

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**UZUN PROTOKOL IVF-ET UYGULAMALARINDA
STANDART LUTEAL FAZ DESTEĞİNE GnRH AGONİSTİ
EKLENMESİNİN YERİ**

Dr. Gülşah AYNAOĞLU

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

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ruşen AYTAÇ**

**ANKARA
2010**

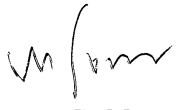
TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ RAPORU

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Gülşah AYNAOĞLU'nun tezi ile ilgili “ Tez Değerlendirme Jürisi ” raporu:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 09.1042010 tarih ve B.30.2.ANK.0.20.71.01.900 / 7883 sayılı yazısı üzerine, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr.Gülşah AYNAOĞLU'nun “*Uzun Protokol IVF-ET Uygulamalarında Standart Luteal Faz Desteğine GnRH Agonisti Eklenmesinin Yeri*” konulu tezin sözlü savunması 15/04/2010 tarihinde öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine açık bir toplantıda gerçekleştirilmiştir. Prof.Dr.Ruşen AYTAÇ, Prof.Dr.Feride SÖYLEMEZ, Doç.Dr.Murat SÖNMEZER'den oluşan Tez Değerlendirme Jürisi anılan toplantıyı takiben bir araya gelmiş ve adayın tezini incelemiştir. Tezin kabul edilmesine oybirliği ile karar verilmiştir.


Prof.Dr.Ruşen AYTAÇ


Prof.Dr.Feride SÖYLEMEZ


Doç.Dr.Murat SÖNMEZER

ÖNSÖZ

Bu tezin gerçekleşmesinde ve meslek edinmemin her aşamasında doğrudan katkılarından dolayı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ruşen AYTAÇ'a; çalışmanın yapılması aşamasındaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Murat SÖNMEZER, Doç.Dr. Cem ATABEKOĞLU ve Doç. Dr. Bülent BERKER'e; A.Ü.T.F Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Tüp Bebek Merkezi'nde görev yapmakta olan Hemşire Menemşe ŞİMŞEK ve Zehra ÖZKUZUKIRAN'a; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana katkıda bulunan tüm hocalarıma ve eğitim sürecimin zor zamanlarında desteklerini hep hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülşah AYNAOĞLU

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	3
2.1.1. İnfertilite Nedenleri.....	3
2.1.1.1. Tubal ve Pelvik Patolojiler.....	3
2.1.1.2. Erkek İnfertilitesi	4
2.1.1.3. Ovülasyon Bozukluğu.....	4
2.1.1.4. Açıklanamayan İnfertilite	4
2.1.2. Modern İnfertilite Tedavileri.....	6
2.1.2.1. Hormon Tedavisi.....	6
2.1.2.2. Cerrahi Girişimler ve Mikro Cerrahi.....	6
2.1.2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri	7
2.2. Over Rezervinin Değerlendirilmesi	8
2.2.1. Yaş	8
2.2.2. Bazal Folikül Stimulan Hormon (FSH) ve Estradiol (E2).....	9
2.2.3. Klomifen Sitrat Uyarı Testi.....	9
2.2.4. Antral Folikül Sayısı	9
2.2.5. Eksojen FSH Over Rezerv Testi (EFORT).....	10
2.2.6. GnRH Analogu Stimülasyon Testi (GAST)	10
2.2.7. İnhibin B	10
2.2.8. Antimülleryan Hormon (AMH).....	11
2.3. Ovülasyon İndüksiyonu	12
2.3.1. Gonadotropinler ile Ovülasyon İndüksiyonu	13
2.3.1.1. Uzun Protokol	13
2.3.1.2. Kısa veya Flare Protokol.....	16

2.3.1.3. Mikrodoz Protokol	17
2.3.1.4. Antagonist Protokol	17
2.4. Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu	18
2.5. Luteal Faz Yetmezliği	18
2.6. Luteal Faz Desteği.....	21
2.6.1. Antagonist Sikluslarda Luteal Faz Desteği	22
2.6.2. Luteal Faz Desteğinde Zamanlama	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi.....	25
3.2. Tedavi Protokolü	25
3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	26
3.4. Hasta Sayısı ve Çalışma Süresi	26
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	45
ÖZET.....	47
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	51
EKLER.....	62
EK-1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	62
EK-2. Hasta Takip Formu	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMH	:	Anti Mülleryan Hormon
EFORT	:	Ekzojen FSH Over Rezerv Testi
ET	:	Embriyo Transferi
E₂	:	Estradiol
FSH	:	Folikül stimüle edici hormon
GAST	:	Gonadotropin Analöğü Stimülasyon Testi
GnRH	:	Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH-a	:	Gonadotropin Releasing Hormon analöğü
GIFT	:	Gamet İntrafallopian Transferi
HMG	:	Human Menopozal Gonadotropin
hCG	:	Human Chorionic Gonadotropin
ICSI	:	Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IVF	:	In Vitro Fertilizasyon
IUI	:	İntrauterin inseminasyon
IU / L	:	International Unit/ litre
İ.M	:	İntramüsküler
KOH	:	Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon
LFY	:	Luteal Faz Yetmezliği
LH	:	Luteinize edici Hormon
LFD	:	Luteal Faz Desteği
MP	:	Medroksiprogesteron asetat
MMP	:	Matriks Metalloproteinaz
OHSS	:	Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu
PID	:	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PCO	:	Polikistik Over
PCOS	:	Polikistik Over Sendromu
POY	:	Prematür Ovaryen Yetmezlik

POST	:	Peritoneal Oosit ve Sperm Enjeksiyonu
PZD	:	Parsiyel Zona Diseksiyonu
SUZI	:	Subzonal İnseminasyon
TET	:	Tubal Embriyo Transferi
TV USG	:	Transvajinal Ultrasonografi
WHO	:	World Health Organization
YÜT	:	Yardımcı Üreme Teknikleri
ZIFT	:	Zigot İntrafallopyan Transfer

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1: Uzun protokol	17
Şekil 2.2: Kısa protokol / flare	17
Şekil 2.3: Foliküler dönemin endometrial dokudaki karşılığı proliferatif, Luteal dönemdeki karşılığı ise sekretuar dönemdir. Progesteron: P	21
Şekil 2.4: Luteal faz desteğinde zamanlama	24
Şekil 4.1: İnfertilite sebeplerinin gruplardaki dağılımı	30
Şekil 4.2: İndüksiyonda kullanılan toplam r-FSH dozu	31
Şekil 4.3: Gruplardaki stimülasyon süresi.....	31
Şekil 4.4: A ve B grubu ile kontrol grubundaki implantasyon oranları	32
Şekil 4.5: Gruplardaki klinik gebelik oranları.....	32
Şekil 4.6: Gruplarda devam eden gebelik oranları	35
Şekil 4.7: Gruplardaki klinik gebeliği olanlarda abort oranları.....	35
Şekil 4.8: Gruplarda çoğul gebelik oranları	36

TABLÖLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1: Semen analiz referans değerleri	5
Tablo 2.2: İnfertilite nedenleri ve görülme sıklıkları	6
Tablo 2.3: Siklusun 3. günü hormonlarının değerlendirilmesi.....	10
Tablo 2.4: GnRH analogu doz şeması	14
Tablo 4.1: Gruplara ait ortalama yaş, BMI, infertilite süresi (ay), bazal FSH ve E ₂ değerleri.....	28
Tablo 4.2: İnfertilite nedenleri.....	29
Tablo 4.3: Rekombinant FSH, HMG dozları ve stimülasyon süreleri.....	33
Tablo 4.4: Gruplarda fertilizasyon, klinik gebelik, çoğul gebelik, abortus, devam eden gebelik ve implantasyon oranları.....	34

1. GİRİŞ

Luteal faz yetmezliği (LFY), progesteronun endometrium üzerinde doğru zamanda etkisini göstermesindeki başarısızlıktır. Embriyo implantasyonu yüksek oranda endometrial kalınlığa bağlıdır (1). Yardımcı üreme tekniklerinde luteal faz yetmezliği günümüzde en sık karşılaşılan sorundur. Hem GnRH agonistleri hem de antagonistlerinin kullanımı hipofizer down regülasyon yaparak luteal faz yetmezliğine neden olur (2). GnRH agonistlerinin ovülasyon indüksiyonunda foliküler fazda kullanılması, GnRH reseptörlerinde down regülasyon ve hipofizde desensitizasyon yaparak gonadotropin subünitlerinin sentezini değiştirir ve LH'ın pulsatil salınımını inhibe eder. Multiple folikül gelişiminin indüklenmesi direkt ya da indirekt olarak luteal faz süresini etkileyebilir. Oosit toplanmasının şekliyle ilişkili olarak işlem sırasında granüloza hücrelerinin aspirasyonu en önemli progesteron sentez kaynağı olan corpus luteumu etkileyerek luteal faz yetmezliğine yol açabilir (3) ve östrojen progesteron oranını değiştirerek yüksek östrojen seviyeleri oluşturur. Yüksek östrojen seviyelerinin insan ve hayvanlarda embriyo implantasyonu üzerinde inhibitör etkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4). Erken luteal fazda steroidlerin suprafizyolojik seviyeleri, hipotalamohipofizer aksta negatif feed back etkiyle LH salınımını direkt olarak inhibe edebilir. Hipofizden LH salınımının pulsatil hale gelmesi GnRH agonistleri ile indüksiyonun kesilmesinden yaklaşık 2-3 hafta sonra olur. Luteal faz yetmezliği, kadının gebe kalmasına, gebe kalsa da devamına engel oluşturmaktadır (1).

İnfertilite tedavisinde luteal faz desteği, embriyo implantasyon oranlarını, klinik gebeliği ve doğum oranlarını arttırdığından pratikte yaygın olarak uygulanmaktadır. Luteal faz desteğinde (LFD) farklı rejimlerin kullanılması önerilmektedir. Bu rejimlerin çoğu hCG, vaginal veya intramuskuler progesteron ve oral estradiolün farklı uygulama şekli ve dozlarını içermektedir (5). Rutin olarak kullanılan iki ajan doğal progesteron ve hCG'dir. Ancak hCG kullanımı ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskinde artışa yol açabilir. Özellikle OHSS gelişebilecek hastalarda hCG kullanılmaması önerilmektedir (6).

Son yapılan çalışmalar luteal fazda verilen GnRH agonistlerinin yardımcı üreme tekniklerinin sonuçları üzerinde yararlı etkileri olduğunu öne sürmektedir. Tesarik ve ark. (7) yaptıkları çalışmada intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve embriyo transferi (ET) yapılan kadınlarda, midluteal tek doz GnRH agonisti eklenmesinin implantasyon ve canlı doğum oranlarını arttırdığını göstermişlerdir. Mekanizma net değildir. Hipofizer gonadotrop hücrelerden LH salınımını uyararak veya direkt olarak endometriumdan lokal GnRH reseptörlerini aktive ederek, corpus luteumu destekliyor olabilir (7). Çalışmaların çoğunda luteal fazda verilen GnRH agonistlerinin, gebeliğin devamında herhangi bir etkisinin olup olmadığı konusunda bir uzlaşma sağlanamazken, implantasyonu desteklediği konusunda hemfikirdir. Pirard ve arkadaşlarının (8) yapmış olduğu randomize bir çalışmada GnRH agonistlerinin düşük dozlarının corpus luteum üzerinde stimulatör etkisi olduğu gösterilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl korunmadan, düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamamalarıdır. İnfertilite problemi olmayan bir çiftin ovulatuvar siklus başına gebe kalabilme şansı (fekundabilite) % 25 dir. Kontrasepsiyon kullanmayan normal çiftlerin % 57 si ilk 3 ayda, % 72 si 6 ay içinde, % 85 i bir yılda, % 93 ü ise 2 yılın sonunda gebe kalmaktadır. Yaklaşık % 10-15 vakada ise gebe kalma süresi daha uzun olmakta veya gebelik gerçekleşmemektedir (9). İnfertilite sorunu yaşayan çiftlerin fazlalığı ve yarattığı sorunlar, infertilite tanı ve tedavisinde hızlı gelişmelere ve teknolojik tüm imkanların zorlanmasına neden olmuştur.

Tedavide amaç öncelikle infertilitenin sebebini bulmak ve bunu düzeltmek olmalıdır. İnfertilite nedenleri tablo 2.2’de gösterilmiştir. Eş zamanlı erkek infertilitesi araştırılmalı, semen analizi sonucuna göre daha ileri tetkik ve tedavi planı yapılmalıdır.

2.1.1.İnfertilite Nedenleri

2.1.1.1.Tubal ve pelvik patolojiler

Tubal ve pelvik patolojiler en sık infertilite nedenlerindendir ve infertil çiftlerin % 35’inde görülür. Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, septik abortus, rüptüre apandisit, tubal cerrahi veya ektopik gebelik tubal hasar olasılığını akla getirmelidir (9). Laparoskopi ile pelvik inflamatuvar hastalık (PID) tanısı konulan hastalarda yapılan çalışmalar ileride tubal infertilitede risk artışının pelvik enfeksiyon sayısı ve ağırlığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir; tek akut PID epizodundan sonra % 10-12, iki epizoddan sonra % 23-35 iken üç epizoddan sonra %54-75 risk bildirilmiştir (10). Tubal faktör infertilitesinin diğer nedenleri endometriosis’e bağlı inflamasyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları veya cerrahi travmadır. Tubal faktörde mekanizma sperm ve ovumun transportuna engel olan anatomik anormalliklerdir. Proksimal

tubal tıkanıklıkta spermatozoanın fertilizasyonunun olacağı distal tubal bölgeye geçişinde engel vardır. Distal tubal tıkanıklıkta ise ovum geçişi olmayacaktır. Proksimal tubal tutulumda genellikle ya hep ya hiç fenomeni varken, distal tıkanıklık hafif, orta ve ağır derecelerde olabilir. Tubal mukozadaki inflamatuvar hasar kolay tanınmazken sperm veya embriyo transport fonksiyonlarına engel olabilmektedir.

2.1.1.2.Erkek infertilitesi

İnfertilite değerlendirilmesinde, başlangıçta semen analizinin yapılması gerekli ve önemlidir. Erkek genital anormallik, cerrahi, travma, seksüel bozukluk veya impotans olmadığı sürece erkek partnerin fizik muayenesi ertelenerek semen analiz sonuçları esas alınabilir (9). Normal fertil erkeklerde bile semen değerleri zaman içerisinde büyük değişiklikler gösterebilir ve normal değerlerin altına düşebilir. Bu değişiklikler semen analizinde normal değerlerin tanımlanmasında güçlükler yaratmaktadır. Semen analizi (Tablo 2.1) kişinin fertil ya da interfil olduğunun direkt ölçütü değildir. Buna rağmen klinik yönetim açısından en önemli yol göstericidir.

2.1.1.3.Ovülasyon bozukluğu

Anovülatuvar olguların tedavisindeki ilk basamak ovülasyon indüksiyonudur. Gerek birinci basamak ajanlar (klomifen sitrat) gerekse de ikinci basamak ajanlar (ekzojen gonodotropinler, laparoskopik over koterizasyonu) ile gebe kalamayan olgularda ise IVF-ET uygulanması gereklidir. Anovülatuvar olgulardaki IVF-ET sonuçları tubal faktör olgularına benzerlik göstermektedir. Ancak büyük çoğunluğu polikistik over sendromlu (PCOS) bu olgularda, ovaryen hiperstimülasyon riski daha yüksektir. Yine PCOS olgularında tubal faktör olgularına kıyasla daha fazla oosit toplanmakta ancak fertilizasyon hızları daha düşük olmaktadır. Sonuçta eşit sayıda embriyo elde edilmesi ile gebelik oranları arasında önemli bir fark gözlenmemektedir. PCOS olgularında IVF-ET uygulamasının diğer bir endikasyonu ise konvansiyonel ovülasyon indüksiyonu sırasında aşırı stimule edilmiş hastalarda siklus iptalini önlemektir (11).

2.1.1.4. Açıklanamayan İnfertilite

Nedeni açıklanamayan infertilite tanısı, infertilite araştırmasındaki tüm standart elemanların normal çıkması sonrası konulmaktadır. İnsidansı, infertil popülasyonda tanı kriterlerine bağlı olarak %10-30 arasında değişmektedir. Tanı, normal semen analizi, ovülasyonun objektif kanıtları, normal uterin kavite ve bilateral tubal açıklık olduğunda konulur. Geçmişte, pozitif postkoital test ve menstruel siklusla uyumlu endometrial histolojinin olması gerekliliği söylene de günümüzde kullanılmamaktadır. Laparoskopinin gerekliliği tartışmalıdır. Geçmişte, infertilite değerlendirmesinin rutin bir parçası olduğu düşünülürken, günümüzde hastalarla girişimin yarar ve riskleri paylaşılarak seçilmiş vakalara uygulanmaktadır. Endometriomaların ve ilerlemiş endometriozisin infertiliteye etkisi kesinken orta düzeyde hastalığın etkisi kanıtlanmamıştır. 3 yıllık infertiliteden sonra spontan gebelik oranı % 40'a düşmektedir ve bu oran 5 yıldan sonra % 20'lerdedir. Her ne kadar nedeni açıklanamayan infertil çiftlerin çoğu tedavisiz gebe kalabileceklerse de yıllarla azalan oran tedavi için başvurmalarını gerektirmektedir. Tedavinin amacı aylık gebe kalabilme oranlarını normal fertil çiftlerin seviyesine çıkarmaktır (9).

