



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) SİKLUSLARINDAKİ
LUTEAL FAZ DESTEĞİNDE ORAL DİDROGESTERON
İLE VAJİNAL MİKRONİZE PROGESTERON KULLANIM
ETKİNLİĞİNİN GERİYE DÖNÜK ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. Ahmet ÇELEBİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK

KAHRAMANMARAŞ 2022



T.C.

KAHRAMANMARAŞ ST İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) SİKLUSLARINDAKİ
LUTEAL FAZ DESTEĞİNDE ORAL DİDROGESTERON
İLE VAJİNAL MİKRONİZE PROGESTERON KULLANIM
ETKİNLİĞİNİN GERİYE DÖNÜK ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. Ahmet ÇELEBİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK

KAHRAMANMARAŞ 2022

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden, benden destek ve yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Deniz Cemgil Arıkan olmak üzere Prof. Dr. Kadir GÜZİN'e, Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK'a, Doç. Dr. Alev ÖZER'e, Doç. Dr. Bülent KÖSTÜ'ye, Doç. Dr. Abdullah TOK'a, Dr. Ö.Ü. Uğurkan ERKAYIRAN'a, Dr. Ö.Ü. Selim KARAKÜÇÜK'e; saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bize sadece hoca olarak değil abi olarak da rehberlik eden, mesleki olarak hastalarına olan sıcak ve samimi yaklaşımını, kendine has üslubu ve hayata dair aktardığı bilgi ve tecrübelerle kalbimizde ayrı bir yeri olan Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK hocama,

Bugünlere gelmemde yoğun emekleri olan, 3sevgili anne ve babama, değerli eşim Zera'ya ve dünyaya gelmesiyle bana babalık gibi özel bir duygu tatmama neden olan, mutluluk kaynağım, can kızım Neva'ya

Klinikteki asistanlığım süresince birlikte çalışma şansını yaşadığım tüm doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Dr. Ahmet ÇELEBİ

**İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) SİKLUSLARINDAKİ LUTEAL FAZ
DESTEĞİNDE ORAL DİDROGESTERON İLE VAJİNAL MİKRONİZE
PROGESTERON KULLANIM ETKİNLİĞİNİN GERİYE DÖNÜK
ARAŞTIRILMASI**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Ahmet ÇELEBİ

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Eylül 2022

ÖZET

Amaç: İnfertilite, haftada en az 2-3 kez korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yıl süresince gebe kalamama durumudur. İnfertil çiftlere sunulan tedavi seçeneklerinden birisi, in vitro fertilizasyondur. Bu çalışmada, İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarındaki luteal faz desteğinde oral didrogesteron ile vajinal mikronize progesteron kullanım etkinliğinin geriye dönük araştırılması amacıyla restrospektif olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya Ocak 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tüp Bebek Merkezine IVF tedavisi için başvuran ve araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan 146 (74 oral didrogesteron kullanan, 72 vajinal progesteron kullanan) hasta dahil edilmiştir. Katılımcılardan veriler; bilgi formu ve laboratuvar sonuçları ile elde edilmiştir. Elde edilen veriler SPSS ile analiz edilmiş ve istatistiksel önem düzeyi $p<0.05$ olarak alınmıştır.

Bulgular: Tüm katılımcıların yaş ortalaması $32,05\pm5,469$, BKİ (beden kitle indeksi) ortalaması $25,05\pm2,366$ 'dır. İlaça uyum değişkenine bakıldığında oral didrogesteron kullananların uyumunun vajinal progesterona göre daha kolay olduğu bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Vajinal progesteron kullanan grupta klinik gebelik gerçekleşen 25 (%34,7) kişidir, oral didrogesteron kullananlarda klinik gebelik gerçekleşen 29 (%39,2) kişidir. Ancak

gruplar arasında klinik gebelik gerçekleşme değışkeni açısından anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Araştırmamızda, IVF luteal faz desteğinde kullandığımız vajinal progesteron ile oral didrogesteron arasında klinik gebelik sonuçları açısından, istatistiksel olarak birbirlerinden farklı olmadığı ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnvitro Fertilizasyon, Luteal Faz, Mikronize Progesteron, Didrogesteron.

Sayfa Adedi: 63

Danışman: Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK



**RETURNED RESEARCH OF THE EFFICIENCY OF USE OF ORAL
DYROGESTERONE AND VAGINAL MICRONIZED PROGESTERONE IN
LUTEAL PHASE SUPPORT IN IN VITRO FERTILIZATION (IVF) CYCLES**

Specialization Thesis

MD Ahmet ÇELEBİ

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY
OF MEDICINE**

September-2022

ABSTRACT

Aim: Infertility is the inability to get pregnant for one year despite regular unprotected sexual intercourse at least 2-3 times a week. One of the treatment options offered to infertile couples is in vitro fertilization. In this study, it was investigated retrospectively to investigate the efficacy of oral dydrogesterone and vaginal micronized progesterone in luteal phase support in In Vitro Fertilization (IVF) cycles.

Material and Method: The study included 146 patients (74 using oral dydrogesterone, 72 using vaginal progesterone) who applied to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Medical Faculty Hospital IVF Center for IVF treatment between January 2020 and August 2020 and met the inclusion criteria. Data from participants; It was obtained with the information form and laboratory results. Obtained data were analyzed with SPSS and statistical significance level was taken as $p<0.05$.

Results: The mean age of all participants was 32.05 ± 5.469 , and the mean BMI (body mass index) was 25.05 ± 2.366 . Considering the drug compliance variable, oral dydrogesterone users were found to be easier to comply with than vaginal progesterone, and a statistically significant difference was found between the two groups ($p<0,001$). There were 25 (34.7%) people who had clinical pregnancy in the group using vaginal progesterone, 29 (39.2%) people who had clinical pregnancy in those using oral dydrogesterone. However, it was determined that there was no significant difference between the groups in terms of clinical pregnancy realization variable ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, it was found that there is no statistical difference between vaginal progesterone and oral dydrogesterone used in IVF luteal phase support in terms of clinical pregnancy outcomes.

Key Words: Invitro Fertilization, Luteal Phase, Micronized Progesterone.

Page Number : 63

Advisor : Prof. Dr. Süleyman Murat BAKACAK



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEZ BİLDİRİMİ.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. In Vitro Fertilizasyon (IVF)	4
2.1.1. IVF Endikasyonları	5
2.1.2. IVF Kontrendikasyonları.....	7
2.1.3. IVF Başarısıyla İlgili Siklus Öncesi Faktörler	7
2.1.4. IVF Öncesi Değerlendirme	9
2.1.4.1. Anamnez.....	9
2.1.4.2. Fizik Muayene	10
2.1.4.3. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Teknikleri.....	10
2.2. Yardımcı Üreme Tekniklerinde Ovulasyon İndüksiyonu	12
2.3. OPU (Yumurta Toplama) İşlemi ve Fertilizasyon	17
2.4. Embriyo Yönetimi.....	21
2.5. Luteal Faz ve Gebelik.....	22
2.5.1. Luteal Faz Desteği.....	23
2.5.2. Luteal Faz Yetmezliği	25
2.6. Luteal Faz Desteğinde Kullanılan İlaçlar	26
2.6.1. Progesteron ve Luteal Faz Desteği	26
2.6.2. Didrogesteron ve Luteal Faz Desteği	27
2.6.3. Hcg ile Luteal Faz Desteği	28
2.6.4. Östrojen ile Luteal Faz Desteği	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi.....	30
3.2. Araştırmanın Hipotezleri	30

3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	30
3.4. Veri Toplama Araçları.....	31
3.5.Verilerin Toplanması.....	31
3.6.Verilerin Analizi.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER.....	39
5.1. Sonuç.....	44
6. KAYNAKLAR.....	46
7. TABLOLAR DİZİNİ.....	59
8. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	60
9. EKLER DİZİNİ.....	61
10. EKLER.....	62

KISALTMALAR

IUI	: arasında intrauterin inseminasyon
IVF	: in vitro fertilizasyon
KL	: korpus luteum
KOH	: kontrollü ovaryan hiperstimulasyon
LFD	: luteal faz defektine
YÜT	: yardımcı üreme teknikleri



1.GİRİŞ

İnfertilite haftada en az 2-3 kez korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen bir yıl süresince gebe kalamama durumudur. Genel olarak reproduktif çağıdaki çiftlerde %10-15 oranında izlenmektedir. (Benyamini ve ark., 2005). Bu oran ülkemizde %10 ila %20 arasındadır (Taşçı ve ark., 2008). İnfertilite nedenleri arasında en sık görülenler; ovulatuvar disfonksiyon, tubal faktör, pelvik faktör ve erkek faktörüdür. İnfertil çiftlerin tedavisinde kullanılan yardımcı üreme teknikleri (YÜT) arasında intrauterin inseminasyon (IUI), kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH) ile gerçekleştirilen in vitro fertilizasyon (IVF) bulunmaktadır (Miller ve ark., 1999).

İnfertil çiftlere sunulan tedavi seçeneklerinden birisi, in vitro fertilizasyondur. IVF, kadın overlerinden oositlerin toplanması, laboratuvar ortamında in vitro oositlerin fertilizasyonu ve elde edilen embriyoların uterin kaviteye transferi basamaklarını içerir. IVF’ de yöntemlerden birisi spermin direkt oositin içine enjekte edilmesi ile gerçekleştirilir ve bu işlem mikroyenjeksiyon olarak adlandırılır. Mikroyenjeksiyon yöntemi ile yapılan IVF sikluslarında klinik gebelik başarı oranı %30-%40'lara ulaşabilmektedir (Speroff ve ark., 1999). Doğal siklus veya stimülasyonla oluşan sikluslarda başarılı bir gebelik gerçekleşebilmesi, embriyo kalitesi ve embriyonun endometrium ile arasındaki bağlantıyla ilişkilidir. Embriyonun endometriuma implantasyonu için luteal fazda endometriumun iyi gelişmesi çok önemlidir. Luteal faz; ovulasyon ile menstruasyonun başlaması ya da gebelik oluşması arasında geçen süre olarak tanımlanır. IVF sikluslarının sonuçlarını etkileyen faktörlerden biri de menstruel siklusun luteal faz kalitesidir. Optimal foliküler gelişme, ovulasyon ve granuloza hücrelerinin yeterli luteinizasyonunu gerçekleştirecek bir korpus luteum oluşması, kaliteli bir luteal faz için gerekli olan faktörlerdir (Aboulghar, 2011).

Doğal sikluslarda ovulasyon sonrası luteal faz başlar ve ardından korpus luteum (KL) oluşur. Oluşan KL, progesteron ve östradiol salgılayarak endometriumu implantasyona hazır hale getirir (Hickman ve ark., 2008). Ovulasyon sonrası 6 ila 10. günler arası endometrial reseptivite gelişimi izlenir, sonrasında implantasyon aralığı başlar. Gonadotropin (GND) kullanılan sikluslarda, erken luteal fazdaki progesteron ve östradiol düzeyleri endometriumun erken gelişmesine ve implantasyon evresinde embriyo ve endometrium arasında ilişkinin bozulmasına neden olur. Multifoliküler gelişim olan siklusların yaklaşık %50 sinde, erken dönem luteal fazda öne kayma, geri

kalanında ise geç dönem luteal fazda endometrial gelişim aşamasında bozukluk gözlenmiştir. Bu durum özellikle IVF sikluslarında luteal faz defektine (LFD) dolayısıyla gebelik başarısızlığına sebep olur (Barbosa ve ark., 2016). Luteal faz defektinde, yetersiz progesteron seviyeleri endometrial reseptivitenin bozulmasına, böylelikle implantasyonun azalmasına, dolayısıyla negatif gebelik sonuçlarına neden olmaktadır. Luteal faz desteği amaçlı progesteron veya hCG takviye edilen hastalar, elektron mikroskopisi altında immunohistokimyasal olarak incelenmiş ve orta-geç luteal faz endometriumun histolojisinin düzeldiği tespit edilmiştir (Bektaş, 2006). IVF sikluslarında GnRH agonistlerinin kullanılması hipofizer baskılanmaya neden olur. Dolayısıyla LH düzeyleri düşük izlenir, bu durum KL disfonksiyonuna sebep olur. KL disfonksiyonu ise luteal faz süresinin kısılmasına ve progesteron düzeylerinde azalmaya sebep olmaktadır (Barlow ve ark., 1998). GnRH agonistleri, IVF siklusunda KOS esnasında rutin olarak kullanılır. Bununla birlikte, KOS sıklıkla luteal fazda embriyo implantasyonunu ve erken gebeliğin sürdürülmesini tehlikeye atabilecek endokrin defektlere neden olur (Macklon ve Fauser, 2000). Sonuç olarak, embriyo implantasyonunu desteklemek ve gebelik olasılığını artırmak için luteal faz desteği gereklidir. Progesteron luteal faz desteği için yaygın olarak kullanılır. Progesteron kullanımı IVF tedavisinde gebelik oranlarını artırır (Van der Linden ve ark., 2015).

Yardımcı üreme teknikleri sürecinde, klasik olarak ilkin ovaryan stimülasyon, ardından yumurta toplama, sonrasında fertilizasyon işlemleri ve son aşamada ise taze “fresh” embriyo transferi uygulanmaktadır. Son yıllarda yeni yaklaşımlar kazanılmış ve bunlardan bir tanesi de embriyoların transfer edilmeden dondurulması ve takip eden siklularda çözülüp transfer edilmesi “frozen thawed” işlemidir (Pabuçcu ve Pabuçcu, 2017).

Progesteron oral, vajinal, intramusküler, sublingual, rektal veya nazal yoldan çok çeşitli şekillerde olarak kullanılabilir. Oral progesteron, karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrar ve %10 kadarı serum seviyesine katılır. Ayrıca metabolik konsantrasyonlarının yüksek olması nedeniyle santral sinir sistemine geçerek hastada sedatif etki gösterebilir. İntramusküler progesteron ise hepatik eliminasyonuna uğramadan verilebilir. Fakat hasta konforu için iyi bir metot değildir. Soğuk apse, alerjik cevap gelişmesi gibi ciddi yan etkileri yanında enjeksiyon yapılması için sağlık personeli gerektirir. Vajinal yol ve oral yol ile uygulamanın ağrısız olması, kullanışlı

olması, kullanırken bir alet ve özel bir eğitime gerek olmaması gibi çeşitli avantajları vardır (Zarutskie ve ark., 2009; Ozer ve ark., 2021).

Bu retrospektif çalışmamızda IVF siklusunu takiben luteal faz desteği sağlamak için günlük 400 mg vajinal mikronize progesteron kapsül ile oral 30 mg didrogesteron kullanan hastalar arasında kimyasal ve klinik gebelik başarı oranı, ilaçların kullanım kolaylığı ve hastalardaki yan etkileri gibi hususların karşılaştırılması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, genel olarak bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, gebe kalınamaması şeklinde tanımlanmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri, altta yatan sebebin ortadan kaldırılamadığı ve düzeltilemediği infertil çiftlerde, gebeliğin elde edilebilmesi için kullanılan klinik ve laboratuvar teknikleri tanımlamaktadır. Bu teknikler; in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), gamet intrafallopian transfer, yumurta bağışlama, zigot intrafallopian transferi, taşıyıcı annelik, yumurta ve embriyo dondurulması, in vitro oosit matürasyonu, testiküler sperm ekstraksiyonu ve preimplantasyon genetik tanıdır (Hoffman ve ark., 2015).

2.1. In Vitro Fertilizasyon (IVF)

In vitro fertilizasyon diğer bir ifade ile tüp bebek yöntemi, yardımcı üreme tekniklerinin en yaygın kullanılan şeklidir. In vitro terimi, oositlerin in vivo olarak olgunlaşıp canlı organizma dışında bir petri kabında seçilen sperm ile döllendiği ve sonrasında embriyoların uterusda gebeliğe dönüştüğü anlamına gelmektedir (Choe et al., 2020).

IVF sırasında olgunlaşan oositler uyarılmış overlerden sonografi eşliğinde transvajinal olarak toplanmaktadır. Daha sonra sperm ve oositler fertilizasyonu başlatmak için in vitro olarak birleştirilmektedir. Başarı elde edildiği takdirde canlı embriyolar yine sonografi eşliğinde transservikal olarak endometriyal kaviteye yerleştirilmektedir (Hoffman ve ark., 2015).

İnfertil çiftlerde yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) kullanımı günümüzde gittikçe yaygın hale gelmektedir. Bu yöntemlerden IVF ise en fazla kullanılan yöntemlerden biri durumuna gelmiştir (Hotun ve Bilgiç, 2015). Kadın overlerinden alınmış olan oositle erkekten alınan sperm hücrelerinin laboratuvarda fertilize edilmesinden sonra elde edilen embriyonun uterusu yerleştirilmesi (Badger, 2013) şeklinde tanımlanmakta olan IVF yöntemi, ilk olarak 1890'ların başında Walter Heape tarafınca tavşanlarda yapılan embriyo transferiyle gerçekleştirilmiştir (Evliyaoğlu ve Pay, 2019). 1934 yılına gelindiğinde Enzeman ve Pincus in vitro tavşan yumurtalarında fertilizasyonu başarıyla sağlamışlardır. 1960'lerden itibaren, tubal oklüzyonu bulunan kadınların ovum hücrelerinin in vitro ortamda fertilize edilmesinden sonra, uteruslarına nakledilebilme hususunda akademik çalışmalar başlamıştır (Eskew & Jungheim, 2017).

İnsanlar üzerindeki ilk IVF tecrübesi 1973'te yapılmıştır fakat elde edilen bu embriyo annenin uterusuna tutunum gösterememiştir. Daha sonra insanda başarılı ilk IVF 1978'de Steptoe ve Edwards tarafınca gerçekleştirilmiştir (Rani, 2014). O tarihlerden bugüne kadar, IVF yöntemiyle dünya genelinde yaklaşık olarak sekiz milyon bebeğin dünyaya geldiği tahmin edilmektedir (Adamson et al., 2018). Türkiye'de ise IVF yöntemiyle elde edilen ilk bebek 1989'da dünyaya gelmiştir (Partovi ve Kızılkaya, 2016).

