



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TİP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**IVF YAPILAN HASTALARDA PROGESTERON PRİMİNG İLE
GNRH ANTAGONİST TEDAVİ PROTOKOLÜNÜN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Abdulhalim AYZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK

KAHRAMANMARAŞ 2024



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**IVF YAPILAN HASTALARDA PROGESTERON PRİMİNG
İLE GNRH ANTAGONİST TEDAVİ PROTOKOLÜNÜN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulhalim AYZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK

KAHRAMANMARAŞ 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm tez danışmanım Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Alev ÖZER'e, kıymetli hocalarım Doç. Dr.Bülent KÖSTÜ'ye, Doç. Dr.Abdullah TOK'a, Dr. Öğr. Üyesi Selim KARAKÜÇÜK'e, Dr. Öğr. Üyesi Kemal HANSU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Erkan MAVİGÖK'e ve daha önce hastanemizde hizmet veren değerli hocalarım Prof. Dr. Kadir GÜZİN'e, Prof.Dr. D. Cemgil ARIKAN'a ve Doç. Dr.Uğurkan ERKAYIRAN'a ;

Tez çalışmamın tamamlanmasında yardımını esirgemeyen ve bu tezi oluşturabilmemde çok büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman özveri ile aktaran ve asistanlık sürecimdeki katkılarından ayrı deneyimlerinden hep faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK'a;

Buralara gelmemde her aşamada yardım ve desteklerini hep yanımda hissettiğim canım aileme;

Tüm asistanlık sürecimde yardımını eksik bırakmayan, çalışma ortamından daha çok aile olduğumuz asistan arkadaşlarım (Dr. Ömer Faruk KANDİLCİK, Dr. Mehmet ERGÜN, Dr. Yunus Emre MARAŞLIOĞLU) ve çok kıymetli beraber çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Abdulhalim AYAZ

Kahramanmaraş – 2024

IVF YAPILAN HASTALARDA PROGESTERON PRIMING İLE GNRH ANTAGONİST TEDAVİ PROTOKOLÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Abdulhalim AYAZ

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

MAYIS-2024

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, IVF tedavisi alan hastalarda prematür LH yükselmesini önlemede kullanılan progesteron priming ile GnRH antagonist tedavi protokollerinin geriye dönük karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 01/06/2016- 01/09/2023 tarihleri arasında başvuran hastalar bu çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Örneklemi ise; belirtilen tarih aralığında tubal faktör, polikistik over sendromu, düşük over rezervi, açıklanamayan infertilite ve hafif orta erkek faktör nedeniyle tüp bebek tedavisi uygulanan 272 kadın oluşturacaktır.

Araştırmanın örnek büyüklüğü Power Analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Güç değeri (1- β) 0,95 olarak belirlenmiştir. Etki genişliği olarak 0,4 değeri kullanılmıştır. α (Alfa Hata Payı) 0,05'dir. Çalışmanın amacı, IVF tedavisi alan hastalarda progesteron priming ile GnRH antagonist tedavi protokolünün karşılaştırılmasıdır. Çalışmada ikili grup karşılaştırmaları yapılacağından dolayı örnek büyüklüğü hesaplanmalarında iki bağımsız grup için t testi esas alınmıştır. Buna göre iki taraflı (two-tailed) testlerde her bir grup için en az 164 hasta ile çalışılması gerekmektedir. Tek taraflı (one-tailed) testlerde de her bir grup için 136 hasta ile çalışılması gerekmektedir.

Araştırmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro Wilk's testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlere ait tanımlayıcı istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermediği

belirlenen değişkenlere ait tanımlayıcı istatistik olarak ortanca (minimum; maksimum) kullanılmıştır.

İndüksiyon süresi, PRL, FSH, LH, AMH, HG, yaş, boy, kilo, toplanan oosit, M1, vücut kitle indeksi, OPU E2, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, üçüncü gün embriyo, beşinci gün embriyo, Cryo Sayısı ve toplam GnRH dozu genel olarak her bir grup (Cetrotide® ve Duphastone®) bakımından farklılığın değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi; gebelik durumu ve kan gruplarının her bir grup (Cetrotide® ve Duphastone®) ile ilişkisi için Ki -kare testi kullanılmıştır.

İndüksiyon süresi, PRL, FSH, LH, AMH, HG, yaş, boy, kilo, toplanan oosit, M1, vücut kitle indeksi, OPU E2, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, üçüncü gün embriyo, beşinci gün embriyo, Cryo Sayısı ve toplam GnRH dozu genel olarak her bir grup (gebelik olması ve gebelik olmaması) bakımından farklılığın değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2016 programları kullanılmıştır. Tip-I hata düzeyi $\alpha=0,05$ alınarak istatistiksel hipotezler değerlendirilmiştir.

Bulgular: IVF tedavisi alan hastalarda prematür LH yükselmesini önlemede kullanılan progesteron priming ile GnRH antagonist tedavi protokollerinin geriye dönük karşılaştırılmasını hedef alan araştırmamızda iki grup arasında indüksiyon süresi, PRL, FSH, LH, AMH, HG, yaş, boy, kilo, toplanan oosit, M1, vücut kitle indeksi, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, üçüncü gün embriyo, beşinci gün embriyo, ve GnRh dozu median ortalama alınarak karşılaştırıldı. Karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı.

İki grubun yaş ortalamaları arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p = 0,214$), vücut kitle indeksi ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,121$). PRL ortalamaları arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p = 0,056$). FSH ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,179$). LH ortalamaları arasındaki istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p = 0,234$). AMH ortalamaları arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,156$).

İndüksiyon süresi, M1, M2, GV, EZ , DJ, 2PN, 3. gün Embriyo ve 5. gün Embriyo parametrelerinin ortalamalarının progesteron priming ve GnRH antagonist

grubundaki hastalar açısından anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ($p > 0,05$). Toplam GnRH dozu ortalamaları arasındaki farkın progesteron priming grubu lehine anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,015$).

Sonuç: Progesteron priming ile elde edilen gebelik oranları antagonist protokolün başarı oranı ile benzerdir. Mevcut protokolün yüksek yaşları ve sınırlı kullanım süreleri nedeniyle GnRH antagonistlerine odaklanmasına rağmen, progesteron priming benzer doğurganlık oranları nedeniyle kolaylıkla tercih edilmektedir.

Anahtar Kelimeler : İnfertilite, İn Vitro Fertilizasyon, GnRH Antagonist Protokol.

Sayfa Adedi : 64

Danışman : Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK

COMPARISON OF PROGESTERONE PRIMING AND GNRH ANTAGONIST TREATMENT PROTOCOL IN PATIENTS UNDERGOING IVF

(Specialization Thesis)

MD. Abdulhalim AYAZ

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL

MAY-2024

ABSTRACT

Aim: The aim of our study was to retrospectively compare progesterone priming and GnRH antagonist treatment protocols used to prevent premature LH elevation in patients receiving IVF treatment.

Material and Method: This study was planned retrospectively. Patients who applied to the Gynecology and Obstetrics Outpatient Clinic of Sütçü İmam University Faculty of Medicine Hospital between the dates 01/06/2016- 01/09/2023 constituted the population of this study. The sample will consist of women who underwent IVF treatment for tubal factor, polycystic ovary syndrome, low ovarian reserve, unexplained infertility and mild to moderate male factor.

The sample size of the study was calculated using Power Analysis. The power value ($1-\beta$) was determined as 0.95. A value of 0.4 was used as the effect size. α (Alpha Margin of Error) was 0.05. The aim of the study was to compare progesterone priming with GnRH antagonist treatment protocol in patients receiving IVF treatment. Since paired group comparisons will be made in the study, sample size calculations were based on the t-test for two independent groups. Accordingly, at least 164 patients should be studied for each group in two-tailed tests. In one-sided (one-tailed) tests, 136 patients should be studied for each group.

The compatibility of the variables in the study with normal distribution was evaluated graphically and by Shapiro Wilk's test. Mean $\pm$ standard deviation was used as descriptive statistics for normally distributed variables and median (minimum; maximum) was used as descriptive statistics for variables not normally distributed.

Induction time, PRL, FSH, LH, AMH, HG, age, height, weight, collected osit, M1, body mass index, OPU E2, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, third day embryo, fifth day embryo, Cryo S and total GnRH dose were analyzed by Mann Whitney U test to evaluate the differences in each group (Cetrotide and Duphastone); Chi-square test was used for the association of pregnancy status and blood groups with each group (Cetrotide and Duphastone).

Mann Whitney U test was used to evaluate the differences in induction time, PRL, FSH, LH, AMH, HG, age, height, weight, collected OSIT, M1, body mass index, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, third day embryo, fifth day embryo, Cryo S and total GnRH dose in general for each group (pregnancy and no pregnancy).

IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp.) and MS-Excel 2016 programs were used. Statistical hypotheses were evaluated by taking the Type-I error level $\alpha=0.05$.

Results: In our retrospective comparison of progesterone priming and GnRH antagonist treatment protocols used to prevent premature LH elevation in IVF patients, we compared induction time, PRL, FSH, LH, AMH, HG, age, height, weight, collected oocytes, M1, body mass index, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, third day embryo, fifth day embryo, and GnRh dose between the two groups using median means. Mann Whitney U test was used for comparison.

The difference between the mean ages of the two groups was not statistically significant ($p = 0.214$), and there was no significant difference between the mean body mass indexes ($p = 0.121$). The difference between the mean PRL levels was not statistically significant ($p = 0.056$). There was no significant difference between the mean FSH levels ($p = 0.179$). The difference between LH averages was not statistically significant ($p = 0,234$). The difference between AMH averages was not statistically significant ($p = 0,156$).

The mean parameters of induction time, M1, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, day 3 embryo and day 5 embryo were not significantly different between the progesterone priming and GnRH antagonist groups ($p > 0.05$). The difference between the mean total GnRH doses was significantly higher in favor of the progesterone priming group ($p = 0.015$). Translated with DeepL.com (free version)

Conclusion: Pregnancy rates achieved with progesterone priming are similar to the success rate of the antagonist protocol. Despite the current protocol's focus on GnRH antagonists due to their high age and limited duration of use, progesterone priming is easily preferred due to similar fertility rates.

Key Words : Infertility, In Vitro Fertilization, GnRH Antagonist Protocol.
Page Number : 64
Advisor : Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. İnfertilitenin nedenleri	3
2.1.3.Öykü ve fizik muayene.....	5
2.1.4. Laboratuvar testleri.....	6
2.1.5. Görüntüleme teknikleri.....	6
2.1.6.Cerrahi teknikler	7
2.1.7. İnfertilite etyolojisini belirlemeye yönelik testler	8
2.1.7.1. Over rezervi	8
2.1.7.2. FSH ve estradiol ölçümü	8
2.1.7.3. İnhibin-B	8
2.1.7.4. Antimüllerian hormon	8
2.1.7.5. Klomifen sitrat uyarma testi	9
2.1.7.6. Antral folikül sayımı	9
2.1.8. Ovulatuvar faktör	9
2.1.9. Uterin faktör	10
2.1.10. Tubal faktör	11
2.1.11. Servikal faktör	12

2.1.12. Erkek faktörü.....	12
2.1.13. Açıklanamayan infertilite	12
2.1.14. İnfertil çiftlerin tedavisi.....	13
2.1.15. Yardımcı üreme teknikleri.....	19
2.2. İn Vitro Fertilizasyon	20
2.2.1. Tanımı ve endikasyonları	20
2.3. Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon	20
2.3.1. Tedavi protokolleri	21
2.3.1.1. GnRH Agonistleri (GnRH-a)	21
2.3.1.2. Kısa dönem GnRH-a protokolü.....	22
2.3.1.3. Uzun dönem GnRH-a protokolü (Long Protokol)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi.....	27
3.2. Araştırmanın Hipotezleri.....	27
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem	27
3.4. Veri Toplama Araçları.....	28
3.5. Verilerin Toplanması.....	28
3.6. Verilerin Analizi.....	29
4. BULGULAR.....	31
4.1. Normallik Analizi.....	31
4.2. Progesteron Priming ve GNRH Antagonist Gruplarının Karşılaştırılması	5.
5. TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER.....	41
6. KAYNAKLAR	46
7. TABLOLAR DİZİNİ.....	57

1. GİRİŞ

İnfertilite, korunmasız cinsel ilişkiye girdikten bir yıl sonra gebe kalamama olarak tanımlanır (1). Dünya çapında gebe kalmaya çalışan çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkileyen yaygın bir sorundur. İnfertilitenin birincil nedenleri, işlevsiz yumurtlama (%20-40), fallop tüpleri ve periton hasarı (%30-40) ve erkek faktörü kısırlıktır (%30-40). Bununla birlikte, nadiren uterus lezyonları ve büyük ölçüde açıklanamayan kalıtsal faktörler vardır (2). Vakaların yaklaşık %20-30'unda fark edilebilir bir neden belirlenemez ve bu çiftlere “açıklanamayan infertilite” tanısı konulur (3). İnfertil çiftlerin %18-25'inde yumurtlama bozuklukları görülür. Ovulasyon indüksiyonu, anovulatuvar vakaların ovulasyonu uyarak tedavi edilmesini ifade eder (4). Uygun ovulasyon indüksiyonu ve dikkatli hasta seçimi, IUI ve IVF sikluslarının başarı oranlarına büyük ölçüde katkıda bulunur. Tedavinin amacı, tek bir folikül geliştikten sonra ovulasyonu tetikleyen ilaçlar kullanılarak anovulatuvar hastalarda ovulasyonu indüklemektir. Son zamanlarda, yaşam koşullarındaki gelişmelere bağlı olarak, çiftlerin daha geç yaşta çocuk sahibi olmayı seçmesi, yardımcı üreme tekniklerine olan talebin artmasına neden olmaktadır. Yaygın olarak kullanılan bir teknik, hazırlanmış ve konsantre hareketli spermin özel kateterler kullanılarak doğrudan endometriyal boşluğa verilmesini içeren intrauterin inseminasyondur (IUI). Bu prosedürün amacı, uterustaki sağlıklı sperm sayısını en üst düzeye çıkararak hamilelik şansını arttırmaktır. IUI uygulamak için özel endikasyonlar vardır ve başarısı çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Böyle bir faktör, yumurtlama ile menstrüasyon veya hamileliğin başlangıcı arasındaki süreyi ifade eden luteal fazın kalitesidir (5).

Etkili ve güvenli embriyo vitrifikasyon tekniklerinin katkısı nedeniyle, son on yılda dünya çapında dondurulmuş embriyo transfer (DET) sikluslarında önemli bir artış olmuştur (6). Günümüzde, kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte, hormon replasman tedavisi (HRT) rejimleri altında DET uygulaması ile canlı doğum oranlarının, doğal siklus (DS) endometrial preparasyon rejimlerine göre daha düşük olduğu bulunmuştur (7). Ayrıca, DS'nin HRT rejimlerine kıyasla daha olumlu maternal, obstetrik ve perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (8). Buna göre, çeşitli yazarlar, DS DET'in daha geniş kullanımını savunan bir “doğala dönüş” yaklaşımı önermişlerdir (9).

