



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI**  
İSTANBUL  
İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**T.C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI**  
**SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**KADIN HASTALIKLARI DOğUM KLİNİğİ**

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE NEDENİYLE İN VİTRO  
FERTİLİZASYON TEDAVİSİ YAPILAN HASTALARDA,  
SİKLUSS VE STİMÜLASYON SÜRELERİNİN OOSİT  
MATURASYON ORANI VE IVF BAşARISINA ETKİSİ**

**Dr. Mehmet BULUR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL - 2020**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
İSTANBUL  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI**  
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**KADIN HASTALIKLARI DOĞUM KLİNİĞİ**

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE NEDENİYLE İN VİTRO  
FERTİLİZASYON TEDAVİSİ YAPILAN HASTALARDA,  
SİKLU S VE STİMÜLASYON SÜRELERİNİN OOSİT  
MATURASYON ORANI VE IVF BAşARISINA ETKİSİ**

**Dr. Mehmet BULUR**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Enis ÖZKAYA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL- 2020**

## TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlık eğitimim sürecindeki emeklerinden dolayı hastanemiz başhekimi Doç.Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Eğitim sorumlumuz değerli hocam Doç Dr. Sadık Şahin'e,

Uzmanlık tez sürecindeki desteğinden dolayı tez danışmanım Doç.Dr. Enis Özkaya 'ya

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimize sağladıkları katkılarından dolayı değerli hocalarım; Doç. Dr. Mustafa Eroğlu, Doç. Dr. Belgin Devranoğlu, Doç. Dr. Erbil Çakar Doç. Dr. Canan Kabaca Kocakuşak, Doç. Dr. Ebru Çöğendez, Doç. Dr. Pınar Kumru, Op. Dr. Oya Pekin, Op. Dr. Elif Tozkır, Op. Dr. Nazan Tarhan, Doç. Dr. Ahmet Eser, Doç. Dr. Evrim Bostancı Ergen ve Op. Dr. Müşerref Banu Yılmaz' a

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinin yanında, desteğini her zaman arkamda hissettiğim Doç. Dr. İlhan Şanverdi, Doç. Dr. Çetin Kılıççı ve Op. Dr. Resul Karakuş'a, 4 yıllık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimimize sağladıkları değerli katkılarından dolayı tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği uzman kadrosuna,

Eş kıdemlerim oldukları için kendimi çok şanslı hissettiğim Dr. Ahmet Fırat Ortak ve Dr. Ayten Ayaz' a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Ekip ruhu içinde çalışmaktan keyif aldığım tüm hastane çalışanlarına, bugüne kadarki zorlu süreçte her zaman yanımda olan, her koşulda benden desteklerini esirgemeyen babam İbrahim Bulur'a, annem Yıldız Bulur'a, kardeşlerim Saadet Bulur, Teslime Bulur, Hilal Bulur ve Fatma Bulur'a ve beni yalnız bırakmayan Dr. Buse Marangoz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet BULUR

İstanbul - 2020

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar .....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA .....	41
6. SONUÇ.....	44
7. KAYNAKLAR .....	45

## KISALTMALAR

<b>AFC</b>	: Antral folikül sayımı
<b>AI</b>	: Aromataz inhibitörü
<b>AMH</b>	: Anti müllerian hormon
<b>ASRM</b>	: American Society for Reproductive Medicine
<b>CC</b>	: Clomiphene Citrate
<b>CCCT</b>	: Klomifen sitran challenge test
<b>CFTR</b>	: Kistik fibrozis transmembran regülatör geni
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DOR</b>	: Düşük over rezervi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>E2</b>	: Estradiol
<b>EFORT</b>	: Eksojen folikül stimüle edici hormon over rezerv testi
<b>ESHRE</b>	: European Society of Human Reproduction and Embriyology
<b>ET</b>	: Embriyo Transferi
<b>FSH</b>	: Folikül stimüle edici hormon
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
<b>GAST</b>	: Gonadotropin salgılatıcı hormon stimülasyon testi
<b>H/S</b>	: Histeroskopi
<b>HCG</b>	: İnsan koryonik gonadotropin
<b>HMG</b>	: İnsan menopozal hormonu
<b>HSG</b>	: Histerosalpingografi
<b>ICSI</b>	: Intra Citoplasmic Sperm Injection
<b>IU</b>	: İntra uterin
<b>IUI</b>	: İntra uterin inseminasyon
<b>IVF</b>	: İn vitro fertilizasyon
<b>KOH</b>	: Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon
<b>KOK</b>	: Kombine Oral Kontraseptif
<b>LH</b>	: Luteinleştirici hormon
<b>LOD</b>	: Laparoskopik Ovaryan Drilling
<b>L/S</b>	: Laparoskopi

<b>NIH</b>	: National Institutes of Health
<b>NSAİİ</b>	: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç
<b>OHSS</b>	: Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
<b>OKS</b>	: Oral kontraseptif
<b>OPU</b>	: Oosit Pick-up
<b>P</b>	: Progesteron
<b>PKOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>POF</b>	: Prematüre Ovaryan Failure
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>SHBG</b>	: Sex Hormon Bağlayıcı Globulin
<b>SIS</b>	: Salin infüzyon sonografi
<b>TFF</b>	: Total fertilizasyon başarısızlığı
<b>TSH</b>	: Tiroid stimüle edici hormon
<b>TV-USG</b>	: Transvajinal Ultrasonografi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ (BMI)</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>WHO</b>	: World Health Organization
<b>YÜT</b>	: Yardımcı Üreme Teknikleri

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1:</b> Semen analizi parametreleri .....	4
<b>Tablo 2:</b> Semen analizi değerlendirilmesi.....	5
<b>Tablo 3:</b> Açıklanamayan infertilite tedavisinde siklus başına gebelik oranı .....	13
<b>Tablo 4:</b> TSRM KOH Protokolleri ve doz seçimi GnRH analogu doz şeması.....	18
<b>Tablo 5:</b> TSRM KOH Protokolleri ve doz seçimi GnRH antagonisti doz şeması....	20
<b>Tablo 6:</b> TSRM KOH Protokolleri ve doz secimi CO-FLARE GnRH agonist Doz şeması .....	21
<b>Tablo 7:</b> Oosit maturasyonunun değerlendirilmesi.....	27
<b>Tablo 8:</b> Embriyo gradelendirilmesi .....	30
<b>Tablo 9:</b> Tedavi öncesinde hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları .....	34
<b>Tablo 10:</b> Tedavi uygulanan hastaların siklus, stimülasyon ve transfer özellikleri..	35
<b>Tablo 11:</b> Tedavi uygulanan hastaların siklus, stimülasyon ve transfer özelliklerinin gebelik sonuçları ile karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 12:</b> Tedavi uygulanan hastaların siklus, stimülasyon ve transfer özelliklerinin; transfer .....	38

## ŞEKİLLER

Şekil 1 : Uzun, kısa ve ultrakısa agonist protokolleri .....	22
Şekil 2 : OPU.....	26
Şekil 3: Embriyoların kalitesini belirlemede ve embriyo seçiminde kullanılan kriterler: .....	29



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada; açıklanamayan infertilite nedeni ile in vitro fertilizasyon tedavisi yapılan kadınlarda stimülasyon süresinin oosit maturasyon oranı ve IVF başarısına etkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya Etik kurul onayının alınmasından itibaren, 2018-2020 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek ünitesinde açıklanamayan infertilite tanısı ile in vitro fertilizasyon tedavisi yapılmış 23-35 yaş arası 134 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı, eş yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite süresi, obstetrik öyküsü, menstrüel siklusunun 2. günü bakılan LH, FSH, estradiol, TSH, fT4, fT3, prolaktin düzeyleri, AMH ve antral folikül sayısı değerlendirildi. Hastaların ovaryan stimülasyonu; menstrüasyonun 2. Günü başlandı ve GNRH antagonist protokol uygulandı. Başlangıç dozu olarak 225-300 IU FSH kullanılan hastalar seçildi. Tedavide kullanılan gonadotropin başlangıç ve total dozu, toplam indüksiyon günü, hCG günü estradiol seviyesi ve endometrial kalınlık, toplanan oosit sayısı, MI ve MII oosit oranları, fertilize olan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayısı, derecesi ve transfer menstrüasyon günü gibi parametrelerin gebelik sonuçları ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmada bazal hormon değerleri, kullanılan gonadotropin dozu, toplam indüksiyon günü, hCG günü östrodiol seviyesi ve endometrial kalınlık, toplanan oosit sayısı, maturasyon oranı, fertilize olan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, derecesi ve transfer edilen embriyo günü ile gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Fertilizasyon oranı gebelikle sonuçlanan transferlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0.04)

**Sonuç:** Ovarian stimülasyon süresi ve dozu ile oosit maturasyon oranı ve gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ancak çalışmamızın retrospektif olması ve hasta popülasyonunun sınırlı olması sebebiyle daha geniş kapsamlı randomize kontrollü prospektif araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Açıklanamayan infertilite, In vitro fertilizasyon, Ovaryan Stimülasyon, Yardımcı üreme teknikleri

## ABSTRACT

**Aim:** In this study; In vitro fertilization due to unexplained infertility the duration of stimulation in women treated oocyte maturation rate and IVF It is aimed to reveal the effect of the success.

**Materials and methods:** As of the approval of the Ethics Committee, Zeynep Kamil Gynecology and Child Diseases Education and Research Hospital IVF unit between 2018- 2020 with a diagnosis of unexplained infertility. 134 patients between the ages of 23-35 who were treated for fertilization were included. The age of the patients, maternal age, body mass index, duration of infertility, obstetric history, and 2. day LH, FSH, estradiol, TSH, fT4, fT3, prolactin levels, AMH and antral follicle number was evaluated. Ovarian stimulation of patients; 2 of menstruation The day started and GNRH antagonist protocol was applied. 225-300 as starting dose Patients using IU FSH were selected. Gonadotropin used in treatment initial and total dose, total induction day, hCG day estradiol level and endometrial thickness, oocyte count collected, MI and MII oocyte ratio, number of fertilized oocytes, fertilization rate, number and degree of embryos transferred, and the day of transfer menstruation The relationship between the parameters and pregnancy outcomes was evaluated.

**Results:** Basal hormone values, gonadotropin dose used in the study, total induction day, hCG day estradiol level and endometrial thickness, number of oocytes collected, maturation rate, fertilized oocyte count, number and grade of embryos transferred and day of embryo transferred There was no significant relationship between pregnancy outcomes. Fertilization rate It was found to be significantly higher in transfers resulting in pregnancy (p: 0.04).

**Conclusion:** Ovarian stimulation time and dose, oocyte maturation rate and pregnancy There was no significant relationship between the results of our study, but our study was retrospective Due to the limited number of patients and the limited number of patients, We think that controlled prospective studies are needed.

**Keywords:** Unexplained infertility, In vitro fertilization, Ovarian Stimulation, Assisted reproductive techniques

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, 1 yıllık korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmamasıdır ve yaklaşık %15 oranında karşımıza çıkmaktadır (1). Bölgesel, çevresel, kültürel ve sosyoekonomik farklılıklara bağlı olarak prevalansı %30'lara kadar ulaşabilmektedir (2). Fertil bir çiftin 1. ay sonunda gebelik elde etme ihtimali %25, 6. ayın sonunda %70 ve 12. ay sonunda ise %80'dir (3). DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tanı protokollerine göre, infertil çiftlerde kadın faktörü %40-45, erkek faktörü %30-40, tanısal yöntemlerle nedeni bulunamayan ve 'açıklanamayan infertilite' olarak tanımlanan çiftler %10-15 oranında olarak bildirilmiştir (4). Etiyolojide kadın ve erkek faktör %75'lik bir bölüme sahipken, endometriozis %8, servikal ve immünolojik nedenler %2 lik bir oranda yer almaktadır (5).

İnfertil çiftlerde yeterli klinik değerlendirme ile %85- 90 muhtemel neden tespit edilebilmektedir. Açıklanamayan infertilite, infertil çiftlerin %10-15'inde tespit edilmekte ve tanısı yeterli klinik değerlendirme sonrasında konulmaktadır. Açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF yapılan olgular etyopatogenez açısından değerlendirildiğinde, bu hastalarda folikül gelişiminde, ovulasyonda ve luteal fazda birçok minör defektin olduğu, spermiogramda sperm konsantrasyonunun ve motilitesinin referans değer alt sınıra yakın olduğu görülmüştür. İmplantasyon başarısızlığı, servikal faktörler ve sperm/yumurta etkileşimindeki defektler suçlanan diğer sebepler olarak belirtilmiştir (6).

Açıklanamayan infertilite olgularında IVF en etkili tedavi seçimidir ve 2013 yılında Society for Assisted Reproductive Technology'nin yayınladığı çalışmada 40 yaş ve altında IVF uygulanan olgularda siklus başına gebelik oranları %25 ila %43 arasında bildirilmiştir (7).

IVF tedavisinde uygulanan protokol özelleştirilmeli ve çifte uygun olan seçilmelidir. GnRH antagonist ve GnRH agonist protokoller karşılaştırıldığında; IVF tedavisine normal cevap veren hastalarda gebelik ve canlı doğum oranları açısından farkın olmadığı görülmüş ancak antagonist protokol kullanılan hastalarda

daha düşük gonadotropin dozu ve dolayısıyla maliyetin daha düşük olduğu sonucu dikkati çekmiştir (8).

Biz de çalışmamızda; açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF tedavisi yapılan ve stimülasyonda GnRH antagonist protokol uygulanan hastalarda; ovaryan stimülasyon uygulanan sürenin oosit matürsyon oranı ve gebelik sonuçlarına etkisini bulmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

DSÖ'ye göre infertilite; çiftlerin 12 ay ve üzeri korunmasız ilişkiye rağmen klinik gebeliğin oluşmadığı reproduktif sistemin bir hastalığıdır (9). Primer infertilite daha önce hiç gebelik oluşmaması iken sekonder infertilite ise daha önce geçirilmiş bir gebeliğin sonrasında tekrar gebelik oluşmaması durumudur(8). Genel infertilite prevalansı yaklaşık olarak %15'tir (10). Fekundabilite, bir menstrüel siklusta gebelik oluşma olasılığıdır ve fertil çiftlerde yaklaşık %20-25 tir. Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma ihtimalidir. (11).

### 2.1. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil çiftlerin %85'i bir yıl sonunda spontan gebelik elde edebilmekte fakat 35 yaşın üzerindeki kadınlar için daha erken değerlendirme gereklidir (12).

#### 2.1.1. Anamnez

İnfertilite süresi, koit sıklığı, dispareni, menstrüasyon düzeni, dismenore, galaktore varlığı, ilaç sigara alkol kullanımı, sistemik hastalıklar, geçirilmiş cerrahi operasyonlar, anormal 'smear' sonucu veya öyküsü, zührevi hastalık öyküsü, tiroit hastalıkları, mesleği, daha önce infertilite nedeniyle uygulanan tedaviler anamnezde sorgulanmalıdır.