In vitro fertilizasyon; endometriozis, ovulatuvar disfonksiyon, tubal faktörler, luteal defektler, immünolojik nedenler, erkek faktör ve açıklanamayan nedenli infertilite tedavileri için kullanılmaktadır (Klonoff-Cohen, 2005). IVF ile oositlerin alınması ve zigotun uterus içine yerleştirilmesi pek çok infertil kadına çocuk sahibi olma fırsatı sağlamaktadır (Moore ve ark., 2018). Bugün dünya çapında milyonlarca doğum ve her yıl ABD ve Avrupa'da tüm doğumların %1-3'ü IVF yardımı ile oluşturulmaktadır (Chandra ve ark., 2014). IVF, Almanya'da doğumların %3' ten azını ve Danimarka gibi bazı ülkelerde ise yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır (Von Wolff & Haaf, 2020).

IVF'in başarı oranı annenin yaşına bağlıdır. 35 yaşından küçük kadınların %30'u ilk denemede hamile kalabilmektedir. Başarı oranı 35-37 yaş arasındaki kadınlarda %25'e, 38-40 yaş arasında %17'ye ve 40 yaşın üstündeki kadınlarda %5'e düşmektedir. Başlangıçta geri döndürülemeyen tubal faktörü olan kadınlarda uygulanan IVF, artık endometriozis, erkek faktörü ve sebebi açıklanamayan infertilite gibi çeşitli nedenlere bağlı infertilitenin tedavisi için de yaygın olarak uygulanmaktadır. Over yetmezliği veya yaşa bağlı oosit sayısındaki düşüş nedeniyle kendi oositlerini kullanamayan kadınlar da bile donör oosit kullanımı ile yapılan IVF uygulamaları sayesinde başarılı gebelikler elde edilebilmektedir (Sadler, 2017).

2.1.1. IVF Endikasyonları

IVF kararı verilmeden önce çiftler infertilite açısından kapsamlı olarak değerlendirilmeli ve infertilite sebebi belirlenmelidir. Kadınlarda tubaların yapısal ve/veya fonksiyonel bozuklukları önemli IVF endikasyonlarından. Diğer non-invazif yardımcı üreme teknikleri ile başarı sağlanamamış ovaryan rezervi azalmışlarda, endometriozislilerde (ağır pelvik yapışıklığı olanlar) ve infertilite nedeni bilinmeyenlerde IVF tedavisi uygulanmaktadır. Erkeklerde görülen azalmış sperm

sayısı ve azalmış sperm kalitesi gibi infertilite nedenleri de IVF endikasyonu oluşturmaktadır (Özcan ve Varlı, 2020).

İnfertil kadınların yaklaşık %25 ila %35'inin tuboperitoneal hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir ve pelvik inflamatuvar hastalık (PID) tubal hasarın en yaygın nedenidir (Ahmad ve ark., 2006). PID genellikle chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının bir sonucudur (Abrao ve ark., 2013). Bakteriyel enfeksiyonlar, tubal obstrüksiyon veya in vivo fertilizasyon olasılığını ortadan kaldıran peritübüler adezyonlarla sonuçlanabilir. IVF, embriyoların doğrudan uterusu transferi ile tubal hasarın fertilite üzerine negatif etkilerinin atlanmasını sağlar.

Endometriyal dokunun uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanan ve kronik inflamatuvar bir hastalık olan endometriozis, infertilitesi olan kadınlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yaygındır (Meuleman ve ark., 2009). Endometriozisin infertiliteye nasıl neden olduğunun mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak araştırmalar endometriozisi olan kadınlarda pelvik yapışıklıklar, kronik intraperitoneal inflamasyon, bozulmuş folikülogenez ve azalmış embriyo implantasyonunun olduğunu göstermektedir. Ne yazık ki, endometriozisi olan kadınlar, IVF ile diğer infertilite nedenlerine kıyasla önemli ölçüde daha düşük başarı oranına sahiptir ve hastalığın seviyesi ile IVF başarı oranları ters orantılıdır (Marcoux ve ark., 1997).

Kötü sperm kalitesi, çiftlerin %20'sinde infertilitenin tek nedenidir. Azalan sperm sayısı, hareketliliği veya morfolojisi (spermin şekli), erkeklerin yaklaşık %50'sinde tıbbi veya cerrahi olarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. IUI, erkek partnerin düşük hareketli sperm sayısına sahip olduğu çiftlerde gebelik oranlarını artırabilir. Bu tür tedaviler başarısız olursa, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile veya tek başına IVF uygulanabilir. Obstrüktif azospermi veya testiküler hipofonksiyon vakalarında testis veya epididimden elde edilen sperm, spermin bir oositi döllemesine izin verecek şekilde nihai in vivo olgunlaşma sürecinden geçmediği için yalnızca ICSI ile IVF döngüsünde kullanılabilir. Primer ovaryan yetmezlik veya azalmış yumurtalık rezervi olan kadınlarda IVF ile gebelik sağlanabilmektedir. Ovulasyonun olmadığı HH olan hastalarda bu yöntemle gebelik elde edilebilmektedir. Kendi oositlerini üretemeyen kadınlar, bu yöntemle donör oositleri veya donör embriyoları ile gebe kalabilmektedirler. Bu oositler daha genç bir kadından (genellikle 30 yaşından küçük) alınmış veya ileride kullanılmak üzere dondurulmuş oositlerdir. IVF,

doğurganlığını korumak isteyen kadınlarda da kullanılmaktadır. Kanser veya diğer hastalıkları olan kadınların over fonksiyonuna tehdit oluşturan gonadotoksik tedavilere girmesi gerekebilir. Bu kadınlarda, oositler veya embriyolar kemoterapi veya radyasyondan önce dondurularak saklanabilir ve daha sonra transfer edilebilir. Oosit kriyoprezervasyonu, çocuk doğurmayı geciktirmek isteyen kadınlar için de uygun bir seçenektir. Kadınların doğurganlığının hayatın dördüncü on yılında dramatik bir şekilde azaldığı iyi bilinmektedir. Bu düşüş hem oosit miktarında hem de kalitesindeki azalmanın bir sonucudur. Yakın gelecekte hamile kalmayı planlamayan kadınlar, oositlerini gelecekte kullanmak üzere dondurarak saklayabilirler (Sunderam ve ark., 2018).

2.1.2. IVF Kontrendikasyonları

IVF'in mutlak bir kontrendikasyonu yoktur. Bununla birlikte, gebelik oluşması durumunda, önemli derecede ölüm riski olan kadınlarda yapılmamalıdır. Gebe kalınmamasının önerildiği, yüksek riskli koşulların bazı örnekleri arasında marfan sendromu, New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf 3 veya 4 kalp yetmezliği, Eisenmenger sendromu, Ciddi kalp kapak darlığı(aort veya mitral stenoz), pulmoner hipertansiyon veya aort koarktasyonu sayılabilir (Meuleman ve ark., 2009).

2.1.3. IVF Başarısıyla İlgili Siklus Öncesi Faktörler

Anne yaşı, IVF başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir (Sauer ve ark., 2002; van Rooij ve ark., 2003). Özellikle 40 yaş üstü kadınlarda IVF başarısı belirgin olarak düşmektedir. Yaş ilerledikçe overlerin gonadotropin stimülasyonuna verdiği yanıtla beraber, mevcut oosit sayısı ile oosit kalitesi azalmakta ve IVF başarısı düşmektedir (Sauer ve ark., 2002; van Rooij ve ark., 2003). Bölgesel değişiklikler gösterse de IVF için üst yaş sınırı genelde 45 yaş olarak belirlenmiştir (van Rooij ve ark., 2003). Nitekim 45 yaş üstü IVF hastalarını içeren bir çalışmada canlı doğum oranı %2,1 saptanmış olup genel ortalamaya göre başarı oranları oldukça düşük bulunmuştur (Spandorfer ve ark., 2007).

Serum Folikül uyaran hormon (FSH) ve östradiol (E2) seviyeleri; IVF başarısını etkileyen diğer önemli faktörlerdir. Siklusun üçüncü gününde (erken foliküler faz) ölçülen yüksek FSH konsantrasyonu, IVF ile elde edilmiş gebeliklerde kötü prognostik

faktör olarak belirlenmiştir (Bancsi ve ark., 2003; Martin ve ark., 2006). Serum FSH düzeyi sikluslar arasında dalgalanmalar gösterebildiğinden sadece bir siklusta ölçülmüş olan yüksek FSH seviyesi kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmeyebilir (Martin ve ark., 2006). Serum FSH testlerinin standardizasyonunun olmaması IVF başarısını öngörmedeki kullanımını sınırlandırmaktadır. Fakat yine de tek seferde ölçülmüş çok yüksek bir FSH değeri (üst sınırın 3 katından daha yüksek seviyeler) IVF başarısızlığını öngörebilmektedir (Taylor ve ark., 2004).

Erken foliküler fazda ölçülen yüksek E2 düzeyi, düşük oosit sayısı ile ilişkili bulunmuş ve bu durumun da İVF sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Merkezler arasında farklı uygulamalar olmakla birlikte genellikle İVF planlanan 35 yaş üstü kadınlarda adetın üçüncü gününde ölçülen FSH düzeyi >20 mIU/mL veya serum E2 düzeyi >100 pg/mL olanlarda İVF siklusları başlatılmamaktadır (Licciardi ve ark., 1995).

Serum FSH ve E2 ölçümü dışında ovaryan rezervi öngörebilmek adına farklı testler de yapılabilmektedir. Bunlar; klomifen yükleme testi, antral folikül sayımı, over hacminin ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesi, ekzojen FSH ovaryan rezerv testi, inhibin B ölçümü ve AMH düzeyi ölçümüdür (Mol ve ark., 2006).

Hidrosalpenks İVF başarısını olumsuz etkileyen klinik bir durumdur. Hidrosalpenksli hastalarda canlı doğum oranları yarı-yarıya düşmektedir (Zeyneloglu ve ark., 1998). Çalışmalar bu hastalarda İVF tedavisi öncesi yapılacak olan salpenjektomi operasyonu ile birlikte İVF başarısının arttığını göstermiştir (Johnson ve ark., 2010). Öte yandan, salpenjektomi sonrası ovaryan rezervin azaldığını, daha yüksek gonadotropin dozlarına ihtiyaç duyulduğunu ve toplanan oosit sayısının azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Fan ve ark., 2016).

Sigara kullanımının toplanan oosit sayısını azalttığına ve bunun da İVF başarısını düşürdüğüne dair kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle İVF tedavisi öncesinde sigaranın mutlaka bırakılması önerilmektedir (Fuentes ve ark., 2010).

Uterus mikrobiotasının İVF başarısı ile ilişkili olabileceğine dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Verstraelen ve ark., 2016). Uterus mikrobiotasında Bacteroides ve Lactobacilli türlerinin baskın olduğu gösterilmiştir. Yapılan 35 vakalık bir seride Lactobacillus baskın olmayan mikrobiotalılarda implantasyon, gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları düşük bulunmuştur (Fuentes ve ark., 2010). Myomlar,

endometrioma ve endometriozis, tekrarlayan başarısız IVF denemeleri, obezite, trombofililer IVF başarısını etkileyebilecek diğer faktörlerdir.

2.1.4. IVF Öncesi Değerlendirme

İnfertil bir çiftin değerlendirilmesinde öncelikle spontan gebelik şansı belirlenmelidir. Çiftlerin %85'i bir yılın sonunda yardımcı bir tekniğe ihtiyaç duymadan gebelik elde edebilmektedir. Bir yıllık düzenli cinsel birlikteliğe rağmen gebelik oluşmazsa, hasta alınacak iyi bir anamnezin ardından YÜT açısından değerlendirilir. Oligomenore veya amenore öyküsü, uterin, tubal, peritoneal hastalığı, endometriozisi ve azalmış over rezervi olan, bilinen ya da şüpheli erkek subfertilitesi olanlar ve 35 yaşın üstündeki kadınlarda daha erken değerlendirme gerekmektedir (PCAS, 2012).

2.1.4.1. Anamnez

Çocuk istemi ile başvuruda bulunan çiftlerin öyküsü detaylı olarak alınmalıdır. İnfertilitenin süresi, koitus sıklığı, seksüel öykü, menstrüasyon düzeni, alkol, sigara ve ilaç kullanımı, dismenore, sistemik hastalıklar, disparoni, galaktore varlığı, anormal servikal smear sonucu, geçirilen operasyon, cinsel yollarla bulaşmış olan hastalık öyküsü, tiroit hastalıkları, mesleği, daha öncesinden alınan infertilite tedavileri, yapılan embriyo transferleri, ailenin infertilite öyküsü ve ortalama menopoz yaşı anamnezde ele alınmalıdır.

Ovulasyon döneminde ya da bir hafta öncesinde non-steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımının o siklustaki gebelik oranını düşürmüş olduğu izlenmiştir. Sigara kullanımının hem kadın hem erkek infertilitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Sigaranın erkekte azalmış semen volümü ve bozulan semen parametreleri; kadınlarda da azalmış fekundite, artmış infertilite oranlarına neden olmaktadır (Li ve ark., 2003).

İnfertil çiftte kadın yaşı tedavinin etkinliğinde önemli bir role sahiptir. Düzenli ovulatuvar siklusa rağmen, menopozdan yıllar önce de yine fertilite düşmektedir. Kadınlar için 20 ile 25 yaş aralığında fertilite en yüksek düzeydedir. İnfertilite değerlendirilirken çiftlerin hayat tarzı, beslenme alışkanlıkları, aşırı kilo alımı ya da kilo kaybı, aşırı fiziksel aktivite gibi değiştirilebilir faktörler de değerlendirmeye alınmalıdır. İnfertilitenin tipi (primer ya da sekonder infertilite) anamnezde sorgulanmalıdır (PCAS, 2012).

2.1.4.2. Fizik Muayene

Arteriyel kan basıncı ve nabız ölçülmeli, hastanın kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmalıdır. Kadınlarda obezite ve menstrüel bozukluklar değerlendirilmelidir. Daha önce IVF tedavisi alıp almadığı aldıysa hangi protokolün uygulanmış olduğu öğrenilmelidir. Gebelik oluşumunda gecikme, siklus başına gebelik ve doğum oranlarındaki düşme, artmış abortus oranı, morbiditede artış, infertilite tedavilerinde yetersizlikle ya da yanlış protokolle ilişkilidir (PCAS, 2008). Obezite kadınları etkilediği kadar erkekleri de yine etkilemektedir. Artmış VKİ, sperm konsantrasyonu düşürür ve de motilite bozukluklarına yol açabilir (Bakos ve ark., 2011).

Jinekolojik muayene ile vajina ve serviks muayene edilmeli, konjenital ve anatomik patolojiler yönünden değerlendirilmelidir. Rektovaginal muayeneyi de pelvik muayenenin bir bileşeni olarak yapmak gerekmektedir. Erkek hastanın muayenesi de detaylı yapılmalı meme gelişimi, kıllanma, mikropenis varlığı, testis boyutu, varikosel varlığı açısından değerlendirilmelidir. Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen (CFTR) bozukluğu ile ilişkilidir ve erkek infertilitesinde önemli bir etkidir (PCAS, 2012).

2.1.4.3. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Teknikleri

- **Semen Analizi:** Semen örneği, minimum iki, maksimum yedi günlük cinsel perhizden sonra verilmelidir. Alınan semen örneği ise yine maksimum bir saat içinde incelenmelidir. Anormal olan sonuçlar ile karşılaşıldığıdaysa semen analizini tekrarı gerekmektedir. Semen analizi için de WHO'nun 2010 referans değerleri ölçüt olarak alınmaktadır (WHO, 2010).

- **Ovaryan Rezerv Testleri:** İkiye ayrılır;

Statik testler = Yaş, bazal serum estradiol düzeyi, bazal serum FSH düzeyi, bazal FSH/LH oranı, bazal serum inhibin-B düzeyi, bazal serum AMH düzeyi, over volümü, bazal antral follikül sayısı, over stromal kan akımını içeren testlerdir.

Dinamik testler = GnRH agonist stimulation test (GAST), Klomifen sitrat challenge test (CCCT) ve Exogenous FSH ovarian reserve testtir (EFORT) (Bancsi ve ark., 2003).

- **Menstrüel Düzen:**

Progesteron: Ölçümün siklusun 21. gününde yapılması yerine beklenen adetten yedi gün evvel yapılması daha uygun bir yaklaşımdır. Progesteronun 3 ng/mL üzerinde

olması ovulasyonu işaret etmektedir. Normal luteal faz için minimum serum progesteron seviyesi hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Fakat 10 ng/mL'den fazla olması genelde kabul edilmektedir (Jordan ve ark., 1994).

LH: Siklus ortasında gerçekleşen LH dalgalanmasının ölçümü önem arz etmektedir. Beklenen LH yükselmesinden 48 ile 72 saat önceden testlerin yapılmasına başlanmakta, LH piki 48 ile 50 saat sürmektedir. Pik sonrası 48 saat gebelik olasılığının maksimum olduğu dönemdir (PCAS, 2012).