İnfertilite, bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmadan en az bir yıl boyunca düzenli ilişkiye girmesine rağmen çocuk sahibi olamamasıdır. Sağlıklı genç

çiftlerin yaklaşık %85-90'ı ilk yıl içinde gebe kalmaktadır (10). Bu nedenle infertilite, genç çiftlerin %10-15'ini rahatsız eden bir sorundur.

Yardımcı üreme teknolojisi; IUI (Intrauterin Insemination), IVF (In Vitro Fertilization), ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection), GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer), ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer), PZD (Partial Zona Dissection), SUZI (Subzonal Insemination), TET (Tubal Embriyo Transfer) ve POST (Periyoneal Oocyte and Sperm Transfer) i içermektedir (11).

Yardımcı üreme tedavisinde, çok sayıda folikül geliştirmek için kontrollü ovaryan hiperstimülasyon yoluyla overlerden yüksek kaliteli ve çok sayıda oosit elde edilir. Kontrollü over hiperstimülasyonuna dayalı iki temel tedavi rejiminden oluşur. Bunlar yaklaşık 40 yıldır kullanılan GnRH (gonadotropin “salgılatıcı” hormon) agonist rejimi ve 1999 yılından beri kullanılan GnRH antagonist rejimidir. Bir GnRH agonist rejiminin avantajlarını belirlemek, tedavi seçimi ve daha iyi sonuçlar için önemlidir.

Çalışmamızın amacı, IVF tedavisi alan hastalarda progesteron priming ile GnRH antagonist tedavi protokolünün karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

2.1.1. Tanım

İnfertilite, 35 yaş altı, düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye giren sağlıklı bir çiftin 12 ay içinde gebelik elde edememesi anlamına gelmektedir. Klinisyenler genel olarak 35 yaş üstü kadınların kadında over rezervi ve kalitesinin, erkekte ise sperm kalitesinin düşmesi nedeniyle 6 ay içerisinde hamile kalamamaları halinde sebebin araştırılması gerektiğine inanmaktadır. Yaşlandıkça. Sağlıklı çiftlerde korunmasız ve düzenli ilişki sonrasında bir yıl içinde gebelik oranı %85-90 civarındadır. Bu popülasyonun %10-15'inde infertilite görülmektedir (5).

İnfertilite için başvuran çiftlerde gebelik yoksa primer infertilite, en az bir gebelik varsa sekonder infertilitedir. Sosyoekonomik düzey arttıkça çiftler çocuk sahibi olma isteğini ertelemekte, yaş ilerledikçe de doğurganlık oranları azaldıkça tüp bebek kliniklerine başvurular artmaktadır (6).

Yardımcı üreme teknolojisinin başarısını etkileyen birçok faktör vardır. İnfertiliteye neden olan sebep en önemli faktör gibi görünmektedir. Kadın oositlerinin miktarı ve kalitesi yaşla birlikte azalırken, erkek sperminin miktarı ve kalitesi de yaşla birlikte azalmaktadır. Ayrıca fallop tüpü faktörleri, endometriyum ve uterus nedenleri, endometriozis, polikistik over sendromu, servikal nedenler ve açıklanamayan infertilite de diğer etiyolojik faktörlerdir.

Günümüzde yardımcı üreme teknolojilerinde ovulasyon indüksiyonu sonrası düzenli ilişki, intrauterin inseminasyon ve tüp bebek yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Tedaviyi belirlerken etiyolojik faktörler en önemli belirleyicidir. Ekzojen ajanların tedavi süresi, tipi ve dozajı, maliyet dikkate alınarak kapsamlı bir değerlendirme sonrasında kişiye özel belirlenmelidir.

2.1.2. İnfertilitenin nedenleri

Başarılı bir hamilelik için ovulasyonun gerçekleşmesi, yumurtanın fallop tüpündeki sperm tarafından döllenesi ve döllenen yumurtanın endometriyal boşluğa taşınarak implante edilmesi gerekir. Erkeğin bakış açısına göre yumurtlama sırasında yeterli

miktarda, şekilde ve hareketlilikte spermin rahim ağzında depolanması gerekmektedir. Bu aşamalardan herhangi birinde başarısızlık, başarısız bir gebelik girişimiyle sonuçlanacaktır.

İnfertilitenin üçte birinin kadın faktörlerinden, üçte birinin erkek faktörlerinden, geri kalan üçte birinin ise her iki faktörden kaynaklandığı söylenebilir. İnfertiliteye yol açan çeşitli faktörlerin sıklığı Tablo 1’de gösterilmektedir (7,8).

Tablo 1. İnfertilitenin Etyolojik Dağılımı

Erkek faktör	%25
Ovulatuar	%27
Tubal/Uterin	%22
Açıklanamayan	%17
Diğer	%9

İnfertilitenin nedeninin belirlenmesinde öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme ve cerrahi teknikler kullanılabilir. Cerrahi teknikler rutin olarak ilk tercih olarak kullanılmamalı, organik hastalığı olan belirli hasta popülasyonlarında veya diğer görüntüleme tekniklerinin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilmelidir. Bir ay boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen hamile kalamayan kadınlar değerlendirmeye uygundur. Ancak bazı durumlarda daha erken bir değerlendirme önerilebilir.

Bu durumlar;

- Yumurtalık/fallop tüpü ameliyatı öyküsü olan kişiler
- Pelvik inflammatuar hastalığı olduğu bilinen kişiler
- Hasta amenoreyi anlatıyorsa
- 35 yaş üstü hastalar
- Bilinen endometriozis/endometriozis patolojisi olan hastalar
- Kemoterapi/radyasyon tedavisi alacak hastalar
- Sperm kalitesi düşük erkek hastalar

Değerlendirme her zaman öykü ve fizik muayene ile başlamalı, ikinci ve üçüncü basamakta laboratuvar ve görüntüleme teknikleri bulunmalı, diğer yöntemlerin yetersiz

kaldığı veya terapötik cerrahinin uygulanacağı hasta gruplarında cerrahi teknikler seçilmelidir.

2.1.3.Öykü ve fizik muayene

Bir kliniğe başvuru durumunda yapılacak ilk şey her zaman ayrıntılı bir tıbbi öykü ve fizik muayenedir. Çiftlerin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Çiftlere düzenli olarak korunmasız ilişki yaşayıp yaşamadıkları sorulmalı ve infertilitenin süresi belirlenmelidir. Çiftin ayrıntılı bir tıbbi, cerrahi ve jinekolojik öyküsü alınarak değerlendirilmesi ve ardından fizik muayene yapılması gerekir. Doğru bir öykü ve fizik muayene, klinisyene çok yararlı etiyolojik bilgi ve rehberlik sağlamaktadır.

Kadınlarda anamnez;

- Düzenli ve korunmasız cinsel ilişki olup olmadığını ve infertilitenin süresi
- Kontraseptif kullanım öyküsü
- Varsa gravida, parite ve gebelik öyküsü
- Dönemin uzunluğu ve döngünün niteliği
- Dismenorenin varlığı ve şiddeti
- Önceki pelvik enfeksiyon veya cinsel temas öyküsü.
- Madde kullanımı (sigara, alkol vb.)
- Sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımı
- Daha önce geçirilmiş vajinal ameliyat öyküsü

Erkeklerde;

- Erektile disfonksiyon
- Geçmişte idrar yolu ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü
- Daha önce geçirilmiş ürolojik cerrahi
- Tek taraflı veya iki taraflı inmemiş testis öyküsü
- Sistemik hastalık ve ilaç kullanımı
- İlaç kullanımı (sigara, alkol vb.) sorgulanmalıdır.

İkinci olarak, nedene dair ipuçları bulmak için fizik muayene yapılmalıdır.

Kadınların fizik muayene sırasında dikkat etmesi gerekenler:

- Vücut kitle indeksinin belirlenmesi
- Ek cinsel özelliklerin evrimi

- Vajina ve rahim ağzının spekulum ile değerlendirilmesi gerekir,
- Pelvik veya karın ağrısının varlığı ve pelvik kitlenin hissedilerek araştırılması,
- Tiroid bezinin araştırılması
- Artmış androjen seviyelerinin varlığı (hirsutizm, virilasyon, akne vb.)

Erkeklerde;

- Testis hacmi ve ağırlığı,
- Hipospadias varlığı,
- Jinoid tümörlerin varlığı izlenmelidir.

2.1.4. Laboratuvar testleri

Bu testleri hormonal, serolojik veya hematolojik olarak sınıflandırabiliriz. Adetin 2-4. günlerinde ya da sonraki günlerde talep edilir. Hipotalamo-hipofiz-gonadal sistem, over rezervi ve androjen fazlalığı hakkında oldukça bilgilendirici bilgiler elde edilir. Folikül uyarıcı hormonlar (FSH), luteinize edici hormonlar (LH), estradioller (E2), tiroid hormonları (TSH) ve prolaktin (PRL) dahil olmak üzere düzenli hormonal analizler talep edilir. Düşük over rezervini doğrulamak için protokole antimüllerian hormonlar (AMH) dahil edilebilir. Hiperandrojenizmin düşünüldüğü durumlarda analizlere serbest testosteron, 17-OH-progesteron ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) dahil edilebilir. Progesteron yalnızca luteal fazın ortasını doğrulamak için kullanılır.

HbsAg, anti-Hbs, anti-HCV ve anti-IV için serolojik değerlendirmeler sıklıkla talep edilmektedir. Yine laboratuvar da genel olarak tüm kan türleri ve kan hacmi istenmektedir.

2.1.5. Görüntüleme teknikleri

Görselleştirmeler arasında sonografi en popüler olanıdır. Transvajinal sonografi özellikle pelvik durumların (over tümörleri, hidrosalpinks, tuba-yumurtalık apsesi vb.) ve uterusun değerlendirilmesinde faydalıdır.

Yine transvajinal ultrason ile antral folikül sayımı yapılarak over dokusu rezervine ilişkin bilgi elde edilebilmektedir. Uterus anormallikleri ve endometrial odadaki hastalıklar öncelikle ultrasonla tespit edilebilir. Uterus içeriğini değerlendirmek için salin bazlı sonografinin kullanılması büyük önem taşımaktadır. Endometriyal

boşluktaki kitlelerin saptanmasında ve bu hastalıkların ayırıcı tanısında HHSG'ye göre duyarlılığının daha yüksek olduğu görülmüştür (9). Ayrıca HSG'den daha az dayanılmazdır ve bununla ilişkili bir radyasyon yoktur. Ancak sonografi tubal yolu tanımlayamamaktadır.

Histerosalpingografinin adet bitiminden sonraki ilk 5 gün içinde yapılması idealdir. Bir kanül aracılığıyla rahim lümenine kontrast madde verilmektedir. Direkt radyografi ile elde edilen görüntü dizisinde ilk olarak rahim boşluğunun dolması, ardından rahim tüplerinin dolması ve son olarak da kontrast maddenin periton boşluğuna geçişi gözlemlenmektedir. İnfertil kadınların test edilmesinde yaygın hale gelmiştir çünkü uterus anormalliklerinin anlaşılmasını sağlar, endometriyal boşlukları tanımda son derece başarılıdır ve tubal patolojileri ve tubal geçişi göstermektedir. Kontrast madde verilmesi sırasında tüplerin kornual bölgelerindeki spazmların genişlemesi tüp tıkanıklığı algısına yol açabilmektedir. Bu durumda tüp kontrolü işleminin laparoskopi ile yapılması gerekmektedir.

2.1.6.Cerrahi teknikler

İnfertilitede cerrahi işlemler arasında laparoskopi ve histeroskopi sıklıkla kullanılmaktadır. Histeroskopi rahim lümeninin endoskopik olarak değerlendirilmesini ve varsa rahim hastalıklarının cerrahi tedavisini kolaylaştırmaktadır. Anormalliklerle ilgili patolojilerin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Histeroskopi muayenehane ortamında teşhis amacıyla mümkün olsa da ameliyat olması planlanan hastaların ameliyathanede uyuşturulması gerekmektedir.

Laparoskopi pelvisi doğrudan görüntülediği için en doğru yöntemdir. Ancak invaziv bir yaklaşım olduğundan ilk adım yöntemi değildir. HSG tarafından tüp yolunun bilinmediği durumlarda kromopertübasyon kullanılabilir. Adneks veya pelviste kitle, enfeksiyon, adezyon sorunları veya endometriozis durumunda cerrahi tedaviye izin verdiği için bu hasta popülasyonunda tercih edilmesi çok önemlidir. Bu yardımcı üreme döngülerinde başarı olasılığını artırır. Uterus anormalliklerinin veya rahim iç boşluğundaki hastalıkların tespiti ve tedavisi için bu işlem histeroskopi ile aynı seansta yapılabilir. Laparoskopi, rahim yetmezliği olasılığını azaltan histeroskopik prosedürleri kolaylaştırabilir.

2.1.7. İnfertilite etyolojisini belirlemeye yönelik testler

2.1.7.1. Over rezervi

Over rezervinin değerlendirilmesi atılacak ilk adımlardan biridir. Yumurtalık kapasitesini tahmin etmek için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bu işlemler FSH ve E2 değerleri, AMH değeri, antral folikül sayımı için transvajinal sonografi, İnhibin-B ölçümü ve klomifen uyarı testidir.

2.1.7.2. FSH ve estradiol ölçümü

FSH, hipotalamustan sürekli GnRH salınımı sonucu hipofiz bezi tarafından salgılanan bir hormondur. Estradiol miktarı, estradiol ve İnhibin-B'nin negatif geri besleme mekanizmaları tarafından düzenlenir. Over rezervinin bir göstergesi olarak erken foliküler dönemde (adetin 2-4. günleri) FSH ölçümü kullanılmaktadır (10). Baz FSH değerinin 10 IU/L'nin üzerinde olması yumurtalık rezervinin tükendiğinin göstergesidir (11). FSH, gizli düşük over rezervini belirtmek için E2 ile birleştirilmiştir. Foliküler fazın erken evrelerindeki E2 molekülü FSH salınımını engelleyebilir, bu etki negatiftir. Bu, potansiyel olarak düşük over dokusu rezervinin varlığına işaret edebilir. E2'de belirtilen değerler laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. Uygulamamızda erken foliküler dönemde E2 konsantrasyonu 60pg/mL'nin üzerinde olduğunda FSH düzeyi tipik olsa bile over rezervini değerlendirmek için ek testler yapılmaktadır.

