandi T, Collins JA, Burrows E ve ark. Treatment dependent and treatment independent pregnancy among women with periadneksiyal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:354-357.
51. Dede M. Akut Pelvik İnflamatuvar Hastalık (PID). *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2:73-77
52. Westrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequence in industrialized countries. *A. J. Obstet. Gynecol* 1980; 138: 880-892.
53. The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004; 82:40-45
54. Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-765

55. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-983.
56. Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Müllerian hormone levels. *Hum Reprod* 2011; 26:1905-1909.
57. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981;57:509-512.
58. Olive DL, Franklin RR, Gratkins LV. The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study. *J Reprod Med* 1982;27:333-336.
59. Wheler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983;39:656-660.
60. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:633-644.
61. Winkel CA. Combined medical and surgical treatment of women with endometriosis. *Clin Obstet. Gynecol* 1999;42:645-663.
62. Speroff, Leon; Fritz, Marc A. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility*, 7th Edition. Chapter: Female Infertility, 1013-1069, Lippincott Williams & Wilkins. 1329 p., 2007.
63. Mahutte NG, Arıcı A. Endometriosis and assisted reproductive technologies: are outcomes affected. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:275-279.
64. Mansour R, Aboulghar M, Serour GI. Controversies in the surgical management of hydrosalpinx. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:297-301.
65. Zeyneloğlu HB, Arıcı A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70:492-499.
66. Camus E, Poncelet C, Goffinet F. Pregnancy rates after in vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx; a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* 1999; 14:1243-1249.

67. Strandell A1, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2001;16:2403-2410.
68. Zeyneloglu HB. Hydrosalpinx and assisted reproduction: options and rationale for treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13: 281-286.
69. Eggert-Kruse W, Reimann-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B. Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertil Steril* 1995;63:612-624.
70. Bonilla-Musoles F. Scanner electron microscopy of the cervical mucus. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1983;10:151-156.
71. Overstreet JW, Katz DF, Yudin AI. Cervical mucus and sperm transport in reproduction, *Seminars Perinatol* 1001; 15:149-155.
72. Yudin AI, Hanson FW, Katz DF. Human cervical mucus and its interaction with sperm: a fine-structural view. *Biol Reprod* 1989; 40:661-671.
73. Katz DF. Human cervical mucus: research update. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1984-1986.
74. Chretien FC. Involvement of the glycoproteic meshwork of cervical mucus in the mechanism of sperm orientation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:449-461.
75. Katz DF, Slade DA, Nakajima ST. Analysis of pre-ovulatory changes in cervical mucus hydration and sperm penetrability. *Adv Contracept* 1997; 13:143.
76. Franken DR, Pretorius E, Grobler S, De Wet JI. Important semen parameters during postcoital testing, *Arch Androl* 1985;14:213-215.
77. Hull MGR, Savage PE, Bromham DR. Prognostic value of the postcoital test: prospective study based on time-specific conception rates. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89:299-305.
78. Quagliarello J, Arny M. Intracervical versus intrauterine insemination: correlation of outcome with antecedent postcoital testing. *Fertil Steril* 1986; 46:870-875.

79. Glazener CM, Coulson C, Lambert PA ve ark. The value of artificial insemination with husband's semen in infertility due to failure of postcoital sperm-mucus penetration-controlled trial of treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:774-778.
80. Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, van Kooy RJ, Kremer J, Habbema JD. The validity of the postcoital test for estimating the probability of conceiving, *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:65-70.
81. Glazener CM, Ford WC, Hull MG. The prognostic power of the post-coital test for natural conception depends on duration of infertility. *Hum Reprod* 2000;15:1953-1957.
82. Jette NT, Glass RH. Prognostic value of the postcoital test. *Fertil Steril* 1972;23:29-32
83. Guidice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
84. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;129:4177-4188.
85. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001; 7:161-174.
86. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1-14
87. Kaufman RH, Adam E, Binder GL. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am. J. ObstetricsGynecology* 1980;137:299-308
88. Pal L, Shifren JL, Isaacson KB. Outcome of IVF in DES-exposed daughters: experience in the 90's. *J Assis. Repro Gen* 1997;14:513-517
89. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Human Reproduction Update* 1998;4:520-525

90. Ismajovich B, Lidor A, Confino E, David MP. Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *J Reprod Med* 1985;30:769-772
91. Shalev J, Meizner I. Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril* 2000;73:412-417
92. Lee RK, Hou JW, Ho HY ve ark. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl* 2002;25:277-280.
93. Swerdloff RS, Wang C. Evaluation of male infertility. Up to date 2007.
94. Schipper I, Hop WCJ, Fauser BCJM. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold-window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle duration rather than magnitude of FSH increase affects follicle development. *Clin Endocrinol Meta* 13. 1997; 83:1292-1298.
95. Conner SJ, Lefevre L, Hughes DC, Barratt CL. Cracking the egg: increased complexity in the zona pellucida. *Hum Reprod* 2005; 20:1148-1152.
96. Mardon H, Grewal S, Mills K. Experimental models for investigating implantation of the human embryo. *Seminars Reprod Med* 2007; 25: 410-417
97. Fazleabas AT. Physiology and pathology of implantation in the human and nonhuman primate. *Seminars Reprod Med* 2007;25:405-409.
98. Tapia A, Gangi LM, Zegers-Hochschild F ve ark. Differences in the endometrial transcript profile during the receptive period between women who were refractory to implantation and those who achieved pregnancy. *Hum Reprod* 2008;23:340-351.
99. Fritz MA, Speroff L. Female infertility in *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2011;8:1137-1190.
100. Guzik DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70: 207-213.

101. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 457-467.
102. DiMarzo SJ, Kennedy JF, Young PE, Hebert SA, Rosenberg DC, Villanueva B. Effect of controlled ovarian hyperstimulation on pregnancy rates after intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1607-1612
103. Barbieri RL, MD. H, In Strauss FJ, (eds) BR. Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc, 5th ed, pp 839-873. 2004:839-873.
104. Tıraş MB, Aybar F. İn vitro Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjektasyonu (icisi) Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci* 2006; 2:37-41
105. Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I. Microinjection. *Manual on Assisted Reproduction* 1997:312-322.
106. Geyter CD, Geyter MD, Meschede D, Behre HM. Assisted fertilization. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. New York: Springer – Verlag, 2001:337-365.
107. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001;76:863-870.
108. Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:255-276.
109. Kessel B, Hsueh AJW. Clomiphene citrate augments follicle-stimulating hormone-induced luteinizing hormone receptor content in cultured rat granulosa cells. *Fertil Steril* 1987;47:334-340.
110. American Society for Reproductive Medicine, Use of clomiphene citrate in women, *Fertil Steril* 86:S187, 2006.
111. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod* 1996; 11:2623-2628.
112. Correy JF, Marsden DE, Schokman FC. The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1982;22:18-21.
113. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 34, February

2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. American College of Obstetricians and Gynecologists, Obstet Gynecol 99:347, 2002.
- 114.Fatemi HM, Kolibianakis E,Tournaye H,Camus M, Van Steirteghem AC,Devroey P.Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation :a pilot study.Reprod Biomed Online 2003;7:543-546.
- 115.Taravat F, Hamidreza S, Mansour R, Keshavarzi F, Salma H, Sara D. A comparison of anastrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. Pakistan Journal of Medical Sciences 2011; 27: 985-989
- 116.Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozoleversus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. Fertil Steril 2004; 82:1561-1563.
- 117.Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation, Am J Obstet Gynecol 2005;192:381-386.
- 118.Forman R, Gill S, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29:668-671.
- 119.Sushma S, Neha A. Gonadotropin Alone is a Better Drug for Ovarian Stimulation than in Combination with Clomiphene in Intrauterine Insemination. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2016;66:333–338
- 120.Van Wely M, Mochtar M. Gonadotropins in ovarian stimulation.In: M Aboulghar,B Rizk (editörler). Ovarian Stimulation.Cambridge:Cambridge University Press. 2011: 61-66
- 121.Filicori M, Cognigni G E, Ciampaglia W, Pocognoli P, Tabarelli C,Parmegiani L, Arnone A. Chorionic gonadotropin and luteinizing hormone supplementation during ovarian stimulation. In: M. Aboulghar, B. Rizk(editörler). Ovarian Stimulation. Cambridge:Cambridge University Press. 2011:151-161
- 122.Howles CM. Genetic engineering of human FSH (Gonal-F ’’).Hum Reprod Update. 1996; 2:172-191.
- 123.Özgüven T. Üreme Fizyolojisi. Çiçek M. N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006:101-110.

- 124.Barbieri RL, Hornstein MD. In Strauss FJ, Barbieri RL (ed). Reproductive endocrinology.Pensylvania:Elsevier Inc., 5th ed, 2004:839-873.
- 125.Rashidi M, Aaleysin A, Aghahosseini M, Loloi S, Kokab A, Najmi Z. (2013). Advantages of recombinant follicle-stimulating hormone over human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in intrauterine insemination: a randomized clinical trial in unexplained infertility. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2013; 169: 244-247.
- 126.ASRM. Gonadotropin preparations: past, present and future. Fertility and Sterility 2008; 90: 13-20.
- 127.ASRM. Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. Fertility and Sterility 2008; 90: 7-12.
- 128.Demirol A, Gurgan T. Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. Human Reproduction. 2007; 22: 97-100
- 129.Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ ve ark. Reproductive endocrinology. Pensylvania:Elsevier Inc. 5th ed, 2007:633-668.
- 130.Moro F, Scarinci E, Palla C ve ark. Highly purified hMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in intrauterine insemination cycles in women ≥ 35 years: a RCT. Human Reproduction.2015;30:179-185.
- 131.Barbieri RL, Hornstein MD. In Strauss FJ, Barbieri RL (ed), Reproductive endocrinology. Pensylvania:Elsevier Inc., 5th ed, 2004: 839-873.
- 132.Daya S. Follicle stimulating hormone and human menouposal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst rev .CD000061,2000.
- 133.Filicori M,Cognigni GE, Pocognoli P ve ark.Comparison of controlled ovarian stimulation with human menouposal gonadotropin or recombinant follicle stimulating hormone. Fertil Steril 2003;80:390-397.
- 134.Ron EI R, Herman A, Golan A, Soffer Y, Nachum H, Caspi E. Ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) protocol in comparison with the long-acting GnRH –a protocol and menatropin alone. Fertil Steril.1992;58:1164-1168.