Ovulasyon dönemi veya bir hafta öncesinde nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımının aynı siklusta gebelik ihtimalini düşürdüğü görülmüştür (13). Sigara her iki cinsiyette de fertilitayı olumsuz etkilemektedir. Erkeklerde düşük semen volümü, bozulmuş spermiogram parametreleri, kadında ise azalmış fekundite, artmış infertilite oranlarına sebep olur (14)

#### 2.1.2. Fizik muayene

Hastalarda vücut kitle indeksi ve menstrüel döngü değerlendirilmelidir. Daha önce IVF öyküsü ve yapılmışsa hangi protokol uygulandığı öğrenilmelidir. Gebelik oluşmasında gecikme, siklus başına gebelik oranında düşme, canlı doğum oranlarında düşme, artmış abort oranı, morbiditedeki artış, infertilite tedavilerinde yetersizlikle veya yanlış protokol seçimi ile ilgili olabilmektedir (15). Obezite erkekleri de etkilemektedir,

sperm konsantrasyonunu azaltır ve motilite bozukluklarına neden olabilir (16).

Jinekolojik muayenede vajen ve serviks anatomik ve konjenital patolojiler açısından değerlendirilmelidir. Rektovaginal muayene de pelvik muayenenin bir parçası olmalıdır.

Erkek hasta da jinekomasti, mikropenis, varikosel varlığı ve testis boyutları açısından değerlendirilmelidir. Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu CFTR gen bozukluğu ile ilişkilidir ve erkek infertilitesinin önemli bir nedenidir (17).

### 2.1.3. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme teknikleri

#### 2.1.3.1. Semen Analizi:

2 ila 7 günlük cinsel perhizden sonra verilmelidir. En geç 1 saat içerisinde değerlendirilmelidir. Anormal sonuçlar bulunduğu semende analiz tekrarlanmalıdır. DSÖ 2010 kılavuzuna göre referans aralığının dışında kalan semen patolojileri tablodaki gibi tanımlanmaktadır (18).

**Tablo1:** Semen analizi parametreleri

SPERM PARAMETRELERİ	NORMAL REFERANS DEĞERLERİ
Ejakülat volümü ( ml)	1.5(1,4-1,7)
Sperm Konsantrasyonu	15(12-16)
(Milyon/ml )Total Sperm sayısı	39(33-46)
(Milyon/Ejakülat) Motilite (%)	40(38-42)
İleri progresyon skoru	2
(0-4) Canlılık ( DSÖ)	% 58 (55-63)
Nolram Morfoloji	% 4
(Kurger) İlerleyici Hareket (%)	32(31-34)
Total Hareket (%)	40(38-42)

## DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü 2010

### Tablo2: Semen analizi değerlendirilmesi

Aspermi	: Ejakülataın olmaması
Hematospermi	: Ejakülatta kan olması
Hipospermi	: Ejakulat volümü $\leq 1$ mL
Hiperspermi	: Ejakulat volümü $\geq 6$ mL
Azoospermi	: Ejakülatta sperm olmaması
Oligozoospermi	: mL de $\leq 15$ milyon sperm
Polizoospermi	: mL de $\geq 250$ milyon sperm
Lökositospermi	: Ejakülatta lökosit bulunması
Astenozoospermi	: Spermelerde zayıf motilite veya ileri doğru hareketlilik olmaması
Teratozoospermi	: Normal şekilli sperm oranının olması
Nekrozoospermi	: Supravital boyama sonrası tüm spermelerin ölü izlenmesi
Globozoospermi	: Akrozomsuz yuvarlak başlı spermelerin görülmesi.

### 2.1.3.2. Overyan Rezerv Testleri:

**Statik testler** : Yaş, bazal FSH, E2, FSH/LH oranı, inhibin-B, AMH, over boyutu, antral follikül sayısı, over stromal kan akımı

**Dinamik testler** : Klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist stimulation test (GAST), Exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT)

#### ➤ **FSH:**

FSH  $\geq 10$  IU/L azalmış over rezervinde %83-100 spesifiktir (19). Siklusun 3. günündeki bazal FSH düzeyi over rezervinin indirekt göstergesidir. Bazal FSH düzeyi, E2 ve inhibin B'nin hipofizer düzeyde oluşturduğu negatif feedback etkiyi yansıtır. FSH'ın azalmış overyan rezervi belirlemedeki değeri orta düzeydedir ve fertilitiyi öngörmedeki etkisi zayıftır (20).

➤ **Estradiol (E2):**

Erken foliküler fazdaki yüksek E2 değeri (>60-80 pg/mL) reproduktif yaşlanma ve hızlanmış oosit gelişimini gösterir.

Bazal E2, normal ve zayıf over yanıtı hastalar arasında belirgin fark gösterir. Erken folliküler fazda, normal bazal FSH düzeyinde bazal E2>60 -80 pg/ml düzeyleri zayıf over yanıtını gösterir. Bu durumda İVF sikluslarının iptali artmış oranda görülür ve gebelik oranları azalmıştır (21).

➤ **AMH:**

Aynı zamanda 'müllerian inhibiting substance' olarak da bilinen homodimerik bir glikoproteindir. Primordial folikül havuzunun büyüklüğünü yansıtır (22). AMH, FSH artışından daha önce düşüş gösterir. Over rezervinin daha erken ve hassas bir markeri olarak kullanılır. Diğer belirteçlere kıyasla daha anlamlı korelasyona sahiptir (23).

Siklus bağımsızdır (24). Ancak günümüzde tartışmalıdır. Menapozda ölçülemeyecek düzeylere iner (25). Yaş ilerledikçe AMH düzeyi azalır. 21 yaş ve üzeri kadınlarda yılda ortalama AMH düşüşü yaklaşık %5,6 olarak hesaplanır. (26).

AMH ile kontrollü overyan hiperstimülasyonda toplanan oosit sayısı arasında, AFC'den daha güçlü bir korelasyon mevcuttur (27) (28). AMH ın normal aralığı 0.7-1.3 ng/ml (5.0-9.3 pmol/L) olarak önerilmektedir (29)

İVF planlanan hastalarda AMH düzeyi, zayıf ya da aşırı over yanıtını tahmin etmede iyi bir belirteçtir (30) (31)

Kesin bir eşik değeri yoktur. AMH < 1ng/dl olması kötü embriyo transferi, zayıf over yanıtı ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkili iken; >3,5 ng/dL olması artmış hiperstimülasyon riskiyle ilişkili bulunmuştur (32)

Düşük AMH düzeyi (0,2-0,7 ng/ml) stimülasyona zayıf yanıtı öngörmede %40-97 sensitif, %78-92 spesifik, %22-88 pozitif prediktif değer ve %97-100 negatif prediktif değere sahip ancak gebeliği öngörmede faydalı değildir (33) (34) (35) (36).

➤ **İnhibin B:**

İnhibin B; preantral ve antral folliküllerden salgılanan bir glikoproteindir (37). Yaşla oosit sayısındaki azalma ile inhibin B düzeyi de azalır. İnhibin B, FSH üzerine

negatif feedback etki gösterir. Dolayısıyla inhibin B düzeyindeki azalma erken foliküler fazda FSH' ın artışına neden olur (38). Azalmış over rezervinde FSH artışından önce inhibin B düzeyleri düşmektedir (39) Menstrüasyonun 3. Gününde ölçülen inhibin B düzeyinin (<45pg/ml) olması stimülasyona yanıtın zayıf olacağını düşündürür (40).

➤ **Klomifen Sitrat Challenge Test(CCCT):**

Menstrüasyonun 3. gününde FSH değeri ölçülür. 5.-9. günler 100 mg/gün klomifen sitrat uygulanır. 10. günde tekrar ölçülen FSH<12 mIU/ml olmalıdır.

CCCT'de 10.gündeki FSH' ın 3. gün ölçülen FSH değerine göre yükselmiş olması (>12 IU/L) ve 3. ve 10. Gün ölçülen FSH değerleri toplamının >26 IU/L olduğu durumlarda gebe kalma ve klinik gebelik oranlarının düştüğü görülmüştür

Over belirteçlerinde (E2, inhibin B ve FSH) sikluslar arası farklılık olması sebebiyle güvenilirliği sınırlıdır (41). Rutin kullanımı uygun değildir.

➤ **GnRH Stimülasyon Testi (GAST):**

Menstrüasyonun 2. veya 3. günü GnRH agonisti verilir. Bu FSH, LH ve E2 düzeylerinde yükselmeye neden olur. Diğer testlere üstünlüğü gösterilememiştir (42). GnRH agonist stimülasyon testi overyan rezerv ile anlamlı korelasyona sahiptir GnRH alımını takiben flare-up etki ile FSH ve LH seviyelerinde yükselme ve bu nedenle iki kat artan estradiol düzeyi tespit edildiğinde gebelik oranlarının da yüksek olduğu görülmüştür.

➤ **Ekzojen FSH Over Rezerv Testi (EFORT):**

Menstrüasyonun 3. günü FSH, E2 ve inhibin düzeyleri ölçülür. 300 IU rekombinant FSH uygulandıktan 24 saat sonra FSH, E2 ve inhibin değerleri tekrar ölçülür. E2 seviyesinin <30 pg/ml artışı, bazal FSH'ya kıyasla azalmış over yanıtını daha iyi öngörmektedir.

İyi ovaryan yanıtı göstermede CCCT'den daha başarılı, kötü over rezervini göstermede ise daha başarısızdır. Bundan dolayı bu testler günümüzde rutinde kullanılmamaktadır (43).

### 2.1.3.3. Ovaryan Fonksiyon testleri

#### ➤ Progesteron:

Ölçümü siklusun 21.günü yerine beklenen adet tarihinden 7 gün önce yapılması daha uygundur. >3 ng/mL olması ovulasyonu gösterir. Normal luteal faz için min progesteron düzeyinin >10 ng/mL olması gerektiği kabul edilmektedir (44).

#### ➤ LH:

Siklusun ortasında gerçekleşen LH dalgalanması ölçümü önemlidir. Beklenen LH pikinden 48-72 saat önce testler yapılmaya başlanmakta, LH piki 48-50 saat sürmektedir. Pikten sonraki 48 saat gebelik ihtimalinin en fazla olduğu dönemdir (45).

### 2.1.3.4. Uterin Kavite ve Tubal Geçirgenliğin Değerlendirilmesi:

Tubal açıklık ve uterin kavite öncelikle histerosalpingografi ile değerlendirilir. Uterin kavitedeki myomlar, polipler, adezyonlar, tubal oklüzyon ve müllerian anomaliler HSG ile tespit edilebilir. Ayrıca mekanik etki ile tubalar açılabilir. HSG peritubal adezyonlarda başarılı değildir ayrıca ağırlı bir işlem olması yanında enfeksiyon riski taşımaktadır.

Saptanan intrauterin patolojilerin eksizyonunda histeroskopi kullanışlıdır, ofis şartlarında uygulanabilir ve kaviteyi direkt vizüalize edebilir.

Salin infüzyon sonohisterografi (SIS) ofis şartlarında yapılabilir. Uterin kavitenin değerlendirilmesinde kullanılır (46).

### 2.1.3.5.Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi ile over volümü ve antral folükül sayısı değerlendirilebilir. Azalmış over rezervi hakkında fikir verebilir

➤ **Over Volümü:** Folükül kaybının fazla olduğu 38 yaştan menapoza kadar olan dönemde over volümünde azalma görülür. Aynı yaşlardaki yaştaki fertil ve infertil hastalar karşılaştırıldığında infertil hastalarda over volümü daha düşük ölçülmüştür.

Over volümünün düşük olması (<3 mL) stimülasyona zayıf yanıtı öngörmede yüksek spesifisiteye (%80-90) sahiptir fakat sensitivite aralığı geniştir (%11-80) (47).

➤ **Antral Folikül Sayısı (AFC):** Çapı 2-10 mm olan foliküllerdir. Antral folikül sayısı primordiyal folikül sayısı ile doğru orantılı olup; düzenli siklusu olan kadınlarda siklusun 2-4.günlerinde >6 antral folikül sayısı iyi over rezervini; <4 antral folikül sayısı ise kötü over rezervini gösterir (48)

Yaşla birlikte folikül sayısı azalır. 37 yaşa kadar yaklaşık %5 lik azalma görülürken, sonraki her yıl yaklaşık %12 lik bir gerileme gerçekleşir (49).

### **2.1.3.6. Laparoskopi:**

L/S ile pelvik anatomi daha net değerlendirilebilir. Günümüzde seçilmiş vakalarda yapılmaktadır.

## **2.2.İNFERTİLİTE NEDENLERİ**

İnfertilite nedenleri altı ana grup altında değerlendirilir.

- Erkek faktör
- Ovulatuvar disfonksiyon
- Tubo-peritoneal patoloji
- Uterin faktör
- Endometriozis
- Açıklanamayan infertilite

### **2.2.1. Erkek Faktör**

Erkek infertilitesi nedenleri baaşlıca 4 başlık altında toplanır:

1. Hipotalomo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm) (% 1-2)
2. Testiküler hastalıklar (primer testiküler yetmezlik ve hipogonadizm) (%65-80)
3. Sperm transport bozuklukları (%5)
4. İdyopatik (%10-20)

Spermiogramda total motil sperm sayısı <5 milyon olması IVF endikasyonudur. Tekrarlayan spermiogram sonucunun bozuk olması durumunda FSH, LH, testosteron, TSH, prolaktin değerlerine bakılır. Azoospermik hastalarda obstrüktif/nonobstrüktif azospermi ayrımını yapabilmek için testis biyopsisi yapılır. Bilateral vas deferens yokluğunda CFTR gen mutasyon analizi istenmelidir. Azospermik hastaların %10-

15'inde kromozomal anomali mevcuttur. Bozuk semen analizinde ileri değerlendirmeyi Y kromozom mikrolelesyonları, karyotip, sperm DNA hasarı analizi oluşturur (50).

### 2.2.2. Ovulatuvar Disfonksiyon

İnfertil kadınlarda anovulasyon sık rastlanan bir nedendir ve kendini oligo/amenore ile gösterir. Düşük over rezervi göstergesi olabilir (DOR). Over rezervini yaş, genetik faktörler, yaşam tarzı, geçirilmiş cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi nedenler etkileyebilir

DOR tanısında BOLOGNA KRİTERLERİ kullanılmaktadır. 2011 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) bünyesinde kabul edilmiştir. 3 kriterden 2'si bulunmalıdır (51).

- İleri yaş ( $\geq 40$ ) veya kötü over yanıtı için bir risk faktörü (kemoterapi, radyoterapi, overyan cerrahi vs) varlığı
  - Daha önceden yapılan stimülasyon sonrası  $\leq 3$  oosit elde edilmiş olması
  - Azalmış over rezerv testi varlığı (AFC  $< 5-7$  ve/veya AMH  $< 1.2$  ng/ml)
- Günümüzde Bologna kriterlerinin yerine Poseidon kriterleri kullanılmaya başlanmıştır.

### 2.2.3. Tuba-Peritoneal Patolojiler

Tubal patolojiler ve pelvik yapışıklıklar, oosit ve spermin tuba içerisine transportunu bozar. Tubal faktöre bağlı infertilitenin en sık sebebi klamidya ve gonore enfeksiyonlarıdır. Tubal adezyonlara sebep olan diğer durumlar geçirilmiş cerrahi, non-tubal enfeksiyonlar (apandisit, inflamatuvar barsak hastalığı) ve pelvik tüberküloz olarak sıralanabilir.