2.1.7.3. İnhibin-B

İnhibin-B, granüloza hücrelerinden salgılanan bir protein hormonudur. E2 ile birlikte FSH üzerinde olumsuz etki yaparak ürünlerinin salgılanmasını izler. Döngünün seyri boyunca E2 benzeri bir değişiklik modeli sergilediği için erken foliküler faz sırasında kaydedilmelidir. FSH ve E2 ölçümünden daha iyi olmadığı için günümüzde artık bir belirteç olarak kabul edilmemektedir.

2.1.7.4. Antimüllerian hormon

AMH, erkek fetüslerde gonadlar tarafından üretilir ve müllerian sistemin gelişimini önleme ve iç üreme organlarının erkek tipi olmasını sağlama işlevi görür. Kadınlarda preantral foliküllerdeki hücrelerden az miktarda üretilir (12). Son zamanlarda yumurtalık rezervini tahmin etme aracı olarak popülerlik kazanmış bir moleküldür (13). Herhangi bir zamanda ölçülür çünkü miktarı döngüsel dönem boyunca değişmez.

Yumurtalık rezervinin düşük olduğunu gösteren FSH ve E2 değişikliklerinden daha erken dönemde FSH ve E2'nin azalması erken tanıya olanak sağlar. Hansen ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmanın bulguları 2011 yılında AMH değerinin primordial folikül sayısı ile FSH ve Inhibin-B ölçümlerine göre daha büyük bir ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir (14). Düşük over rezervinin değerlendirilmesinde AMH değerinin 1'in altında olması anlamlı kabul edilir.

2.1.7.5. Klomifen sitrat uyarma testi

Klomifen sitrat, kısırlığı olmayan ve östrojen reseptörünün modülatörü olarak işlev görmesi amaçlanan bir kimyasaldır. Over dokusu rezervini değerlendirmenin ilk adımı bu değil. FSH değeri tipik olarak erken foliküler faz sırasında normal aralıktadır. Ancak sınırda FSH seviyesinde klomifen sitrat için stimülasyon testi kullanılabilir. Döngünün 5-9. günlerinde 100 mg klomifen sitrat ağızdan alınır. Adetin 3. ve 10. günlerinde FSH değerleri karşılaştırılır. Bu dönemler arasında FSH'nin artması over rezervinin düşük olduğunun göstergesidir.

2.1.7.6. Antral folikül sayımı

Over dokusu rezervini hesaplamanın bir başka yöntemi de erken foliküler fazda transvajinal sonografi kullanmaktır. Yumurtlamanın indüklenmesine verilecek yanıtı öngörmede etkinliği gösterilmiştir (15). Yumurtalıklarda boyutları 2 ila 10 mm arasında olan foliküller kaydedilir. Her bir overdeki antral folikül sayısı 3-14 veya daha az ise over rezervinin düşük olduğu kabul edilir. Antral foliküllerin belirlenmesinde en önemli faktörlerden biri ultrason cihazının kalitesi, hastanın obezitesi ve klinisyenin deneyimsizliğinden kaynaklanan hatalı ölçümlerdir.

2.1.8. Ovulatuvar faktör

Anovülasyon kadınlarda sık görülür ve kısırlık nedenlerinin çoğuna katkıda bulunmaktadır. Düzenli ve döngüsel adet dönemlerinin öyküsü, yumurtlamanın önemli bir göstergesidir. Hipotiroidizm, prolaktin artışı, obezite ve polikistik over sendromu sıklıkla anovülasyona yol açan hastalıklardır.

Sağlam bir hipotalamik-hipofiz eksenini düzenli bir adet döngüsü için çok önemlidir. Bu eksenin herhangi bir sapma yumurtlama fonksiyonunun kaybına yol açacaktır. Sonuç olarak bu hastalıklar aktarılabilir veya edinilebilir. Kalman sendromu

gibi hipotalamik hastalıklar kalıtsal hastalıklara örnektir; ayrıca güneşe aşırı maruz kalma, beslenme ve egzersizi düzenleyememe de edinsel hastalıklara örnek olarak gösterilebilir.

Yumurtlama, luteal fazın ortasında (döngünün 21. gününde veya yumurtlamayı takip eden 7. günde) ölçülen progesteron değerinin varlığıyla doğrulanır. Foliküler faz sırasında serum progesteron konsantrasyonu 2ng/mL'nin altındadır. Yumurtlama sürecinde progesteron konsantrasyonu 4-7 ng/mL'nin üzerine çıkar (17). 10ng/mL'nin üzerindeki değerler ovulasyon sürecine ilişkin daha doğru bilgi sağlar ve luteal fazın başarısızlığının olmadığını gösterir (18).

İdrarda LH ölçümü ovulasyon sürecini belirlemek için kullanılır. Ovulasyon, LH'nin aşağıdaki zirvesi ile tetiklenir: zirveden 36-40 gün sonra. Saatler içerisinde meydana gelir. Bu yöntemde kadının beklenen yumurtlama tarihinden 2 ila 3 gün önce ölçüm almaya başlaması, her gün ölçüm yapılması gerekmektedir. Guermandi ve diğerleri sabah ilk idrar örneğinde LH ölçümünün daha doğru olduğunu bildirmişlerdir (17). Amaç LH zirvesini bulmaktır ve bu ertesi gün gerçekleşecektir (20).

Foliküllerin büyümesini gözlemlemek ve yırtılıp yırtılmadıklarını değerlendirmek için transvajinal sonografi kullanmak, ovulasyon sürecini belirlemek için kullanılabilir.

Bununla birlikte, zaman alıcı olduğundan ve yumurtlamanın gerekmemesi ihtimali olduğundan günlük pratikte genellikle kullanılmaz.

Endometrial biyopsi, progesteronun luteal fazdaki etkilerinin histopatolojik olarak gösterilmesine dayanan bir işlemdir. Ancak değerlendirmeler arası farklılıkların fazla olması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (21). Doğurgan kadınları, doğurganlığı olmayan kadınlarla ve anovulatuvar kadınlarla karşılaştıran araştırmalarda, luteal fazda endometrial biyopsi sıklığının benzer olduğu ve gruplar arasında yüksek derecede örtüşmenin olduğu görülmüştür (22,23).

2.1.9. Uterin faktör

İnfertilite nedeni olarak hem uterustaki malformasyonlar (bicornuat uterus, septat uterus, unicorn uterus, T şeklinde uterus vb.) hem de endometriumda yer kaplayan yapılar (polip, submüköz miyom) rol oynar. Sonografinin kavite ile ilgili patolojilerde tanı değeri olmasına ve tespit oranının HSG ve histeroskopiye göre daha az olmasına

rağmen, HIV ile enfekte hasta popülasyonunda tek başına kullanılması son derece nadirdir. Tuzların sonikatlara infüzyonu uterus boşluğuna ilişkin sonuçların doğruluğunu artırır ve HSG'ye benzer. HSG, tubal bölgenin anatomisini ve bununla ilişkili hastalıkların yanı sıra iç üreme sistemi hastalıklarını anlama konusunda üstün bir üne sahiptir. Ayrıca infertil olan kadınlarda da sıklıkla tercih edilir, çünkü uterin anormallikleri ve boşlukların hacmi hakkında bilgi verir. Histeroskopi uterus içeriğini değerlendirmenin en doğru yöntemidir. İlk adım olarak popüler olmamasına rağmen, endometrial kavitedeki hastalıkların cerrahi tedavisini kolaylaştırdığı için bu hasta popülasyonlarında hala en yaygın prosedürdür. Uterin malformasyonundan şüphelenilen durumlarda 3 boyutlu ultrason, pelvik MR ve laparoskopi kullanılabilir. Septat uterus tanısında uterusun fundusunun doğru şekilde tanımlanıp tanımlanmadığının belirlenmesi özellikle önemlidir.

2.1.10. Tubal faktör

Tüp hastalıkları infertilitenin yaygın nedenleridir. Spermin yumurtayla birleşmesi ve döllenmenin gerçekleşmemesi nedeniyle başarılı bir doğum gerçekleşemez. Normal doğum için tüplerden en az birinin çalışır durumda olması gerekir. Etkinliğini değerlendirmek için HSG ve laparoskopi birleştirilebilir. HSG, suyun geçişini düzenlemenin yanı sıra hidrosalpinks gibi hastalıkları da gösterebilir. Bu durumda hastalıkların tanı ve tedavisinde altın standart yöntem laparoskopidir. Ayrıca HSG sonucu proksimal tubal tıkanıklık olması durumunda laparoskopi ile birlikte kromopertübyasyon yapılarak pasajın tekrar incelenmesi gerekir, bu işlemde kornual bölgedeki spazm potansiyeli dikkate alınmalıdır. Hidrosalpinks varlığında tüp içindeki sıvının endometriyal boşluğa taşınması nedeniyle yardımla üremenin etkinliği azalır, bu da iltihaplanmaya neden olur, bu da döllenmiş yumurtanın boşluktan dışarı atılmasına neden olur ve bunu yapmak zordur. Tedavi edilmeyen hidrosalpinks vakalarını, üreme süreçlerinin bir parçası olarak cerrahi uygulanan veya sonografik olarak yönlendirilen vakalarla karşılaştıran bir araştırmada, tedavi edilen grupta yardımla üreme ile oluşturulan klinik gebeliklerin anlamlı olarak daha sık olduğu görülmüştür (24). Sonuç olarak hidrosalpenjektomi, tüp ligasyonu veya salpenjektomi işlemi doktorlar tarafından en sık önerilen tedavi yöntemidir.

2.1.11. Servikal faktör

Servikal mukus, servikal bezler tarafından üretilir. Östrojene duyarlıdır ve adet dönemi boyunca değişir. Amacı foliküler fazda ciddi ve yukarıya doğru bir enfeksiyonu önlemek olmakla birlikte, aynı zamanda siklusun ortasında artan östrojen miktarı nedeniyle ince olduğundan spermin rahim boşluğuna yerleştirilmesini sağlar. Bulaşıcı hastalıklar servikal mukusun bileşimini olumsuz yönde etkileyebilir; bu hastalıkların ele alınması çok önemlidir. Ayrıca servikal displazi tedavisinde kullanılan LEEP/konizasyon protokolleri nedeniyle bezler olumsuz etkilenir ve anormal mukus salgısı meydana gelebilir.

2.1.12. Erkek faktörü

İnfertilite vakalarının yaklaşık üçte birinde erkek faktörü mevcuttur. Erkek bileşeni incelenirken anamnez ve fizik muayene sonrasında gerekli olan test semen analizidir. Meni örneği iki ila üç günlük cinsel hareketsizlikten sonra alınmalı ve bir saat içinde değerlendirilmelidir. Hacim, sperm miktarı, şekli ve hareketi değerlendirilir. Azospermi görülme sıklığı %1 civarındadır. Bu durumda tüp bebek için gerekli olan sperm, testislerden sperm ekstraksiyonu yoluyla toplanabilir. Tipik olarak gerçekleştirilen diğer laboratuvar analizleri arasında toplam testosteron serum testleri, tam kan sayımı ve kan grubu yer alır. Genetik analizler yaygın olmasa da azospermi ve ciddi oligospermi durumlarında düşünülmelidir. Azospermi vakalarının %12'sinde karyotip anormalliklerinin olduğu, azospermi ve oligospermi vakalarının ise %6 ila %18'inde Y kromozomu mikrodeltalarının olduğu belgelenmiştir (25,26,27).

2.1.13. Açıklanamayan infertilite

Açıklanamayan infertilitenin sıklığı, yapılmayan testlere ve yapılan testlerin kalitesine bağlıdır. İnfertiliteye neden olabilecek organik, anatomik veya fonksiyonel bir patolojinin olmamasına rağmen 12 ay gibi bir süre sonunda hamile kalamama, kapsamlı ve doğru bir değerlendirmenin sonucudur. Sıklığı %30'a kadar çıkmaktadır (28). Açıklanamayan infertilite vakalarında tutarlı cinsel aktivite ile aylık %1-%3 gebelik elde etme olasılığı vardır (29,30). Sonuç olarak bekleyişli bir yaklaşım düşünülebilir, bu özellikle genç yaşta hiçbir açıklaması olmayan infertilite vakaları için geçerlidir.

2.1.14. İnfertil çiftlerin tedavisi

İnfertilitenin tedavisi kapsamlı bir analizle belirlenen nedene odaklanmalıdır. Tedavi edilebilir hastalıkların tespiti ve ortadan kaldırılması, çiftlerin yardımla üremeye ihtiyaç duymadan çocuk sahibi olmalarına olanak tanıyabilir. Örneğin; tubal açıklıkları tıkayan, sperm ve yumurtanın çoğalmasını engelleyen submüköz polip veya miyomların varlığında Asherman vakaları histeroskopik cerrahi yardımıyla başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Bu kendiliğinden bir gebelik anlayışına yol açacaktır. Yine prolaktinoma vakalarında gonadotropinlerin baskılanması nedeniyle hamile kalma olasılığı önemli ölçüde azalır, bu da oosit gelişiminin ve oositin yumurtlamasının baskılanmasıyla sonuçlanır. Hipofiz bezindeki tümörün tıbbi veya cerrahi yöntemlerle tedavisi sonrasında, tipik hormonal denge ve adet döngüsü sonucunda kendiliğinden gebelik şansı ortaya çıkacaktır.

Çevresel Faktörler

Birçok araştırma yaşam tarzının ve alışılmış davranışların üreme potansiyeli üzerindeki etkilerini incelemiştir. Sigara ve alkol kullanımının yanı sıra çevresel toksinler, kimyasallar veya böcek ilaçları, yeme alışkanlıkları, obezite veya zayıflık, egzersiz ve stres bunun örnekleridir.

Amerika'da sigara içmenin nüfusun üreme yaşının %20'si olduğu tahmin edilmektedir (31). Sigaranın kadın doğurganlığı üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmaların kapsamlı bir analizi, tüm verilerin sigaranın doğurganlık üzerinde olumsuz etkileri olduğunu gösterdiği sonucuna varmıştır (32).

Alkol tüketiminin etkileri sigara içmeye göre daha az araştırılmıştır ve etkilerini kesin olarak göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. 1998 yılında Danimarka'da yapılan bir çalışmada beş günden fazla her gün alkol tüketen kadınlar takip edilmiş ve hamile kalma olasılıklarının azaldığı görülmüştür (33). Bu bilgiyi doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, infertilite ile başvuran durumlarda tüketilen alkol miktarının sınırlandırılması düşünülmelidir.