- 135.Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproduction technologies compared to the long protocol, Meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2001;265:175-182.
- 136.Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation, Hum Reprod Update 2002;8:279-290.
- 137.Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. Hum Reprod 2002; 17: 874- 875.
- 138.Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonist: embryo implantation: the rubicon for GnRH antagonist. Hum Reprod 2000; 15: 1211- 1216.
- 139.Reissmann T, Schally AV, Bouchard P ve ark. The LHRH antagonist Cetrorelix: areview. Human Reproduction Update 2000; 6:322-331.
- 140.Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P ve ark. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: adose finding study of 3 versus 2 mg. Human Reproduction 1998; 13: 2411-2414.
- 141.Ron-El R, Lazrel A, Schachter M ve ark. Induction of ovulation after GnRH antagonists. Human Reproduction Update 2000;6:318-321.
- 142.Van der Linden M¹, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database of Systematic Reviews2015, Issue 7. Art. No.: CD009154.
- 143.Yanushpolsky EH. Luteal phase support in in vitro fertilization. Semin Reprod Med. 2015;118-127
- 144.Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a metanalysis of the randomized trials. Hum Reprod 2002;17:2287-2299.
- 145.Propst AM, Hill JA, Gingsburg ES ve ark. A randomized study comparing Crinone % 8 and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization embryo transfer cycles. Fertil Steril. 2001;76,1144-1149.
- 146.Polotsky AJ¹, Hailpern SM, Skurnick JH, Lo JC, Sternfeld B, Santoro N. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity--the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN).Fertil Steril 2010;93:2004-2011.

147. Gesink Law DC1, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. Hum Reprod. 2007;22:414-420
148. Vural F, Vural B, Çakıroğlu Y. The Role of Overweight and Obesity in In Vitro Fertilization Outcomes of Poor Ovarian Responders. Biomed Res Int. 2015; 2015: 781543
149. Vural F, Vural B, Çakıroğlu Y. In vitro fertilization outcomes in obese women under and above 35 years of age. Clin Exp Obstet Gynecol 2016; 43:233-237
150. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. Hum Reprod Update. 2007;13:433-444.
151. Esinler I, Bozdag G, Yarali H. Impact of isolated obesity on ICSI outcome. Reprod Biomed Online. 2008;17:583-587.
152. Catteau A, Caillon H, Barrière P, Denis MG, Masson D, Fréour T. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. Hum Reprod Update. 2016;22:320-341.
153. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR. Why kisspeptin is such important for reproduction. Gynecological Endocrinology. 2011;27:8-13
154. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D ve ark. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007;92:2468–2473
155. Elif Gelenli Dolanbay. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi-2016.
156. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. Hum Reprod 2007;22(2):414-20.
157. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ ve ark. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Hum Reprod. 2008;23:324-328
158. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. Epidemiology. 1994;5:247-250.

- 159.Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M ve ark. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*. 2010;93:447-454.
- 160.Lashen H, Ledger W, Bernal AL, Barlow D. Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization.*Hum Reprod*. 1999;14:712-715.
- 161.Bingöl B, Güneş Z. Ovulasyon İndüksiyonunda Luteinizan Hormonun Önemi. *T Klin J Gynecol Obst* 2004; 14:120-125.
- 162.Tavmergen E, Göker Tavmergen N. Ovulasyon fizyolojisi. Çiçek M. N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006:1437-47.
- 163.Oral E, Kumbak B. Normal Menstrüel Siklus Folikülogenez-Ovulasyon-Menstrüasyon. Bektaş S ve ark. *Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi&İnfertilite Jinekolojik Onkoloji*. Cilt 1. 1. Baskı Ankara: Öncü Basımevi, 2006:78-93.
- 164.Mochtar MH, Danhof NA, Ayeleke RO, Van der Veen F, van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*2017, Issue 5. Art. No.: CD005070.
- 165.De Placido G, Alviggi C, Perino A ve ark. Italian Collaborative Group on Recombinant Human Luteinizing Hormone. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005;20:390-396.
- 166.Alviggi C, Clarizia R, Mollo A, Ranieri A, De Placido G. Who needs LH in ovarian stimulation?. *Reprod Biomed Online*. Volume 22, Supplement 1, February 2011, Pages S33-S41
- 167.Kopelman PG, Dunitz M. *Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi*, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2003.
- 168.Musters AM1, van Wely M, Mastenbroek S ve ark. The effect of recombinant LH on embryo quality: a randomized controlled trial in women with poor ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2012;27:244-250