Distal tüp tıkanıklığında İVF başarısını azaltan hidrosalpeks gelişebilir. Hidrosalpeks, sperm migrasyonunu bozar ve tüp içeriğinin retrograd olarak kaviteyi doldurmasına neden olur. Bu nedenle implantasyona uygun olmayan ortam oluşur ve fertilizasyon şansı daha da düşer. Distal tüp tıkanıklığının tanısı genellikle HSG ile olur. Laparoskopi ile tubal geçiş kontrolü altın standart tanı yöntemidir ve laparoskopik olarak yapışıklıklar açılarak IVF başarısını artırılabilir (52).

Proksimal tüp oklüzyonlarında cerrahi tedavi genelde başarısızdır. Kornual veya proksimal tubal tıkanıklıkta hsg nin sensitivitesi %65 spesifitesi %83 tür ve dikkatli

yorumlama gerektirir. Eğer tubalar histerosalpingografide görünmüyorsa teknik problemleri ve tubal spazmı ekarte etmek için tekrar yapılmalıdır. Test anormal gelirse seçici tüp katerizasyonu yapılabilir. Selektif tubal kateterizasyonile hastaların %60 ila %80'inde tubal açıklık edilir. Gebelik oranlarında da işlemden sonraki ilk 12 ay içerisinde %20'lik artış izlenir.

#### **2.2.4. Uterin Patolojiler**

Fertiliteyi etkileyebilecek bazı uterin anomaliler; konjenital malformasyonlar, leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin adezyonlardır. Konjenital uterin malformasyonlar infertil grupta %2-3 oranındadır, tekrarlayan gebelik kaybında ise %10-13 oranındadır. Septat uterus en sık görülen uterin anomalidir ve reproduktif başarısızlık ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir. Uterin septumun histeroskopik rezeksiyonu özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda ve infertilite tedavisi başlanacak hastalarda önerilir.

Leiomyomlar infertil hastaların %5-10'ununda görülmektedir. Kaviteyi deplase eden myomlar implantasyon oranlarını azaltmaktadır.

Endometrial polip infertil hastaların %3-10'unda görülmektedir ve implantasyonu bozabilmektedir. İnfertil hastalarda endometrial polipler de eksize edilmelidir. Eksize edilmesi önerilen polip boyutu halen tartışmalıdır.

Asherman sendromu bazal endometriyumun travmaya uğraması sonucunda oluşur. Etyolojide intrauterin müdahaleler yer almaktadır İntrauterin sineşi; infertilite, amenore, hipomenore, ağrı ve tekrarlayan aborta neden olabilir. Tedavi histeroskopik rezeksiyondur ve işlem spontan gebelik şansı artmaktadır

#### **2.2.5. Endometriozis**

Endometriyumun uterus dışında bulunması durumudur. Genellikle en sık yerleşim yeri pelvis olmakla birlikte bağırsak diyafram ve plevral boşluk gibi birçok farklı yerlerde de görülebilir. Endometrioziste ortaya çıkan inflamasyon; dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı ve infertiliteye neden olabilir.

Yapılan çalışmalarda infertil kadınların %25-50' inde endometriozis bulunmuştur ve endometriozisi bulunan kadınların %30- 50'inde infertilite sorunları mevcuttur (53). Fekundite normal çiftlerde %15-25 iken endometriozisi bulunan

kadınlarda bu oran %2-10'a kadar düşmektedir (54).

Endometriozisli kadınların IVF ile gebelik şansı tubal faktörü olan kadınlara göre belirgin düşüktür (OR 0,56; %95 CI,0,44-0,70) (banhart meta analizi). Ayrıca endometriozisi bulunan hastalarda toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, implantasyon oranı ve gebelik oranı istatistiksel anlamlı olarak düşüktür (OR 0,60; %95 CI,0,42- 0,87) (55). Endometriozisli kadınlarda GnRH analog ve GnRH antagonist protokolün karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmalarda her iki protokolün gebelik ve implantasyon oranları benzer bulunmuştur (56). IVF öncesi endometrioma nedeniyle yapılacak cerrahi günümüzde hala tartışma konusudur.

### **2.2.6. Açıklanamayan İnfertilite**

Açıklanamayan infertilite bir ekartasyon tanısı olup, infertilite nedeni ortaya konamayan çiftleri tanımlar ve infertil çiftlerin %15'idir (57) (58) (59)

#### **2.2.6.1. Tanım ve Tanısı:**

Detaylı değerlendirme yapıldıktan sonra organik bir patolojinin saptanamadığı, 12 ay korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması durumudur. 35 yaş üstünde ise bu süre 6 ay kabul edilir (60) (61).

#### **2.2.6.2. Olası etyolojiler**

Bazı kadınlarda, folikül gelişiminde ve luteal fazda minör defektler suçlanmıştır. (62) (63) Bazı çiftlerde ise erkekte sperm konsantrasyonu ve hareketliliği normal değerlerin alt sınırına yakın olduğu izlenmiştir (64). İmplantasyon başarısızlığı, küçük servikal faktörler veya sperm ve yumurta transport veya etkileşim sorunları olduğu görülmüştür (65). Ayrıca tek başına gebeliği önemli ölçüde azaltmayan birden çok faktörün bir araya gelmesi sonucunda de oluşabilir. Örneğin 35 yaş üzeri over rezervi azalmaya başlamış bir kadın ile spermiogram sonucu referans değerlerinin alt sınırına yakın erkek bireyin birlikteliği gibi.

IVF yapılan, açıklanamayan infertil çiftler ile tubal faktör nedeni infertil olan çiftler karşılaştırıldığında iki grubun doğum oranlarının benzer olduğu bulunmuştur ancak infertilite tanılı grupta tubal faktör nedeni ile IVF uygulanan hastalara kıyasla daha yüksek oranda fertilizasyon yetersizliği olduğu görülmüştür(sırasıyla %6 ve %3)

(66). Bu sonuç açıklanamayan infertilite tanılı çiftlerde muhtemel oosit ve/veya sperm fonksiyonlarında anormallikler olduğunu düşündürmektedir. Defektif endometriyal reseptivitenin invazyon ve implantasyonu güçleştirdiği ve açıklanamayan infertilitenin nedenlerinden olabileceği düşünülmektedir (67). Bu hastalar için geçerliliği kabul görmüş biyokimyasal belirteçler yoktur.

### 2.2.6.3. Açıklanamayan İnfertiliteye Yaklaşım:

İlk olarak yaşam tarzı değişiklikleri, zamanlanmış cinsel ilişki ve düşük maliyetli yaklaşımlar denenmelidir. CC ile ovulasyon indüsyonu ve intra uterin inseminasyon (IUI) denenmeli daha sonra ise gonadotropin ile kontrollü overyan stimülasyon ve IUI, tekrar başarısızlık durumunda ise IVF tedavisi planlanmalıdır (66).

**Tablo 3:** Açıklanamayan infertilite tedavisinde siklus başına gebelik oranı (68)

TEDAVİ ŞEKLİ	SİKLUŞ BAŞINA GEBELİK YÜZDESİ (%)
Ekspektan yaklaşım	1,3-1,4
IUI (Doğal Siklus)	3,8
Klomifen Sitrat	5,6
Klomifen Sitrat + IUI	8,3
Gonadotropin enjeksiyonu	7,7
Gonadotropin enjesiyonu + IUI	17,1
IVF	20,7

IUI: Intra uterin inseminasyon

IVF: In vitro fertilizasyon

Genellikle belirli bir tedavi 3 sıklustan sonra değiştirilmeli alternatif tedaviler değerlendirilmelidir (69). Yaşam tarzı değişiklikleri ile fayda sağlanamazsa CC ve IUI ile tedaviye başlanır (70). CC + IUI ise intra uterin daha yüksek miktarda sperm verilmesinin gebelik olasılığını artırdığı hipotezine dayanır. Önerilen yaklaşım; CC+IUI protokülü.

2 kez denendikten sonra KOH+IUI protokolüne geçilmesidir. Gonadotropin

ile ovulasyon indüsyonunu takiben yapılan IUI tedavisinde 3 kez denemeye rağmen başarı sağlanamaması durumunda IVF tedavisine geçilir. IVF, siklus başına en yüksek gebelik oranı sağlayan protokoldür ve %45'lere kadar başarı sağlanabilmektedir (71). Bununla birlikte maliyeti en yüksek seçenektir.

#### **2.2.6.3.1. Beklentsel Yaklaşım**

Açıklanamayan infertil çiftlerin her ay %1-3 ünün aktif tedavi olmaksızın gebe kaldığı görülmüştür (72) (73). Kadının yaşı beklentsel yaklaşımda fekundabiliteyi doğrudan etkilemektedir (74). Bu sebeple 32 yaş altındaki kadınlarda beklentsel yöntem tercih nedeni olabilir. Bu hastalara hayat tarzı değişikliği önerilir. Sigara ve alkol kullanımı, yüksek VKİ, aşırı kafein tüketimi kadında ve erkekte fertilitiyi azaltabilir. Kadın hastaya VKİ 20-27 kg/m<sup>2</sup> arasında olması önerilmeli, kafein alımı 250 mg/gün 'den fazla olmayacak şekilde sınırlandırılmalı ve alkol kullanımının sonlandırılması anlatılmalıdır (75). 37 yaş üstü açıklanamayan infertilite tanılı kadınların beklentsel yaklaşımla gebelik oranı %1 den düşüktür. 37 yaş üstünde over rezervi hızlı azalmaya başladığından beklentsel yaklaşım uygun değildir (76).

#### **2.2.6.3.2. Maliyet Etkin Yaklaşım**

##### **❖ İntrauterin İnseminasyon (IUI)**

IUI konsantre hareketli spermelerin uterin kaviteye yerleştirildiği bir işlemdir, çok sayıda sperm uterin kaviteye yerleştirilmesinin gebelik olasılığını arttırdığı hipotezine dayanır. IUI yapılabilmesi için gerekli asgari şartlar, IUI siklusundas ovulasyon, en az bir tubanın açıklığı, sperm sayısının az sayıda olmaması ve aktif pelvik enfeksiyonun bulunmamasıdır.

IUI endikasyonları; Ciddi vajinismus, Servikal nedenlerden kaynaklanan infertilite, Erkek faktör, Açıklanamayan infertilite, Evre 1 ve 2 endometriozisdir. Aktif pelvik enfeksiyon varlığında kontrendikedir. IUI tedavisinde gebelik oranı %10-20 arasındadır ancak ileri kadın yaşı, infertilite süresinin uzun olması ve ciddi erkek kaynaklı infertil çiftlerde bu gebelik oranları daha düşük olmaktadır. (77) Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde sadece IUI tedavisi ile bile siklus başına gebelik oranı %5 artmaktadır. Erkek faktöre bağlı infertil çiftlerde CC ile siklus başına

gebelik oranı %6-8, gonadotropin ile siklus başına gebelik oranı %10-15 tir. (78) IUI, genellikle IVF öncesinde uygulanabilecek daha uygun maliyetli bir tedavi yaklaşımıdır.

#### ❖ 2.11.12. İUI Başarısını Etkileyen Faktörler:

##### ➤ 2.11.12.1. Semen analizi:

Toplam motil sperm sayısı arttıkça IUI başarısı da artmaktadır (79). Yıkama sonrası hareketli sperm sayısı <5 milyon/ml olduğunda da gebelik oluşabilse de istenen >5-10 milyon/ml motil sperm olmasıdır (80). >10 milyon/ml olması gebelik şansını arttırsa da, belli bir eşikten sonra sperm sayısının artması gebelik olasılığı üzerinde anlamlı fark yaratmamaktadır (81) (82).

Bununla birlikte morfolojik olarak normal sperm sayısının artması gebelik olasılığını artıran bir etkiye sahiptir. Morfolojik olarak normal sperm oranı  $\geq$  %14 olan hastalarda IUI başarısı en yüksek, %4-14 arası olanlarda orta ve %4'ün altındakilerde düşüktür (83). IUI başarısı üstünde kadın yaşı kilit role sahiptir ve kadın yaşı arttıkça IUI başarısı azalır. Bununla birlikte ovulatuvar bozukluğu olan ve ovulasyon indüksiyon yapılan hastalarda, ovulasyon indüksiyonu IUI için kombine edildiğinde gebelik oranları daha yüksek olmaktadır (83).

➤ **IUI zamanlaması:** Başarılı bir IUI için, spontan veya indüklenmiş ovulasyon zamanı ile aynı anda IUI yapılmalıdır. Sperm fertilizasyon yeteneğini 24-72 saat, oosit de 24-48 saat koruyabilmektedir. Koit ovulasyondan 1 gün önce veya sonra ise gebelik şansı artmaktadır. Spontan ya da indüklenmiş IUI zamanının en iyi tespiti beklenen ovulasyonun 3 gün öncesinde LH monitörizasyonunun başlatılması ile sağlanır. LH artışından bir gün sonra IUI yapılması önerilir. Gonodotropin enjeksiyonu sonrasında tv usg ile takip yapılarak foliküller 15-18 mm çapa ulaştığında hCG ile ovülasyon tetiklenmeli ve 36 saat sonrasında İUI yapılmalıdır (84).

##### ➤ **Klomifen Sitrata**

Açıklanamayan infertil hastalarda IUI ile kombine edilmezse yararı oldukça düşüktür. Yapılan çalışmalarda da açıklanamayan infertilite tanısı almış hastalarda

CC+IUI kombinasyonunun daha etkili olduğu görülmüştür. CC kullanımının en önemli komplikasyonu çoğul gebeliktir.

➤ **Klomifen Sitrat + IUI**

CC+IUI kombinasyonu nispeten iyi gebelik oranlarına sahiptir ve göreceli olarak daha düşük maliyetli bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca oral kullanılması hasta uyumunu artırmaktadır (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (85).

IUI zamanlaması siklusun 10.gününden itibaren LH seviyesi ölçülerek belirlenir. İdrarda LH saptandığında yapılır. Bu yöntemin tv usg ile folikül monitörizasyonu yapıp HCG enjeksiyonu ile zamanlamanın belirlenmesine göre daha etkin ve düşük maliyete sahip olduğu görülmüştür (86).

➤ **Aromataz İnhibitörü + IUI**

Gonadotropin kullanamayan ve CC+IUI dan fayda görmemiş açıklanamayan infertil çiftler için tercih edilir. Aromataz inhibitörleri (AI), CC ile benzer gebelik, çoğul gebelik ve canlı doğum oranlarına sahiptir (87) (88).

Enjekteble gonadotropinlere göre hem kullanım kolaylığı hem de daha uygun maliyete sahip olması nedeni ile seçenekler arasında bulunur.

Aromataz inhibitörleri ile gebelik başarısı gonadotropinlere göre daha düşüktür ancak çoğul gebelik oranı da daha düşüktür. Bu nedenle diğer tedavilerle başarı sağlanamazsa makul bir seçenek olarak tercih edilebilir

### **2.2.6.3.3. Yüksek Maliyetli Yaklaşım**

❖ **Gonadotropin Enjeksiyonu**

Gonadotropinlerin klasik başlangıç dozu 75 IU/gün şeklindedir. Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini azaltmak için FSH'ın 37.5-50 IU/gün dozda kullanıldığı düşük doz protokoller uygulanmıştır ve bunlar zamanla konvensiyonel rejimin yerini almıştır. Düşük doz rejimler step up ve step down olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Step up rejimde FSH'ın yavaş yükseltilmesi ile foliküler gelişim için FSH sınırı yakalanmaya çalışılır. Bir hafta sonraki usg kontrolünde foliküler gelişim izlenmediğinde FSH dozu yükseltilir. Folikül büyümesi sağlanırsa sabit dozla devam

edilir. Step down rejimde ise sınır FSH değerine FSH yükleme dozu ile ulaşılır foliküler gelişim görüldükten sonra doz kademeli olarak azaltılır (89).

