

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

OTUZBEŞ YAŞ VE ÜSTÜ İNFERTİL HASTALARIN OVULASYON
SİTUMULASYONUNDA MULTİPLE DOZ ANTAGONİST
VE LONG LUCRİN PROTOKOLLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

141784

Dr. Übeyt AKÇİN

141784

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Onur KARABACAK

ANKARA-2004

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince bana emeği geçen tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Özdemir HİMMETOĞLU'na, tez danışmanım Prof.Dr.Onur KARABACAK'a, tüm tıp bebek ünitesi çalışanlarına, büyük sabır gerektiren bu zorlu maratonda her an yanımda olan sevgili ailem ve eşim Dr.Filiz AKÇİN'e ve acı, tatlı günleri beraber göğüslediğimiz değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr.Übeyt AKÇİN

Kasım 2004

Sayfa No

1). GİRİŞ VE AMAÇ	1
2). GENEL BİLGİLER	5
3).MATERYEL-METOD.....	17
4).BULGULAR	31
5).TARTIŞMA	50
6).SONUÇ	61
7).TÜRKÇE ÖZET.....	65
8).İNGİLİZCE ÖZET	68
9).KAYNAKLAR	71

GİRİŞ VE AMAÇ

In vitro fertilizasyon (IVF) çok sayıda folikül gelişimini sağlamak için kontrollü ovaryen hiperstimülasyonu (KOH) içerir. Human menopozal gonadotropin (hMG), üriner folikül stimüle eden hormon (uFSH) ve rekombinant folikül stimüle eden hormon (rekFSH) gibi gonadotropin preparatları overlerde multipl folikül gelişimini uyarmak için kullanılırlar. Foliküller belirli bir gelişim aşamasına geldikten sonra human chorionic gonadotropin (hCG) oosit matürasyonunu indüklemek ve ovulasyonu tetiklemek için kullanılır (41, 77).

Siklus iptali KOH sikluslarında belirli durumlarda önerilir. Folikül gelişiminin yeterli olmadığı kötü ovaryen yanıt veren olgular ile aşırı ovaryen stimülasyonun olduğu ve ovaryen hiperstimülasyon riski ortaya çıkan durumlarda genellikle siklus iptali gerekmektedir. Gonadotropin ile tedavi edilen sikluslarda prematür LH salınımı ve prematür lüteinizasyon da siklus iptalini gerektiren durumlardandır. Foliküler fazda LH'nın normalden fazla seviyelerde olmasının kötü reproduktif sonuçlara yol açtığı görülmesinden sonra KOH sikluslarında bioaktif LH seviyelerinin düşürülmesine yönelik önlemler kullanılmaya başlamıştır. Bu kötü reproduktif sonuçlar fertilizasyon ve gebelik oranlarında düşme ve spontan abortus oranlarının artmasını içermektedir (41).

Yüksek LH düzeyleri ve prematür LH salınımını önlemek için gonadotropinlerin pituiter down regülasyon ile salınımlarının baskılanması gerekmektedir. Bunu sağlamak için GnRH

analogları (GnRHa) 1980'lerin sonlarından itibaren kullanılmaya başlanmıştır ve bugün yardımcı üreme teknolojilerindeki (YÜT) KOH sikluslarında yaygın olarak kullanılmaktadır. YÜT'deki ovaryan stimülasyon protokollerinde GnRHa'larının kullanımı sonuçlarda belirgin düzelme sağlamıştır. GnRHa'ları kullanıma girmeden önce IVF programındaki siklusların %20' si prematür LH salınımı nedeniyle iptal olurken, GnRHa'larının kullanımı ile siklus iptal oranları yaklaşık %2 ' ye düşmüştür ve klinik gebelik oranlarında da artma olmuştur (24, 42).

GnRHa'ları östrojenin indüklediği erken LH salınımını baskılamaktadır. GnRHa'ları reseptörü uyarmasına bağlı olarak oluşan ilk uyarılma (flare-up) ve LH salınımı döneminden sonra GnRH reseptörlerinin down-regülasyon ve desensitizasyona yol açarlar. En çok kullanılan protokoller, analogların bir önceki siklusun luteal fazının ortasından başladığı (uzun luteal down-regülasyon) uzun protokol ve analogun siklusun birinci gününde başlanarak 12-14 gün kullanıldığı (uzun foliküler down-regülasyon) uzun foliküler protokollerdir. Diğer yandan uzun protokollerin; uzun tedavi süresi, foliküler olgunluğa erişmek için daha yüksek doz gonadotropin kullanılmasına bağlı yüksek maliyet gibi dezavantajları vardır (63). GnRHa'ları LH salınımını %98 hastada engelleyerek daha az siklus iptaline, daha çok oosit elde edilmesine ve daha yüksek gebelik oranlarına ulaşılmasına neden olurlar. Bununla birlikte GnRHa'larının bir kısım yan etkileri de vardır. Over stimülasyon tedavisine bir GnRHa'ğunu eklemek toplam tedavi süresini uzatır (yaklaşık toplamda 4 hafta), toplam gonadotropin kullanımını artırır, hastalarda daha fazla OHSS sendromu görülür ve hastalarda sıcak basması, terleme ve baş ağrıları gibi istenmeyen menopoz tipi semptomlara neden olabilirler (63).

GnRH Antagonistlerinin (GnRHAnt) Tarihiçesi

GnRHAnt'leri analoglarla paralel olarak geliştirilmeye başlanmasına rağmen klinik olarak kullanılabilir hale gelmeleri son yıllarda olmuştur. GnRH analogları sadece 1-2 amino asit farklılığıyla doğal GnRH'dan çok farklı değilken, antagonistler her 10 amino asitin 5-6'sının farklı olması ve D-amino asitleri içermesiyle GnRH'dan ayrılırlar. Sırasıyla 2 ve 3. pozisyonda bulunan His ve Trp'da değişiklik içeren ilk kuşak antagonistlerin düşük baskılama etkisi olduğu gözlenmiştir. 6. pozisyona D amino asit sokulmasıyla elde edilen 2. kuşak daha fazla süpresyon yapmasına karşın histamin salınımına bağlı alerjik reaksiyonlara yol açmışlardır. Bu problem 3. kuşak antagonistlerde D-Arg yerine D-ureidoalkyl amino asitlerin geçirilmesiyle çözülmüştür (15,18,48, 57). Bu üçüncü kuşak ajanlardan iki tanesi; Cetrorelix ve Ganirelix diğer gelişmelerle birlikte şu an klinik kullanımdadır. GnRH analoglarından farklı olarak antagonistler başlangıçta bir hipersekresyon yapmazlar; bunun yerine gonadotropin sekresyonunda hızlı ve tersinir bir baskılanmaya neden olurlar. GnRH antagonistlerinin temel etki mekanizması GnRH reseptörlerinin işgal edilmesidir (46). Uygulanmalarından 6 saat sonra FSH (%30) ve LH (%70) seviyelerine düşer. GnRHAnt'leri aynı zamanda analoglar tarafından ortaya çıkan ilk gonadotropin salınımının (flare-up etki) istenmediği durumlarda faydalıdır (46).

GnRH Antagonistlerinin Etki Prensipleri

GnRHAnt'leri pitüiter bezdeki GnRH reseptörlerini yarışmalı olarak inhibe eder ve gonadotropin salınımında doz bağımlı ani bir düşüşe neden olurlar (78). Bu özellikleri antagonistleri erken LH salınımının folikülogenez ve toplam sonuç üzerine kötü etkili olduğu ART protokollerindeki over stimülasyonu için potansiyel olarak kullanılabilir kılmaktadır (33). GnRH antagonistleri analoglara oranla KOH sikluslarında önemli klinik avantajlar

sağlamaktadır. Bunlar; LH'nın ilk uyarılmasını önleyerek toplam tedavi süresini kısaltmaları, OHSS riski ve menopozal semptomları azaltmalarıdır (54). GnRH antagonist tedavisindeki daha kısa süren ve daha kolay protokoller antagonist tedavilerinin analoglara göre hasta tarafından daha kolay uygulanmasını sağlamaktadır (31, 44, 78). Son olarak analog kullanılarak başarısız olunan protokol kullanmış hastalarda antagonistler faydalı olabilir (19).

Otuzdört yaşından sonra spontan gebelik hızı %50 oranında azalır (49). Bizim istatistiklerimiz de benzer sonuçlar göstermektedir. Bunun nedeni yaşlanmaya ve oositlerin apoptozisine bağlanmaktadır. Aynı zamanda stimülasyon protokolu , oosit sayı ve kalitesini etkileyerek gebelik oranını etkileyebilir. Uzun süreli GnRHa stimülasyon protokollerinin diğerleriyle kıyaslandığında daha başarılı gebelik oranının olduğu iyi bilinmektedir. Diğer yandan daha genç hastalarda kullanılan klasik GnRHa dozları 34 yaş üstündeki hastayı yüksek oranda baskılayabilir ve daha az follikül sayısı ile sonuçlanabilir. Böylelikle daha düşük gebelik hızıyla beraber daha yüksek HMG kullanımını gerektirebilir. Bir çok araştırmada microdose flare up ve antagonist protokollerle poor responder hastalarda iyi sonuç alınmasına rağmen 34 yaş üzeri poor responder olmayan hastalarda kullanımı ile ilgili fazla çalışma yoktur. GnRH analog ve antagonisti seçilmiş hasta gruplarında kıyaslayan çalışma olmaması üzere biz çalışmamızda otuz beş yaş ve üzeri hastalarda sonuçları değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

GnRH antagonistleri de analoglarda olduğu gibi doğal GnRH molekülündeki bazı amino asitlerin yer değiştirilmesi ile geliştirilmişlerdir. İlk kez 1972 yılında sentez edildikten sonra oldukça fazla sayıda antagonist geliştirilmiştir. Başlangıçta enjeksiyon yerinde ve bazen de sistemik olabilen allerjik reaksiyonlara neden oldukları için uzunca bir süre klinikte kullanılmamışlardır. Zamanla 3. jenerasyon antagonistler geliştirilmiş ve klinik kullanıma girmişlerdir. Bu gün 3.jenerasyon antagonistlerden Cetrorelix ve Ganirelix onay almış olup IVF tedavisinde kullanılmaktadır (18, 48). Bunun yanında, Antide ile ilgili faz III çalışmaları devam ederken Antarelix ve Azaline B ise halen prelinik çalışmalar seviyesindedir. IVF pratiğinde GnRHAnt kullanılması amacı prematür LH salınımını engellemek içindir (64). Hızlı bir şekilde GnRH reseptörlerini bloke ettikleri için E2 seviyesindeki artışın LH salınımını tetikleyebileceği dönemde yani geç foliküler fazda uygulanmaları gerekmektedir. Bu güne kadar 2 çeşit uygulama şekli tarif edilmiştir.

1-Tek doz protokolü = 3 mg GnRHAnt geç foliküler fazda tek doz olarak verilmektedir.

2-Multipl doz protokolü = 0.25 mg GnRHAnt folliküler fazda birden fazla sayıda uygulanmaktadır (Çoğunlukla stimülasyonun 6. gününde veya önde giden folikülün 14 mm' ye ulaştığı zaman). Her iki protokolün faz II ve III çalışmaları kontrollü ve kontrolsüz olarak yapılmış olmasına rağmen IVF sonuçları açısından yararlılıklarını ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (72).

Farmakokinetik

GnRH, peptidazlar tarafından hızlıca yıkıldığından, plazma yarı ömrü kısadır (2-5 dakika) (11). Çok az miktarı (%4) değişmeden idrara geçer (26). GnRHAnt'i "cetrorelix'in"

farmakokinetik ve farmodinamik özellikleri 0,25, 0.50 veya 1.00 mg'lık dozlarının tek doz veya multipl doz olarak verilmesiyle araştırılmıştır.

Her dozun bir kerelik uygulamasından sonra maksimum cetorelix konsantrasyonuna bir saat içinde ulaşılmıştır. Üç değişik doz grubunda yarı ömür 5-10 saat arasında bulunmuştur. Cetorelix uygulamasından 6-12 saat sonra FSH , LH, E2 ve progesteron seviyeleri düşmüştür. Multipl doz uygulandığında ortalama yarı ömür 20-80 saat bulunmuştur. FSH, LH ve E2 seviyelerinde doz bağımlı bir düşüş gözlenmiştir. Multipl dozdan sonra 0.25, 0.50 ve 1.00 mg'lık doz gruplarında ovülasyon sırasıyla 5, 10 ve 13 gün gecikmiştir.

Subkutan enjeksiyon sonrası cetorelix'in biyodeğerliliği %85'tir. Subkutan uygulama sonrası yarı ömrü 30 saattir ve % 85'i proteine bağlıdır. Benzer bir çalışma plasebo kontrollü yapılmıştır. Bir, 3, 5 mg'lık cetorelix dozları subkutan yolla siklusun 8. günü verilmiştir. Cetorelix yarı ömrü 56.9 ± 27.1 saat bulunmuştur. LH salınımindaki gecikme 1, 3, 5 mg'lık dozlar için sırasıyla 4.1 , 7.5 ve 9.3 gündür. %50 inhibisyon yapan doz 3.6 ng / ml ve ortalama etkin doz 1.6 ng/ml bulunmuştur (58).

Ganirelix için ise tek doz subkutan ilaç uygulaması sonrası biyodeğerlilik, randomize bir farmakokinetik çalışmada değerlendirilmiştir. Gönüllü bayan hastalar 0.25 mg'lık ganirelix'in subkutan (SC) ve intravenöz (IV) uygulamasına maruz kalmışlardır. Konsantrasyon zaman eğrisi her iki uygulama sonrası benzer bulunmuştur. Maksimum konsantrasyona ulaşma zamanları subkutan uygulama için 1.1 ± 0.3 saat olup bu değer 14.8 ± 3.2 'dir. Ortalama yarılanma ömürleri ise SC ve IV uygulama sonrası çok yakın bulunmuştur. Sonuç olarak ganirelix hızlıca emilir ve biyodeğerliliği yüksektir (%90). Ganirelix'in doz etkinliği ve

farmakodinamik özellikleri randomize bir çalışmada araştırılmıştır. Üç değişik (0.125, 0.25 ve 0.5 mg) ganirelix dozları 7 gün boyunca günde bir kez verilmiştir. Kararlı seviyelere 2-3 günde erişilir. Maksimum konsantrasyonlara yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Ganirelix'in 0.25 mg'lik son dozundan sonra serum LH, FSH ve E2 seviyeleri düşer. Bu hormonlar son dozdan 2 gün sonra normal seviyelerine dönerler. Multipl doz enjeksiyonları gonadotropinleri hızlıca baskıarken ilacın kesilmesinden sonra seviyeler çok çabuk normale döner (36, 61, 62).

Endikasyonlar

GnRH antagonistlerinin kullanımı ile ilgili ilk bilgi 1995 yılında Felberbaum ve arkadaşları tarafından yayınlanan, cetorelix'in KOH'da erken LH salınımını önlemesi amacıyla kullanımlardan elde edilmiştir. Tubal infertilite yakınması olan hastalar hMG ve değişik dozlarda cetorelix ile (3.1 ve 0.5 mg) uyarılmıştır. Böylece erken LH salınımı görülmemiştir (33). Bu bulgular yapılan diğer bir çalışmada, GnRHAnt'i cetorelix'in tek dozunun kullanımıyla doğrulanmıştır (64). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda cetorelix tek doz ve multipl doz protokolleriyle uygulanmışken, ganirelix yalnız multipl doz protokolüyle kullanılmıştır. Tek doz kullanımı daha kolay ve etkilidir (59).

Yapılan bir diğer çalışmayla ganirelix'in günlük doz uygulanım sonrası hormon seviyelerinin düşüp düşmediği, yan etkileri ve tedavi kesildikten sonra normale dönüş süreleri araştırılmıştır. Bir veya 2 mg uygulanımı sonrası ganirelix, gonadotropin ve E2 seviyelerini hızlıca düşürür. Ganirelix'in son dozundan sonra over fonksiyonları bütün hastalarda hızlıca normale dönmüştür. Buradan yazarlar, ganirelix'in etkili ve yan etki açısından iyi tolere edilen bir ilaç olduğu sonucunu çıkarmışlardır (59).

OHSS'yi GnRHAnt ile tedavi etmek ilk olarak 1998 yılında denenmiştir (31). Aynı yıl ganirelix kullanımıyla elde edilen ilk gebelik görülmüştür (44, 81). GnRHAnt'leri aynı zamanda embryo kriyoprezervasyonunda kullanılırlar. Malign hastalıkların tedavisi fertilitayı bozabilir. Bu nedenle kemoterapi başlamadan önce kriyoprezervasyon yoluna gidilmesi hastanın çocuk sahibi olmasına imkan verecektir (9). GnRH'a'ları kullanıldığında tedavi süresi 20-30 güne kadar uzar. GnRHAnt'leri kullanıldığında süre daha kısadır. Bu antagonistlerin önemli bir avantajıdır (9).

Kırk yaşın üstündeki IVF hastaları, mid-siklus GnRHAnt'inin kullanımının daha iyi sonuçlar verip vermediğinin anlaşılması açısından incelenmeye alınmıştır. Eskiden 40 yaş üstündeki hastalarda KOH yalnız FSH/hMG ile yapılır GnRH'a'u kullanılmaz iken zamanla bu hastalarda ganirelix kullanılmaya başlanmıştır. Ganirelix kullanımından sonra siklus iptal oranı azalmış, elde edilen oosit miktarı artmıştır, ancak transfer edilen embriyo miktarı, klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (16). Komifen sitratın kullanıldığı yumuşak stimülasyon protokollerinde de antagonistler ihtiyatlı kullanılmalıdır (27). Birçok yazar, PCOS hastalarında artmış LH seviyesinin fertilitayı olumsuz etkilediğini söylemektedirler. LH seviyesi yüksek olduğunda spontan gebelik oranları azalmaktadır. PCOS hastalarında yapılan IVF sonrası elde edilen oosit ve fertilizasyon oranları FSH/LH oranıyla ters orantılıdır. Bu anormallikler endojen LH baskılanınca düzelmektedirler. Diğer taraftan, implantasyon ve gebelik oranları deney grubununkiyle aynıdır. Yeni GnRH antagonistlerinin yan etkileri azalmıştır ve LH sekresyonunu saatler içinde baskılar. Etkisi 10-100 saat sürer (37).