- **Uterin Kavite ve Tubal Geçirgenliğin Değerlendirilmesi:** Tubal geçişin değerlendirilmesi infertil çifte yaklaşımda önemli bir yere sahiptir. Tubal geçiş ve uterin kavite öncelikle histerosalpingografiyle (HSG) değerlendirilmektedir. Uterin kavitedeki miyomlar, polipler, sineşiler (yapışıklıklar), tubal oklüzyon (tikanıklıklar) ve müllerian defektler HSG'yle saptanabilir. Yine mekanik lavaj etkisiyle de tubalar açılabilir. HSG'nin dezavantajı peritubal adezyonlar için pek başarılı değildir ve ağrılı bir işlem olmakla beraber enfeksiyon riskleri barındırmaktadır. Histeroskopi, HSG ile saptanmış olan intrauterin patolojilerin eksizyonunda çok faydalıdır. Ofis şartları dahilinde uygulanabilmesi ve de kaviteyi direkt vizüalize ediyor olması histeroskopinin avantajlarıdır. Salin infüzyon sonohisterografi (SIS) radyasyon maruziyeti olmaksızın ofis şartları içinde uygulanabilen bir işlemdir. Endometrial kavitenin değerlendirilmesini sağlar (Ayida ve ark., 1996).

- **Ultrasonografi (USG):** USG ile endometrium kalınlığı, adneksiyel kitleler, ovaryan ve paraovaryan kistler, endometrioma, polikistik overler, intrakaviter patolojiler, uterusun boyutu, pozisyonu, uterin miyomların lokalizasyonu ve boyutu, konjenital anomaliler ve hidrosalpenks değerlendirilir. Ultrasonografi ile over rezervi hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Over volümü ve antral folükül sayısı değerlendirilir.

Over Volümü: Folükül kayıplarının fazla olduğu otuz sekiz yaşından menopoza kadar olan bölümde over volümünde azalmalar beklenir. Benzer yaşta olan infertil ve fertil hastalar kıyaslandığında, infertil hastalardaki over volümünün daha düşük olduğu bulunmuştur. Over volümündeki düşüklük (<3 mL) stimülasyona dönük zayıf cevabı belirlemede yüksek bir spesifisiteye (%80/90) sahip bulunmaktadır. Sensitivite aralığı ise geniştir (%11/80) (Broekmans ve ark., 2006).

Antral Folikül Sayısı: Yaş ile birlikte folikül sayısının azaldığı görülmüştür. Folikül sayısında 37 yaşına kadar yaklaşık olarak %5'lik bir azalma izlenirken, sonraki her sene için yaklaşık %12'lik bir gerileme izlenmiştir (Yeung ve ark., 2003).

- **Laparoskopi:** Laparoskopi ile pelvik anatomi daha net değerlendirilir. HSG'si anormal olan, geçirilmiş pelvik enfeksiyon öyküsü olan, rüptüre apandisit veya abdominopelvik cerrahi öyküsü olanlar öncelikle laparoskopi ile değerlendirilebilmektedir. Laparoskopideki dezavantajlar ise; hastaneye yatış gerektirmesi, enfeksiyon riski içermesi, mesane, bağırsak ve damarlarda yaralanma riski içermesi ve pahalı bir işlem olmasıdır. Günümüzde seçilmiş vakalarda yapılması tercih edilmektedir.

2.2. Yardımcı Üreme Tekniklerinde Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonu, anovulasyon tedavisindeki ilk basamak konumundadır. Tedavideki başarı; hastanın seçimi, anovulasyonun türü, öteki infertilite faktörlerinin varlığıyla da ilişkilidir. Ayrıca kadının yaşı ile önceki başarısız ovulasyon indüksiyonu denemeleri de yine prognozu etkileyen faktörlerdendir. İnfertilite nedeniyle başvuran kadınların dörtte birinde anovulasyon mevcuttur. Anovulatuvar kadınlarda uygulanan ovulasyon indüksiyonu, overi uyarmayı ve fertilizasyon için en az bir folikül gelişimi sağlamayı hedefler (Görkemli ve Demir, 2018).

Açıklanamayan infertilite olgularında yeterli bekleme süresi tanınarak gebelik elde edilebilir. Sık olarak kullanılan tedavi protokolü; zamanlanmış ilişki veya ovulasyon indüksiyonu sonrası IUI uygulanmasıdır. Klomifen sitrat ve aromataz inhibitörleri gibi oral ajanlar veya gonadotropinler, ovulasyon indüksiyonu için kullanılabilir. Gonadotropinlerle uygulanan ovulasyon indüksiyonunda çoğul gebelik ve hiperstimülasyon sendromu olmamasına dikkat edilmelidir.

Açıklanamayan infertilite olgularında uygulanan ovulasyon indüksiyonu, olgun folikül sayısını arttırmayı amaçlar. Bu olgularda ovulasyon indüksiyonu/IUI uygulanmadan doğrudan IVF yönteminden yararlanılması daha maliyet etkin olabilir. Dolayısıyla, açıklanamayan infertilite olgularında, infertilite süresi, kadın yaşı, over rezervi ve spermiyogram parametreleri gibi faktörlerin gözden geçirilmesi ve adı geçen faktörlere göre tedavinin bireyselleştirilmesi gerekir (Gülerman ve Oruç, 2018).

Tedaviden önceki araştırma, ovulasyonun olup olmadığının anlaşılmasıyla başlamalıdır. Bazal vücut ısısı eğrileri, adet düzeni öyküsü, ya da luteal faza zamanlanan progesteron ölçümleriyle ovulasyon anlaşılabilir. Siklusu 28 gün süren bir hastada 21. gün (menstruasyon gününden 1 hafta önce) serum progesteron değerlerinin <3 ng/ml olması anovulasyonun varlığını işaret etmektedir. Hormon profili ile semen analizinin ardından daha girişimsel incelemelere ihtiyaç bulunup bulunmadığına fiziksel muayene ve hastanın öyküsüyle karar verilmektedir. Öyküsü ve pelvik muayene bulguları negatif olan hastalarda, CC gibi ilk basamak ovulasyon indüksiyon ajanlarının kullanımından önce tubal açıklığın gösterilmesi şart değildir. Fakat bu ajana yanıt alınamayan hastalarda, eksojen gonadotropin tedavisine geçmeden evvel HSG ya da laparoskopi incelemesi gerekmektedir. 2000 European Society of Human Reproduction and Embryology'nin Capri Workshop'unda ovulasyonu doğrulama bağlamında en iyi testin progesteron ölçümü olduğu, tüplerin ve uterus yapısının öncelikli araştırılmasının da HSG'yle yapılmasının gerektiği; ultrasonun önemli bilgi verebileceği, laparoskopinin ise ileri tanısal işlemler için saklanması gerektiği bildirilmiştir (Adashi, 2006).

Ovulasyon indüksiyonunda amaç 18-20 mm'lik folikülü elde edebilmektir. Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ajanlar; tamoksifen, klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri, gonadotrop hormonlar, HMG, FSH ve LH'dir. Bunların içerisinde en sık kullanılan ise klomifen sitrattır. Adetin 3 ve 5. günleri hastaya medikal tedavi başlanır. Tedavi esnasındaki takip ultrasonografiyle yapılmaktadır. Folikülün büyüklüğü 18 mm'ye ulaştığında Human Chorionic Gonadotropin (HCG) yapılarak, ovulasyon sağlanmış olur. Hastanın eşinden alınmış olan sperm hücreleri, seminal plazmadan ayrılarak stimüle edilmelerinden sonra uterusun içine verilerek, IUI uygulanır (Görkemli ve Demir, 2018).

Klomifen Sitrata: Klomifen sitrat, östrojen düzeyi normal aralıkta seyrettiği halde ovulasyonu seyrek ve gebe kalma yeteneği normale oranla az olan kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için kullanılır. Klomifen sitrat, birçok folikülün gelişmesine, ovaryan hiperstimülasyona ve çoğul gebeliğe neden olabilir (Kousta ve ark., 1997)

Yapısal benzerliği nedeniyle tüm vücuttaki östrojen reseptörlerine bağlanabilen klomifensitrat, östrojen reseptörlerini bloke ederek etkisini gösterir. Klomifen sitratin östrojen reseptörlerine bağlanması, saatler veya haftalar sürebilir. Hücre çekirdeği üzerinde bulunan östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışan

klomifen sitrat, östrojen etkisini baskılar. Bu baskılama, hipotalamus – hipofiz sisteminde gerçekleşince, östrojenin negatif geri besleme etkisi ortadan kalkacağı için hipofizden FSH ve LH salınımı artar (Kousta ve ark., 1997).

Klomifen sitrat (CC), “Selektif Estrojen Reseptör Modölatörleri” içinde trifeniletillen grubunda bululunan bir ajandır. Farklı dokularda östrojenik ya da antiöstrojenik etkileri bulunmaktadır. Klomifen sitrat, hipotalamus seviyesinde östrojen reseptörlerine bağlanmasının neticesinde yalancı hipoöstrojenemi uyarısıyla GnRH salınımını, buna bağlı olarak da gonadotropin salınım düzeyini artırmaktadır. Bu etkinin yanında klomifen sitrat, hipofizin GnRH’ye karşı duyarlılığını da artırmaktadır. Klomifen sitrat, gastrointestinal yoldan iyi düzeyde absorbe olmakta ve büyük oranda da feçes ile atılmaktadır. Klomifen sitratın tek dozluk oral alımdan 1 ay sonra bile plazmada önemli konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. CC, kullanacak olan hastalarda hipotalamikpitüiteroveryan yolun fonksiyonel olması gereklidir. Hipotalamusta Klomifen sitrat östrojen reseptörlerine uzun süre bağlanarak ve bloke ederek, normal overyan hipotalamik feedback yolun fonksiyonunu düşürür. Bu etki mekanizmasının bazı anovulatuvar hastalarda GnRH salınımını artırdığı tespit edilmiştir. Artan GnRH hipofizden gonadotropin salınımını uyarır. Ayrıca klomifen sitrat, doğrudan hipofiz ve over üstünde etki göstererek, ovulasyonu uyartabilir (Adashi, 2006).

Klomifen sitrat tedavisinden en fazla yarar sağlayan olgular, anovulatuvar infertil kadınlardır. Klomifen sitrat, dolaşımdaki östrojen düzeyi gonadotropinler üzerinde negatif geri besleme yapabilecek seviyedeysen etkili olur. Ancak klomifen sitrata yanıt verebilecek seviyedeki östrojeni tespit etmek zordur. Progesteron uygulamasından sonra görülen çekilme kanaması, dolaşımdaki östrojen seviyesi hakkında fikir verebilir. Klomifen sitrat, ovulatuvar infertilitede kullanıldığında ise birden çok folikül gelişimini uyarır ve olası bir ovulasyon bozukluğunu düzeltir. Böylece, gebelik oluşmasını sağlayabilir (Dickey ve ark., 1997).

Klomifen sitrat ile uygulanan ovulasyon indüksiyonu sonucunda %60-90 oranında ovulasyon görülmüştür. Ovulasyon sağlanan tedavilerde siklus başına gebelik oranı %15’tir. Oligomenoreik kadınlara göre amenoreik kadınların gebe kalma oranları daha fazladır (Imani ve ark., 2002). Elde edilen gebeliklerin büyük kısmı, 6 aylık ovulatuvar siklus sonunda oluşur. Tedavinin 12 ay sürdüğü olgularda gebelik başarısı azalır (Kousta ve ark.,1997).

Gonadotropinler: Aktif bileşenleri FSH ve de LH'dir. İdeal şekilde kullanılmakta olan doz, tek dominant folikülün normal gelişimini sağlayacak, gereken en düşük dozda olmalıdır. Düşük dozdaki gonadotropinler ile (50 / 75 IU/gün) başlanır; birkaç gün sonra over yanıtı oluşmazsa doz da artırılır.

Hipotalamus ve hipofizi devreden çıkaran gonadotropinler, overler üzerine doğrudan etki ederek ovulasyonu uyarırlar. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu uygulanacak olgularda; prematür over yetmezliği olmamalı, anovulasyon saptanmalı, tubal ve uterin patolojiler dışlanmalı ve semen analizi dikkate alınmalıdır. Ek olarak, eşlik eden endokrinolojik bozukluklar tedavi edilmelidir. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu için önceden belirlenmiş sabit bir tedavi planı bulunmamaktadır. Tedavi planı, hastadan hastaya, uygulanan ilaç dozuna verilen yanıtı göre değişkenlik gösterebilir. Genellikle gonadotropinlerin 7 ila 14 gün boyunca uygulanması sonrası folikül stimülasyonu sağlanır. Uygulanan ilaca verilen yanıt, gelişen foliküllerden açığa çıkan östradiol miktarı ile belirlenir. Bu sebeple, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu uygulanırken, transvajinal ultrasonografi yardımıyla folikül sayısı ve büyüklüğü kaydedilmeli ve serum östradiol seviyeleri ölçülmelidir. Gonadotropinlerle ovulasyon oranı %80 ve gebelik oranı %45 olarak bildirilmiştir (Fauser & Van Heusden, 1997).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yapmış olduğu sınıflandırmaya göre, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu endikasyonu olan iki hasta bulunmaktadır. Birinci grup, düşük gonadotropin seviyeleri, düşük ya da saptanamayan östrojen üretimiyle karakterize hipogonadotropik hipogonadizm olgularından oluşmaktadır. İkinci grup da normal gonadotropin seviyeleriyle endojen östrojen üretimine sahip bulunan normogonadotropik normogonadizm ya da hipotalamo hipofizer disfonksiyon olgularını kapsar. Öteki endikasyonların arasında; luteal faz yetersizliği, açıklanamayan infertilite, erkek infertilitesinde intrauterin inseminasyona adjuvan olarak, minimal ve hafif endometrioste ampirik olarak, yardımcı üreme tekniklerinde kontrollü ovaryen hiperstimulasyon amacıyla bulunmaktadır (Blacker, 2002).

GnRH, hipotalamusta bulunan arkuat nukleusta yer alan hücreler tarafından salgılanan bir dekaeptittir. GnRH, hipofiz ön lobundaki reseptörlerine bağlanarak FSH ve LH salınımını uyarır. Eş zamanlı FSH ve LH uygulamasından en çok yarar sağlayan olgular, hipotalamik hipogonadotropik amenoresi olan kadınlardır (Homburg & İnsler, 2002).

Kronik düşük doz protokolü, FSH dozunun overlerde follikül gelişimini kısıtlayarak tek folikül gelişimine izin verecek seviyede kalmasını amaçlar. Bu protokolde, 37.5-75 IU dozunda FSH uygulanarak ovulasyon indüksiyonu başlanır. İlk ultrasonografi değerlendirmesi, tedavinin 7. ile 10. günleri arasında yapılmalıdır. Tedavi başladıktan sonraki ilk değerlendirmede, 10 mm'den büyük folikül gelişimi 31 ve östradiol seviyesinde artış görülürse ilaç dozu %50 artırılarak klinik izleme devam edilir. Sonraki tedavi siklusunda bir önceki siklusta yanıt alınan dozdan başlanır. Kronik düşük doz protokolünde, stimülasyon süresi daha uzun olmasına karşılık, monofoliküler gelişim ve ovulasyon daha etkin olarak gerçekleşir ve ovaryan hiperstimülasyon riski daha düşüktür (Dale ve ark., 1993).

Step down protokolü, doğal menstrüel siklusu taklit etmeyi amaçlar. Bu protokolde, dominant folikülün seçilmesi sağlanır ve ardından FSH uyarısı azaltılarak arkada kalan foliküller atreziye uğratılır. Tedavide 100-150 IU dozunda rekombinan FSH başlanır ve 10 mm çapında folikül elde edilince ilaç dozu 25-37.5 IU azaltılır. Dominant folikül çapı 14 mm olduğunda FSH dozu yarıya indirilir ve HCG gününe kadar aynı dozda tedaviye devam edilir. Step down protokolü, fizyolojik FSH seviyesini daha iyi taklit eder ve foliküller daha hızlı gelişir (Christin-Maitre & Hugues, 2003).

Gonadotropinde önemli iki yan etki, ovaryen hiperstimülasyon ile çoğul gebeliktir. Bu iki etkiden kaynaklanabilecek olan sorunlar, hastayla öncesinde konuşulmalıdır.

Klomifen Sitrat ve Gonadotropin Kombinasyonu: Klomifen sitrat tedavisine direnç gösteren ve açıklanamayan infertilitesi olan olgular, klomifen sitratın ve gonadotropinlerin ardışık uygulanmasından fayda sağlayabilir. Normal siklusta, klomifen sitrat (50-100 mg/gün) uygulamasını takip eden son gün veya ertesi gün düşük doz gonadotropin tedavisi (75 IU) başlanarak devam ettirilir. Gonadotropin uygulaması için rekombinan FSH veya insan menopozal gonadotropini tercih edilebilir (Lu ve ark., 1996).

Tamoksifen : Tamoksifen, meme kanseri tedavisi için geliştirilmiş bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Klomifen sitrata olan yapısal benzerliği nedeniyle ovulasyon indüksiyonu amacıyla da kullanılabilir (Patil, 2005). Klomifen sitrat ile karşılaştırıldığında, endometriumda ve servikal mukustaki anti-östrojenik etkinliği tamoksifene göre daha azdır (Wang ve ark., 2008). Ovulasyon indüksiyonu için

klomifen sitrat ve tamoksifen uygulanan olguların ovulasyon oranlarında farklılık kaydedilmemiştir. Bu nedenle, tamoksifen, klomifen sitrata alternatif olarak kullanılabilir (Steiner ve ark., 2005).

Letrozol : Letrozol, androjenlerin östrojene dönüşmesini sağlayan aromataz enzimini baskılar. Klomifen sitrat ve letrozol karşılaştırıldığında, letrozol uygulanan olgularda, HCG günü östradiol seviyesi düşük saptanmış olsa da gebelik ve ovulasyon oranlarında bir değişiklik belirlenmemiştir. Bu nedenle, anovulasyon olgularında ovulasyon indüksiyonu uygulanırken klomifen sitrata seçenek olarak letrozol kullanılabilir (Badawy ve ark., 2009).