#### ❖ GnRH Agonist Protokol

Günümüzde kullanılan preparatlar genellikle leuprolid asetat içermektedir. GnRH agonisti kullanılarak uygulanan bir çok protokol mevcuttur. Bu protokollerin birbirine göre farklı avantajları ve dezavantajları vardır. Hastaların mevcut over rezervi, over yanıtı gibi faktörlere göre protokoller seçilmektedir (90).

- GnRH agonist kullanım süresini kısaltarak süpresyon süresini azaltmak (kısa ve ultra-kısa, mini- ve mikrodoz flare-up protokoller)
- Luteal fazda başlanan GnRH agonisti dozunun düşürmek veya sonlandırmak (GnRH agonist stop protokol)

Flare-up protokollerde, GnRH agonistine erken foliküler fazda gonadotropin tedavisinden kısa bir süre önce başlanır. Bu uygulamada over supresyonu fazla değildir ve GnRH reseptörlerinin başlangıç uyarılması ve bunun sonucunda endojen gonadotropinlerin salınımı ekzojen gonadotropinlerin etkisini artırmaktadır. Aksine, GnRH dozunun azaltılarak daha hafif over supresyonu elde edilebileceği ve gonadotropine daha iyi yanıt verilebileceği ileri sürülmüştür (91). GnRH dozunun en aza indirme fikri mini ve mikrodoz flare-up protokollerini ortaya çıkarmıştır.

Protokol seçimine karar verirken over rezervinin iyi değerlendirilmesi gerekir. Yapılan bir çalışmada 3 gün boyunca 0,5 mg/gün buserelin kullanılan 53 zayıf over yanıtı hastada toplanan oosit sayısı az olmasına rağmen düşük siklus iptali (%11,3) ve iyi gebelik oranı (%29) elde edilmiştir (92). Bir çalışmada da flare-up protokolde luteal faz GnRH agonist protokolüne göre daha yüksek gebelik oranları ve daha düşük siklus iptal oranları görülmüştür (93). Bir başka çalışmada 80 zayıf over yanıtı hastaya 2.günden itibaren 0,5 mg/gün leuprolid asetat ve 3. günden itibaren 450 IU/L/gün hMG uygulanmış, siklus başına artmış oosit eldesine (10/siklus) rağmen, yüksek iptal oranları ve düşük gebelik oranlarında iyileşme gösterilememiştir (94).

GnRH agonistlerinin istenmeyen sonuçlara yol açmadığı, güvenilir olduğu görülmüştür (95). Dezavantajları; 'flare' etki, oluşturduğu hipoöstrojenik ortam, sıcak basması, over kisti geliştirme riski, stimülasyon süresinin uzunluğu ve OHSS'dir.

### ❖ GnRH Antagonist Protokol

GnRH antagonistleri ilk çıktığı dönemlerde alerjik reaksiyonlara yol açmıştır ancak bu yan etki günümüzdeki preparatlarda büyük ölçüde giderilmiştir. Günümüzde günlük Cetroreliks (Cetrotide® 0,25 mg,) iki farklı dozajda, ganireliks (Orgalutran / Antagon 0,25 mg) tek dozda kullanılabilir.

Antagonist protokolda asıl amaç erken LH pikini önlemek olduğundan ve etkisi hızlı başladığından, geç foliküler döneme kadar antagonist başlangıcı bekletilebilmektedir. Ayrıca bu dönemde E2 sentezi yeterli miktara ulaştığından agonistlerde görülen hipoöstrojenizm semptomları burada ortaya çıkmamaktadır (96). ‘Flare’ etkinin olmaması, stimülasyon süresinin kısa olması ve OHSS oranının düşük olması antagonist protokolün avantajlarından (97).

### 2.3. KONTROLLÜ OVARYEN STİMULASYON:

Kontrollü ovaryen stimülasyon yapılmayan doğal sikluslarda yapılan (dönor yumurtası, donmuş embriyo) IVF tedavilerinde gebelik oranlarının %10 daha fazla olduğu görülmüştür (98). KOH ile elde edilen oosit sayısının artmasına rağmen, endometrial reseptiviteyi olumsuz etkilediği görülmektedir (99). Endometrial reseptivitenin azalmasının en olası nedeni, stimülasyon ile ortaya çıkan progesteronun prematür artışı ve implantasyon penceresinin daha erken görünümüne ve göreceli oranda embriyo ile endometrium arasında disenkronizasyona yol açmasıdır (100).

#### 2.3.1.. UZUN PROTOKOLLER

GnRH analogu (GnRH-a ) hipotalomo-pitüiter-ovarian aksın baskılanması için bir önceki siklusun midluteal döneminde başlanır ve baskılanmayı takiben( E2 <30 pg/mL olmasıyla doğrulanır) idame doza (prematür LH yükselmesini engellemek için) geçilerek gonadotropin uygulamasına ( hMG veya FSH 225-300 IU /gün subkutan) başlanır.

**Tablo 4:** TSRM KOH Protokolleri ve doz seçimi

#### GnRH analogu doz şeması

GnRH analogu	Baskılama dozu	İdame dozu
Leuprolide asetat	1 mg	0.5 mg
Nafarelin asetat	600 ugr	400 ugr
Buserelin asetat	600-450 ugr	300 ugr

➤ **Uzun protokollerin avantajı:**

Senkron uniform foliküler gelişim Prematür LH yükselmesine bağlı ovulasyon ve luteinizasyon engellenir. Siklus kontrol edilebilir

➤ **Dezavantajları:**

Yüksek doz ve sürede gonadotropin kullanımı Over rezervinin öngörülemediği durumlarda over yanıt yetersizliği. Over kist oluşumu nedeniyle baskılanma süresi uzayabilir, uzun analog kullanımı nedeniyle over yanıtı gecikebilir

IVF ICSI sikluslarında uzun- down regülasyon protokolünde hMG ve rekombinant FSH'ı karşılaştıran 7 randomize çalışmanın derlendiği bir meta analizde; hMG kullanımı ile canlı doğum hızında anlamlı artış ilişkili bulunmuştur (101). Spontan abort, çoğul gebelik, siklus iptali ve OHSS yönünden preparatlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta seçim sorunları ve IVF başarısını etkileyen diğer faktörlerin varlığı sebebiyle üriner ve rekombinant gonadotropin preparatlarının başarısının birbirine üstünlüğü günümüzde halen tartışmalıdır.

## **2.3.2. KISA PROTOKOLLER**

### **2.3.2.1. GnRH Antagonist Protokolü:**

Menstrüasyonun 2-3.gün gonadotropin uyarısına başlanır. Depo doz uygulamalarında ise siklus başında 3 mg antagonist uygulanır. Günlük doz uygulamalarında ise; ilk sabit doz şemasında ilk gonadotropin uygulamasından 3 gün sonra, serbest doz şemasında ise önde giden follikül çapı 12-13 mm olduğunda antagonist eklenir. Antagonist uygulamasına HCG günü de dahil olacak şekilde siklus sonuna kadar devam edilir.

En önemli dezavantajı asenkronizasyondur ve bunun engellenmesi için siklus öncesi oral kontraseptif ve geç luteal dönemden itibaren östrojen veya antagonist kullanılabilir. Yapılan bir metaanalizde uzun GnRH agonist protokol ile GnRH antagonist protokol karşılaştırıldığında GnRH antagonist protokolün OHSS riskini %40 azalttığını ve canlı doğum oranlarında fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (102).

**Tablo 5:** TSRM- KOH protokolleri ve doz seçimi

**GnRH antagonisti doz şeması**

<b>GnRH antagonisti</b>	<b>Depo uygulama dozu</b>	<b>Günlük uygulama dozu</b>
Cetrorelix	3 mg	0,25 mg.
Orgalutran	3 mg	0,25 mg.

➤ **Avantajları:**

Hipotalamo pitüter ovarian aksın baskılanmasına gerek duyulmaması Daha kısa süreli ve düşük doz gonadotropin ihtiyacı Prematür LH yükselmesi çok nadir

➤ **Dezavantajları :**

Asenkron folliküler gelişim  
Siklus seyri programlanamaz  
Daha düşük implantasyon oranları

**2.3.2.2. Mikrodoz protokolü :**

Regrese olmamış bir korpus luteum bulunması ihtimalini önlemek ve FSH ın geç luteal dönemden başlayan yükselişini engellemek amacıyla tedaviden önceki siklusta oral kontraseptif kullanılır. Oral kontraseptif kullanımının bitiminden sonraki üçüncü günde leuprolide asetat başlanır ve bundan iki gün sonra da yüksek doz (>300 IU /gün ) gonadotropinler tedaviye eklenir

**GnRH analog mikrodoz şeması : Leuprolide asetat 2\*40 µgr**

➤ **Avantajları :**

Daha hafif hipotalamohipofizer aks baskılanması Prematür LH yükselmesine bağlı ovulasyon daha az GnRH analogun endojen gonadotropinleri alevlendirici etkisinden dolayı eksojen gonadotropin etkinliğinde artış Daha yüksek HCG günü estradiol değerleri Oral kontraseptif sayesinde siklus programlanabilir

➤ **Dezavantajları:**

Daha uzun süreli ve daha yüksek doz gonadotropin ihtiyacı Asenkron follikül gelişimi riski Yüksek estradiol düzeylerinde az sayıda matür oosit eldesi

### 2.3.3. CO-FLARE GnRH AGONİST PROTOKOL

Menstrüasyonun 2. Gününde analoga başlanır. GnRH analogunun ikinci gününde yüksek doz gonadatropinler eklenir,6.günde analogun baskılayıcı etkisi gelişebileceğinden dolayı doz yarıya düşürülerek devam edilir.

**Tablo 6:** TSRM KOH protokolleri ve doz secimi

#### Doz şeması

GnRH analogu	Başlangıç dozu	İdame dozu
Nafarelin asetat	400-600 ugr	200- 400 ugr
Buserelin asetat	450 ugr	300 ugr

➤ **Avantajları :**

Hipotalomohipofizer aksın baskılanmaması GnRH analoglarının endojen gonadotropinleri alevlendirici etkisi sayesinde eksojen gonadotropin etkinliğinde artma Siklus seyri planlanabilir

➤ **Dezavantajları :**

Mikrodoz protokole göre daha kısa süreli gonadotropin ihtiyacı Asenkron follikül gelişimi Prematür LH yükselmesine bağlı erken ovulasyon veya luteinizasyon

### 2.3.4. MODİFİYE DOĞAL SİKLUS PROTOKOLÜ

Siklus takibi yapılır, seçilen follikül 12-13 mm e ulaştığında, prematür LH yükselmesi ve ovulasyonu engellemek amacıyla GnRH antagonisti başlanır. GnRH antogonisti başlandığı günden itibaren 150 IU FSH veya HMG tedaviye ilave edilir.

➤ **Avantajları:**

Follikül ve oositin doğal yollarla seçilmesi Hipotalomohipofizer aksın baskılanmaması Minimum dozda ve günde ilaç kullanımı Kolay tekrarlanabilir olması

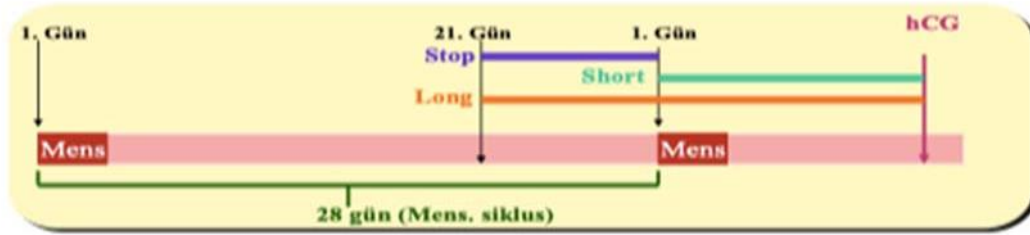
➤ **Dezavantajları :**

Prematür LH yükselmesinin önlenememesi sonucu erken ovulasyon. Tek oosit

elde edilmesi Siklus iptal riskinin yüksek olması Follikül aspirasyonu ve embriyo transfer iptal riskinin yüksek olması Siklus seyri programlanamaz

Şekil 1 : Uzun, kısa ve ultrakısa agonist protokolleri

## Uzun, Kısa ve Ultrakısa Agonist Protokolleri



(52) Adapted from Barbieri RL. Assisted Reproduction. In Reproductive Endocrinology, 4th edition, Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL (eds), Saunders, Philadelphia, 1999, p 603

Hipotamohipofizer aks baskılanması için GnRH agonistinin kullanıldığı 37 araştırmayı kapsayan bir meta-analize göre uzun protokoller kısa protokollere oranla daha başarılı bulunmuştur.(klinik gebelik oranları OR 1.50, %95 CI 1.16-1.93) (103)

### Ovulasyonun tetiklenmesi

18 mm çapa sahip iki veya daha fazla follikül meydana geldiğinde follikül başına 200 mg/mL serum E2 seviyesi sağlanmışsa ovulasyon için tetikleyici uygulanır. Ovulasyonun başlatılması için hem üriner hem de rekombinat hCG preparatları bulunmaktadır. Bir metaanalizde, son folliküler olgunlaşmanın indüksiyonu için kullanılan rekombinant ve üriner hCG arasında sonuçlar açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (104). 250 mcg rekombinant hCG dozu standart üriner hCG dozlarına (5000 ile 10000 ünite) eşdeğer görülmektedir (105).

HCG uygulaması ile ilgili en önemli endişelerden biri de hCG ömründen dolayı oluşabilecek OHSS sendromu riskidir. IVF tedavisi yapılan 256 kadını içeren bir çalışmada; yarı ömrü kısa olan (15000 ile 30000 IU) ile hCG (5000 IU) karşılaştırılmış ve sonuçlara göre; rekombinant insan LH'sı ovulasyon tetikleyicisi olarak alınan oosit sayısı, embriyo sayısı ve klinik gebelik açısından hCG kadar etkili bulunmuştur ve hCG den önemli oranda daha düşük OHSS riski ile ilişkilidir (106).

GnRH agonistleri de ovulasyon tetikleyicisi olarak kullanılmıştır. Löprolid asetat genellikle tek bir enjeksiyon ya da 12 saat ara ile iki doz halinde 1 ile 4 mg dozlarda kullanılmaktadır. Bu yöntem sadece GnRH antagonist protokol ile kullanılmaktadır. 2014 yılında yapılan bir meta analize göre GnRH agonistleri ile tetiklenen ovulasyonun OHSS riskinin daha az olmasına rağmen, fresh embriyo transferi ile hCG ye göre daha düşük gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (107). Bu nedenle OHSS riski yüksek GnRH antagonist protokol uygulanan hastalarda ovulasyon tetikleyicisi olarak GnRH analogu kullanılabilir ancak embriyo transferi için embriyoların bir sonraki siklus için dondurulması önerilir.