Sonuç olarak, GnRHAnt'leri ile pulsatil GnRH'nın birlikte uygulanması PCOS hastalarında normal LH sekresyon paternini kurar. Bu tedaviyle sonuç alınmaması hastada over defekti olduğunu gösterir (51).

GnRHAnt'leri yapılan hayvan deneylerinde etkili ve güvenli bulunmuşlardır. İnsan gebeliklerinin sonuçları dikkatle incelenmelidir. IVF veya ICSI sırasında ganirelix kullanılan hastalardan elde edilen datalar yakın bir çalışmada açıklanmıştır. Bu çalışmada hastalara ganirelix' in 0.0625 'ten 2 mg'a kadar değişen dozları uygulanmıştır. Takipte %9 gebelikte düşük gözlenmiştir. Ortalama gebelik süresi tekiz gebelikler için 39.4 hafta , çoğul gebelikler için 36.6 haftadır. Tekiz doğumlarda %8.7 ve çoğul doğumlarda %54.2 oranla 2500 gr dan daha düşük ağırlıklı bebekler doğmuştur. Bir Beckwith-Wiedemann sendromu ve yedi minör malformasyon tespit edilmiştir. Bu ilk takip çalışmasında, obstetrik ve neonetal sonuçlar IVF-ET gebeliklerine yakın bulunmuştur (39, 70).

KOH için GnRH antagonistleri kullanılırken, oosit matürasyonu veya ovülasyon için çeşitli ilaçlar kullanılabilir; doğal GnRH, rhLH, kısa etkili GnRHa. Kısa etkili GnRHa özellikle OHSS geliştirme ihtimali yüksek olan hastalara verilmelidir (65).

GnRHAnt'inin geç folliküler fazda tek doz uygulanması LH salınımını geciktirir. Çalışmalar 3 veya 5 mg cetorelix'in subkutan yolla tek doz uygulanmasının LH salınımını yaklaşık 6-7 gün geciktirmekte olduğunu göstermektedir. Bu olay, OHSS riski yüksek olan iyi cevap veren hasta grubunda faydalıdır (45). Bu gecikmenin oosit kalitesi üzerine etkisi tam bilinmemektedir.

Toplam olarak GnRH antagonistleri için 4 kullanım alanı vardır;

- 1.GnRHAnt'nin over stimülasyon protokolünün bir parçası olduğu ve ovülasyon tetiklemesi için GnRHa'nun kullanılması
- 2.OHSS riski olan durumlarda LH salınımını geciktirmede
- 3.Luteal fazda korpus luteumun aktivitesini azaltmak için
- 4.PCOS hastalarında bozulmuş LH/FSH oranını düzeltmek için (7, 8, 21, 25, 52, 75).

Daha önceki tedavilerde kötü yanıt vermiş hastalar bir başka çalışmanın konusu olmuşlardır. Hastalar iki gruba ayrılmıştır 1. grup yalnız over stimülasyonu alırken 2. gruba ek olarak GnRHAnt verilmiştir. İki grup arasında yaş, infertilite süresi, bazal FSH konsantrasyonu, iptal oranları, elde edilen matür oosit, kullanılan gonadotropin miktarı, fertilizasyon oranı ve transfer edilen embryo açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (1).

Diğer Endikasyonları

Erkek kontrasepsiyonu için GnRHAnt ve androjenler birlikte kullanılabilirler (12). Myomların, endometriozisin, hormon bağımlı kanserlerin tedavisinde GnRHa etkin bulunmuşlardır. Bu durumlarda GnRHAnt'lerin kullanılması etkisi çok daha hızlı başlayacağından daha avantajlıdır. Bu yeni tedavi modeli araştırma aşamasındadır (6, 29, 74).

Kontrendikasyonları

GnRHAnt gebelikte, laktasyonda, postmenopozal kadınlarda, ciddi böbrek ve hepatik yetmezlikte, ilaca karşı hipersensitivitesi olanlarda kontrendikedirler. Bugüne kadar ilacın ciddi bir yan etkisi bildirilmemiştir.

GnRH Antagonistlerinin Etki Prensipleri

Bilindiği üzere GnRH hipotalamusdan salınan 10 amino asitten oluşan bir polipeptiddir. Hipofiz bezinde spesifik olarak LH ve FSH sekresyonu ve sentezini sağlayan hücrelere bağlanmaktadır. Reseptör ile birleşmesi sonra mikroagregasyona yol açmakta ve kalsiyum bağımlı bir mekanizma ile FSH ve LH sekresyonlarını başlatmaktadır. Kullanımda olan antagonistlerde polipeptid zincirindeki amino asit pozisyonları değiştirilmiş olup eski jenerasyon antagonistler gibi histamin deşarjına neden olmamaktadırlar. Bu ajanlar aniden GnRH reseptörüne kompetitif bir şekilde bloke ederler. LH inhibisyonu FSH inhibisyonuna göre daha dominanttır. Muhtemelen FSH yarılanma süresinin daha uzun olmasından kaynaklanmaktadır (14). GnRHa'ları ise transmembran reseptörüne bağlanırlar ve flare-up dönemi geçtikten sonra down regülasyona neden olurlar. Doğal olarak kronik kullanımları gerektiği için dezavantaj oluşturmaktadırlar. Bunun yanında bazı yan etkilerde ortaya çıkar. Örneğin flare-up döneminde ovaryen kist gelişebilir veya ovaryen deprivasyon sendromu (ateş basmaları, vajinal atrofi, baş ağrısı vs.) görülebilir. GnRHAnt'lerinin inhibitör etkileri ise doza bağımlı ve endojen GnRH miktarına bağlıdır (25, 73).

FAZ II ÇALIŞMALAR

Tek doz protokol

Oliveness ve arkadaşları 5 mg cetorelix'i geç folliküler fazda 3mg ve 2 mg olarak uygulayıp, karşılaştırma yapmışlardır. 2mg lık doz LH yükselmesini 3 gün kadar önlemiştir. Yapılan gözlemlerde ise antagonist verildikten 4 gün sonra LH yükselmesi saptanmış. 3 mg lık doz ise 4. güne kadar LH yükselmesini engellemiştir (66, 67, 69). Plazma LH seviyesi antagonist uygulandıktan hemen sonra düşmüştür. Bu etkilerine ilave olarak IVF sonuçlarına kötü yönde

etkileri bulunmamaktadır. Hasta toleransı yönünden Cetorelix çok rahat bulunmuş sadece %15 hastada enjeksiyon yerinde eritem görülmüştür (5, 17).

Multipl doz protokol

Multipl doz çalışmalarında prematür LH yükselmesini engelleyecek fakat aynı zamanda hipofizi fazla baskılamayacak doz bulunması amaçlanmıştır. 3mg Cetorelix verildikten sonra hem gonadotropin hem de estradiol baskılanmaktadır (80). Ganirelix çalışma grubu indüksiyonun 6. gününden itibaren antagonist uygulanmaya başlanmıştır. Altıncı günün seçilme sebebi ise bu günden sonra LH yükselmeleri daha sık olmaktadır. Çeşitli araştırmalarda çeşitli dozlar kullanılarak en iyi sonuç elde edilmeye çalışılmıştır. Bu bağlamda 3mg- 1mg- 0.5mg- 0.25 mg dozlar uygulanmıştır. Bütün çalışmalar tüm dozlarda LH serum seviyesinin düştüğünü göstermiş fakat düşük doz alan yani 0.5 ve 0.25 mg hastalarda daha iyi IVF sonuçları elde edilmiş (23,30). Başka bir araştırma ise 0.5 -0.25 - 0.1 mg dozlarının hepsinde prematur LH yükselmesi engellenmiş ve LH serum seviyesi azaltılmıştır. Sadece 1 hasta 0.1 mg dozda LH yükselmesi ve progesteron artması görülmüştür. 0.25 ve 0.5 mg doz alan hastalarda IVF sonuçları benzerlik göstermiştir (4). Aynı grup 0.25 mg uygun doz olarak kabul etmişlerdir. Ganirelix çalışma grubu (1998) da 0.25 mg multipl doz uygulamasını efektif ve güvenli bulmuş, prematür LH yükselmesinin engellenmesi IVF sonuçlarında değişikliğe yol açmadığını saptamıştır (35). Kol ve arkadaşlarının Ganirelixin doza bağımlı olarak donmuş embryo transferlerinde etkisini incelemiş ve embriyoların gebelik gerçekleştirme potansiyellerini etkilemediğini görmüştür (47).

FAZ III KONTROLLÜ RANDOMİZE ÇALIŞMALAR

Tek doz protokol:

Oliveness ve arkadaşlarının tek doz protokolü triptorelin içeren analog uzun protokolle karşılaştırmışlar. Yüzonbeş hastaya cetorelix 3mg vermişler eğer 4 gün içerisinde HCG enjeksiyonu için yeterli folikül gelişimi olmazsa dozu 0.25 mg olarak tekrarlamışlar. Otuzaltı hastaya ise long protokol uygulanmış. Toplam 18 hasta cetorelix günü LH yükselmesi göstermiş fakat uygulamadan sonra LH seviyesi düşmüş, aralarından 4 tanesi daha sonra gebe kalmış. LH yükselirken engellenmesinin gebelik üzerine etkisi olmadığı sonucu çıkarılmış. Analog grubundan sadece 1 hasta LH yükselmesi gösterirken, cetorelix grubundan hiç bir hasta LH yükselmesi göstermemiş. Cetorelix sonrası 4 gün içinde hiç bir hastada LH surge olmamış. Cetorelix grubunda indüksiyon süresi daha kısa sürmüş ve daha az sayıda gonadotropin ampülü kullanılmış. Long protokol uygulanan hastalarda daha fazla oosit toplanmış ve daha fazla embryo elde edilmiş. Bununla birlikte cetorelix grubunda matur oosit sayısı, fertilizasyon klinik gebelik ve abortus oranlarında long protokol grubuna göre fark saptanamamıştır. OHSS olguları cetorelix grubunda daha az izlenmiş, istatistiksel olarak farka ulaşılmamış ama long protokol grubunda OHSS riski olan ve iptal edilmiş olgular ilave edilecek olursa fark bulunmuştur (71, 74).

Sonuç olarak bu çalışma tek doz 3 mg cetorelixin geç folliküler fazda kullanımının efikasitesini göstermiştir. Kullanım kolaylığı ve kompliansın uygunluğu avantajlarıdır. Yan etki olarak sadece enjeksiyon yerlerindeki kızarıklıklar izlenmiştir. Bu protokol daha az süre ovulasyon indüksiyonuna, daha az sayıda ilaç kullanımına ve daha az sayıda OHSS gelişmesi ile karakterize olmuştur. IVF sonuçları açısından da long protokolle uyumluluk göstermiştir. Bazı hastalarda estradiol seviyesi rek FSH kullanılan hastalarda antagonist enjeksiyonundan

sonra düşmüştür. Gonadotropin dozunun biraz artırılması estradiol seviyesinin azalmasını engeller. Cetrorelix sonrası estradiol seviyesi düşenler ile düşmeyenler arasında IVF sonuçları bakımından fark saptanmamıştır (20).

Multipl doz protokol:

Avrupa cetrorelix çalışma grubu 0.25 mg cetrorelix kullanarak yaptıkları araştırmada 188 hastayı randomize etmişlerdir (3). 188 hasta antagonist, 85 hasta ise buserelin analog uzun protokol kullanmıştır. Her iki grup da HMG gonadotropin olarak almışlardır. Klinik gebelik oranı antagonist grubunda % 22.3 iken analog grubunda %25.9 bulunmuş ama istatistiksel fark saptanmamıştır. Stimülasyon süresi, gonadotropin dozu ve hCG günündeki estradiol seviyesi antagonist grubunda anlamlı olarak daha az görülmüştür. OHSS analog grubunda daha fazla izlenmiş. Aynı grup rekFSH kullanılan multisentrik bir çalışma yaparak cetrorelix ve buserelin karşılaştırılmış ve 672 hasta üzerinde yapılan araştırmada gonadotropin analog grubunda daha fazla tüketilmiş, antagonist grubunda ise stimülasyon süresi daha az bulunmuş. Buserelin’li uzun protokollü hastalarda estradiol seviyesi hCG gününde daha yüksek saptanmıştır. OHSS insidansı ise uzun protokolde %5.9 iken antagonist protokoünde %2.4 olarak saptanmış. Embriyo kalitesi, fertilizasyon oranları ve transfer edilen embriyo sayıları farklı olmayan her iki grupta, implantasyon oranı antagonist grupta daha düşük bulunmuş (%15.7 vs %21.8). Buna rağmen klinik gebelik oranları iki grup arasında değişmemiştir (3). Kuzey Amerika ganirelix çalışma grubu da leuprolide asetatlı long protokol çok merkezli bir araştırma ile karşılaştırmıştır. Toplanan oosit sayısı, fertilizasyon ve implantasyon oranları analog ile antagonistli hastalar arasında fark etmemiştir. Devam eden gebelik sayısı ganirelix grubunda %30.8 iken leuprolide asetat grubunda % 36.4 olarak bulunmuştur. Antagonist kolunda yan etkiler analog koluna göre çok daha az gözlenmiş. Neticede multipl antagonist

protokolü daha az sürede oosit gelişmesine daha az yan etki görülerek sağlamıştır. Yakın zamanda başka bir Avrupa çalışması ganirelix ile triptorelini 337 hasta üzerinde karşılaştırmış ve kullanılan rekFSH sayısı antagonist kolunda daha az bulunmuş. Ayrıca araştırmacılar E2 seviyelerini de antagonist kolunda daha az saptamış. Fertilizasyon oranları, iyi kalitede embriyo sayısı, implantasyon ve gebelik oranları (%31.3 vs %33.9) her iki grup arasında farklı bulunmamış (28).

Multipl antagonist protokolü analog uzun protokolüne göre daha basit, güvenli ve efektif bir ovulasyon indüksiyon yöntemidir. Antagonist siklusunda sadece gonadotropinlerle yapılan indüksiyondaki gibi kökositoz görülmez. Antagonist kullanılan hastalarda estradiol seviyesinin daha az görülmesinin sebebi gelişen follikül sayısının az olmasına bağlanmaktadır. Bu faktörlerin implantasyon üzerine olan etkisi bilinmemektedir (53, 83). Multipl doz kullanımında %1 ile %2.5 arasında LH surge görülmektedir. Genellikle bu durum hasta inkompliansından kaynaklanır (38, 83).

Literatürde hastanın ağırlığına göre antagonist dozunun ayarlanması konusunda farklı görüşler belirten yayınlar mevcuttur. Prospektif non-randomize bir faz III çalışması HMG kullanılarak cetrorelixin efikasitesini incelemiştir. 0.25 mg cetrorelix 346 hastaya uygulanmış ve sadece 3 hastada prematür progesteron ve LH artışı izlenmiş (%0.9). Fertilizasyon oranı %59.2 ve implantasyon oranı ise %11.4 olarak gelişmiş. Klinik gebelik oranı ise %23.6 embriyo transferi başına. Ağır OHHS gelişimi ise % 0.6 hastada izlenmiş (83).

Değişik rekFSH başlama dozlarında multipl doz cetorelix protokolu araştırılmış. 150 veya 225 unite rekFSH sonrası her iki grupta da benzer folliküll artışı, embriyo sayısı, implantasyon ve gebelik oranları görülmüş. Sonuç olarak rekFSH dozu IVF sonuçlarını etkilememiş (83).

Dondurulmuş pronükleer seviyede oositler üzerine antagonistlerin etkileri araştırılmış. Bir grup multipl doz antagonist kullanmış, diğer grup uzun protokol analog kullanmış. Dondurulmuş ardından çözdürülmüş pronükleer oositlerin transferinden sonra implantasyon ve gebelik oranlarında iki grup açısından fark saptanmamış (60, 79). GnRHAnt'leri oosit donasyonu yapılan siklusede güvenle kullanılabildiği gösterilmiştir (56).

MATERYEL-METOD

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Aile Planlaması, İnfertilite ve Üreme Sağlığı Merkezi Tüp Bebek Ünitesine Ocak 2003- Haziran 2004 tarihleri arasında infertilite yakınmasıyla başvuran ve değerlendirilmeleri sonucu IVF işlemi için karar alınan hastalar çalışma grubuna alındı. Çalışma prospektif, randomize ve tek merkezli olarak planlandı. Buna göre, hastaların tedavi gruplarına seçimi açık randomizasyon tablosuna göre yapıldı. Kriterleri çalışma grubuna uyan hastaların hangi gruba alınacağıнын bölümde çalışan hekimler tarafından bilinmemesi için, çalışma grubu randomizasyon tablosu infertilite bölümü hemşiresine verilerek gelen hastalar tabloya uygun olarak işleme alınmıştır. Bu çalışmada hasta grubunu IVF kararı verilen 35 yaş ve üstü hastalar oluşturmuştur. Aşağıdaki kriterlerden en az birini taşıyan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır;

1. Üçüncü gün bazal FSH değeri >10 IU/ml
2. Üçüncü gün bazal E2 değeri >60 pg/ml
3. Önceki IVF siklusunda hCG günü E2 değeri <500 pg/ml
4. Önceki IVF siklusunda KOH ile 4'ten az oosit gelişimi
5. Tek overe sahip hastalar
6. Geçirilmiş over cerrahisi veya kistektomi
7. İleri evre endometriozis

Çalışmaya alınan vakaların aşağıdaki klinik ve epidemiyolojik özellikleri tedavi ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı;

- 1.Yaş
- 2.Evlilik süresi
3. İnfertilite süresi
4. infertilite nedeni

5. BMI

6. Gravida ve parite

7. Abortus ve ektopik gebelik

8. Bazal FSH ve estradiol seviyeleri

Vakaların 34 tanesi (% 47) antagonist ve 38 tanesi (% 52) analog siklusuna randomize olarak dahil edildi. Hastaların yaşları 35-45 arasında olup, yaş gruplarına göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Erkek hastaların yaşları 31- 59 yaşları arasında olup; en büyük birikim 33 (% 45,8) vaka ile 37-41 yaş arasında idi.