Hem aşırı kilolu hem de zayıf olmak üreme potansiyelini olumsuz yönde etkiler. Sonuç olarak kullanılabilecek en doğru terim ideal kilodur. Obezite daha çok tıbbi ortamda karşılaşılan bir durumdur. Merkezi obezite sıklıkla insülin direnci ve polikistik over sendromuyla bağlantılıdır. PKOS'lu kadınların kilosunu azaltmayı amaçlayan yaşam tarzı değişiklikleri, insülin direncini azaltarak, LH düzeylerini azaltarak ve

hiperandrojenizmi iyileştirerek doğurganlığı normalleştirici bir etkiye sahip olabilir (34). Ayrıca obezitenin artan doğurganlık sorunlarıyla ilişkili olduğu göz önüne alındığında, aşırı kilolu olan ve infertilite nedeniyle başvuran hastalarda kilo verme büyük önem taşımaktadır.

Aşırı zayıflık öncelikle hipotalamik hipogonadizmden kaynaklanır, bu duruma sıklıkla anorektizmi olan kadınlarda rastlanır. Bu hastalarda kilodaki küçük bir artış önemli bir iyileşmeye yol açabilir. Ayrıca aşırı egzersizin, fiziksel stres ve aşırı zayıflığın da katkısıyla birlikte amenore, düzensiz menstruasyon ve luteal fazın kısalması gibi nedenlerden dolayı infertilitenin oluşmasında rol oynadığı ileri sürülmektedir. Fiziksel stresin yanı sıra psikolojik stresin de üreme kapasitesi üzerinde olumsuz etkisi vardır. Kesin bir mekanizma olmamasına rağmen 1993 yılında yapılan bir araştırmada tüp bebek tedavisi sırasında stresli koşullara maruz kalan hastalarda gebelik sıklığının daha düşük olduğu rapor edilmiştir (35).

Anatomik Nedenler

Morfolojik nedenler üç gruba ayrılır: uterus, tubal ve peritoneal. Sperm ve yumurtanın birleşmesini, döllenmiş yumurtaların çoğalmasını ve üreme teknolojisinin yardımıyla üremeye aktarılmasını engelleyen hastalıklar olarak karşımıza çıkabilirler. Bunlar infertiliteye neden olan sık görülen durumlardır ve tedavileri hem doğal gebeliklerin hem de yardımla üremenin başarısını olumlu yönde etkilemektedir.

Tubal faktörler sperm ve yumurtanın birleşmesini ve doğal döllenme sürecini engelleyerek infertiliteye katkıda bulunur. Hidrosalpinks varlığında implantasyon süreci ek olarak engellenir. Tüp tıkanıklığı, daha önce geçirilmiş pelvik ameliyatlara veya enfeksiyonlara ikincil olarak gelişen bir durumdur. Tek tüp bloğunun varlığı ile spontan gebelik oranı azalırken, her iki durumda da yardımcı üreme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Histeroskopik kanülasyon proksimal tubal bölgedeki tıkanıklıkların tedavisinde kullanılan bir prosedürdür. Cerrahi amputasyon uygulanan durumlarda tubal reanastomoz mümkündür. Ancak tubal gebelik olasılığının daha yüksek olduğu dikkate alınmalıdır. Hidrosalpinksin olduğu durumlarda kitle içindeki sıvının boşluktan dışarı atılarak endometriyal kaviteye akması, döllenmiş yumurtanın fiziksel olarak keseden dışarı atılması ve bu durumun iltihaplanma nedeniyle implantasyon sürecini olumsuz etkilemesi nedeniyle tedavi önerilmektedir. Bu işlem salpenjektomi, proksimal tubal

bölgenin bloke edilmesi veya tubal bölgenin aspirasyonunda sonografi uzmanının yönlendirilmesi şeklinde gerçekleştirilebilir (36). Cerrahi olarak tedavi edilemeyen tubal faktöre bağlı infertilite varlığında IVF düşünülmelidir.

Uterus bileşenleri polipler, miyomlar ve ekleri olarak görünür. Bu faktörler, tüp açıklığında bir tıkanıklık oluşturarak döllenme sürecini engelleyebilir. Benzer şekilde endometrial reseptivite derecesini azaltarak implantasyon sürecini engelleyebilirler. Endometriyal poliplerin, bağların ve submüköz myomların tedavisi histeroskopi kullanılarak yapılan ameliyatla gerçekleştirilebilir. Ayrıca infertil olgularda endometrial boşluğa bası yapan intramural myomların cerrahi olarak çıkarılması da düşünülmelidir.

Endometriozis ve pelvik fiksasyon, periton hastalıkları gibi kısırlığın yaygın nedenleridir. Doğurganlık sorunu olan kadınların yaklaşık %20 ila %30'una endometriozis tanısı konmaktadır (36). Çalışmalar endometriozisli kadınlarda folikül kalitesinin ve oosit sayısının azaldığını göstermiştir (37,38). Ayrıca endometriozis, neden olduğu yapışıklıklar sonucunda pelvik anatomiye değiştirerek infertiliteye neden olabilir. Cerrahi işlemlerle gebelik oranı artırılabilir (39). Cerrahinin amacı normal pelvik anatomiye yeniden yapılandırmak ve endometriomayı çıkarmaktır. Yine kistin aspirasyonu ve aspirasyon sonrası kist kapsülünün tahrip edilmesi seçeneklerdir. Ancak kist kapsülünün soyulması ve çıkarılması yönteminden farklı olarak bu iki yöntemin sıklıkla ve erken dönemde ortaya çıkma potansiyeli vardır (40). Göz önünde bulundurulması gereken diğer faktörler, eksizyonel cerrahinin ovaryan dokunun kaybına neden olma potansiyeli ve yumurtalık dokusu rezervinde azalma olduğu hastaya anlatılmalıdır (41).

Pelvik yapışıklıklar endometriozisin, geçirilmiş pelvik enfeksiyonların ve pelvik cerrahinin olası nedenleridir. Tubal anatomiye ve adneksiyal anatomiye bozarak yumurta ve spermin birleşmesini engelleyebilir ve dolayısıyla doğurganlığı engelleyebilir. Yapılan araştırmalar yapışıklıkların cerrahi olarak çıkarılmasının bebek doğma olasılığını arttırdığını göstermiştir (42). Tüp bebek, özellikle zor bir normallige yol açan ciddi anatomik kısıtlamaların varlığında uygulanacak prosedürdür.

Overyan Disfeksiyon

Hiperprolaktinemi ve hipotiroidi klinikte sık karşılaşılan ve anovulasyona neden olan iki durumdur. Anovulasyona neden olmaları ve luteal fazı kısaltmaları nedeniyle infertilite etyolojisinde yer almaktadır.

Hiperprolaktinemi saptandığı zaman nedeni araştırılmalıdır. Farmakolojik ilaç kullanımı özellikle sorgulanmalı ve sekonder nedenler dışlandıktan sonra hipofiz bezine yönelik görüntüleme işlemleri yapılmalıdır. İlk tedavi seçeneği dopamin agonistleridir. Cerrahi tedavi hipofiz tümörü olan ve medikal tedaviye cevap alınamayan olgularda düşünülmelidir.

Hipotiroidizm, genellikle kadınlarda hormon dengesizliklerinin neden olduğu bir durumdur. Oligomenorelik ve amenorelik bozuklukları sık görülür. Düşük tiroid hormonları, hipotalamustan rahatlatıcı hormon olan tiroksinin salınmasına yol açar. TRH, hipofiz bezinin daha fazla TSH salgılamasına neden olur. Ayrıca TRH, laktotrop hücrelerden prolaktin salınımını teşvik eder. Prolaktin konsantrasyonunun artması, dopamin sentezinin karşılıklı bir mekanizma ile uyarılmasına neden olur. Dopamin, GnRH salınımını pulsatil bir şekilde azaltır; bu, pons ile medulla arasındaki iletişimi keserek gerçekleştirilir. Bu nedenle anovülasyon ve oligomenore gelişir. Tiroksin ile tedavi edilen durumlarda daha önce anlatılan hormonal süreçler normale döner, adet dönemi düzenli hale gelir ve doğurganlık artar.

Yaygın olarak bilindiği gibi, PKOS anovülasyonun en sık nedenidir. Bu hastalarda insülin direncinin artması nedeniyle duyarlılığı arttırıcı ajanlar da kullanılabilir. Metformin ile tedavi edilen PKOS'lu kadınları kapsayan çalışmalar, tedavi gören bireylerde ovulasyon sikluslarının sayısının, adetlerinin düzenliliğinin ve klomifen sitrat'a yanıtlarının arttığını ortaya çıkarmıştır (43,44). Yumurtlamanın indüksiyonu, yumurtlama döngüsü olmayan hastalarda ve açıklanamayan infertilite vakalarında yaygın bir tedavi yöntemidir. Günümüzde ovulasyon indüksiyonunun en yaygın yöntemleri klomifen sitrat ve gonadotropinlerdir. Diğer bilim adamları da aromataz inhibitörlerini yumurtlamanın uyarılmasında başarılı bir şekilde kullanmışlardır, ancak yenidoğanlarda doğuştan kalp ve iskelet sorunlarına neden olabileceği düşüncesi nedeniyle kullanımları sınırlıdır (45,46).

Over wedge eksizyonu ve yumurtalık eksizyonu, PKOS'lu hastalarda yumurtlama ve çocuk doğurma olasılığını artırma potansiyeline sahip cerrahi işlemlerdir. Günümüzde Over Wedge Rezeksiyonu uygulaması, ameliyat sonrası yapışıklıklar nedeniyle mekanik infertiliteye yol açabileceğinden önerilmemektedir (47,48). Klomifen sitrat veya gonadotropinler yumurtlamayı uyarmayı başaramazsa, PKOS'lu hastalarda yumurtalık delme işlemi yapılabilir. Delme işleminden sonra

spontan ovulasyon sayısı, gebelikler ve ovulasyon indüksiyonuna verilen yanıtlar artar (49,50,51).

Yumurtalık rezervinin azalması özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan bir durumdur. İlaçlara ve ovulasyon indüksiyonuna yumurtalık yanıtının azalması. Bu durumlarda, bekletme yöntemlerine bakılmaksızın yardımcı üreme teknolojisinin kullanılması makul bir seçenektir. Ovulasyon indüksiyonuna rağmen yumurta elde edemeyen yaşlı hastalar, oosit bağışına adaydır.

Erkek İnfertilitesinin Tedavisi

Erkek kısırlığı boyut veya sayı anormalliklerini içerebilir. Aynı şekilde spermde de hareket bozuklukları ve morfolojik anormallikler tespit edilebilmektedir. Azospermi ve hipozoospermi hacim anormalliklerini, azospermi ve oligozoospermi ise kantitatif anormallikleri ifade eder. Boşalmanın gerçekleşmesi için orgazm sırasında meninin üretraya enjekte edilmesi ve mesane boynunun kapanması gerekir. Daha sonra üretradan meni boşaltılır. Özellikle mesane boynunun kapanması alfa-adrenerjik bir reflekstir ve bu gerçekleşmezse retrograd ejakülasyon meydana gelecektir. Bu nedenle azospermi ve hipozoospermi durumlarında alfa-adrenerjik ilaçlar düşünülebilir. Ancak tıbbi tedaviye verilen yanıt idealin altındaydı. Benzer şekilde erektil disfonksiyon da sildenafil sitratla tedavi edilebilen yaygın bir durumdur.

Azospermi menide hiç sperm bulunmamasıdır. Hem obstrüktif hem de obstrüktif olmayan nedenlerden dolayı ortaya çıkabilir. Daha önce geçirilmiş bir vazektomiye veya edinilmiş vas deferens tıkanıklığına bağlı azospermi vakaları cerrahi olarak tedavi edilebilir. Ancak doğuştan iki taraflı vas deferens yokluğu etiyolojide yer alan bir hastalıktır ve sıklıkla kistik fibrozis ile ilişkilidir. Bu erkeklere cerrahi tedavi uygulanmaz ve testislerden sperm alınması yoluyla elde edilen sperm kullanılarak tüp bebek tedavisine tabi tutulmaları gerekir.

Oligospermi, bir mililitre meni örneğinde 20 milyondan az sperm konsantrasyonudur. Bu hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm olabilir. Bu durumda FSH ve hCG enjeksiyonlarının yeri vardır. Oligozoospermi tanısı alan hastalar için genellikle başlangıç tedavisi olarak IUI önerilir ve başarısız olursa IVF planlanır.

Astenospermi, sperm hareketliliğinin azalması anlamına gelir. Tek başına veya oligozoospermi ile eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir. IUI veya IVF tercih edilen tedavi

olabilir. Ağır vakalarda IUI'nin başarı oranının düşük olması nedeniyle IVF başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir (52).

Teratozoospermi spermin anormal şeklidir. Bu durumun herhangi bir tedavisi yoktur ve en etkili yardımcı üreme yöntemi tüp bebektir.

Varikosel, skrotal damarların genişlemesine verilen isimdir. Testis sıcaklığının artmasının sperm kalitesini olumsuz yönde etkilediği varsayılmaktadır. Ancak varikoselin infertilite nedenindeki yeri ve etkisi tartışmalıdır (53,54). Varikosel tedavileri internal spermatik arterin daralmasını içerir. Ancak tedavinin gebelikler üzerinde olumlu etkisi olduğuna dair kanıt eksikliği vardır (55).

Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite vakalarında herhangi bir organik veya fonksiyonel neden tespit edilememiştir. Bu hasta popülasyonunda, özellikle de genç hastalarda bekleyişli bir yaklaşım mümkündür. Ayrıca yumurtlamanın indüksiyonu, IUI ve IVF kullanılır.

Ovulasyon İndüksiyonu

Yumurtlamanın indüksiyonu, yumurtalık yetmezliği ve açıklanamayan infertilite vakalarında kullanılan en yaygın tedavi yöntemidir. Ayrıca başka nedenlerden kaynaklanan infertilite durumlarında da başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. En yaygın iki yaklaşım klomifen sitratla ovulasyonun uyarılması ve gonadotropinlerin kullanılmasıdır.

Klomifen sitrat hem anti-östrojenik hem de pro-östrojenik etkilere sahip olabilen bir kimyasaldır. Östrojenin GnRH reseptörü üzerindeki olumsuz etkisini önler, bu da GnRH salgısının artmasına ve gonadotropin seviyesinin yükselmesine olanak tanır. Artan FSH overlerdeki foliküllerin aktif kalmasına neden olur. Adetin 2-7. günlerinde 5 gün kullanılır. Önerilen başlangıç dozu 50 miligramdır. Hedefe ulaşılamazsa doz 100 mg/gün'e çıkarılır. Bir kişinin her gün 100 mg'dan fazla Capsim alması FDA tarafından onaylanmadığından, eğer kişi bu dozlarda gebelik elde edemiyorsa başka yöntemlere başvurmak gerekir. Klomifen sitratın avantajları basit uygulaması ve düşük maliyetidir. Çoğu hastada ovulasyonu teşvik etse de gebelik sıklığı yeterli değildir (56).