Tablo 2.1. Semen Analizi WHO Referans Değerleri

Parametre	Referans Değer
Sperm sayısı	> 20 milyon spermatozoa/ml
Volüm	> 2 ml
PH	7,2 – 8,0
Hareketlilik	% 50(a+b) / % 25(a)
Progresif Hareketli Sperm Sayısı	> 3 milyon spermatozoa
Progresif Hareketli Sperm Yüzdesi	> %30 Normal (WHO)
Morfoloji	> %30 > % 4 Normal (Kruger)
Beyaz Küre	< 1 milyon /ml

Tablo 2.2. İnfertilite nedenleri ve görülme sıklıkları

İnfertilite Nedeni	Görülme Sıklığı
Tubal ve pelvik patolojiler	% 35
Erkek infertilitesi	% 35
Ovülasyon bozukluğu	% 15
Açıklanamayan	% 10
Anatomik, enfeksiyöz ve endokrinolojik	% 5

2.1.2.Modern İnfertilite Tedavileri

Son yıllarda infertilite tedavisinde belirgin ilerleme kaydedilmiştir. Çocuk sahibi olamayan çiftlerin tedavisi, dört temel kategoride uygulanır ve bunlardan hangisinin en iyi olduğuna karar verilir. Bunlar hormonal tedavi, cerrahi tedaviler, mikrocerrahi ve yardımcı üreme teknikleridir (YÜT).

2.1.2.1.Hormon Tedavisi

Sperm yapımını veya ovülasyonu etkileyen bir hormonal dengesizlik nedeniyle infertil eşlerde, başarılı bir fertilizasyon sağlamak için hormonal uyarıların yerini almak veya bu uyarıları şiddetlendirmek üzere hormon tedavisi kullanılabilir. Daha öncede belirtildiği gibi kadınlarda foliküler gelişim ve ovülasyon, erkeklerde ise sperm gelişmesi, öncelikle Folikül Stimulan Hormon (FSH) ve Luteinizan Hormon (LH) tarafından kontrol edilmektedir. Özel bazı hormonal dengesizlikleri düzeltmek amacıyla bazı ilaçlar kullanılabilir.

2.1.2.2. Cerrahi Girişimler Ve Mikro Cerrahi

İnfertilite nedeni, erkeğin ya da kadının üreme sistemindeki anatomik sorunlar veya anormalliklerse; bunları düzeltmek için çeşitli cerrahi girişimlerden faydalanılır.

İnfertilite sebebi bazen, üreme kanalında skar veya yapışıklıklara yol açmış olabilen eski enfeksiyonlardır. Endometriozis, myomlar ve uterus ya da fallop tüplerindeki sorunlarda cerrahi tekniklerle tedavi edilebilir. Ameliyat çok ağır vakalar dışında genellikle başarılı sonuç verir ve infertilitenin giderilmesi için yeterlidir. Ancak cerrahi tedaviler çoğu zaman, başka tedavilerle birlikte kullanılır.

2.1.2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri

İnfertil çiftlerin birçoğu bu sorunu hormon tedavisi, ameliyat ya da inseminasyon gibi yöntemlerle giderirken bazılarında, ovum ve/veya spermatozoa sayısının artırılması ya da ovum ve spermatozoanın bir araya getirilmesi için düzenlenen daha ileri, özel tıbbi tekniklere başvurulması gerekebilir. Bunlar yardımcı üreme teknikleri olarak adlandırılmaktadır.

Intrauterin inseminasyon genellikle, erkekteki bir sorun, örneğin ejakulasyon sıvısı hacminin az, spermatozoa sayısının düşük ya da spermatozoa hareketliliğinin kötü olması nedeniyle infertil çiftlerde kullanılır. Yine bu teknik, kadınlardaki servikal mukus sorunlarına veya immünolojik faktörlere bağlı infertilitenin tedavisinde kullanılabilir. Bu yöntem nispeten basit ve ağrısızdır. Sperm örneği özel olarak hazırlandıktan sonra servikal kanala veya uterusu bırakılır. Normal koşullar altında vajende biriken spermatozoaların %10'undan daha küçük bir bölümü servikal kanala ulaşabilir. Spermatozoaların doğrudan doğruya uterusu veya servikal kanala bırakılmasıyla, ovumun yakınına ulaşabilecek spermatozoa sayısı artırılır.

Bu teknolojiye ihtiyaç duyan çiftlerin sayısı çok sınırlıdır ama gerçekten ihtiyaç duyanlarda elde edilen başarı oranı, söz konusu teknolojinin ilk kullanıldığı 1970'li yılların sonlarından bu yana giderek artmıştır. YÜT yöntemlerinin kullanılmasıyla, infertil çiftlerden bazılarındaki gebelik şansı, normal çiftlerdekine yaklaşmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri; intrauterin inseminasyon, invitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), gamet intrafallopiyan transfer (GIFT), zigot intrafallopiyan transfer (ZIFT), parsiyel zona diseksiyonu (PZD), subzonal

inseminasyon (SUZI), tubal embriyo transferi (TET), peritoneal oosit ve sperm transferi (POST) ni içerir (12).

Yardımcı üreme tekniklerinin tarihsel gelişimini inceleyecek olursak ilk embriyo transferi çalışmaları 1890'larda yapılan tavşan deneyleriyle başlamıştır. 1949'dan itibaren çiftlik hayvanlarında embriyo transferi çalışmaları yapılmış, böylece hayvanların genetik potansiyellerini arttırmak amaçlanmıştır. Bugün bu amaçla in vitro fertilizasyon dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. 1969'ların sonlarında Edwards ve arkadaşları, insan oositleriyle ilk başarılı in vitro fertilizasyonu gerçekleştirdiklerini açıklamışlardır. İnsanda ilk IVF gebeliği 1976 yılında Edwards ve Steptoe tarafından gerçekleştirilen ektopik gebeliktir ve 25 Temmuz 1978 yılında Louise Joy Brown, dünyanın ilk başarılı tüp bebeği olarak İngiltere'de dünyaya gelmiştir. Zamanla IVF tedavisinin GIFT, ZIFT, TET, ICSI gibi çeşitli modifikasyonları ortaya çıkmış, bunlar da uygun hastalarda kullanıma girmiştir. 1983'de Trounson ve arkadaşları tarafından ilk kez donör oosit ve dondurulmuş embriyo kullanılarak gebelik ve doğum elde edilmiş, 1984'de ilk GIFT bebeği (Asch ve arkadaşları) ve 1986'da ilk ZIFT bebeği (Devroey ve arkadaşları) dünyaya gelmiştir. SUZI tedavisiyle ilk doğum 1988'de Ng ve arkadaşları tarafından, ilk ICSI gebeliği 1992'de Palermo ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (12).

2.2.Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Halen tüm dünyada over rezervini belirlemede kesin bir standardizasyon yapılamamıştır. En güvenilir parametrenin ne olduğu konusunda tartışmalar ve karşıt çalışmalar mevcuttur. Kullanılan bazı parametreler şunlardır:

2.2.1.Yaş

Over rezervi yaşla direkt ilişkili olmasına rağmen çeşitli varyasyonlar olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda 25 yaşın altında gebe kalamayan hastaların oranı % 6 iken 36-40 yaşında bu oranın % 43'e çıktığı gözlenmektedir (9).

2.2.2.Bazal Folikül Stimulan Hormon (FSH) ve Estradiol (E2)

Siklusun 2. ve 4. günleri arasında ölçülen, over rezervinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yoldur. FSH seviyesini yorumlamak için E₂ seviyesi önemlidir. Zira, yükselmiş E₂ negatif feed back ile FSH seviyesinin normal sınırlara gerilemesine neden olabilir. FSH seviyesinin 10 mIU/mL üzerinde veya E₂ seviyesinin 70 pg/mL üzerinde olması over rezervinin azaldığını düşündürür. FSH ve E₂ seviyeleri siklularda değişiklik gösterebilir (tablo 2.3). Toner ve arkadaşlarının 1478 IVF siklusunda yaptıkları çalışmada gebelik ve siklus iptal oranlarını belirlemede bazal FSH değerinin yaştan daha değerli bir prediktör olduğu gösterilmiştir (13).

2.2.3.Klomifen Sitrat Uyarı Testi

Klomifen sitrat hipotalamustaki östrojen reseptörlerine bağlanan zayıf bir östrojen analogudur ve hipofizer gonadotroplardan FSH ve LH salınımına neden olur.

- Pratikte uygulama şu şekildedir: siklusun 3. günü FSH ve E₂ seviyeleri tayin edilir.
- Siklusun 5-9. günleri arasında günlük 100 mg klomifen sitrat kullanılır.
- Siklusun 10.günü FSH seviyesi ölçülür.

FSH seviyelerinden bir tanesi 10 mIU/mL nin üzerinde veya 3. gün E₂ seviyesi 70 pg/mL nin üzerinde ise over rezervinin azaldığı sonucuna varılabilir. Bu test daha bilgi verici olabilir, çünkü azalmış over rezervi olan kadınların %75 inin 3. gün bakılan hormon değerleri normaldir. 10. gün FSH değerinin 3. güne göre baskılanması beklenmektedir (9). Genellikle 40 yaş üzeri, ailede prematür ovaryen yetmezlik öyküsü, geçirilmiş over cerrahisi ve kısa menstrüel siklusları olan kadınlarda önerilmektedir.

2.2.4. Antral Folikül Sayısı

Siklusun 3. günü transvajinal ultrasonografi ile bakılır ve antral folikül sayısı tespit edilir. Antral folikülün tanımı standardize edilememiştir. Bazı araştırmacılar antral folikülü 2-5 mm arasında değerlendirirlerken, bazıları 10 mm çapa kadar olan değerleri kabul etmektedirler. Hendriks ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanaliz, over yanıtını öngörmeye antral folikül sayısının 3. gün bakılan FSH değerinden daha üstün olduğunu göstermektedir (14). 4-6'nın altındaki antral folikül sayısı over rezervinin düşük olduğunu göstermektedir.

Tablo 2.3. Siklusun 3. günü hormonlarının değerlendirilmesi

FSH seviyesi (mIU/mL)	E₂ seviyesi (pg/mL)	Over rezervi
> 10	< 70	Azalmış
> 10	> 70	Azalmış
2-10	> 70	Azalmış
2-10	< 70	Normal

2.2.5. Eksojen FSH Over Rezerv Testi (EFORT)

Franchin ve arkadaşları tarafından tanımlanmış bu testte, siklusun 3. günü FSH E₂ düzeylerine bakılarak hastaya tek doz 300 IU FSH enjeksiyonu yapılır. Siklusun 4. günü E₂ düzeyinin 30 pg/mL nin üzerinde ve FSH düzeyinin 11 mIU/mL'nin altında olması over rezervinin normal olduğunu düşündürür (15). Ancak bu test klinik yaklaşımda yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.2.6. GnRH Analogu Stimülasyon Testi (GAST)

2. veya 3. gün verilen GnRH analoguna cevaben estradioldeki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (16).

2.2.7. İnhibin-B

Laboratuvarların kendi sınırlarına bağlı olarak siklusun 3. gün incelemesinde inhibin B düzeyi 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, iptal riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

2.2.8. Antimülleryan Hormon (AMH)

Temel çalışmalar AMH'un foliküler hormon yapımında etkili olduğunu göstermiştir. Over rezervini tespit etmede kullanılan pek çok parametre ile ilgili çeşitli sonuçlar elde edilmişken, AMH ile yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle paralellik göstermektedir ve AMH değeri ile elde edilen oosit sayısı arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir (17-19). Siklusun herhangi bir anında ölçülen 0.1-0.3 ng/mL nin altındaki değerler düşük ovaryen rezervi gösterirken, 2.7 ng/mL'nin üzerindeki değerlerde daha yüksek implantasyon ve gebelik oranları bildirilmiştir (20).

Ovaryen stimülasyona zayıf cevap veren hastaların, progresif rezerv azalması ile fertilitenin tamamen kaybolması arasındaki geçiş döneminde yer alan hastalar olduğu düşünülmektedir. Foliküler azalmanın başladığı dönemde, henüz menstrüel düzensizlikler oluşmadan önce, FSH seviyesi artmaya başlar. LH konsantrasyonu ise değişmez. Bu monotropik yükselişin nedeni, foliküllerdeki azalmaya bağlı ovaryen hormonların ve inhibin-B'nin azalması ve hipofizer FSH sekresyonu üzerindeki negatif feedback inhibisyonun yeterince gerçekleşmemesi ile açıklanabilir. FSH konsantrasyonundaki artışla birlikte, hatta daha öncesinde dolaşımda foliküler faz inhibin-B seviyeleri de azalmaktadır (21). Daha sonra luteal faz inhibin-A seviyeleri düşer. İki inhibin de selektif olarak hipofizer FSH salınımını inhibe eden peptidler olduğundan folikül havuzundan salınan inhibin azaldıkça, özellikle erken foliküler fazda, FSH konsantrasyonu artar. İnhibin üretimindeki azalma, azalan folikül sayısını veya kalan foliküllerin azalan fonksiyonel kapasitesini gösterir. Hipofizer FSH salınımını tetikleyen aktivinler, ovaryen rezerv üzerinde etkili diğer peptidlerdir. Aktivin-A'nın yaşı ilerleyen kadınlarda arttığı gösterilmiştir. Ancak menopozda, artan FSH seviyeleri üzerine ne derece etkili olduğu bilinmemektedir (22). Ovaryen

steroid hormonların ise rezerv üzerine herhangi bir etkisi yoktur. FSH konsantrasyonundaki artış, E₂ seviyeleri düşmeden çok önceki senelerde gerçekleşir ve yaşlanan kadınlarda foliküler faz E₂ seviyesi, genç kadınlarla aynı hatta daha yüksektir. Luteal faz progesteron düzeyleri de yaşlı ve genç hastalarda hemen hemen benzerdir. Yaş ve FSH seviyesi arttıkça, foliküler faz kısalır, LH seviyesi ve luteal faz süresi ise değişmez. Sikluslar düzenli olsa da, siklus uzunluğu ve siklus variabilitesi azalmıştır (23). FSH arttıkça ve foliküler faz kısaldıkça E₂ seviyeleri daha erken artmaya başlar. FSH artışı foliküler gelişimin daha hızlı ve erken olmasına neden olur. Folikülün erken dönemde iyi gelişmesi ve dominant folikülün erken seçimi, E₂ seviyesinde akut artışlara neden olur (24).

Sonuç olarak, menstrüel siklusun endokrin özelliklerindeki yaşa bağlı değişimler, progresif foliküler azalmadan kaynaklanmaktadır ve bunun sonucunda ovaryen rezervde ve erken foliküler fazda, TV USG ile saptanan antral folikül sayısında azalma gözlenmektedir. İlerleyen yaşla birlikte, foliküllerin gonadotropin stimülasyonuna duyarlılığı progresif olarak azalır ve dolayısıyla bu hastalarda multiple foliküler gelişimi sağlamak için kullanılan ilaç dozu ve tedavi süresi artar. Siklusları devam eden ileri yaştaki kadınlar da gençler kadar düzenli hatta daha sık ovule olurlar. Artan FSH değerleri ile gonadotropin uyarısına karşı azalan sensitiviteyi kompanse ederler. Yaşlanan kadınlarda preovülatuar foliküller daha erken yola koyulmasına rağmen normal hızda gelişir ve normal boyuta ulaşır. Foliküler sıvı karakteristikleri de bu foliküllerin sağlıklı olduklarını göstermektedir. Bütün bu olumlu verilere rağmen reproduktif yaşlanmaya bağlı fertilitenin azalmasının nedeni, progresif foliküler azalma ve oositlerdeki yaşa bağlı anomali riskindeki artıştır (25).

2.3. Ovülasyon İndüksiyonu

Ovülasyon indüksiyon protokolleri iki ana sebepten dolayı geliştirilmiştir. Bunlardan birincisi; anovülatuar ya da ovaryen fonksiyonu bozuk olan kadınlarda monofolikül geliştirmektir. İkinci sebep ise; IVF tedavisi için multifolikül geliştirmektir.

Öncelikle her grup için farklı protokoller seçilmektedir. Seçilen protokollerin minimal yan etkisi olmalıdır. Ana amaç tek sağlıklı çocuk elde etmektir.

Ovaryen stimülasyonda antiöstrojenikler (klomifen sitrat, tamoksifen sitrat), aromataz inhibitörleri, gonadotropinler, klomifen sitrat + gonadotropinlerin kullanıldığı kombine protokoller uygulanmaktadır.

2.3.1.Gonadotropinler ile Ovülasyon İndüksiyonu

GnRH analogları kullanıma girmeden önce, IVF programlarında erken LH pikine bağlı siklus iptal oranları % 20'ler civarında iken, analogların kullanıma girmesiyle birlikte bu oran % 2'lere düşmüştür. Bunu hipofizdeki gonadotrop hücrelerdeki GnRH reseptörlerini down regüle ve desensitize edip, erken LH pikini önleyerek yapmaktadır. Uzun, kısa ve ultrakısa gibi tedavi protokolleri vardır. İçlerinde en etkili olanı, gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonundan önce hipofiz desensitizasyonunun gerçekleştiği uzun protokol'dür. Fakat hipoöstrojenik yan etkiler, yeterli stimülasyon için kullanılan FSH veya HMG ampul sayısında artışa yol açması gibi dezavantajları vardır (26).