Tablo-I. İnfertil Bayanların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

YAŞ	SAYI	YÜZDE
35	30	24,8
36	12	16,7
37	6	8,3
38	14	19,4
39	8	11,1
40	6	8,3
41	3	4,2
42	1	1,4
43	1	1,4
45	1	1,4
Toplam	72	100

Hastaların 43 (% 59.7)'ünde ilk IVF denemeleri idi.2 ve 5 sikluslar arası dağılım Tablo II' de gösterilmiştir.

Tablo II: Daha önceki IVF Denemeleri

IVF Sayısı	Hasta Sayısı	Yüzde
1	43	59,7
2	15	20,8
3	7	9,7
4	4	5,6
5	3	4,2
Toplam	72	100

Hastaların sadece 6'sının (% 8.3) yaşayan bir çocuğu var iken ikinci bir bebek için ünitemize başvurmuşlardır. Daha önceki gebeliklerinde bir abortusu olan 6 (%8,3) , iki abortusu olan 3 (%4.2) hasta vardı. Hastalardan 3'ünde (%4,2) bir kez ektopik gebelik geçirme ve 1'inde (%1,4) molar gebelik öyküsü vardı.

İnfertil bayan hastaların ağırlıkları 45-92 kg arasındadır. İnfertil bayan hastaların boyları 148-180 cm arasında değişmektedir. İnfertil bayanların "vücut kitle indeksleri" (BMI) 18-35 arasında olup sonuçların anlamlandırılmasında sadece BMI kullanılmıştır.

Hastaların adetini üçüncü günü serumda bakılan bazal FSH değerleri 3.3-9.9 IU/ml arasında değişirken; bazal Estradiol değerleri 8.5-59.1 pg/ml arasındadır. Hastaların infertilite süreleri 10-480 ay arasında değişmektedir. Vakaların infertilite nedenleri Tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo III. İnfertilite Nedenlerine Göre Hasta Dağılımı

İnfertilite Nedeni	Sayı	Yüzde
Erkek Faktörü-Sıvrda	9	12,5
İleri Erkek Faktörü	18	25,0
Açıklanamayan	12	16,7
Tubal	12	16,7
Anovulasyon	9	12,5
Anovulasyon+Erkek Faktörü	12	16,7
Toplam	72	100

Vakaların erkeğe ait geçirilmiş operasyonları Tablo IV'te özetlenmiştir.

Tablo IV: Erkeğe Ait Operasyonlar

Operasyon	Sayı	Yüzde
Yok	44	61,1
Varikosel	21	29,2
İnmemiş Testis	2	2,8
Orşektomi	4	5,6
Diğer	1	1,4
Toplam	72	100

Erkek infertilitesinin dağılımı tablo V'te gösterilmiştir.

Tablo V. Erkek İnfertilitesi Nedenleri

İnfertilite Nedeni	Sayı	Yüzde
Normal	30	41,7
Oligozoosperm	8	11,1
Teratozoosperm	1	1,4
Asthenozoosperm	9	12,5
İmmotil Sperm	1	1,4
Azoosperm	9	12,5
Oligo+asthenozoosperm	11	15,3
Retrograd Ejak. ve İleri Erkek Faktörü	1	1,4
Virtual azoospermi	2	2,8
Toplam	72	100

Vakaların hiçbirinde polikistik over sendromu olan hasta yok iken; bir hastada (%1,4) hidrosalpinks nedeni ile geçirilmiş bilateral salpenjektomi operasyonu vardı. Vakaların 8'inde (%11,1) myoma uteri vardı. Myomların 7'si (tüm vakaların %9,7'si) subseröz intramural yerleşimli iken 1 (%1,4) tanesi submuköz yerleşimli idi. Myomların büyüklüğü 10-35 mm arasında değişmekte idi. Submuköz myom histereskopi eşliğinde rezeke edilip IVF-İCSİ programına alınır iken diğer myomlar opere edilmedi. Endometriozis 2 (%2,8) vakada bulunmuş olup minimal derecede idi. Tüm hastalar muayene, usg, ca 125 ve laparoskopi bulgularına göre endometriozis tanısı almışlardır.

Antagonist ve kontrol grubu olarak analog grubu olan hastaların demografik özellikleri dağılımının homojen olması nedeni ile bağımsız örnekli t testi ile karşılaştırılmış ve bayan yaşı, infertilite süresi, infertilite nedeni dağılımı, adetün üçüncü günü serum E2 seviyesi, önceki gebelik, parite, abortus ve ektopik gebeliklerin iki gruptaki dağılımları açısından bir fark bulunamaz iken, BMI'nin (Ort±SD) antagonist grubunda (24,4±3,3), analog grubunda (26,3±3,7) ve D3 bazal FSH'nın (Ort±SD) antagonist grubunda (7,5±1,6), analog grubunda (6,6±1,7) olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Hastaların her iki gruptaki demografik özellikleri tablo VI'da verilmiştir.

Tablo VI: Hastaların Gruplara Göre Demografik Özellikleri

GRUP	GnRHAnt N=34 Ortalama (±SD)	GnRHa N=38 Ortalama (±SD)	P
Bayan Yaş (yıl)	37,3(±2,6)	37,4(±1,9)	AZ
İnfertilite Süresi (ay)	111,9(±99,6)	141,1(±78,2)	AZ
BodyMassİndeks (kg/m²)	24,5(±3,3)	26,3(±3,7)	P<0,05
Siklus öncesi D3 FSH (IU/ml)	7,4(±1,6)	6,6(±1,7)	P<0,05

AZ:Anlamsız

Hastaların antagonist kullanım günü ortalama 4,4(±1,0SD)gün iken analog kullanım günü ortalama 25,1(±2,4SD) gün idi.

1- Hastaların infertilite değerlendirmesinde anamnez alındıktan sonra hastalara mensin üçüncü günü serumda bazal FSH, LH, E2, Prolaktin, TSH, serbest tiroksin, serbest testosteron, DHEA-S ve 17OH-Progesteron değerlerine bakıldı. Mensin 21. günü progesteron bakılarak ovulasyon değerlendirilmesi yapıldı. Yine hastalara Histerosalpingografi çekilerek uterin kavite ve tubalar değerlendirildi. Erkek faktörünün değerlendirilmesi amacıyla hastanın eşinden sperm analizi yapıldı. Şiddetli erkek faktörü olan hastalarda gerekli endokrin ve ürolojik değerlendirmenin yanında genetik bozuklukların ekarte edilmesi için periferik karyotip ve Y kromozom delesyon analizi yapıldı.

Hastaların IVF'e seçimi aşağıdaki kriterlere göre yapıldı;

A-Erkekte obstruktif veya non-obstruktif azospermi veya şiddetli oligoastenoteratozoospermi (OAT), veya şiddetli immotil sperm bulunan hastalar.

B-Kadında tubo-peritoneal faktör, minimal endometriozis olan hastalar, veya açıklanamayan infertilitesi olup diğer üremeye yardımcı tedaviler (Örn.intauterin inseminasyon) ile gebelik elde edemeyen çiftler.

2-Hastalarda IVF öncesi serolojik değerlendirme için HbsAg, Anti HIV Ab, Anti HCV Ab, Toksoplazmozis IgG, Rubella Ig G, CMV IgG titrelerine bakıldı . Tüm hastalara kan grubu ve tam kan sayımı bakıldı. Tüm hastalara IVF öncesi siklusta 2x100 mg/gün/hafta doksosiklin verildi ve prekonsepsiyonel 400 mikrogram/gün folik asit takviye tedavisine başlandı.

Hastalar açık randomizasyon tablosuna göre dağıtıldı. Gruplara aşağıdaki indüksiyon protokolleri uygulandı:

Grup I: Ovulasyon indüksiyonunda multiple doz GnRH Antagonist protokolü kullanılan hastalar (n=34).

GrupII: Kontrol grubu (Ovulasyon indüksiyonunda Uzun Long Luteal protokolü kullanılan hastalar (n=38).

Grup I'deki hastalarda kontrollü ovaryen hiperstimulasyona mensin ikinci günü başlandı. Aynı gün kist kontrolü için hastalara pelvik USG yapıldı. Bir önceki siklustan olan “korpüs luteum aktivite devamı” önlenmesi için kist olanlarda estradiol ve progesteron istendi. Hastalara gonadotropinler bir önceki siklus 3. günü FSH'sına bakılarak değişken doz ile başlandı. Siklus başlangıcından sonuna kadar verilen dozun 2/3'ü rekFSH (Gonal F, Serono, Türkiye) ve 1/3'ü HMG (Menegon, Erkim, Türkiye) olarak kullanıldı. Başlanan doz beş gün sabit olarak devam edildikten sonra monitorizasyon transvaginal ultrasonografi ve günlük değerlendirilen serum LH, E2 ve gerekirse progesteron ölçümleriyle yapılarak rekFSH ve HMG dozu oranlar korunmak kaydı ile indüksiyonun cevabına göre ayarlandı. Cetroteliks (Cetrotide, Serono, Türkiye) önde giden follikül 14 mm veya E2 400 pg/ml sınırında iken 0,25 mg /gün subkutan olarak başlandı ve HCG gününe kadar devam edildi. Folikülometri'de 17 mm ve üstünde 3 adet ve fazlası follikül görülmesi durumunda hastalara ovulasyonun tetiklenmesi için hCG 10.000 IU İM uygulandı

Grup II'deki hastalara kontrol grubu olarak standart long luteal GnRH ile supresyon protokolü uygulandı. Hastalara tedavi öncesi siklusta USG ile kist kontrolü yapıldı. Hastaların pitüiter supresyonu için leuprolide asetat (Lucrin, Abbott, Türkiye) (0,5mg=0,1 ml=10Unit s.c her gün) önceki siklusun 21. günü başlanıp HCG gününe kadar devam edildi. Analog

başlandıktan 14 gün sonra pitüiter supresyonun değerlendirilmesi için serum LH ve E2 düzeylerine bakıldı. Serum LH düzeyi 5 mU/ml ve estradiol düzeyi 50 pg/ml'nin altında ise leuprolide asetat dozu yarıya düşülerek gonadotropinlerle induksiyona başlandı. Hastalara gonadotropinler bir önceki siklus 3. günü FSH'sına bakılarak değişken doz ile başlandı. Siklus başlangıcından sonuna kadar verilen dozun 2/3'ü rekFSH (Gonal F, Serono, Türkiye) ve 1/3'ü HMG (Menegon, Erkim, Türkiye) olarak kullanıldı. Başlanan doz beş gün sabit olarak devam edildikten sonra monitorizasyon transvaginal ultrasonografi ve günlük değerlendirilen serum LH, E2 ve gerekirse progesteron ölçümleriyle yapılarak rekFSH ve HMG dozu oranlar korunmak kaydı ile induksiyonun cevabına göre ayarlandı. Menstruasyon zamanında doz (0,25mg=0,05 ml s.c her gün) azaltıldı. 17 mm ve üstünde 3 adet follikülün görülmesi ile hastalara ovulasyonun tetiklenmesi için HCG 10.000 IU İM uygulandı.

Sikluslarda estradiol seviyesinin 3000 pg/ml'nin üstünde olması durumunda gonadotropinler sadece kesilerek (coasting) estradiol seviyesinin düşmesi beklendi. Gonadotropin kesilmesine rağmen estradiol düzeyi düşmeyen veya daha fazla yükselen hastaların siklusları ovaryen hiperstimulasyon sendromu riskinin yüksek olması nedeniyle iptal edildi. Bu sebeple hasta iptalimiz olmadı. Ayrıca KOH'a cevap olarak induksiyonun 8. gününde ultrasonografi ile oosit görülmemesi veya estradiolün 200 pg/ml altında olması durumunda siklus cevapsız kabul edilerek iptal edildi. Bu sebeple antagonist grubunda bulunan üç hastanın siklusu iptal edildi.

Hastalarda ovulasyonu tetiklemek için Profasi ampul (Serono, Türkiye) veya Pregnyl ampul (Organon, Türkiye) 5000 U x2 dozunda verildi. Oosit toplama (OPU) işlemi hCG'den yaklaşık 34-36 saat sonra planlandı. Hastalar OPU işleminden bir gün önce saat 24:00'den

itibaren aç bırakıldı. OPU işleminden 3 gün önce ejakulasyon yapılmış olması sperm kalitesi açısından hastalardan istendi. OPU işlemi hastanın eşinden tüp bebek merkezinde sperm örneği alındı. Sperm alandıktan sonra in vitro fertilizasyon işlemine hazırlık olarak sperm örneğinin sayı ve motilitesi değerlendirilerek Gradient veya Swim Up yöntemi ile sperm yıkama uygulandı. Yıkamış sperm işlem öncesi inkübatörde bekletildi. Ejakulatta sperm bulunmayan azospermik hastalarda TESE yapılarak sperm sağlandı. TESE işlemi lokal anestezi ile mikro cerrahi prensipleri uygulanarak yapıldı.

Oosit toplama işlemi transvajinal ultrasonografi ile yapıldı. IVF laboratuvarındaki ameliyathanede OPU işlemi için hastalara İV bilinçli (conscious) anestezi ile birlikte lokal anestezi yöntemi kullanıldı. Bu amaçla intravenöz olarak Remifentanil (Ultiva, GlaxoSmithKline, Türkiye) ve servikal blok için lokal olarak lidokain (Jetokain, Adeka, Türkiye) kullanıldı. Anestezi altında hastalara cerrahi örtme işlemi ile beraber vajen temizliği yapıldı. Daha sonra transvajinal ultrasonografi eşliğinde OPU işlemi tek lümenli 18 G OPU iğnesi (Kod No: 950828, Labotect, Almanya) kullanılarak yapıldı. OPU sırasında aspirasyon ve yıkama (flushing) işlemleri için Labotect (Aspiratör 4014, Labotect, Almanya) aspirasyon ve flushing cihazı kullanıldı. Aspire edilen follikül sıvısının stereo mikroskop altında incelenmesi ile oosit bulunamaması durumunda folikül içeriği oosit bulunana kadar ASP100 (Üretim Kodu 095620, Vitrolife, İsveç) medyum ile yıkandı. Folikül sıvısı içinden toplanan oositler G-MOPS (Üretim Kodu:005036, Vitrolife, İsveç) solüsyonuna aktararak 37 C- % 6'luk CO2 içeren inkübatörlere kaldırıldı. İnkübatörde 2 saat bekletilen oositler daha sonra HYZ (Üretim Kodu.004908, Vitrolife, İsveç) enzimi ile kümülüslerinden ayrıldı. Daha sonra önceden İCSİ için hazırlanmış sperm örneği kullanılarak mikromanüplatör yardımı ile İCSİ işlemi yapıldı. ICSI işlemi yapılmış oositler G1 (Üretim Kodu:005035, Vitrolife, İsveç)

solüsyonuna konarak 37C, %6 CO2 içeren inkübatöre konuldu. 14-18 saat sonra dölllenme kontrolü yapıldı. 2. gün dölllenmiş embriyoların klivaj (bölünme) kontrolü yapıldı. 3. gün sabahı kaliteleri kontrol edilen embriyolar G2 (Üretim Kodu:004035, Vitrolife, İsveç) solüsyonuna aktarıldı ve transfer için bekletildi.

Embriyolar kalite olarak 4 gruba ayrıldı.

Grade 1: Hücre sayısı günü ile uyumlu, blastomer çapları eşit, fragmantasyon yok.

Grade 2:Hücre sayısı günü ile uyumlu, blastomer çapı eşit, fragmantasyon %5-20 arası.

Grade 3: Blastomer çapları minimal farklı, fragmantasyon >%20

Grade 4: Blastomer çapları eşit değil, fragmantasyon >%50

Bütün hastalara oosit toplanmasından sonraki üçüncü günde eldeki klivaj safhası embriyolarından en iyi grade'li olanlarından transfer edildi. Transfer edilen embriyo sayısı hasta yaşı, embriyo kalitesi, IVF deneme sayısı gibi faktörler göz önüne alınarak saptandı. Hastalara en az 1, en fazla 5 embriyo transferi yapıldı (ort:3±1,2SD). Embriyo transfer işlemi hastaların mesaneleri dodurularak pelvik usg eşliğinde gerçekleştirildi. İşlemden daha çok yumuşak embriyo transfer kateteri (Katolog No:476141, Wallace, İngiltere) kullanıldı. Bu kateter ile transfer başarısız olduğunda sert Wallace (Katolog No:470562, Wallace, İngiltere) veya Cook kateteri (Katolog No:505056, Cook, Avustralya) kullanıldı. Transferden sonra kateter embriyo retansiyonu, kan veya mukus olup olmadığı kontrol edilerek işleme son verildi. Hastalar transferden sonra ameliyathanede yaklaşık 30 dakika dinlendirildikten sonra mesanelerini boşaltmalarına izin verilerek önerilerle gönderildi.Tüm hastalara luteal faz desteği için OPU'dan bir gün sonra başlamak üzere günlük 90 mg intravajinal krem şeklinde progesteron (Crinone % 8 gel, Serono, Türkiye) onuncu gebelik haftasına kadar kullandı. Hastalara embriyo transferinden 12 gün sonra serumda bakılan B-hCG değerleri 10 IU

üzerinde olması ile gebelik olduğuna karar verildi. Biyokimyasal gebeliklere B-hCG pozitifliği olupta gestasyonel kese izlenmemesine göre karar verilirken, klinik gebelik yapılan transvajinal usg'de görülen gestasyonel keseye göre karar verildi.