Gonadotropinlerle ovulasyonun indüksiyonu, klomifen sitratın üreme kapasitesinin sağlanamadığı durumlarda ikincil tedavi seçeneği veya başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda tek folikül

gelişimini sağlayacak en düşük doz kullanılmalıdır. Sonuç olarak sürekli denetim gerektiren bir yöntemdir. Endojen LH üretiminin çoğunluğu hipofiz tarafından tetiklendiğinden FSH preparatı saflaştırılabilir. Ovulasyon için gerekli LH aktivitesini uyarmak amacıyla, ekzojen rekombinant LH veya düşük konsantrasyonlarda rekombinant hCG kullanılabilir. Spesifik olarak, başarı oranı daha düşük olan PKOS'lu kadınların aksine, hipogonadotropik amenoresi olan hastalarda başarı oranı daha yüksektir (57). Ovulasyonu veya gonadotropinleri uyarmak için klomifen sitrat kullanıldığında, dominant folikülün gelişmesini takiben (folikül yaklaşık 18-22 mm olduğunda) düzenli cinsel temasın sürdürülmesi önerilir. Nadir durumlarda, ovulasyonu teşvik etmek için rekombinant LH veya hCG kullanılabilir. Ovaryan hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebeliklerin her ikisi de yumurtlamanın indüksiyonu süreci ile ilişkilidir.

2.1.15. Yardımcı üreme teknikleri

IUI, önceden dondurulmuş sperm örneğinin alınması ve ince, esnek bir kanül kullanılarak rahim lümenine yerleştirilmesi işlemidir. Bunu yumurtlamanın indüksiyonu olsun ya da olmasın başarmak mümkündür. Ovulasyon indüksiyonu olmadan yapıldığında LH paterni gözlemlenerek adet süresi uzar. Etkinliği, ovulasyon indüksiyonu ile birlikte IUI'ninkinden daha düşüktür (58). Bununla birlikte, çoğul gebeliklerin karmaşıklığından ve ovulasyon indüksiyonu riskinden kaçınmanın faydası bir avantajdır. Özellikle rahim ağzından kaynaklanan infertiliteye faydalıdır.

IUI'nin klomifen veya gonadotropinlerle ovulasyonun indüksiyonuna dahil edilmesi, özellikle infertilitenin nedeninin bilinmediği durumlarda, PKOS'da ve ciddi olmayan bir durumu olan erkeklerde çok faydalıdır. Yumurtlamanın uyarılması işlemi sırasında transvajinal ultrason ile folikülün çapı ölçülür ve 18 mm'den büyük olduğunda 10.000 IU rekombinant hCG ile yumurtlama tetiklenir ve aşılama 36 saat sonrasına planlanır. Çoğul gebelikler önemli risk nedenleri olduğundan, ikiden fazla folikül geliştiğinde döngü sonlandırılmalıdır.

Tüp bebek tedavisinde ovulasyonun uyarılması sonucu gelişen foliküller, transvajinal sonografi rehberliğinde ince bir iğne ile aspire edilerek toplanır. Daha sonra oositler ve spermier in vitro olarak karıştırılır. Döllenme işlemi başarılı olduktan sonra canlı embriyo, sonografi gözetiminde uterin boşluğa taşınır. Gonadotropinler ve GnRH analogları olarak adlandırılan benzer bileşikler, kontrollü yumurtalık uyarımı ile birlikte

kullanılır. Yardımla üreme yöntemleri arasında en başarılı olanı IVF'dir (59). Genellikle azospermi, düşük yumurtalık rezervi ve tubal nedenli durumlarda ilk seçenek olarak kullanılır.

2.2. İn Vitro Fertilizasyon

2.2.1. Tanımı ve endikasyonları

Yardımla üreme teknolojileri (YÜT): klasik in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi (IVF/ET), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), intrauterin tohumlama (IUI), mikro-epidermal sperm aspirasyonu (MESA) ve testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) dahildir.

IVF prosedürü, eksojen gonadotropinler tarafından tetiklenen yumurtalıkların kontrollü hiperstimülasyonu (KOH) sonrasında transvajinal ultrason rehberliğinde oositlerin toplanmasını, döllenme sürecini ve embriyoların uterusu transferini içerir. Tüp bebek yoluyla doğan ilk çocuk 1978 yılında dünyaya geldi (60).

IVF için endikasyonlar şunlardır (61):

- Tubal faktör
- Endometriozis (diğer tedaviler başarısız olduğunda)
- Açıklanamayan infertilite (diğer tedavilerin başarısız olması durumunda)
- Yumurtlama yetmezliği (diğer tedaviler başarısız olduğunda)
- Yumurtalık yetmezliği (yumurta bağışı ile)
- Yumurtalık rezervinde azalma
- Ciddi erkek etkisi

2.3. Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon

Kontrollü yumurtalık hiperstimülasyonu (COH), yardımcı üremede, overlerden büyük ve yüksek kalitede oosit içeren çok sayıda folikülün uyarılması için kullanılan bir prosedürdür. Foliküllerden aspire edilen oositlerin, eksojen hormonlar ve ejakülatın veya ameliyatla elde edilen spermilerin kombinasyonunu içeren yardımcı üreme teknolojisi, döllenme işleminin ardından endometrial boşluğa transfer edilir. YÜT'ta IVF ve ICSI en popüler yöntemlerdir. YÜT yoluyla elde edilen ilk gebelik örneği,

1976'da belirlenen ektopik gebeliktir (62). YÜT ile gerçekleşen ilk doğum 1978 yılında gerçekleşmiştir (63). Belirlenen ilk doğumdan bu yana dünya çapında beş milyondan fazla gebelik YÜT ile kolaylaştırılmıştır (64).

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonunda, amaçlanan oosit sayısı ve kalitesi eksojen gonadotropin uygulamasıyla elde edilir. FSH ve HMG (insan menopozal gonadotropini) tek başına veya kombinasyon halinde yapay gonadotropin olarak kullanılır. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonunda uygulanacak gonadotropin miktarı, hastanın yaşı, daha önce ovulasyon indüksiyonu ve KOH tedavileri denenmesinin yanı sıra ilacın dozajı, kilosu, yumurtalık rezervi, bazal FSH ve estradiol düzeyleri ve AMH düzeyine göre belirlenir.

2.3.1. Tedavi protokolleri

Tedavi protokollerinin amaçları; iptal oranının düşük olması, tedavinin riskinin ve yan etkilerinin azaltılması, takip ihtiyacının azaltılması, maliyetin düşük olması ve tek üreme oranının yüksek olmasıdır. Tedavi protokolleri dört gruba ayrılabilir. Bunlar doğal döngüler, değiştirilmiş doğal döngüler, ışık kaynaklı döngüler ve geleneksel döngülerdir. Geleneksel IVF'de GnRH agonistlerine (Uzun protokol) ve antagonistlere (Kısa protokol) yönelik protokoller kullanılır. Araştırmada GnRH protokolü ile tedavi döngüleri değerlendirilmiştir.

2.3.1.1. GnRH Agonistleri (GnRH-a)

Deneyisel ve klinik araştırmalarda, çoklu in vivo uygulamaların, gonadotropinlerin çift fazlı salınımına yol açtığı gözlemlenmiştir. Başlangıçta FSH ve LH'de hızlı bir artış (alevlenme etkisi) olur, ardından hücrelerdeki GnRH reseptörlerinin aşağı regülasyonu ve hipofizin içselleştirilmesi ile karakterize edilen hipofiz duyarsızlaştırma aşaması gelir. Gonadotropin üretimindeki ilerleyici azalma GnRH-a kullanıldığı sürece devam eder. Duyarsızlaştırmanın şiddeti ve süresi, en azından LH için doza bağlıdır. Yine ilacın dozu ve formülasyonu, endojen GnRH'ye karşı direnç süresinin uzunluğunu etkileyebilir ve bu süreden sonra ilaç artık kullanılmaz. GnRH-a'nın bu özellikleri tedavi için iki protokole dahil edilmiştir (65,66).

2.3.1.2. Kısa dönem GnRH-a protokolü

Bu protokolde löprolid asetat döngünün 2-4. günleri boyunca 1 mg/gün konsantrasyonda kullanılır. Erken foliküler fazda olgunlaşmaya başlar. Daha sonra dozaj her gün 0,5 mg'a düşürülür. Alevlenmedeki artış, foliküler gelişimi teşvik etmek için kullanılır, daha sonra hipofiz bezinin duyarsızlaştırma etkisi, bu etkiyi her gün kullanmak için kullanılır. Döngünün 3. gününde günlük 150-450 IU dozunda gonadotropin başlanır. Bu protokolde GnRH-a'nın kısa süreli uygulanmasının doğal LH artışını önleyeceği düşünüldü ve bunun sonucunda oosit toplama süresinde ayarlamalar yapıldı, protokolde 3 gün (ultra kısa protokol) ve 7 gün süre uygulanmaktadır (67,68).

Kısa protokol varyasyonları

Ultra-kısa protokol

3 gün süreyle agonist verilmesiyle alevlenmeye yanıt alınır, ardından agonistler çıkarılır ve tedaviye yalnızca gonadotropinlerle devam edilir. Erken yüksek LH seviyeleri daha sık görülür çünkü GnRH agonistleri, endojen gonadotropin üretimini inhibe etmek için uzun süre kullanılmaz. Bu protokol nadirdir çünkü sonuçlar klasik kısa ve uzun protokolden daha az olumludur.

OKS+ mikrod doz + GnRH agonist

14-21 günlük OKS baskılanmasının ardından siklusun ilk gününde günde iki kez 40 mcg mikrod doz leuprolid asetat başlandı. Adetin ilk gününden HCG gününe kadar uygulanır. Löprolid tedavisinin üçüncü gününde yüksek doz (300-450 IU/gün) gonadotropin başlandı. Bu tedavinin daha kısa rejimlere göre avantajları vardır. Uygulanan GnRH agonisti dozunun düşük olması ve OKS'ye yanıt olarak korpus luteum oluşumunu engellemesi nedeniyle serum progesteron ve androjen konsantrasyonlarında artış olmamıştır.

Bu, akut olarak yüksek serum FSH seviyelerine sahip, zayıf yanıt veren vakalar için mükemmel bir rejimdir. Döngü iptal oranları azaldı ve zirve serum E2 seviyeleri, metastaz oranları, klinik ve devam eden gebelik oranları arttı. Yedi klinik çalışmayı kapsayan bir meta-analizde kısa süreli ve uzun süreli GnRH agonisti tedavisinin benzer iptal ve gebelik oranlarına sahip olduğu rapor edilmiştir (69).

22 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, uzun rejimde biraz daha yüksek gebelik oranları rapor edilmiştir (70).

Gerçekten de gebelik ve canlı doğum oranları düşük gibi görünse de alevlendirme rejimi foliküler yanıtı iyileştirmiş ve siklus iptal oranlarını azaltmıştır. Dezavantajı ise OKS ile menstrüasyonu kontrol altına alınamayan hastalarda hastanın sık sık kontrole çağrılmasının gerekmesidir. Flare protokolünde luteal iyileşmenin gecikmesine bağlı olarak serum progesteron ve androjen düzeyleri artar. Bu durum oosit kalitesini, fertilizasyonu ve hamileliği olumsuz etkilemektedir.

2.3.1.3. Uzun dönem GnRH-a protokolü (Long Protokol)

Uzun etkili rejimde (uzun etkili bir GnRH agonisti ile down regülasyondan sonra ekzojen gonadotropin uygulaması), uzun etkili GnRH agonisti endojen hipofiz gonadotropin sekresyonunu baskılar. Böylece ekzojen gonadotropin stimülasyonu sırasında oluşabilecek erken LH artışı önlenir. Bu uygulama sayesinde sık LH ölçümlerine gerek kalmamakta (hastanın adaptasyonunu zorlaştırabilmektedir) ve siklus iptallerinin %20'sine yol açan erken luteinizasyon önlenmektedir (40,41). Erken LH artışları, GnRH agonisti aşağı regülasyonundan sonra döngülerin yalnızca <%2'sinde gözlemlendiğinden, foliküller yeterince büyük olana kadar stimülasyona devam edilebilir. GnRH agonistlerinin kullanıldığı çalışmalarda, tek başına gonadotropinlerin kullanıldığı çalışmalara göre daha yüksek yumurta ve gebelik oranları rapor edilmiştir (71,72). Bahsettiğimiz bu uzun rejim, uzun yıllardır ART için tercih edilen uyarı rejimi olmuştur. Tek dezavantajı, uzun süreli agonist tedavinin daha sonraki ekzojen gonadotropin tedavisine yanıtı azaltmasıdır. Bu nedenle, uygun foliküler gelişimin sağlanması için gonadotropinlerin toplam dozunun ve hacminin artırılması gerekli olabilir. Olağan tedavi rejiminde GnRH agonist tedavisi orta luteal fazda (ovülasyondan 1 hafta sonra) başlar. Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük seviyelerindedir. Menstruasyon veya gonadotropin stimülasyonuna kadar GnRH agonisti tedavisi (örn. 1 mg/gün dozunda leuprolid asetat). Daha sonra HCG'ye uygulama gününe kadar yarım dozda devam edilir. GnRH agonistlerinin uygulanmasını takiben, depolanmış hipofiz gonadotropinlerinin aniden salınması meydana gelir (alevlenme etkisi). Ancak bu hafif artışın foliküler gelişim üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (72,73).

GnRH agonisti tedavisine erken foliküler fazda da başlanabilir ancak bu uygulamayla downregülasyonun sağlanması daha uzun zaman alır ve kistik folikül gelişimi daha fazla olur (74). Luteal fazda agonist tedaviye başlandığında gonadotropinlerle ilave folikül ve oosit elde edilebilmektedir (75,76). Bu şekilde

uygulandığında yumurta ve embriyo sayısı artar. Adet döngüsü 28 günlük olan kadınlar için GnRH agonisti tedavisine başlamak için ideal zaman adet döngüsünün 21. günüdür. Yumurtlama zamanı bazal vücut ısısı yükseltilerek veya idrarda LH ölçülerek belirlenebilir. Ovulasyondan sonraki 8. günde tedaviye başlanabilir.

Kullanılan GnRH agonistleri:

- Lupron asetat: deri altı enjeksiyon
- Nafrelin asetat: burun içinden
- Buserelin asetat: deri altı/burun içi uygulama
- Triptorelin asetat: deri altı enjeksiyon

Tüm agonistlerin etkilerinin aynı olduğu bildirilmektedir. Löprolid ve goserelin'in uzun etkili formülasyonları da mevcuttur, ancak gonadotropinin toplam dozunun ve süresinin uzatılması gerekebilir. Standart tedavilere iyi yanıt vermeyen hastalar için:

- a) GnRH agonisti dozu yarıdan fazla azaltılabilir,
- b) Gonadotropin uygulamasının 5. gününde agonistler kesilebilir.
- c) Stimülasyon başladıktan sonra agonist tamamen durdurulabilir. Böylece gonadotropin stimülasyonuna yanıt iyileştirilir.