2.3.1.1.Uzun Protokol

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon ile ideal folikül gelişimi, bir önceki siklusun midluteal döneminde başlanan GnRH analogu ile overlerin baskılanmasını takiben gonadotropin uyarısı ile sağlanmaktadır. Bu sayede senkron üniform şekilde folikül gelişimi sağlanırken, LH'nin erken ve kontrolsüz yükselmesi önlenmektedir. Endojen FSH ve LH, GnRH analogunun etkisiyle baskılandığından, folikül gelişimi eksojen gonadotropin preparatlarının yardımı ile sağlanmaktadır. Overde folikül seçiminin gerçekleştiği ve FSH penceresi teorisi gereği, foliküllerin FSH uyarısına en hassas oldukları dönemde, over rezervine uygun doz ile gonadotropin uyarısına başlanarak, folikül gelişimine göre doz ayarlaması yapılır. Kohorta çok sayıda folikülün

katılacağı erken foliküler dönemde yüksek tutulan doz, takiben folikül gelişimini devam ettiren minimum doza kadar inilir. "Step down" olarak adlandırılan bu şemada, fazla sayıda oosit elde edilirken, oositlerin yüksek doz gonadotropin etkisinde kalmaları ve hiperstimülasyon riski büyük oranda engellenmektedir. Günlük dozun azaltılması büyük foliküllerin gelişimini sağlarken, küçük foliküllerin gelişimi için yeterli FSH'yı sağlayamaz. Uzun protokolün bir diğer avantajı da GnRH analogunun kullanım süresinin uzatılabilmesi sayesinde tedavinin istenilen şekilde programlanabilmesidir. Bu avantajları nedeniyle, önceden bilinen aksi bir neden yoksa kontrollü ovaryen hiperstimülasyon amacıyla ilk tercih edilecek protokoldür. Uzun protokollerin dezavantajı, endojen gonadotropinlerin baskılanması nedeniyle folikül gelişimini sağlamak için gerekli olan gonadotropin dozunun artmasıdır. Over rezervinin kısıtlı olduğu hastalarda, GnRH analogunun baskılayıcı etkisi belirgin olmakta ve over cevabı suboptimal düzeyde kalmaktadır (27). Bu sebeple minidoz ve ultraminidoz şemaları kullanıma girmiştir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. GnRH analogu doz şeması

GnRH analogu	Standart doz	Minidoz	Ultraminidoz
Leuprolid asetat	2-1 mg	1-0.5 mg	0.5-0.25 mg
Nafarelin asetat	1200-600 µg	800-400 µg	400-200 µg
Buserelin asetat	900-450 µg	600-300 µg	

GnRH analoguna midluteal dönemde, genellikle adet 21. günü başlanarak, 14 gün süreyle kullanılır veya E₂'nin baskılanması sonrası oluşacak kanamanın 3. günü gonadotropinlere geçilir. 14 gün analog kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamazsa, GnRH-a kullanım süresi 5-7 günlük sürelerle E₂ değeri 50 pg/mL'nin altına düşünceye kadar uzatılabilir veya analog dozu arttırılabilir. Daha sonra analogu ara verilmeden supresyonun kontrolü için ultrasonografik inceleme ile birlikte estradiol (E₂) seviyeleri kontrol edilir. USG de 10 mm den büyük folikül olmaması ve 50 pg/mL altındaki E₂ değerleri down regülasyonun tanımlanması için yeterlidir. Endometriumun 6 mm den ince olması ve kanamanın başlaması down regülasyonu

teyit eden ilave bulgulardır. Başlangıç gonadotropin dozu IVF için 225-300 IU arasındadır. Hem step-up hem de step down protokolle devam edilebilir. Supresyon kontrolüne gelen hastalarda analogun alevlendirici etkisi sonucu oluşan basit folikül kistleri gözlenebilir. Çapı 3 cm'in altındaki kistlerde herhangi bir girişim uygulamadan, E₂ baskılanmış ise ovülasyon indüksiyonuna başlanabilir. 3 cm'den büyük kistlerde ise 7-10 günlük analog süresinin uzatılmasına rağmen küçülme sağlanamazsa, vajinal yolla aspire edilerek overde yer kaplayan lezyon etkisi yok edilebilir. Down regülasyonun gözlemlendiği olgularda KOH uygulamasına başlanabilir. Flare etki ile 5 den fazla kist gelişirse, flare etkinin baskılanması için;

- Analog süresi uzatılarak kistlerin gerilemesi beklenebilir.
- 5000-10.000 IU hCG ile kistlerin luteinizasyonunu takiben analoğa devam edilerek 1-2 hafta sonra indüksiyona başlanabilir.
- Analog kesilerek daha sonraki bir siklusta tekrar deneme yapılabilir.

KOH uygulamasında FSH ve HMG preparatları kombine veya tek olarak kullanılabilir. Kombine kullanımda, FSH preparatının üriner, üriner-pürifiye veya rekombinant yapıda olması farkı ortadan kalkmaktadır. Rekombinant preparatlarda, hastaya uygulanan FSH miktarının kesin olarak biliniyor olması büyük avantaj sağlamaktadır. Tipik polikistik over özellikleri taşıyan, özellikle bazal incelemede veya down regülasyon döneminde yüksek LH düzeyleri saptanan olgularda ise yalnızca FSH uyarısı tercih edilmelidir. Başlangıç dozunun belirlenmesinde dikkate alınması gereken faktörler:

- Kadının yaşı
- Ultrasonografi ile belirlenen over rezervi
- Bazal FSH, E₂ düzeyleri
- Vücut kitle indeksi
- Geçirilmiş over cerrahisi
- Over kisti
- Önceki ovülasyon indüksiyonu ve KOH cevabı

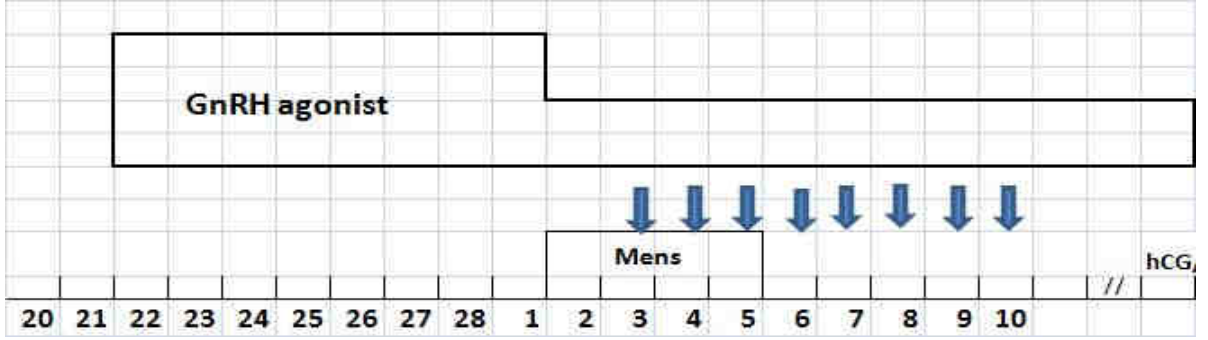
Analog baskısı ile gonadotropin indüksiyonunu takiben, over cevabının beklenenin altında olduğu ve yüksek doz gonadotropin kullanımına rağmen yeterli folikül gelişiminin sağlanamadığı olgularda, analog kullanımı gonadotropin tedavisi süresince kesilebilir. Bu durumda folikül gelişiminde artış sağlanabilmekle birlikte genellikle asenkron tarzda folikül gelişimi dikkati çekmektedir. Endometrial kalınlık hCG'nin uygulandığı günde 7 mm'den az olduğunda düşük gebelik oranlarına neden olur. Serum E₂ seviyeleri siklus fekundabilitesini arttırır. Fakat ovaryen hiperstimülasyon ve multipl gebelik riskinide arttırır. Gonadotropin stimülasyon rejimlerinde en iyi sonuç serum E₂ seviyeleri 500-1500 pg/mL arasıdayken alınır. 200 pg/mL'nin altındaki değerlerde gebelik nadirdir (şekil 2.1).

2.3.1.2. Kısa veya "Flare" Protokol

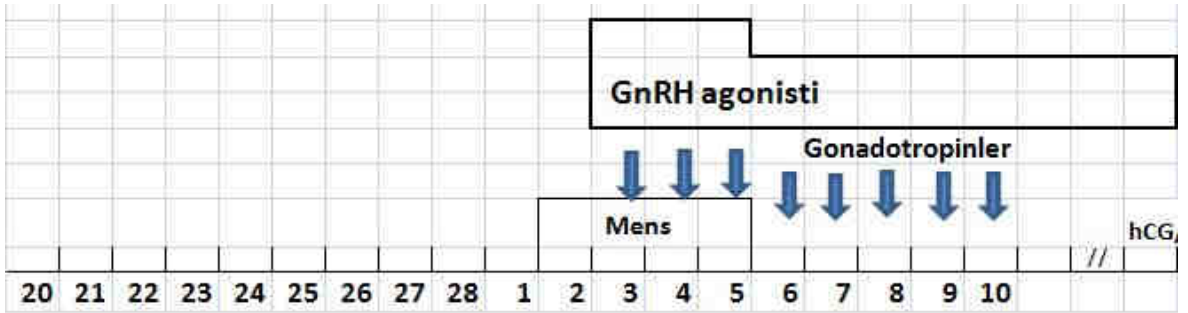
GnRH analoglarının endojen gonadotropinleri alevlendirici etkisinden yararlanılarak, eksojen hormonların etkinliğinin arttırılması amaçlanmaktadır. Ancak "short" veya "co-flare" protokollerinde artan endojen gonadotropinler overden salınan androjen miktarında artışa, corpus luteumun devamına, oosit kalitesinde bozulmaya ve düşük fertilizasyona neden olmaktadır. Bunun yanında bir diğer dezavantaj, endojen LH'ın erken dönemde kontrolsüz artışı ile birlikte ortaya çıkabilen prematür LH piki görülme riski ve buna bağlı siklus iptalidir. Uzun protokolde komplet hipofizer supresyon hedeflenirken, kısa ve ultrakısa protokollerde ise başlangıç gonadotropin yükselmesi engellenmeye çalışılmaktadır.

Siklusun 2. günü analog başlanır. Bir gün sonra gonadotropinler eklenerek indüksiyona devam edilir. 6. günden itibaren analogun baskılayıcı etkisi gelişeceğinden doz yarıya düşülerek devam edilir. 3-4 günlük analog uygulamasını takiben başta görülen flare etki azalmakta ve hipofizer supresyon gerçekleşmektedir. Ancak kısa protokollerde spontan LH piki ve ovülasyon görülme riski uzun protokole göre daha fazladır. Önde giden folikül 12-13 mm ye ulaştığı andan itibaren LH düzeyleri kontrol edilmelidir. Bu protokolün amacı, GnRH-a uygulamasının erken döneminde görülen yüksek endojen gonadotropin ile dışarıdan verilen gonadotropinlerin folikül stimülasyonunda sinerjistik etki göstermesi ve doz

ihtiyacını azaltmaktır. Birçok çalışmada kısa ve uzun GnRH protokolleri karşılaştırılmış, aynı iptal ve gebelik oranlarına sahip oldukları görülmüştür.



Şekil 2.1. Uzun protokol



Şekil 2.2. Kısa protokol/ flare

"Ultra short" GnRH agonist protokol kısa protokolün bir varyantıdır. GnRH agonisti gonadotropin stimülasyonunun ilk üç günü uygulanır sonra devam etmez. Gonadotropinler yalnız verilir. Prematür LH artışı standart, uzun ve kısa etkili agonist tedavilerden daha sık görülür. "Ultra short" protokolün sonuçları kısa ve uzun protokolden daha kötü olduğu için nadir kullanılır (şekil 2.2).

2.3.1.3. Mikrodoz Protokol

21 gün oral kontraseptif (etinil estradiol 0.03 mg+ gestoden 0.075 mg) kullanılır. İlaç bitiminde 3 gün ara verilmesini takiben E₂ değeri ile down regülasyon teyit edilerek

2 gün süre ile 2x40 µg leuprolid asetat başlanmakta ve 3. günden itibaren 225 IU FSH veya 225 IU HMG eklenmektedir.

2.3.1.4. Antagonist Protokol

Analog kullanılmadan siklusun 3. gününde gonadotropinlerle indüksiyona başlanır. Ancak analogun baskılayıcı etkisinin olmaması nedeniyle prematür "LH surge" riski vardır. Folikül boyutunun 13-14 mm'ye ulaşmasını takiben 0.25 mg cetorelix ile LH baskılanmasına gidilerek HCG gününe kadar aynı dozda devam edilir. Antagonist protokol genellikle "poor response" hastalarda tercih edilmektedir (28).

Bir GnRH agonisti ile tedavide, analogun GnRH reseptörlerine bağlanması ve onları uyarması sonucu, gonadotropin salgılanmasında başlangıçta bir artış meydana gelir. Daha sonra reseptörlerin devamlı uyarılması sonucu, desensitizasyon nedeniyle FSH seviyelerinde daha az olmak üzere LH düzeylerinde ileri derecede bir azalma meydana gelir. Desensitizasyon mekanizması net olarak anlaşılamamıştır, sadece analoglar tarafından oluşmaz, GnRH'nın kendisinin devamlı uygulanmasıyla da oluşabilir.

2.4.Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS)

Ovülasyon indüksiyon tedavisinin hayatı tehdit edebilen fizyolojik bir komplikasyonudur. Genellikle ovülasyonu tetiklemek için uygulanan hCG den 3-10 gün sonra abdominal gerginlik, bulantı, kusma ve diyare şikayetleri ile başlar. Tablo ilerlerse letarji, tam bilinç kaybı, anüri ve plevral, peritoneal efüzyona bağlı klinik bulgular ortaya çıkar. Bu tabloya overlerdeki genişleme, kapiller permeabilite artışı, ekstrasvasküler alana kaçış sonucu hemokonsantrasyon, üçüncü boşluklara sıvı kaçışına bağlı gelişen abdominal asit, plevral ve perikardiyal efüzyon eklenir. Hastalık kendini sınırlayıcı karakterdedir ve genellikle 10-14 gün içinde takiple ve semptomatik tedavi ile düzelir (29). Patofizyolojisinde; renin anjiotensin sistem, sistemik ve lokal inflamatuvar süreçler, sitokin, histamin, prostaglandinler ve vasküler

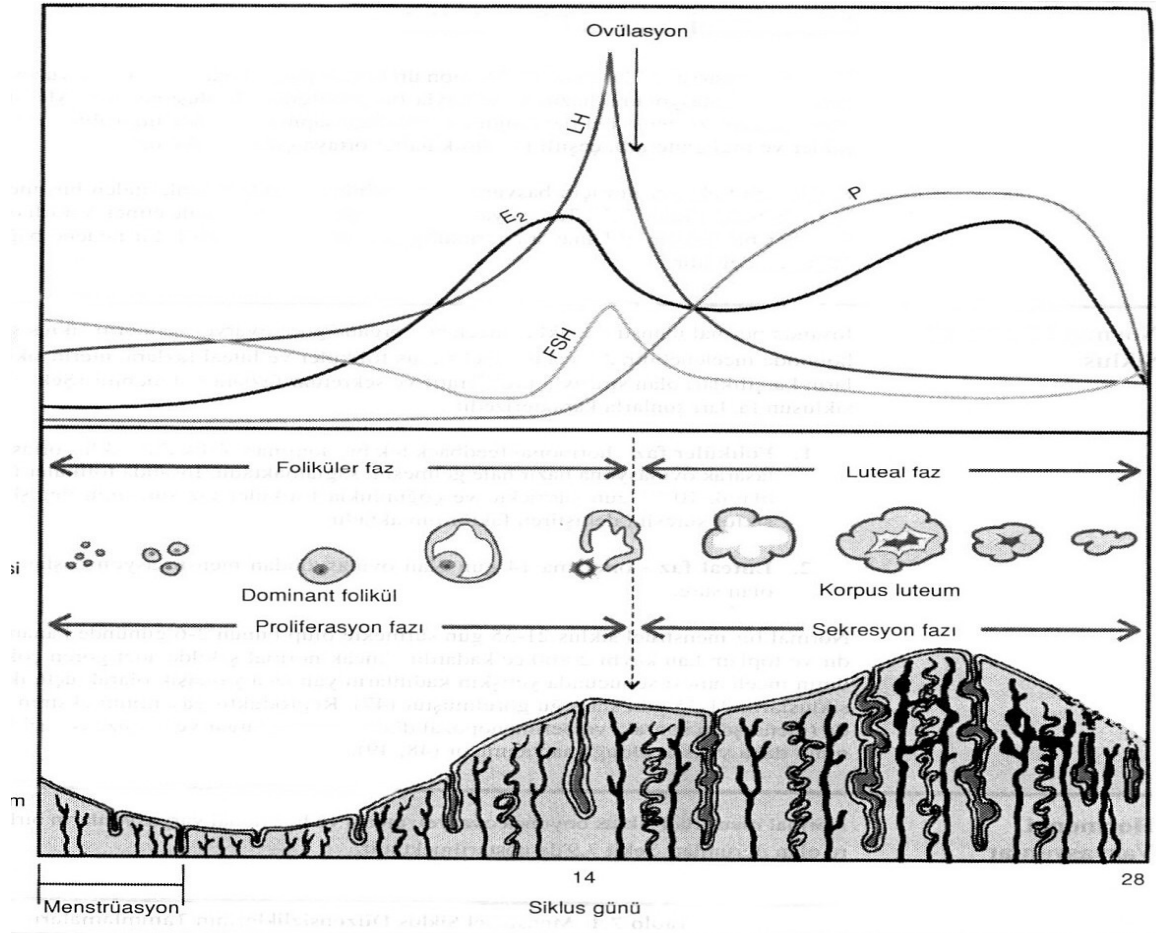
endotelial growth faktör etkilidir. Risk faktörleri ise; genç yaş, düşük vücut ağırlığı, indüksiyon protokolünün tipi, yüksek östrojen düzeyi, hızlı östrojen artışı, stimüle olan folikül sayısı, PCO varlığı, hCG ile luteal destek ve hastanın anamnezinde OHSS geçirmiş olması şeklinde sıralanabilir (29,30).