Vakaların 37 (%51,4)'sinde klinik gebelik oluşmamıştır. Vakaların 28 (%38,9)'inde bir adet, 5(%6,9)'inde iki adet, 2(%2,8)'sinde üç adet fetal kalp atımı izlenmiştir. Vakaların 1(%1,4)'inde ikizden tekize spontan azalma olmuştur. Vakaların 1(%1,4)'inde üçüzden ikize fetal redüksiyon yapılmıştır. Vakaların 2(%2,8)'sinde biyokimyasal gebelik, 8(%11,1)'inde abortus, 20(%27,8)'sinde doğum olup, Vakaların 42(%58,3)'sinde gebelikleri sorunsuz halen devam etmektedir. Antagonist grubundaki hastaların 3(%4,2)'ünde kötü over yanıtı nedeni ile hastalara intrauterin inseminasyon yapılmıştır. Bu vakaların hiçbirinde gebelik oluşmamıştır.

Hastaların embriyoloji verilerinin değerlendirilmesinde aşağıdaki oranlar kullanılmıştır.

- 1- OPU ile elde edilen oositlerden % kaçının MII olduğu(MII/Total Oosit Sayısı)
- 2- Fertilizasyon Hızı(2PN oosit sayısı/Yapılan İCSİ sayısı)
- 3- II. Günkü Klivaj Hızı(İCSİ sonrası 2.günkü embriyo sayısı/Yapılan İCSİ sayısı)
- 4- III.Gün Klivaj Hızı(İCSİ sonrası 3.günkü embriyo sayısı/Yapılan İCSİ sayısı)
- 5- İmplantasyon Hızı(Klinik Gebelik adedi/Transfer Edilen Embriyo Sayısı)

Laboratuar ölçümleri aşağıdaki şekilde idi;

1. FSH
2. E2
3. Beta HCG
4. LH

5. Progesteron

Laboratuar parametreleri Gazi Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuarlarında çalışıldı. FSH ölçümleri serumda kantitatif olarak “Chemi-luminescent Microparticle Immunoassay” (CMIA) yöntemiyle (Abbott laboratories, Illinois, USA) gerçekleştirildi. En düşük ölçülebilen FSH düzeyi 0.05mlU/ml. dir. Intraassay değişkenlik (CV) %2.6, interassay değişkenlik (CV) %3.3 olarak bulunmuştur.

Estradiol serum düzeyleride kantitatif olarak “Electrochemiluminescence Immunoassay” (ECLIA) yöntemiyle (Elecs Systems. Roche Diagnostics. GmbH, Mannheim, Germany) yapılmış, ölçülebilir en düşük E2 değeri 5.00, en yüksek 4300 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Intraassay değişkenlik (CV) %3.6, interassay değişkenlik (CV) %3.9 bulunmuştur.

Beta HCG serum düzeyleride kantitatif olarak Abbott Architect cihazında “Chemiluminescent Microparticle Immunoassay” (CMIA) yöntemiyle (Abbott laboratories, Illinois, USA) çalışılmıştır. İnterassay değişkenlik (CV) %3.72, intraassay değişkenlik (CV) % 3.50 dir.

LH ölçümleri serumda kantitatif olarak “Chemi-luminescent Microparticle Immunoassay” (CMIA) yöntemiyle (Abott laboratories, Illinois, USA) gerçekleştirilmiştir. . İnterassay değişkenlik (CV) %3.4, intraassay değişkenlik (CV) % 3.1 dir.

Progesterone serum düzeyleride kantitatif olarak Abbott AxSYM cihazında “Microparticle Enzyme Immunoassay” (CMIA) yöntemiyle (Abbott laboratories, Illinois, USA) çalışılmıştır.

Ölçülebilir en düşük Progesteron değeri 0,20 en yüksek 35 ng/ml olarak tespit edilmiştir. .
İnterassay değışkenlik (CV) %8,88, intraassay değışkenlik (CV) % 11,7 dir.

İstatistiksel analizler, sosyal bilimler istatistik paketi 'Statistical Package for the Social Sciences (SPSS/PC-11 ve SPSS/PC-12) software paketi (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama (\pm Standart Deviasyon SD) değerler şeklinde bildirildi. Sonuçların dağılımı düzenli olduğu için parametrik testler kullanıldı. Ölçülen tüm parametreler için, gruplar arası farkların istatistiksel analizleri, tek yönlü varyans analizi ANOVA ile yapıldı. Bağımsız iki grup ortalamalarının farkı için student's T testi kullanılmıştır.

P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

• Ovulasyon İndüksiyon Bulguları

Vakaların ovulasyon indüksiyonuna (OI) başlangıç dozu antagonist grubunda ortalama 416,1(\pm 80,7SD) IU, analog grubundan ortalama 350(\pm 85,8SD) IU olarak $p<0,01$ 'den anlamlı fazla olarak bulunmuştur.

Hastaların ovulasyon indüksiyonunda kullanılan toplam gonadotropin dozu antagonist grubunda 3778,7(\pm 1057SD) IU, analog grubundan 2898,2(\pm 1190SD) IU $p<0,02$ 'den anlamlı olarak fazla bulunmuştur.

Ovulasyon indüksiyon süresi antagonist grubunda 10,2(\pm 2,1SD) gün, analog grubunda 10,2(\pm 1,5SD) gün olup istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Coast edilen gün olarak antagonist grubunda 0,68(\pm 0,8SD) gün, analog grubunda 0,7(\pm 0,6SD) gün olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların ovulasyon indüksiyon özellikleri tablo VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII: Gruplar Arasındaki İndüksiyon Özellikleri

	Antagonist(n=34) Ortalama(\pm SD)	Analog(n=38) Ortalama(\pm SD)	<i>P</i>
Oİ'nuna Başlangıç Dozu (IU)	416,1(\pm 80,7)	350(\pm 85,8)	$p<0,01$
Oİ'da Toplam Doz (IU)	3778,7(\pm 1057)	2898,2(\pm 1190)	$p<0,02$
Oİ Süresi (gün)	10,2(\pm 2,1)	10,2(\pm 1,5)	AZ
Coast Edilen Gün	0,68(\pm 0,8)	0,7(\pm 0,6)	AZ

AZ=Anlamsız

Hastaların indüksiyonun 4-6. günleri arasında E2'leri antagonist grubunda ortalama $569,8(\pm 365,2SD)$, analog grubunda $857,9(\pm 508,7SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,03$).

Hastaların indüksiyonun 7-8. günleri arasında E2'leri antagonist grubunda ortalama $807,1(\pm 462,3SD)$, analog grubunda $1289,4(\pm 632,9SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,04$).

Hastaların indüksiyonun 9-10. günleri arasında E2'leri antagonist grubunda ortalama $996,6(\pm 523,5SD)$, analog grubunda $1685,9(\pm 778,3SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,01$).

Hastaların indüksiyonun 11-12. günleri arasında E2'leri antagonist grubunda ortalama $1081,9(\pm 693,5SD)$, analog grubunda $1749,7(\pm 954,5SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Hastaların indüksiyonun 13-14. günleri arasında E2'leri antagonist grubunda ortalama $960,1(\pm 634,6SD)$, analog grubunda $1172,4(\pm 732,2SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Hastaların maksimum E2 değeri antagonist grubunda ortalama $1405,7(\pm 390,7SD)$, analog grubunda $2016,4(\pm 725,8SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$).

Hastaların maksimum LH değeri antagonist grubunda ortalama $5,8(\pm 8,3SD)$, analog grubunda $3,0(\pm 2,4SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sınırda saptanmıştır ($p=0,06$). Eşit varyanslar anlamlandırmaya katılmadığında bu fark kayıp olmaktadır ($p=0,06$).

Hastaların maksimum Progesteron değeri antagonist grubunda ortalama $0,71(\pm 0,5SD)$, analog grubunda $0,9(\pm 0,6SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların maksimum E2, LH ve Progesteron değerleri tablo VIII'de özetlenmiştir.

Tablo VIII: Gruplar Arası Maksimum Hormon Değerlerinin Karşılaştırılması

	Antagonist(n=34) Ortalama(\pm SD)	Analog(n=38) Ortalama(\pm SD)	<i>p</i>
Maksimum E2 değeri	1405,7(\pm 390,7)	2016,4(\pm 725,8)	<i>P<0,01</i>
Maksimum LH değeri	5,8(\pm 8,3)	3,0(\pm 2,4)	<i>P=0,06</i>
Maksimum Progesteron değeri	0,71(\pm 0,5)	0,9(\pm 0,6)	<i>AZ</i>

AZ=Anlamsız

Hastaların ovulasyonu tetiklemek için B-hHCG enjeksiyonu yapıldığı gün (HCG günü) bakılan ortalama E2 değeri antagonist grubunda 1332,7(\pm 513,3SD), analog grubunda 1980,7(\pm 683,8SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastaların HCG günü bakılan ortalama LH değeri antagonist grubunda 3,9(\pm 3,2SD), analog grubunda 2,7(\pm 3,7SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların HCG günü bakılan ortalama Progesteron değeri antagonist grubunda 0,8(\pm 0,6SD), analog grubunda 1,1(\pm 0,9SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların HCG günü bakılan ortalama ≥ 17 mm follüküllerin adedi antagonist grubunda 2,2 (\pm 1,2SD), analog grubunda 4,21 (\pm 1,8SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$).

Hastaların HCG günü bakılan ortalama 17-15 mm follüküllerin adedi antagonist grubunda 2,9 ($\pm 2,6$ SD), analog grubunda 4,9 ($\pm 3,1$ SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Hastaların HCG günü bakılan ortalama 14-10 mm follüküllerin adedi antagonist grubunda 1,9 ($\pm 2,1$ SD), analog grubunda 3,6 ($\pm 3,1$ SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Hastaların HCG günü bakılan ortalama endometrium kalınlığı antagonist grubunda 10,8 ($\pm 1,7$ SD)mm, analog grubunda 11,3 ($\pm 1,7$ SD)mm olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

HCG günü bakılan follikül ve endometrium kalınlığı tablo IX'da özetlenmiştir.

Tablo IX - HCG Günü Follikül Sayısı ve Endometrial Kalınlık

	Antagonist(n=34)	Analog(n=38)	p
	Ortalama(\pmSD)	Ortalama(\pmSD)	
HCG gününde ≥ 17mm follikül sayısı	2,2($\pm 1,2$)	4,2($\pm 1,8$)	$P < 0,01$
HCG gününde 17-15mm follikül sayısı	2,9($\pm 2,6$)	4,9($\pm 3,1$)	$P < 0,05$
HCG gününde 14-10mm follikül sayısı	1,9($\pm 2,1$)	3,6($\pm 3,1$)	$P < 0,05$
HCG gününde end. kalınlığı(mm)	10,8($\pm 1,7$)	11,3($\pm 1,7$)	AZ

AZ= Anlamsız

Hastaların opu yapılma ortalama süreleri antagonist grubunda 27,8 ($\pm 9,2$ SD)dk, analog grubunda 30,1 ($\pm 9,3$ SD)dk olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

•Erkek Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların opu günü sperm miktarları mililitre olarak antagonist grubunda ortalama $2,8(\pm 1,1SD)$, analog grubunda $2,7(\pm 1,2SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların opu günü bazal sperm sayısı antagonist grubunda ortalama $36,4(\pm 44,4SD)$, analog grubunda $26,4(\pm 31,1SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fak saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların opu günü bazal sperm motilite yüzde olarak antagonist grubunda ortalama $45,3(\pm 27,2SD)$, analog grubunda $31,5(\pm 30,8SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastaların opu günü progresif hareketli sperm sayısı yüzde olarak antagonist grubunda ortalama $33,9(\pm 23,6SD)$, analog grubunda $25,9(\pm 26,6SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların opu günü spermlerin +4 hareketlilik yüzde olarak antagonist grubunda ortalama $16,6(\pm 17,8SD)$, analog grubunda $7,2(\pm 9,6SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastaların opu günü spermlerin +3 hareketlilik yüzde olarak antagonist grubunda ortalama $20,1(\pm 15,9SD)$, analog grubunda $18,4(\pm 19,3SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların opu günü spermlerin +2 hareketlilik yüzde olarak antagonist grubunda ortalama $11,6(\pm 7,3SD)$, analog grubunda $6(\pm 6,1SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastaların opu günü spermlerin yıkama sonrası motilitesi yüzde olarak olarak antagonist grubunda ortalama $60,5(\pm 32,7SD)$, analog grubunda $50,1(\pm 43,8SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların opu günü yıkama sonrası progresif hareketli sperm sayısı yüzde olarak olarak antagonist grubunda ortalama $44,9(\pm 35,6SD)$, analog grubunda $45,9(\pm 42,3SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların opu günü yıkama sonrası spermlerin +4 hareketlilik yüzde olarak olarak antagonist grubunda ortalama $25,4(\pm 23,5SD)$, analog grubunda $17,9(\pm 20,5SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların opu günü yıkama sonrası spermlerin +3 hareketlilik yüzde olarak olarak antagonist grubunda ortalama $21,8(\pm 19,9SD)$, analog grubunda $27,9(\pm 27,3SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların opu günü yıkama sonrası spermlerin +2 hareketlilik yüzde olarak olarak antagonist grubunda ortalama $4,6(\pm 7,4SD)$, analog grubunda $3,9(\pm 5,5SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

•**Erkek hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı şöyledir:**

Sperm analizi normal değerlendirilip te erkek faktörü olmayan (normal) hastalar antagonist grubunda $17(\%23,6)$, analog grubunda $13(\%18,1)$ olup, erkek faktörü olan hastaların dağılımı antagonist grubunda $17(\%23,6)$ ve analog grubunda $25(\%34,7)$ olarak bulunmuştur.

Gruplar arasında chi kare testinde $P=0,07$ ve likelihood ratio $P=0,03$ ile anlamlı iken normal ile anormal erkek faktörü bulunan gruplar iki grup halinde toplanıp analog ile antagonist kullanımı ile iki grup arasında herhangi bir fark bulunmamıştır $p=0,07$ olarak bulunmuştur.

Erkek faktörlerinin dağılımı Tablo X'da sunulmuştur.

Tablo X: Erkek Faktörünün Gruplara Göre Dağılımı

Erkek Faktör	Antagonist n=34 (Yüzde)	Analog(n=38) Yüzde
Normal	17(%23,6)	13(%18,1)
Oligozoosperm	7(%9,7)	1(%1,4)
Teratozoosperm	0	1(%1,4)
Asthenozoosperm	4(%5,6)	5(%6,9)
İmmotil sperm	0	1(%1,4)
Azoosperm	1(%1,4)	8(%11,1)
Oligo+asthenozoosperm	4(%5,6)	7(%9,7)
Retrograd ejakulasyon	0	1(%1,4)
Virtual azoospermi	1(%1,4)	1(%1,4)

Erkek infertilitesi olan grupta vakaların ejakulatta sperm bulma oranları antagonist grubunda 28(%38,9), analog grubunda 30(%41,7) olup istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$).

Hastaların ejakulatında sperm olmayanlarda yapılan TESE antagonist grubunda 6(%8,3), analog grubunda 8(%11,1) olup istatistiksel olarak gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

•Embriyoloji Bulguları

Hastalardan opu ile elde edilen oosit sayısı antagonist grubunda $8,3(\pm 6,4SD)$, analog grubunda $13,3(\pm 6,2SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$).

Hastalardan opu ile elde edilen oositlerden elde edilen MII oosit sayısı antagonist grubunda $6(\pm 4,6SD)$, analog grubunda $10,6(\pm 5,1 SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Hastalardan opu ile elde edilen oositlerden MI oosit sayısı antagonist grubunda $0,9(\pm 1,9SD)$, analog grubunda $0,9(\pm 0,9SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Hastalardan opu ile elde edilen oositlerde bulunan germinal vezikül sayısı antagonist grubunda $1(\pm 1,1SD)$, analog grubunda $1,4(\pm 1,7SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Hastalardan opu ile elde edilen oositlerde bulunan dejenere ve morfoloji anomali sayısı antagonist grubunda $0,4(\pm 0,7SD)$, analog grubunda $0,6(\pm 0,9SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). OPU işlemine ait özellikler tablo XI'de özetlenmiştir.

Tablo XI: OPU Özellikleri

	Antagonist(n=34)\pmSD	Analog(n=38)\pmSD	P
OPU Süresi(dk)	27,8 \pm 9,2	30,1 \pm 9,3	AZ
Toplam Oosit Sayısı	8,3 \pm 6,4	13,3 \pm 6,2	$P < 0,01$
Metafaz II	6 \pm 4,6	10,6 \pm 5,1	$P < 0,05$
Metafaz I	0,9 \pm 1,9	0,9 \pm 0,9	AZ
Germinal Vezikül	1 \pm 1,1	1,4 \pm 1,7	AZ
Dejenere/Morfoloji Anomali	0,4 \pm 0,7	0,6 \pm 0,9	AZ

AZ= Anlamsız

Vakalarda İCSİ (İntra Sitoplazmik Sperm İnjeksiyonu) yapılan oosit sayısı antagonist grubunda ortalama $5,2(\pm 4SD)$, analog grubunda $10,5(\pm 4,9SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,01$).

Vakaların 2PN (Pronukleus) embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $3,5(\pm 3,5SD)$, analog grubunda $6,6(\pm 3,4SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,01$).