Gonadotropin stimülasyonunu başlatmadan önce serum E2 düzeyleri ve yumurtalık foliküler aktivitesinin değerlendirilmesi gerekir;

- E2 <40 pg/ml olmalıdır
- Başlangıç ultrasonunda >10-15 mm'lik foliküler kistler görülmemelidir.

Bazı araştırmacılar, foliküler kist oluşumunun, gonadotropin stimülasyonuna zayıf yanıt verdiklerini ve daha düşük oosit ve embriyo sayıları nedeniyle daha düşük IVF başarı oranlarına yol açabileceğini gösterdiğine inanmaktadır. Bazı araştırmacılar ise etkisinin olmadığını iddia etmektedir (77,78). Sonuçlar aynı olmasına rağmen kisti olan hastalarda siklus iptalleri ve total gonadotropin dozları artırıldı. Over kistlerinin aspirasyonu, stimülasyon cevabını olumsuz etkilemez, hatta aspire edilen overlerde foliküler cevabı arttırılabilir (79). Ancak karşı over normal ise enfeksiyon riskinden kaçınmak için bu ameliyata gerek yoktur.

Gonadotropinlerin klasik başlangıç dozu 225-300 IU/gündür. Kullanılan gonadotropinler üriner FSH, rekombinant FSH, üriner gonadotropindir (hMG).

Yükseltme veya düşürme protokollerinden herhangi biri kullanılabilir, ancak düşürme protokolü daha çok tercih edilen protokoldür. Foliküler steroidogenez için gerekli olan LH dozu %1 LH reseptörüne bağlanma ile sağlanır. Bu nedenle, GnRH agonisti tedavisinden sonra salınan LH (hala küçük olsa da) folikülogeneze yardımcı olmak için yeterlidir (uFSH veya rFSH tarafından uyarılır). Ancak güçlü bir şekilde baskılanan döngülerde LH konsantrasyonları yetersizdir (80). Tek başına FSH tedavisi gören ve bu tedaviye yanıt vermeyen hastalarda rFSH + rLH tedavisi denenebilir. Tek başına FSH ve LH düzeylerinde belirgin azalma (<1 IU/L) durumunda gonadotropin uygulamasının toplam dozu ve süresi artar, E2 düzeyleri azalır, oosit ve embriyo sayısı azalır. Bunun yanı sıra dölleme, implantasyon ve gebelik oranları da azalmaktadır.

E2 ve TVUSG kullanarak stimülasyona verilen yanıtları izleyin. İlk E2 ölçümü gonadotropin uygulamasından 3-5 gün sonra yapıldı ve ölçümler 1-3 gün aralıklarla tekrarlandı. Pek çok kadın 7-12 günlük stimülasyona ihtiyaç duyar. Amaç, 17-18 mm çapında en az iki folikül ve 14-16 mm çapında birkaç folikül sağlamak ve popülasyon büyüklüğü ve olgunluğuna uygun bir E2 düzeyine ulaşmaktır (örn. 14 mm foliküller için yaklaşık 200 pg/ml E2). Faydaları tartışmalı olmasına rağmen endometrial gelişim de araştırılmaktadır. HCG uygulandığı gün endometrial kalınlık $>8-9$ mm veya üç katmanlı ise prognozun iyi olduğu, endometrial kalınlık $<6-7$ mm ve görünüm homojen ise prognozun kötü olduğu rapor edilmiştir (81,82). Ayrıca endometrial kalınlığı anlamlı derecede artan (<14 mm) olguların prognozunun daha kötü olduğu da rapor edilmiştir. Foliküller hazırlandıktan sonra 5000-10000 mIU (250 µg rekombinant form) dozunda hCG uygulanmaktadır.

Gonadotropin stimülasyonuna iyi yanıt veren hastalar aynı zamanda siklus sırasında da yüksek progesteron seviyelerine sahip olabilir (siklus ortası progesteron artışının $>0,9-1,0$ ng/ml olması zayıf yanıt veren vakalarda özellikle önemlidir).

Kısa ve uzun vadeli rejimler karşılaştırıldığında farklı sonuçlar elde edilse de meta-analitik çalışmalarda anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir (83). Hipofiz duyarsızlaştırma parametreleri (hız, yoğunluk, kullanım süresi) kullanılan analoga, siklustaki ilk kullanım gününe, kullanım süresine ve kullanılan preparasyona bağlıdır (84).

Tablo 2: Standart, Minidoz ve Ultraminidoz İçin Önerilen Şema

GnRH analoğu	Standart doz	Minidoz	Ultraminidoz
Leuprolide	2-1 mg	1-0,5 mg	0,5-0,25 mg
Nafarelin asetat	1200-600 ug	800-400 ug	400-200 ug
Buserelin asetat	900-450 ug	600-300 ug	

GnRH agonistlerinin dezavantajları ise uzun süreli uygulama gerektirmesi ve alevlenmeler (yumurtalık kistleri) veya desensitizasyon (yumurtalık tükenmişliği sendromu) nedeniyle ortaya çıkan yan etkilere (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu araştırmanın amacı, IVF tedavisi alan hastalarda progesteron priming ile GnRH antagonist tedavi protokolünün karşılaştırılmasıdır.

Çalışmamız Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (GAEK) Başkanlığının ... tarih sayılı etik kurul onayı ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Anabilim Dalı'nda retrospektif olarak yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Hipotezleri

H1: IVF tedavisi alan hastalarda progesteron priming ile Gn Rh antagonist tedavi protokolleri arasında başarı oranları eşit bulunması.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 01/06/2016- 01/09/2023 tarihleri arasında başvuran hastalar oluşturmaktadır.

Belirtilen tarihlerde başvuran 272 hasta kişi evreni oluşturmaktadır.

Örnekleme ise; belirtilen tarih aralığında tubal faktör, polikistik over sendromu, düşük over rezervi, açıklanamayan infertilite ve hafif orta erkek faktör nedeniyle tüp bebek tedavisi uygulanan 272 kadın oluşturmaktadır.

Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri:

- Yaş
- Hcg günü progesteron düzeyi, >11 mm folikül sayısı
- Antagonist siklus ilaç dozu
- Hcg günü estradiol düzeyi
- Endometrial kalınlık
- İvf endikasyonu

- VKI (Vücut kitle indeksi)
- Erkek faktör
- Stimulasyon süresi
- Total FSH
- Total LH
- Transfer edilen embriyo sayısı
- Embriyo transfer günü
- Klinik gebelik oranı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmişlerdir.

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Azospermi nedeniyle TESE (Testiküler Sperm Ekstraksiyonu) yapılan hastalar,
- Donma çözme siklusu ile embriyo transferi yapılan sikluslar
- Herhangi bir genetik anormalliği tespit edilmiş olanlar çalışmamıza dahil edilmemişlerdir.

3.4. Veri Toplama Araçları

Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

Bilgi Formu: yaş, hcg düzeyi progesteron düzeyi>11mmfolikül sayısı, antagonist siklus ilaç dozu, hcg günü estradiol düzeyi, endometrial kalınlık, ivf endikasyonu, vki, erkek faktör, stimulasyon süresi, total fsh, total lh, transfer edilen endometrium sayısı, embriyo transfer günü, klinik gebelik oranı.

3.5. Verilerin Toplanması

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 01/06/2016- 01/09/2023 tarihleri arasında başvuran hastalar oluşturmaktadır.

Belirtilen tarihlerde başvuran 272 hasta kişi evreni oluşturmaktadır.

Örnekleme ise; belirtilen tarih aralığında tubal faktör, polikistik over sendromu, düşük over rezervi, açıklanamayan infertilite ve hafif orta erkek faktör nedeniyle tüp bebek tedavisi uygulanan 272 kadın oluşturmaktadır.

Araştırma belirtilen tarihler arasında KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Tüp Bebek Merkezine başvuran infertil hastalar arasında yapılan progesteron priming ve GnRH antagonist tedavileri karşılaştıracaktır. Bu tarihler arasında kliniğe başvuran infertil hastalar arasında gebelik elde edilmesi konusunda retrospektif olarak değerlendirilecektir. Gebelik elde edilmesi işlem sonrası kandan alınan beta hcg değerine göre belirlenecektir.

3.6.Verilerin Analizi

Araştırmanın örnek büyüklüğü Power Analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Güç değeri $(1-\beta)$ 0,95 olarak belirlenmiştir. Etki genişliği olarak 0,4 değeri kullanılmıştır. α (Alfa Hata Payı) 0,05'dir. Çalışmanın amacı, IVF tedavisi alan hastalarda progesteron priming ile GnRH antagonist tedavi protokolünün karşılaştırılmasıdır. Çalışmada ikili grup karşılaştırmaları yapılacağından dolayı örnek büyüklüğü hesaplanmalarında iki bağımsız grup için t testi esas alınmıştır. Buna göre iki taraflı (two-tailed) testlerde her bir grup için en az 164 hasta ile çalışılması gerekmektedir. Tek taraflı(one-tailed) testlerde de her bir grup için 136 hasta ile çalışılması gerekmektedir.

Çalışmada nicel değişkenler için uygun tanımsal istatistik ölçüler hesaplanacaktır. Araştırmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro Wilk's testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlere ait tanımlayıcı istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlere ait tanımlayıcı istatistik olarak ortanca (minimum; maksimum) kullanılmıştır.

İndüksiyon süresi, PRL, FSH, LH, AMH, HG, yaş, boy, kilo, toplanan oosit, M1, vücut kitle indeksi, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, üçüncü gün embriyo, beşinci gün embriyo ve toplam GnRH dozu genel olarak her bir grup (Cetrotide ve Duphastone) bakımından farklılığın değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi; gebelik durumu ve kan gruplarının her bir grup (Cetrotide ve Duphastone) ile ilişkisi için Ki-kare testi kullanılmıştır.

İndüksiyon süresi, PRL, FSH, LH, AMH, HG, yaş, boy, kilo, toplanan oosit, M1, vücut kitle indeksi, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, üçüncü gün embriyo, beşinci gün embriyo ve toplam GnRH dozu genel olarak her bir grup (gebelik olması ve gebelik

olmaması) bakımından farklılığın değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2016 programları kullanılmıştır. Tip-I hata düzeyi $\alpha=0,05$ alınarak istatistiksel hipotezler değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Normallik Analizi

Araştırmada kullanılacak analiz yöntemlerini belirlemek için araştırmanın sürekli değişkenlerine ait verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk tekniği kullanılarak progesteron priming ve GNRH antagonist grupları için ayrı ayrı test edilmiştir (Tablo 3). Normallik analizi bulguları progesteron priming ve GNRH antagonist gruplarının karşılaştırmasında kullanılacak değişkenlere ait verilerin dağılımların normal olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, iki grubun tabloda sunulan değişkenler açısından karşılaştırmasında non-parametrik bir test olan Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

Tablo 3. Gruplara İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Farklılıkların Karşılaştırılması

Değişkenler	Progesteron Priming (n=136)		GNRH Antagonist (n=136)	
	Shaphiro-Wilk	p	Shaphiro-Wilk	P
Yaş	0,98	0,08	0,96	0,00
Vücut Kitle İndeksi	0,96	0,00	0,92	0,00
PRL	0,95	0,00	0,09	0,00
FSH	0,79	0,00	0,82	0,00
LH	0,91	0,00	0,87	0,00
AMH	0,07	0,00	0,85	0,00
Estradial	0,65	0,00	0,66	0,00
İndüksiyon Süresi (Gün)	0,74	0,00	0,78	0,00
Toplanan oosit Sayısı	0,96	0,00	0,94	0,00
M1	0,66	0,00	0,57	0,00
M2	0,98	0,05	0,89	0,00
GV	0,85	0,00	0,61	0,00
EZ	0,78	0,00	0,65	0,00
DJ	0,56	0,00	0,65	0,00
2PN	0,97	0,00	0,92	0,00
Üçüncü Gün Embriyo	0,96	0,00	0,90	0,00
Beşinci Gün Embriyo	0,85	0,00	0,77	0,00
Toplam GNRH Dozu	0,97	0,00	0,97	0,01

4.2. Progesteron Priming ve GNRH Antagonist Gruplarının Karşılaştırılması

Progesteron priming ve GNRH antagonist grubundaki hastaların yaş, vücut kitle indeksi, PRL, FSH, LH ve AMH açısından karşılaştırılması Tablo 2’de gösterilmiştir. Progesteron priming grubundaki hastaların yaş ortalaması $31,51 \pm 4,56$ ve GNRH antagonist grubundaki hastaların yaş ortalaması da $33,08 \pm 4,65$ olarak ölçülmüştür. İki grubun yaş ortalamaları arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p = 0,214$). Progesteron priming grubundaki hastaların vücut kitle indeksi ortalaması $25,67 \pm 4,74$ ve GNRH antagonist grubundaki hastaların vücut kitle indeksi ortalaması da $25,05 \pm 4,93$ olarak tespit edilmiştir. İki grubun vücut kitle indeksi ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,121$). Progesteron priming grubundaki hastaların PRL ortalaması $12,25 \pm 5,34$ ve GNRH antagonist grubundaki hastaların PRL ortalaması da $12,99 \pm 6,72$ olarak bulunmuştur. PRL ortalamaları arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p = 0,056$). Progesteron priming grubundaki hastaların FSH ortalaması $6,91 \pm 2,74$ ve GNRH antagonist grubundaki hastaların FSH ortalaması da $7,01 \pm 2,57$ olarak tespit edilmiştir. İki grubun FSH ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,179$). Progesteron priming grubundaki hastaların LH ortalaması $7,66 \pm 4,76$ ve GNRH antagonist grubundaki hastaların LH ortalaması da $6,46 \pm 4,04$ olarak saptanmıştır. LH ortalamaları arasındaki istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p = 0,234$). Progesteron priming grubundaki hastaların AMH ortalaması $5,31 \pm 4,64$ ve GNRH antagonist grubundaki hastaların AMH ortalaması da $4,80 \pm 3,58$ olarak bulunmuştur. AMH ortalamaları arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,156$). (Tablo3)

Tablo 4. Gruplara İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Farklılıkların Karşılaştırılması

Değişkenler	Progesteron Priming (n=136)		GnRH Antagonist (n=136)		Test İstatistiği	
	Ortalama±Ss	Ortanca (min; maks)	Ortalama±Ss	Ortanca (min; maks)	U (z)	p
Yaş	31,51±4,56	29,50 (18,00-40,00)	33,08±4,65	33,00 (20,00-43,00)	-1,026	0,214
Vücut Kitle İndeksi	25,67±4,74	25,00 (17,00-38,00)	25,05±4,93	24,00 (16,00-42,00)	-1,550	0,121
PRL	12,25±5,34	13,65 (4,20-36,00)	12,99±6,72	11,01 (2,40-41,10)	-1,975	0,056
FSH	6,91±2,74	6,10 (3,30-16,40)	7,01±2,57	6,50 (2,30-21,55)	-1,345	0,179
LH	7,66±4,76	7,35 (1,10-27,10)	6,46±4,04	6,74 (0,00-25,00)	-1,099	0,234
AMH	5,31±4,64	5,25 (0,94-38,40)	4,80±3,58	4,20 (0,35-19,51)	-1,350	0,156