2.5.Luteal Faz Yetmezliği

Luteal faz, ovülasyon ile gebelik oluşması arasındaki süre veya bir sonraki menstruasyon kanamasının başlamasına kadar süren 2 haftalık süre olarak tanımlanmaktadır (31). Doğal bir siklusta luteal faz, ovülasyonu takiben E₂ ve progesteron gibi steroid hormonların salınımını sağlayan ve hipofizer LH ile intermittant stimüle olan corpus luteumun oluşmasıyla karakterizedir (şekil 2.3). Progesteron, östrojen etkisi altındaki endometriumun sekretuar transformasyona uğrayarak reseptivite kazanmasını sağlamaktadır (32). Endometrial reseptivite, normalde blastokist adezyonuna açık olmayan endometrial epitelde fonksiyonel değişiklikler sonucu nidasyon ve implantasyonun gerçekleşebileceği koşulların oluşması durumudur. Endometriumun implantasyona açık olduğu reseptif period sınırlıdır. Corpus luteumun fizyolojik fonksiyonlarını devam ettirmesi için sürekli LH uyarısına gereksinim duyduğu gösterilmiştir (6). Eğer konsepsiyon ve implantasyon olursa, blastokist gelişerek "human chorionic gonadotrophin" (hCG) salgılar. Embriyo tarafından üretilen hCG'nin rolü corpus luteum ve salgılarını sürdürmektir (33). Plasental steroidogenezin, son adet tarihine göre gebeliğin 5. haftasından itibaren başladığı tahmin edilmektedir (luteoplasental shift). Doğal siklularda endojen progesteron üretiminin yetersizliğinin menstrüel kanamanın erken başlamasına neden olduğu ve bu problemin eksojen progesteron uygulamasıyla düzeltilebildiği gösterilmiştir (34). Luteal faz yetmezliği (LFY) olarak tanımlanan bu durumun sıklığının doğal siklularda % 8 civarında olduğu tahmin edilirken in vitro fertilizasyon (IVF) teknolojisinin gelişimiyle beraber stimüle edilen tüm siklularda luteal fazın kısalmış olduğu daha ilk uygulamalarda fark edilmiştir (27). Multipl folikül gelişiminin indüklenmesi direkt ya da indirekt olarak luteal faz süresini etkileyebilir.

Steptoe ve Edwards insanlardaki ilk IVF denemelerinde gözledikleri biyokimyasal gebelikleri ve ektopik yerleşimli olan ilk klinik gebeliği, insan menopozal gonadotropinleri (HMG) ile ovaryen stimülasyonun luteal faz üzerindeki olumsuz etkilerine bağlayarak klinik çalışmalarına doğal siklularda devam etmeye karar vermişlerdir. Nitekim dünyanın ilk IVF bebeği olan Louise Brown doğal siklularda gerçekleştirilen bir uygulama sonucu doğmuştur (35). IVF siklulardaki luteal faz yetmezliğinin nedeni olarak başlangıçta oosit toplama işlemi sırasında granüloza hücrelerinin de aspire edilmesinin progesteron üretecek teka hücrelerinin sayısını azaltması olduğu düşünülmüşse de, daha sonra doğal siklularda preovülatuar folikül aspirasyonunun steroid sekresyonu veya luteal faz süresi üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı gösterilmesi bu teoriyi desteklememektedir (36). IVF siklularda gözlenen LFY'nin etyolojisini açıklamak için öne sürülmüş olan bir başka teori stimüle siklularda final oosit matürasyonunu sağlamak amacıyla kullanılan hCG'nin LH sekresyonunu baskılamasıdır. Ancak normo-ovülatuar kadınların stimüle edilmemiş doğal siklularda hCG uygulamasının LH sekresyonunu inhibe etmediğinin gösterilmiş olması bu teoriyi desteklememektedir (37). Ovülasyon indüksiyonunda foliküler fazda kullanılan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analoglarının, GnRH reseptörlerinde "down regülasyon" ve hipofizde desensitizasyon yaparak ve gonadotropin subünitlerinin sentezini değiştirerek LH'nin pulsatil salınımını inhibe etmesi LFY etyolojisinde öne sürülen faktörlerden birisidir. Gerek uzun süreli supresyon sağlayan GnRH agonistleri, gerek daha kısa süreli supresyona neden olan GnRH antagonistlerinin luteal faz üzerindeki etkileri laboratuvar ve klinik yönleriyle incelendiğinde hipofiz supresyonu için hangi GnRH analogu kullanılırsa kullanılsın, LFY olduğu gözlenmiştir (38). Hipofizden LH salınımının pulsatil hale gelmesi GnRH agonistleri ile indüksiyonun kesilmesinden yaklaşık 2-3 hafta sonra olur. Luteal faz yetmezliği, kadının gebe kalmasına, gebe kalsa da devamına engel oluşturmaktadır. Steptoe ve Edwards tarafından, LFY'nin tespit edildiği ilk IVF siklularda, GnRH analoglarının kullanılmamış olduğu (27) ve GnRH analogları ile hipofiz supresyonu yapılmadan sadece folikül stimulan hormon (FSH) ile stimüle edilmiş siklularda, yapılan intrauterin inseminasyon (IUI) sonrası gebelik oranlarının progesteron uygulandığında daha yüksek bulunduğu (39) gözlenmiştir. Bunlar göz önüne

alındığında; LFY etyolojisini açıklamak için en geçerli teori, stimüle siklularda gelişen multipl corpus luteumlar tarafından erken luteal fazda suprafizyolojik dozda salgılanan steroid hormonların hipotalamo hipofizer aksdan LH salınımını inhibe ederek luteal fazın kısılmasına neden olması gibi görünmektedir.



Şekil 2.3. Foliküler dönemin endometrial dokudaki karşılığı proliferatif, luteal dönemdeki karşılığı ise sekretuar dönemdir. Progesteron: P

2.6.Luteal Faz Desteği

Luteal faz eksikliği halen YÜT'de önemli bir sorundur ve bu sorun hem GnRH antagonisti, hemde GnRH agonisti ile hipofiz "down-regülasyon" yapılan siklularda tanımlanmıştır (2). İnfertilite tedavisinde luteal faz desteği (LFD), embriyo

implantasyon oranlarını, klinik gebeliği ve doğum oranlarını arttırdığından pratikte yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak, luteal faz desteği üzerine bir konsensus henüz oluşmamıştır.

Luteal faz desteği için rutinde kullanılan ajanlar progesteron ve hCG'dir. Progesteron ve hCG'nin etkinliklerinin karşılaştırıldığı randomize çalışmaları derleyen metaanalizler gebelik oranları açısından farklı sonuçlar vermektedir. 2008 yılında hazırlanan Cochrane sistematik derlemesinde iki ajanın etkinliği benzer bulunurken, 2005 yılında yayınlanan meta-analiz göz önüne alındığında gebelik oranları hCG ile bir miktar daha yüksek görünmektedir. hCG kullanımının progesterona kıyasla en önemli dezavantajı ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskinde neden olduğu anlamlı artıştır (6,40). IVF sikluslarında didrogesteron ile vaginal MP'un karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer gebelik oranları elde edilmiş olmasına rağmen, Prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda yapılan benzer karşılaştırmalarda, didrogesteron ile sekretuar transformasyonun senkronize olmadığı gözlenmiştir (41,42). Vaginal progesteron kullanımı ile i.m. kullanımı karşılaştıran çalışmalar mevcuttur (43-45). Yayınlanmış meta analizlerde canlı doğum ve gebelik oranları açısından i.m. kullanım lehine hafif bir eğilim gözlenirse de, daha sonra yayınlanan yeni çalışmaların vaginal progesteron lehine sonuç verdiği dikkate alınmalıdır. Bu çalışmaların da dahil edilmesiyle i.m. uygulama lehine olan eğilim kaybolabilir (5,6,43).

IVF ilk uygulanmaya başlandığından bu yana aspirin, askorbik asit, prednizolon, E₂ ve GnRH agonistleri gibi ilaçlar yanında hipnoz, akupunktur gibi tamamlayıcı tıp uygulamalarının da gebelik oranlarını arttırabileceği öne sürülmüştür (46).

E₂ kullanımının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (47,48). Ek olarak vaginal ve transdermal östrojen preparatları da incelenmiştir (49). Ancak stimüle sikluslarda E₂ düzeylerinin zaten suprafizyolojik düzeylere ulaştığı düşünülürse bu bulguların tesadüf olma olasılığı yüksek olarak değerlendirilebilir. Yapılan bir başka çalışmada, luteal faz desteğinde progesteron kullanımına E₂ eklemenin faydasının olmadığı gösterilmiştir (50).

Prednizolon ile yapılmış randomize çalışmalar (51,52) ve yakın zamanda akupunkturun etkisini araştıran bir çalışma (53) incelendiğinde, gebelik oranlarında artış gözlenmemiştir.

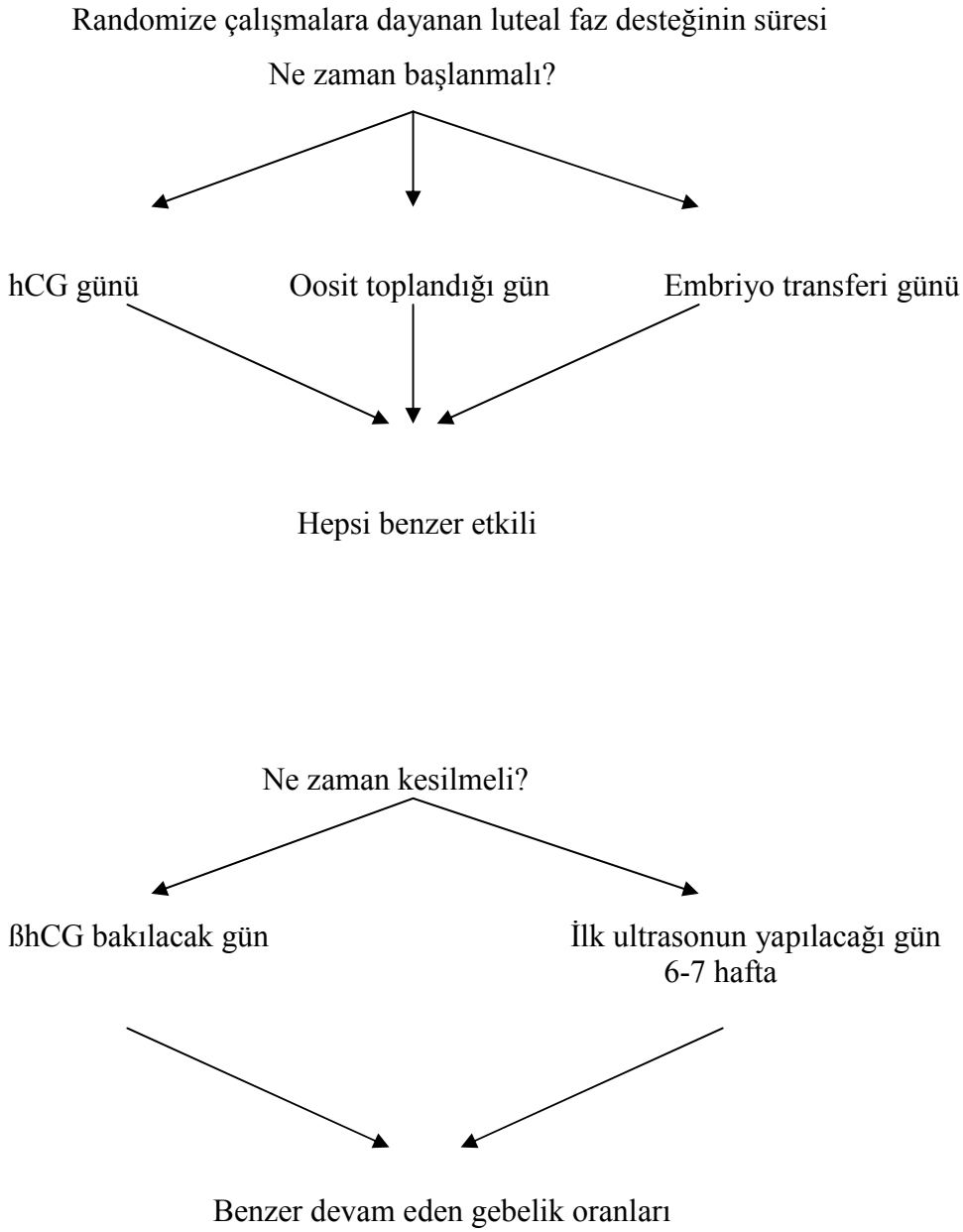
2.6.1.Antagonist Sikluslarda Luteal Faz Desteği

Antagonistler kullanıma ilk başlandığı dönemde luteal faz desteğine gerek yoktur hipotezi, antagonist kullanımı için iyi bir avantaj olarak görülmekteydi. Ancak daha sonra yapılan klinik çalışmalar luteal desteğin antagonist sikluslarında da mutlak gerekli olduğunu ortaya koymuştur (54,55).

2.6.2.Luteal Faz Desteğinde Zamanlama

Luteal faz desteğinin ne zaman başlaması gerektiği konusunda literatürde bir görüş birliği yoktur (şekil 2.4). hCG yapıldığı günden başlanıldığı gibi embriyo transferinden 4 gün sonra da başlanabileceğini gösteren yayınlar vardır. Oositin salınması ile luteal faz başlar. Progesteron düzeyleri ovülasyondan sonra hızla yükselir. Progesteron, LH ani artışından 8 gün sonra maksimum düzeye ulaşır. 7 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, ET günü veya OPU günü progesteron vermenin gebelik sonuçlarını etkilemediği görülmüştür (56). Mochtar MH ve arkadaşları tarafından 385 hasta, hCG günü, OPU günü ve ET günü luteal desteğe başlanacak şekilde randomize edilmiştir. Gruplar arasında kimyasal, klinik ve devam eden gebelik oranları açısından bir fark bulunmamıştır (57). Sadece bir çalışmada OPU işleminden 6 gün sonra LFD'ne başlamanın, 3 gün sonra başlanan LFD ile kıyaslandığında gebelik oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu durum GnRH agonistlerinin kullanıldığı sikluslarda, down regülasyona sekonder luteal faz yetmezliğine bağlanmıştır (58). Luteal desteğin ne zaman kesilmesi gerektiği de net değildir. Mohamed ve arkadaşları tarafından 257 hasta ile yapılmış bir çalışmada, bir grupta LFD ilk ultrasonografiden (6-7. hafta) sonra 3 hafta devam ettirilirken bir grupta sonlandırılmış ve erken gebelik komplikasyonları açısından

anlamalı fark gösterilmemiştir (59). Normal siklulardan elde edilen gebeliklerde corpus luteumun fonksiyonunu 10 haftaya kadar devam ettirdiğini, 7. haftadan itibaren progesteronun plasentadan da yapıldığı şeklindeki klasik bilgiler ışığında luteal desteğin 8-12. gebelik haftasına kadar devam etmesi gerektiğini savunanlar çoğunluktadır. Ancak destekleyici kanıtlar oldukça sınırlıdır. Yeni bilgiler gebelikte progesteron yapımında 3. haftadan itibaren plasentanın fonksiyonel olduğunu göstermektedir (60).



Şekil 2.4. Luteal faz desteğinde zamanlama

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Bu prospektif randomize çalışma; Kasım 2008, Ocak 2010 arasında, AÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Tüp Bebek Merkezine başvuran ve uzun protokol uygulanmış; ICSI ile tedavi edilen 300 infertil çift ile oluşturulmuştur. Bilgisayar programına göre randomize edilerek belirlenen 100'er hastanın bulunduğu üç grup oluşturulmuş ve agonist protokolle ovülasyon indüksiyonunu takiben embriyo transferi yapılmıştır. Hastalar bilgisayar programına göre randomize edilmiş, birinci gruba (100 hasta) ICSI den 6 gün sonra (embriyo transferinden 3 gün sonra) tek doz 1 mg leuprolid asetat (GnRH agonisti), ikinci gruba (100 hasta) ilk dozdan 3 gün sonra ikinci doz 1 mg leuprolid asetat uygulanmıştır. Üçüncü grup (100 hasta) ise kontrol grubu olup sadece rutin luteal faz desteği uygulanmıştır.

Luteal faz desteğinde kullanılan tek doz leuprolid asetat ve tekrarlayan dozunun, embriyo implantasyon oranları üzerindeki etkisi kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak ortaya konmuştur.