Vakaların mono PN (Pronukleus) embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $0,1(\pm 0,2SD)$, analog grubunda $0,5(\pm 1,3SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Vakaların tri PN (Pronukleus) embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $0,1(\pm 0,4SD)$, analog grubunda $0,2(\pm 0,6SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Vakaların dejenere embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $0,4(\pm 0,9SD)$, analog grubunda $0,6(\pm 1,6SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki ikinci günde bakılan grade I embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $2(\pm 1,6SD)$ iken analog grubunda $3,8(\pm 2,5SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki ikinci günde bakılan grade II embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $0,8(\pm 1,3SD)$ iken analog grubunda $1(\pm 1,6SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki ikinci günde bakılan grade III embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $0,4(\pm 0,7SD)$ iken analog grubunda $0,9(\pm 1,2SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki ikinci günde bakılan grade IV embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $1,2(\pm 1,9SD)$ iken analog grubunda $1,1(\pm 1,4SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki üçüncü günde bakılan grade I embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $1,4(\pm 1,5SD)$ iken analog grubunda $3,3(\pm 3,1SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki üçüncü günde bakılan grade II embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $0,2(\pm 0,5SD)$ iken analog grubunda $1(\pm 1,5SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki üçüncü günde bakılan grade III embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $0,8(\pm 1,6SD)$ iken analog grubunda $1,4(\pm 1,5SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki üçüncü günde bakılan grade IV embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $1,2(\pm 2SD)$ iken analog grubunda $1(\pm 1,4SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastalara yapılan embriyo transfer adedi antagonist grubunda $2,3(\pm 1,2SD)$, analog grubunda $3,5(\pm 0,1 SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,01$).

Hastalara yapılan transferlerde grade I embriyo adedi antagonist grubunda $1,7(\pm 1,1SD)$ analog grubunda $2,3(\pm 1,5SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastalara yapılan transferlerde grade II embriyo adedi antagonist $0,1(\pm 0,3)$ grubunda analog grubunda $0,4(\pm 0,9)$ olup gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,07$).

Hastalara yapılan transferlerde grade III embriyo adedi antagonist grubunda $0,3(\pm 0,5SD)$ analog grubunda $0,5(\pm 0,8SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$).

Hastalara yapılan transferlerde grade IV embriyo adedi antagonist $0,2(\pm 0,9SD)$ grubunda analog grubunda $0,2(\pm 0,6SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$).

Hastaların transfer edilen embriyo özellikleri tablo XII 'de özetlenmiştir.

Tablo XII: Transfer Edilen Embriyo Özellikleri

	Antagonist(n=34)	Analog(n=38)	P
	Ortalama($\pm SD$)	Ortalama($\pm SD$)	
Transfer Edilen Embriyo Adedi	2,3($\pm 1,2$)	3,5($\pm 0,1$)	<i>P<0,01</i>
Transfer Edilen GI Embriyo Adedi	1,7($\pm 1,1$)	2,3($\pm 1,5$)	<i>P<0,05</i>
Transfer Edilen GII Embriyo Adedi	0,1($\pm 0,3$)	0,4($\pm 0,9$)	AZ
Transfer Edilen GIII Embriyo Adedi	0,3($\pm 0,5$)	0,5($\pm 0,8$)	AZ
Transfer Edilen GIV Embriyo Adedi	0,2($\pm 0,9$)	0,2($\pm 0,6$)	AZ

AZ=Anlamsız

Vakaların OPU işleminden sonra elde edilen oositler içinde MII oosit bulunması yüzdesi antagonist grubunda $0,78(\pm 0,2SD)$, analog grubunda $0,76(\pm 0,2SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Vakaların fertilizasyon hızı antagonist grubunda $0,6(\pm 0,3SD)$, analog grubunda $0,7(\pm 0,2SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki ikinci gün bakılan klivaj hızı antagonist grubunda $0,6(\pm 0,3SD)$, analog grubunda $0,6(\pm 0,2SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki üçüncü gün bakılan klivaj hızı antagonist grubunda $0,6(\pm 0,3SD)$, analog grubunda $0,6(\pm 0,2SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Vakaların implantasyon hızı antagonist grubunda $23,9(35,6\pm SD)$, analog grubunda $23,1(\pm 23SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların MII/Total Oosit oranı, fertilizasyon hızı, klivaj hızı ve implantasyon hızı tablo XIII'de özetlenmiştir.

Tablo XIII: Gruplar Arası Embryoloji Verilerinin Karşılaştırılması

	Antagonist(n=34) Ortalama($\pm SD$)	Analog(n=38) Ortalama($\pm SD$)	<i>p</i>
MIİ/Total Oosit Oranı	0,78($\pm 0,2$)	0,76($\pm 0,2$)	AZ
Fertilizasyon Hızı	0,6($\pm 0,3$)	0,7($\pm 0,2$)	AZ
II. Gün Klivaj Hızı	0,6($\pm 0,3$)	0,6($\pm 0,2$)	AZ
III. Gün Klivaj Hızı	0,6($\pm 0,3$)	0,6($\pm 0,29$)	AZ
İmplantasyon Hızı	23,9(35,6)	23,1(± 23)	AZ

AZ=Anlamsız

•Hastaların tedavi gruplarına göre gebelik hızları şu sekildedir;

Hastaların sadece b-HCG değerine bakılarak (abortuslar ve biyokimyasal gebelikler çıkarılmadan) tespit edilen çalışma grubu içinde kümülatif gebelik hızı dağılımı antagonist grubunda $14(\%20,3)$, analog grubunda $23(\%33,3)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Antagonist grubunda kötü prognozlu 3 vaka inseminasyona dönmüş ve bu hastalara embriyo transferi yapılamadığı için analizden çıkarılmıştır. Dolayısı ile çalışma içinde vaka kayıp

hızımız bu iptaller nedeni ile %'4tür. Gruplar arasında analiz yapıldığında antagonist grubunda 17 (%54,8) hasta gebe kalmaz iken 14(%45,2) hasta gebe kalmış; analog grubunda 15(%39,5) hasta gebe kalmaz iken 23(%60,5) hasta gebe kalmış olup iki grup gebelik hızındaki fazlalık anlamsızdır ($p>0,05$).

Tüm çalışma grubu içinde abortusların farkı araştırıldığında antagonist grubunda 1(%2,9) hastada abortus olurken, analog grubunda 7(18,5) hastada abortus olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Antagonist grubunda 2(5,9) hastada biyokimyasal gebelik izlenirken analog grubunda hiçbir hastada izlenmemiştir ve aralarında istatistiksel fark yoktur ($p>0,05$).

Kötü over yanıtı nedeni ile antagonist grubundan üç vaka intrauterin inseminasyona dönmüş olup bunlar antagonist kullanmaya devam edilmiş gibi kabul edilseler idi hesaplanan **gebelik hızı** % 45 iken; 12 gebe hasta ile %35'e düşmüş olacak idi, analog grubunda 23(%60,5) ile sabit olup aralarında istatistiksel olarak fark olmamaktadır ($p=0,10$).

İntrauterin inseminasyona dönmüş üç vaka **dahil** tutularak hesaplanan **klirik gebelik oranı** (biyokimyasal gebelik çıkarılarak) antagonist grubunda 12(%35), analog grubunda 23(%60,5) olup iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$).

İntrauterin inseminasyona dönmüş üç vaka **hariç** tutularak hesaplanan **klirik gebelik oranı** (biyokimyasal gebelik çıkarılarak) antagonist grubunda 12(%37,5), analog grubunda 23(%60,5) olup iki grup arasında rağmen istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$).

Hastaların **eve bebek götürme hızı** intrauterin inseminasyona dönen vakalarda **dahil** edilerek değerlendirildiğinde antagonist grubunda 11(%32), analog grubunda 16(%42) olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların **eve bebek götürme hızı** intrauterin inseminasyona dönen vakalar **hariç** (**bu bizim çalışma sonucumuzdur**) tutularak değerlendirildiğinde antagonist grubunda 11(%35),

analog grubunda 16(%42) olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların gebelik sonuçları tablo XIV’de özetlenmiştir.

Tablo XIV : Gruplar Arasındaki Gebelik Oranları

	Antagonist(n=34)	Analog(n=38)	p
	Yüzde	Yüzde	
Eve Bebek Götürme Hızı	11(32)	16(42)	<i>AZ</i>
Biyokimyasal Gebelik	2(5,9)	0	<i>AZ</i>
Gebelik Hızı	14(45,2)	23(60,5)	<i>AZ</i>
Abortus	1(2,9)	7(18,5)	<i>P<0,05</i>
Klinik Gebelik	12(%35)	23(%60,5)	<i>AZ</i>

AZ=Anlamsız

Sonuç olarak bulgularımızın anlamlı olanlarını değerlendirmemiz şu şekilde olmaktadır.

• **Ovulasyon İndüksiyon Bulguları**

Vakaların ovulasyon indüksiyonuna (Oİ) başlangıç dozu antagonist grubunda ortalama 416,1(\pm 80,7SD) IU, analog grubundan ortalama 350(\pm 85,8SD) IU olarak **$p<0,01$** ’ den **anlamlı** fazla olarak bulunmuştur.

Hastaların ovulasyon indüksiyonunda kullanılan toplam gonadotropin dozu antagonist grubunda 3778,7(\pm 1057SD) IU, analog grubundan 2898,2(\pm 1190SD) IU **$p<0,02$** ’ den **anlamlı** olarak fazla bulunmuştur

Hastaların indüksiyonun 4-6. günleri arasında E2’leri antagonist grubunda ortalama 569,8(\pm 365,2SD) , analog grubunda 857,9(\pm 508,7SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**$p=0,03$**).

Hastaların indüksiyonun 7-8. günleri arasında E2'leri antagonist grubunda ortalama 807,1(\pm 462,3SD), analog grubunda 1289,4(\pm 632,9SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**p=0,04**).

Hastaların indüksiyonun 9-10. günleri arasında E2'leri antagonist grubunda ortalama 996,6(\pm 523,5SD), analog grubunda 1685,9(\pm 778,3SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**p=0,01**).

Hastaların maksimum E2 değeri antagonist grubunda ortalama 1405,7(\pm 390,7SD), analog grubunda 2016,4(\pm 725,8SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p<0,01**).

Hastaların ovulasyonu tetiklemek için bHCG enjeksiyonu yapıldığı gün (HCG günü) bakılan ortalama E2 değeri antagonist grubunda 1332,7(\pm 513,3SD), analog grubunda 1980,7 (\pm 683,8SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p<0,05**).

Hastaların HCG günü bakılan ortalama \geq 17 mm follüküllerin adedi antagonist grubunda 2,2 (\pm 1,2SD), analog grubunda 4,21 (\pm 1,8SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p<0,01**).

Hastaların HCG günü bakılan ortalama 17-15 mm follüküllerin adedi antagonist grubunda 2,9 (\pm 2,6SD), analog grubunda 4,9 (\pm 3,1SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p<0,05**).

Hastaların HCG günü bakılan ortalama 14-10 mm follüküllerin adedi antagonist grubunda 1,9(\pm 2,1SD), analog grubunda 3,6 (\pm 3,1SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p<0,05**).

•Erkek Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların opu günü bazal sperm motilite yüzde olarak antagonist grubunda ortalama 45,3(\pm 27,2SD), analog grubunda 31,5(\pm 30,8SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastaların opu günü spermilerin +4 hareketlilik yüzde olarak antagonist grubunda ortalama 16,6(\pm 17,8SD), analog grubunda 7,2(\pm 9,6SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastaların opu günü spermilerin +2 hareketlilik yüzde olarak antagonist grubunda ortalama 11,6(\pm 7,3SD), analog grubunda 6(\pm 6,1SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

•Embriyoloji Bulguları

Hastalardan opu ile elde edilen oosit sayısı antagonist grubunda 8,3(\pm 6,4SD), analog grubunda 13,3(\pm 6,2SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$).

Hastalardan opu ile elde edilen oositlerden elde edilen MII oosit sayısı antagonist grubunda 6(\pm 4,6SD), analog grubunda 10,6(\pm 5,1 SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Vakalarda İCSI (İntra Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu) yapılan oosit sayısı antagonist grubunda ortalama 5,2(\pm 4SD), analog grunundan 10,5(\pm 4,9SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,01$).

Vakaların 2PN (Pronukleus) embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama 3,5(\pm 3,5SD), analog grubunda 6,6(\pm 3,4SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,01$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki ikinci günde bakılan grade I embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $2(\pm 1,6SD)$ iken analog grubunda $3,8(\pm 2,5SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki üçüncü günde bakılan grade I embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $1,4(\pm 1,5SD)$ iken analog grubunda $3,3(\pm 3,1SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Vakaların İCSİ yapıldıktan sonraki üçüncü günde bakılan grade II embriyo sayısı antagonist grubunda ortalama $0,2(\pm 0,5SD)$ iken analog grubunda $0,1(\pm 1,5SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Hastalara yapılan embriyo transfer adedi antagonist grubunda $2,3(\pm 1,2SD)$, analog grubunda $3,5(\pm 0,1 SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,01$).

Hastalara yapılan transferlerde grade I embriyo adedi antagonist grubunda $1,7(\pm 1,1SD)$ analog grubunda $2,3(\pm 1,5SD)$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

•Gebelik Özellikleri

Antagonist grubunda kötü prognozlu 3 vaka inseminasyona dönmüş ve bu hastalara embriyo transferi yapılamadığı için analizden çıkarılmıştır. Dolayısı ile çalışma içinde vaka kayıp hızımız bu iptaller nedeni ile %'4'tür. Antagonist grubunda 17 (%54,8) hasta gebe kalamaz iken 14(%45,2) hasta gebe kalmış; analog grubunda 15(%39,5) hasta gebe kalamaz iken 23(%60,5) hasta gebe kalmış olup iki grup arasındaki gebelik hızı %15 analog lehine fazla olmasına rağmen gebelik hızındaki fazlalık anlamsızdır ($p > 0.05$).

Antagonist grubunda 1(%2,9) hastada abortus olurken, analog grubunda 7(%18,5) hastada abortus olup; %16 analog grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır.

Kötü over yanıtı nedeni ile antagonist grubundan üç vaka intrauterin inseminasyona dönmüş olup bunlar antagonist kullanmaya devam edilmiş gibi kabul edilseler idi hesaplanan **gebelik hızı** % 45 iken; 12 gebe hasta ile %35'e düşmüş olacak idi, analog grubunda 23(%60,5) olup aralarında istatistiksel olarak fark olmamaktadır ($p>0,05$).

İntrauterin inseminasyona dönmüş üç vaka **dahil** tutularak hesaplanan **linik gebelik oranı** (biyokimyasal gebelik çıkarılarak) antagonist grubunda 12(%35), analog grubunda 23(%60,5) olup iki grup arasındaki gebelik hızı **%26 analog** lehine fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$).

İntrauterin inseminasyona dönmüş üç vaka **hariç** tutularak hesaplanan **linik gebelik oranı** (biyokimyasal gebelik çıkarılarak) antagonist grubunda 12(%37,5), analog grubunda 23(%60,5) olup iki grup arasındaki gebelik hızı **%23 analog** lehine fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak fark yoktur ($p>0,05$).

Hastaların **eve bebek götürme hızı** intrauterin inseminasyona dönen vakalarda **dahil** edilerek değerlendirildiğinde antagonist grubunda 11(%32), analog grubunda 16(%42) olup analog lehine **%10'luk** fazlalık bulunmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların **eve bebek götürme hızı** intrauterin inseminasyona dönen vakalar **hariç** tutularak değerlendirildiğinde antagonist grubunda 11(%35), analog grubunda 16(%42) olup analog lehine **%7'lik** fazlalık görülmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların gebelik özellikleri tablo XV'te gösterilmiştir.

Tablo XV: Vakaların Gebelik Özellikleri

	Antagonist(n=34)	Analog(n=38)	P
	Yüzde	Yüzde	
Biyokimyasal Gebelik	2(5,9)	0	<i>AZ</i>
Abortus	1(2,9)	7(18,5)	<i>P<0,05</i>
İptal Edilen Vaka (IUI'a dönen)	3(8)	0	<i>AZ</i>
Klinik Gebelik (IUI'lar dahil)	12(35)	23(60,5)	<i>AZ</i>
Klinik Gebelik (IUI'lar hariç)	12(37,5)	23(60,5)	<i>AZ</i>
Eve Bebek Götürme Hızı (IUI'lar dahil)	11(32)	16(42)	<i>AZ</i>
Eve Bebek Götürme Hızı (IUI'lar hariç)	11(35)	16(42)	<i>AZ</i>

AZ:Anlamsız

TARTIŞMA

IVF'da başarıyı arttıran en önemli klinik gelişme KOH' da GnRH analogları (GnRHa) ile supresyon protokollerinin kullanımı olmuştur. Gerçektende IVF'de GnRHa ile pitüiter supresyon yaparak prematur LH peak'nin engellenmesi sonucunda % 20'lere varan siklus oranları % 2 düzeylerine düşürülmüş, KOH ile daha fazla sayıda fertilizasyon işlemi yapılabilecek oosit ve dolayısıyla embriyo elde edilmesi mümkün olurken, kalan embriyolar içinde embriyo dondurma alternatiflerinin önünü açmıştır. Bu amaçla GnRHa'ları 1980'lerin sonlarından itibaren kullanılmaya başlanmıştır ve bugün yardımcı üreme teknolojilerindeki (YÜT) KOH sikluslarında uygulanmaktadır. Bununla birlikte, GnRHa'ları uzun tedavi süresi, foliküler olgunluğa erişmek için daha yüksek doz gonadotropin kullanılmasına bağlı yüksek maliyet gibi dezavantajları da birlikte getirmiştir. Bu dezavantajlar göz önüne alınarak, analoglarla paralel olarak geliştirilmeye başlanmasına rağmen klinik olarak kullanılabilir hale gelmeleri son yıllarda olan GnRHAnt'lerinin IVF'de KOH protokollerinde kullanımı söz konusu olmuştur. GnRH antagonistlerinin GnRHa'lara oranla KOH sikluslarında önemli potansiyel klinik avantajlar sağlayabilirler. GnRH antagonist tedavisindeki daha kısa süren ve daha kolay protokoller antagonist tedavilerinin analoglara göre hasta tarafından daha kolay uygulanmasını sağlarken, OHSS riski ve menopozal semptomları GnRHa'una göre daha azdır. Yine teorik olarak analog kullanılarak başarısız olunan protokol kullanmış hastalarda antagonistler faydalı olabilir (1, 6, 7, 21, 24, 42, 71, 79).