Progesteron priming ve GnRH antagonist grubundaki hastaların estradial, indüksiyon süresi, oosit sayısı, M1, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, 3.gün Embriyo, 5.gün Embriyo ve toplam GnRH dozu açısından karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir. İndüksiyon süresi ($10,17 \pm 2,00$ ve $9,73 \pm 4,35$), M1 ($0,79 \pm 1,29$ ve $0,84 \pm 11,50$), M2 ($10,36 \pm 5,52$ ve $10,20 \pm 9,02$), GV ($1,18 \pm 1,16$ ve $1,65 \pm 8,50$), EZ ($2,66 \pm 3,17$ ve $1,11 \pm 1,88$), DJ ($0,81 \pm 1,59$ ve $0,74 \pm 1,23$), 2PN ($10,73 \pm 6,90$ ve $9,89 \pm 6,79$), 3.gün Embriyo ($8,53 \pm 5,84$ ve $7,17 \pm 6,06$) ve 5.gün Embriyo ($4,11 \pm 4,42$ ve $3,65 \pm 4,02$) parametrelerinin ortalamalarının progesteron priming ve GnRH antagonist grubundaki hastalar açısından anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ($p > 0,05$). Progesteron priming grubundaki hastaların toplam gonadotropin dozu ortalaması $3348,53 \pm 608,75$ ve GnRH antagonist grubundaki hastaların toplam GnRH dozu ortalaması da $2187,68 \pm 624,31$ olarak bulunmuştur. Toplam GnRH dozu ortalamaları arasındaki farkın progesteron priming grubu lehine anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0,015$). (Tablo 4)

Tablo 5. Gruplara İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Farklılıkların Karşılaştırılması

Değişkenler	Progesteron Priming (n=136)		GnRH Antagonist (n=136)		Test İstatistiği	
	Ortalama±Ss	Ortanca (min; maks)	Ortalama±Ss	Ortanca (min; maks)	U (z)	p
HCG günü Estradial	3437,54±5904,70	4197,00 (1178,00-16010,00)	3233,89±2302,42	2725,00 (206,00-18711,00)	-1,193	0,355
İndüksiyon Süresi (Gün)	10,17±2,00	10,00 (8,00-21,00)	9,73±4,35	162,00 (150,00; 180,00)	-0,397	0,692
Toplanan oosit Sayısı	14,19±6,91	15,00 (0,00-32,00)	13,96±10,63	13,00 (0,00-52,00)	-1,145	0,252
M1	0,79±1,29	0,00 (0,00-6,00)	0,84±11,50	1,00 (0,00-7,00)	-1,955	0,812
M2	10,36±5,52	10,00 (0,00-25,00)	10,20±9,02	9,00 (0,00-36,00)	-1,501	0,133
GV	1,18±1,16	1,00 (0,00-4,00)	1,65±8,50	1,00 (0,00-5,00)	-1,596	0,111
EZ	2,66±3,17	2,00 (0,00-6,00)	1,11±1,88	0,00 (0,00-5,00)	-1,107	0,212
DJ	0,81±1,59	0,00 (0,00-3,00)	0,74±1,23	0,00 (0,00-2,00)	-0,216	0,829
2PN	10,73±6,90	11,00 (0,00-33,00)	9,89±6,79	9,00 (0,00-31,00)	-2,640	0,008
Üçüncü Gün Embriyo	8,53±5,84	8,00 (0,00-25,00)	7,17±6,06	6,00 (0,00-34,00)	-2,242	0,025
Beşinci Gün Embriyo	4,11±4,42	4,00 (0,00-17,00)	3,65±4,02	2,00 (0,00-21,00)	-1,707	0,088
Toplam Gonadotropin Dozu	3348,53±608,75	3250,50 (600,00-4500,00)	2187,68±624,31	2200,00 (1050,00-4050,00)	-2,238	0,015

Progesteron priming ve GnRH antagonist grubundaki hastaların gebelik durumu ve kan grupları açısından karşılaştırılması için ki- kare testi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4’te gösterilmiştir. Elde edilen bulgular gebelik durumu ve kan grupları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir ($p > 0,05$). Progesteron priming grubundaki hastaların %36 oranında ve GnRH antagonist grubundaki hastaların da %35,3 oranında gebe kaldıkları anlaşılmıştır. Progesteron priming grubundaki hastaların 0, A, B ve AB kan gruplarına dağılımı sırasıyla %18,4, %61,8, %16,2 ve %3,7 iken GnRH antagonist grubundaki hastaların dağılımı sırasıyla %19,1, %67,6, %11,0 ve %2,2 şeklindedir.

Tablo 6. Grupların Bazı Değişkenler ile İlişkisi

Değişken		Grup				Test istatistiği	
		Progesteron Priming (n=136)		GNRH Antagonist (n=136)		χ^2	p
		N	%	n	%		
Gebelik durumu	Var	49	36,0	47	35,3	0,014	0,906
	Yok	87	64,0	86	64,7		
Kan Grubu	0	25	18,4	26	19,1	2,208	0,530
	A	84	61,8	92	67,6		
	B	22	16,2	15	11,0		
	AB	5	3,7	3	2,2		

5. TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER

1978 yılında tüp bebek yöntemiyle ilk çocuğun dünyaya gelmesinden bu yana dünya çapında ART yöntemleriyle 5 milyon çocuk dünyaya geldi. Her yıl 1,5 milyon kişi YÜT kullanmakta ve bu işlem sonucunda yaklaşık 350.000 bebek doğmaktadır (86). GnRH agonisti protokolünde, önceki siklusun luteal fazının ortasında (21. gün) bir GnRH analoguyla protokol başlatmanın birincil faydası, oositlerin gelişimini senkronize etmek için FSH ve LH'nin endojen salınımını engellemektir. Ekzojen hormonlarla ve döngünün luteinizasyonunu önlemek için. Protokole 21. günde başlamanın bir diğer faydalı yönü, 'alevlenme' etkisinin (sıcak basması, baş ağrısı, kan kaybı, yumurtalık kistlerinin gelişimi, huzursuzluk) gonadotropinin en düşük doğal seviyesinde olduğu döneme uyum sağlamaktır. GnRH'yi antagonize etme protokolü, adet dönemiyle başlamayı ve önemli bir "alevlenme" yaratmadan saatler içinde duyarsızlaştırmayı sağlayarak luteinizasyonun erken başlamasını önlemeyi içerir. Etkilerinin aniden başlaması uyarım süresinin sınırlı olmasını sağlar. GnRH antagonist protokolünün en önemli faydalarından biri OHSS gelişme oranının azalmasıdır. Protokolün dezavantajı, döngü sırasında değişen FSH konsantrasyonları nedeniyle foliküllerin asenkron gelişimidir.

Çalışmamızda IVF tedavisi alan hastalarda progesteron priming ile GnRH antagonist tedavi protokolünün karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 01/06/2016- 01/09/2023 tarihleri arasında başvuran ve 136'sı progesteron priming ve 136'sı da GnRH antagonist tedavi protokolü uygulanan toplam 272 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Progesteron priming ve 136'sı da GnRH antagonist tedavi protokolü uygulanan hastalar 20 farklı parametre açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda, toplam GnRH dozu parametresi haricinde diğer 19 parametre açısından progesteron priming tedavi protokolü uygulanan hastalar ve GnRH antagonist tedavi protokolü uygulanan hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Diğer bir deyişle, iki gruptaki hastaların yaşları, vücut kitle indeksi, PRL, FSH, LH, AMH, estradiol, indüksiyon süresi, oosit sayısı, M1, M2, GV, EZ, DJ, 2PN, 3.gün embriyo sayısı, 5.gün Embriyo ve kan grubu parametreleri birbirine yakın değerlerdedir ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Diğer taraftan, GnRH antagonist tedavi protokolü uygulanan hastalardaki toplam

gonadotropin dozunun progesteron priming tedavi protokolü uygulanan hastalarinkinden daha düşük olduğu saptanmıştır. 19 parametre açısından iki farklı tedavi uygulanan hastalar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı gibi tedaviler sonrasındaki gebe kalma oranlarının birbirine çok yakın olduğu (%36,0 ve %35,3) ve gebe kalma oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Literatürde daha önce gerçekleştirilmiş araştırmaların bulguları çalışmamızın bulgularıyla paralellik göstermektedir. Daya ve ark. GnRH agonistlerinin uygulanmasına ilişkin farklı yöntemleri karşılaştıran 27 çalışmanın yer aldığı bir meta-çalışma yürüttüler. Sonuç olarak uzun protokolün klinik gebelik oranı, kısa ve ultra kısa protokollere göre daha yüksekti (87). Sunkara ve ark. Kötü yanıt veren hastalarda, elde edilen oosit sayısı, stimölasyon süresi ve uzun protokolde kullanılan gonadotropin dozu, kısa protokole göre daha yüksekti (88). Uzun agonist protokolü, araştırmada gösterilen diğer protokollerle karşılaştırıldığında üstün performansı nedeniyle öncelikli olarak kullanılmaktadır. Uzun agonist protokolünde 3,75 mg'lık doz veya günlük 0,1 mg'lık doz kullanılabilir. Albuquerque ve ark.'nın meta-analizinde gebelik sonuçları açısından günlük doz ve deponun benzer olduğu ancak deponun kullanılan gonadotropin miktarını arttırdığı ve daha uzun süreli over stimölasyonuna neden olduğu saptanmıştır (89).

Çalışmamızda toplanan oosit sayısı açısından progesteron priming rejimi ve GnRH antagonist rejimi grubunda arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüp bebek sonuçlarına bakıldığında siklus iptal oranı %10 olup, siklus iptal nedenlerine bakıldığında %80,3'ü oosit toplanması ve fertilizasyon başarısızlığından, %3,8'i ise overlerin aşırı duyarlılığından kaynaklanmaktadır (90). Kanada'da adet iptali oranı %7 olup bunun %77,2'si yetersiz yumurtalık yanıtı, %2,9'u erken yumurtlama, %2,1'i aşırı yumurtalık yanıtı ve %1,7'si erken luteinizasyon nedeniyledir (91).

Tüp bebek başarısının en önemli bileşenlerinden biri hastanın yaşıdır. Araştırmalar yaş arttıça bebek sahibi olma ve başarılı tüp bebek yapma olasılığının azaldığını göstermiştir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 30 yaşından sonra her yıl bebek sahibi olma ihtimali %11, canlı doğum oranı ise %13 azalmaktadır (92). Araştırmamızda iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı, bununla birlikte, ortalama yaş dikkate alındığında antagonistik protokole sahip grupta yaş çeşitliliği biraz daha fazladır.

İleri yaş, yüksek bazal FSH, infertilite süresinin uzunluğu ve tüp bebekte bebek sahibi olma olasılığı arasında anti-korelasyon gözlenmiştir (93). Araştırmamızda priming rejimi ve GnRH antagonist rejimi grubunda arasında FSH değeri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ve infertilite süresi açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmalar, artan vücut kitle indeksinin yumurta sayısı, başarılı bir doğurganlık rejimi olasılığı, gerekli gonadotropin miktarı ve düşük sayısı ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (94; 95). Araştırmamızda iki grup arasında vücut kitle indeksi açısından fark yoktu veya ortalama vücut kitle indeksi normal aralıktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre antagonist rejim grubunda kullanılan toplam gonadotropin dozu daha yüksektir. Griesinger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, GnRH antagonist rejimlerinin kullanım oranının, 30 yaşın üzerindeki hastalarda IVF sikluslarının sayısı ile birlikte arttığını gösterdi. Bu durum yaşlı hastalarda ve over yanıtı zor olan hastalarda çoğunlukla antagonist rejimlerin tercih edildiğini göstermektedir (96).

“Coasting” uygulamalarının oranı agonist grupta %23,7, antagonist grupta ise %11,6 olup agonist grupta bu oran anlamlı olarak daha yüksekti. Albano ve arkadaşlarının 2006 yılındaki incelemesinde agonist protokol grubunda “coasting” oranı daha yüksekti (97). OHSS oranı agonist rejimde %6,5, antagonist rejimde ise %1,1 olup, agonist rejimde anlamlı olarak daha yüksektir (98). Al-Inany ve ark.’nın 2011 yılındaki incelemesinde GnRH antagonisti rejim alan grupta OHSS oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (OR 0,43, %95 CI 0,33-0,57) (99). Pundir ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan bir meta-analizde, PKOS hastalarında orta ve şiddetli OHSS insidansı, GnRH antagonisti rejimi grubunda anlamlı derecede azalmıştır (RR 0.60; %95 CI 0.48-0.76; $p < 0.0001$) (100). Xiao ve ark.’nın 2014 yılındaki meta-analizinde GnRH antagonisti rejimi alan grupta OHSS görülme sıklığının anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür (OR: 0,59, %95 GA: 0,42, 0,82; $p = 0,002$) (101). Çalışmada OHSS görülme sıklığına baktığımızda bu oran agonist grupta %8,1, antagonist grupta ise %2,1 olarak tespit edilmiştir. Agonist grupta bu oranın istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. OHSS, antagonist rejim alan hastalarda daha az sıklıkta ortaya çıkar ve çalışmalarda OHSS’nin, bir GnRH antagonist rejiminde HCG yerine bir GnRH agonisti ile tetiklenmesiyle daha da azaldığı görülmüştür. GnRH analogları ile ovulasyon tetiklendiğinde OHSS daha az görülmekle birlikte düşük gebelik oranları ve yüksek oranda erken gebelik kaybı gözlenmiştir (102-

104). Luteal faz desteğinin arttırılması ve luteal fazda düşük doz HCG uygulanmasıyla gebelik oranları arttırılmakta ve kayıplar azaltılmaktadır (25). Bu, özellikle OHSS riski yüksek olan hastalarda GnRH antagonist rejiminin seçiminde önemli bir rol oynamaktadır.

Çalışmamızda her iki grupta da fertilizasyon oranları benzerdi. Albano ve Badrawi'nin çalışmasında iki rejim grubu arasında fertilizasyon oranları açısından farklılık bulunmamıştır (105). Çalışmamızda hCG günündeki endometrial kalınlık değerleri iki uygulama arasında da benzer bulunmuştur. Xavier, Badrawi ve Xaoi'nin çalışmalarında hCG günündeki endometrial kalınlık değerleri iki rejim arasında benzerdir (106).