3.2. Tedavi Protokolü

GnRH agonist protokolünde, bir önceki siklusun 21.gününde 1 mg leuprolid asetat ile "down regülasyon" başlatılmış ve adet 2-5. gününde rekombinant FSH ile gonadotropin tedavisine başlanarak leuprolid asetat dozu 0,5 mg'a düşürülmüştür. Tedavi dozu serum E₂, LH seviyeleri ve ovaryen folikül gelişimine göre ayarlanmıştır. İndüksiyon öncesinde ya da takip sırasında LH seviyesi 1 IU/L'nin altında saptanan hastalara, indüksiyonun ilk 6 gününde 75 IU FSH ve 75 IU LH içeren HMG preparatları eklenmiştir. Ovülasyon, en az 3 folikül çapı 18 mm'e ulaştığında hCG ile sağlanmış ve leuprolid asetat tedavisi hCG verilmeden önce

kesilmiştir. Oosit toplama işlemini takiben, oositler uygun koşullarda inkübe edilmiş ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonundan 2-4 gün sonra embriyo transferi işlemi yapılmıştır. Daha önce belirtildiği gibi, A grubuna (100 hasta) ICSI den 6 gün sonra (embriyo transferinden 3 gün sonra) tek doz 1 mg leuprolid asetat, B grubuna (100 hasta) ilk dozdan 3 gün sonra ikinci doz 1 mg leuprolid asetat, kontrol grubuna ise sadece rutin luteal faz desteği verilmiştir. Gruplara dahil olan hastalara sözel olarak bilgi verilmesini takiben yazılı onamları alınmıştır. (Ek-1: Hasta onam formu)

Luteal faz desteğinde leuprolid asetat kullanılıp kullanılmamasına bakılmaksızın, bütün çiftlere 600 mg mikronize progesteron ve 4 mg 17 β estradiol (Estrofem film tb 2 mg; Novo Nordisk) oosit toplanmasından itibaren başlanmış, gebelik testinden itibaren 17 β estradiol kesilmiştir.

3.3.Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

40 yaş üzerindeki kadınlar ve sekonder infertil olan çiftler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edildikten sonra her hangi bir nedenle takip ve tedaviyi yarım bırakan hastalar ve tedavi sonrası bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. Çalışma Süresi ve Hasta Sayısı

Çalışma süresi 18 aydır (Kasım 2008 -2010 Ocak). Bu sürede, çalışmaya üç grupta toplam 300 hasta (100+100+100 olmak üzere) dahil edilmiştir. A grubuna dahil edilen 100 hasta gebelik testine kadar takip edilmiştir. B grubuna dahil edilen 100 hastanın 4'ü ikinci doz enjeksiyonu uygulamadığından, 12'si ise verilerine ulaşamadığından çalışma dışında bırakılmıştır. Kontrol grubuna dahil edilen hastaların ise 5 tanesinin verilerine ulaşamadığından çalışma dışında bırakılmıştır. A grubu 100 hasta, B grubu 84 hasta ve kontrol grubu ise 95 hastadan oluşmak üzere toplam 279 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistik analizi için SPSS istatistik programının 11.0 versiyonu kullanılmıştır. Tablolarda ve non parametrik değerlerin kıyaslanmasında ki kare ve Kolmogorov-Smirnov testleri; gruplara ait tarama testleri arasında istatistiksel ilişkinin araştırılmasına yönelik olarak tek yönlü varyans analizi olan Kruskal-Wallis testi ve chi-square testi kullanılmıştır. Değişkenlerin yapay nicelik taşıması ve dağılımın normal olmaması nedeniyle parametrik olmayan teknikler kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırma sorularına cevap bulabilmek amacıyla her bir soru için uygun analizler yapılmış, her analiz sonrasında elde edilen bulgular tablolar halinde sunulmuştur. Analizlerin tümü üç grup için karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Analizlerin tümü $p=0,05$ düzeyinde yapılmıştır.

Çalışmaya alınan 300 hastadan 279'unun sonuçları incelenmiş, 21 hasta tedaviye uyum sağlayamadığından veya verilerine ulaşamadığından çalışma dışında bırakılmıştır. Embriyo transferinden 3 gün sonra 1 mg leuprolid asetat uygulanan hastalar A grubunu (n: 100), embriyo transferinden hem 3, hem 6 gün sonra 1'er mg leuprolid asetat uygulanan hastalar B grubunu (n: 84) ve rutinde olduğu gibi mikronize progesteron ve 17 β estradiol verilen hastalar kontrol grubunu (n: 95) oluşturmuştur. Gruplar arasında ortalama yaş, vücut kitle indeksi (BMI), infertilite süresi, siklusun 3. gününde değerlendirilen bazal FSH ve E₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1). İnfertilite sebepleri tablo 4.2'de gösterilmektedir. Buna göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmada A grubunda infertilite sebebinin açıklanamayan tipte ($p= 0,44$); B grubunda erkek faktörünün ($p=0,049$) ve kontrol grubunda tubal faktörün ($p= 0,027$) anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu gösterildi (Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara ait ortalama yaş, BMI, infertilite süresi, bazal FSH ve E₂ değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma)

	Kontrol	Grup A	Grup B
Yaş (yıl)	29,2 $\pm$ 4,6	28,9 $\pm$ 4,6	28,1 $\pm$ 4,3
BMI (kg/m ²)	23,5 $\pm$ 3,7	24,2 $\pm$ 4,3	24,6 $\pm$ 3,8
İnfertilite süresi (ay)	87,0 $\pm$ 50,2	79,4 $\pm$ 45,1	81,1 $\pm$ 45,9
Bazal FSH (mIU/mL)	6,3 $\pm$ 1,9	6,7 $\pm$ 2,0	6,0 $\pm$ 1,9
Bazal E ₂ (pg/mL)	51,1 $\pm$ 34,7	43,6 $\pm$ 23,2	49,5 $\pm$ 37,1
$p>0,05$			

Tablo 4.2. İnfertilite nedenleri

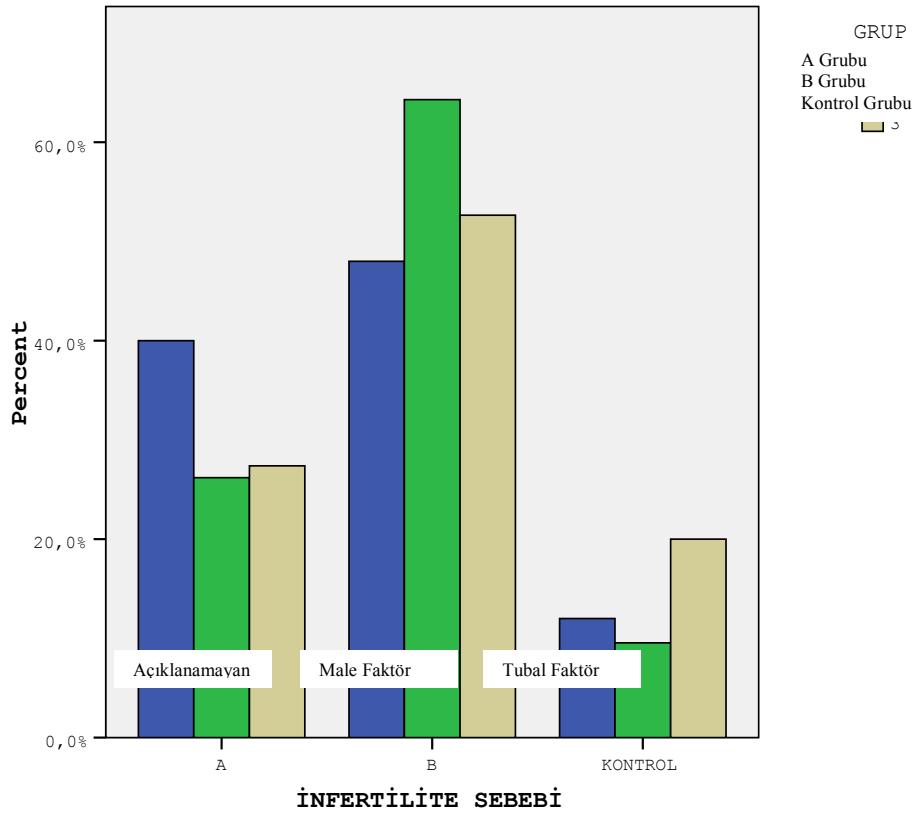
	Kontrol	Grup A	Grup B
Açıklanamayan (%)	27,4	40,0	26,2
Erkek faktörü (%)	52,6	48,0	64,3
Kadın faktörü (%)	20,0	12,0	9,5

GnRH ile uzun protokol uygulanan hastalarda kullanılan rekombinant FSH ve HMG dozları ve stimülasyon süreleri tablo 4.3’de gösterilmektedir. Kullanılan toplam rekombinant FSH dozu için yapılan karşılaştırmada A ve B grupları arasında p değeri $< 0,001$; A grubu ve kontrol grubu arasında p değeri $< 0,01$; B grubu ve kontrol grubu arasında p değeri $< 0,001$ olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Şekil 4.2). Ortalama toplam HMG dozunun üç grupta benzer olduğu ($p=0,803$) gösterildi. Ortalama stimülasyon süresinin gün olarak, A grubu ve kontrol grubu arasında benzer olduğu, A ve B grupları arasında p değeri $< 0,001$; B grubu ve kontrol grubu arasında ise p değeri $< 0,01$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Şekil 4.3).

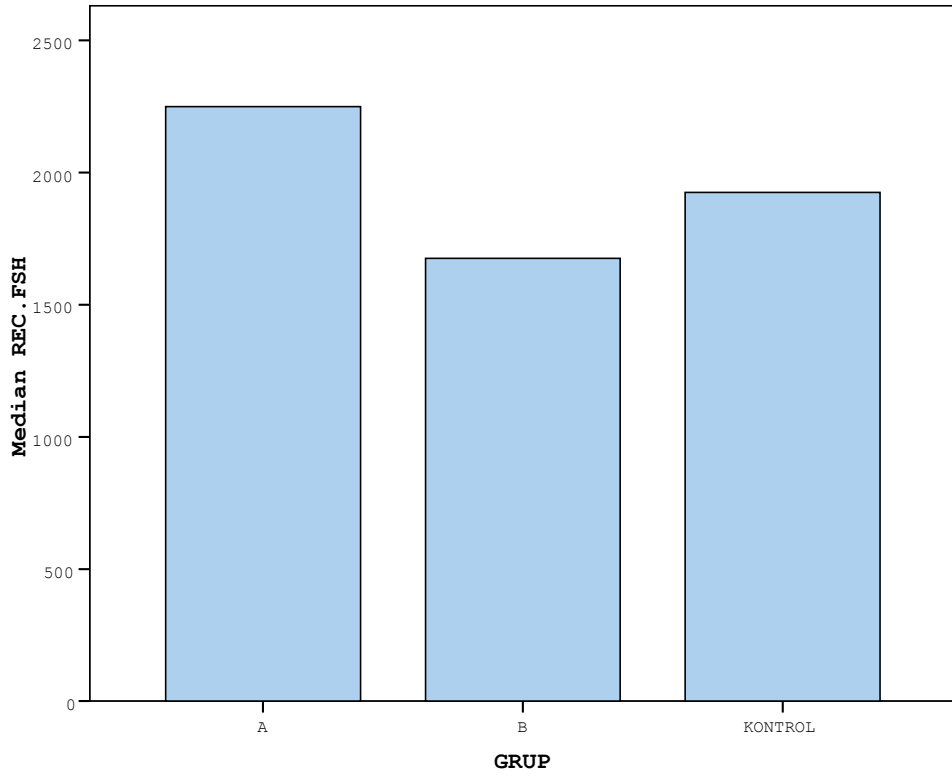
hCG gününde E_2 düzeyleri gebelik oranlarını etkilemesi ve OHSS riski açısından önemli olup, gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 3. günde ortalama embriyo sayısı, embriyo kaliteleri ve transfer edilen embriyo sayıları ve embriyo transferinin yapıldığı gündeki endometrium kalınlığı üç grupta karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Oosit toplama işleminin yapıldığı günde endometrium kalınlığı karşılaştırıldığında, B grubu ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, A grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0,01$) (Tablo 4.3).

Gruplar arasında fertilizasyon oranları, ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS), klinik gebelik oranları, devam eden gebelik ve abortus oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4, şekil 4.5, şekil 4.6, şekil 4.7). Çoğul gebelik oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında, A ve B grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$); A ve B grubunda kontrol

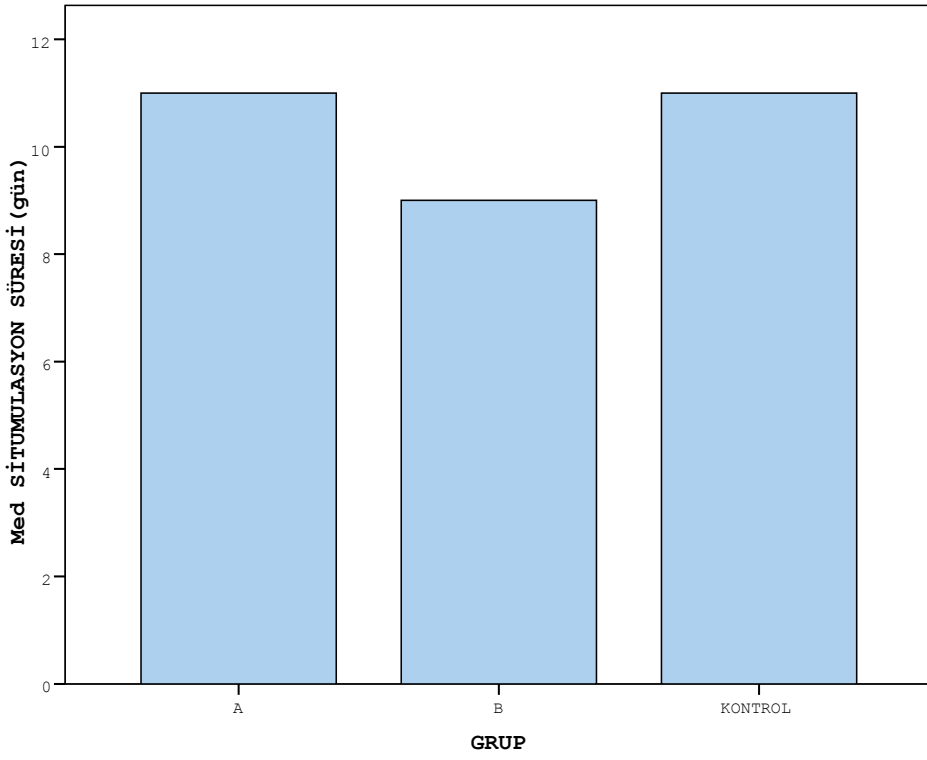
grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($P_{A-K}=0,048$ ve $P_{B-K}=0,014$, şekil 4.8). İmplantasyon oranları açısından gruplar arasında karşılaştırma yapıldı, A ile B grubu arasında ve A grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$); B grubunda implantasyon oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterildi ($p=0,025$) (Şekil 4.4).