Son yıllarda IVF'de GnRH antagonistlerinin GnRHa'ları ile karşılaştırıldığı pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların pek çoğu seçilmemiş IVF hasta popülasyonlarında yapılan

karşılaştırmalı çalışmalar olup bazı çalışmalarda GnRH antagonistleri ile klinik başarının GnRHa'larına göre daha düşük olduğu görülmüştür. GnRH antagonistleri ile klinik başarının GnRHa'larına göre daha düşük olmasının izahı olarak başta öğrenme eğrisinin etkisi olmak üzere bazı faktörlerin üzerinde durulmuştur. Teorik olarak GnRH antagonistleri ile başarıyı etkileyen faktörlerden hastaya ait olanlardan en önemlisi kadın yaşı olabilir. Gerçektende IVF'de başarıyı belirleyen en önemli klinik belirteçlerden birisi kadın yaşı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kadın yaşına göre seçilmemiş geniş popülasyonlardaki sonuçlar over rezervinin farklı olacağı yaş gruplarına ait verileri vermekten uzak olacaktır. Bu nedenle bu çalışmada IVF'de over rezervinin giderek bozulmaya başladığı bir yaş grubu olan 35-42 yaş arası izole bir hasta grubunda GnRH antagonistlerinin muhtemel potansiyel avantajlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Özellikle ilaç etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda hasta gruplarının seçiminde klinisyen tarafından yapılacak taraf tutuculuklar çalışmaların sonuçlarını önemli düzeyde etkileyebileceği iyi bilinmektedir. Bu nedenle, bu tip çalışmalarda en çok tercih edilen çalışma metodu prospektif randomize çalışmalardır. Biz de çalışmamızda hasta seçiminde açık randomizasyon yöntemini kullanarak yanlı hasta seçimini önlemeyi amaçladık. Hasta popülasyonunun 35-42 yaş arası olması ve bu nedenle over rezervi bozuk hasta oranının diğer yaş gruplarından daha yüksek olabileceği göz önüne alınarak her iki grubun seçiminde mensin üçüncü günü olan bazal FSH'nin 10 IU altında olması dikkate alınmıştır. Bununla birlikte yapılan istatistiksel analizde iki grup arasında bazal FSH düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuş olup çalışmaya alınan hiçbir hastada bazal FSH düzeyi 10 IU'nin üzerinde değildir. Her iki grupta da hastaların tümünün bazal FSH düzeyleri 10 IU'nin altında olduğu için hastaların başlangıç gonadotropin dozunun ayarlanmasında FSH düzeyine göre taraf tutuculuk

olması mümkün değildir. Ayrıca, çalışmamızda GnRHant ve GnRHa grupları kıyaslandığında HCG gününe ulaşan hasta sayısının benzer olduğu görülmektedir.

Teorik olarak IVF'te analog kullanılan sikluslarda analog GnRH'nin pitüiter supresyon etkisine bağlı olarak hastalara optimum kontrollü ovaryen stimülasyon için gerekli total gonadotropin dozunun antagonist kullanılan sikluslara göre daha fazla olması gerektiği bilinmektedir. Bu konuda literatürde cetorelix ile GnRHa'ların karşılaştırıldığı 3 çalışma mevcuttur. 39 yaşın altında genel bir IVF popülasyonunda FSH düzeyleri bizim çalışmamızla benzer şekilde 10 altında olan hastalarda 3 mg tek doz cetorelix ile depot tek doz triptorelin'in kıyaslandığı randomize bir çalışmada, analog grubunda total HMG ampul sayısının tek doz antagoniste göre belirgin olarak fazla olduğu bulunmuştur (68). Albano ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif randomize bir çalışmada ise yine 39 yaşın altında FSH düzeyi 10'dan düşük bir IVF popülasyonunda multidoz cetorelix ile long luteal buserelin karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada her iki gruptaki hastalara başlangıç HMG dozları sabit olarak 2 ampul/gün olarak başlanıp daha sonra hastaların cevabına göre HMG dozu ayarlanmasına rağmen analog grubunda cetorelix'e göre hem total HMG dozunun daha fazla hem de tedavi süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (3). Roulier ve arkadaşları tarafından seçilmemiş hasta grubunda yapılan prospektif randomize bir çalışmada ise 3 mg tek doz cetorelix ve long luteal analog grupları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da cetorelix grubunda analog grubuna göre stimülasyon süresinin daha kısa ve kullanılan FSH dozunun daha az olduğu görülmüştür (76).

Ganirelix ile analogların gonadotropin dozu ve stimülasyon süresi yönünden karşılaştırıldığı ise 3 çalışma mevcuttur. Borm ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada multipl doz ganirelix

ve long luteal buserelin karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tedavi süresi ve toplam rekFSH dozu antagonist grubunda düşük bulunmuştur (13). Fluker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada multipl doz ganirelix ve long luteal leuprolide karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da tedavi süresi ve toplam rekFSH dozu antagonist grubunda düşük bulunmuştur (34). Ganirelix ile long triptorelinin karşılaştırıldığı 39 yaş altı hasta grubunda yapılan bir çalışmada ise her iki tedavi protokolünün rekFSH (puregon) toplam dozu ve tedavi süresi üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da iki grubada başlangıç dozu olarak 150 U FSH başlanmasına rağmen diğer çalışmaların sonuçlarına benzer olarak ganirelix ile tedavi süresinin daha kısa ve total rekFSH doz gereksiniminin daha az olduğu gösterilmiştir (28).

Yukarıda özetlenen çalışmaların sonuçları değerlendirilecek olursa antagonistlerin genel olarak tek doz veya multidoz olarak kullanıldığında long analog protokollere göre hem HMG için hem de rekFSH için total gonadotropin doz gereksinimini azalttığı söylenebilir. Bizim çalışmadan elde ettiğimiz sonuçları bu yönden karşılaştırma olanağı olmamıştır. Bizim çalışmamızda metodolojik olarak hastaların gonadotropin başlangıç dozları her hasta için bireyselleştirilmiştir. Hastaların hepsinin bazal FSH düzeyleri normal sınır olan 10 U'nin altında olmasına rağmen ortalama bazal FSH seviyelerinin antagonist grupta daha yüksek olması randomizasyon ile seçime rağmen antagonist grupta over rezervi kısıtlı hasta sayısının daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Merkezimizde hastaların protokolleri ayarlanırken günlük gonadotropin doz hesaplamasında bazal FSH düzeyi dışında ultrasonografik olarak over volümü ve antral folikül sayısı da değerlendirildiği için her iki grup hastanın gonadotropin başlangıç dozları homojen ve eşit olmamıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda sadece 35-42 yaş arası hastaların dahil edilmesi nedeniyle grupların içinde over rezervi kısıtlı muhtemel poor responder hasta oranının daha fazla olması

kaçınılmazdır. Bununla birlikte, her iki grup arasında toplam gonadotropin dozu farklı olmasına rağmen iki grubun indüksiyon sürelerinin eşit olduğu görülmektedir. Yani, hastaların başlangıç gonadotropin dozu bireyselleştirmeye bağlı olarak farklı olmakla birlikte bu fark indüksiyon süresi olarak yansımamıştır. Hastaların günlük gonadotropin dozları optimum indüksiyon süresini başarıyla sağlayacak şekilde ayarlanmıştır.

Antagonist verilen çalışma grubunda bazal FSH düzeyinin GnRHa grubuna göre daha yüksek olması, bu grupta bazal FSH düzeyi normal sınır olan 10 IU'nin altında olsa da over rezervi sınırlı daha fazla sayıda hasta olabileceğini düşündürmektedir. Hasta seçiminin randomize edilmesine rağmen gruplar arasında over rezervi ve over yanıtı açısından homojenitenin sağlanamamasının izahı bazal FSH seviyesinin tamasal etkinliğinin yetersizliği ile açıklanabilir. Bazal FSH seviyesinin IVF sonuçlarını öngörmedeki performansının değerlendirildiği 21 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde receiver operating curve (ROC) analiz sonuçlarına göre, bazal FSH'nın IVF'te ovulasyon indüksiyonuna kötü yanıtı (poor response) önceden belirlemede orta derecede etkinliğinin olduğu ortaya konmuştur (10). Gerçekten de, FSH seviyesinin çok yüksek olduğu hastalarda IVF prognozunun kötü olduğu bilinse de eşik FSH seviyelerinin altında değerlerinin IVF performansını yansıtmada yetersiz olabileceği genel olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda ortalama bazal FSH seviyesinin antagonist grubunda daha yüksek olması bu grup içindeki hastalarda tesadüfi olarak daha fazla sayıda over rezervi bozuk hasta olduğunun göstergesi ise, bunun sonucu olarak gruplar arasında ovulasyon indüksiyonuna verilen yanıtta da farklılıklar olabilecektir. Gerçektende hasta gruplarının ovulasyon indüksiyonuna verdikleri yanıtlara bakılacak olursa; antagonist grubu hastaya daha yüksek başlangıç dozu ve

daha fazla total doz gonadotropin tedavisi uygulanmasına rağmen hastaların ortalama ve hCG günü bakılan maksimum E2 değerleri, hCG günü saptanan dominant ve 14 mm'den büyük ortalama folikül sayıları, opu ile elde edilen matür MII ortalama oosit sayısı, ICSI yapılan ortalama oosit sayısının iki grup arasında analog grubun lehine olacak şekilde fazla olduğu görülmektedir. Yani antagonist grubun over rezervindeki müphem farkın yol açtığı KOH'na verilen düşük yanıt antagonist grubu hastaya daha yüksek doz gonadotropin verilmesine rağmen dengelenememiştir.

Öte yandan, over cevabı daha yüksek dozda gonadotropin ihtiyacına rağmen daha düşük kalan antagonist grubunun elde edilen oosit ve buna bağlı olarak embriyo sayıları daha az olmakla birlikte, her iki gruptan elde edilen embriyoların fertilizasyon, klivaj oranları arasında bir fark olmadığı görülmektedir. Literatürde elde edilen veriler de benzerdir. Albano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cetorelix ile buserelin kullanan grup karşılaştırılmış. Toplama oosit ve bunlardan çıkan ZPN bakımından cetorelix grubunda anlamlı bir düşüklük görülürken fertilizasyon hızı, klivaj hızı, elde bulunan embriyo sayısı ve gebelik hızı bakımından fark izlenmemiştir (3).

Embryo kalitesi bazal FSH yüksek olan hastalarda daha kötüdür. Cetorelix ile rekFSH'nın kullanıldığı bir çalışmada rekFSH dozunun 150 IU'den başlanarak 225'e kadar çıkılmasıyla elde edilen oosit sayısında belirgin bir artış izlenmiştir. Buradan anlaşılan, elde edilen oosit sayısının düşük kaldığı antagonist kullanılan siklusları önlemede rekFSH dozunu artırmak kullanılabilir (83).

Gadillo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada multi doz cetrorelix ve triptorelin protokolleri karşılaştırılmış. Toplanan oosit, 2PN oosit sayısı, fertilizasyon hızı, kiyaj hızı, gebelik hızı bakımından cetrorelix grubu daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark görülmemiştir (82).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, klivaj embriyolarda G1 iyi kalite embriyo sayıları ortalaması antagonist grupta daha az olmakla birlikte implantasyon hızları arasında fark olmadığı görülmektedir. Ayrıca transfer edilen embriyo sayısının antagonist grubunda daha az olması embriyo kalitesinden çok elde kalan embriyo sayısının az olmasından kaynaklandığı görülmektedir. Yani, 40 yaş altı grupta hastaların bazal FSH'lerinin yüksek olması hastaların oosit ve embriyo kalitelerine etki etmezken, sadece elde edilen oosit sayısına etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu veriler literatür ile de benzerlik göstermektedir. Bazal FSH düzeyinin yaşla birlikte prediktif değerinin tespit edildiği bir çalışmada, implantasyon ve devam eden gebelik hızı parametreleri göz önüne alındığında, 40 yaş üzeri olup bazal FSH değeri normal olan hastaların IVF performanslarının 40 yaş altı olup bazal FSH değeri bozuk olan hastalardan kötü olduğu gösterilmiştir (22, 82). Yani yaş prognostik olarak oosit kalitesini yansıtırken, yüksek bazal FSH oosit sayısını yansıtmaktadır ve genç hastalarda oosit bulunabildiği takdirde IVF başarısı yine yüksek olabilmektedir.

Antagonist sikluslarında daha az başarılı olmasının kaynakları konusunda literatürde daha çok GnRH antagonistlerinin oosit veya embriyo kalitesi üzerine doğrudan bir etkisinden ziyade doz bağımlı olarak implantasyon veya erken embriyo gelişimi üzerine olan etkiden veya LH baskılanmasının etkisinin olabileceği üzerinde durulmuştur (40). Ancak, yakın zamanda Huirne ve Lambalk tarafından yapılan detaylı bir incelemenin sonuçları, bizim çalışma

sonuçlarımızla benzer şekilde, antagonistlerin embryo üzerine direk negatif bir etki yapmalarının beklenmediğini ortaya koymuştur (43).

GnRH analogları ile antagonistlerini kıyaslayan çalışmaların gebelik başarısı yönünden değerlendirildiğinde sonuçların halen tartışmalı olduğu görülmektedir. Çalışmalar arasında gebelik başarısı yönünden ortaya çıkan farkların en önemli nedenleri çalışma gruplarının yeterli düzeyde homojen olmaması ve vaka sayılarının gruplar arası gebelik oranlarının farkını yansıtacak hasta sayısında olmamasıdır. Bu nedenle, bir çok çalışmanın birleştirilmesi elde edilen meta-analiz çalışmalarının sonuçları da önemli bilgiler verebilmektedir. Yakın zamanda yayınlanan GnRH analogları ile antagonistlerini kıyaslayan bütün çalışmaların meta-analizinden önemli veriler elde edilmiştir.

Ludwig ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde embriyo transferi başına gebelik oranına ganirelix için bakıldığında anlamlı olarak daha düşük sonuçlar elde edilmiştir; oysa ki cetorelix ile analoglar arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. Bu analizde GnRH analogu yerine bir antagonist kullanıldığında elde edilen oosit sayısının belirgin olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Azalmış elde edilen oosit sayısının sebebi daha kısa stimülasyon süresi ve buna bağlı daha az folikül sayısına bağlıdır (55).

Gebelik oranı gözönüne alındığında bu parametreyi analiz için değişik yollar vardır. Gebelik oranları intention to treat (ITT) popülasyon, bir stimülasyon siklusuna başlayan, oosit toplama yapılmış veya embriyo transferi yapılmış olan hastalar dikkate alınarak hesaplanabilir. Daha da önemlisi klinik gebelik oranları ve devam eden gebelik oranları ayrı analiz edilmelidir, çünkü devam eden gebelik oranları abortusları hesaba katmaz. Yine

Ludwig ve arkadaşlarının GnRHAnt'leri ile ilgili yapmış oldukları bir meta-analizde siklus başına klinik gebelik oranları long protokol sikluslarına nazaran antagonist protokollerde anlamlı olarak azdır (OR 0.82;%95 GA 0.68-0.99). Benzer olarak ITT, oosit toplama ve embriyo transfer başına klinik gebelik oranları antagonist protokollerde long protokole göre daha düşüktür. Bu parametreler için OR (0.85) siklus başına gebelik için OR (0.82) ile aynı aralıktadır. Bu farklar anlamlı değildi ve %95 GA' da sırasıyla 0.70-1.03, 0.71-1.01 ve 0.71-1.02 idi. Bu fark aslında çoğunlukla ganirelix'i long protokol ile karşılaştıran çalışmalardaki gebelik oranlarındaki belirgin farka bağlıydı. Örneğin siklus başına gebelik oranı ganirelix protokollerinde anlamlı olarak azdı (OR 0.76;%95 GA 0.59-0.98). Cetrorelix kullanan çalışmalar long protokol grupları ile karşılaştırıldığında benzer fakat anlamlı olmayan sonuçlar gösterdiler. ITT, siklus, oosit toplama ve embriyo transfer başına klinik gebelik oranları için OR'ler 0.89 ile 0.93 arasında olup %95 GA' da sırasıyla 0.69-1.24, 0.68-1.22, 0.66-1.19 ve 0.67-1.21 idi. Meta-analizde sonuç olarak klinik gebelik oranları cetrorelix grubunda long luteal grubuna benzerken ganirelix kullanılan grupta daha düşük olduğu gösterilmiştir (55).

Olivennes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 3 mg tek doz cetrorelix ile triptorelin alan grup karşılaştırılmıştır. Cetrorelix alan grupta daha az oosit ve embriyo elde edilirken fertilizasyon hızı ve gebelik hızı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu (68). Roulier ve arkadaşlarının seçilmemiş hasta grubunda yaptığı çalışmada 3 mg tek doz cetrorelix ile analog kullanan grup karşılaştırılmıştır. Klinik gebelik oranı cetrorelix grubunda %22,1 iken analog grubunda %22,5 olup istatistiksel olarak aralarında fark yoktur (76).