Düşük oranları incelendiğinde, çalışmalardaki her iki protokol grubu için de tutarlı sonuçlar elde edilmiştir (107,108). 2011 yılındaki Cochrane incelemesinde, randomize edilmiş ve uzun protokolün GnRH protokolüyle karşılaştırıldığı 45 deneysel çalışma dahil edilmiştir. Takip edilmeyen canlı doğum oranlarında (OR=0,86, %95 CI=0,69-1,08) veya devam eden gebelik oranlarında (OR=0,87, %95 CI=0,77-1,00) anlamlı fark vardır (99). Xao'nun 2014 yılında yayınladığı çalışmada GnRH antagonisti protokol grubunda klinik gebelik oranı (OR: 0,87, %95 CI: 0,75-1,0), devam eden gebelik oranı (OR: 0,87, %95 CI: 0,74-1,03) anlamlı derecede düşüktür ve canlı doğum oranı (OR: 0,89, %95 CI: 0,64-1,24) ile protokoller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (109).

GnRH protokolü kimyasal gebeliklerin desteklenmesinde etkilidir (OR=1.696, %95 CI=1.272-2.262; p<0.001). Devam eden gebelikler üzerindeki etkisi dikkate alındığında her iki protokolün etkisinin benzer olduğu görülmüştür (OR = 1,115, %95 CI = 0,817-1,523; p = 0,493).

Araştırmanın sınırlılıkları göz önüne alındığında, anlamlı olmasa dahi iki hasta grubu arasındaki yaş farkı sonuçları etkilemiş olabilir. Antagonist protokolündeki yaş, üretilen M2 oosit sayısının azlığına, kullanılan ortalama günlük gonadotropin dozuna ve siklusun iptal oranının yüksek olmasına bağlanmaktadır. Progesteron priming genç yaş aralığı, OHSS ve yavaşlamanın yüksek yüzdesinden sorumludur. Uterin infertilite ve endometriozisin her ikisi de bebek elde edilmesi daha zor olan infertilite türleridir, agonist protokol yeterli düzeyde başarı sağlayamamıştır, ancak çalışmalar antagonist protokolün daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmanın güçlü yönleri, çok

sayıda döngü, özellikle de agonist protokolü gibi şu anda yaygın olmayan protokollerin sayısıdır. Yaşın etkisi ortadan kaldırıldığında her iki protokol de devam eden gebelik oranlarında benzer etkinliğe sahiptir.

Dolayısıyla progesteron priming ile elde edilen gebelik oranları antagonist protokolün başarı oranı ile benzerdir. Mevcut protokolün yüksek yaşları ve sınırlı kullanım süreleri nedeniyle GnRH antagonistlerine odaklanmasına rağmen, progesteron priming benzer doğurganlık oranları nedeniyle kolaylıkla tercih edilmektedir.



6. KAYNAKLAR

1. Hwang P, Guyda H & Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 1902–6.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, ve ark. PRL: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80(4): 1523–631.
3. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* (2011) 96:273– 88.
4. Zhang D, Yuan X, Zhen J, Sun Z, Deng C and Yu Q (2020) Mildly Higher Serum Prolactin Levels Are Directly Proportional to Cumulative Pregnancy Outcomes in in-vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. *Front. Endocrinol.* 11:584.
5. Moody J(ed). Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. RCOG clinical guidelines 2004, NICE.
6. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends, *Fertil Steril* 5 : 192,1991.
7. Abma J, Chandra A, Mosher W, et al: Fertility, family planning, and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 23:1, 1997.
8. American Society for Reproductive Medicine: Aging and fertility in women. *Fertil Steril* 86(Suppl 4):S248, 2006a.
9. Soares S, Barbosa dos Reis M, Camargos A: Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 73:406, 2000.
10. Toner J, Philput C, Jones G, et al: Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 55:784, 1991.

11. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod.* 2002 Jan;17(1):118-23.
12. Sahmay S, Oncul M, Tuten A, Tok A, Acikgoz AS, Cepni I. Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of the pregnancy rate in women of advanced reproductive age, *J Assist Reprod Genet.* 2014 Nov;31(11):1469-74.
13. La Marca A, Broekmans Fj, Volpe A, et al: Anti-müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod* 24(9):2264, 2009.
14. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, et al: Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 95(1):170, 2011.
15. Frattarelli J, Lauria-Costab D, Miller B, et al: Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 74:512, 2000.
16. Bates g, Garza D, Garza M: Clinical manifestations of hormonal changes in the menstrual cycle. *Obstet Gynecol Clin North Am* 17:299, 1990.
17. Guermandi E, Vegetti W, Bianchi M, et al: Reliability of ovulation tests in infertile women. *Obstet Gynecol* 97:92, 2001.
18. Hull MG, Savage PE, Bromham DR, Ismail AA, Morris AF. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle (“ovulation”) derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril.* 1982;37(3):355-60.
19. Hummel WP, Clark MR, Talbert LM. Transient hyperprolactinemia during cycle stimulation and its influence on oocyte retrieval and fertilization rates. *Fertil Steril* 1990;53:677-81.
20. Luciano A, Peluso J, Koch E, et al: temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstet Gynecol* 75(3 Pt 1):412, 1990.
21. Scott R, Snyder R, Bagnall J, et al: Evaluation of the impact of intraobserver variability on endometrial dating and the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril* 60:652, 1993.

22. Balasch J, Fabregues F, Creus M, et al: The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. *Hum Reprod* 7:973,1992.
23. Scott R, Snyder R, Bagnall J, et al: Evaluation of the impact of intraobserver variability on endometrial dating and the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril* 60:652, 1993.
24. Tsiami A, Chaimani A, Mavridis D, Siskou M, Assimakopoulos E, Sotiriadis A. 2016. Surgical treatment for hydrosalpinx prior to in-vitro fertilization embryo transfer: a network metaanalysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 48:434–445.
25. DeBraekeleer, M. and Dao, T.N. (1991) Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum. Reprod.*, 6, 245-250.
26. Martinez, M.C., Bernabe, M.J., Gomez, E., Ballesteros, A., Landeras, J., Glover, G., GilSalom, M., Remohi, J. and Pellicer, A. (2000) Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients. *J. Androl.*, 21, 651-655.
27. Brandell, R.A., Mielnik, A., Liotta, D., Ye, Z., Veeck, L.L., Palermo, G.D. and Schlegel, P.N. (1998) AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum. Reprod.*, 13, 2812-2815.
28. Dodson WC, Whitesides DB, Hughes CL, et al: Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 48:441, 1987.
29. Van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, et al. Natural conception rates in couples with unexplained or mild male subfertility scheduled for fertility treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2018; 33:919.
30. Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002; 360:151.
31. Centres for Disease Control and Prevention: Vital signs: current cigarette smoking among adults aged 18 years-United States, 2005-2010. *MMWR* 60(35):1207, 2011.

32. American Society for Reproductive Medicine: Smoking and infertility. *Fertil Steril* 90(5 Suppl): 254, 2008d.
33. Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, et al: Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ* 317:505, 1998.
34. Hoeger K: Obesity and weight loss in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 28:85, 2001.
35. Thiering P, Beaupaire J, Jones M, et al: Mood state as a predictor of treatment outcome after in vitro fertilization/embryo transfer technology (IVF/ET). *J Psychosom Res* 37:481, 1993.
36. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, et al: The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 48:135, 1993.
37. Pellicer A, Oliveria N, Ruiz A, et al: Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 10(Suppl 2):91, 1995.
38. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, et al: Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 83:908, 2005.
39. American Society for Reproductive Medicine: Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 86(Suppl 1):S156, 2006.
40. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al: Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD004992, 2008.
41. Almog B, Sheizaf B, Shalom-Paz E, et al: Effect of excision of ovarian endometrioma on the antral follicle count and collected oocytes for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 94(6):2340, 2010.
42. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, et al: Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periautumnal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 162:354, 1990.
43. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, et al: Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 75:310, 2001.

44. Palomba S, Orio F, Falbo A, et al: Prospective parallel randomized, double blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4068, 2005.
45. Biljan MM, Hemming R, Brassard N, et al: The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 84(Suppl 1), S95, 2005.
46. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al: Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 85:1761, 2006.
47. Adashi EY, Rock JA, Guzick D, et al: Fertility following bilateral ovarian wedge resection: a critical analysis of 90 consecutive cases of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 36:3, 1981.
48. Buttram VC, Vaquero C: Post-ovarian wedge resection adhesive disease. *Fertil Steril* 26:874, 1975.
49. Farhi J, Soule S, Jacobs HS, et al: Effect of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic syndrome. *Fertil Steril* 64:930, 1995.
50. Armar N, McGarrigle H, Honour J, et al: Laparoscopic ovarian diathermy in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries: endocrine changes and clinical outcomes. *Fertil Steril* 53:45, 1990.
51. Kovacs G, Buckler H, Bangah M, et al: Treatment of anovulation due to polycystic ovarian syndrome by laparoscopic ovarian electrocautery. *Br J Obstet Gynecol* 98:30, 1991.
52. Centola GM: Successful treatment of severe oligozoospermia with sperm washing and intrauterine insemination. *J Androl* 18:448, 1997.
53. World Health Organization: The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 57(6):1289, 1992.
54. Jarow J: Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update* 7:59, 2001.

55. Evers JL, Collins JA: Assessment of efficacy of varicocale repair for male subfertility: a systematic revşew. *Lancet* 361(9372):1849, 2003.
56. Hammond M, Halme J, Talbert L, et al: Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol* 62:196, 1983.
57. Balen A, Braat D, West C, et al: Cumulative conception and livebirth rets after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction. *Hum Reprod* 9:1563, 1994.
58. Steures P, van der Steeg JW, Verhoeve HR, et al: Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for servikal factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod* 19:2263, 2004.
59. Fritz A M., Sperrof L., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Infertility*, 8th edition, Ch.27-29-30-31.
60. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincottt Williams and Wilkins 7 th edition Philadelphia.2005: 340-67.
61. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001750.
62. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*.1976; 1(7965):880-882.
63. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978; 2(8085): 366
64. European Society of Human Reproduction and Embryology. ART fact sheet. 2014.
65. Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting gonadhotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadhotrophins. *Human Reproduction Update* 1998; 4(1): 83-101.
66. Fitzgerald PA. Hypothlamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), *Basic and clinical pharmacology*. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.

67. Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a VVHO meeting. Geneva: VVHO, 2002, pp 102-125.
68. Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. Human Reproduction Update 1998; 4(1): 83-101.
69. Hughes EG, Federkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA, The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer meta-analysis of randomised controlled trial, Fertil Steril 58:888,1992
70. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong fh, Themmen AP, Serum anti-müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve, Hum Reprod 17: 3065,2002
71. Meldrum D, GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization, Obstet Gynecol 44:314,1989.
72. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J, Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective randomized, double blind, placebo-controlled study, Hum Reprod 15-2333,2000.
73. Daya S, Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles, Cochrane Database SystRev CD001299,2000
74. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W, Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression, Fertil Steril 50:400, 1988
75. Urbancsek J, Witthaus E, Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization, Fertil Steril 65:966, 1996.
76. Ron-El R, Hermann A, Golan A, Nachum H, Soffer Y, Caspi E, Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist—gonadotropins protocols in a randomized prospective study, Fertil Steril 55:574,1991.

77. Thatcher SS, Jones EE, Decherney AH, ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization, *Fertil Steril* 52:812, 1989.
78. Karande VC, Scott RT, Jones GS, Muasher SJ, Non-functional ovarian cysts do not affect ipsilateral or contralateral ovarian performance during in vitro fertilization, *Hum Reprod*, 5:431,1990.
79. Rizk B, Tan SL, Kingsland C, Steer C, Mason BA, Campbell S, Ovarian cyst aspiration and the outcome of in vitro fertilization, *Fertil Steril*, 54:661,1990.
80. Balasch J, Vidal E, Penarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, Fabregues F, Vanrell JA, Suppression of LH during ovarian stimulation; analysing threshold values and effects ovarian response and the outcome of assisted reproduction in downregulated women stimulated with recombinant FSH, *Hum Reprod* 16:1636,2001.
81. Ueno J, Oehninger S, Bryzski KT, Acosta AA, Philput B, Muasher SJ, Ultrasonographic appearance of the endometrium in natural and stimulated in vitro fertilization cycles and its correlation with outcome, *Hum Reprod* 6:901,1991
82. Check JH, Nowroozi K, Choe J, Lurie D, Dietterich C, The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle, *Fertil Steril* 59:72, 1993.
83. Barbieri RL, Hornstein MD. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 839-873.
84. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. *Human reproduction Update* 2002; 8(3):279-290.
85. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 792–6.
86. ART factsheet. European Society of Human Reproduction and Embryology. 2014.
87. Daya S, Maheshwari A, Siristatidis CS, Bhattacharya S, Gibreel AF. Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Systematic Review*, 2000;(2):CD001299.

88. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris F, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014; 101(1):147–153.
89. Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MC, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD002808.
90. Assisted Reproductive Technology National Summary Report. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2012;1:82 (<https://www.cdc.gov/art/pdf/2012-report/art-2012-fertility-clinic-report.pdf>).
91. CARTR Plus 2013 Report. The Canadian Assisted Reproductive Technologies Register (CARTR). (<https://cfas.ca/cartr-annual-reports.html>).
92. Wang YA, Healy D, Black D, Sullivan AD. Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002–2005. *Hum Reprod*. 2008; 23(7):1633-8.
93. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF) : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):577-89.
94. Gesink Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22(2):414–420.
95. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13(5):433–444.
96. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. *Hum Reprod* 2005;20(9):2373-75.
97. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online* 2007;14(5):640-9.

98. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod.* 2000;15(3):526–531.
99. Al Inany HG, Youssef MAFM, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG, AbouSetta AM. Gonadotrophinreleasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;5:CD001750.
100. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reproductive BioMedicine Online* 2012; 24:6-22.
101. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):e106854.
102. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12(2),159–168.
103. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1213–1220.
104. Youssef MAFM, Van der Veen F, AlInany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboul foutouh I, van Wely M. Gonadotropinreleasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonistassisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;10:CD008046.
105. Humaidan P, Polyzos NP. Human chorionic gonadotro pin vs. gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in assisted reproductive technology “The king is dead, long live the king!”. *Fertil Steril* 2014;102(2):339-341.

106. The European and Middle East Orglutron Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001;16(4): 644-51.



7. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. İnfertilitenin Etyolojik Dağılımı	4
Tablo 2. Standart, Minidoz ve Ultraminidoz İçin Önerilen Şema	26
Tablo 3. Gruplara İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Farklılıkların Karşılaştırılması ..	31
Tablo 4. Gruplara İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Farklılıkların Karşılaştırılması ..	37
Tablo 5. Gruplara İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler ve Farklılıkların Karşılaştırılması ..	37
Tablo 6. Grupların Bazı Değişkenler ile İlişkisi	40