2.3. OPU (Yumurta Toplama) İşlemi ve Fertilizasyon

Günümüzde oosit aspirasyonu (OPU) işlemi, in vitro fertilizasyon (İVF) uygulamalarında önemli bir basamaktır. Bu işlem, infertil bir kadında kontrollü ovaryan hiperstimülasyon yöntemiyle geliştirilen oositlerin, hCG ile son matürasyonlarının sağlanmasının ardından batin içerisinde yerleşik overlerden folliküler sıvılarının transvajinal ultrasonografi rehberliğinde aspire edilmesiyle gerçekleştirilmektedir. İşlem esnasında aspire edilen follikül sayısı ise, 14 mm ve üstünden büyümüş olan follikül sayısını işaret etmektedir (Fritz & Sperof, 2014).

Embriyonik kök hücrelerin elde edilmesi ve bunun tedavi haricinde kullanılması alanındaki ilk çalışmalar Dr. Robert Edwards tarafından yapılmıştır. Edwards, 1965 yılında biyopsilerle ovaryan dokunun elde edileceğini belirlemiştir. İnsana ait oositlerin dış bir ortamda olgunlaştırılması çalışmaları sonrasında, insan oositlerinin ortalama olarak 37 saatte olgunlaştırabildiğini netice olarak da olgun oosite 35 ile 40 saat sonrasında yapılan inseminasyonda başarı elde edilebileceğini saptamıştır (David, 2009; Michael ve ark., 2008).

İlk IVF işlemi, 1973'te De Kretser ve ark. tarafınca OPU işlemi biçiminde laparotomiyle uygulanmıştır. IVF'den sonra ise gebelik düşükle neticelenmiştir. İlk IVF bebek olan Louise Brown'un 1978'de doğumu, Robert Edwards ve Patrick Steptoe'nun OPU işlemini laporoskopik olarak başarılı uygulamasıyla mümkün olmuştur. OPU işlemi, 1980'lerin başlarına kadar laporoskopik yöntem ile yapılırken, 1984'te Susan Lenz tarafından, transvajinal ultrasonografi ile artık yapılmaya başlanmıştır.

Ovulasyon tetiklenmesini takiben, 34 ile 36 saat sonra folikül aspirasyonu (OPU) işlemi yapılır. GnRH analoglarıyla gerçekleştirilen bir KOH uygulamasında ise ovulasyonun tetiklenmesini takiben 38 saatten evvel ovulasyon beklenmez. Fakat bu ilacın doğru doz ve saatte uygulanması gerektiği bilgisi hasta ve eşine dikkatle anlatılmalıdır. Oosit toplama işlemi, bugün için oldukça basit ve komplikasyonu da minimum olan bir işlem haline gelmiştir. Yardımcı üreme teknikleri merkezlerinde transvajinal ultrasonografi (TVUSG) eşliğinde lokal anestezi ya da intravenöz sedasyon altında ile OPU işlemi başarıyla yapılmaktadır. İşlem öncesi vajene özel olarak formüle edilmiş dengeli solüsyon veya serum fizyolojik ile irrigasyon yapılır. Antiseptik olarak povidin-iyot da kullanılabilir ancak antiseptik bol irrigasyon ile tamamen temizlenmelidir (Van ve ark., 2002).

Oosit toplama işlemi 16-17G folikül aspirasyon iğnesiyle gerçekleştirilmektedir. İğne çift ya da tek lümenli olabilir. Çift lümen, aspirasyon/irrigasyon işlemini daha kolay hale getirir. Folikül sıvısı 150 mmHg basıncı geçmeyecek olan bir güçle aspire edilir, aspire edilen materyalde oosit gözlenmediği durumda folikül içerisi özel dengeli solüsyonlar ile irrige edilerek, oosit eldesi gerçekleştirilir (Tan ve ark., 1992).

Oosit toplamadaki amaç, minimum süre içinde mümkün olduğu kadar fazla oositin toplanabilmesi ve oositlerin fizyolojik olmayan koşullarla karşılaşmasının minimuma indirgenmesidir. Oositler üzerinde işlem esnasındaki en önemli faktörler; osmolarite, ısı, pH değişimidir. Ayrıca ortamdaki kimyasal ve fiziksel değişimler, oositlerin normal şekilde fertilizasyonunu ve embriyoların gelişimini olumsuz şekilde etkilemektedir (Vicdan & Işık, 1999). Daha önceleri, oosit toplanması genel anestezi ile birlikte hastanede yatışını gerekli kılarken, ultrasonografinin yaygın hale gelmesiyle artık transvajinal yöntem ile günü birlik hasta statüsünde sedoanaljezi yöntemi ile sağlanmaktadır. İşlem, ultrasonografi eşliğinde vajen yan duvarından her bir overe girilmek suretiyle gerçekleştirilmektedir. (Trout ve ark., 1998).

Oosit toplama işleminde komplikasyon görülmesi nadirdir. En çok karşılaşılan komplikasyon, OPU iğnesinin geçtiği lateral fornikslerden görülen kanamalardır (Dicker ve ark., 1993). Bu kanamalar tamponlama ile rahatlıkla kontrol altına alınabilir. Çok nadir olarak mesane, bağırsak ve damar benzeri komşu organ yaralanmaları görülebilmektedir. Az görülen bir diğer komplikasyon ise pelvik absedir. Bu noktada endometrioma varlığı, pelvik abse açısından önemli bir risk faktörüdür (Younis ve ark., 1997).

OPU işlemi esnasında aspire edilen folikül içeriği, laboratuvara hemen gönderilir. Matür oositler 4-6 saat sonra embriyoloji laboratuvarında yapılan çeşitli işlemler sonrasında fertilizasyon için hazır hale getirilir. Kadından oositlerin toplandığı sırada eşi de semen örneği verir. Spermilerin alınması için en uygun olan yöntem mastürbasyondur. Ejekulatında canlı sperm bulunamayan olgularda sperm cerrahi olarak aranmaktadır. Alınan semen örneği özel bir kabın içerisine alınır ve de likefiye olması beklenir. İncelemenin ardından seçilen sperm fertilizasyon için hazırlanır. Sperm hazırlaması iki sebepten ötürü önemlidir. Bunların ilki seminal plazma içinde mevcut olan yabancı proteinleri temizleme, diğeri de akrozom reaksiyonunu indükleyerek, hiperaktivasyonu sağlamaktır. Spermeleri hazırlama işlemi için değişik yöntemler ve preparatlar kullanılabilir.

Farklı yaş gruplarından kadınların olduğu ve 600.000'den fazla tedavi siklusuna ait verilerin incelendiği bir analizde canlı doğum hızlarının, siklus başına ≥ 15 oosit elde edilen kadınlarda artmış olduğu tespit edilmiştir (Sunkara ve ark., 2011).

Yeterli düzeydeki foliküler gelişimin görülmesine rağmen, aspire edilmiş olan foliküllerden oositin elde edilememesine “boş folikül sendromu” denilmektedir. Bu durumda öncelikle HCG enjeksiyonunun yetersiz yapılmış olduğu veya yapılmadığı düşünülmelidir. OPU işleminin sonrasında “korona kumulus” kompleksi genişlik ve parlaklığı baz alınarak oosit maturasyonu değerlendirilir. Oositin başarılı bir şekilde döllenesi ve erken embriyonik gelişme adına nükleer ve sitoplazmik olgunlaşma değerlendirilmelidir. Toplanmış olan oositlerin, tipik olarak %70 - 80'i nükleer olgunlaşmaya ulaşmış (metafaz II), geri kalanı da faz I veya metafaz I'dir. Mikro-enjeksiyon işleminden önce oositler etrafında bulunan korona kumulus hücrelerinin temizlenmesi gerekmektedir. Oositler, polar cisimciğin varlığı (MII) ya da yokluğu (MI) ya da germinal vezikül (GV) varlığı yönünden değerlendirilir.

OPU'nun kimlere yapıldığına bakılacak olursa, IVF tedavisindeki ilk uygulamalar, tubal sorunlar sebebiyle başlamıştır. Günümüzde de açıklanamayan infertilite, endometriyozis, erkek faktörü, servikal faktörler ve ovulasyon yardımıyla dirençli over işleminin bozukluğu gibi durumlarda tedavi imkanı oluşturmaktadır. Bazen de tıbbi zorunluluk durumlarında kemoterapi ile radyoterapiden önce, üreme hücrelerine zarar verilmeden tedavinin öncesinde, üreme işlevinin yitirilmesine neden olacak operasyonlar (bilateral ooferektomi vb.) öncesinde, düşük over rezervi olup henüz doğurmamış ya da aile öyküsünde üç uzman hekimden oluşan sağlık kurulu

raporuyla erken menopoz hikayesinin belgelendirilmesi durumunda evli olup olmalarına bakılmaksızın yasal şekilde oosit toplama ve dondurma işlemleri yapılmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2014). hCG enjeksiyonundan 35-36 saat sonrasında ovülasyon olmadan folliküllerin toplanması için hastanın kliniğe yatışın yapılması gerekmektedir (Michael ve ark., 2008).

Oosit kültürü ile spermin hazırlanmasının tamamlanmasından sonra fertilizasyona geçilir. ICSI işleminde her bir oosit içerisine mikromanipülatör yardımı ile bir sperm enjekte edilirken IVF yönteminde oosit ile spermeler uygun ortamda spontan fertilizasyona bırakılır. Mikroenjeksiyon veya invitro fertilizasyon tekniklerinden hangisi tercih edilse de 16 ile 18 saat sonra iki pronukleus, yani fertilizasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği araştırılır. Elde edilen bu embriyolar, inkübatörlerin içerisinde yeterli nem, sıcaklık şartları ve CO2 basıncı sağlanarak, uygun invitro kültür ortamında iki/beş gün süre ile geliştirilirler. Birden çok embriyonun elde edilmesinde amaç, en süratli büyüyen ve gebeliği sağlama yönünden en ileri potansiyele sahip embriyoların seçimi, iyi kalitede olan öteki embriyoların da dondurularak daha sonrasında kullanılmak için muhafaza edilmesidir (Balaban ve Urman, 2003).

Klasik uygulamada döllemeyi sağlamak için, toplanan oositler spermatozoalar ile küçük bir kültür ortamında bir araya getirilir. Belirlenmiş optimal bir inkübasyon süresi yoktur (Huang ve ark., 2013). Erkek faktörlü infertilite olgularında dölleme ihtimalini arttırmak için sperm konsantrasyonu arttırılabilir veya spermin özel tampon solüsyonlarında ön inkübasyon süreleri arttırılabilir (Paulson ve ark., 2002). İnfertilitenin erkek faktör varlığına bağlı olduğu durumlarda, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) kullanımı tedavi başarısını arttırabilmektedir (Palermo ve ark., 2002). Erkek faktörüne bağlı olmayan infertilite olgularında ICSI kullanımı ek bir avantaj sağlamamaktadır (van Rumste ve ark., 2003).

Oositleri döllemek için klasik olarak IVF veya ICSI kullanılır. Semen numunesi, spermin yoğunluk santrifüjü ile izole edilmesi ve spermin döllenebilir hale gelmesi için gerekli olan kapasitasyonu teşvik etmek için yüksek protein konsantrasyonlu ortamda yıkanması ile hazırlanır. Klasik IVF uygulamasında elli ila yüz bin sperm bir oositle 12-18 saat inkübe edilir. ICSI işleminde ise immobilize edilen sperm doğrudan doğruya oosit içine enjekte edilir. ICSI; erkek infertilitesinde, azalmış over rezervi veya daha önce klasik IVF ile sonuç alınamamış hastalarda tercih edilir.

2.4. Embriyo Yönetimi

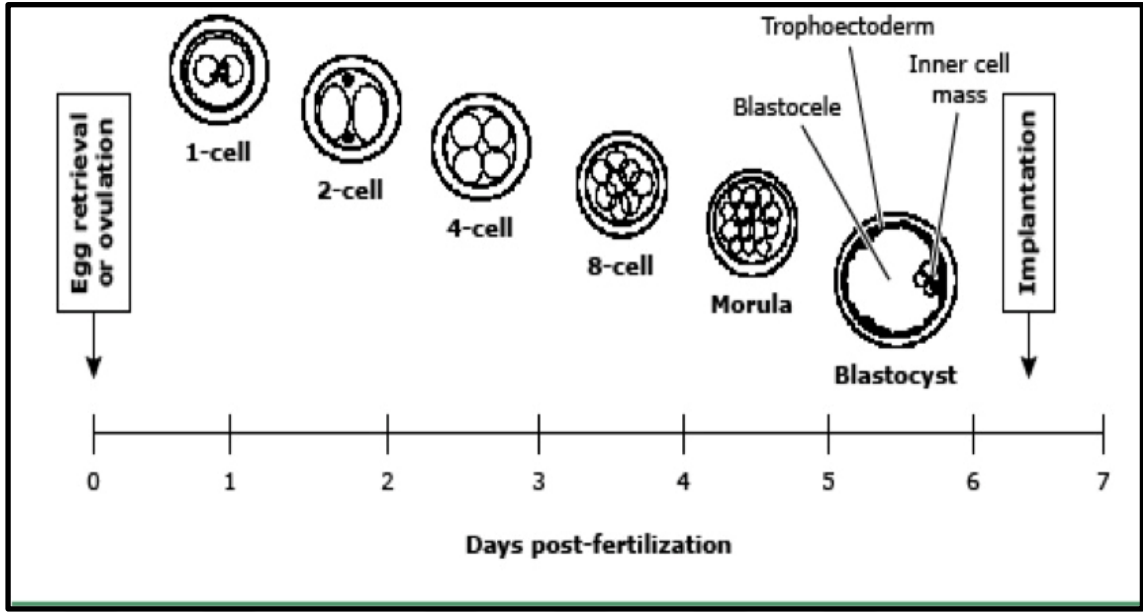
IVF tedavisindeki son aşama olan embriyo transferi ile en iyi embriyo seçimi oldukça önem arz etmektedir. Oositler, IVF veya ICSI işleminden 24 saat sonra fertilizasyon yönünden değerlendirilirler. ICSI işleminden yaklaşık olarak 17 saat sonra, oositin fertilizasyonu zigot içerisinde pronükleusun gözlenmesiyle doğrulanmış olur. Fertilizasyonun ardından, 12/14 saatte bir embriyonun her hücresi bölünür, embriyo OPU'dan sonra 72. saatte yaklaşık olarak sekiz hücreye ulaşmış olur. Blastokist safhasına oosit alımından yaklaşık beş gün sonra ulaşılır, yedinci günde implantasyonu beklenir. Bu sebeple bu süreden önce transfer işlemi gerçekleştirilmelidir. Pronükleer fazdan, blastokist safhasına kadar herhangi bir dönemde embriyo transferi yapılsa bile genelde ikinci ya da üçüncü gün (6-8 hücreli) ve grade 1-2 embriyoların tercih öne çıkmaktadır. Embriyo transferi ikinci gün yapılamayacak ise sonraki evre için özel mediyumlara aktarılarak, embriyoların gelişimi inkübatörde takip edilir ve blastokist aşamasında beşinci ve altıncı gün transfer yapılabilir.

- 2. ya da 3. gün (bölünme aşaması):

Embriyo transferinin ikinci gün değil de üçüncü gün yapılmasının daha az multipl gebelik daha az sayıda embriyo transferi ve daha yüksek gebelik oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kimi çalışmalarda da kötü prognozlu hastaların ikinci gün embriyo transferinden fayda sağlayabilecekleri tespit edilmiştir (Shen ve ark., 2006).

- 5. Gün blastokist aşaması:

Kültür ve transferin beşinci günde hem avantajları hem de dezavantajları bulunmaktadır. Doğal yollarla embriyo fertilizasyonu ve tubalardan uterin kaviteye ulaşması yaklaşık dört gün sürdüğünden embriyo transferi beşinci gün daha doğaldır. Blastokistler, embriyonik genoma geçiş yapan ve hücre farklılaşmasından geçen hücrelerden oluşmaktadır. Blastokist transferindeki dezavantajsa, blastokist gelişiminin bulunmaması ve bu sebeple transfer edilecek embriyonun elde edilememesi durumudur.



Şekil 1. Embriyo kalitesini belirlemekte ve embriyo seçimindeki 2 kriterler.

Embriyo transferi sırasında servikal mukus, kan ve uterin kontraksiyonlarından kaçınılmalıdır. Bu sebeple yumuşak kateter tercih edilmeli ve fundusun yaklaşık bir cm altına embriyolar bırakılmalıdır (PCAS, 2017).

2.5. Luteal Faz ve Gebelik

Luteal fonksiyonun normal olması gebeliğin devamı için önem taşımaktadır. Doğal bir menstruel siklus içinde LH pikinden sonra, ovulasyon olur ve luteal faz evresi de başlamış olur. Dominant folikül LH pikiyle rüptüre olur ardından korpus luteum formasyonu aktif anjiogenezele vaskülarize şekilde oluşur. Korpus luteumu teka ve luteinize granuloza hücreleriyle endotelial, fibroblastik ve immün sistem hücreleri gibi non-steroidojenik hücreler oluşturmaktadır. Doğal siklusta LH pikinden sonra ya da KOI'de hCG uygulanması sonrası ovulasyonun tetiklenmesiyle serum P ve 17a-OH-P düzeyleri yükselir. Serum P seviyesi, erken gebelikte ve luteal fazda 10-35 ng/ml düzeylerinde takip edilir (Fanchin ve ark., 2003).

Kolesterol, steroid prekürsörüdür. Yeterli kanlanmanın sağlanması ile luteal hücrelere buna bağlı olarak da korpus luteuma ulaşır. Luteal kanlanma, normal özellikteki bir luteal fonksiyon için oldukça önemlidir. Nitekim korpus luteumda kan akımının azalması luteal faz defektine sebep olabilmektedir (Fatemi ve ark., 2007).

Gebelikteki majör steroid hormonu P'dir. Serum P seviyesi düşük olursa implantasyon bozukluğu ya da abort riski artmaktadır. Sürekli LH salınımının olması, KL'nin P salgılanması adına önem taşımaktadır (Fatemi, 2009).