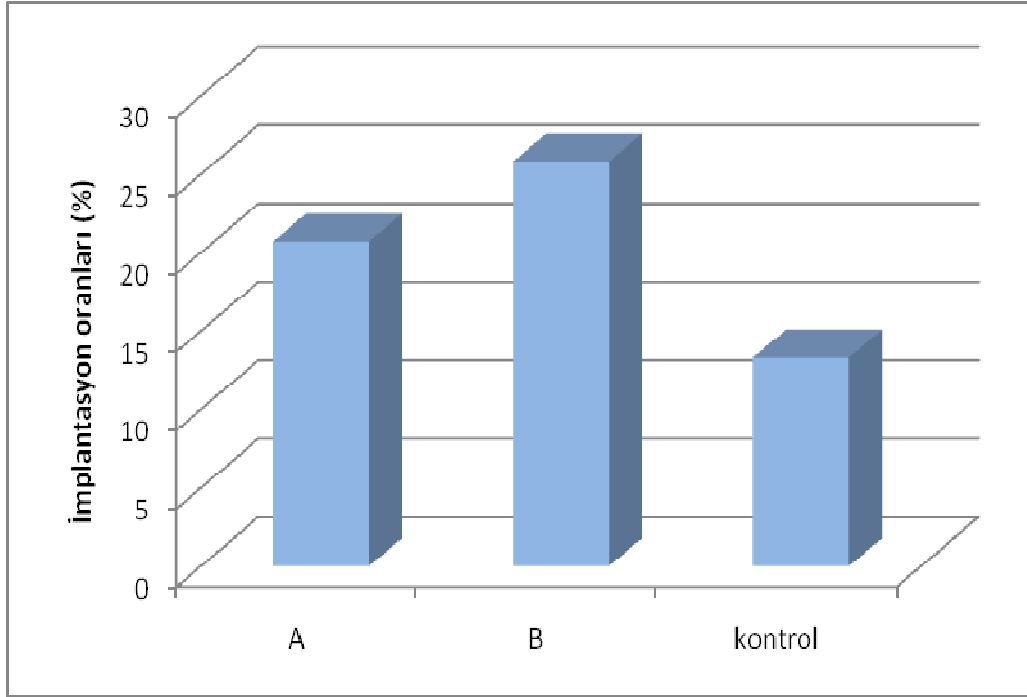
Şekil 4.1.İnfertilite sebeplerinin gruplardaki dağılımı



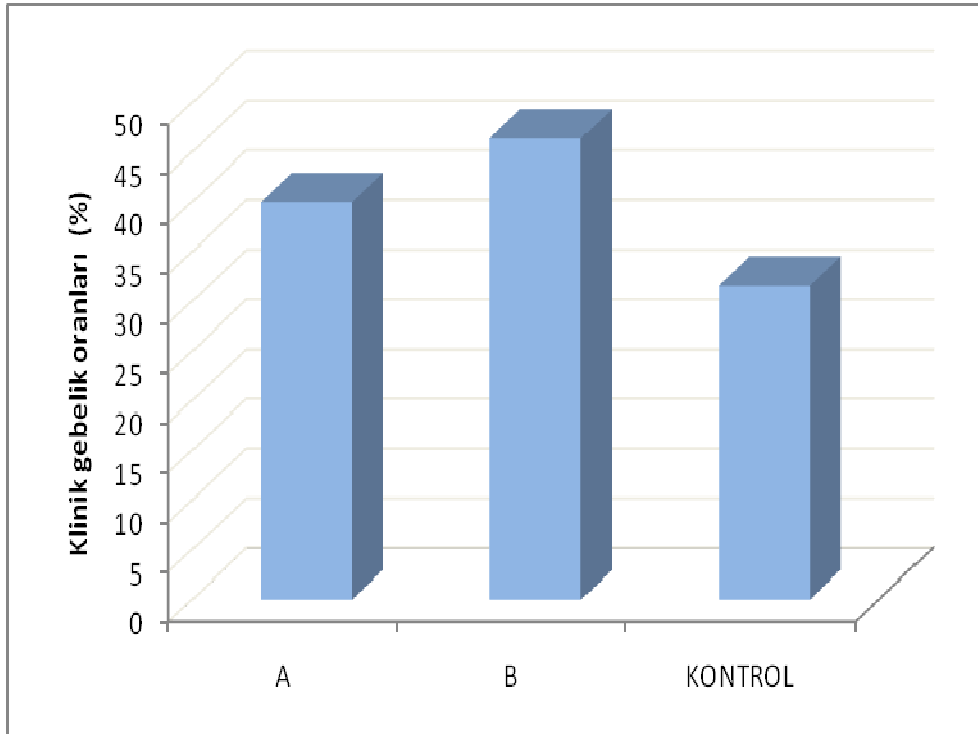
Şekil 4.2. İndüksiyonda kullanılan toplam r-FSH dozu



Şekil 4.3. Gruplardaki stimülasyon süresi (gün)



Şekil 4.4. A ve B grubu ile kontrol grubundaki implantasyon oranları



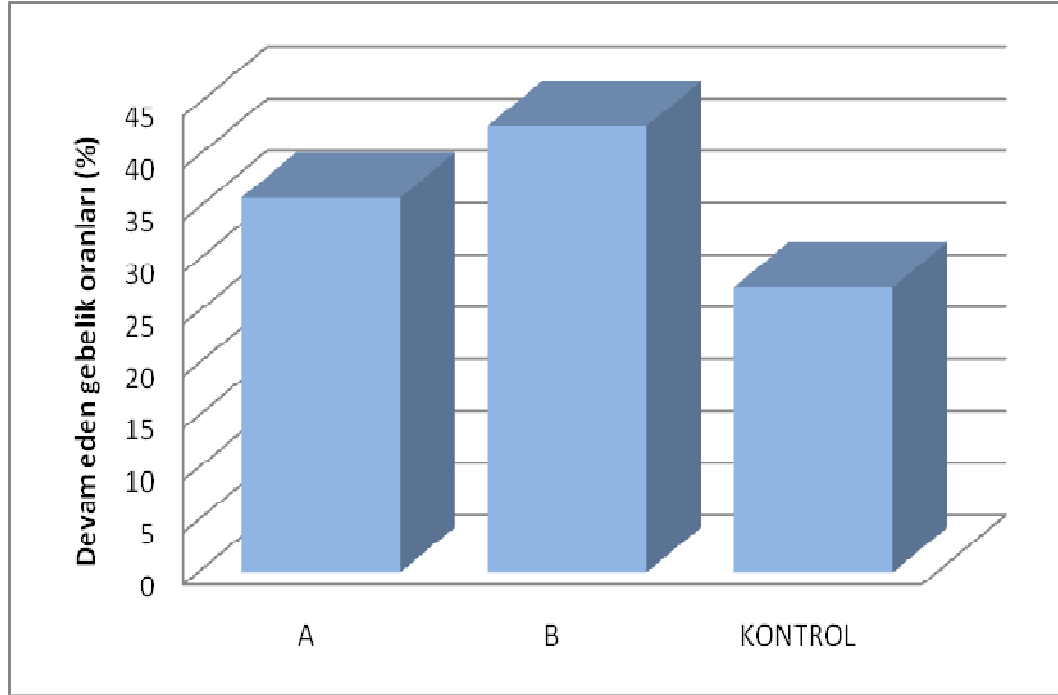
Şekil 4.5. Gruplardaki klinik gebelik oranları

Tablo 4.3. Grupların stimülasyon süresi, kullanılan gonadotropin dozları, hCG günü E₂ düzeyleri, transfer edilen embriyo sayısı ve OPU ve ET günü endometrium kalınlığı (ortalama ± standart sapma)

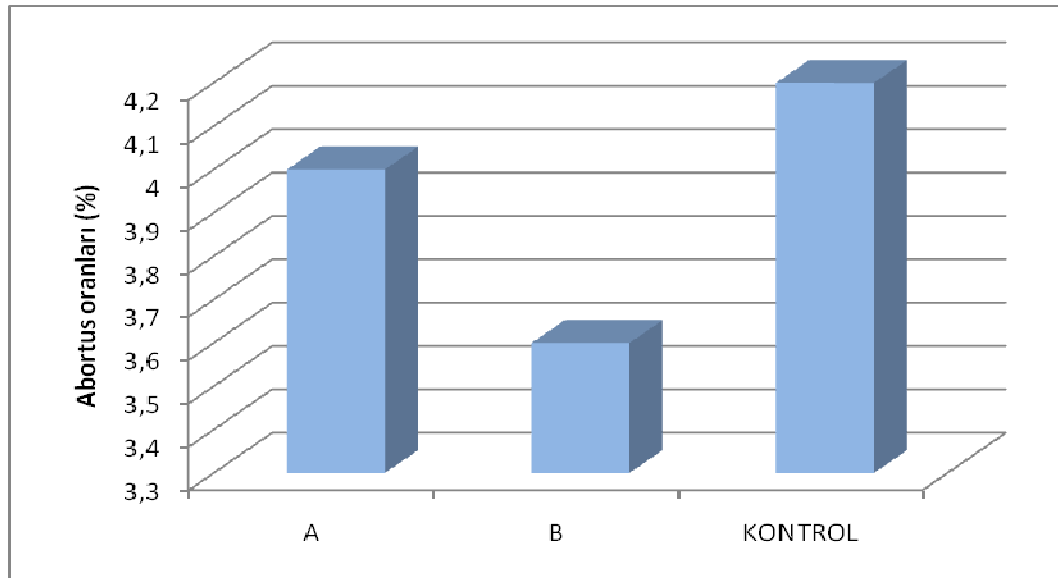
	Kontrol	Grup A	Grup B	p
Stimülasyon süresi (gün)	10,33±1,5	10,6±1,5	9,55±1,7	P_{A-B}<0,001 P _{A-K} >0,05 P_{B-K}<0,01
r-FSH dozu (IU)	1910±959,3	2218,5±816,3	1473,2±802,8	P_{A-B}<0,001 P_{A-K}<0,01 P_{B-K}<0,001
hMG dozu (IU)	633,8±767,1	575,5±612,7	757,1±909,3	p>0,05
hCG günü E ₂ (pg/mL)	3470±1665,8	3288±1919,3	3339±1873,1	p>0,05
Toplanan oosit sayısı	13,2±7,1	2,5±6,8	14,7±7,0	p>0,05
D3 Embriyo sayısı	5,27±4,2	4,41±3,1	5,24±3,6	p>0,05
Transfer edilen embriyo sayısı	2,68±0,7	2,71±0,7	2,76±0,5	p>0,05
OPU günü endometrium kalınlığı (mm)	10,6±2,0	11,0±1,4	10,8±1,5	p<0,05
Transfer günü endometirum kalınlığı (mm)	10,5±1,8	10,4±1,5	10,4±1,8	p>0,05

Tablo 4.4. Gruplarda fertilizasyon, klinik gebelik, çoğul gebelik, abortus, devam eden gebelik ve implantasyon oranları

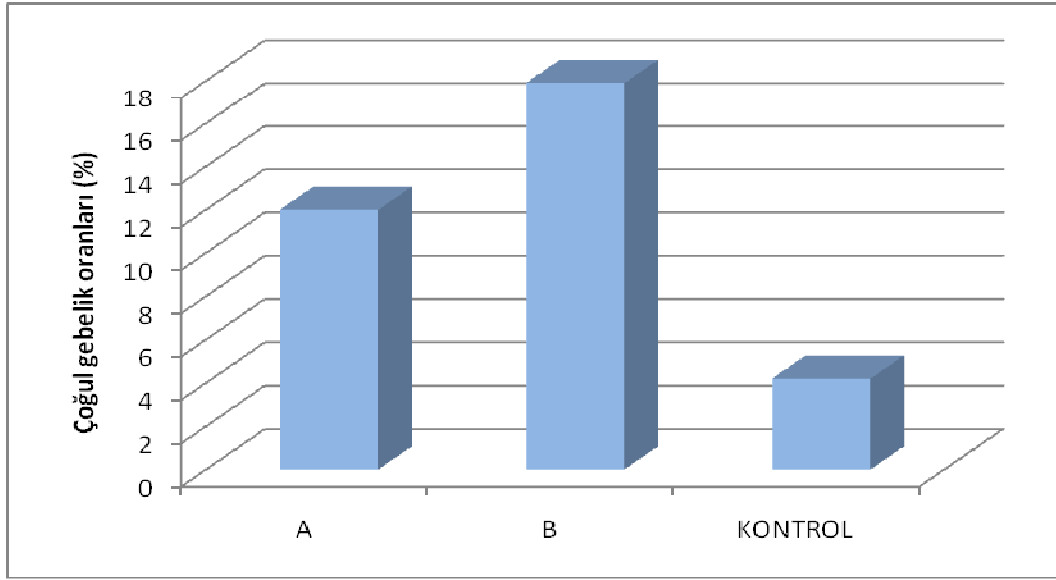
	Kontrol	Grup A	Grup B	p
Fertilizasyon oranı (%)	58,6	56,0	57,5	p>0,05
Klinik gebelik oranı (%)	31,6	40,0	46,4	p>0,05
OHSS (%)	5,3	5,0	6,0	p>0,05
				P _{A-B} >0,05
Çoğul gebelik oranı (%)	4,2	12,0	17,9	P_{A-K}<0,05 P_{B-K}< 0,01
Abortus oranı (%)	4,2	4,0	3,6	p>0,05
Devam eden gebelik oranı (%)	27,4	36,0	42,9	p>0,05
				P _{A-B} >0,05
İmplantasyon oranı (%)	13,3	20,7	25,8	P _{A-K} >0,05 P_{B-K}< 0,05



Şekil 4.6. Graplarda devam eden gebelik oranları



Şekil 4.7. Graplardaki klinik gebeliği olanlarda abortus oranları



Şekil 4.8. Gruplarda çoğul gebelik oranları

5.TARTIŞMA

Luteal faz desteği IVF tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bir çok klinik araştırma yapılmasına ve meta-analizler yayınlanmış olmasına rağmen, optimal protokol üzerinde bir konsensus henüz oluşmamıştır. Luteal faz desteği için rutinde kullanılan ajanlar progesteron ve hCG'dir. Progesteron veya hCG'nin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda bu iki ajandan birisiyle LFD uygulamasının gebelik oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (6,40,46). Progesteron ve hCG'nin etkinliklerinin karşılaştırıldığı randomize çalışmaları derleyen metaanalizler gebelik oranları açısından farklı sonuçlar vermektedir. Daya ve Gunby tarafından 2008 yılında hazırlanan Cochrane sistematik derlemesinde iki ajanın etkinliği benzer bulunurken, 2005 yılında yayınlanan meta-analiz göz önüne alındığında gebelik oranları hCG ile bir miktar daha yüksek görünmektedir (6,40). Ancak, Nosarka ve arkadaşları tarafından hazırlanan derlemenin çok daha az çalışmayı içerdiği ve bu derlemede hCG'nin üstünlüğünün büyük oranda hCG ile oral progesteron kullanımını karşılaştıran bir çalışmaya dayandığı görülmektedir (61). hCG kullanımının progesterona kıyasla en önemli dezavantajı birçok çalışmada ve meta-analizlerin hepsinde görüldüğü gibi ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskinde neden olduğu anlamlı artıştır (6,40). hCG tercih edilecek olsa bile en azından OHSS riski taşıyan hastalarda kullanılmaması uygun olacaktır. Prematür over yetmezliği (POY) olan kadınlarda östrojen ile priming sonrası oral medroksi progesteron (MP) kullanımı ile vaginal veya intramüsküler kullanımın karşılaştırıldığı bir çalışmada oral kullanımın endometriumda sekretuar transformasyonu sağlayamadığı görülmüştür (32,62). Oral kullanımla progesteronun bioyararlanımının azaldığı düşünülerek bir retro progesteron olan didrogesteronun oral kullanımı gündeme gelmiş ve araştırılmıştır. IVF sikluslarında didrogesteron ile vaginal MP'un karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer gebelik oranları elde edilmiş olmasına rağmen, yine POY'li kadınlarda yapılan benzer karşılaştırmalarda didrogesteron ile sekretuar transformasyonun senkronize olmadığı gözlenmiştir (41, 42). Yine oral bir progestagen olan klormadinonun intramüsküler (i.m.) uygulanan

progesteron ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, klormadinonun daha yüksek gebelik oranları bildirilmiştir (63). Intramusküler progesteron 25-100 mg/gün aralığında değişen dozlarda kullanılmaktadır. Vaginal progesteron kullanımı ile i.m. kullanımı karşılaştıran çalışmalar mevcuttur (43-45). Yayınlanmış meta analizlerde canlı doğum ve gebelik oranları açısından i.m. kullanım lehine hafif bir eğilim gözlenirse de, daha sonra yayınlanan yeni çalışmaların vaginal progesteron lehine sonuç verdiği dikkate alınmalıdır. Bu çalışmaların da dahil edilmesiyle i.m. uygulama lehine olan eğilim kaybolabilir (5,6,43). Progesterona hCG ilave edilmesinin, tek başına progesterona bir üstünlüğü gösterilememiştir (6).

IVF ilk uygulanmaya başlandığından bu yana aspirin, askorbik asit, prednizolon, E₂ ve GnRH agonistleri gibi ilaçlar yanında hipnoz, akupunktur gibi tamamlayıcı tıp uygulamalarının da gebelik oranlarını arttırabileceği öne sürülmüştür (46).

E₂ kullanımını inceleyen çalışmalarda 2-6 mg/gün arasında farklı E₂ dozları kullanılmıştır (47,48). Ek olarak vaginal ve transdermal östrojen preparatları da incelenmiştir. Bu çalışmalar arasında E₂'nin faydalı etkisinin olabileceğini düşündüren sonuçlar çalışmaların 6 mg/gün kollarında elde edilmiştir. Ancak stimüle sikluslarda E₂ düzeylerinin zaten suprafizyolojik düzeylere ulaştığı düşünülürse bu bulguların tesadüf olma olasılığı yüksek olarak değerlendirilebilir. 200 IU rekombinant FSH ve GnRH antagonisti ile ovülasyon indüksiyonu yapılan 101 hastaya 600 mg vajinal mikronize progesteron ve 101 hastaya da 600 mg mikronize progesteron ve oral 4 mg E₂ valerat luteal fazda verilmiş ve gebelik oranları birinci grupta % 26, ikinci grupta %29,7 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (50). 587 hastanın bulunduğu dört randomize kontrollü çalışmanın metaanalizi yapılmış ve progesterona östrojen eklemenin gebelik oranları üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiştir (64).

Aspirin ile yapılan bir çok çalışma farklı sonuçlar vermekle beraber, genel IVF hasta popülasyonunda olumlu bir etkisi gösterilememiştir (65-67). Prednizolon ile yapılmış randomize çalışmalar gebelik oranlarında bir artış ortaya koymuş değildir (51,52). Yakın zamanda yayınlanan büyük ölçekli bir randomize çalışmada gerçek

akupunktur ile placebo akupunktur uygulanan iki grup karşılaştırılmış ve akupunkturun bir yararı görülmemiştir (53).