### **2.3.5. GONADOTROPİN PREPARATLARI**

#### **➤ Human Menopozal Gonadotropin :**

Eşit miktarda FSH ve LH içerir (75-75 IU). IM uygulanır.

#### **➤ Yüksek Safılıkta HMG:**

Eşit miktarda FSH ve LH içerir (75-75 IU). HMG den farklı olarak subkütan uygulanabilmektedir. Safılık derecesi %95-99'dur.

#### **➤ Saflaştırılmış Üriner FSH**

Kromatografik yöntemlerle postmenopozal kadın idrarı anti-hCG antikoru içeren ortamdan geçirilerek HMG'nin içinden LH benzeri aktivite gösteren proteinlerin ayrılması sonucu elde edilir. Bir ampulde 75 IU FSH, <%1 LH bulunur. IM uygulanır. Yarılanma ömrü yaklaşık 35 saattir (108).

#### **➤ Yüksek safılıkta üriner FSH**

Saf üriner FSH preparatlarında üriner proteinler bulunur. FSH spesifik monoklonal antikorların kullanılmasıyla yüksek safılıkta üriner FSH (highly purified urinary FSH) üretimi gerçekleşti. Yüksek safılıkta uFSH preparatı <0,1 IU LH ve %5'ten az identifiye edilmemiş üriner protein içerir. FSH aktivitesi 100-150 IU/mg'dan 10 000 IU/mg'a çıkmıştır. Subkütan uygulanabilir (109).

### ➤ **Rekombinant FSH**

Rekombinant FSH daha fazla oranda daha az asidik izoformları içerir. Daha az asidik formların klirensi hızlıdır. Yarı ömürleri kısadır. 1995'te Folitropin  $\alpha$ , 1996 yılında Folitropin  $\beta$  kullanıma girmiştir.

Sınırsız üretim olanağı, yüksek saflık içermesi, antikör formasyonunun olmaması, üriner protein içermemesine bağlı azalmış enfeksiyon ve azalmış lokal sistemik alerjik reaksiyonlar en önemli avantajlarıdır.

Subkütan uygulanabilir. Yarı ömrü 1- 1,5 gündür. Uygulanan dozun 2/3 'ü sistemik dolaşıma geçmekte ve yüksek BMI eliminimi olumsuz etkilemektedir (110).

### **Folikül gelişiminin takibi ve monitörizasyonu**

USG ve E2 seviyeleri ile foliküler gelişimin hızı ve yeterliliğinin günlük takibi yapılır. Takibinin sadece USG ile yapılması mümkündür fakat polikistik over sendromu gibi foliküler gelişimin çok hassas olduğu olgularda E2 seviyeleri bakılmadan takibin güvenilir bir şekilde gerçekleşmesi imkansızdır. Takipte bazı günlerde USG bazen de sadece E2 değerlerinin görülmesi yeterli olabilir. Ancak monitörizasyonda her iki kriterin kombine kullanılması ile hem güvenilirlik hem de verimlilik artırılabilir.

Tv USG ile folikül boyutlarının izlenmesi ve ovulasyonun tetiklenmesi için zamanlama tayini ultrasonografi bulgularına göre yapılır. Matür folikül ölçümü için kabul edilen kriter folikülün, içten içe 17-19 mm boyuta ulaşmasıdır. Folikülometrinin son aşamasında endometrium ve uterus da değerlendirilerek endometriumun gelişimi ve bu gelişimin follikül boyutları ile olan uyumu izlenir. Endometrium ekojenik yapısı ve çift duvar kalınlığı belirlenir.

Siklus boyunca artan östradiolün etkisi ile endometrial kalınlığın arttığı görülür. YÜT'de endometrium kalınlığı ile gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki olduğu bilinmektedir. Endometrial kalınlığın <7 mm olduğu hastalarda gebelik oranının anlamlı oranda düşük olduğu, endometrial kalınlığın  $\leq 5$  mm hastalarda ise gebelik başarısı sağlanamadığı görülmüştür (111).

Normal bir siklusta, geç foliküler fazda E2'nin bir gün önceki değerine göre yaklaşık %50 artması, foliküllerin ise yaklaşık 1-3 mm/gün büyümeleri beklenir (112). Eğer foliküller yeterli büyüklüğe ulaşmadan yüksek E2 seviyelerine ulaşırsa OHSS riskinden kaçınmak amacıyla gonadotropinler kesilerek siklus kendi seyrine (coasting)

brakılmalıdır (113). Böylece kontrollü bir folikül atrezisi gerçekleşir. Analoga devam edilirken gonadotropin uyarısının kesilmesi, günler içerisinde önde giden foliküllerde büyümenin devam etmesine karşın, E2 değerinin uygun seviyeye (<3500 pg/ml) düşmesini sağlayacaktır. E2 güvenilir bir değere düştükten sonra ovulasyon tetiklenerek folikül aspirasyonu yapılır. Coasting uygulaması OHSS riskini ciddi bir anlamda azaltmaktadır fakat tamamen engellemektedir (114).

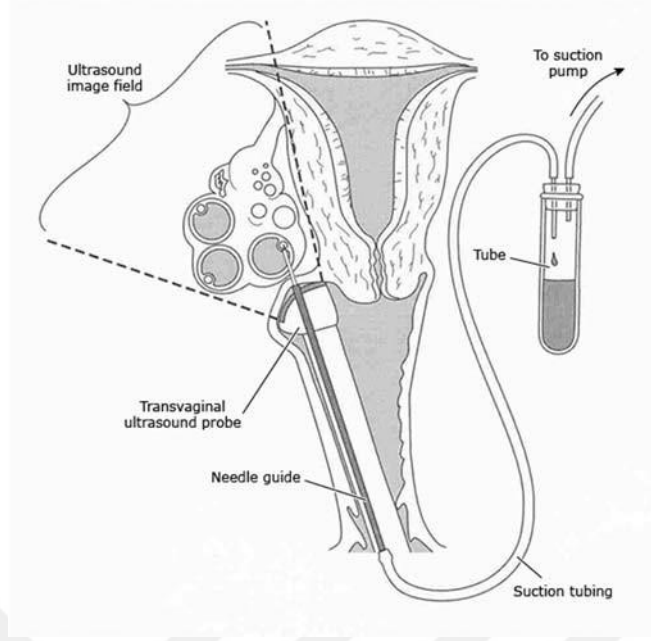
Coasting süresinin uzaması durumunda atreziye giden folikül sayısı artar, bu durum da toplanan oosit sayısını düşürür. Riskli olgularda folikül boyutlarını ile tahmini ovulasyonun trigger (tetiklenme) günü belirlenerek, kontrollü doz azaltımı (step-down) sayesinde mümkün olduğunca E2 artışı azaltılmaya çalışılmalı, buna rağmen katlanarak artışlar devam ediyor ise son çare olarak coasting uygulaması yapılmalıdır. Folikül çapı <14 mm olduğu zaman coasting uygulamasının başlanması, şiddetli folikül atrezisi, az sayıda folikül gelişimi ve folikül gelişiminin yavaşlamasına neden olur. Eğer coasting süresi uzarsa ciddi E2 düşüşleri görülebilir (115).

Klasik olarak önden giden foliküllerin 17-19 mm boyutlarına ulaştığı dönemde ovulasyonun tetiklenmesi ile matür oositler elde edileceği kabul edilir. Önden gelişen matür foliküller ile geriden gelen intermediate foliküller arasındaki ölçüm farkı büyükse, 3 veya 4 tane matür oositin beraberinde çok sayıda immatür oosit elde edilebilir. Bu sebeple gelişen foliküllerin mümkün olduğunca yakın büyüklükte ve senkronize olup olmadığına özen gösterilmelidir.

## **2.4. FOLİKÜL ASPİRASYONU VE FERTİLİZASYONU**

### **2.4.1. Oosit toplanması (OPU) :**

Tv USG eşliğinde follükül aspirasyonu yöntemiyle gerçekleşir. HCG uygulamasından 34-36 saat sonra yapılır. Her bir follükül içine iğne sokulur ve folikül içeriği aspire edilir.



**Şekil 2 : OPU (116)**

Transvajinal folikül aspirasyonunun komplikasyonlarından biri de enfeksiyondur. Olgu raporlarında enfeksiyon bildirildiği için çoğu uzman pratiğinde antibiyotik kullanımına devam etmektedir (117). Enfeksiyonların, önceki geçirilmiş kronik inflamasyonu barındıran hidrosalpinksli hastalarda olduğu gibi kronik olayların yeniden alevlenmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Radyasyon tedavisi öncesi over transpozisyonu yapılan veya konjenital vajinal kanal yokluğu olan hastalarda laparoskopik olarak oosit aspirasyonu yapılabilmektedir.

#### **Toplanan oosit sayısı :**

Farklı yaş gruplarından kadınların olduğu 600.000'den fazla tedavi siklusunun verilerinin değerlendirildiği analizde canlı doğum hızlarının, siklus başına  $\geq 15$  oosit elde edilen kadınlarda arttığı sonucuna ulaşılmıştır (118) (119).

Yeterli foliküler gelişime rağmen aspire edilen foliküllerden oosit elde edilememesine boş folikül sendromu denir. HCG enjeksiyonunun yetersiz yapıldığı ya da yapılmadığını düşündürmelidir. OPU sonrasında korona kumulus kompleksinin genişliği ve parlaklığı esas alınarak oositlerin maturasyonu değerlendirilir. Oositin başarıyla döllenebilmesi ve erken embriyonik gelişme için hem nükleer hem de sitoplazmik olgunlaşma değerlendirilmelidir. Toplanan oositlerin tipik olarak %70-80'i nükleer

olgunlaşmaya ulaşmış (metafaz II),geri kalanı ise faz I ya da metafaz I'dir.Mikroenjeksiyon işlemi öncesi oositlerin etrafındaki korona kumulus hücrelerinin temizlenmesi gerekir. Oositler polar cisimciğin varlığı (MII) veya yokluğu (MI) veya germinal vezikül (GV) varlığı açısından değerlendirilir

**Tablo7:** Oosit maturasyonunun değerlendirilmesi (120)

Grade 1(immatür profaz)	Polar cisim yok, germinal vezikül koyu, kompakt kumulus mevcut
Grade2(metafaz1)	Polar cisim var, germinal vezikül yok Kumulus geniş, oosit açık renk.
Grade3 (metafaz2)	Polar cisim var, ooplasma düzgün. Kumulus geniş görünümlü
Grade4 (postmatür)	Kumulus yığın halinde veya yok, polar body var, ooplasma koyu görünümlü
Grade5 (atrezik)	Kumulus yok, polar cisimnukleus dejenere görünümlü vakuol mevcut

#### 2.4.2. İn Vitro Fertilizasyon

Toplanan oositler kültür ortamında spermatozoa ile karıştırılır.Sperm ve oosit inkübasyonu için optimum süre belirlenememiştir (121). Hafif erkek faktör nedenli infertil çiftler arasında özel tampon çözeltilerde yüksek konsantrasyonda sperm kullanımı veya spermin ön inkübasyonu ile fertilizasyon başarısı arttırılabilir (122) .

Normal spermiyogram parametreleri sağlayan hastalarda IVF sonrası total fertilizasyon başarısızlığı %4-16 arasındadır ve sonraki IVF sikluslarında tekrarlayan başarısızlık oranı yaklaşık %30 dur (123) (124). Bu yüzden, önceki IVF başarısızlığı öyküsü ve şiddetli erkek faktörü infertilitesi varlığı, mikromanipülasyon ve ICSI kullanımını gerektirmektedir (125). Tek sperm hücresinin mikropipet yardımıyla oosit sitoplazması içerisine yerleştirilmesi intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) olarak adlandırılır. Mikroenjeksiyon işlemi öncesinde oositlerin etrafındaki kronokumulus hücreleri temizlenir (denudation).Mikroenjeksiyon yöntemi enzimden arındırılmış oosite hareketli ve morfolojisi normal sperm kullanılarak yapılır.

Erkek faktör infertilitesi olmayan çiftlerde; ICSI ile IVF, konvansiyonel IVF ile karşılaştırıldığında klinik bir avantaj sağlamamaktadır. Yapılan retrospektif çalışmalarda erkek faktör olmayan infertil çiftlerde; ICSI kullanımının, konvansiyonel IVF ile karşılaştırılmasında daha düşük implantasyon oranları ve canlı doğum ile ilişkili olduğu bulunmuştur (126) (127).

#### **2.4.3. İNTRASİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU (ICSI)**

Canlı spermin oosit içine direkt enjeksiyonu yoluyla sperm motilite bozukluklarını, kapasitasyon defektlerini, akrozom reaksiyonu veya spermin zona pellusidaya bağlanma kısıtlılıklarını aşmak amacıyla uygulanmaktadır (128). Bu işlemde, aspire edilmiş kumulustaki granuloza hücreleri temizlenerek matür metafaz II oostlerin sitoplazması içine sperm hücresi enjekte edilmektedir. Spermiogramda 2 milyondan az sayıda sperm mevcut veya %5 ten az motilite varlığında veya cerrahi teknikle elde edilmiş sperm kullanılacaksa ICSI önerilir.

ICSI erkek infertilitesinde yardımcı üreme teknikleri ile yapılan konvansiyonel IVF tedavisinde, erkek nedenli olmayan infertil çiftlerin gebelik oranlarını eşit hale getirmiştir (129).

Dondurulmuş veya ejakulasyonla elde edilen spermlerin, cerrahi tekniklerle elde edilen spermlere göre tedavi sonuçlarında daha yüksek gebelik oranları bildirilmiştir. Başarı yüzdesi kadın yaşı ve oositin kalitesinden etkilenmektedir (130). Tecrübeli ellerle ICSI de oosit hasarı %10 dur yine de başarılı bir ICSI uygulanması sonrası oosit dejenerasyonu %30-%50 gibi oranlarda görülebilir. Bu oran ICSI yönteminden çok oosit kalitesi ve hastaya bağlı faktörlerden kaynaklanabilir (131).

#### **2.5. EMBRİYO YÖNETİMİ:**

IVF tedavisinin son aşaması olan embriyo transferi ve en iyi embriyo seçimi önemlidir. IVF ICSI işleminden bir gün sonra oositler fertilizasyon açısından değerlendirilir. Oositin fertilizasyonu ICSI işleminden yaklaşık 17 saat sonra zigot içerisinde ik pronükleus gözlenmesiyle doğrulanır. Fertilizasyondan sonra, embriyonun her hücresi 12-14 saatte bir bölünür ve böylece embriyo OPU sonrası 72. saatte yaklaşık 8 hücreye ulaşır. Blastokist aşamasına oosit alımından yaklaşık 5 gün sonra ulaşılır ve 7.günde implantasyonu beklenir, bu nedenle transfer işlemi bu süreden önce yapılmalıdır.

Pronükleer fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde embriyo transferi yapılırsa da genellikle 2. Veya 3. Gün (6-8 hücreli) ve grade 1-2 embriyolar tercih edilmektedir. Eğer ikinci gün embriyo transferi yapılamayacaksa sonraki evre için özel mediyumlara aktarılarak inkübatörde embriyoların gelişimi takip edilir ve blastokist aşamasında (5 ve 6. Gün) transferi yapılabilir.