LH pikinin olmasıyla granüloza ile teka hücreleri luteal hücrelere farklılaşmaktadır. Granüloza hücrelerinin foliküler fazda üretmiş olduğu östrojen endometriumda kalınlaşmayı sağlar. Menstürel siklustaki Luteal fazda KL'den salgılanmakta olan P ile endometrium implantasyona elverişli duruma gelir. LH pikiyle ovülasyonun tetiklenmesinden sonraki 8. ve 10. günler endometrial reseptivitenin yükseldiği ve implantasyon gerçekleşmesi için en elverişli zamandır (Fauser & Devroey, 2003). Eğer gebelik oluşmazsa yaklaşık iki hafta sonra KL, luteolizle regresyona uğrar. KL'nin fonksiyonunu yitirmesindeki temel faktör, apoptozis olsa bile bunda katkısı olan başka modülatörler kesin şekilde bilinmemektedir (Fanchin ve ark., 2003). Gebelik oluşur ise, hCG hormonu sinsityotrofoblastlardan salgılanır ve KL regresyonu da engellenmiş olur. Böylelikle KL'den P'nin salgılanması devam eder. hCG, sinsityotrofoblastlardan ilk on haftaya kadar salgılanır (Feichtinger ve ark., 1997). Plasentanın gelişmesiyle birlikte 8.-10. haftadan sonra P'nin üretimi plasentadan olur ki buna da "luteoplasental geçiş" denilmektedir. KL fonksiyonun defektif olması implantasyon bozukluğu dolayısıyla abort riski ile ilişkili bulunmaktadır (Felberbaum ve ark., 2000). Yapılan çalışmalarda gebeliğin ilk yedinci haftasında KL çıkartılmış ve hastaları abort ettiği gözlenmiştir. Sonrasında ise dışarıdan P verilerek, gebeliğin devam edebileceği, abort riskinin düştüğü bildirilmiştir (Fitzgerald, 2001). Bu çalışmalara dayanarak, bir antiprogesteron ajan olan mifepiriston medikal abortus amacıyla tek olarak ya da prostoglandin analogları ile beraber kullanılabilir (Forti & Krausz, 1998).

2.5.1. Luteal Faz Desteği

Kontrollü ovaryan uyarım, genelde birçok korpus luteumun gelişmesine imkan sağlar. IVF sikluslarının luteal fazlarında normalden çok daha çok progesteron ve östradiol salgılanması beklenir. LH'nin erken salgılanmasını engelleme maksadıyla verilen GnRH agonistleri, endojen LH salgısını baskılamaktadır. Fakat agonist ya da antagonist tedavileri hCG günü sona ermiş olsa bile rezidüel endojen LH üzerine olan baskı devam eder. Luteal faz esnasındaki anormal düşük olan luteal LH düzeyleri, luteal fonksiyonu devam ettirme ve uyarma adına yeterli olmayabilir. Endometriumu implantasyona hazırlama ya da oluşursa erken dönemdeki bir gebeliği destekleme adına ek tedbirler

gerekebilir (Speroff & Fritz, 2014). Endojen LH salgısı, GnRH agonist tedavisinin kesilmesinden sonra 10 güne kadar baskılanmış şekilde kalabilir; bu süre genelde luteal fonksiyon adına da yeterli değildir (Pritts & Atwood, 2002). Antagonistlerin etki süreleri daha kısa olsa bile genelde aynı şekilde sonlanırlar. GnRH antagonist tedavi sikluslarında entegre östradiol ve progesteron düzeyleri genellikle anormal düşüktür ve luteal faz ise oldukça kısa sürelidir. Bu durum, özellikle son oosit maturasyonu maksadıyla hCG'nin yerine GnRH agonistinin kullanıldığı durumlarda geçerlidir (Beckers ve ark., 2003). Verilen siklusların hangilerinde luteal faz desteğinin gerekip gerekmediğini daha öncesinden belirleyecek bir yöntemin olmaması bazı otörler bütün IVF sikluslarında tedavinin verilmesini savunmaktadır.

Uterin reseptivite, implantasyon esnasındaki endometriumun hormonal ortamına bağımlı durumdadır. Endometrial hücreleri prolifer eden, progesteron reseptörlerini artıran östrojenin; stromal tabakanın desidualizasyonunu, endometrial glandların sekresyonunu sağlayan progesteronun; embriyo implantasyonu öncesinde optimal endometrial maturasyon için ortamda bulunması gereklidir. Doğal sikluslarda, ovulasyondan yaklaşık olarak dört gün sonra pik noktasına erişen steroid hormonlar, bir hafta bu seviyelerde kalır ve menstrual periyottan da beş gün evvel düşmeye başlar. Uyarılmış sikluskardaki luteal faz hormon üretimi multiple korpus luteum varlığı sebebiyle suprafizyolojiktir, ancak daha kısa sürelidir. Stimule edilen IVF sikluslarında oosit toplanmasından sonraki birinci haftada steroid üretimi yeterlidir. Fakat, KOH sikluslarında GnRH'nin kullanılmasıyla, korpus luteum fonksiyonunun anormal olduğu saptanmış ve dolayısıyla da luteal faz desteğindeki önem ortaya çıkmıştır. Progesteron olduğu kadar östrojen de doğrudan olarak luteinizasyonu sağlamasa bile progesteron reseptörü yenilenmesinde gerekli olması nedeniyle önem arz etmektedir. Bu sebeple korpus luteumdan hem östrojen hem de progesteron salınımı üstündeki uyarıcı etkisinden dolayı hCG kullanımı bildirilmiştir. Korpus luteum devamlılığını sağladığından GnRH-a sikluslarında hCG'nin progesterondan daha etkin olması beklenmektedir. Fakat yapılmış olan klinik çalışmalara göre, GnRH-a kısa veya uzun protokollerinde, tek başına ya da östrojen ile kombine i.m. progesteron veya vajinal yolla verilen progesterona göre hCG'nin üstünlüğü olmadığı neticesine varılmıştır. Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon esnasında kullanılan GnRH analogları ve antagonist tedavileri endojen LH üstünde devam eden bir baskı oluşturur. Folikül aspirasyonundan sonra oluşan, korpus luteumlar bu sebeple LH uyarısı olmadığından

progesteron da üretmezler. Luteal faz desteğinde; progesteron, östrojen ve hCG kullanılmakta olan ilaçlardır. Östrojen ve progesteron doğrudan hormonal etki gösterir iken hCG korpus luteumdan bu hormonların salgılanması adına verilir. Endometriumu implantasyon işlemine hazırlama ve oluşacak olan erken dönemdeki gebeliği destekleme adına progesteron takviyesine gereksinim vardır.

Yapılan meta-analiz sonuçlarına göre, gebelikler kıyaslandığında intramusküler uygulama, vajinal forma göre daha üstün durumdadır. Gebeliğin 10-12. haftasına kadar luteal faz desteğine devam edilmesi tavsiye edilir. Bu dönemden sonraki progesteron salgısı ise plasenta tarafından yapılmaktadır (Propst ve ark., 2001).

2.5.2. Luteal Faz Yetmezliği

İmplantasyondaki başarı, reseptif bir endometrium, sağlam bir blastokist ve senkronize olan bir hormonal çevreye bağlı bulunmaktadır. Progesteron, implantasyon ve gebeliğin devamındaki gerekli temel hormondur. Korpus luteum fonksiyonunda herhangi bir defektin olması durumunda, P4 üretimindeki bozukluğa neden olup infertilite veya kötü gebelik sonuçlarına neden olduğu öngörülmektedir. Luteal faz yetmezliğine ilişkin tanım tam olarak netleştirilmese bile, normal sekretuar endometrium devamı, embriyo implantasyonu ve büyümesi adına gerekli olan progesterona yetersiz maruziyet şeklinde tanımlanabilir (Tavaniotou ve ark., 2002). Luteal faz yetmezliği klinik olarak ise, on günden daha kısa süren luteal faz şeklinde tanımlanabilmektedir. Fakat sağlıklı, normal, fertil kadınların yüzde beşinde kısa luteal faz tespit edilmiştir (Lenton ve ark., 1994).

Klinik luteal faz yetmezliğine neden olabilecek iki mekanizma bildirilmiştir. İlki korpus luteumun fonksiyon bozukluğu ve bunun neden olduğu yetersiz E2 ve P4 üretimidir (Boutzios ve ark., 2013). Korpus luteum fonksiyon bozukluğu da dominant folikülün zayıf gelişiminden veya normal gelişimi olan dominant folikülün korpus luteum gelişimini uyarmasının bozuk olmasından kaynaklanabilir. Başka bir görüş de uygun P4 düzeyleri olsa bile buna verilen endometrial cevabın bozuk olmasıdır. Bu da endometrial cevabın sadece P4'e bağımlı değil de başka moleküler mekanizmalarla da ilişkili olabileceğini işaret etmektedir (Usadi ve ark., 2008).

Progesteron seviyeleri orta luteal faz esnasında 4-40 ng/ml arasındaki değerler ölçülebilmekte ve 90 dakika içinde sekiz kez dalgalanabilmektedir (Filicori ve ark., 1994). Bu sebeple fertil durumdaki kadınların luteal fazdaki progesteron seviyelerinin

standart bir eşik değeri olmamaktadır. Tek bir serum P4 değeri, luteal faz yetmezliğinde tanı koyduramamaktadır (Jordan ve ark., 1994).

Luteal fazda alınmakta olan endometrial biyopsi, luteal faz yetmezliğindeki tanı için günümüzde kabul görmese bile önceki dönemlerde altın standart şeklinde kabul görmüştür. Sonraki dönemlerde yayımlanmış olan bir araştırmada, endometrium değerlendirmesi için fertil kadınların LH pikinin olduğu gün tespit edilip biyopsi alınmış fakat ikisinin arasında zayıf nitelikli bir korelasyonun mevcut olduğu görülmüştür (Murray ve ark., 2004). Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, infertil ve fertil kadınların orta luteal ve geç luteal fazlarında alınan endometrial biyopsileri kıyaslanmış ve iki grubun arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür (Coutifaris ve ark., 2004).

Luteal faz yetmezliği tanısı için geçerliliği olan bir yöntemin olmaması, böyle bir tanımın olmadığını ve bu sorunun infertilite patofizyolojisindeki önemini asla reddetmemektedir. Luteal faz yetmezliğinin klinik yansıması premenstrüel lekelenme şeklinde kanama tekrarlayan gebelik kayıpları şeklinde karşımıza çıkabilir. Neticede başarılı bir ovulasyon varlığı yoksa o siklusta sağlıklı bir luteal faz dönemi olmayacaktır.

2.6. Luteal Faz Desteğinde Kullanılan İlaçlar

Luteal faz desteği için kullanılabilecek tedavi yöntemleri; progesteron, hCG, GnRH agonistleri, östrojendir.

2.6.1. Progesteron ve Luteal Faz Desteği

Yardımcı üreme teknikleri sikluslarında progesteron kullanılarak luteal faz desteği sağlamak yaygın bir yaklaşım olmakla beraber uygulama şekli, dozu ve zamanıyla ilişkili çok sayıda karşılaştırmalı veri bulunmaktadır. Optimal uygulanma şekli ve yolu hala tartışmalıdır.

Progesteronlar doğal ve sentetik olarak iki formdur. Mevcut formülasyonları, oral, vajinal, rektal, intramuskuler, subkutan olarak çeşitlilik göstermektedir. Oral yolla mikronize kapsül (600-1200 mg/gün), vajinal yolla uygulanan mikronize kapsül (200-600 mg/gün), vajinal krem (100 mg), IM enjeksiyonlar (12.5-100 mg/gün), jel (90 mg),

tablet (100 mg), peser, oral sentetik progesteron olan didrogesteron (10-30 mg/gün) gibi uygulamalar bulunmaktadır.

Vajinal mikronize progesteron 21 karbon atomuna sahip steroid yapılı, doğal progesteron formu olup uzun yıllardır oral veya vajinal yolla luteal faz desteğinde kullanılmaktadır. Vajinal yolla kullanım biyoyararlanımının daha yüksek olması, karaciğer ilk geçiş metabolizmasına uğramaması, hızlı absorbe edilebilmesi ve yan etki profilinin daha az olması nedeniyle luteal faz desteğinde oral progesterona göre daha çok tercih edilir. Sıklıkla iki farklı vajinal progesteron formu kullanılmaktadır, mikronize 100-200 mg kapsüller 2×1-2 şeklinde veya kontrollü uzun salınımlı jel formu günde bir defa 90 mg şeklinde uygulanmaktadır. Mikronize kapsül progesteronun vajinal uygulamaya sekonder akıntı, ısı artışı, iritasyon gibi yan etkileri görülebilmektedir. (Mikronize progesteronun sırf vajinal yolla kullanımı için üretilmiş tablet formu da mevcuttur fakat ülkemizde bulunmamaktadır.)

Oral progesteron karaciğerde enzimatik yıkıma uğraması nedeniyle düşük biyoyararlanıma sahiptir. Doz çok yükseltiğinde ise yan etkileri örneğin uyuşukluk, uykuya meyil hissi artar. İntramusküler progesteron uygulamaları daha uzun ve yüksek plazma konsantrasyonları sağlarlar fakat vajinal progesteronların intramusküler uygulamalar kadar etkili olduğuna dair veriler gittikçe artmaktadır. Ayrıca ağırlı enjeksiyon, döküntü, inflamatuvar reaksiyon, steril abse gibi yan etkilerini olabilmektedir (Fatemi, 2021).

2.6.2. Didrogesteron ve Luteal Faz Desteği

Didrogesteron 1950'li yıllarda geliştirilmiş ve 1960'lı yıllarda klinik kullanıma geçmiş oral yolla biyoyararlanımı yüksek olan, progesteronun stereoizomeri olan bir retroprogesterondur. Progesteron molekülünden farkı 6. ve 7. karbon molekülleri arasında ek bir çift bağ bulundurmasıdır. Didrogesteron 10. karbondaki metil grubunun beta pozisyonundan alfa pozisyonuna geçmesi ve 9. karbondaki hidrojen atomunun alfa pozisyonundan beta pozisyonuna geçmesi nedeniyle progesterona göre kolaylıkla bükülebilen bir moleküldür. Didrogesteron yüksek selektiviteye sahip bir progestindir bu nedenle sadece progesteron reseptörlerine bağlanır. Yine de progesteron reseptörlerine progesterona göre biraz daha düşük affinite ile bağlanır. Didrogesteronun yan etkileri; migren, baş ağrısı, bulantı, meme hassasiyeti ve ağrısı olabilir. Didrogesteron endojen progesteron ile benzer farmakolojik etkilere sahiptir. İki

molekülde progestojeniktirler fakat androjenik ve östrojenik etkiye sahip değildirler. Yine her iki molekülde düşük antimineralokortikoid ve düşük antiandrojenik aktiviteye sahiptirler. Farklı olarak progesteron molekülünün antogonadotropik ve glukokortikoid etkisi bulunmaktadır (Schindler ve ark., 2003). Didrogesteronun dismenore, menometroraji, adet düzensizlikleri, endometriyozis, tekrarlayan düşük tedavisi, premenstrüel sendrom, luteal faz desteği, hormon replasman tedavisi gibi pek çok alanda kullanımı mevcuttur.

Oral biyoyararlanımı yüksek olan didrogesteronun vajinal yolla uygulanan progestanlar kadar etkin olup olmadığının araştırıldığı çalışmalar gündemdedir. 2018 yılında IVF siklusları için yapılan 3386 kadının dahil edildiği 8 randomize kontrollü çalışmayı birleştiren oral didrogesteron ve vajinal progesteronun luteal faz desteğini araştıran bir metaanalizde, oral didrogesteronun da en az vajinal progesteron kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Barbosa ve ark., 2016). Öte yandan prematur ovaryan yetmezliği olan bir grupla yapılan benzer bir çalışmada vajinal progesteron ve didrogesteron karşılaştırmasında, vajinal progesteron verilen grubun sekretuvar faz transformasyonun daha fazla olduğu görülmüştür (Fatemi ve ark., 2007).

2.6.3. Hcg ile Luteal Faz Desteği

Luteal faz dönemindeki hCG varlığı, KL'deki regresyonu önler; KL'de E2 ve P üretimini ise devam ettirir. hCG'nin LH reseptörlerine afinitesi olması, yarılanma ömrünün uzunluğu ve luteotropik aktivitesi sonucu kullanımı esnasındaki OHSS riski bilinmektedir. Bu nedenle LFD'de hCG'nin yerine progesteronlar tercih edilmektedir (Jordan, 1994).

Literatürde LFD'de P, hCG ve hCG+P etkinliğini karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Luteal faz desteğinde hCG genellikle aralıklı dozlar şeklinde (500-2000IU) kullanılmıştır. Progesteron ile hCG kullanımını kıyaslayan çalışmalarda ikisinin de etkileri arasında bir farklılığın olmadığı görülmüştür. 2002'de yapılan bir metaanalizde hCG ve IM ile vajinal progesteron kullanımının arasındaki gebe kalma düzeylerine bakılmış ve benzer oranların olduğu görülmüştür (Kahraman, 2009).

hCG'nin devam eden gebelikle canlı doğum oranları üzerinde daha etkili olduğu, fakat progesterona hCG eklenmesinin sonuçlara etki etmediği görülmüş ancak OHSS görülme oranında artışlar izlenmiştir (Engmann ve ark., 2016). hCG kullanımıyla OHSS

gelişmesi pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Serum E2 düzeyi yüksek, ultrasonda izlenen oosit sayısı fazla ve OHSS riski içeren hasta grubunda luteal faz desteğinde hCG kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

hCG'nin VEGF etki ederek, apoptozis üzerine etkileri vardır. Günümüz şartlarında klinik pratikte minimal OI protokollerinin kullanılması, düşük dozdaki hCG ile ve/veya GnRH analoglarıyla ovülasyonun tetiklenmesi sonucunda luteal fazda destek için alternatif bir yöntem şeklinde düşük doz hCG kullanımının düşünülebileceği bildirilmiştir (Jordan, 1994).