Bizim çalışmamızda da iki grup arasında gebelik oranları arasında fark olmaması, her iki grubun over rezervi açısından antagonistlerin aleyhine olacak şekilde homojen olmamasına rağmen, bu grup hastada antagonist tedavisinin analogler ile karşılaştırılabilir düzeyde etkinliğini de kanıtlamaktadır. **Sonuç olarak** bu tezimiz literatür ışığında değerlendirildiğinde bize şunları öğretmiştir;

- 1- KOH protokollerinde GnRHAnt kullanımı yeteri kadar güvenli olmasına rağmen belirli bir öğrenim süreci gerektirmektedir.
- 2- Hastaları gruplarken ve günlük gonadotropin doz hesaplamasında bazal FSH düzeyi dışında ultrasonografik olarak over volümü ve antral folikül sayısı da değerlendirilmelidir.
- 3- Bazal FSH 10 IU'nun üzerinde olması IVF başarısının kötü olacağını göstermede yeterli iken düşük olması başarının bir göstergesi olmada yetersizdir.
- 4- Bizim çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar kullanılan toplam gonadotropin dozu yönünden karşılaştırma olanağı olmamıştır. Bizim çalışmamızda metodolojik olarak hastaların gonadotropin başlangıç dozları her hasta için bireyselleştirilmiş olup hastaların hepsinin bazal FSH düzeyleri normal sınır olan 10 U'nin altında olmasına rağmen ortalama bazal FSH seviyelerinin antagonist grupta daha yüksek olması randomizasyon ile seçime rağmen antagonist grupta over rezervi daha kısıtlı hasta sayısının daha fazla olduğunu düşündürmektedir.
- 5- GnRHAnt leri OPU işleminden sonra elde edilen oositler içinde MII oosit yüzdesi, implantasyon hızı, fertilizasyon hızı ve klivaj hızı bakımından analogler arasında fark yokken, elde edilen oosit adedi, İCSİ sayısı, elde edilen GI embriyo sayısı bakımından anlamlı fark vardır.

- 6- Eve bebek götürme hızına bakıldığında antagonist ve analog grupları arasında fark yok iken gebelik hızı ve klinik gebelik bakımından analoglar istatistiksel olarak anlamsız olmasına rağmen daha avantajlıdır.
- 7- Açıklanamayan sebeple abortuslar analog grubunda daha fazla olurken, biyokimyasal gebelik antagonist grubunda daha fazla idi.
- 8- İndüksiyon boyunca %30-40 analog lehine giden verilerimiz benzer oranda gebeliklere de yansımaya rağmen istatistiksel olarak anlam kazanabilmesi için daha fazla sayıda vaka almak gerekir. Bu oranlar aynı kalıp power analizi yapılacak olursa analog grubunda 38 yerine 121, antagonist grubunda 34 yerine 148 olmak üzere toplam 269 hasta alındığında istatistiksel olarak anlamlılık sınırına gelmektedir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlam kazanacaktır

SONUÇLAR

Çalışmamızda seçilmiş yaş grubunda (otuzbeş yaş ve üzeri) IVF kararı verilen infertil hastaların KOH protokolünde uygulanan GnRHAnt ve GnRHa'ları çeşitli özellikleri ile karşılaştırılarak aşağıdaki sonuçlara varılmıştır

Analog grubunda olan hastalar ortalama %7 daha şişman olmalarına rağmen, antagonist grubunda çalışma öncesinde adet üçüncü günü bakılan bazal FSH'nın ortalama %11 anlamlı fazla olması nedeni ile, normal klinik çalışma akış şeması gereği ortalama antagonist grubunda %15 anlamlı fazla dozda bir gonadotropin ile induksiyona başlanmıştır. Literatüre bakıldığında antagonist kullanılan sikluslarda toplam gonadotropin dozu analog siklusları ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük iken ve (3, 6, 13, 68) analog grubu daha şişman olduğu için bu grupta daha da fazla gonadotropin gerektirmesi beklenebilecek iken, bizim çalışmamızda antagonist grubunda **%23 oranında daha fazla** olarak total gonadotropin kullanımı ortaya çıkmıştır. Dolayısı ile antagonist kullanımının ilaç dozu üzerine etkisinden çok burada antagonist grubunda %12 daha yüksek bazal FSH'nın induksiyon ilaç dozunun artırılarak dengelenmesi söz konusudur. İndüksiyon sürelerinin iki grupta benzer olması, coast edilen günlerdeki benzerlik, endometrium kalınlıkları arasındaki benzerlikler bu farklılığın bir ölçüde gonadotropin dozundaki artış ile dengelendiği fikrini oluşturmaktadır.

Antagonist siklusları ile induksiyonda literatür E2 düzeylerinin analoglara göre daha düşük olduğu yönündedir (3, 6). Bizim çalışmamızda da antagonist grubuna %23 daha fazla induksiyon ajanı kullanmamıza rağmen E2 profili düzelmemiş induksiyon ilaçlarının kullanıldığı 4-6. günleri, 7-8. günleri, 9-10. günleri arasında sırası ile analog grubunda ortalama serum E2 düzeyleri % 34, 37, 41 (hepsinin ortalaması olarak **% 37**) fazlalık

göstermiştir. İndüksiyonun 11-12, 13-14 günleri arasında bu artıştaki anlamlılık kayıp olmasının nedeni ortalama indüksiyon süresi gruplarda 10 gün olduğu için indüksiyon iyi cevap veren analog grubu %50 hastasının HCG' leri verilip grup dışına alındıkları için geri kalan indüksiyon cevapları düşük olan grubun E2 sonuçları analog ve antagonist gruplarında birbirine benzemeye başlamaktadır.

Dolayısı ile analog grubu indüksiyon ile yüksek indüksiyon E2 cevabı verebildikleri için ortalama maksimum E2 düzeyleri ve HCG günü E2 düzeyleri sırası ile %30 ve 32 daha fazla çıkmıştır. HCG günü E2 seviyelerinin maksimum seviyelerden düşük olmasının nedeni hiperstimulasyon riski nedeni ile E2' si çok yüksek olan bazı vakaların coast edilmeleridir.

İndüksiyon kontrolü açısından hastaların maksimum ve HCG günü LH ve progesteron ortalama değerleri birbirine benzerdir ve vakalarımızda hiç kaçak olmamıştır.

Yüksek serum E2 indüksiyon verileri ile HCG günü follikül adetleri ve opu sırasında elde edilen oosit adetleri arasında bir ilişki var mı? diye baktığımızda; USG ile 17 mm üzeri ve 14-17 ve 14-10mm arasında sayılan follikül adetleri analog grubunda sırası ile %48, 41, 47 (hepsinin ortalaması olarak % 45) fazladır. Opu sırasında elde edilen oosit adedi analog grubunda anlamlı %37.5 daha fazladır.

Acaba oosit kalitesi açısından bir fark var mı? diye incelediğimizde; sırası ile MII oosit, germinal vezikül, dejenere – anomalili oosit sırası ile analog grubunda %43, 29, 33 olmak üzere daha fazla iken; sadece MII oosit bakımından analog lehine istatistiksel olarak anlam vardır. MI oosit yönünden grupların birbirine üstünlüğü yoktur. Ayrıca İCSİ yapılan oosit

sayılarında ortalama % 50'lik bir analog grubu lehinde anlamlı bir fazlalık vardır. O zaman analog kullanılan grupta antagonist grubuna nazaran indüksiyon süresince anlamlı E2 yükselmesinin MII oosit adedinde benzer şekilde (%30-40 oranlarında) yansıdığını söyleyebiliriz.

Acaba indüksiyonda kullanılan iki yöntem embriyoların in vitro ortamda ilerlemelerine nasıl etkilemektedir? İCSİ yapıldıktan sonraki birinci gün sonucu olarak 2PN embriyo sayısı analog grubunda % 50 anlamlı fazladır. İCSİ sonrası ikinci gün verilerine göre de analog ile elde edilen G1 ve G2 embriyo adetleri anlamlı olarak analog grubunda %47 ve 20 daha fazladır. İCSİ sonrası üçüncü gün verilerine göre de analog ile elde edilen G1 ve G2 embriyo adetleri anlamlı olarak analog grubunda %58 ve 70 daha fazladır. **Hastalara yapılan embriyo transfer adedi analog grubunda %34 daha fazladır.**

Erkek faktörü dağılımı gruplarda homojen olup, gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmaması nedeni ile oluşacak gebelik üzerine olumsuz etkisi izlenmemiştir.

Antagonist grubunda üç vaka (Grup içi oran %9' dur) kötü over yanıtı nedeni ile iptal edilerek intrauterin inseminasyon yapılmış olup hiçbirinde gebelik oluşmamıştır. Bu hastalara embriyo transferi yapılamadığı için analizden çıkarılmıştır. Dolayısı ile çalışma içinde vaka kayıp hızımız bu iptaller nedeni ile %'4tür. Vakaların gebe kalma oranına bakacak olursak (abortuslar ve biyokimyasal gebelikler çıkarılmadan); analog grubunda %39 daha fazla gebelik olmasına rağmen abortus oranı analog grubunda %28,6 daha fazladır. Analog grubunda antagonist grubuna göre %16 daha fazla abortus görülmüştür.

Kötü over yanıtı nedeni ile antagonist grubundan üç vaka intrauterin inseminasyona dönmüş olup bunlar antagonist kullanmaya devam edilmiş gibi kabul edilseler idi hesaplanan **gebelik hızı** % 45 iken; 12 gebe hasta ile %35'e düşmüş olacak idi, analog grubunda 23(%60,5) olup aralarında istatistiksel olarak fark olmamaktadır.

Hesaplanan **klirik gebelik** oranı (biyokimyasal gebelik çıkarılarak) analog grubunda %48 daha fazla olmasına rağmen grup arasındaki istatistiksel olarak fark yoktur.

Hastaların **eve bebek götürme hızı** %31 analog grubunda daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Hastaların eve bebek götürme hızı analog grubunda %31 daha fazla iken istatistiksel olarak anlamlı değildir. **İndüksiyon boyunca %30-40 analog lehine giden verilerimiz benzer oranda gebelik oranına yansımaya rağmen istatistiksel olarak anlam kazanabilmesi için daha fazla sayıda vaka almak gerekir.** Bu oranlar aynı kalıp çalışmanın güç analizi yapılırsa analog grubunda 38 yerine 121, antagonist grubunda 34 yerine 148 olmak üzere toplam 269 hasta alındığında istatistiksel olarak anlamlılık sınırına gelmektedir.

ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Aile Planlaması, İnfertilite ve Üreme Sağlığı Merkezi Tüp Bebek Ünitesine Ocak 2003- Haziran 2004 tarihleri arasında infertilite yakınmasıyla başvuran ve değerlendirilmeleri sonucu IVF işlemi için karar alınan 35 yaş ve üstü 72 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan 34 hastanın KOH protokolünde GnRHAnt'i ve kontrol grubunu oluşturan 38 hastada da GnRHa'u kullanılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalar değerlendirilerek üçüncü gün bazal FSH değeri >10 IU/ml, bazal E2 değeri >60 pg/ml, önceki IVF siklusunda hCG günü E2 değeri <500 pg/ml ve KOH ile 4'ten az oosit gelişimi, tek overe sahip hastalar, geçirilmiş over cerrahisi veya kistektomi ve ileri evre endometriozis olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, infertilite süresi, infertilite nedeni, BMI, gravida, parite, abortus, ektopik gebelik, bazal FSH ve estradiol seviyeleri gibi klinik ve epidemiyolojik özellikler değerlendirilmiştir.

Her iki grup KOH sırasında ve daha sonraki embryo transferi sırasında ovulasyon indüksiyonunda kullanılan toplam gonadotropin dozu, ovulasyon indüksiyon süresi, coast edilen gün, indüksiyonun 4-6, 7-8, 9-10, 11-12, 13-14 günleri arasında serumda bakılan serum E2 değeri, maksimum E2 değeri, maksimum LH değeri, hcg günü bakılan ortalama ≥ 17 mm, 17-15 mm, 14-10 mm follüküllerin adedi, OPU ile elde edilen oosit sayısı, OPU ile elde edilen oositlerden elde edilen MII oosit sayısı, İCSİ(İntra Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu) yapılan oosit sayısı, 2PN(Pronukleus) embriyo sayısı, İCSİ yapıldıktan sonraki ikinci ve üçüncü günde bakılan grade I ve II embriyo sayısı, embriyo transfer adedi, OPU işleminden

sonra elde edilen oositler içinde MII oosit buluması yüzdesi, implantasyon hızı, fertilizasyon hızı, klivaj hızı, gebelik hızı, klinik gebelik oranı ve eve bebek götürme hızı gibi verilere bakılarak birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Anlamlı çıkan sonuçlar tablo XVI'da özetlenmiştir.

Tablo XVI: Çalışmanın Anlamlı Sonuçlarının Özeti

	Antagonist(n=34) Ortalama(±SD)	Analog(n=38) Ortalama(±SD)	P
Oİ'nuna Başlangıç Dozu (IU)	416,1(±80,7)	350(±85,8)	<i>p</i> <0,01
Oİ'da Toplam Doz (IU)	3778,7(±1057)	2898,2(±1190)	<i>p</i> <0,02
E2 (4-6.gün) IU/ml	569,8(±365,2)	857,9(±508,7)	<i>p</i> =0,03
E2 (7-8.gün) IU/ml	807,1(±462,3)	1289,4(±632,9)	<i>p</i> =0,04
E2 (9-10.gün) IU/ml	996,6(±523,5)	1685,9(±778,3)	<i>p</i> =0,01
Maksimum E2 değeri (IU)	1405,7(±390,7)	2016,4(±725,8)	<i>P</i> <0,01
HCG gününde ≥17mm follikül sayısı	2,2(±1,2)	4,2(±1,8)	<i>P</i> <0,01
HCG gününde 17-15mm follikül sayısı	2,9(±2,6)	4,9(±3,1)	<i>P</i> <0,05
HCG gününde 14-10mm follikül sayısı	1,9(±2,1)	3,6(±3,1)	<i>P</i> <0,05
OPU günü bazal sperm motilite	45,3(±27,2)	31,5(±30,8)	<i>p</i> <0,05
OPU günü spermilerin +4 hareketlilik	16,6(±17,8)	7,2(±9,6)	<i>p</i> <0,05
OPU günü spermilerin +2 hareketlilik	11,6(±7,3)	6(±6,1)	<i>p</i> <0,05
Toplam Oosit Sayısı	8,3(±6,4)	13,3(±6,2)	<i>P</i> <0,01
Metafaz II	6(±4,6)	10,6(±5,1)	<i>P</i> <0,05
İCSİ yapılan oosit sayısı	5,2(±4)	10,5(±4,9)	<i>p</i> <0,01
2PN (Pronukleus) embriyo sayısı	3,5(±3,5)	6,6(±3,4)	<i>p</i> <0,01
İCSİ sonrası 2.gün bakılan GI embriyo sayısı	2(±1,6)	3,8(±2,5)	<i>p</i> <0,05
İCSİ sonrası 3.gün bakılan GI embriyo sayısı	1,4(±1,5)	3,3(±3,1)	<i>p</i> <0,05
İCSİ sonrası 3.gün bakılan GII embriyo sayısı	0,2(±0,5)	0,1(±1,5)	<i>p</i> <0,05
Transfer Edilen Embriyo Adedi	2,3(±1,2)	3,5(±0,1)	<i>P</i> <0,01
Transfer Edilen GI Embriyo Adedi	1,7(±1,1)	2,3(±1,5)	<i>P</i> <0,05

Sonuç olarak; induksiyon boyunca analog ortalama %30 lehine giden verilerimiz aynı oranda gebeliklere de yansımış fakat istatistiksel olarak anlam oluşmamıştır. Anlamlılık için daha fazla sayıda vaka almak gereklidir. Bunun için yapılan güç analizinde analog lehine olan farkın istatistiksel olarak anlam kazanması için; bu oranlar aynı kalıp hasta sayısı analog grubunda 121, antagonist grubunda 148 olmak üzere toplam 269 olması gerekmektedir. Gebelik oranları ise tablo XVII’de gösterilmiştir.

TabloXVII: Çalışmanın Gebelik Sonuçları

	Antagonist(n=34)	Analog(n=38)	P
	Yüzde	Yüzde	
İptal Edilen Vaka (IUI’a dönen)	3(9)	0	<i>AZ</i>
Abortus	1(2.9)	7(18,5)	<i>P<0,05</i>
Biyokimyasal Gebelik	2(5,9)	0	<i>AZ</i>
Klinik Gebelik (IUI’lar dahil)	12(35)	23(60.5)	<i>AZ</i>
Klinik Gebelik (IUI’lar hariç)	12(37.5)	23(60.5)	<i>AZ</i>
Eve Bebek Götürme Hızı (IUI’lar dahil)	11(32)	16(42)	<i>AZ</i>
Eve Bebek Götürme Hızı (IUI’lar hariç)	11(35)	16(42)	<i>AZ</i>

*AZ:*Anlamsız

SUMMARY

72 patients, 35 years of age or over, who have applied to Gazi University Faculty of Medicine Obstetrics and Gynecology Department Contraception-Infertility-Reproductive Health Center IVF Unit between January 2003-June 2004 with the complaint of infertility and accepted for IVF. Patients who fulfill inclusion criteria below have been taken randomly to our study. At COH protocol, GnRHant was used in 34 patients in the study group and GnRH α was used in 38 patients in the control group.

Patient inclusion criteria were; under age of 35, day three basal FSH<10 IU/ml, basal E2<60 pg/ml, E2 value on hCG day in the previous cycle >500 pg/ml, >4 oocyte development in COH, both ovaries present, no previous ovarian surgery or cystectomy and no known diagnosis of advanced endometriosis. Clinical and epidemiological properties such as age, infertility period, cause of infertility, BMI, gravida, parity, abortus, ectopic pregnancy, basal FSH and estradiol levels have been evaluated.