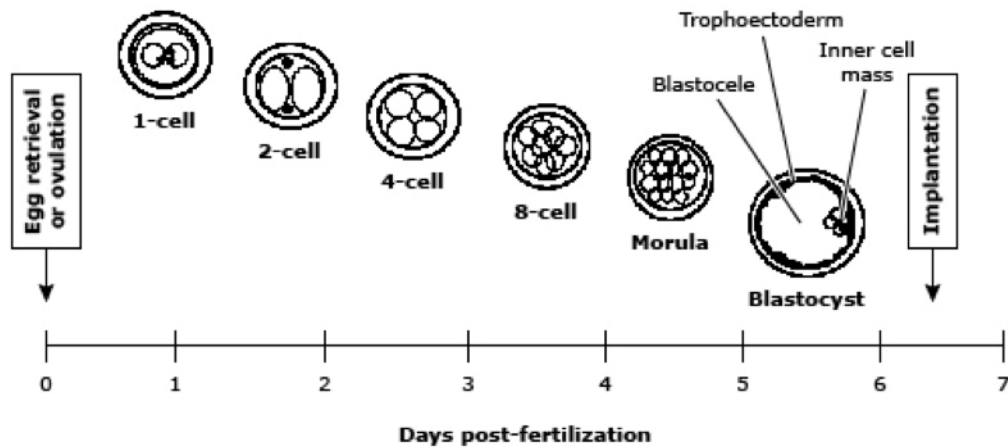
Transfer gününe göre 2009 yılında ABD’de embriyo transfer sıklığı 1.gün % 0,1, 2.gün % 4,9, 3.gün % 54,6 , 4.gün % 2,5 , 5.günde %35,9 ,6. Günde %2,1 dir.

➤ **2. veya 3. gün (bölünme aşaması)**

2. Gün değil de 3. Gün embriyo transferinin daha az multipl gebelik daha az sayıda embriyo transferi ve daha yüksek gebelik oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (132). Bazı çalışmalarda ise kötü prognozlu hastaların 2. Gün embriyo transferinden fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (133).

➤ **Gün blastokist aşaması :**

5.gün kültür ve transferinin hem avantajı hem dezavantajları vardır. Doğal yollarla embriyo fertilizasyonu ve tubalardan uterin kaviteye ulaşması yaklaşık 4 gün sürdüğü için 5. Gün embriyo transferi daha doğaldır. Blastokistler embriyonik genoma geçiş yapmış ve hücre farklılaşmasından geçmeyi başarmış hücrelerden oluşmuştur. Blastokist transferi için dezavantaj ise, blastokist gelişiminin olmaması ve dolayısıyla hastaya transfer edilecek embriyo elde edilememesidir.



**Şekil 3:** Embriyoların kalitesini belirlemede ve embriyo seçiminde kullanılan kriterler:

### Pronükleus morfolojisi ve skoru Klivaj hız

Blastomer sayısı, morfolojisi ve birbiriyle ilişkileri Blastomerler arası fragmanların dağılımı ve yoğunluğu Hatching varlığı (embriyonun zona pellisudanın dışına çıkması)

Multinüklear blastomer varlığı olarak sıralanabilir.

En önemli iki kriter ise blastomer sayı ve fragmantasyon oranıdır (120) . Transfer kararı verilirken embriyo gradeleri değerlendirilir ve %50 den az fragmente ve klivajda olan embriyolar transfer edilir.

**Tablo 8 : Embriyo gradelendirilmesi(68)**

Grade1	Eşit büyüklükte düzenli blastomer, fragmantasyon yok
Grade 2	Eşit büyüklükte blastomer, az fragmantasyon (< % 25)
Grade 3	Blastomerleri eşit değil, fragmantasyon fazla (% 25-50)
Grade 4	Blastomerleri eşit değil, fragmantasyon fazla (> % 50)

Embriyo transferi süresinde; servikal mukus, kan ve uterin kontraksiyonları tetiklemekten kaçınılmalıdır. Bu amaçla yumuşak kateter seçilmeli ve embriyolar fundusun yaklaşık 1 cm altına bırakılmalıdır (134).

### **Luteal Faz Desteği :**

Luteal faz defekti, implantasyon penceresi döneminde tamamıyla olgun bir sekretuar endometriumun oluşmasındaki yetersizliktir ve infertilitenin %4 ünden sorumlu olduğu düşünülür (135).YÜT veya ovulasyon indüksiyonu amaçlı gonadotropin tedavileri, follikül aspirasyonunda granuloza hücrelerinin bozulmalarına neden olarak ve suprafizyolojik düzeylerdeki östadiol seviyeleri ve GnRH agonist veya antagonist tedavisinin kombine etkisiyle endojen LH sekresyonunun supresyonuna neden olarak iatrojenik luteal faz defektine yol açmaktadır (136). Endometrial reseptiviteyi optimize etmek için luteal fazda progesteron kullanılır (137). Progesteron desteği OPU gününden embriyo transfer gününe kadar herhangi bir günde başlanabilir ve ilk trimester sonuna kadar devam ettirilir. Progesteron desteği oral (günlük 300-800 mg), vaginal jel (günlük 90 mg),vaginal tablet ( günlük 100-600 mg) ve intramüsküler (25-50 mg) yolla uygulanabilir. İntramüsküler ve vajinal yolla uygulanan preparatlar eşit etkiye

sahipken,oral progesterondan daha az etkin olduğu görülmüştür (138). Meta analizler östrojen takviyesinin gebelik oranlarını arttırmadığını göstermiştir. Ancak, geç luteal vajinal kanamayı önlemek için estradiol yaygın olarak vajinal progesteron ile birlikte kullanılmaktadır (139).



### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI**

Çalışmada 2018 ve 2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek ünitesinde açıklanamayan infertilite tanısı ile in vitro fertilizasyon tedavisi yapılmış hasta verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları TUEK ve Etik Kurul izinlerini takiben hastane ve klinik veri tabanından retrospektif olarak tarandı ve çalışma kapsamında

değerlendirildi. Değişkenler saptanarak analiz için kaydedildi.

#### **3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ**

Çalışmada 2018 ve 2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek ünitesinde açıklanamayan infertilite tanısı ile in vitro fertilizasyon tedavisi yapılmış 23-35 yaş arası 134 hasta verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. GnRH antagonist protokol uygulanmış hastaların dosya kayıtları veri tabanından alınarak retrospektif olarak incelendi.

#### **3.3. ARAŞTIRMA TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ**

Çalışma tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir araştırma olmakla birlikte verilerin düzenli olarak kaydedilmesi ve araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamına erişilmesi gibi yönleri bakımından ilgili tarihler açısından kesitsel özelliği de bulunmaktadır. Araştırma kapsamı dahilinde ilgili kliniğe ait 2018-2020 tarihleri arasında kayıtlı veriler, veri kaybı minimum olacak şekilde analize dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili yıllar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilerek, hastaların yaşı, eş yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite süresi, obstetrik öyküsü, menstrüel siklusunun 2.günü bakılan LH, FSH, estradiol, TSH, t4, t3, prolaktin düzeyleri, Amh ve antral folikül sayısı değerlendirildi. Tedavide kullanılan gonadotropin başlangıç ve total dozu, toplam indüksiyon günü, hCG günü estradiol seviyesi ve endometrial kalınlık,

toplanan oosit sayısı, MI ve MII oositoranları, fertilize olan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayısı, derecesi ve transfer menstrüasyon günü gibi parametrelerin gebelik sonuçları ilişkisi değerlendirildi.

### **3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ**

#### **Bu çalışmaya dahil etme kriterleri:**

- Açıklanamayan infertilite tanısı alan IVF protokolü uygulanan hastalar
- GnRH antagonist protokol uygulanan IVF siklusları

#### **Çalışma dışı tutma kriterleri:**

- Sperm analizinde patoloji saptama
- Azalmış ovaryen rezervi olanlar
- PCOS lu hastalar
- Dondurulmuş embriyo transferi yapılmış olanlar
- HSG, H/S, L/S veya klinik değerlendirmede uterin veya tubal faktör saptama
- Yaş <23 ve >35 olan hastalar

### **3.5. VERİLERİN ANALİZİ**

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 21 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama  $\pm$  Standart Sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler ortanca ve min-maks olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi; normal dağılım gösterenler arasındaki fark student t testi ile değerlendirildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi ile değerlendirildi. Olası ilişki analizi ise korelasyona ve regresyon analizi ile yapıldı ve  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızın örneklemini 2018-2020 yılları arasında, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Kliniği'nde 23-35 yaş arasında açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF ICSI uygulanan 134 olgu oluşturmuştur.

**Tablo 9 :** Tedavi öncesinde hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları

	<b>Median</b>	<b>SD</b>	<b>IQR</b>
Yaş	31	±3.4	6
Eş yaş	35.5	±4.9	6
BMI	23.7	±3.4	3.7
İnfertilite süre(gün)	48	±39.5	36
Bazal FSH(mIU/mL)	5.8	±1.7	2.2
Estradiol(pg/mL)	44	±24.5	24.5
LH(mIU/mL)	3.7	±4.8	2.4
TSH(uIU/mL)	1.6	±1.4	0.9
Serbest T4(ng/dL)	0.9	±0.1	0.2
Serbest T3(pg/mL)	2.9	±0.4	0.5
AMH(ng/mL)	2.4	±1.5	1.8

Çalışmaya dahil edilen hastalar 23-35 yaş arasında olup ort 31±3.4 ve eş yaşları ort 35.5±4.9 tir. İnfertilite süreleri 18 ile 144 ay arasında değişmekte ve ort 48±39.5 ay bulunmuştur. Menstrüasyonun 2. Günü bakılan FSH, E2,LH, TSH, ft4, T3 ve AMH sonuçları normal değerlerdedir.

**Tablo 10:** Tedavi uygulanan hastaların siklus, stimülasyon ve transfer özellikleri

	<b>Median</b>	<b>SD</b>	<b>IQR</b>
AF Sayısı	11	±3.9	6
Gonadotropin başlangıç dozu(IU)	225	±57.1	75
Gonadotropin total dozu(IU)	2025	±658.6	912.5
indüksiyon süresi(gün)	9	±1.5	2
Pik estradiol(pg/mL)	1415	±810.8	911
HCG günü endometriyum(mm)	9.9	±2	3
Toplam oosit sayısı	8	±4.3	6
MII Oosit sayısı	5	±3.2	4
Maturation rate (%)	75	±19.6	26.7
Fertilize oosit sayısı	3	±2.3	3
Fertilizasyon oranı	60	±24.3	39.7
Transfer edilen embryo sayısı	1	±0.5	1
Menstr 2.günü-Transfer günü süresi(gün)	16	±1.7	2

Hastaların tedavi öncesinde menstrüasyonun 2. Gününde tv usg ile her iki overde sayılan af toplamı ort 11 ±3.9 ölçülmüştür Stimülasyona başlangıç gonadotropin dozu ort 225±57.1 IU olduğu görülmüştür. OPU öncesine kadar uygulanan toplam gonadotropin dozu ort 2025±658.6 IU dir. İndüksiyon süresi ort 9±1.5 tir. Hcg günü tv usg ile bakılan endometrial kalınlık median ort 9.9 ±2 mm bulunmuştur. OPU işleminde toplanan oosit sayısı ort 8 ±4.3 tür ve MII oosit sayısı median ort 5±3.2 tir ve maturasyon oranı (MII/Toplam oosit ) median ort değeri %75 ±19.6 olduğu görülmüştür. ICSI işleminden sonra fertilize olan oosit sayısı ort 3±2.3 olduğu ve fertilizasyon oranının median ort değerinin % 60 olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Transfer edilen embriyo sayısı ort 1±0.5 dir ve menstrüasyonun 2.gününden transfer gününe kadar geçen sürenin ort 16.±1.7 gününde yapıldığı görülmüştür.

**Tablo 11:** Tedavi uygulanan hastaların siklus, stimülasyon ve transfer özelliklerinin gebelik sonuçları ile karşılaştırılması

	GEBELİK VAR			GEBELİK YOK			P değeri (MWU)
	Median	SD	IQR	Median	SD	IQR	
Yaş	31.5	±3.4	6	31	±3.2	6	0.8
Eş yaş	35	±4.9	7	36	±4.9	6	0.4
BMI	23.7	±2.6	2.9	23.6	±3.8	3.9	0.7
İnfertilite süre(ay)	48	±38	30	48	±40.6	36	0.3
Estradiol(pg/mL)	42	±19.3	23.5	45.5	±27.4	26.3	0.7
LH(mIU/mL)	3.9	±2.04	2.4	3.7	±5.9	2.6	0.5
TSH(uIU/mL)	1.9	±1.9	0.9	1.5	±0.9	0.9	0.02
Serbest T4(ng/dL)	0.9	±0.1	0.1	1	±0.1	0.2	0.02
Serbest T3(pg/mL)	2.9	±0.4	0.5	2.9	±0.4	0.5	0.9
AMH(ng/mL)	2.6	±1.5	1.8	2.2	±1.5	1.8	0.3
AF Sayısı	11	±3.8	6	11	±3.9	6	0.4
Gonadotropin başlangıç dozu(IU)	225	±47.4	75	225	±62.4	75	0.2
Gonadotropin total dozu(IU)	2025	±559.7	656.3	2137	±710.8	912.5	.3
indüksiyon süresi(gün)i	9	±1.4	2	9	±1.6	2	0.2
Pik estradiol(pg/mL)	1274.5	±560.2	852	1555	±919.7	1090	0.09
HCG günü endometriyum(mm)	9.5	±2.1	3	10	±1.9	2.7	0.4
Toplam oosit sayısı	7.5	±3.9	5	8	±4.6	5.3	0.8
MII Oosit sayısı	5	±3.2	4	6	±3.3	5	0.9
Maturation rate (%)	73.2	±20.1	29.8	75.9	±19.5	27.4	0.7
Fertilize oosit sayısı	4	±2.3	3	3	±2.2	3	0.09
Fertilizasyon oranı	72.1	±24.4	46.4	50	±23.7	37.4	<b>0.04</b>
Transfer edilen embryo sayısı	1	±0.5	1	1	±0.5	1	0.7
Menstr 2.günü-Transfer günü süresi(gün)	16	±1.6	2	16	±1.8	1	0.2

Transfer yapılan 134 kadından 52 sinde (%38.8) gebelik pozitif sonuçlanmıştır Fertilize oosit sayısının gebelik+ sonuçlanan transferlerde ort  $4\pm 2.3$ , gebeliğin başarılı olmadığı kadınlarda ise ort  $3\pm 2.2$  bulunmuştur(  $p=0.09$ ) Fertilizasyon oranının gebelik pozitif sonuçlananlarda ort değeri  $72.1\pm 24.4$  gebeliğin oluşmadığı kadınlarda ise ort değeri  $50\pm 23.7$  olarak bulunmuştur ve iki grup arasında anlamlı oranda farklı sonuca ulaşılmıştır( $p=0.04$ ) Laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ise TSH değerinin ort değerinin transferi gebelikle sonuçlanan kadınlarda  $1.9\pm 1.9$  uIU/ml olduğu, gebeliğin oluşmadığı grupta ise ort değerinin  $1.5\pm 0.9$  uIU/ml bulunduğu ve p değerinin  $p=0.02$  olduğu düşük düzeyde anlamlı fark bulunduğu sonucun ulaşılmıştır. İki grup arasında; Yaş, Eş yaşı, BMI, İnfertilite süresi, E2, LH, AMH, AF Sayısı, Gonadotropin başlangıç dozu, Gonadotropin total dozu, İndüksiyon süresi, Hcg günü bakılan pik E2 düzeyi, HCG günü endometriyal kalınlık, OPU da toplanan toplam oosit sayısı, MII Oosit sayısı, Maturation rate (%), Transfer edilen embryo sayısı ve Transfer menstruasyon gününün gebelik sonuçları ile karşılaştırıldığında anlamlı farkın olmadığı görülmüştür.