2.6.4. Östrojen ile Luteal Faz Desteği

Yardımcı üreme teknikleri tedavilerinde midluteal fazda serum E2 seviyesinin az olması gebelik oranlarının düşük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülerek, luteal fazda desteği olarak P ile birlikte E2 kullanılması hakkında pekçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir (Kahraman, 2009). 2002'de yapılan bir metaanalizde LFD'de P ile birlikte E2 verilmesinin implantasyon oranlarını artırdığı bildirilmiştir (Engmann, 2016). Başka bir metaanalizde 4 RKÇ incelenmiştir ve toplam 587 hastada luteal faz desteği için P'nun E2 birlikte verilen hastalarla sadece P verilen hastalar arasında gebe kalma oranlarına bakılmış ve benzer sonuçlar bulunmuştur (Kolibianakis ve ark., 2008). Fakat araştırmacılar sınırlı sayıdaki siklus, farklı analog protokoller, uygulanan farklı östrojen doz ve tiplerinin olması gibi alt grup analizi yapılmadığını belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmalardaki E2 preparatlarının uygulanma yolları ile dozlar heterojendir. Luteal faz desteği için 2015 yılında yayımlanan on beş farklı çalışmanın metaanalizinde östrojen eklenmesinin IVF sonuçlarına etki etmediği, oral östrojenin farklı dozlarının (2,4,6 mg) ve kullanımının da yine sonuçlarının benzer olduğu saptanmıştır. Östrojenin vajinal, transdermal kullanılmasıyla ve kullanım süresiyle ilgili ek araştırmalara gereksinimin olduğu da bildirilmiştir (Huang ve ark., 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu araştırmanın amacı, İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarındaki luteal faz desteğinde oral didrogesteron ile vajinal mikronize progesteron kullanım etkinliğinin geriye dönük araştırılmasıdır.

3.2. Araştırmanın Hipotezleri

H1: İn vitro fertilizasyon luteal faz desteğinde oral didrogesteron kullanımı vajinal mikronize progesteron kullanımına göre daha olumlu etkiye sahiptir.

H2: İn vitro fertilizasyon luteal faz desteğinde vajinal mikronize progesteron kullanımı oral didrogesteron kullanımına göre daha olumlu etkiye sahiptir.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmanın örneklemi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tüp Bebek Merkezine Ocak 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında IVF tedavisi için başvuran, Thaw Frozen ve Fresh siklus uygulanan 269 hasta arasından, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 146 (74 thaw frozen siklus, 72 fresh siklus) kadın hasta oluşturmuştur. Örneklem grubu 4'e ayrılmıştır: fresh siklus vajinal progesteron kullananlar, fresh siklus oral didrogesteron kullananlar, thaw siklus vajinal progesteron kullananlar ve thaw siklus oral didrogesteron kullananlardır. Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında güç analizi (G*Power 3.1.9.4) programı kullanıldı. Benzer çalışmadan elde edilen değerlere göre $\alpha = 0.05$ düzeyinde %95 güçle uyum iyiliği testleri için orta etki büyüklüğünü (Cohen's w: 0.3) saptamak için gereken toplam katılımcı sayısı 124 olarak hesaplanmıştır (Özer ve ark.). Ancak çalışmada bu değerlerin üzerine çıkılarak 146 katılımcı dahil edilmiştir.

Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri:

- IVF tedavisini kliniğimizde almış olmak,
- 18 yaşından büyük ve 44 yaşından küçük olmak,
- Takiplerine düzenli olarak devam etmiş olmak,

- Erken foliküler faz serum FSH değeri 15 IU/L' nin altında olanlar,
- Siklusun 2-3. günü ölçülen serum E2 80 pg/ml altında olan hastalar,
- Fresh veya Thaw Frozen Siklus sonrasında embriyo transferi yapılmış olması,
- Dosyasında bilgileri eksiksiz olmak.

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Takiplerine düzenli olarak gelmemiş hastalar,
- Sistemik hastalığı olanlar dahil edilmemiştir.

3.4. Veri Toplama Araçları

Veri toplama aracı olarak bilgi formu kullanılmıştır.

Bilgi Formu: Hastanın yaşı, boyu ve kilosu, beden kitle indeksi, evlilik süresi, infertilite süresi, infertilite tipi, ek hastalıkları, AMH (Anti Mülleryan Hormon), endometrial kalınlık da toplanan oosit sayısı, MII (Metafaz 2'deki oosit sayısı), blastokist sayısı, folikül sayısı, 3. ve 5. gün embriyosu, kimyasal gebelik oluşumu, klinik gebelik oluşumu, ilaç kullanım kolaylığı hakkında sorular yer almıştır.

3.5. Verilerin Toplanması

Veriler, IVF uygulanan frozen thaw ve fresh siklusundaki vajinal yolla mikronize progesteron kullanan ve oral yoldan didrogesteron kullanmış hastalardan elde edilmiştir. Fresh siklus ve frozen thawed siklus olarak iki grup oluşturulmuştur. Çalışmamızda Ocak 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında KSÜ Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezinde IVF uygulanan hastaların dosyalarından elde edilen; hastanın yaşı, boyu ve kilosu, evlilik süresi, infertilite süresi, infertilite tipi, ek hastalıkları, siklus öncesi muayenede bilateral overlerdeki folikül sayısı, bazal FSH, LH ve E2 düzeyi, OPU'da toplanan oosit sayısı, folikül/oosit oranı, çıkan MII (matür oosit) sayısı, embriyo transferi esnasındaki endometrium kalınlığı, MII oositlerin mikroenjeksiyondan 12-16 saat sonrasında fertilizasyon oranları, 3. ve 5. gün embriyo kaliteleri, pozitif gebelik oranlarına değerlerine bakılmıştır.

Hastaların fizik muayenelerinde vücut kitle indeksleri hesaplandı, kan basınçları ölçüldü, pelvik muayeneleri yapıldı. Laboratuvar ve fizik muayene sonuçları değerlendirildi. Foliküler fazda histerosalpingografileri (HSG) çekilerek uterin kavitelerine ve tubalarına bakıldı, sonuçları değerlendirildi. Erkeklerin Spermiyogram Testi, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre motilite ve sayı hakkında değerlendirilmesi yapıldı.

3.6.Verilerin Analizi

Verilerin analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 sürümü (IBM Corporation, Armonk, New York, US) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel analizler ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde kullanılmış; sürekli değişkenler tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında; Students t-testi ve ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tüp Bebek Merkezine Ocak 2020-Ağustos 2020 tarihleri arasında başvuran araştırma kriterlerine uygun 146 hasta dahil edildi.

Tablo 1. Araştırmaya Katılanların Vaka Grupları

	n (Sayı)	Frekans (%)
Vajinal Progesteron Kullananlar	72	49,3
Oral Didrogesteron Kullananlar	74	50,7
Toplam Vaka Sayısı	146	100,0

Tablo 1’de araştırmaya katılan vakaların yer aldıkları gruplar sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Katılımcılardan 72 (%49,3)’si vajinal progesteron kullanmakta, 74 (%50,7)’ü oral didrogesteron kullanmaktadır.

Tablo 2. Araştırmaya Katılanların Tanımlayıcı Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri

n=146	ORT±SS	Min.	Max.
Yaş	32,05±5,469	20	45
BKİ	25,05±2,366	21	35
Anti Mülleryan Hormon (AMH)	3,480±3,3523	0,1	16,8
Toplanan Oosit Sayısı	14,68±9,917	2	52
Metafaz II Oosit Sayısı	9,84±6,968	1	45
Fertilize Ooosit Sayısı	6,79±5,574	1	41
3. gün Embriyosu	5,49±4,118	1	31
5. gün Embriyosu (n=64)	6,06±2,816	2	18
Endometrial Kalınlık	10,43±1,566	8	17
İlaça Uyum (1=zor, 5=kolay)	3,62±1,180	1	5

Tablo 2’de katılımcıların tanımlayıcı özellikleri ve laboratuvar değerlerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maximum değerleri verilmiştir. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 32,05±5,469, BKİ ortalaması 25,05±2,366’dır. İlaça uyum ortalamaları ise 3,62±1,180’dır.

Tablo 3. Araştırmaya Katılanların İnfertilite Tipi, Transfer Günü ve Gebelik Oluşma Durumları

n=146		n (Sayı)	Frekans (%)
İnfertilite Tipi	Kadın	54	37,0
	Erkek	45	30,8
	Kadın-Erkek	24	16,4
	Bilinmeyen	23	15,8
Transfer Günü	2.Gün	1	0,7
	3.Gün	80	54,7
	4.Gün	2	1,4
	5.Gün	63	43,2
Biyokimyasal Gebelik	Var	66	45,2
	Yok	80	54,8
Klinik Gebelik	Var	54	37,0
	Yok	92	63,0

Tablo 3'te araştırmaya katılanların infertilite tipi, transfer günü ve gebelik oluşma durumları sayı ve yüzde olarak verilmiştir. İnfertilitenin en yüksek olduğu tip 54 (%37,0) kişi ile kadın tipidir. Katılımcılardan 80 (%54,7) kişinin transferi 3.gündür. Katılımcılardan 66 (%45,2)'sında biyokimyasal gebelik meydana gelirken, 54 (%37,0) kişi de klinik gebelik oluşmuştur.

Tablo 4. Katılımcıların Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Vajinal Progesteron Kullananlar (n=72)	Oral Didrogesteron Kullananlar (n=74)	P
	ORT±SS	ORT±SS	p
Yaş	32,60±5,375	31,53±5,545	p=0,238
BKİ	25,15±2,901	24,95±1,707	p=0,611
İlaca Uyum	3,18±1,202	4,07±,976	p=0,000

Bağımsız örneklemelerde t-testi uygulanmıştır.

Katılımcıların yaş, BKİ ve ilaca uyum değişkenleri ile vaka gruplarının karşılaştırılması tablo 4'te verilmiştir. Vajinal progesteron kullanan katılımcıların yaş ortalaması 32,60±5,375, oral didrogesteron kullananların yaş ortalaması 31,53±5,545'dir. Ancak vaka gruplarının yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Vajinal progesteron kullananlar BKİ ortalaması (25,15±2,901>24,95±1,707) oral didrogesteron kullananlardan daha yüksek ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). İlaca uyum değişkenine

bakıldığında oral didrogesteron kullananların uyumunun vajinal progesterona göre daha kolay olduğu bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=,000$).

Tablo 5. Katılımcıların Tedavi Sürecine İlişkin Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Vajinal Progesteron Kullananlar (n=72)	Oral Didrogesteron Kullananlar (n=74)	p
	ORT±SS	ORT±SS	p
AntiMülleryan Hormon (AMH)	3,216±2,9162	3,737±3,7303	p=0,349
Toplanan Oosit Sayısı	13,04±8,158	16,27±11,198	p=0,048
Metafaz II Oosit Sayısı	8,40±4,921	11,23±8,300	p=0,014
Fertilize Oosit Sayısı	5,88±3,665	7,68±6,857	p=0,051
3.Gün Embriyosu	4,89±2,572	6,07±5,140	p=0,085
Endometrial Kalınlık	10,60±1,589	10,27±1,538	p=0,208

Bağımsız örneklemelerde t-testi uygulanmıştır.

Tablo 5'te katılımcıların tedavi sürecine ilişkin özelliklerinin karşılaştırılması verilmiştir. Vajinal progesteron kullananların AMH ortalaması 3,216±2,9162, oral didrogesteron kullananların ise 3,737±3,7303 ancak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Oral didrogesteron kullananların toplanan oosit sayı ortalaması progesteron kullananlardan yüksektir ($16,27±11,198>13,04±8,158$) ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=,048$). Oral didrogesteron kullananların metafaz II oosit sayı ortalaması ($11,23±8,300$) vajinal progesteron kullananlardan ($8,40±4,921$) daha yüksek ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=,014$). Fertilize oosit sayısı ve 3.gündeki embriyo sayısı oral didrogesteron kullananlarda daha yüksek iken endometrial kalınlık vajinal progesteron kullanan grupta daha yüksek bulunmuştur. Ancak vaka gruplarında bu değişkenler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6. Katılımcıların İnfertilite Tipi ve Gebelik Durumunun Karşılaştırılması

		Vajinal Progesteron Kullananlar (n=72)	Oral Didrogesteron Kullananlar (n=74)	p
		n (%)	n (%)	p
İnfertilite Tipi	Kadın Erkek Kadın-Erkek Bilinmeyen	25 (34,7) 23 (31,9) 13 (18,1) 11 (15,3)	29 (39,2) 22 (29,7) 11 (14,9) 12 (16,2)	p=0,919
Kimyasal Gebelik	Var Yok	31 (43,1) 41 (56,9)	35 (46,6) 39 (53,4)	p=0,670
Klinik Gebelik	Var Yok	25 (34,7) 47 (65,3)	29 (39,2) 45 (60,8)	p=0,389

Pearson Ki kare ve Fisher Exact test yapılmıştır.

Tablo 6’da katılımcıların infertilite tipi ve gebelik durumunun karşılaştırılması verilmiştir. Vajinal progesteron kullanan katılımcıların 25 (%34,7)’i, oral didrogesteron kullanan katılımcıların 29 (%39,2)’u kadın nedenlidir. Ancak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Vajinal progesteron kullananların 31 (%43,1)’inde, oral didrogesteron kullananların 35 (%46,6)’inde kimyasal gebelik oluşmuştur. Vajinal progesteron kullanan grupta klinik gebelik gerçekleşen 25 (%34,7) kişidir, oral didrogesteron kullananlarda klinik gebelik gerçekleşen 29 (%39,2) kişidir. Ancak gruplar arasında klinik gebelik gerçekleşme değişkeni açısından anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Bu sonuçlardan yola çıkarak iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmese de oral didrogesteron kullanan grupta klinik gebelik gerçekleşme yüzdesi daha yüksektir. **H1** hipotezinin kabul edildiği ancak **H2** hipotezinin kabul edilmediği ifade edilebilir.

Tablo 7. Katılımcıların Fresh Siklusta Klinik Gebelik Oranlarının Karşılaştırılması

		Fresh Siklusta Vajinal Progesteron Kullananlar (n=37)	Fresh Siklusta Oral Didrogesteron Kullananlar (n=35)	p
		n (%)	n (%)	p
Klinik Gebelik	Var Yok	11 (29,7) 26 (70,3)	13 (37,2) 22 (62,8)	p=0,617

Tablo 7’de katılımcıların fresh siklusta vajinal progesteron kullannaların ve oral didrogesteron kullananların klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması verilmiştir. Vajinal progesteron kullananların 11 (29,7)’ inde klinik gebelik oluşurken oral didrogesteron kullananların 13 (37,2)’ünde klinik gebelik meydana gelmiştir. Vajinal progesteron kullanan grupta gebelik meydana gelmesi daha yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8. Katılımcıların Thaw Siklusta Klinik Gebelik Oranlarının Karşılaştırılması

		Thaw Siklusta Vajinal Progesteron Kullananlar (n=35)	Thaw Siklusta Oral Didrogesteron Kullananlar (n=39)	p
		n (%)	n (%)	p
Klinik Gebelik	Var	14 (40,0)	16 (41,0)	p=0,819
	Yok	21 (60,0)	23 (59,0)	

Tablo 8’de katılımcıların thaw siklusta vajinal progesteron kullannaların ve oral didrogesteron kullananların klinik gebelik oranlarının karşılaştırılması verilmiştir. Thaw siklusta vajinal progesteron kullananların 14 (40,0)’ında klinik gebelik oluşurken oral didrogesteron kullananların 16 (41,0)’sında klinik gebelik meydana gelmiştir. Yüzde olarak oral didrogesteron kullanan grupta gebelik meydana gelmesi daha yüksek olsa da iki grup sayı ve yüzde olarak birbirine çok yakındır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 9. Katılımcıların İlaç Kullanımına Bağlı Ortaya Çıkan İstenmeyen Durumların Karşılaştırılması

		Vajinal Progesteron Kullananlar (n=72)	Oral Didrogesteron Kullananlar (n=74)	p
		n (%)	n (%)	p
Baş Ağrısı	Yok	71 (98,6)	67 (90,5)	p=0,028
	Var	1 (1,4)	7 (9,5)	
Baş Dönmesi	Yok	71 (98,6)	63 (85,2)	p=0,002
	Var	1 (1,4)	11 (14,8)	
Bulantı-Kusma	Yok	64 (88,9)	67 (90,5)	p=0,780
	Var	8 (11,1)	7 (9,5)	
Vajinal Akıntı	Yok	40 (55,6)	74 (100,0)	p=0,000
	Var	32 (44,4)	0	
Memede Ağrı-Hassasiyet	Yok	67 (93,1)	43 (58,1)	p=0,000
	Var	5 (6,9)	31 (41,9)	

Pearson Ki kare ve Fisher Exact test yapılmıştır.

Tablo 9’da katılımcıların ilaç kullanımına bağılı ortaya çıkan istenmeyen durumlarının karşılaştırılması verilmiştir. Oral didrogesteron kullanan grupta baş ağrısı (n=7), baş dönmesi (n=11) ve memede ağrı-hassasiyet (n=31) yaşayan kişi sayısı daha fazladır. Vajinal progesteron kullanan grupta ise bulantı-kusma (n=8) ve vajinal akıntı (n=32) yaşayan kişi sayısı daha fazladır. Vaka grupları ile baş ağrısı (p=,028), baş dönmesi (p=,002), vajinal akıntı (p=,000), memede ağrı-hassasiyet (p=,000) değişkenlerinde anlamlı istatistiksel fark bulunurken bulantı-kusma değişkeninde anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).



5. TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER

Biz araştırmamızda kliniğimizde yapılan in vitro fertilizasyon sikluslarındaki luteal faz desteği amacıyla başlanılan oral didrogesteron tedavisi ve vajinal progesteron tedavisinin etkinliğini ve özellikle klinik gebelik oluşum oranını değerlendirmeyi amaçladık. Araştırmanın bu bölümünde hastalardan elde ettiğimiz veriler ışığında literatür doğrultusunda tartışılmıştır.

Embriyo implantasyonu, embriyo ile endometriyum arasındaki mükemmel uyumun sonucu olarak gerçekleşir. Blastokist implantasyonu ve gebelik sürecinin devam ettirilmesi için uygun bir endometrium gerekmektedir. Bu endometriumun gelişimini sürdürmesi için de ovaryan steroidler olan östrojen ve progesterona ihtiyaç duymaktadır. Endometrium gelişimi foliküler fazda östrojen ile luteal fazda ise progesteron ile meydana gelir (Bhattacharya ve Kamath, 2014). Klinikte progesteronun luteal faz desteği için pek çok farklı formu kullanılmaktadır. Oral yolla mikronize kapsül, vajinal yolla uygulanan mikronize kapsül, vajinal krem, IM enjeksiyonlar, vajinal jel, tablet, peser, oral sentetik progesteron olan didrogesteron gibi uygulamaları vardır. Vajinal yolla progesteron kullanımı en sık mikronize progesteron kapsül veya progesteronun vajinal jel formuyla olmaktadır.

Bu amaçla vajinal mikronize doğal progesteronu, oral didrogesteronu 3x10 mg/gün şeklinde luteal faz desteği amaçlı hCG enjeksiyonu yaptığımız günden itibaren 8 hafta devam edilmiştir. Araştırmamızda katılımcılardan 72 (%49,3)'si vajinal progesteron kullanmakta, 74 (%50,7)'ü oral didrogesteron kullanmaktadır.

Rusya halkı ile yapılan Lotus I ve Lotus II çalışmalarında vajinal progesteronun, oral progesteron ile etkisi karşılaştırılmıştır. Araştırmada Lotus I; luteal faz desteğinde didrogesteronun, IVF uygulanan kadınlarda mevcut bakım standardı kadar etkili olduğuna dair uygun kanıt sağlayan, randomize, çok merkezli, çift kör kontrollü faz III klinik çalışmasıdır (Sukhikh ve ark., 2017). Bu çalışmada, kontrollü ovaryan stimülasyon sonrası taze tek veya çift embriyo transferi ile IVF veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yapılan 1.031 hasta ile IVF sikluslarında 30 mg didrogesteron ve 600 mg vajinal mikronize progesteron luteal faz desteği amaçlı karşılaştırılmıştır. Diğer gruba 10 mg tabletler halinde oral didrogesteron verildi. Tedavi oosit toplama gününün akşamı başlandı ve 12. gün β -hCG gününde gebelik görülürse 12. gebelik haftasına kadar devam etti. Çalışma, 12.gebelik haftasında devam eden gebelik başarısı için oral

didrogesteron ie vajinal progesteron arasında fark olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak gebelik oranlarının benzer olduğunu ve oral didrogesteronun vajinal progesteron kadar etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hastaların didrogesteronu daha iyi tolere ettiği ve iki ilacın yan etki profillerinin benzer olduğu açıklanmıştır (Tournaye ve ark., 2017).

2018 yılında tamamlanan faz 3, randomize kontrollü, çok merkezli Lotus 2 çalışmasında ise 1034 hasta üzerinde IVF sikluslarında 90 mg vajinal progesteron jel ve 30 mg oral didrogesteron luteal faz desteği amaçlı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda da klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından oral didrogesteronun vajinal progesteron jel ile benzer etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Her iki tedavi grubunda güvenlik ve tolere edilebilirlik profilleri arasında klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Griesinger ve ark., 2018).

Çalışmamızda vajinal progesteron kullanan katılımcıların yaş ortalaması $32,60 \pm 5,375$, oral didrogesteron kullananların yaş ortalaması $31,53 \pm 5,545$ 'tir. Ancak vaka gruplarının yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Vajinal progesteron kullananlar BKİ ortalaması ($25,15 \pm 2,901 > 24,95 \pm 1,707$) oral didrogesteron kullananlardan daha yüksek ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). İlaça uyum değişkenine bakıldığında oral didrogesteron kullananların uyumunun vajinal progesterona göre daha kolay olduğu bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p = ,000$).

Özer ve ark.'nın vajinal mikronize progesteron jel ve oral didrogesteron kullanımının gebelik oluşumundaki etkisini araştırdıkları çalışmalarında, oral ilaç kullanan grubun ilaca uyumu, memnuniyeti daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızla benzer olarak her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p = 0,001$).

Van der Linden ve arkadaşlarının 2015 yılında güncellenen IVF siklusları ile ilgili 94 randomize kontrollü çalışmayı içeren Cochrane metaanalizinde luteal faz desteğinde uygulanan rejimler ve bu rejimlerin uygulanım yolları ayrı ayrı analiz edilmiştir. Progesteron verilen ve herhangi bir tedavi uygulanmayan 5 randomize kontrollü çalışmaya bakıldığında, progesteronların devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarında plaseboya göre daha fazla başarı sağladığı görülmüştür (Van der Linden ve ark., 2015).

Vajinal progesteron kullanan katılımcıların 25 (%34,7)'i, oral didrogesteron kullanan katılımcıların 29 (%39,2)'unun infertilitesi kadın nedenlidir. Ancak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Vajinal progesteron kullananların 31 (%43,1)'inde, oral didrogesteron kullananların 35 (%46,6)'inde kimyasal gebelik oluşmuştur. Vajinal progesteron kullanan grupta klinik gebelik gerçekleşen 25 (%34,7) kişidir, oral didrogesteron kullananlarda klinik gebelik gerçekleşen 29 (%39,2) kişidir. Ancak gruplar arasında klinik gebelik gerçekleşme değişkeni açısından anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Çalışmamızla benzer sonuç gösteren Özer ve ark.'nın araştırmasında hem kimyasal gebelik hem de klinik gebelik oranları oral didrogesteron kullanan grupta daha yüksek bulunmuş ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Özer ve ark., 2021).

Tüp bebek tedavisinde luteal faz desteği için oral didrogesteron ile vajinal progesteronun ilk sistematik karşılaştırması Hindistan'da yapılmıştır (Chakravarty ve ark., 2005; Patki ve Pawar, 2007). Chakravarty ve ark. 10.000 IU hCG kullanarak uzun bir GnRH agonist protokolü uyguladıktan sonra 79'u oral didrogesteron (20 mg / gün), 351'i vajinal mikronize progesteron (600 mg / gün) ile luteal destek verilen 430 hastayı çalışmaya dahil etmiştir. Etkinlik, güvenilirlik ve tolerabiliteleri karşılaştırılmıştır. Canlı doğum oranlarının ve abort oranlarının tedaviler arasında benzer olduğu görülmüştür. (Canlı doğum oranları; vajinal grupta %22,8, oral grupta %24,1, abort oranları vajinal grupta %7,6'ya oral grupta %8,3). Didrogesteron verilen hasta grubunda tolerabilite ve güvenilirliğin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Barbosa ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında oral didrogesteron ve mikronize vajinal progesteron ya da vajinal jel kullanılarak klinik gebelik gerçekleşme oranlarının incelendiği araştırmaları dahil etmiştir. Çalışma grubunda günlük 20-40 mg oral didrogesteron, kontrol grubunda günlük 600-800 mg mikronize progesteron veya %8 vajinal jel kullanılmıştır. Mikronize vajinal progesteron ile karşılaştırıldığında oral didrogesteron ile tedavi edilen kadınlarda klinik gebelik oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Barbosa ve ark., 2017).

Zarutskie ve Phillips'in yaptıkları IVF sikluslarında 9 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde 50 mg/gün intramusküler progesteron, 600 mg/gün vajinal mikronize progesteron, 90 mg/gün vajinal jelin luteal faz desteği için karşılaştırması yapılmış ve aralarında gebelik oranları açısından bir fark görülmemiştir (Zarutskie ve Phillips, 2009).

Patki ve Pawar'ın IVF sikluslarında yaptığı 2 fazlı randomize kontrollü çalışmanın faz 2'sinde uzun (long) protokol uygulanan ve OHSS riski olmayan 450 hasta üzerinde vajinal mikronize progesteron (3×200 mg/gün) ve oral didrogesteron (3×10 mg/gün) luteal faz desteği için karşılaştırılmış ve oral didrogesteron kullanılan grupta klinik gebelik oranları anlamlı daha yüksek bulunmuştur (Patki ve Pawar, 2007).

Ganesh ve arkadaşlarının IVF sikluslarında 1363 kadın ile yürüttükleri prospektif randomize çalışmasında 600 mg/gün mikronize vajinal progesteron, 90 mg/gün vajinal jel progesteron ve 20 mg/gün oral didrogesteron luteal faz desteği için karşılaştırılmış olup üç grup arasında klinik gebelik sonuçları ve düşük oranları benzer bulunmuştur (Ganesh ve ark., 2011).

Khosravi ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada, vajinal progesteron ve oral didrogesteron luteal faz desteği için karşılaştırılmıştır. İntrauterin inseminasyondan 48 saat sonra bir gruba 400 mg/gün dozda tek seferde akşamları olmak üzere vajinal progesteron ve diğer gruba 2×10 mg/gün dozda sabah-akşam kullanılacak şekilde oral didrogesteron başlanması uygun görülmüştür. 2 hafta progesteron ve didrogesteron desteği alan hastalara, 2 haftanın sonunda kanda beta-hCG bakılarak klinik gebelik oranları belirlenmiş ve gebe kalan hastalar 10 haftaya kadar luteal faz desteğine devam etmişlerdir. Çalışma sonucunda her iki grubun da klinik gebelik oranları birbirine benzer çıkmış, aralarında anlamlı bir istatistiksel fark görülmemiştir. Yine her iki grubun da düşük oranları benzer sonuçlanmıştır. Hasta memnuniyeti değerlendirildiğinde ise didrogesteron kullanan grubun memnuniyeti anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (Khosravi ve ark., 2015).

Taş ve arkadaşlarının yürüttüğü retrospektif, randomize kontrollü, tek merkezli çalışmada oral didrogesteron ile vajinal mikronize progesteron luteal faz desteği için karşılaştırılmıştır. Çalışmaya açıklanamayan infertilitesi olan 432 hasta dahil edilmiştir. Didrogesteron 233 hastaya, vajinal progesteron 199 hastaya verilmiştir. Didrogesteron 3×10 mg/gün doz ile vajinal mikronize progesteron ise 3×200 mg/gün doz ile uygulanmıştır. Klinik gebelik ultrasonografi ile fetal kalp atımı görülmesiyle tanımlanmıştır. Gebe olan kadınlara 8. haftanın sonuna kadar luteal faz desteği devam etmiştir. Çalışmanın sonucunda toplam 58 gebelik elde edilmiş bunun 41'i canlı doğumla sonuçlanmıştır. Kimyasal ve klinik gebelik oranları gruplar arasında benzer çıkmıştır. Düşük ve canlı doğum oranları da her iki grup arasında benzer çıkmıştır (Taş ve ark., 2020).

Vuong ve arkadaşlarının 1364 hasta ile prospektif yürüttüğü çalışmada bir gruba vajinal mikronize progesteron ve oral didrogesteron (n=732) verilmiş, diğer gruba ise yalnız vajinal mikronize progesteron (n=632) verilmiştir. Klinik gebelik gerçekleşme oranlarına bakıldığında; vajinal mikronize progesteron ve oral didrogesteron kullanan grupta 406 kişi, vajinal mikronize progesteron kullanan grupta ise 351 kişi de gerçekleşmiştir. Ancak bizim çalışmamızla paralel olarak gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0,659) (Vuong ve ark., 2021).

Oral didrogesteron kullanan grupta baş ağrısı (n=7), baş dönmesi (n=11) ve memede ağrı-hassasiyet (n=31) yaşayan kişi sayısı daha fazladır. Vajinal progesteron kullanan grupta ise bulantı-kusma (n=8) ve vajinal akıntı (n=32) yaşayan kişi sayısı daha fazladır. Vaka grupları ile baş ağrısı (p=,028), baş dönmesi (p=,002), vajinal akıntı (p=,000), memede ağrı-hassasiyet (p=,000) değişkenlerinde anlamlı istatistiksel fark bulunurken bulantı-kusma değişkeninde anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tomic ve ark. vajinal progesteron jeli alan hastalarda oral didrogesteron ile karşılaştırıldığında perineal irritasyon, vajinal kanama, vajinal akıntı ve cinsel aktiviteye müdahalenin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Baş dönmesi, baş ağrısı, mide bulantısı, göğüs gerginliği veya şişkinlik açısından fark görülmedi (Tomic ve ark., 2015). Bir diğer çalışmada vajinal mikronize progesteron (600 mg / gün) ile didrogesteron (20 mg / gün) karşılaştırılmış ve tolere edilebilirliği değerlendirilmiştir. Vajinal progesteron ile en önemli tolere edilebilirlik sorununun akıntı ve tahriş olduğu belirtilmiştir (Chakravarty ve ark., 2005).

Özer ve arkadaşları luteal faz desteğinde 67 hastaya vajinal progesteron jel kullanmış, 67 hastaya da oral didrogesteron kullanmıştır. İlaç kullanımına bağlı oluşan yan etkilere bakılmıştır. Memede hassasiyet, şişkinlik, baş ağrısı, baş dönmesi yan etkileri oral didrogesteron kullanan grupta daha sık görülmüştür. Vajinal tahriş, vajinal akıntı ve cinsel ilişkiyi önleme yan etkileri ise vajinal progesteron kullanan grupta daha sık görülmüştür. İki grup arasında tüm belirtilerde anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05) (Özer ve ark., 2021).

5.1. Sonuç

Bu çalışmada, İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarındaki luteal faz desteğinde oral didrogesteron ile vajinal mikronize progesteron kullanım etkinliğinin geriye dönük araştırılması amacıyla retrospektif olarak araştırılmıştır. Veriler, IVF’de luteal faz desteğinde vajinal progesteron kullanan 72 hasta ve oral didrogesteron kullanan 74 hastadan elde edilmiştir.

Tüm katılımcıların yaş ortalaması $32,05 \pm 5,469$, BKİ ortalaması $25,05 \pm 2,366$ ’dır. İlaça uyum ortalamaları ise $3,62 \pm 1,180$ ’dir. İnfertilitenin en yüksek olduğu tip 54 (%37,0) kişi ile kadın tipidir. Katılımcılardan 80 (%54,7) kişinin transferi 3.gündür. Katılımcılardan 66 (%45,2)’sında kimyasal gebelik meydana gelirken, 54 (%37,0) kişi de klinik gebelik oluşmuştur.

Vajinal progesteron kullanan katılımcıların yaş ortalaması $32,60 \pm 5,375$, oral didrogesteron kullananların yaş ortalaması $31,53 \pm 5,545$ ’tir. Ancak vaka gruplarının yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Vajinal progesteron kullananlar BKİ ortalaması ($25,15 \pm 2,901 > 24,95 \pm 1,707$) oral didrogesteron kullananlardan daha yüksek ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). İlaça uyum değişkenine bakıldığında oral didrogesteron kullananların uyumunun vajinal progesterona göre daha kolay olduğu bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p = 0,000$).

Vajinal progesteron kullananların AMH ortalaması $3,216 \pm 2,9162$, oral didrogesteron kullananların ise $3,737 \pm 3,7303$ ancak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Oral didrogesteron kullananların toplanan oosit sayı ortalaması progesteron kullananlardan yüksektir ($16,27 \pm 11,198 > 13,04 \pm 8,158$) ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p = 0,048$). Oral didrogesteron kullananların metafaz II oosit sayı ortalaması ($11,23 \pm 8,300$) vajinal progesteron kullananlardan ($8,40 \pm 4,921$) daha yüksek ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p = 0,014$). Fertilize oosit sayısı ve 3.gündeki embriyo sayısı oral didrogesteron kullananlarda daha yüksek iken endometrial kalınlık vajinal progesteron kullanan grupta daha yüksek bulunmuştur. Ancak vaka gruplarında bu değişkenler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Vajinal progesteron kullanan katılımcıların 25 (%34,7)’i, oral didrogesteron kullanan katılımcıların 29 (%39,2)’u kadın nedenlidir. Ancak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Vajinal progesteron kullananların 31 (%43,1)’inde,

oral didrogesteron kullananların 35 (%46,6)'inde kimyasal gebelik oluşmuştur. Vajinal progesteron kullanan grupta klinik gebelik gerçekleşen 25 (%34,7) kişidir, oral didrogesteron kullananlarda klinik gebelik gerçekleşen 29 (%39,2) kişidir. Ancak gruplar arasında klinik gebelik gerçekleşme değişkeni açısından anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Vajinal progesteron kullananların 25 (%34,7)'sında klinik gebelik oluşurken oral didrogesteron kullananların 29 (%39,2)'sinde klinik gebelik meydana gelmiştir. Oral didrogesteron kullanan grupta gebelik meydana gelmesi daha yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Thaw siklusta vajinal progesteron kullananların 21 (%60,0)'inde klinik gebelik oluşurken oral didrogesteron kullananların 23 (%59,0)'ünde klinik gebelik meydana gelmiştir. Yüzde olarak vajinal progesteron kullanan grupta gebelik meydana gelmesi daha yüksek olsa da iki grup sayı ve yüzde olarak birbirine çok yakındır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Oral didrogesteron kullanan grupta baş ağrısı ($n=7$), baş dönmesi ($n=11$) ve memede ağrı-hassasiyet ($n=31$) yaşayan kişi sayısı daha fazladır. Vajinal progesteron kullanan grupta ise bulantı-kusma ($n=8$) ve vajinal akıntı ($n=32$) yaşayan kişi sayısı daha fazladır. Vaka grupları ile baş ağrısı ($p=,028$), baş dönmesi ($p=,002$), vajinal akıntı ($p=,000$), memede ağrı-hassasiyet ($p=,000$) değişkenlerinde anlamlı istatistiksel fark bulunurken bulantı-kusma değişkeninde anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç olarak, araştırmamızda invitro fertilizasyon siklusları esnasında luteal faz desteğinde oral didrogesteron kullanan kadınlarda, vajinal progesteron kullanan kadınlara göre daha yüksek oranda klinik gebelik elde edildiyse de bu iki ilacın istatistiksel olarak birbirinden daha etkili olmadığı gösterilmiştir. Bunun yanısıra hastaların ilaca uyum konusunda oral didrogesteronu daha iyi tolerans gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu konuda daha büyük örneklem grupları ile daha kapsamlı prospektif randomize araştırmalar yapılması önerilmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Aboulghar, M. Ovarian Stimulation Edited by Mohamed Aboulghar and Botros Rizk. Foreword by Alan H. De Cherney. Cambridge University Press. Print publication year: 2010. Online publication August 2011. Number of pages: 271.
- Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013 Dec;123 Suppl 2:18-24.
- Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S. World Report on ART, 2014 and The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART). ESHRE 2018 conference proceedings; July 1-4, 2018: Barcelona, Spain.
- Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. *Semin Reprod Endocrinol* 2006; 4: 255-76.
- Ahmad G, Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2).
- Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. A comparison of patient tolerance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) with Echovist®- 200 and X-ray hysterosalpingography for outpatient investigation of infertile women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 1996; 7 (3): 201-204.
- Badawy, A., Shokeir, T., Allam, A. F., Abdelhady, H. Pregnancy Outcome After Ovulation Induction With Aromatase Inhibitors or Clomiphene Citrate in Unexplained Infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2009.
- Badger Emeka L. In-vitro Fertilisation In book: Fundamentals, Industrial and Medical Biotechnology (Ed: Ogbonna, JC, Ubi BE, Enweani IB). Chapter: 10, 2013.
- Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2011; 95(5):1700-1704.
- Balaban B, Urman B: Embryo culture as a diagnostic tool. *Reprod Biomed Online*. 2003;7:671.

- Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde 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*. 2003;79(5):1091-100.
- Barbosa M, Silva L, Navarro P, Ferriani R, Nastri C, Martins W. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;48(2): 161-70.
- Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016.
- Barlow, D. H. GnRH agonists and in vitro fertilization. *The Journal of reproductive medicine*, 1998, 43(3), 245-251.
- Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Bustin S, Loumaye E, Fauser BC, Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment, *J Clin Endocrinol Metab* 88:4186, 2003.
- Beksaç MS. Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite Jinekolojik onkoloji. 1. Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2006.
- Benyamini, Y., Gozlan, M., & Kokia, E. Variability in the difficulties experienced by women undergoing infertility treatments. *Fertility and Sterility*, 2005, 83(2), 275-283.
- Bhattacharya, S., & Kamath, M. S. (2014). Reducing multiple births in assisted reproduction technology. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(2), 191-199.

- Blacker CM. Ovulation stimulation and induction. In: Moghissi KS. Ed, Endocrinology and metabolism clinics of north America: Reproductive Endocrinology. WB Saunders, 2002.
- Boutzios G, Karalaki M, Zapanti E. Common pathophysiological mechanisms involved in luteal phase deficiency and polycystic ovary syndrome. Impact on fertility. *Endocrine*. 2013;43(2):314-7.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):685-718.
- Chakravarty, B. N., Shirazee, H. H., Dam, P., Goswami, S. K., Chatterjee, R., & Ghosh, S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2005, 97(5), 416-420.
- Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility service use in the United States: data from the National Survey of Family Growth, 1982-2010: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ...; 2014.
- Choe J, Archer JS, Shanks AL. In vitro fertilization. *StatPearls [Internet]*. 2020
- Christin-Maitre, S., Hugues, J. N., Recombinant FSH Study Group.. A Comparative Randomized Multicentric Study Comparing The Step-up Versus Stepdown Protocol in Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod*, 2003.
- Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertility and sterility*. 2004; 82(5): 1264-72.
- David K. Gardner. In Vitro Fertilizasyon Pratik Yaklaşım David K. Gardner - Doğan Kitapevi Yayınları-3. 1. İn vitro Fertilizasyon: İlk Otuz Yıl, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Hasan Serdaroğlu, 2009; pp 2-4.
- Dickey, R. P., Taylor, S. N., Curole, D. N., Rye, P. H., Lu, P. Y., Pyrzak, R., Relationship of Clomiphene Dose and Patient Weight To Successful Treatment. *Hum Reprod*, 1997.

- Dicker D, Ashkenazi J, Feldburg D, et al.: Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1993; 59:1313.
- Engmann L, Benadiva C, Humaidan P. GnRH agonist trigger for induction of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF cycles; a SWOT analysis. *Reprod Biomed Online* 2016 Mar; 32(3): 274-85
- Eskew AM, Jungheim ES, MD. A history of developments to improve in vitro fertilization. *Science of Medicine* 2017, 114: 3
- Evliyaoğlu Ö, Pay RE. Opu (oocyte pick – up) ve Komplikasyonları. İçinde: (Üstün Y, Kahyaoğlu İ (editörler). *Her Yönüyle İn Vitro Fertilizasyon*, 1. Basım. Ankara, Deren Yayıncılık 2019: 69.
- Fan M, Ma L. Effect of salpingectomy on ovarian response to hyperstimulation during in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016; 106(2) :322-9.
- Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J. Serum antiMullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323- 7.
- Fatemi HM, Bourgain C, Donoso P, Blockeel C, Papanikolaou EG, Popovic-Todorovic B, et al. Effect of oral administration of dydrogesterone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept. *Hum Reprod [Internet]*. 2007 May 1
- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P; An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):581-90.
- Fatemi HM. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reprod Biomed Online*. 2009; 19 Suppl 4;4331
- Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14:236-242.
- Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14:596.

- Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to multiple dose protocol: A prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000; 15:1015-20.
- Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *The Journal of clinical investigation*. 1984;73(6):1638-47.
- Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83: 4177-88.
- Fritz MA, Speroff L. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, Yardımla Üreme Yardımla Üreme Tekniklerinin Gözden Geçirilmesi, Çeviri Editör: Prof. Dr. Serdar Günalp, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2014; 1331-82.
- Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 2010; 93(1): 89-95.
- Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1961–5.
- Görkemli, H., & Demir, M. T.. Ovulasyon İndüksiyonu. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*, 2018.
- Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2018;33(12):2212–21.
- Gülerman, H. C., & Oruç, A. S., Açıklanamayan İnfertilitede Ovulasyon İndüksiyonu. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*, 2018.
- Hickman, T. N., Cabrera, R. A., McKenzie, L. J., Moustafa, H. F., & Rizk, B. R. (2008). Evaluation of the infertile female. In *Infertility and assisted reproduction* (pp. 55-69). Cambridge University Press.

- Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham GF. Williams Jinekoloji. Gökhan Y, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
- Hotun Şahin N, Bilgiç D. İnfertilite. İçinde: Kızılkaya Beji N (editör). Kadın Sağlığı ve Hastalıkları, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2015: 113, 116.
- Huang N, Situ B, Chen X, Liu J, Yan P, Kang X, Kong S, Huang M. Meta-analysis of estradiol for luteal phase support in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2015 Feb;103(2):367-73.
- Huang Z, Li J, Wang L, Yan J, Shi Y, Li S. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 (4): Cd009391.
- Imani, B., Eijkemans, M. J., Te Velde, E., Habbema, J. D., Fauser, B., A Nomogram To Predict The Probability of Live Birth After Clomiphene Citrate 71 Induction of Ovulation in Normogonadotropic Oligoamenorrheic Infertility. *Fertil Steril*, 2002
- Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
- Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. 1994; 62(1) 54-62.
- Kahraman S, Karlıkaya G. Ovulasyon induksiyonu İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Ureme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2009.
- Khosravi D, Taheripناه R, Taheripناه A, Monfared V, Hosseini-Zijoud SM. Comparison of oral dydrogesterone with vaginal progesterone for luteal support in IUI cycles: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(7):433.
- Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Human reproduction update*. 2005; 11(2): 180-204.
- Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support on in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF; a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008; 23(6):1346-54.

- Lenton EA, Landgren BM, Sexton L. Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: identification of the short luteal phase. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1994;91(7):685-9.
- Li DK, Lui L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003; 327 (7411):368.
- Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995; 64(5): 991-4.
- Lu, P. Y., Chen, A. L., Atkinson, E. J., Lee, S. H., Erickson, L. D., Ory, S. J., Minimal Stimulation Achieves Pregnancy Rates Comparable To Human Menopausal Gonadotropins in The Treatment of Infertility. *Fertil Steril*, 1996.
- Macklon, N. S., & Fauser, B. C. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 2000, 55, 101-108.
- Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997; 24; 337(4) :217-22.
- Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, Daniel SA, Auckland JL, Feyles V. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 2006; 65 (6): 1238-40.
- Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2009; 92(1): 68-74.
- Michael M. Alper, Alan S. Penzias. Boston IVF İnfertilite El Kitabı Steven R. Bayer, 1. Ünite İnfertiliteye Genel Bakış, Çeviri Editörleri: Doç. Dr. Zeki Işık, Doç. Dr. Kubilay Vicdan, İkinci Baskı Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara 2008; 91-109.
- Miller, J. H., Weinberg, R. K., Canino, N. L., Klein, N. A., & Soules, M. R. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1999, 181(4), 952-957.

- Mol BW, Verhagen TE, Hendriks DJ, Collins JA, Coomarasamy A, Opmeer BC, et al. Value of ovarian reserve testing before IVF: a clinical decision analysis. *Hum Reprod.* 2006; 21(7): 1816-23.
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human-E-Book: Clinically Oriented Embryology*: Elsevier Health Sciences; 2018.
- Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertility and sterility.* 2004;81(5):1333-43.
- Özcan, P., Varlı, B., Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite-Speroff-s *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 2020, 9th edition.
- Özer, G., Yuksel, B., Cicek, O. S. Y., & Kahraman, S. Oral dydrogesterone vs. micronized vaginal progesterone gel for luteal phase support in frozen-thawed single blastocyst transfer in good prognosis patients. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 2021, 50(5), 102030.
- Pabuçcu EG, ve Pabuçcu R. Taze embriyo transferi mi yoksa dondurulmuş embriyo transferi mi tercih edilmelidir? *TJRMS*, 2017, 1(1): 54-58.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 2002;340(8810):17-8.
- Partovi Meran HE. Kızılkaya Beji N. İnfertilite hemşireliğinin tarihçesi. *Androloji Bülteni* 2016, 18: 60-4.
- Patil, M., Tamoxifen Citrate For Ovulation Induction. *Manuel of Ovulation Induction* GN Allahbadia, Jaypee Brothers, New Delhi, 2005.
- Patki, A., & Pawar, V. C. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecological Endocrinology*, 2007, 23(sup1), 68-72.
- Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA. A prospective controlled evaluation of TEST-yolk buffer in the preparation of sperm for human in vitro fertilization in suspected cases of male infertility. *Fertil Steril.* 2002; 58(3):551-5.

- Pekcan, M. K., & Özakşit, G. Gonadotropin ile oluşturulan kontrollü ovaryan stimülasyon–intrauterin inseminasyon sikluslarında kullanılan progesteron formunun ve tedavi etkinliğinin karşılaştırılması. *Ege Tıp Dergisi*, 2019, 58(1), 74-77.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril*. 2017. 882-96.
- Pritts EA, Atwood AK, Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials, *Hum Reprod* 17:2287, 2002.
- Propst AM, Hill JA, Gingsburg ES, Hurwitz S, Politch J, et al. A randomized study comparing Crinone %8 and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization embryo transfer cycles, *Fertil Steril* 2001;76,1144.
- Rani K, Saurabh Paliwal S. Brief review on in-vitro fertilization (IVF): An advanced and miraculous gateway for infertility treatments. *World J Pharm Pharm Sci* 2014, 3: 647-58.
- Sadler, T.W., Langman Medikal Embriyoloji, Palme Yayıncılık, 2017, 4-7.
- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA*. 1992;268(10): 1275-9.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46(Suppl 1): S7-16.
- Shen S, ve diğerleri. Day 2 transfer improves pregnancy outcome in in vitro fertilization cycles with few available embryos. *Fertil Steril*. 2006. 44-50.
- Spandorfer SD, Bendikson K, Dragisic K, Schattman G, Davis OK, Rosenwaks Z. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. *Fertil Steril*. 2007; 87(1) :74-6.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Assisted reproduction. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:643-724.

- Speroff L., Fritz M., Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite (Çeviri editörü: G.Serdar Günalp) Güneş Tıp Kitabevi; 2014, 121-140/1137/1367-1368.
- Steiner, A. Z., Terplan, M., Paulson, R. J., Comparison of Tamoxifen and Clomiphene Citrate For Ovulation Induction: A Meta-analysis. Hum Reprod., 2005.
- Sukhikh, G. T., Baranov, I. I., Melnichenko, G. A., Bashmakova, N. V., Blockeel, C., Griesinger, G., ... & Pexman-Fieth, C. Lotus I: A Phase III randomized controlled trial of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization, with focus on the Russian subpopulation. Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation), 2017, (7), 75-95.
- Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Boulet SL, Warner L, Barfield WD. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015. MMWR Surveill Summ. 2018 Feb 16;67(3):1-28.
- Tan SL, Waterstone J, Wren M, et al.: A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery Fertil Steril. 1992; 58:356.
- Taş M, Uludag S, ... MA-G, U. Comparison of oral dydrogesterone and vaginal micronized progesterone for luteal phase support in intrauterine insemination. Taylor Fr. 2020; 36:77–80.
- Taşçı E, Boysol N, Kavlak O, & Yücesoy F. İnfertil Kadınlarda Evlilik Uyumu. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2008, 5(2):105-10.
- Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Impact of ovarian stimulation on corpus luteum function and embryonic implantation. Journal of reproductive immunology. 2002; 55(1-2):123-30.
- Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, devroey P, Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments, Hum Reprod Update 2000; 6:139.
- Taylor AE, Khoury RH, Crowley WF, Jr. A comparison of 13 different immunometric assay kits for gonadotropins: implications for clinical investigation. J Clin Endocrinol Metab. 2004;79(1):240-7.

- The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile woman: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012; 98(5): 1103-1111.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and Infertility. *Fertility and Sterility*. 2012; 98(6):1400-1406.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile man: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012 ;98(2):294-301.
- Tomic, V., Tomic, J., Klaic, D. Z., Kasum, M., & Kuna, K. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2015, 186, 49-53.
- Tournaye, H., Sukhikh, G. T., Kahler, E., & Griesinger, G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)*, 2017, 32(5), 1019–1027.
- Trout SW, Vallerand AH, Kemmann E. Conscious sedation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998; 69(5):799-808.
- Usadi RS, Groll JM, Lessey BA, Lininger RA, Zaino RJ, Fritz MA, et al. Endometrial development and function in experimentally induced luteal phase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(10) :4058-64.
- van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.*; 2015 (7).
- van Os HC, Roozenburg BJ, Janssen-Caspers HAB, et al.: Vaginal disinfection with povidone iodine and the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2002; 7:349.
- van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te 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*. 2003; 79(3): 482-8.
- van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 (2): Cd001301.
- Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*. 2016;4: e1602
- Vicdan K, Işık AZ. İn Vitro Fertilizasyon ve Mikromanuplasyon Uygulamalarında Laboratuvar 1. Baskı, 5 Bölüm 11 Oosit Toplama (Opu), İnseminasyon (IVF) ve Mikroenjeksiyon (ICSI) İşlemleri, Çağdaş Medikalkitapevi, Ankara, 1999; 111- 120.
- Von Wolff M, Haaf T. In Vitro fertilization technology and child health: risks, mechanisms and possible consequences. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020;117(3):23
- Vuong, L. N., Pham, T. D., Le, K. T., Ly, T. T., Le, H. L., Nguyen, D. T., ... & Ho, T. M. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): a prospective cohort study. *Human Reproduction*, 2021, 36(7), 1821-1831.
- Wang, C. W., Horng, S. G., Chen, C. K., Wang, H. S., Huang, H. Y., Lee, C. L., Soong, Y. K. Ovulation Induction With Tamoxifen and Alternateday Gonadotrophin in Patients With Thin Endometrium. *Reprod Biomed Online*, 2008.
- World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Geneva. WHO Press. 2010; 5:1-286.
- Yeung WS, Ng EH, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod*. 2003; 18(10): 2169-74.

Younis JS, Ezra Y, Laufer N, Ohel G. Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval, for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. *J Assist Reprod Genet.* 1997; 14:343.

Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril.* 2009; 92(1): 163-169.



7. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Araştırmaya Katılanların Vaka Grupları.....	33
Tablo 2. Araştırmaya Katılanların Tanımlayıcı Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri..	33
Tablo 3. Araştırmaya Katılanların İnfertilite Tipi, Transfer Günü ve Gebelik Oluşma Durumları.....	34
Tablo 4. Katılımcıların Tanımlayıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 5. Katılımcıların Tedavi Sürecine İlişkin Özelliklerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 6. Katılımcıların İnfertilite Tipi ve Gebelik Durumunun Karşılaştırılması	36
Tablo 7. Katılımcıların Fresh Siklusta Klinik Gebelik Oranlarının Karşılaştırılması ...	36
Tablo 8. Katılımcıların Thaw Siklusta Klinik Gebelik Oranlarının Karşılaştırılması ...	37
Tablo 9. Katılımcıların İlaç Kullanımına Bağlı Ortaya Çıkan İstenmeyen Durumların Karşılaştırılması.....	37

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Embriyo kalitesini belirlemekte ve embriyo seçimindeki 2 kriterler. 22



9. EKLER DİZİNİ

EK-1. Etik Kurulu Karar Formu..... 62

EK-2. İntihal Raporu 63