Each group has been compared by evaluating total gonadotropin dose used during COH or following embryo transfer, by the period of ovulation induction, by the number of days coasted, by the E2 level in the serum during 4-6, 7-8, 9-10, 11-12, 13-14 days of the induction, by the maximum E2 level, by the maximum LH level, by the number of follicles \geq 17 mm, 17-15 mm and 14-10 mm on the day of hCG, by the number of oocytes obtained by OPU, by the MII oocyte number obtained from the oocytes retrieved by OPU, by the number of oocytes undergone to ICSI, by the number of 2PN embryo, by the number of grade 1 and 2 embryo number checked on the third day of ICSI, by the number of embryo transfer, by the percentage of MII oocyte in the oocytes retrieved by OPU, by implantation rate, by

fertilization rate, by cleavage rate, by pregnancy rate, by clinical pregnancy rate and by take-home baby rate. Significant results are summarized in table XVI.

Table XVI: Results

	Antagonist(n=34)	Analogue(n=38)	P
	Mean(±SD)	Mean(±SD)	
Initial dose of OI (IU)	416,1(±80,7)	350(±85,8)	<i>p</i> <0,01
Total dose in OI (IU)	3778,7(±1057)	2898,2(±1190)	<i>p</i> <0,02
E2 (4-6. days) IU/ml	569,8(±365,2)	857,9(±508,7)	<i>p</i> =0,03
E2 (7-8. days) IU/ml	807,1(±462,3)	1289,4(±632,9)	<i>p</i> =0,04
E2 (9-10. days) IU/ml	996,6(±523,5)	1685,9(±778,3)	<i>p</i> =0,01
Maximum E2 value (IU)	1405,7(±390,7)	2016,4(±725,8)	<i>P</i> <0,01
Number of follicles ≥17mm at HCG day	2,2(±1,2)	4,2(±1,8)	<i>P</i> <0,01
Number of follicles 17-15mm at HCG day	2,9(±2,6)	4,9(±3,1)	<i>P</i> <0,05
Number of follicles 14-10mm at HCG day	1,9(±2,1)	3,6(±3,1)	<i>P</i> <0,05
OPU day basal sperm motility	45,3(±27,2)	31,5(±30,8)	<i>p</i> <0,05
OPU day +4 motile sperms	16,6(±17,8)	7,2(±9,6)	<i>p</i> <0,05
OPU day +2 motile sperms	11,6(±7,3)	6(±6,1)	<i>p</i> <0,05
Total Oocyte Number	8,3(±6,4)	13,3(±6,2)	<i>P</i> <0,01
Metaphase II	6(±4,6)	10,6(±5,1)	<i>P</i> <0,05
Number of oocytes for ICSI	5,2(±4)	10,5(±4,9)	<i>p</i> <0,01
2PN (Pronucleus) embryo number	3,5(±3,5)	6,6(±3,4)	<i>p</i> <0,01
2. day GI embryo number after ICSI	2(±1,6)	3,8(±2,5)	<i>p</i> <0,05
3. day GI embryo number after ICSI	1,4(±1,5)	3,3(±3,1)	<i>p</i> <0,05
3. day GII embryo number after ICSI	0,2(±0,5)	0,1(±1,5)	<i>p</i> <0,05
Number of embryos transferred	2,3(±1,2)	3,5(±0,1)	<i>P</i> <0,01
Number of GI embryos transferred	1,7(±1,1)	2,3(±1,5)	<i>P</i> <0,05

Results of our data were in favour of analogues in mean of 30 %, also these results reflected in analog group to pregnancy rate, but not statistically significant. Power analysis showed that analogue group should have 121 and antagonist group 148, overall 269 patients to be statistically significant. Pregnancy results are shown in table XVII.

TabloXVII: Pregnancy Results

	Antagonist(n=34)	Analogue(n=38)	P
	Percent	Percent	
Cancelled cases (IUI done)	3(8)	0	<i>NS</i>
Abortus	1(2.9)	7(18,5)	<i>P<0,05</i>
Byochemical Pregnancies	2(5,9)	0	<i>NS</i>
Clinical pregnancies (includes IUI)	12(35)	23(60.5)	<i>NS</i>
Clinical pregnancies (excludes IUI)	12(37.5)	23(60.5)	<i>NS</i>
Take Home Baby rate (includes IUI)	11(32)	16(42)	<i>NS</i>
Take Home Baby rate (excludes IUI)	11(35)	16(42)	<i>NS</i>

NS:Not significant

KAYNAKLAR

1. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 15(10):2145–7, 2000
2. Albano C, Grimbizis G, Smitz J, et al. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotrophin and the gonadotrophin releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril* 70:357–9, 1998
3. Albano C, Felberbaum RE, Smitz 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. *Hum Reprod* 15:526–31, 2000
4. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmuller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 65:917–22, 1997
5. Albano C, Smitz J, Camus M, Bennink HC, Van Steirteghem AC, Devroey P. Hormonal profile during the follicular phase in cycles stimulated with a combination of human menopausal gonadotrophin and gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Hum Reprod* 11:2114–8, 1996
6. Albano C, Platteau P, Devroey P. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: how good is the new hope? *Curr Opin Obstet Gynecol* 13(3):257–62, 2001
7. Al-Inany H, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD001750, 2001

8. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 17(4):874–85, 2002
9. Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT. Preliminary experience of the use of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist in ovulation induction/in-vitro fertilization prior to cancer treatment. *Hum Reprod* 14(10):2665–8, 1999
10. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JDF, teVelde ER. Performance of basal follicle stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 79: 1091-1100, 2003
11. Barlow DH. GnRH agonists and in vitro fertilization. *J Reprod Med* 43(3 Suppl):245–51, 1998
12. Behre HM, Kliesch S, Lemcke B, von Eckardstein S, Nieschlag E. Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. *Hum Reprod* 16(12):2570–7, 2001
13. Borm G, Manaerts B, Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Human Reproduction* 15:1490-98, 2000
14. Bouchard P, Charbonnel B, Caraty A et al. The role of LHRH during the periovulatory period: a basis for the use of LHRH antagonists in ovulation induction. In M. Flicori and C. Flamingi (Eds), *Ovulation basic science and clinical advances*. Elsevier Science international congress series 1046, 1994

15. Broqua P, Riviere PJ, Conn PM, Rivier JE, Aubert ML, Junien JL. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: degarelix. *J Pharmacol Exp Ther* 301(1):95–102, 2002
16. Chang PL, Zeitoun KM, Chan LK, Thornton 2nd MH, Sauer MV. GnRH antagonist in older IVF patients. Retrieval rates and clinical outcome. *J Reprod Med* 47(4):253–8, 2002
17. Christin-Maitre S, Olivennes F, Dubourdieu S, Chabbert-Buffet N, Charbonnel B, Frydman R, et al. Effect of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist during the LH surge in normal women and during controlled ovarian hyperstimulation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 115S 44–56, 2004
18. Committee for Proprietary Medicinal Products European Public Assessment Report (EPAR). Cetrotide. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 13 April CPMP/2979/98, 1999
19. Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiadly B. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered ‘difficult responders’ to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod* 14(12):2959–62, 1999
20. De Jong D, Van Hooren EG, Macklon NS et al Pregnancy and birth after GnRH agonist treatment for induction of final oocyte maturation in a woman undergoing ovarian stimulation for ICSI, using a GnRH antagonist (Orgalutran) to prevent a premature LH surge. a case report . *J Assist Reprod Genet* 18;30-3, 2001
21. de Jong D, Macklon NS, Mannaerts BM, Coelingh Bennink HJ, Fauser BC. High dose gonadotrophin-releasing hormone antagonist (ganirelix) may prevent ovarian hyperstimulation syndrome caused by ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 13(3):573–5, 1998

22. Del Gadillo JC, Siebzehnruhl E, Dittrich R, Wildt L, Lang N Comparison of GnRH agonists and antagonists in unselected IVF/ICSI patients treated with different controlled ovarian hyperstimulation protocols: a matched study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10;102(2):179-83, 2002
23. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, et al. Suppression of the endogenous luteinising hormone surge by the gonadotrophinreleasing hormone antagonist cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 9:788–91, 1994
24. Diedrich K, Ludwig M, Felberbaum RE. The role of gonadotropin releasing hormone antagonists in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med* 19(3):213–20, 2001
25. Duffy DM, Stewart DR, Stouffer RL. Titrating luteinizing hormone replacement to sustain the structure and function of the corpus luteum after gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment in rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 84(1):342–9, 1999
26. Duijkers IJM, Klipping C, Willemsen WNP, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix in healthy female volunteers. *Hum Reprod* 13:2392–8, 1998
27. Engel JB, Ludwig M, Felberbaum R, Albano C, Devroey P, Diedrich K. Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: a suitable approach to “friendly IVF”? *Hum Reprod* 17(8):2022–6, 2002
28. European and Middle East Orgalutran 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.* 16(4):644-51, 2001

29. Fauser BC, Laven JS, de Jong D, Macklon NS. Gonadotrophinreleasing hormone antagonists: application in ovary-stimulating and sex-steroid dependent disorders. *Ned Tijdschr Geneesk* 144(8):370–4, 2000
30. Felberbaum R, Reissmann T, Kupker W et al. Hormone profile under ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin and concomitant administration of the gonadotropin releasing hormone antagonist cetrorelix at different dosages. *J. Assist Reprod Genet* 13;216-22, 1996
31. Felberbaum R, Diedrich K. Ovarian stimulation for in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with gonadotrophins and gonadotrophin-releasing hormone analogues: agonists and antagonists. *Hum Reprod* 14(1):207–21, 1999
32. Felberbaum RE, Reissmann T, Kupker W, et al. Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonist cetrorelix in women with tubal infertility. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 61:151–61, 1995
33. Felberbaum R, Reissmann T, Zoll C, Kupker W, al-Hasani S, Diedrich C, et al. GnRH antagonists in gynecology: initial results within the scope of controlled ovarian hyperstimulation. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 35(Suppl 1):113–7, 1995
34. Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, Rinehart J, Rosenwaks Z, Scott RT Jr, Schoolcraft W, Shapiro DB; North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 75(1):38-45, 2001
35. Ganirelix Dose-Finding Study Group. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 13,(11):3023-31, 1998

36. Gillies PS, Faulds D, Balfour JA, Perry CM. Ganirelix Drugs 59(1):107–11, 2000
37. Gonzalez-Barcena D, Buenfil MV, Procel EG, et al. Inhibition of luteinising hormone, follicle-stimulating hormone, and sex-steroid levels in men and women with a potent antagonist analogue of luteinising hormone-releasing hormone, cetorelix SB-75. Eur J Endocrinol 131:286–92, 1994
38. Gordon K. Gonadotropin-releasing hormone antagonists implications for oocyte quality and uterine receptivity. Ann NY Acad Sci 2001; 943:49–54. M.E. Coccia et al. / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 115S S44–S56 S55 S54, 2004
39. Hanssens RM, Brus L, Cahill DJ, Huirne JA, Schoemaker J, Lambalk CB. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. Hum Reprod Update 6(5):505–18, 2000
40. Hernandez ER Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the rubicon for GnRH antagonists. Hum Reprod 15;1211-6, 2000
41. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. BMJ 297(6655):1024–6, 1988
42. Hughes EG, Fedorkow 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: a meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 58(5):888–96, 1992
43. Huirne JA, Lambalk CB Gonadotropin releasing hormone receptor antagonists. Lancet. 24;358(9295):1793-803, 2001

44. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B, Coelingh Bennink H. First established pregnancy after controlled ovarian hyperstimulation with recombinant follicle stimulating hormone and the gonadotrophinreleasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462). *Hum Reprod* 13(2):294–5, 1998
45. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod* 15(9):1965–8, 2000
46. Kiesel L, Runnebaum B. Gonadotropin releasing hormone and analogs. *Physiology and pharmacology. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 32:22–30, 1992
47. Kol S, Lightman A, Hillensjo T et al. High doses of gonadotropin releasing hormone antagonist in in-vitro fertilization cycles do not adversely effect the outcome of subsequent freze-thaw cycles. *Hum Reprod* 14;2242-4, 1999
48. Leroy I, d’Acremont MF, Brailly-Tabard S, Frydman R, de Mouzon J, Bouchard P. A single injection of gonadotrophin-releasing hormone GnRH antagonist cetrorelix postpones the luteinising hormone LH surge: further evidence for the role of GnRH during the LH surge. *Fertil Steril* 62:461–7, 1994
49. Leon Speroff: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* Speroff L, Glass R, Kase N. (Philadelphia) Sixth Edition:1013-1015, 1999
50. Lin Y, Kahn JA, Hillensjo T. Is there a difference in the function of granulosa-luteal cells in patients undergoing in-vitro fertilisation either with gonadotrophin-releasing hormone agonist or gonadotrophin-releasing hormone antagonist? *Hum Reprod* 14:885–8, 1999

51. Lubin V, Charbonnel B, Bouchard P. The use of gonadotrophinreleasing hormone antagonists in polycystic ovarian disease. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 12(4):607–18, 1998
52. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller- Winzen H, Schuler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 264(1):29–32, 2000
53. Ludwig M, Strik D, Felberbaum R, Al-Hasani S, Diedrich K. No significant leukocytosis under controlled ovarian stimulation using the LHRH antagonist Cetrorelix and recFSH. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 89(2):177–9, 2000
54. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 264(1):29–32, 2000
55. Ludwig M, Katalinic K, Diedrich K Use of GnRH antagonist in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol Meta Analysis *Arch Gynecol Obstet* 265:175-182, 2001
56. Meldrum DR, Rivier J, Garzo G, Wisot A, Stubbs C, Hamilton F. Successful pregnancies with unstimulated cycle oocyte donation using an antagonist of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 61(3):556–7, 1994
57. Millar RP, Zhu YF, Chen C, Struthers RS. Progress towards the development of non-peptide orally-active gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists: therapeutic implications. *Br Med Bull* 56(3):761–72, 2000
58. Nagaraja NV, Pechstein B, Erb K, Klipping C, Hermann R, Niebch G, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of cetrorelix, an LH-RH antagonist,

- after subcutaneous administration in healthy premenopausal women. *Clin Pharmacol Ther* 68(6):617–25, 2000
59. Nelson LR, Fujimoto VY, Jaffe RB, Monroe SE. Suppression of follicular phase pituitary-gonadal function by a potent new gonadotropin-releasing hormone antagonist with reduced histamine releasing properties (ganirelix). *Fertil Steril* 63(5):963–9, 1995
 60. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R et al. Comparison of cryopreservation outcome with human pronuclear stage oocytes obtained by the GnRH antagonist, cetrorelix and GnRH agonist. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol* 93:91-5, 2000
 61. Oberye JJ, Mannaerts BM, Kleijn HJ, Timmer CJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part I. Absolute bioavailability of 0.25 mg of ganirelix after a single subcutaneous injection in healthy female volunteers. *Fertil Steril* 72(6):1001–5, 1999
 62. Oberye JJ, Mannaerts BM, Huisman JA, Timmer CJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/ Orgalutran). Part II. Dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. *Fertil Steril* 72(6):1006–12, 1999
 63. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard PH, et al. The single or dual administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix in an in vitro fertilization—embryo transfer programme. *Fertil Steril* 62:468–76, 1994
 64. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard Ph, Taieb J, Selva J, Frydman R. Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 10:1382–6, 1995
 65. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, Taieb J, Frydman R. Triggering of ovulation by a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in patients pretreated with a GnRH antagonist. *Fertil Steril* 66(1):151–3, 1996

66. Olivenness F, Frydman R. Friendly IVF the way of the future ? *Hum Reprod* 13;1121-24, 1998
67. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist Cetrorelix in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 mg versus 2 mg. *Hum Reprod* 13:2411-4, 1998
68. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Empeiraire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 73(2):314-20, 2000
69. Olivennes F, Fanchin R, Ledee N, Righini C, Bouchard P, Frydman R. GnRH antagonists in IVF. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 30(7 Part 1):657-62, 2001
70. Olivennes F, Mannaerts B, Struijs M, Bonduelle M, Devroey P. Perinatal outcome of pregnancy after GnRH antagonist (ganirelix) treatment during ovarian stimulation for conventional IVF or ICSI: a preliminary report. *Hum Reprod* 16(8):1588-91, 2001
71. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 8(3):279-90, 2002
72. Olivennes F. LH and GnRH antagonists. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 31(2 Pt 2):1S25-7, 2002
73. Reissmann TH, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comaru-Schally AM, Schally AV. Development and applications of luteinising hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod* 10:1974-81, 1995
74. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, Riethmiiller H, Engel J. The LHRH antagonist cetrorelix: a review. *Hum Reprod Update* 6(4):322-31, 2000

75. Ron-El R, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Kasterstein E, Friedler S. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Hum Reprod Update* 6(4):318–21, 2000
76. Roulier R, Chabert-Orsini V, Sitri MC, Barry B, Terriou P. Depot GnRH agonist versus the single dose GnRH antagonist regimen (cetorelix, 3 mg) in patients undergoing assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online*. 7(2):185-9, 2003
77. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of infertility in tertiary care, UK, Evidence-Based Clinical Guideline 2000
78. Schally AV, Nair RM, Redding TW, Arimura A. Isolation of the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone-releasing hormone from porcine hypothalami. *J Biol Chem* 246(23):7230–6, 1971
79. Seelig AS, Al-Hasani S, Katalinic A, Schopper B, Sturm R, Diedrich K, et al. Comparison of cryopreservation outcome with gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists in the collecting cycle. *Fertil Steril* 77(3):472–5, 2002
80. Sommer L, Zanger K, Dyong T, et al. Seven day administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetorelix in normal cycling women. *Eur J Endocrinol* 131:280–5, 1994
81. Ubaldi F, Albano C, Peukert M, Riethmuller-Winzen H, Camus M, Smits J, et al. Subtle progesterone rise after the administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetorelix in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 11(7):1405–7, 1996
82. van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 3;482–8, 2003

83. Wikland M, Bergh C, Borg K et al. A prospective randomized comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetrorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod* . 16;1676-79, 2001