**Tablo 12:** Tedavi uygulanan hastaların siklus, stimülasyon ve transfer özelliklerinin; transfer menstrüasyon günü ve indüksiyon süreleri ile korelasyonu

		Menstrüasyonun 2.günü-Transfer günü süresi (gün)	İndüksiyon süresi (gün)
YAŞ	Korelasyon katsayısı (r)	.033	.129
	P	.705	.138
	N	134	134
EŞ YAŞ	Korelasyon katsayısı (r)	.057	.114
	P	.513	.191
	N	134	134
BMI	Korelasyon katsayısı (r)	-.024	.071
	P	.787	.413
	N	134	134
İNFERTİLİTE SÜRESİ (ay)	Korelasyon katsayısı (r)	.109	.041
	P	.212	.642
	N	134	134
BAZAL FSH(mIU/mL)	Korelasyon katsayısı (r)	.032	.078
	P	.712	.373
	N	134	134
ANTRAL FOLİKÜL TOPLAMI	Korelasyon katsayısı (r)	-.112	-.127
	P	.197	.144
	N	134	134
GONADOTROPİN BAŞLANGIÇ DOZU (IU)	Korelasyon katsayısı (r)	.002	.063
	P	.979	.467
	N	134	134
GONADOTROPİN TOTAL DOZ (IU)	Korelasyon katsayısı (r)	<b>.444**</b>	<b>.587**</b>
	P	.001	.001

	N	134	134
HCG GÜNÜ ESTRADIOL(pg/mL)	Korelasyon katsayısı (r)	.079	.069
	P	.364	.427
	N	134	134
HCG GÜNÜ ENDOMETRİUM (mm)	Korelasyon katsayısı (r)	.034	.035
	P	.699	.686
	N	134	134
OPU TOPLAM OOSİT SAYISI	Korelasyon katsayısı (r)	.026	-.073
	P	.767	.399
	N	134	134
M2 OOSİT SAYISI	Korelasyon katsayısı (r)	.063	-.046
	P	.468	.598
	N	134	134
M2 ORANI (M2/TOPLAM OOSİT)	Korelasyon katsayısı (r)	.031	.010
	P	.724	.907
	N	134	134
FERTİLİZE OLAN OOSİT SAYISI	Korelasyon katsayısı (r)	.090	-.017
	P	.300	.846
	N	134	134
FERTİLİZASYON ORANI	Korelasyon katsayısı (r)	.045	.029
	P	.606	.741
	N	134	134
İNDÜKSİYON SÜRESİ(gün)	Korelasyon katsayısı (r)	<b>.772**</b>	
	P	.001	
	N	134	
MENSTR 2.GÜNÜ- TRANSFER GÜNÜ SÜRESİ(gün)	Korelasyon katsayısı (r)	-	<b>.772**</b>
	P		.001
	N		134

Transfer yapılan hastalarda; Gonadotropin total dozu ile indüksiyon süresinin ve menstrüasyonun 2.günü-transfer günü süresinin pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı

korelasyon gösterdiği saptanmıştır (sırasıyla  $r=0,58$ ,  $p=0,001$ ;  $r=0,44$ ,  $p=0,001$ ) Beklenildiği üzere İndüksiyon süresi ile menstrüasyonun 2.günü-transfer günü süresinin pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $r=0,77$ , $p=0,001$ ).

Yaş, Eş yaşı, BMI, İnfertilite süresi, FSH, AF Sayısı, Gonadotropin başlangıç dozu, Hcg günü bakılan pik E2 düzeyi, HCG günü endometriyal kalınlık, OPU da toplanan toplam oosit sayısı, MII Oosit sayısı, Maturation rate (%), Fertilize oosit sayısı ve Fertilizasyon oranı ile transfer menstrüasyon günü ve indüksiyon süresi açısından anlamlı yönde korelasyon bulunmamıştır.



## 5. TARTIŞMA

Açıklanamayan infertilite bir ekartasyon tanısıdır, tüm infertil çiftlerin %10-15'inde tespit edilmekte olup tanısı yeterli klinik değerlendirme (semen analizi, over rezervin değerlendirilmesi, tubal faktör ve uterin patolojiler) yapıldıktan sonra konulmaktadır. Açıklanamayan infertilite sebebiyle IVF yapılan hastalar etyopatogenez açısından değerlendirildiğinde, bu hastaların folikül gelişiminde, ovulasyonda, luteal fazda birçok minör defektin olduğu, semen analizinde sperm konsantrasyonunun ve motilitesinin referans değerinin alt sınıra yakın olduğu izlenmiştir. İmplantasyon başarısızlığı, servikal faktörler ve sperm/yumurta etkileşimindeki defektler suçlanan diğer nedenler olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda bu hastalarda IVF tedavi başarısını etkileyen faktörlerden biri olarak toplanan oositlerin maturasyon oranı olduğu düşünülerek ve dolayısıyla opu zamanlamasını belirleyen ovaryan stimülasyon süresinin oosit maturasyon oranı ve IVF başarısına etkisini görmeyi hedefledik. Bu konuda yakın zamanda yapılmış birbirini desteklemeyen sonuçları bulunan çalışmalar mevcuttur.

2011 yılında 134 hasta ile yapılan retrospektif kohort çalışmasında hastalar stimülasyon faz uzunluklarına göre <10 gün (n=18) , 10-12 gün (n=101) ve >12 gün (n=15) olacak şekilde 3 farklı gruba ayrılmıştır ve bu sürenin embriyo gelişimine ve gebelik sonuçlarına etkisi değerlendirilmiştir. Gruplar arasında embriyo gelişimi ve gebelik sonuçları açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p= >0.05) (142)

2010 yılında 699 hasta ile yapılan bir retrospektif çalışmada, hastalar stimülasyon sürelerine göre ≤ 9 gün (n=100), 10-12 gün (n=439) ve ≥13 gün (n=160) olarak 3 farklı gruba ayrılmış ve bu grupların klinik gebelik (%36.0 (n=36) %37.8 (n=166) %24.4 (n=39) p= <0.01) ve canlı doğum oranları (%30.0 (30), %30.3 (133), %18.8 (30) p= 0.02) karşılaştırılmış; klinik gebelik ve canlı doğum oranları stimülasyon süresi 10-12 gün olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (143).

2006 yılında 555 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada hastalar ovaryan stimülasyon sürelerine göre 6-9 gün (n=149), 10-11 gün (n=254) ve ≥12 gün (n=152) olmak üzere 3 farklı gruba ayrılmış ve stimülasyon sürelerinin klinik gebelik oranları (sırasıyla 46/149 (%30.9), 58/254 (%22.8), 45/152 (%29.6) ve devam eden gebelik oranları (sırasıyla 40/140 (%26.8), 50/254 (%19.7), 38/152 (%25.0) üzerine anlamlı etkisi bulunamamıştır. Ancak aynı çalışmada 552 hasta FSH başlangıç dozlarına göre 150-

225 IU(n=131), 300-375 IU (n=216) ve  $\geq 450$  IU (n=195) olmak üzere 3 farklı gruba ayrılmış ve gruplar arasında klinik gebelik oranları (sırasıyla 51/131 (%38.9), 58/216 (%26.9), 33/195 (%16.9)  $p < 0.001$ ) ve devam eden gebelik oranları (sırasıyla 45/131 (%34.4), 49/216 (%22.7), 28/195 (%14.4)  $p < 0.001$ ) açısından anlamlı fark bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır (141).

2008 yılında 806 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada ovaryan stimülasyonda kullanılan total FSH dozu ile klinik gebelik, canlı doğum ve spontan abort ilişkisi incelenmiştir. Yüksek doz gonadotropin (  $5659.01 \pm 1398.34$ ) kullanıldığında oluşan klinik gebelik ve canlı doğum oranı, orta ( $3276.58 \pm 392.71$ ) ve düşük ( $1931.76 \pm 507.62$ ) doz gonadotropin kullanımına göre anlamlı oranda düşük; spontan abort oranı ise anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (145).

2016 yılında ilk kez IVF denenmiş, demografik farklılıkları bulunmayan ve 3. Günde embriyo transferi yapılmış 6749 hasta ile yapılan retrospektif kohort çalışmasında; hastalar ovaryan stimülasyon sürelerine göre  $\leq 13$  gün (n:6410) ve  $>13$  gün (n:339) olarak 2 gruba ayrılmış ve klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları  $\leq 13$  gün stimülasyon yapılan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur sırasıyla (  $p=0.01$ , %43.7 vs %26.6;  $p=0.001$ , %37.6 vs %20.4) (140).

2019 yılında yayınlanan 2011-2016 yılları arasında ıvf yapılmış 690 hastanın değerlendirildiği bir retrospektif kohort çalışmasında; stimülasyon süresinin klinik gebelik ve canlı doğum üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Hastalar stimülasyon sürelerine  $\leq 8$  gün ve  $>8$  gün olarak 2 gruba ayrılmıştır. Stimülasyon süresi  $>8$  gün olan grup  $\leq 8$  gün olan grupla karşılaştırıldığında klinik gebelik oranı 1.9 kat (42.6% vs. 27.1%, 95% CI: 1.03-3.87,  $P=0.05$ ) , canlı doğum oranı 2.1 kat (35.7% vs. 20.8%, 95% CI: 1.02-4.44,  $P=0.04$ ) yüksek bulunmuştur. Matür oosit sayısı ( $P=0.002$ ), fertilizasyon oranı ( $P=0.008$ ) 8 gün üzerinde stimülasyon uygulanan grupta anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu çalışma optimal ovaryan yanıtın oluşması ve başarılı gebelik sonuçları için en az 9 günlük stimülasyon süresi gerektiğini belirtmiştir (148).

2015 yılında ABD’de 2004-2012 yılları arasındaki 658.519 IVF siklusunun değerlendirildiği geniş çaplı çalışmada yüksek doz gonadotropin kullanımının canlı doğum oranlarını anlamlı oranda düşürdüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada total gonadotropin dozunun 3000 IU üzerinde kullanımının, total dozun 1000-2000 IU kullanıldığı siklulara kıyasla canlı doğum oranlarını düşürdüğü sonucuna ulaşılmıştır (146).

2016 yılında yayınlanan bir prospektif çalışmada 1997-2014 yılları arasında 10.478 IVF siklusu değerlendirilmiş ve uzun protokol, antagonist protokol ve flare protokolleri klinik gebelik oranları açısından karşılaştırılmıştır.3 protokolda de stimülasyon süresi ile klinik gebelik oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca antagonist protokol ele alındığında; 7 günlük stimülasyonda % 26, 14 günlük stimülasyonda % 35 ve bununla birlikte 8-12 günlük stimülasyonda en yüksek klinik gebelik oranı elde edilmiştir (147).

2014 yılında yayınlanan bir retrospektif çalışmada; 2005-2011 yılları arasında yapılmış 2995 IVF siklusu incelenmiş, tüm hastaların hcg günü estradiol median ort değeri  $1,995 \pm 798$  pg/ mL İken; 90. persentil olan hastaların hcg günü pik E2 düzeyinin  $2,991$  pg/mL olduğu değerlendirilmiştir ve hastalar hcg günü serum estradiol seviyelerine göre  $\leq 90$ .persentil( $n=2,696$ ) ve  $>90$ .persentil( $n=299$ ) olarak iki gruba ayrılmıştır. Serum estradiol düzeyi  $>90$ .persentil( $n=299$ ) olan grupta; oosit maturasyon oranı  $\leq 90$ .persentil( $n=2,696$ ) olan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $12 \pm 5$  vs.  $8 \pm 4$ ,  $p = 0.001$ ) ancak fertilization oranı serum estradiol düzeyi  $\leq 90$ .persentil( $n=2,696$ ) olan gruba kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $68.6 \pm 20$  vs.  $71.6 \pm 21$ ,  $p = 0.02$ ). Ancak iki grup arasında gebelik test pozitifliği ( $55.2\%$  vs.  $57\%$ ), implantasyon ( $26.4\%$  vs.  $28.5\%$ ) ve klinik gebelik ( $45.5\%$  vs.  $49.4\%$ ) ve spontan düşük ( $8.4\%$  vs.  $7.1\%$ ) oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (149).

2005 yılında yapılan fare deneyi temelli, yüksek dozda FSH in oositlerde nükleer olgunlaşmayı hızlandırdığı ve mayoz I sırasında kromozomal ayrışmayı bozarak anöploid oositlerde önemli bir artışa yol açtığını gösteren yayınlarla kendi çalışmalarını karşılaştırdıkları makalede, bu çalışmaların aksine anöploid oositlerde önemli bir artışa neden olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (144)

Biz de çalışmamızda ovarian stimülasyon süresinin; oosit maturasyon oranı ve gebelik sonuçları üzerine anlamlı etkisi bulunmadığı sonucuna ulaştık. Ayrıca çalışmamızda fertilizasyon oranı, gebelik başarısı elde edilen grupta gebeliğin olmadığı gruba kıyasla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ( $72.1 \pm 24.4$ ;  $50 \pm 23.7$  ( $p=0.04$ ))

## 6. SONUÇ

Açıklanamayan infertilite tanılı IVF tedavisi yapılan hastalarda ovarian stimülasyon süresi ve gonadotropin dozunun oosit maturasyon oranı ve gebelik sonuçları üzerinde anlamlı etkisi bulunamamıştır ancak çalışmamızın retrospektif olması ve hasta popülasyonunun sınırlı olması sebebiyle daha geniş kapsamlı randomize kontrollü prospektif araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz



## 7. KAYNAKÇA

1. Ombelet W, ve diğeri. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. 2008. s. 14(6):605-21. 14(6):605-21.
2. Mascarenhas MN, ve diğeri. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med. 2012. e1001356.
3. Cramer DW, Walker AM ve Schiff I. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. Fertil Steril . 1979. 32:80-6.
4. Speroff L, Glass NH ve Kase RG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 2007. 7nd edition.
5. Collins JA et al. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. Int J Gynaecol Obstet. 1992.
6. Pandian Z, ve diğeri. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2012. 4:CD003357.
7. Society for Assisted Reproductive Technology. National Summary. 2013.
8. Huang MC, ve diğeri. GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol for various aged patients with diminished ovarian reserve: A retrospective study. 2018. e0207081.
9. Infertility. World Health Organisation. 2009.
10. Cheung, L.P. Patient selection for assisted reproductive technology treatments. Med J. 2000. p. 177-83.
11. Spira, A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod. 1986. 1(2): p. 111-5.
12. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile woman: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2012. 98(5):1103-1111.
13. Li DK, Lui L ve Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ. 2003. 327(7411):368.
14. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and Infertility. Fertility and Sterility. 2012. 98(6):1400-1406.

15. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction : an educational bulletin. *Fertility and Sterility*. 2008. 90(5):21-29.
16. Bakos HW, ve diğerleri. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2011. 95(5):1700-1704.
17. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile man: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012. 98(2):294-301.
18. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Geneva. WHO Press. 2010. 5:1-286.
19. McLaren JF. Infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012. 39(4):453-63.
20. Bancsi, L.á.F., et al. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2003. 79(5): p. 1091-1100.
21. Smotrich DB, ve diğerleri. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995. 64(6):1136-40.
22. Nelson, S.M. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertility and sterility*. 2013. 99(4): p. 963-969.
23. La Marca A, ve diğerleri. Anti Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010. 16:113-30.
24. Jirge PR. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci*. 2011. 4(3):108-13.
25. Lee, M.M., et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996. 81(2): p. 571-576.
26. Bentzen JG, ve diğerleri. Ovarian antral follicle subclasses and anti-mullerian hormone during normal reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. 98(4):1602-11.
27. Arce J-C, ve diğerleri. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good prognosis patients. 2013. 99(6):1644-53.

28. Nelson SM, Klein BM ve Arce J-C. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. 2015. 103(4):923-930.
29. Kupka MS, ve diğerleri. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE†. Hum Reprod Oxf Engl. 2014. 29(10):2099–113.
30. Broekmans FJ, ve diğerleri. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update . 2006. 12:685-718.
31. Nardo LG, Gelbaya TA ve Wilkinson H. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril . 2009. 92:1586-93.
32. Ecochard R, ve diğerleri. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. BJOG. 2001. 108:822-9.
33. Muttukrishna, S., et al. Antral follicle count, anti- mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2005. 112(10): p. 1384-1390.
34. Fiçicioğlu, C., et al. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. Fertility and sterility. 2006. 85(3): p. 592-596.
35. Gnoth, C., et al. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. Human Reproduction. 2008. 23(6): p. 1359-1365.
36. Penarrubia, J., et al. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist–gonadotropin treatment. 2005. 20(4): p. 915-922.
37. Rosencrantz, M.A., et al. Comparison of inhibin B and estradiol responses to intravenous FSH in women with polycystic ovary syndrome and normal women. Human Reproduction. 2010. 25(1): p. 198-203.
38. Seifer, D.B., et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. Fertility and sterility. 1999. 72(1): p. 63-65.

39. Seifer DB, ve diğerleri. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. 1997. 67(1):110-4.
40. Seifer, D.B. et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. Fertility and sterility. 1997. 67(1): p. 110-114.
41. Hendriks, D.J., et al. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. Fertility and sterility. 2006. 86(4): p. 807-818.
42. Kahraman, S ve Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi. 2000.
43. Jirge PR. Ovarian reserve tests. J Hum Reprod Sci. 2011. 4(3):108-13.
44. Jordan J, ve diğerleri. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common use. Fertility and Sterility. 1994. 62(1):54-62.
45. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile woman: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2012. 98(5):1103-11.
46. Ayida G, ve diğerleri. A comparison of patient tolerance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) with Echovist®- 200 and X-ray hysterosalpingography for outpatient investigation of infertile women. Ultrasound in obstetrics & gynecology. 1996. 7(3): 201-204.
47. Broekmans FJ, ve diğerleri. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Human Reproduction Update. 2006. 12(6):685-718.
48. Broekmans FJ, ve diğerleri. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. Fertil Steril . 2010. 94(3):1044-51.
49. Ng EH, ve diğerleri. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. Hum Reprod. 2003. 18(10):2169-74.
50. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile man: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2012. 98(2):294-301.
51. Ferraretti, A.P., et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011. 26(7): p. 1616-24.

52. Fritz MA ve Speroff L. Female infertility in *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins. 2011. 8:1137-1190.
53. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and Infertility: a committee opinion . *Fertility and Sterility* . 2012. 98(3):591-598.
54. Hughes Eg, Fedorkow DM ve Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility . *Fertility and Sterility*. 1993. 59(5):9663-9670.
55. Barnhart K, Dunsmoor-Su R ve Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2002. 77(6):1148 .
56. Pabuçcu R, Onalan G ve Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertility and Sterility*. 2007. 88(4): 832-839.
57. Collins JA ve Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet*. 1992. 39(4):267.
58. Templeton AA ve Penney GC. The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril*. 1982. 37(2):175.
59. Guzick DS, ve diğerleri. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod* . 1994. 9(12):2306.
60. Moghissi KS ve Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1983. 39(1):5.
61. Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008. 90(5 Suppl):S60.
62. Blacker CM, ve diğerleri. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan *Fertil Steril*. 1997. 67(3):437.
63. Leach RE, ve diğerleri. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1997. 68(3):413.
64. Guzick DS, ve diğerleri. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999. 340(3):177.

65. Pandian Z, ve diğerleri. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005.
66. Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994. 47(2):99.
67. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011. 96(3):522.
68. Guzick DS, ve diğerleri. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998. 70(2):207–13.
69. Smith JF, ve diğerleri. Infertility Outcomes Program Project Group. Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: data from a prospective fertility cohort in the United States. *Fertil Steril*. 2011. 95(1):79. Epub 2010 Jul 25.
70. Farquhar CM, ve diğerleri. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*. 2018. 391(10119):441. Epub 2017 Nov 23..
71. SART clinic summary report. 2013.
72. Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002. 360(9327):151.
73. Van Eekelen R, ve diğerleri. Natural conception rates in couples with unexplained or mild male subfertility scheduled for fertility treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2018. 33(5):919.
74. Hull MG, ve diğerleri. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985. 291(6510):1693.
75. Barbieri RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. *Am J Obstet Gynecol*. 2001. 185(5):1168.
76. Steures P, ve diğerleri. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006. 368(9531):216.
77. Merviel P, ve diğerleri. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. 2010. 93(1):79-88.

78. Guzik DS, ve diğerleri. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med.* 1999. 340(3):177-83.
79. Van Weert JM, ve diğerleri. Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004. 82(3):612-20.
80. Wainer R, ve diğerleri. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2004. 19(9):2060-5.
81. Miller DC, ve diğerleri. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology.* 2002. 60(3):497-501.
82. Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N ve Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters *J Assist Reprod Genet.* 1998. 15(6):359-64.
83. Lee RK, ve diğerleri. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl.* 2002. 25(5):277-80.
84. Matorras R, ve diğerleri. Ovarian stimulation in intrauterine insemination with donor sperm: a randomized study comparing clomiphene citrate in fixed protocol versus highly purified urinary FSH *Hum Reprod.* 2002. 17(8):2107-11.
85. Van Eekelen R, ve diğerleri. Is IUI with ovarian stimulation effective in couples with unexplained subfertility? *Hum Reprod.* 2019. 34(1):84.
86. Kosmas IP, ve diğerleri. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007. 87(3):607.
87. Diamond MP, ve diğerleri. NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med.* 2015. 373(13):1230.
88. Liu A, ve diğerleri. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014. 40(5):1205.
89. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008. Mar;23 (3):462-77.

90. Ubaldi F, ve diğerleri. Management of poor responders in IVF: is there anything new?. *Biomed Res Int*. 2014. 352098.
91. Tarlatzis BC, ve diğerleri. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2003. 9(1):61-76.
92. Padilla S, ve diğerleri. Use of the flare-up protocol with high dose follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril*. 1996. 65:796-9.
93. Toth TL, ve diğerleri. Suppression and flare regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist. Use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med*. 1996. 41(5):321-6.
94. Karande V, ve diğerleri. Limited success using the 'flare' protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1997. 67:900-3.
95. Janssens RM, ve diğerleri. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Human Reproduction Update*. 2000. 6(5):505-518.
96. Olivennes F, ve diğerleri. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*. 2002. 8 (3):279-90.
97. Ludwig M, ve diğerleri. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet*. 2000. 264 (1):29-32.
98. Yeh JS, ve diğerleri. Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*. 2014. 102(2):399-404.
99. Paulson RJ, Sauer MV ve Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. . 1990. 53(5):870-4.
100. Kolb BA, Najmabadi S ve Paulson RJ. Ultrastructural characteristics of the luteal phase endometrium in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 1997. 67(4):6.
101. Coomarasamy A, ve diğerleri. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF

- or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK). 2019.
102. Al-Inany HG, ve diğerleri. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. 4:CD001750.
  103. Siristatidis CS, ve diğerleri. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. (11):CD006919.
  104. Youssef MA, ve diğerleri. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. (4):CD003719.
  105. Ludwig M, Doody KJ ve Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril.* 2003. 79(5):1051–9.
  106. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturat... - PubMed - NCBI [Internet]. 2019.
  107. Youssef MAFM, ve diğerleri. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. (10):CD008046.
  108. Diczfalusy E ve Harlin J. Clinical-pharmacological studies on human menopausal gonadotrophin. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1988. 3(1):21–7.
  109. Loumaye E, Campbell R ve Salat-Baroux J. Human follicle-stimulating hormone produced by recombinant DNA technology: a review for clinicians. *Hum Reprod Update.* 1995. 1(2):188–99.
  110. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. Recombinant Human FSH Product Development Group. *Hum Reprod Update.* 1998. 4(6):862–81.
  111. Kovacs P, ve diğerleri. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod.* 2003. 18:2337.
  112. Kahraman S ve Yakın K. Ovulasyon İndüksiyonu, Esin Ofset. 2000.
  113. Urman B, Pride SM ve Yuen BH. Management of overstimulated gonadotrophin cycles with a controlled drift period. *Hum Reprod.*

114. Levinsohn-Tavor O, Friedler S ve Schachter M. Coasting-what is the best formula? *Hum Reprod.* 2003. 18:93.
115. Fluker MR, Hooper WM ve Yuzpe AA. Withholding gonadotropins (“coasting”) to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryo transfer cycles.*Fertil Steril.* 1999. 71:294.
116. Paulson RJ ve Sachs J. *Rewinding Your Biological Clock: Motherhood Late in Life : Options, Issues, and Emotions.* First Edition, 1st Printing edition. New York: W H Freeman & Co. 1998. 338 p.
117. Friedler S, ve diğerleri. Ruptured tuboovarian abscess complicating transcervical cryopreserved embryo transfer. *Fertil Steril.* 1996. 1065-6.
118. Sunkara SK, ve diğerleri. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2011. 1768-74.
119. Van Loendersloot LL, ve diğerleri. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010. 577-89.
120. Rabe T, ve diğerleri. *Manual on Assisted Reproduction [Internet].* 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2000.
121. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques - PubMed - NCBI [Internet]. 2020.
122. Paulson RJ, ve diğerleri. A prospective controlled evaluation of TEST-yolk buffer in the preparation of sperm for human in vitro fertilization in suspected cases of male infertility. *Fertil Steril.* 1992. 551-5.
123. Barlow P, ve diğerleri. Fertilization failure in IVF: why and what next? *Hum Reprod Oxf Engl.* 1990. 451-6.
124. Tanahatoe SJ, ve diğerleri. Total fertilization failure and idiopathic subfertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2009. 7:3.
125. Palermo G, ve diğerleri. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet Lond Engl.* 1992. 17-8.
126. Sustar K, ve diğerleri. Use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in normospermic men may result in lower clinical pregnancy and live birth rates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019.

127. Boulet SL, ve diğerleri. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *JAMA*. . 2015. 255-63.
128. Male infertility update. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1998. 13(7):2025–32.
129. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Genetic considerations related to intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Fertil Steril*. 2008. 90(5 Suppl):S182-184.
130. Bhasin S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. 92(6).
131. Rosen MP, ve diğerleri. Oocyte degeneration after intracytoplasmic sperm injection: a multivariate analysis to assess its importance as a laboratory or clinical marker. *Fertil Steril*. 2006. 85(6):1736–43.
132. Racowsky C. High rates of embryonic loss, yet high incidence of multiple births in human ART: is this paradoxical? *Theriogenology*. 2002. 87-96.
133. Shen S, ve diğerleri. Day 2 transfer improves pregnancy outcome in in vitro fertilization cycles with few available embryos. *Fertil Steril*. 2006. 44-50.
134. Medicine, Practice Committee of the American Society for Reproductive. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril*. 2017. 882-96.
135. Jones HW. Luteal-phase defect: the role of Georgeanna Seegar Jones. *Fertil Steril*. 2008. 5-7.
136. Erdem A, ve diğerleri. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2009. 2508-13.
137. Medicine, Practice Committee of the American Society for Reproductive. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 2008. 789-92.
138. Daya S ve Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. CD004830.
139. Jee BC, ve diğerleri. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010. 428-36.

140. Nigel Pereira, ve diğerleri. Increased odds of live birth in fresh in vitro fertilization cycles with shorter ovarian stimulation American Society for Reproductive Medicine. 2016.
141. J Ryan Martin, ve diğerleri. Impact of duration and dose of gonadotrophins on IVF outcomes Reproductive BioMedicine Online. 2006. Vol 13 No 5. 645–650 .
142. Brie Alport, ve diğerleri. Does the Ovarian Stimulation Phase Length Predict In vitro Fertilization Outcomes? Int J Fertil Steril. 2011. 5(3): 134-141.
143. Meleen Chuang, ve diğerleri. Prolonged gonadotropin stimulation is associated with decreased ART success.J Assist Reprod Genet. 2010. 27:711–717.
144. Ruth Roberts, ve diğerleri. Follicle-Stimulating Hormone Affects Metaphase I Chromosome Alignment and Increases Aneuploidy in Mouse Oocytes Matured in Vitro BIOLOGY OF REPRODUCTION. 2005. 107–118.
145. Lubna Pal, ve diğerleri. Less is more: increased gonadotropin use for ovarian stimulation adversely influences clinical pregnancy and live birth after in vitro fertilization Fertil Steril. 2008. 89:1694–701.
146. Valerie L. Baker, ve diğerleri. Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate:analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles Fertil Steril. 2015. 104:1145–52.
147. N. Purandare, ve diğerleri. The duration of gonadotropin stimulation does not alter the clinical pregnancy rate in IVF or ICSI cycles Royal Academy of Medicine in Ireland. 2016.
148. Papri Sarkar, ve diğerleri. Duration of ovarian stimulation is predictive of in vitro fertilization outcomes. 2019. 71(6):419-426.
149. Anthony N. Imudia, ve diğerleri. The impact of supraphysiologic serum estradiol levels on peri-implantation embryo development and early pregnancy outcome following in vitro fertilization cycles J Assist Reprod Genet. 2014. 31:65–71.
150. Van Wely M, Bayram N ve van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. Hum Reprod. 2003. 18 (6):1143-9.
151. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod. 2000. 15 (8):1856-64.

152. Jayaprakasan K, ve diğlerleri. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2010. 93(3):855–64.
153. Pouwer AW, Farquhar C ve Kremer JAM. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. (6):CD009577.
154. Kalampokas T, ve diğlerleri. Glucocorticoid supplementation during ovarian stimulation for IVF or ICSI. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. CD004752.
155. Fauser BC. Developments in human recombinant follicle stimulating hormone technology: are we going in the right direction? *Hum Reprod Oxf Engl*. 1998. Suppl 3:36–46; discussion 47-51.
156. Howe RS, ve diğlerleri. Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval. *Fertil Steril*. 1988. 726–8.
157. Kroon B, ve diğlerleri. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. CD008995.
158. Coward RM ve Mills JN. A step-by-step guide to office-based sperm retrieval for obstructive azoospermia. *Transl Androl Urol*. 2017. 6(4):730–44.