GnRH agonistlerinin in vivo ve in vitro ortamlarda plasental hCG üretimini stimüle ettikleri bilinmektedir. Son yapılan çalışmalarda luteal fazda verilen GnRH agonistlerinin yardımcı üreme tekniklerinin sonuçları üzerinde yararlı etkileri olduğu öne sürülmektedir (7,8,68-71). Bu bilgiler ışığında yola çıkarak, çalışmamızı düzenledik. Bu çalışmada GnRH agonistlerinin implantasyon ve klinik gebelik oranları üzerine olumlu etkisinin olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Nitekim olumlu sonuç alınabilirse, henüz ortak görüş sağlanamamış luteal faz desteğinde agonist uygulaması bir seçenek olabilecektir. Çalışmamızda üç grup oluşturduk ve GnRH agonistlerinin tek doz ve çift doz uygulandığı iki grubu kontrol grubuyla karşılaştırdık. Randomizasyon yapılarak belirlenen gruplarda infertilite sebepleri karşılaştırıldığında; embriyo transferinden 3 gün sonra tek doz leuprolid asetat uygulanan A grubunda, açıklanamayan tipte infertilitenin; iki doz leuprolid asetat uygulanan B grubunda erkek faktörünün ve kontrol grubunda ise tubal faktörün daha fazla olduğu görüldü. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerle yapılan bazı çalışmalarda, gonadotropinlerle IUI tedavisinde başarısız olanlarda IVF başarısızlığının daha fazla olduğu gözlenmiştir (72). Bu da fertilizasyon anormalliklerinin, erken embriyo gelişimi veya implantasyon bozukluklarının bu kişilerde altta yatan sorumlu etkenler olabileceğini düşündürmektedir. Tanı konulmamış endometriozis olguları da, açıklanamayan infertilite sınıfında çalışmaya dahil edilmiş olabilir. Endometriozisli donörlerden alınan oositlerle elde edilen embriyoların, daha az blastomer sayısına ve hastalığı olmayanlara göre daha sık anormal veya morfolojisi durmuş embriyolara sahip oldukları anlaşılmıştır (73). Bu gözlemler endometriozislilerde saptanan daha düşük implantasyon ve gebelik oranlarının azalmış endometrial reseptiviteden ziyade oosit kalitesi ve sonraki embriyogeneze bağlı olduklarını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında embriyo kaliteleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Açıklanamayan tip infertilitenin daha çok olduğu A grubunda, implantasyon oranları kontrol grubuna göre daha düşük değildi. Aksine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da, oran daha yüksek ve B grubuna yakındı. Ovülasyon indüksiyonunda kullanılan rekombinant FSH toplam dozunun B grubunda diğer gruplara göre daha az, A

grubunda ise anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Fazla doz genellikle BMI yüksek olan kişilerde görülür, ancak çalışmamızda gruplar arasında, BMI karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Stimülasyon süresinin de B grubunda kısa olması, bu grubu oluşturan kişilerin foliküler cevabının iyi olduğunu düşündürebilir. Ancak A grubunda, stimülasyon süresi kontrol grubuyla benzer ve kullanılan toplam rekombinant FSH dozu fazla iken, implantasyon oranının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kontrol grubundan fazla ve B grubuna yakın olması dikkat çekicidir. Oosit toplama işleminin yapıldığı günde endometrium kalınlığı A grubunda kontrol grubuna göre fazla bulundu, ancak transfer gününde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Endometrium kalınlığı 7 mm altında ise implantasyon şansının çok düşük olduğu ve kalınlık arttıkça implantasyon şansının da artacağı öne sürülmektedir (28). Bizim çalışmamızda, hiçbir grupta endometrium kalınlıkları 7 mm ve altında saptanmadı.

GnRH dekaeptidi 8. kromozomun kısa kolunda kodlanmış, yarı ömrü 2-4 dk arasında olan ve hipotalamusta nöroendokrin hücrelerde sentezlenen bir hormondur. 60-90 dakikalık pulsasyonlarla salınır ve sistemik dolaşımdaki miktarı ölçülemeyecek kadar azdır. Hem FSH, hem de LH sekresyonuna yol açarken sentezlenmelerini de indükler. Reseptörleri; hipofiz, over ve endometriumda bulunmaktadır. Ancak embriyo üzerinde de reseptörleri olabileceği düşünülmektedir. GnRH analoglarının doğal GnRH ya göre reseptör afinitesi 20 kat daha fazladır. Agonistler, hipofizde gonadotrop hücreleri sensitize ederek FSH ve LH salınımını artırır ("flare up"). Bu perioddan sonra reseptörlerin "down" regüle olmasından dolayı hipofiz refrakter kalır. "Down regülasyon" eşik değer dozuna bağlıdır, genellikle LH pikini engellemek için gereken doz prostat kanserinde kullanılan dozun yarısıdır (<100 mcg). "Down regülasyon" oluştuktan sonra agonist dozu azaltılabilir. Normal bir siklusta GnRH agonistlerinin FSH, LH ve E₂ üzerindeki etkisini göstermek amacıyla yapılan bir çalışmada (Park ve ark.), GnRH agonistlerinin mikrodозlarıyla bile hipofizer "down regülasyon" olabileceği gösterilmiştir. "Flare-up" etki ilk 3 gün boyunca izlenmekte, daha sonra ise supresyon başlamaktadır (74). Biz bu çalışmada B grubunu oluştururken "flare up" etki süresini uzatmak için ikinci doz GnRH agonisti verdik. GnRH reseptörleri endometriumda, "transforming growth faktör", fibronektin, "matrix

metalloproteinase" (MMP) ve L-Selektin gibi embriyo implantasyonunda etkili olan parakrin faktörleri modüle eder (75). Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) sonrası oosit toplanma işleminden yaklaşık 7 gün sonra suprafizyolojik seviyelerde olan estradiol seviyeleri keskin düşüşler göstermektedir. Buna dayanılarak çalışmamızda agonistlerin verilme zamanı planlanmıştır. GnRH agonistlerinin herhangi bir nedenle erken gebelik döneminde kullanılmasının abortus veya anomali gelişme riskini arttırmadığı gösterilmiştir (68).

GnRH agonistlerinin belli bir doz ve sıklıkta düşük dozda verilmesinin luteal fazı bozmadığı ve corpus luteum üzerinde stimulator etkisi olduğu gösterilmiştir (8). Mekanizma net değildir. Luteal fazda verilen GnRH analogu, hipofizer gonadotrop hücrelerden LH salınımını uyarak veya direkt olarak endometriumdan lokal GnRH reseptörlerini aktive ederek corpus luteumu destekliyor olabilir (7). GnRH agonistlerinin direkt olarak erken embriyo üzerinde de etkisi olduğu düşünülmektedir (68). Bazı çalışmalarda da GnRH ve agonistlerinin plasental hCG üretimini stimüle ettikleri in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (76,77). Bunun yanında ilginç olarak, abortus hikayesi ve düşük hCG düzeyleri olan gebe kadınların serumlarında GnRH antikoru saptanmıştır (76) ve bu durum erken gebeliğin fizyolojisinde GnRH-hCG ilişkisini doğrulamaktadır (68). Mid-luteal tek doz GnRH agonisti verilerek, ICSI'den 15 gün sonra hCG düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (78). Bu çalışmalar neticesinde, GnRH agonistlerinin direkt embriyo üzerinde etkili oldukları yüksek hCG seviyelerinden veya direkt endometrium ve corpus luteum üzerinde etkili oldukları yüksek E₂ ve progesteron düzeylerinden yola çıkılarak düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da, agonist verilen gruplardaki abortus oranları kontrol grubuyla istatistiksel olarak benzer bulunmuş olsa da, B grubunda daha düşük oranda olduğu gözlemlendi (şekil 4.7).

Tesarik ve arkadaşlarının 2004'de, 276 çift ile donör kullanarak yapmış olduğu bir çalışmada; bir gruba ICSI'den 6 gün sonra tek doz 0,1 mg triptorelin diğer gruba da plasebo uygulanmış ve gruplar klinik gebelik oranları, implantasyon oranları, çoğul gebelik oranları ve canlı doğum oranları karşılaştırılmış. Agonist kullanılan grupta oranlar, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (68).

Pirard ve arkadaşlarının 2006'da yapmış olduğu bir randomize çalışmada (8); HMG/FSH ve GnRH antagonistleri ile kontrollü ovaryen hiperstimülasyon yapılan 6 hastaya 15 gün boyunca 10.000 hCG yi takiben günde 3 kez 200 mg vajinal mikronize progesteron (grup A), 2 hastaya günaşırı 100 µg buserelin (grup B), 3 hastaya günlük 100 µg buserelin (grup C), 6 hastaya günde 2 kez 100 µg buserelin (grup D) ve 6 hastaya günde 3 kez 100 µg buserelin (grup E) verilmiş ve artan dozlarda GnRH agonisti verildiğinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında implantasyon ve canlı doğum oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. İntranazal buserelin verilmesi, foliküler matürasyonu etkileyerek luteal faz desteği sağlayabileceği düşünülmektedir.

Tesarik ve arkadaşlarının 2006'da yaptıkları bir başka çalışmada (7), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ve embriyo transferi (ET) programında bulunan 300 agonist siklusu ve 300 antagonist siklusunda olan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara luteal fazda rutin olarak 400 mg vajinal mikronize progesteron, 4 mg E₂ valerat ve hCG desteği verilmiş; her grubun yarısına OPU sonrası 6. günde 0,1 mg triptorelin tek doz, diğer yarısına da plasebo tek doz yapılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Midluteal tek doz GnRH agonisti eklenmesinin her iki grupta da implantasyon ve canlı doğum oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda saptanan yüksek hCG değerleri, GnRH agonistlerinin direkt embriyo üzerindeki etkilerine bağlanırken; yüksek E₂ ve P değerleri, direkt endometrium ve corpus luteum üzerindeki etkilerine bağlanmıştır.

Qublah ve arkadaşlarının 2008'de 120 infertil çift ile yapmış oldukları bir başka çalışmada (69); endometrium kalınlığı ≤ 7 mm olan bir gruba oosit toplama gününde, transfer günü ve transferden 3 gün sonra GnRH agonisti, diğer gruba ise plasebo uygulanmış. Agonist verilen grupta implantasyon ve gebelik oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve bu da agonistlerin direkt olarak endometrium ve corpus luteum üzerindeki etkilerine bağlanmıştır.

Razieh ve arkadaşlarının 2009'da 180 infertil çift ile yaptıkları bir çalışmada (70); bir gruba luteal faz desteğine embriyo transferinden 3 gün sonra GnRH agonisti

eklenmiş, diğer gruba da aynı zamanda plasebo uygulanmış ve agonist alan grupta implantasyon ve klinik gebelik oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Isık ve arkadaşları tarafından 2009'da 164 infertil çift ile yapılan çalışmada (71); antagonist protokol ile ovülasyon indüksiyonu uygulanan çiftlerden bir gruba (74 çift) 0,5 mg leuprolid asetat ICSI'den 6 gün sonra luteal faz desteğine eklenirken, diğer gruba (80 çift) sadece 600 mg mikronize progesteron verilmiş. Agonist eklenen grupta implantasyon, klinik gebelik, çoğul gebelik ve canlı doğum oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda, leuprolid asetat dozunu protokolün başındaki 1 mg olan standart doz ile aynı uyguladık. Henüz doz konusunda görüş birliği olmamakla birlikte, daha yüksek doz uygulamanın yararlı etkisi olduğu söylenemez. Ancak düşük miktarda tekrarlayan dozların klinik gebelik ve implantasyon oranları üzerine etkilerini yorumlayabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına bakacak olursak, B grubunda implantasyon oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. A grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark görünmese de oran, B grubuna yakındır. Bu durumda yukarıda bahsettiğimiz çalışmalarda olduğu gibi, GnRH agonistinin tekrarlayan dozunun direkt olarak endometrium üzerinde veya corpus luteum üzerinde etkili olarak implantasyona yararlı etkisinin olduğu düşünülebilir. Bunun yanında transfer edilen embriyo sayıları benzer olmasına rağmen, B grubunda çoğul gebelik oranlarının anlamlı olarak yüksek bulunması da bu düşüncemizi desteklemektedir. Çoğul gebelik oranlarının artışının yanında, agonist uygulanan gruplarda OHSS gelişme riskinin artması beklenebilir. Ancak çalışmamızda, bu gruplarla kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalarda olduğu gibi luteal fazda GnRH agonisti verilen gruplar (A ve B grubu), rutin luteal faz desteği alan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak oranlara bakıldığında A ve B grubunda oranın, kontrol grubuna göre fazla olduğu dikkati çekmektedir.

Bununla birlikte GnRH agonsitlerinin yararlı etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Akif Cam ve arkadaşları tarafından 2004'de yapılan bir hayvan

alışmasında hCG ve GnRH agonistleri, plasebo grubuyla karşılaştırılmış ve hCG uygulanan grupta canlı doğum oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (79). Bizim alışmamızda gebeliklerin tümü terme kadar takip edilmediğinden canlı doğum oranları belirlenemedi.

Ata ve arkadaşlarının, "long protokol" ile kontrollü ovaryen hiperstimülasyon sağlanan IVF programındaki 570 hastada yapmış olduğu başka bir çalışmada; luteal faz desteğinde rutin progesterona ek olarak, bir gruba tek doz 0,1 mg triptorelin bir gruba ise plasebo uygulanmış. Agonist verilen grupta devam eden gebelik oranlarında artış görülmemiştir (80).

Çalışmaların çoğunda luteal fazda verilen GnRH agonistlerinin, gebeliğın devamında herhangi bir etkisinin olup olmadığı konusunda bir uzlaşma sağlanamazken, implantasyonu desteklediğı konusunda görüş birliğı vardır.

Her ne kadar luteal fazda kullanılan yüksek doz agonist erken abortusları azaltmasa da, gebeliğın devamını engellemediğı ve hatta implantasyonu desteklediğı öne sürölmektedir ve bizim çalışmamızın sonuçları da bu yöndedir.

6. SONUÇLAR

İnfertilite tedavisinde luteal faz desteği (LFD), embriyo implantasyon oranlarını, klinik gebeliği ve doğum oranlarını arttırdığından pratikte yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak, luteal faz desteği üzerine bir konsensus henüz oluşmamıştır. Progesteron ve hCG rutinde kullanılmakla birlikte, son yıllarda GnRH agonistlerinin luteal faz desteğine yararlı etkisi üzerinde durulmaktadır. GnRH agonistlerinin belli bir doz ve sıklıkta düşük dozda verilmesinin luteal fazı bozmadığı ve corpus luteum üzerinde stimulatör etkisi olduğu gösterilmiştir ancak mekanizma net değildir. Luteal fazda verilen GnRH analogu, hipofizer gonadotrop hücrelerden LH salınımını uyarak veya direkt olarak endometriumda lokal GnRH reseptörlerini aktive ederek corpus luteumu destekliyor olabilir. Direkt olarak erken embriyo üzerinde de etkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda "long protokol" uygulanan IVF-ET sikluslarında, rutin luteal faz desteğine GnRH agonisti eklemenin, implantasyon ve klinik gebelik oranları üzerinde yararlı etkisinin olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık. Rutin luteal faz desteğine OPU günü başlarken; GnRH agonistini benzer çalışmalarda olduğu gibi, bir grupta ICSI'den 6 gün sonra tek doz, bir grupta ilk dozdan 3 gün sonra toplam iki doz uyguladık. GnRH agonisti uygulanmayan kontrol grubunu iki gruba karşılaştırdık.

Çalışmamızda, iki doz GnRH agonisti uygulanan grupta (B grubu) implantasyon oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tek doz uygulanan grupta (A grubu) ise, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görünmese de oran, B grubuna yakındır. Bu durumda, GnRH agonistinin tekrarlayan dozunun direkt olarak endometrium üzerinden veya corpus luteum üzerinden implantasyona yararlı etkisinin olduğu düşünülebilir. Bunun yanında transfer edilen embriyo sayıları benzer olmasına rağmen, B grubunda çoğul gebelik oranlarının anlamlı olarak yüksek bulunması da bu düşüncemizi desteklemektedir. Çalışmamızda, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmaların çoğunda luteal fazda verilen GnRH agonistlerinin, devam eden gebelik oranları üzerindeki etkisi net değilken, implantasyonu desteklediği konusunda görüş birliği vardır. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu yöndedir. Ancak istenmeyen çoğul gebelik oranlarının agonist uygulanan grupta yüksek bulunması, luteal faz desteğinde kullanılması yönünden kafa karıştırıcıdır. Tek embriyo transferi ile kombinasyonu uygun olabilir.

ÖZET

UZUN PROTOKOL IVF-ET UYGULAMALARINDA STANDART LUTEAL FAZ DESTEĞİNE GnRH AGONİSTİ EKLENMESİNİN YERİ

Stimüle sikluslarda gelişen multipl corpus luteumlar tarafından, erken luteal fazda suprafizyolojik dozda salgılanan steroid hormonların, hipotalamo hipofizer aksdan LH salınımını inhibe ederek, luteal fazın kısalmasına neden olması luteal faz yetmezliğine neden olmaktadır. İnfertilite tedavisinde luteal faz desteği (LFD), yaygın olarak uygulanmaktadır. Rutinde kullanılan progesteron, östrojen ve hCG gibi ajanlar dışında, son dönemde GnRH agonist uygulaması gündeme gelmiştir. Çalışmamızda "long protokol" uygulanan IVF sikluslarında, rutin luteal faz desteğine GnRH agonisti eklenmesinin implantasyon oranları üzerinde, yararlı etkisi olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 300 çift dahil edilmiş, takibi yapılamayan 21 çift çalışma dışında bırakılmıştır. Rutin luteal faz desteği alan hastalar bilgisayar programına göre randomize edilmiş ve üç gruba ayrılmıştır. ICSI'den 6 gün sonra tek doz 1 mg leuprolid asetat uygulanan A grubu (n:100) ve ilk dozdan 3 gün sonra ikinci doz 1 mg leuprolid asetat uygulanan B grubu (n:84), sadece rutin luteal faz desteği alan kontrol grubu (n:95) ile implantasyon, klinik gebelik, devam eden gebelik ve çoğul gebelik oranları açısından karşılaştırılmıştır.

İmplantasyon oranlarına bakıldığında, A ile B grubu arasında ve A grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$); B grubunda implantasyon oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterildi ($p=0,025$). Çoğul gebelik oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında, A ile B grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$); A ve B grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($P_{A-K}=0,048$ ve $P_{B-K}=0,014$). Gruplar arasında ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS), klinik gebelik oranları, devam eden gebelik ve abortus oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak, luteal faz desteğinde GnRH agonisti uygulamasının implantasyon oranlarını arttırdığı söylenebilir. Ancak klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarını etkilemediğinden rutinde kullanımı ile ilgili olarak yorum yapmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Luteal faz desteği, GnRH agonisti, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, implantasyon oranı

SUMMARY

THE SIGNIFICATION OF ADDITION GnRH AGONIST TO STANDART LUTEAL PHASE SUPPORT IN LONG PROTOCOL IVF-ET CYCLES

Multiple corpus luteums in stimulated cycles secrete supra-physiologic doses of steroid hormones inhibiting LH secretion from hypothalamo-hypophysial axis; resulting in shortening and insufficiency of luteal phase. Luteal phase support is frequently used in infertility treatment. Nowadays, usage of GnRH agonists besides routine treatment with progesterone, estrogen and hCG to support luteal phase, has become a current issue. This study is designed to reveal effect of addition of GnRH agonists to routine luteal phase support medication, on implantation in long protocol IVF cycles.

300 couples were included in the study of which 21 were dropped out due to incomplete follow up. Patients taking luteal phase support medication were randomized into three groups. Single dose 1 mg leuprolide acetate was administered 6 days after ICSI in patients in Group A while a second dose of 1mg leuprolide acetate was administered 3 days after the first dose in Group B patients. Control group consisted of patients taking only routine luteal phase support medication. Implantation, clinical pregnancy, ongoing pregnancy and multiple pregnancy rates of all three groups are compared.

While implantation rates were not significantly different between Group A and B, and also Group A and control group ($p>0,05$), implantation rate in Group B was significantly higher than control group ($p=0,025$). Multiple pregnancy rates were not significantly different between group A and B ($p>0,05$) but both were significantly resulted with higher multiple pregnancy rates than control group ($P_{A-K}=0,048$ and $P_{B-K}=0,014$). There was not any significant difference among all three groups in OHSS, clinical pregnancy, ongoing pregnancy and abortus ratios ($p>0,05$).

In conclusion GnRH agonists in luteal support medication may increase implantation rates. Since clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates were not affected by

addition of GnRH agonists to routine luteal phase support; further investigation is needed to reach more precise data to encourage GnRH agonists as routine luteal phase medication.

Keywords: Luteal phase support, GnRH agonists, intracytoplasmic sperm enjection, implantation rate

7. KAYNAKLAR

1. Van Der Gaast MH, Beckers NG, Beier-Hellwig K, Beier HM, Macklon NS, Fauser BC. Ovarian stimulation for IVF and endometrial receptivity-the missing link. *Reprod Biomed Online* 2002;5:36-43.
2. Kolibianakis EM, Bourgain C, Platteau P, Albano C, Van Steirteghem AC and Devroey P. Abnormal endometrial development occurs during the luteal phase of nonsupplemented donor cycles treated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin releasing hormone antagonists. *Fertil Steril* 2003;80:464-6.
3. 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* 2003;88:4186-92.
4. Forman R, Belaisch-Allart J, Fries M, Hazout A, Testart J, Frydman R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril* 1988;49:118-22.
5. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287-99.
6. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst rev.* 2008;16:CD004830. Review.

7. Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, Mendoza C. Beneficial effect of luteal phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist and antagonist treated ovarian stimulation cycles. Hum Reprod 2006;21:2572-79.
8. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. Hum Reprod 2006;21:1894-1900.
9. Speroff L, Glass NH, Kase R. G.Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility.6 th edition. 1999:84,171,213,236,1013,1075,1097,1133.
10. Westrom L, Effect of pelvic inflammatory disease on fertility, Venereology 1995;8:219.
11. Kişnişçi H, "Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi", 1996:1. Baskı, Güneş kitabevi, ANKARA.
12. Bongso A.Handbook on blastocyst culture. 1999:13,21.
13. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal FSH level is a beter predictor of in vitro fertilization performance than age. Fertil Steril 1991;55:784-91.
14. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LF et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. Fertil Steril 2005; 83:291-301.

15. Franchin R, de Ziegler D, Olivennes F. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:1607-11.
16. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83: 4177-88.
17. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065-71.
18. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J. Serum anti-Müllerian 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.
19. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. A prospective assesment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 350-5.
20. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messelian G, Seifer DB. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo quality. *Hum Reprod* 2006;21:159-63.
21. Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999;72:63.

22. Santarano N, Adel T, skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women, *fertil Steril* 1999;71:658.
23. Vollman RF, The menstrual cycle. *Major probl Obstet Gynecol* 1977;7:1-193.
24. Zonneveld P, Schetter GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women, *Hum Reprod* 2003;18:495.
25. Donnez J, Joudel P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424.
26. Barlow DH. GnRH agonists and in vitro fertilization. *J Reprod Med* 1998;43:245-51.
27. Edwards RG. IVF, IVM, natural cycle IVF, minimal stimulation IVF - time for a rethink. *Reprod Biomed Online* 2007; 15:106- 19.
28. Kahraman S, Karlıkaya G. Ovulasyon indüksiyonu İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2009.
29. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 1993;8:653-9.
30. Whelan III JG, Vlahos NK. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:883-896.

31. Fatemi HM, Camus M, Kolibianakis EM, Tournaye H, Papanikolaou EG, Donoso P, Devroey P. The luteal phase of recombinant follicle-stimulating hormone/ gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles during supplementation with progesterone or progesterone and estradiol. *Fertil Steril* 2006;87:504-8.
32. Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, Smits J, Van Steirteghem AC. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990; 5:537-43.
33. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77:318-323.
34. Jones GS. Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991; 3: 641- 8.
35. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976; 1:880- 2.
36. Kerin JF, Broom TJ, Ralph MM, Edmonds DK, Warnes GM, Jeffrey R, et al. Human luteal phase function following oocyte aspiration from the immediately preovular graafian follicle of spontaneous ovular cycles. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:1021- 8.
37. Tavaniotou A, Devroey P. Effect of human chorionic gonadotropin on luteal luteinizing hormone concentrations in natural cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 654- 5.
38. Friedler S, Gilboa S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron El R. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment - a comparative study. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 27- 32.

39. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:2508-13.
40. Nosarka S, Kruger T, Siebert I, Grove D. Luteal phase support in in vitro fertilization: meta-analysis of randomized trials. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 60: 67- 74.
41. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductivetechnology (ART) cycles: Results of a randomised study.*J Steroid Biochem mol Biol* 2005;97:416-20.
42. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 68-72.
43. Dal Prato L, Bianchi L, Cattoli M, Tarozzi N, Flamigni C, Borini A. Vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation: a prospective randomized trial. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 361- 7.
44. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky, Hornstein MD. Comparison of Crinone 8% intravaginal gel and intramuscular progesterone supplementation for in vitro fertilization/embryo transfer in women under age 40: interim analysis of a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 89: 485- 7.
45. Khan N, Richter KS, Newsome TL, Blake EJ, Yankov VI. Matched-samples comparison of intramuscular versus vaginal progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2009;91:2445-50.

46. 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: 581- 90.
47. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levran D. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 761- 6.
48. Ceyhan ST, Basaran M, Duru NK, Yilmaz A, Goktolga U, Baser I. Use of luteal estrogen supplementation in normal responder patients treated with fixed multidose GnRH antagonist: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2008;89: 1827-30.
49. Serna J, Cholquevique JL, Cela V, Martinez-Salazar J, Requena A, Garcia-Velasco JA. Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2008; 90: 2190-95.
50. Fatemi HM, Kolibianakis EM, Camus M, et al. Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006;21:2628-32.
51. Ubaldi F, Rienzi L, Ferrero S, Anniballo R, Iacobelli M, Cobellis L, et al. Low dose prednisolone administration in routine ICSI patients does not improve pregnancy and implantation rates. *Hum Reprod* 2002; 17: 1544- 7.
52. Revelli A, Dolfin E, Gennarelli G, Lantieri T, Massobrio M, Holte JG, et al. Low-dose acetyl salicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2008;90:1685-91.

53. El-Toukhy T, Sunkara SK, Khairy M, Dyer R, Khalaf Y, Coomarasamy A. A systematic review and metaanalysis of acupuncture in in vitro fertilisation. *BJOG* 2008; 115: 1203- 13.
54. Albano C, Grimbizis G, Smitz J et al. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Fertil Steril* 1998;70:357-9.
55. De Jong D, Macklon NS, Fauser BC. A pilot study involving minimal ovarian stimulation for in vitro fertilization: extending the 'follicle-stimulating hormone window' combined with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril* 2000;73:1051-4.
56. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, Mauri D, Tzioras S, Badawy A, Messinis IE. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.12.058.
57. Mochtar MH, Van Wely M, Van der Veen F. Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2006;21:905-908.
58. Williams SC, Oehninger S, Gibbons WE, Van Cleave WC, Muasher SJ. Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2001;76:1140-3.
59. Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Mourad LM, Serour GI, Mansour RT. Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks. *Hum Reprod* 2008;23:857-862.

60. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation for an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:452-66.
61. Buvat J, Marcolin G, Guittard C, Herbaut JC, Louvet AL, Dehaene JL. Luteal support after luteinizing hormone-releasing hormone agonist for in vitro fertilization: superiority of human chorionic gonadotropin over oral progesterone. *Fertil Steril* 1990; 53: 490- 4.
62. Devroey P, Palermo G, Bourgain C, Van Waesberghe L, Smitz J, Van Steirteghem AC. Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J Fertil* 1989; 34:188-93.
63. Iwase A, Ando H, Toda S, Ishimatsu S, Harata T, Kurotsuchi S, et al, Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment: a prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277:319- 24.
64. Kolibinakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, et al. Estradiol addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; 23:1346-1354.
65. Ruopp MD, Collins TC, Whitcomb BW, Schisterman EF. Evidence of absence or absence of evidence? A reanalysis of the effects of low-dose aspirin in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008; 90:71- 6.
66. Khairy M, Banerjee K, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y. Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2007; 88: 822- 31.

67. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Li TC, Stern C, Nardo LG. Low-dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13:357- 64.
68. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Enhancement of embryo developmental potential by a single administration of GnRH agonist at the time of implantation. *Human Reprod* 2004; 19: 1176 – 1180.
69. Qublah H, Amarin Z, Al-Quda M, Diab F, Nawareh M, Malkawi S, Balawnew M. Luteal phase support with GnRH-a improves implantation and pregnancy rates in IVF cycles with endometrium of ≤ 7 mm on day of egg retrieval. *Human Fertility*, 2008; 11: 43 – 47.
70. Razieh DF, Maryam AR, Nasim T. Beneficial effect of luteal-phase gonadotropin-releasing hormone agonist administration on implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2009; 48: 245-8.
71. Isik AZ, Caglar GS, Sozen E, Akarsu C, Tuncay G, Ozbicer T, Vicdan K. Single-dose GnRH agonist administration in the luteal phase of GnRH antagonist cycles: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:472-7.
72. Takeuchi S, Minoura H, Shibahara T, Shen X, Futamura N, Toyoda N. In vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection for couples with unexplained infertility after failed direct intraperitoneal insemination. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:515-20.
73. Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril*. 2000; 74: 31-34.

74. Park WI, Kim SS, Chung HR, Shin SY, Lee JY. Early and late hormonal responses to the microdose gonadotropin-releasing hormone agonist in normal menstruating women. *Fertil Steril* 2004;81:1067-72.
75. Vlahos NF, Lipari CW, Bankowski B, Lai TH, King JA, Shih IeM, Fragakis K, Zhao Y. Effect of luteal-phase support on endometrial L-selectin ligand expression after recombinant follicle-stimulating hormone and ganirelix acetate for in vitro fertilization. *J.Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4043-9.
76. Siler-Khodr TM, Smikle CB, Sorem KA, Grayson MA, Spencer DK, Yoder BA, Khodr GS. Effect of excessive GnRH-binding substance on circulating maternal hCG in human pregnancy. *Early Pregnancy* 1997;3:10-4.
77. Iwashita M, Kudo Y, Shinozaki Y, Takeda Y. Gonadotropin-releasing hormone increases serum human chorionic gonadotropin in pregnant women. *Endocr J* 1993;40:539-44.
78. Lambalk CB, Homburg R. GnRH agonist for luteal support in IVF? Setting the balance between enthusiasm and caution. *Hum Reprod* 2006; 21: 2580 – 2.
79. Akif Cam M, Kuran M. Effects of a single injection of hCG or GnRH agonist on day 12 post mating on fetal growth and reproductive performance of sheep. *Anim Reprod Sci* 2004; 80: 81–90.
80. Ata B, Yakin K, Balaban B, et al. GnRH agonist protocol administration in the luteal phase in ICSI-ETcycles stimulated with the longGnRHagonist protocol: a randomized, controlled double blind study. *Hum Reprod* 2008; 23:668–73.

EKLER

EK-1 Hasta Onam Formu

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

(Uzun protokol IVF-ET Uygulamalarında Standart Luteal Faz Desteğine GnRH Agonisti Eklenmesinin Yeri)

Sayın.....

Bu çalışmada, GnRH agonisti (leuprolid asetat) ile uzun protokol uygulanan tüp bebek (IVF) hastalarında standart luteal faz (yumurtlamayı takip eden dönem) desteğine eklenen tek doz leuprolid acetate (lucrin) ve ikinci doz leuprolid acetatin embriyo implantasyonu (embriyonun rahim içine gömülmesi) üzerindeki etkilerinin kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Kısırlık tedavisinde luteal faz desteği, embriyo implantasyon oranlarını, klinik gebeliği ve doğum oranlarını arttırdığından pratikte yaygın olarak uygulanmaktadır. Luteal faz desteğinde farklı tedavi şekilleri kullanılması önerilmektedir. Bu rejimlerin çoğu hCG, vaginal veya kas içine progesteron ve oral estradiolün farklı uygulama şekli ve dozlarını içermektedir. Son yapılan çalışmalar luteal fazda verilen GnRH agonistlerinin yardımcı üreme tekniklerinin sonuçları üzerinde yararlı etkileri olduğunu öne sürmektedir. Bu çalışma kapsamında 300 tüp bebek (IVF) hastası üç gruba ayrılarak embriyo transferi sonrası luteal faz desteği için GnRH agonisti kullanılarak değerlendirilecektir. İlk gruba (100 hasta) transfer sonrası 3. günde 1 mg leurolid asetat (lucrin), ikinci gruba (100 hasta) ilk uygulamaya ek olarak transferin 6. gününde ek doz leurolid asetat uygulanacaktır. Üçüncü grup ise (100 hasta) yalnızca rutin luteal faz desteği alacaktır. Tedavi alan grupta olabileceğiniz gibi kontrol grubunda da olabilirsiniz. Hangi grupta olacağınız bir bilgisayar randomizasyon programına göre rastlantısal olarak belirlenecektir. Çalışmaya katılacak her hastaya luteal faz desteği için, rutinde olan progesteron ve estradiol kullanılacaktır. Çalışma sonucunda elde edilen değerler, normal ya da anormal de olsa, size bildirilecektir. Çalışmaya katılım tamamen kendi rızanıza bağlıdır ve istediğiniz takdirde istediğiniz zaman tek taraflı olarak çalışmadan çekilme hakkına

sahip olduğunuzu veya çalışmacının sizi çalışma dışı bırakabileceğini bilmelisiniz. Bu çalışma için sizden ve sağlık kurumunuzdan hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

Aklınıza takılan herhangi bir soru olduğu takdirde arayabileceğiniz numaralar:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD: 312 595 6405

Sorumlu araştırmacı: Prof. Dr. Ruşen Aytaç: 312 595 6405

Dr. Gülşah Aynaoglu: 532 4811908

“Uzun protokol IVF-ET uygulamalarında standart luteal faz desteğine GnRH agonisti eklenmesinin yeri” başlıklı çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza:

Doktor Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza:

Tanıklık Eden Kurum Yetkilisinin

Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza:

EK-2

Hasta Takip Formu

Uzun protokol IVF-ET Uygulamalarında Standart Luteal Faz Desteğine GnRH
Agonisti Eklenmesinin Yeri

Adı Soyadı: **Yaşı:** **Protokol No:**

Çalışmaya alınma tarihi:

Dahil edildiği grup:

Adres/Tel:

Boy (cm): Ağırlık (kg): BMI (kg/m²):

İnfertilite süresi:

İnfertilite nedeni:

Siklusun 3. günü FSH düzeyi:

Siklusun 3. günü E₂ düzeyi:

Stimülasyon süresi:

Kullanılan toplam hMG ve rekombinant FSH dozu:

hCG günü E₂ düzeyi:

Toplanan oosit sayısı:

Fertilize oosit sayısı:

Fertilizasyon oranı:

Transfer edilen embriyo sayısı ve kalitesi:

OPU ve ET günü Endometrium kalınlığı:

Gebelik durumu (kimyasal, ektopik, abortus, klinik gebelik ve devam eden gebelik):

OHSS:

İmplantasyon oranı: