



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

IVF PROGRAMINA KABUL EDİLEN VE ANTAGONİST
STİMULASYON UYGULANAN HASTALARDA TOPLANAN
OOSİT SAYISI İLE GEBELİK ORANLARI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer Osman EROĞLU

ANKARA/2022



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

IVF PROGRAMINA KABUL EDİLEN VE ANTAGONİST
STİMULASYON UYGULANAN HASTALARDA TOPLANAN
OOSİT SAYISI İLE GEBELİK ORANLARI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer Osman EROĞLU

Doç. Dr. Runa ÖZELÇİ
(Tıpta Uzmanlık Tezi)

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Eğitim ve öğretim süreçlerimiz için emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğimiz T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'e;

Kendilerini tanıdığım ilk günden itibaren her zaman yanımda olan, bilgi ve birikimleri ile ışık tutan, asistanlık sürecine ilave olarak hem takip-tedavi sürecimizde hem de gebelik sürecimizde bizi bir an olsun yalnız bırakmayan değerleri hocalarım Berna DİLBAZ VE Serdar DİLBAZ'a

Tez çalışmalarım esnasında benden desteğini esirgemeyen, sabır ve anlayış ile her daim yardımcı olan; bilgi, birikim ve tecrübesiyle yanımda olan sevgili hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Runa ÖZELÇİ' ye;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, kendilerinden ilham aldığım değerli klinik şeflerime, hocalarıma;

Asistanlık eğitimimin başladığı ilk günden bugüne kadar gerek sosyal hayat gerek eğitim hayatımda olsun her konuda desteğini hissettiğim değerli abim Op. Dr. Caner ÇAKIR'a

Hastanemize geldiği günden itibaren bize destek olan aynı zamanda tez yazma sürecimde en büyük destekçilerimden olan abim Op. Dr. Ramazan Erda PAY'a

Her zaman beni motive ederek geleceğe daha umutla bakmamı sağlayan, ellerinden gelen her türlü desteği yapan ve yapmaya hazır olan annem Çiğdem YILDIZ ve babam Ali YILDIZ'a

Benden hiçbir zaman hiçbir desteği esirgemeyen, tüm eğitim hayatım boyunca sabır ve sonsuz anlayış gösteren annem Mehtap EROĞLU ve babam Fatih EROĞLU'na;

Varlığı bana güç veren, iyiki kardeşim var dedirten biricik kardeşim Ahmet EROĞLU'na

Sadece eğitim hayatımda değil hayatımın her anında benim yanımda olan bana destek olan, varlığıyla ve sevgisiyle bana güç veren, her türlü üzüntümü ve mutluluğumu paylaştığım dünyalar güzeli eşim Cansın EROĞLU'na

Aramıza katılacağını öğrendiğimiz günden itibaren hayatımıza neşe, mutluluk, huzur katan yolunu dört gözle beklediğimiz kızım Eliz Ece EROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ	62
EKLER.....	63

KISALTMALAR

AFC	: Antral Folikül Sayımı
AMH	: Anti Müllerian Hormon
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği)
CC	: Klomifen Sitrat
CCCT	: Klomifen Sitrat Challenge Test
CF	: Kistik Fibrozis
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör Geni
DOR	: Düşük Over Rezervi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Östradiol
EFORT	: Eksojen FSH Over Rezerv Testi
EGY	: Embriyo Gelişim Yetersizliği
ER	: Östrojen Reseptörü
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)
EZH	: Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GAST	: GnRH Agonist Stimülasyon Testi
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
H/S	: Histeroskopi
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
HMG	: İnsan Menapozal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IU	: İntrauterin
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
IVF-ET	: İn Vitro Fertilizasyon ve Embriyo Transferi
KOH	: Kontrollü Ovaryan Stimulasyon
LH	: Lüteinize Edici Hormon

MESA	: Mikrodiseksiyon Epididimal Sperm Aspirasyonu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NICE	: National Institute For Health And Care Excellence (Ulusal Sağlık Ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü)
OHSS	: Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu
OKS	: Oral Kontraseptif
OS	: Ovaryan Stimülasyon
P	: Progesteron
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PESA	: Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PRL	: Prolaktin
SİS	: Salin İnfüzyon Sonohisterografi
TESE	: Testiküler Sperm Aspirasyonu
TFF	: Total Fertilizasyon Başarısızlığı
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TV USG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
ÜYT	: Üremeye Yardımcı Teknikler
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. DSÖ 2021 Semen analizi parametreleri.....	13
Tablo 2. Semen analizi değerlendirilmesi ve tanımlar	17
Tablo 3. GnRH agonistleri, kullanım yolları ve dozları.....	22
Tablo 4. Klinik gebelik durumuna göre hastalarımızın stimülasyon sonuçlarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 5. Toplanan Oosit sayılarına göre siklus karakteristiklerinin karşılaştırılması	43
Tablo 6. Toplanan oosit sayısı spesifikite, sensitivite ve cutt-off değerleri	44

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.	Standart Long Protokol 24
Şekil 2.	Oral kontraseptifler ile kombine long protokol..... 24
Şekil 3.	Ultra long protokol..... 25
Şekil 4.	Short protokol 26
Şekil 5.	Ultra short protokol 26
Şekil 6.	Mikro doz protokolü 27
Şekil 7.	GnRH agonist stop protokolü 27
Şekil 8.	GnRH antagonist protokol 29
Şekil 9.	Klinik gebelik izlenen ve izlenmeyen grupta yaş ortalaması..... 38
Şekil 10.	Klinik gebelik izlenen ve izlenmeyen grupta infertilite nedenleri 39
Şekil 11.	Klinik gebelik izlenen ve izlenmeyen grupta antral follikül sayısı..... 40
Şekil 12.	Klinik gebelik izlenen ve izlenmeyen grupta toplanan oosit sayısı 41
Şekil 13.	Toplanan oosit sayısı Roc eğrisi 43

ÖZET

EROĞLU ÖMER OSMAN, “IVF PROGRAMINA KABUL EDİLEN VE ANTAGONİST STİMULASYON UYGULANAN HASTALARDA TOPLANAN OOSİT SAYISI İLE GEBELİK ORANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Uzmanlık Tezi, Ankara 2022

AMAÇ: Bu çalışmada Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH’da IVF programına kabul edilen ve çalışma dahil etme kriterlerine uyan aynı zamanda GnRH antagonist stimülasyon uygulanan hastalarda toplanan oosit sayısının gebelik sonuçları üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmamız, retrospektif kohort araştırması olarak tasarlandı. Eylül 2007 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği’ne (ÜYTEM) infertilite nedeniyle başvuran ve gerekli incelemeler sonucu IVF tedavisine kabul edilip GnRH antagonist stimülasyon uygulanan, dahil etme-dışlama kriterlerine uyan tüm hastaların medikal kayıtlarına dosyalarından ve hastanemizin hasta kayıt sistemlerinden ulaşılarak hastalar toplanan oositlere göre 4 gruba ayrıldı. 1. Grubu: 0-5 arası oosit toplanan, 2. Grubu 6-11 arası oosit toplanan, 3. Grubu 11-15 arası oosit toplanan ve 4. grubu 16 ve üzeri oosit toplanan hastalar oluşturdu. Gruplar arasında, toplanan oosit sayısı ile klinik gebelik oranları arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalar klinik gebelik izlenen ve klinik gebelik izlenmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Klinik gebelik izlenmeyen grupta bhCG negatifliği, ektopik gebelik ve kimyasal gebelik yer alırken ; klinik gebelik izlenen grupta bhCG pozitifliği, devam eden gebelik ve canlı doğumlar yer aldı. Ayrıca gruptaki hastalar diğer parametreler (yaş, hastaların infertilite süresi, IVF endikasyonu, basal FSH, LH, E2, AMH, Antral folikül sayısı, BMI ,kullanılan protokol, indüksiyon süresi, kullanılan total FSH dozu, günlük FSH dozu, transfer edilen ve transfer edilebilir embriyo sayısı, işlem sonrası dondurulan embriyo sayısı) açısından incelendi. Veriler retrospektif olarak kaydedilerek SPSS 20 programı ile değerlendirildi. İstatistik sonuçları, literatür ile uyumluluğu ve aralarında fark olup olmadığı açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Bu çalışmaya 1171 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş ortalaması 31,13 yaş, VKİ ortalaması 26,81 kg/m², infertilite sürelerinin ortalaması 71,40 ay, en sık infertilite nedeni endometriozis (%42,2), bazal FSH ortalaması 7,62 U/L, . bazal LH ortalaması 5,69 U/L, bazal E2 ortalaması 45,40 ng/L, AMH ortalaması 3,70 ng/ml, antral folikül sayısı ortalaması 15,18 adet, ovulasyon indüksiyonu uygulanan gün sayısı ortalaması 9,86 gün, ovulasyon indüksiyonu toplam doz ortalaması 2045,81 ünite, toplanan oosit sayısı ortalaması 11,94, transfer edilen embriyo sayısı ortalaması 1,33, en sık uygulanan indüksiyon protokolü recFSH (%53,5), freeze yapılan siklus sayısı %15 ve OHSS gelişme oranı %1,5 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre klinik gebelik izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında; klinik gebelik izlenen grupta, antral folikül sayısı, toplanan oosit sayısı, toplam ovulasyon indüksiyon dozu anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Klinik gebelik izlenmeyen grupta ise freeze yapılan siklus sayısı ve yaş anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaları toplanan oosit sayısına göre gruplara böldüğümüzde Grup 1 (0-5 oosit) 213 hasta, Grup 2 (6-11 oosit) 376 hasta, Grup 3 (11-15 oosit) 283 hasta , Grup 4 (16 ve üstü oosit) 299 hastadan oluşan 4 grup oluşturuldu. Oluşturulan gruplar arasında transfer edilen embriyo sayısı ve ÜYT klinik gebelik başarı oranları açısından anlamlı farklılık izlenmedi. (p>0,05) Oluşturulan gruplar arasında grup 4 de freeze yapılan siklus sayısı en yüksekti (%41,5) ve diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti. (p<0,05)Çalışmaya dahil edilen hastalardan toplanan oosit sayısının klinik gebelik başarısında gruplar arasında fark olmamakla beraber, tüm hastaların sonuçları değerlendirildiğinde yapılan ROC analizi sonucunda % 47 sensitivite % 58 spesifite ile toplanan oosit cutt off değeri 11 oosit ve üstü olarak bulundu.

SONUÇ: Bu çalışmada GnRH antagonist stimülasyon uygulanan hastalarda toplanan oosit sayısının gebelik oranları üzerinde etkisi araştırıldı. Toplanan oosit sayısı ile klinik gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: GnRH Antagonist Protokol, İn Vitro Fertilizasyon, Üremeye Yardımcı Teknikler, Gebelik, Toplanan Oosit Sayısı, İnfertilite

ABSTRACT

EROĞLU Ömer Osman, “EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE PREGNANCY RATES AND NUMBER OF OOCYTES COLLECTED FROM THE PATIENTS WHO ARE ADMITTED TO THE IVF PROGRAM AND APPLIED WITH ANTAGONIST STIMULATION PROGRAMME” T.C. Ministry of Health University of Health Sciences Etlik Zübeyde Hanım Hospital, Gynecology and Obstetrics, Thesis, Ankara 2022

AIM:In this study, it was aimed to investigate the effect of the number of oocytes retrieved on pregnancy outcomes in patients who were accepted to the IVF program and also underwent GnRH antagonist stimulation in Etlik Zübeyde Hanım Gynecology and Obstetrics Education and Research Hospital and met the study inclusion criteria.

METHOD: Our study was designed as a retrospective cohort study. All patients who met the inclusion-exclusion criteria, who applied to the Health Sciences University Ankara Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Education and Research Hospital, Reproductive Assisted Therapy Clinic due to infertility between September 2007 and December 2021, were accepted to IVF treatment after the necessary examinations and received GnRH antagonist stimulation. The patients were divided into 4 groups according to the oocytes retrieved by accessing their medical records from their files and the patient registry systems of our hospital. In the 1. Group: 0-5 oocytes were collected, in the 2nd group 6-11 oocytes were collected, in the 3rd group 11-15 oocytes were collected and lastly in the 4th group 16 or more oocytes were collected. The relationship between the number of oocytes retrieved and clinical pregnancy rates was investigated between groups. The patients were divided into two groups as clinical pregnancy and without clinical pregnancy. While bhCG negativity, ectopic pregnancy and chemical pregnancy were included in the group without clinical pregnancy; bhCG positivity, ongoing pregnancy and live births were included in the clinical pregnancy group. In addition, the patients in the groups were examined in terms of other parameters (age, infertility duration of patients, IVF indication, basal FSH, LH, E2, AMH, Antral follicle count, BMI, daily FSH dose , protocol used, induction time, total FSH dose used, transferred embryo and transferable embryo, the number of embryos frozen after the procedure). The data were recorded retrospectively and evaluated with the SPSS 20 program. Statistical results were evaluated in terms of compatibility with the literature and whether there was a difference between them.

RESULTS: 1171 patients were included in this study. The patients included in this study; the mean age is 31.13 years, the mean BMI is 26.81 kg/m², the mean infertility duration is 71.40 months, the most common cause of infertility is endometriosis (42.2%), the mean basal FSH is 7.62 U/L, the mean basal LH 5.69 U/L, the mean basal E2 45.40 ng/L, the mean AMH 3.70 ng/ml, the mean number of antral follicles 15.18, the mean number of days with ovulation induction 9.86 days, total the average induction dose is 2045.81 units, the average number of oocytes collected is 11.94, the average number of embryos transferred is 1.33, the most frequently applied induction protocol is recFSH (53.5%), the number of freeze cycles is 15%, and the OHSS development rate was 1% . According to these results, among the groups with and without clinical pregnancy; In the clinical pregnancy group, the number of antral follicles, number of oocytes retrieved, the total ovulation induction dose were found to be significantly higher. In the group without clinical pregnancy, the number of freezing cycles and age were found to be significantly higher. No significant difference was observed in terms of other parameters. When we divided the patients into groups according to the number of oocytes collected four groups were formed, Group 1 (0-5 oocytes) consisting of 213 patients, Group 2 (6-11 oocytes) consisting of 376 patients, Group 3 (11-15 oocytes) consisting of 283 patients and Group 4 (16 and above oocytes).) consisting of 299 patients . There was no significant difference between the groups in terms of the number of embryos transferred and clinical pregnancy success rates. ($p>0.05$) Among these groups, the number of freeze cycles in group 4 was the highest (41.5%) and was significantly higher than the other groups. ($p<0.05$) Although there was no difference in the clinical pregnancy success between the groups according to the number of oocytes collected, the cut off value of the collected oocyte was 11 oocytes and above, with a sensitivity of 47% and a specificity of 58% as a result of the ROC analysis performed when the results of all patients were evaluated,

CONCLUSION: In this study, the effect of the number of oocytes retrieved on pregnancy rates was investigated on patients who received GnRH antagonist stimulation. It was concluded that there was no statistically significant relationship between the number of retrieved oocytes and clinical pregnancy rates.

Keywords: GnRH Antagonist Protocol, In Vitro Fertilization, Assisted Reproductive Techniques, Pregnancy, Number Of Oocytes Collected, Infertility

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, 12 aylık süreç boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen (haftada en az iki kez) gebelik oluşmaması olarak tanımlanmaktadır. Fizyolojik, biyolojik ve sosyoekonomik pek çok faktör infertilite üzerinde etkilidir ve yaklaşık olarak çiftlerin %15'inde karşımıza çıkmaktadır (1). Çevresel etkenler, coğrafi farklılıklar ve kültürel özelliklere bağlı olarak yaygınlığı bazı bölgelerde %30'lara kadar yükselebilmektedir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) standart tanı protokollerine göre, infertil çiftlerde kadına ait nedenler %40-45, erkeğe ait nedenler ise %30-40 rol almaktadır (3). Standart bir infertilite değerlendirmesinde çiftlerin yaklaşık olarak %15-30'unda herhangi bir anormallik tespit edilemez ve bu durum açıklanamayan infertilite olarak adlandırılır (4).

Son yıllarda modern yaşam koşulları, kadınların iş hayatında daha etkin rol alması ve kariyer planlanmaları nedeniyle gebelik ileri yaşlara ertelenmektedir (5). İlerleyen yaş ile birlikte over rezervi ve üreme yeteneği de azalmaktadır (6). Günümüz koşullarında artan ulaşılabilirlik ve farkındalık ile hastaların tıbbi destek taleplerinde artış izlenmektedir. Gelişen üremeye yardımcı teknikler ve üreme ilgili süreçlerin yeni teknolojiler ile daha etkin şekilde araştırılması, infertil olan pek çok çiftin prognozunu iyileştirmiştir.

İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi (IVF-ET), infertil çiftlerin gebelik elde etmesi için planlı olarak kadınların overlerinde oositlerin büyütülmesi, sayılarının artırılması, toplanması ve in vitro ortamda sperm ile birleştirilip fertilize olmasını sağlayan bir uygulamadır (7). İnfertil çiftlerde en yüksek başarı oranına sahip olan IVF-ET ile gebelik oranları %40-45'lere, canlı doğum ise %30-35'lere ulaşmaktadır (8).

Vücut dışında döllenme ilk kez 1973 yılında gerçekleşmiş ancak bu embriyo uterusu implante olamamıştır. 1978 yılında Dr. Edwards ve Dr. Steptoe doğal siklus ile tek bir preovulatuvar oositi İVF yaparak embriyonun blastokist evresinde uterusu transferi ile gebelik elde etmişler ve bu uygulamadan doğan ilk bebek Louis Brown olmuştur (9). Bu başarılı İVF uygulaması ve canlı doğum, infertilite tedavisinde yeni bir çağı başlatmıştır (9). İlerleyen zaman içerisinde IVF'in GIFT, ZIFT, TET, ICSI gibi modifikasyonları geliştirilmiş olup, uygun hastalarda kullanıma girmiştir. Tek bir

spermin direkt olarak olgun bir oositin sitoplazmasına enjekte edilmesiyle gerçekleştirilen teknik; İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) olarak adlandırılır. Suboptimal semen parametreleri olan veya geleneksel IVF yöntemleri ile fertilizasyon gerçekleşmeyen veya düşük fertilizasyon oranı olan erkeklerde, fertilizasyon oranlarını arttırmak için kullanılan etkin bir yöntemdir (10). ICSI, daha önceleri kullanılan mikromanipülasyon tekniklerinden daha yüksek fertilizasyon oranları göstermiştir ve bu teknik ile daha yüksek implantasyon oranlarına sahip daha fazla embriyo geliştirilmiştir (11). İnfertil çift için sıkıntılı, zor, yıpratıcı olabilen bir süreç olan üremeye yardımcı tekniklerde başarı oranının yüksek olması sebebiyle standart bir teknik/tedavi haline gelmiştir ve kliniğimizde de IVF tedavisine alınan hastalara rutin ICSI uygulanmaktadır.

Ovaryan hiperstimulasyon protokolleri üremeye yardımcı tekniklerin önemli bir parçasıdır çünkü IVF uygulamalarında klinisyenler başarı oranını artırmak ve birden fazla folikülün eş zamanlı gelişimini sağlamak için kontrollü ovaryan hiperstimulasyon protokollerini kullanmaktadır (7). Yeterli sayıda matur folikül elde edilmesi, iyi kalitede embriyo gelişme olasılığını artırır ve sonuç olarak da gebelik sonuçlarının başarılı olmasını sağlar. Ancak uygulanan stimulasyon protokollerinde oosit sayısını maksimize etmekten kaçınarak ovaryan fizyoloji ile interferansın minimal olmasını sağlamak gereklidir. Çünkü suprafizyolojik östrojen seviyeleri oosit ve embriyo kalitesine zarar vermekle beraber endometrial reseptivite üzerine de olumsuz etki gösterebilmektedir. Ayrıca bu prosedürler ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) gibi komplikasyonlara da yol açabilmektedir (12, 13).

IVF tedavilerinin birinci amacı gebelik ve özellikle termde doğum elde edebilmektir ancak ‘Siklus başına kaç tane oosit elde edilirse gebelik oranları artar?’ sorusuna halen cevap bulunamamıştır. Bununla ilgili yapılan çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Ayrıca yapılan araştırmalarda genellikle tek bir protokol (Long Agonist) kullanılmış ve/veya genç hastalar üzerinden daha çok gebelik sonuçları değerlendirilmiştir. FSH, AMH ve Antral Folikül Sayısı gibi belirteçlerin de ek olarak predisiyondaki etkisi net değerlendirilmemiştir (12, 14, 15).

Biz de çalışmamızda IVF protokolüne alınan ve antagonist stimulasyon uygulanan hastalardan toplanan oosit sayısının ve diğer parametrelerin (yaş, hastaların infertilite süresi, IVF endikasyonu, basal FSH, LH, E2, AMH, Antral

folikül sayısı, BMI ,kullanılan protokol, indüksiyon süresi, kullanılan total FSH dozu, günlük FSH dozu, toplam oosit sayısı, transfer edilen ve transfer edilebilir embriyo sayısı, işlem sonrası dondurulan embriyo sayısı) klinik gebelik oranlarına olan etkisinin değerlendirilmesini amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR

İnfertilite, 35 yaş altındaki kadınların herhangi bir korunma yöntemi kullanmadan düzenli cinsel ilişkiye rağmen 12 aydan uzun süre gebe kalamaması durumudur. 35 yaş üstü kadınlarda ise bu süre 6 ay olarak belirlenmiştir (16). Sterilite ise kalıcı infertilite durumu olarak tanımlanabilir (17).

Primer infertilite, daha önce hiç klinik gebelik tanısı almamış ve infertilite kriterlerini karşılayan kadınlar için kullanılır. Sekonder infertilite ise; şu an infertilite tanısı almış ancak daha önce gebelik geçirmiş kadınları ifade eder (16).

Fekundabilite, bir menstrüel siklusta gebelik oluşma ihtimalini belirtir ve infertil olmayan çiftlerde %20-25 olarak bildirilmiştir. Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma ihtimali olarak tanımlanmıştır (18).

2.2. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirme Zamanı

Çocuk istemi olan ve korunmasız, düzenli cinsel ilişkiye rağmen 12 ay sonunda gebe kalamayan çiftlerin infertilite araştırmasına alınması The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından önerilmektedir. Ayrıca kadın yaşının 35 üzerinde olması durumunda, ilerleyen yaşla beraber fertilitenin azalması ve yine bu yaş kategorisinde Üremeye Yardımcı Teknikler (ÜYT) ile başarı oranlarının düşük olması gibi etkenler nedeni ile değerlendirmeye başlamak için 6 aydan daha uzun beklenilmemesi savunulmaktadır (16, 19). Ek olarak özgeçmişinde risk faktörü bulunan infertil çiftlerde (pelvik radyasyon öyküsü, geçirilmiş over cerrahi öyküsü, ileri derecede endometriozis, bilinen uterin veya tubal hastalık öyküsü, otoimmün hastalık öyküsü, erkek partnerde bilinen veya şüphelenilen infertiliteye neden olan patolojiler) değerlendirme zamanı öne çekilebilir (20).

2.2.2. Anamnez

Çocuk istemi ile başvuran infertil çiftlerin öyküsü detaylı bir şekilde alınmalıdır. İnfertilite süresi; varsa daha önce uygulanan infertilite tedavisi, yapılan IVF ve embriyo transferleri, menstrüasyon düzeni, seksüel öykü, cinsel ilişki sıklığı, sigara, alkol, uyuşturucu madde, ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar, dismenore, disparoni, hirsutizm, tiroid hastalıkları, otoimmün hastalıklar, galaktore varlığı, anormal servikal smear sonucu, geçirilmiş operasyonlar, endometriozis, leiomyoma, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalık (PID), çocukluk çağı ateşli hastalıkları, kronik hastalık, kriptorşidizm, ailede erken menopoza, ailede ölü doğum, mental retardasyon, genetik mutasyon öyküsü anamnezde sorgulanmalıdır (21, 22).

2.2.3. Fizik Muayene

Hastanın boyu, hastanın kilosu, arteriyel kan basıncı ve nabız ölçülmeli, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmalıdır. Kadınlarda obezite ve menstrüel bozukluklar değerlendirilmelidir. Abdominal obezite varlığında insülin direnci gelişebilir ve artmış vücut kitle indeksi ile birlikte infertiliteye neden olabilir (23). Obezite sadece kadınları değil erkekleri de etkilemektedir. Artmış vücut kitle indeksi, sperm konsantrasyonu azaltır ve motilite bozukluklarına yol açabilir (24).

Geçmişte IVF tedavisi alıp almadığı aldıysa hangi protokol uygulandığı öğrenilmelidir. Gebelik oluşumunda gecikme, siklus başına gebelik ve doğum oranlarında düşme, morbiditede artış, artmış abortus oranı infertilite tedavilerinde yetersizlikle ya da yanlış protokol uygulanması ile ilişkilidir (25).

Sekonder seks karakterleri detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Turner sendromu gibi kromozomal hastalıklar akılda tutulmalıdır (26).

Jinekolojik muayene ile vagina ve serviks muayene edilmeli, anatomik ve konjenital patolojiler açısından değerlendirilmelidir. Rektovaginal muayeneyi de pelvik muayenenin bir parçası olarak yapmak gerekmektedir.

2.2.4. Laboratuvar İncelemeleri, Tanı Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri

Kadın hastada temel olarak; menstrüel düzen, over fonksiyonu, over rezervi, uterin kavite ve tubal geçiş değerlendirmelidir. Ayrıca prekonsepsiyonel hazırlık için

servikovajinal smear, kızamık seroloji, hepatit B ve C, gerekirse klamidya serolojisi bakılabilir (3). Erkek hastada başlıca tanı testi semen analizidir.

2.2.4.1. Menstureal Düzen ve Ovaryan Fonksiyon Testleri:

Hastanın menstureal döngüsü detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Kaç günde bir adet gördüğü, adet kanamasının kaç gün sürdüğü, günde kaç ped kirlettiği, normal bir döngü içerisinde ara kanama yaşayıp yaşamadığı sorgulanıp not edilmelidir.

İnfertil kadınların değerlendirmesinde ovulasyonun doğrulanması gerekmektedir. Kronik anovulasyon saptanan hastalarda; endometrium kanseri, osteoporoz ve infertilite sıklığında artış izlenmiştir (27). Ovulasyonun doğrulanmasında altın standart, günlük seri transvajinal ultrasonografi (TVUSG) takibidir. Ancak bu yöntem rutin kullanım için pek efektif ve kullanışlı değildir (28). Rutin kullanım için başka parametrelere yönelenmiştir.

Progesteron:

- Klasik yaklaşım olarak progesteron normal bir adet döngüsünün 21. günü ölçülür. Ancak ölçümün beklenen adetten 7 gün önce yapılması daha uygun bir yaklaşımdır. Progesteronun 3 ng/ml üzerinde olması o menstureal döngüdeki ovulasyonu göstermektedir.
- Progesteron, sekretuar ve reseptif endometrium oluşumunda önemli rol oynar. Reseptif endometriumun oluşması trofoblast-endometrium ilişkisi için önemlidir. Bu ancak östradiol sonrası yeterli süre progesteron maruziyetiyle sağlanır (29).
- Normal luteal faz için minimum serum progesteron düzeyi hakkında ortak bir görüş yoktur. Ancak progesteron düzeyinin 10 ng/ml'den fazla olması genellikle kabul edilmektedir (30).

LH:

- LH, pulsatil olarak salgılanan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) etkisi ile ön hipofizden salgılanır.
- Menstureal siklus boyunca artan östradiol, GnRH pulsasyonlarının sıklığını arttırır ve büyük miktarlarda LH salınımı sağlar. Siklus ortasına gelindiğinde

yaklaşık 48-50 saat süren LH pikinin ardından ovulasyon gerçekleşir (31).

- Siklus ortasında gerçekleşen bu LH dalgalanmasının ölçümü önem arz etmektedir.
- Pik sonrası 48 saat gebelik olasılığının en fazla olduğu dönemdir (32)
- Üriner ovulasyon tahmin kitleri, ovulasyondan 1-2 gün önce idrardaki LH artışını tespit ederek ovulasyonun belirlenmesinde kullanılabilir. Ancak spontan gebelik şansı üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yalancı pozitiflik oranının %7 olması, doğruluk ve güvenilirliğin ticari ürünler arasında farklılık gösterebilmesi nedeniyle kullanımı tercih edilmemektedir (33).

Bazal Vücut Sıcaklığı Takibi:

- Progesteron, hipotalamus üzerindeki etkisi ile vücut sıcaklığını arttırıcı etkiye sahiptir.
- Foliküler faz ile luteal faz karşılaştırıldığında, luteal fazda vücut sıcaklığı yaklaşık 0,5°C artar. Seri bazal vücut sıcaklığı çizelgeleri, ovulasyon tespiti için en ucuz yöntemdir (34).
- Ancak çizelgelerin değerlendirilmesi zor ve yoruma dayalıdır ayrıca monofazik ya da yorumlanamayan patern durumunda da ovulasyonun gerçekleşmesi ve ovulasyon zamanının tespit edilememesi nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır (34, 35).

2.2.4.2. Ovaryan Rezerv Testleri:

Ovaryan kapasiteyi göstermek için birçok test (yaş, bazal serum FSH seviyesi, bazal serum estradiol seviyesi, bazal FSH/LH oranı, bazal serum inhibin-B seviyesi, bazal serum AMH seviyesi, over volümü, bazal antral follikül sayısı, over stromal kan akımı, Klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist stimulation test (GAST), Exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT) bulunmuştur, ancak hiç biri gebelik potansiyelini öngörmede tek başına yeterli değildir (36).

Over rezerv testleri oosit miktarını için güçlü prediktörlerdir ancak; bu testler oosit kalitesi hakkında yeterince bilgi vermez. Oosit kalitesi için en önemli belirteç yaştır (37).

Serum FSH düzeyi ölçümü:

- FSH ve LH, GnRH etkisi ile ön hipofizden salgılanır (38).
- Menstrüel siklusun 3. gününde değerlendirilir.
- Menstrüel siklusun 3. gününde bakılan FSH seviyesi ovaryan rezervin indirekt bir belirteçidir.
- FSH değerlerinin üst sınırı 8.9 iu/l ve 25 iu/l arasında değişmektedir (39).
- FSH ≥ 10 IU/L azalmış over rezervi öngörüsünde %83-100 spesiviteye ulaşır (40).
- Ölçülen FSH değerinin > 20 iu/l olması tedavisiz gebelik şansının düşük olduğunu göstermektedir (41).

Serum ESTRADIOL (E2) düzeyi ölçümü:

- Menstrüel siklusun 3. gününde değerlendirilir.
- Menstrüel siklusun 3. gününde ölçülen yüksek E2 değerleri (60-80 pg/mL'nin üstü) reproduktif yaşlanma ve hızlanmış oosit gelişimini göstermektedir.
- Normal ve zayıf over yanıtı hastalardaki bazal E2 seviyeleri arasında anlamlı farklılık mevcuttur (42).
- Normal bazal FSH seviyesinde, bazal E2 > 60 -80 pg/ml seviyeleri; E2'nin FSH üzerindeki negatif feedback etkisini ve zayıf over yanıtını gösterir. Bu durum IVF siklus iptallerinde artma ve düşük gebelik oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (42).

Serum İnhibin B düzeyi ölçümü:

- İnhibin B, preantral ve antral foliküllerden salgılanır (43).
- Yaş ilerledikçe İnhibin B seviyesinde azalma izlenir. Buna azalmaya bağlı olarak FSH üzerindeki negatif feedback etkisi ortadan kalkar ve FSH seviyesi zamanla yükselir (44).
- Düşük İnhibin B seviyesi ovulasyon indüksiyonuna azalmış yanıtın bir göstergesidir ve serum FSH düzeyinin artmasından daha erken saptanır (45).

Serum AMH düzeyi ölçümü:

- Anti-Müllerian hormon (AMH), primordial folikül havuzunu gösteren antral ve pre-antral foliküllerden salgılanan bir glikoproteindir (46).
- AMH, over rezervini gösteren en iyi biyokimyasal parametrelerden biridir (47).
- Gonadotropin etkisinden bağımsız durumdaki foliküllerden salgılandığı için siklus bağımsızdır, dalgalanma göstermez (48, 49).
- IVF uygulamalarında kötü ovaryan yanıt ve aşırı ovaryan yanıt göstermede etkin bir parametredir (50).
- Menopoz yaklaştıkça azalan oosit sayısı sebebiyle kandaki düzeyi azalır ve menopozda ölçülemeyecek seviyeye düşer (51).
- AMH, tanımlanmış infertilitesi olmayan çiftlerde fertilite potansiyelini, gebelik durumunu ve menopozal durumu öngörmeye yetersizdir (52).
- AMH değerinin 1.1 ng/ml'nin altında olması DOR (düşük ovaryan rezerv) olarak kabul görmüştür (53).

Klomifen sitrat challenge test (CCCT):

- Menstureal siklusun 3. Günü bazal serum FSH seviyesi belirlenir ve ardından hastaya siklusun 5.ve 9. Günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat (CC) verilir.
- Uygulamanın ardından siklusun 10. Günü FSH seviyesi tekrar ölçülür.
- FSH'ın <10 IU/L olması yeterli over rezervinin olduğunu, FSH>12 IU/L ve 3. ve 10. gün FSH değerleri toplamının >26 IU/L üzerinde olduğu durumlarda ise over rezervinin azaldığını gösterir.
- CCCT sırasında, over biyolojik belirteçlerinde (FSH, E2, inhibin B) menstureal sikluslar arasında farklılık olması nedeniyle CCCT'nin güvenilirliği sınırlıdır (54).
- IVF programına alınacak hastalarının over rezervi tahmininde ilk basamak olarak önerilmemektedir (55).

Eksojen FSH over rezerv testi (EFORT):

- EFORT testinde menstürel siklusun 3. gününde 300 IU rekombinant FSH uygulanır.
- Uygulamadan önce ve uygulamadan 24 saat sonra serum FSH, E2 ve inhibin düzeyi ölçümleri yapılır.
- Ölçümler karşılaştırılır. Östradiolün en az 30 pg/mL artışının bazal FSH'ya göre azalmış over cevabını daha iyi öngördüğü gösterilmiştir (56).

GnRH stimülasyon testi (GAST):

- Menstürel siklusun 2. veya 3. gününde 100 mikrogram GnRH agonisti subkutan olarak uygulanır. Ardından östradiol seviyesi ölçülür.
- Östradiol seviyesindeki artış iyi over rezervinin bir göstergesidir. Bu test azalmış over rezervini tahmin etmede AMH, antral folikül sayısı veya inhibin B'den üstün değildir (57).
- CCCT, EFORT ve GAST; karmaşık, yüksek maliyetli ve zaman alıcıdır ayrıca ovaryan yanıtı öngörmeye diğer belirteçlerden pek farklı değildir. Over rezervi değerlendirilmesinde CCCT, EFORT ve GAST'ın rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (58).

2.2.4.3. Uterin Kavite ve Tubal Geçişin Değerlendirilmesi:

Tubal faktör kadın infertilitesinin yaklaşık olarak yüzde 11'ini oluşturmaktadır (59). Bu nedenle tubal geçişin değerlendirilmesi infertil çiftler için önem arz etmektedir. Histerosalpingografi (HSG), servikal kanaldan uterin kaviteye su veya yağ bazlı radyoopak kontrast madde verilerek görüntülenmesi ile uterin kavite ve tubal açıklığın değerlendirilmesidir. HSG, tubal geçişi göstermede oldukça başarılıdır. Aynı zamanda hem tanı hem de tedavi etkisi olması nedeniyle ilk sırada tercih edilir (60). Uterin kavitedeki myomların, poliplerin, sineşilerin, tubal oklüzyonların ve mülleryen defektlerin tanısı HSG ile koyulabilir (61). HSG, proksimal tubal oklüzyona kıyasla, distal tubal oklüzyon veya majör distal tubal adezyonları teşhis etmekte daha başarılıdır (62). HSG çekim işleminde az da olsa enfeksiyon riski vardır, işlem öncesi profilaktik antibiyotik uygulanır.

Salin infüzyon sonohisterografi (SIS), radyasyon maruziyeti olmadan poliklinik şartlarında yapılabilen bir görüntüleme işlemidir. Endometrial kavitenin değerlendirilmesini sağlar (63).

Kaviter lezyonların kesin tanı yöntemi histeroskopidir (H/S) (64). Histeroskopinin poliklinik şartlarında uygulanabilmesi (Ofis H/S) ve kaviteyi direkt vizüalize ediyor olması histeroskopinin avantajlarıdır. H/S tanı anında tedavi imkânı da sunar (64). SIS ve H/S intrauterin patolojileri saptama konusunda birbirlerine yakın performans gösterir (65).

2.2.4.4. Ultrasonografi:

Ultrasonografi (USG) ile endometrium kalınlığı, uterusun boyutu ve pozisyonu, uterin myomların yerleşim yeri, uterin kaviteyle ilişkisi ve boyutu, adneksiyel kitleler, ovaryan ve paraovaryan kistler, endometrioma, polikistik overler, intrakaviter patolojiler, konjenital anomaliler ve hidrosalpenks değerlendirilir. USG basit, ucuz ve değerli bir tanı yöntemidir.

USG ile antral folikül sayısı ve over volümünü değerlendirip; over rezervi hakkında bilgi sahibi olabiliriz.

Antral Folikül Sayısı (AFC): AFC, büyüklüğü 2-10 mm arasındaki foliküllerin transvajinal ultrasonografi (TV USG) ile sayımıdır (66). AFC, folikül havuzundaki oosit sayısı ve ovaryan hiperstimulasyon sonrası ovaryan cevaba yakından ilişkilidir (67). Bu nedenle AFC, ovulasyon indüksiyonu protokolünü belirlenmesinde klinisyene yol gösterebilir. AMH ve AFC'nin ovulasyon indüksiyonuna zayıf yanıt alınması ve gebelik tahmininde aynı düzeyde doğruluk ve klinik değere sahip olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (68).

Over Volümü: Over volümü, 3 düzlemde overin çapları ölçülerek ve $D1 \times D2 \times D3 \times 0,52 = \text{volüm}$ formülü kullanılarak hesaplanır. Yaşa bağlı olarak primordial folikül havuzunun, her menstrüel dönemle birlikte azalmasıyla over volümü azalır. Over volümünün düşük olmasının (<3 mL) stimulusa zayıf cevabı belirlemede yüksek spesifisiteye (%80-90) sahip olduğu, sensitivite aralığının ise geniş olduğu (%11-80) gösterilmiştir (69). Benzer yaşta fertil ve infertil hastalar karşılaştırıldığında infertil hastalarda over volümü daha düşük bulunmuştur (70). Over

volümü ile ovaryan hiperstimulasyon sonrası gelişen folikül ve elde edilen oosit sayısı arasında yakın bir ilişki vardır (71).

Ultrasonografiye dayalı testler içinde, düşük AFC'nin over volümüne göre ovaryan hiperstimulasyona zayıf yanıtın öngörüsünde daha başarılı olduğu bulunmuş, ancak USG'ye dayalı testlerin hiçbiri gebelik başarısı için yüksek sensitivite bulunamamıştır (72).

2.2.4.5. Laparoskopi:

Laparoskopi ile pelvik anatomi daha iyi değerlendirilir. Ancak laparoskopi invaziv ve pahalı bir yöntemdir, infertilite araştırmasında rutin olarak kullanılmamaktadır.

Laparoskopi, pelvik adezyon, endometrioma, ovaryan kist, ovaryan kitle, hidrosalpenks, peritubal adezyon, subseröz myom vb. durumlar varsa hem tanı hem de tedavi için kullanılır. Ayrıca HSG'de çift taraflı tubal oklüzyon (tıkanıklık) olduğunda da önerilir. Şiddetli pelvik enfeksiyon ve tüberküloz öyküsü olan kadınlarda HSG yerine tubal morfoloji, fimbrial fonksiyon ve tubal açıklığı iyi değerlendirdiği (kromopertubasyon) için laparoskopi ilk seçenek olarak önerilmelidir (73).

Laparoskopin dezavantajları ise hastanede yatış gerektirmesi, enfeksiyon riski, mesane, barsak ve damar yaralanma riski ve pahalı bir işlem olmasıdır.

2.2.4.6. Semen Analizi:

İnfertil bir çiftte, erkek faktör araştırmasının temel laboratuvar incelemesi semen analizidir. İdeal bir semen örneği, en az 2 günlük-en fazla 7 günlük bir cinsel perhiz sonrası mastürbasyonla verilmeli ve vücut sıcaklığında tutulan örnek en fazla 1 saat içerisinde incelenmelidir (74). Semen analizinde anormal sonuç varlığında ise, test en az iki veya üç kez 15 gün arayla tekrarlanmalıdır (75).

Semen analizi DSÖ'nün 2021 referans değerleri baz alınarak değerlendirilmektedir. Referans değerler ve normal spermiogram sonuçları Tablo 1'deki gibi tanımlanmaktadır (76)

Tablo 1. DSÖ 2021 Semen analizi parametreleri (76)

Sperm parametreleri	Normal referans değerleri
Ejakülat volümü	>1.4 ml
Sperm konsantrasyonu	>16 milyon/ml
Total sperm sayısı	>39 milyon/ejakülat
Motilite	>%42
İleri progresyon skoru (0-4)	>2
Canlılık (who)	>%54
Normal morfoloji (kruger)	>%4
İlerleyici hareket	%30
Total hareket	%42

2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilite, yaklaşık olarak çiftlerin %15'ini etkileyen yaygın bir problemdir (1). İnfertilite etiyojisine baktığımızda, açıklanamayan infertilite %28, erkek faktörü %26, ovulatu disfonksiyon %21, tubal faktör %14, endometriozis %6 olarak yer almaktadır (77). Etiyojinin saptanması tedavi açısından oldukça önemlidir

İnfertilite nedenlerini 3 ana başlık altında değerlendirebiliriz.

- Kadın İnfertilitesi
- Erkek İnfertilitesi
- Açıklanamayan İnfertilite

2.3.1. Kadın İnfertilitesi

DSÖ standart tanı protokollerine göre, %40-45 oranıyla en sık kadın infertilitesi ile karşılaşmaktayız (3).Kadın infertilitesini; ovulatu disfonksiyon, tubal faktörler, uterin faktörler ve endometriozis olarak dört başlık altında inceleyebiliriz

2.3.1.1. Ovulatu Disfonksiyon:

Genel olarak infertil çiftlerin %20-25'lik kısmında ovulatu disfonksiyon saptanır ve kendini oligomenore, amenore ile gösterir (78). Ovulatu disfonksiyon DSÖ tarafından 3 başlığa ayrılmıştır.

- Hipotalamus-pitüiter-over aks disfonksiyonu (%85): Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağıdaki kadınların %5-10'unu etkileyen bir hastalıktır (79). Grup 2 anovulasyonun en sık görülen nedenidir. 2003 yılındaki Rotterdam tanı kriterlerine göre tanı alır (80). Rotterdam tanı kriterleri; oligo/anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve biyokimyasal belirtileri, overlerin polikistik yapıda olmasıdır. Hastada üç kriterden en az ikisi mevcut ise PCOS tanısı konur (80). İnfertilite tedavisi için kilo kaybı sağlanmalıdır. PCOS'lu anovulatuvar hastalarda ovulasyon indüksiyonunda; ilk basamakta letrozol, ikinci basamakta gonadotropinler önerilir. Letrozolün, PCOS'ta klomifen sitrata oranla daha yüksek canlı doğumla ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).
- Hipotalamik-pitüiter bozukluk (%10): Genellikle amenore ile semptom verir. FSH, LH ve E2 seviyeleri düşüktür. Hipotalamo-hipofizier aksta problem vardır (78). Tedavide FSH ve LH ile ovulasyon indüksiyonu uygulaması yapılır (78)
- Ovaryan yetmezlik (%5): İntrauterin dönemde belirlenen oosit sayısının ve kalitesinin azalmasının bir sonucudur. Over rezervini etkileyen faktörler; yaş, genetik, yaşam tarzı (sigara, alkol vb.), geçirilmiş ovaryan cerrahi, otoimmün hastalıklar, radyoterapi ve kemoterapi olarak sıralanabilir (82). Azalmış over rezervi (DOR) tanısında, dünyaca kabul edilen Bologna kriterleri referans alınmaktadır (83). 2011 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) bünyesinde kabul edilmiştir. DOR tanısı için 3 kriterden (1- İleri hasta yaşı (≥ 40) veya kötü over cevabı için bir risk faktörü (kemoterapi, radyoterapi, ovaryan cerrahi vs.) varlığı, 2-Daha önceden yapılan stimülasyon sonrası ≤ 3 oosit elde edilmiş olması, 3-Azalmış over testi varlığı ($AFC < 5-7$ ve/veya $AMH < 1.2$ ng/ml) 2'si bulunmalıdır (83).

2.3.1.2. Tubal Faktörler:

Tubal oklüzyonlar ve pelvik adezyonlar, oosit ve sperm transportunda bozulmaya neden olarak infertiliteye yol açabilir. En sık nedeni Clamidyia Trachomatis ve Neisseria Gonorrhea'nin yol açtığı pelvik inflamatuvar hastalıktır (PİD) (84). Tubal faktöre yol açan diğer etkenler ise; ileri evre endometriozis, geçirilmiş pelvik cerrahi ya da non-tubal enfeksiyona (apandisit, inflamatuvar barsak hastalığı vb.) sekonder

adezyonlar, pelvik tüberküloz ve fallop tüp divertikülüti olarak sayılabilir (84). Distal tubal tıkanıklıklar hidrosalpenkse neden olarak İVF başarısını olumsuz etkileyebilir (85).Tubada gelişen hidrosalpenks; sperm migrasyonunu bozar ve tubal içeriğin geri akımına neden olarak embriyo implantasyonunu ve fertilizasyonu azaltır (86). Hidrosalpenks varlığı azalmış gebelik oranı, artmış dış gebelik ve düşük oranları ile ilişkilendirilmiştir ayrıca hidrosalpenksin tedavisi gebelik şansını artırmaktadır (87). İVF tedavisinden önce distal hidrosalpenksin tedavi edilmesinin yani salpenjektomi yapılmasının gebelik oranlarını arttırdığı ortaya konmuştur (88).

2.3.1.3. Uterin Faktörler:

Endometrial reseptiviteyi azaltan veya mekanik etki ile implantasyon başarısızlığına yol açabilen faktörler infertilite ile ilişkilidir (89). Fertiliteyi etkileyebilecek bazı uterin faktörler; konjenital malformasyonlar, myomlar, endometrial polipler ve intrauterin adezyonlardır.

Uterin anomalilerin, tekrarlayan gebelik kayıplarına ve implantasyonu engelleyerek de infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir. Uterin konjenital anomali yaklaşık %5 kadar görülmektedir ancak bu oran infertil çiftlerde %8'lere çıkmaktadır (90, 91). Konjenital anomalileri saptamada MRG'nin sensitivite ve spesifitesi %100'lere ulaşmaktadır (92).

Leiomyomlar, monoklonal düz kas hücrelerinden köken alan iyi huylu tümörlerdir. Submukozal olanlar, kaviteyi dolduranlar ve kaviteyi deplase edenler infertiliteye sebep olmaktadır (93, 94). Submuköz myomların histeroskopik olarak eksizyonunun gebelik olasılığını arttırdığı gösterilmiştir (95, 96).

Uterin septum, en yüksek oranda görülen uterin anomalidir. Reprodüktif başarısızlık ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Uterin septumun histeroskopik olarak rezeksiyonu; özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda ve tedavi başlayacağımız infertil çiftlerde önerilmektedir (97).

Endometrial polipler, implantasyonu bozabilen faktörlerden biridir. IVF tedavisi başlanacak hastalarda %6-8 oranında endometrial polip izlenmektedir (98). Asemptomatik endometrial polibi olan kadınlarda histeroskopik polipektominin fertiliteyi olumlu etkilediği gözlenmiştir (99). Ayrıca IVF tedavisi öncesi

histeroskopik polipektomi uygulanan hastalarda gebelik oranlarında artış saptanmıştır (100).

2.3.1.4. Endometriozis:

Endometriozis, endometrial dokunun uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanan ve reproduktif dönemde ortaya çıkan dismenore, dispareni ve infertilite ile ilişkili kronik inflamatuvar hastalıktır. Endometriozis patogeneğinde retrograd menstrüasyon ve implantasyon, çölemik metaplazi, doğrudan transplantasyon ve vasküler disseminasyon gibi birçok teori öne sürülmüştür fakat hiçbir mekanizma tek başına endometriozis oluşumunu açıklayamamaktadır (101). Endometriozis; pelvik adezyonlara sekonder anatomik bozukluklara neden olması, artan sitokin ve büyüme faktörleri nedeniyle ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon sürecinin bozulması, endometriomanın ovaryan doku üzerinde yaptığı hasar ve cerrahi sonrası ovaryan doku hasarı gibi birçok etken nedeni ile infertilite oluşumunda rol oynamaktadır (102, 103). Endometriozisli hastalardaki infertilite, endometriozisin derecesiyle ilişkilidir (104). IVF tedavisi uygulanan hafif ve orta dereceli endometriozisi bulunan hastaların gebelik oranlarının olumsuz etkilenmediği saptanmış; bununla birlikte ileri derecede endometriozisi bulunan hastaların ise gebelik oranları, toplanan oosit sayıları ve implantasyon oranlarının azaldığı gözlenmiştir (105). Yapılan çalışmalarda infertil kadınların %25- 50'sinin endometriozise sahip olduğu, endometriozisli hastaların ise %30-50 sinin infertil olduğu gösterilmiştir (106, 107).

2.3.2. Erkek İnfertilitesi

İnfertil çiftlerin yaklaşık % 30'unda kadın faktörü ile erkek faktörü birlikte izlenir, %26 oranında ise tek sebep erkek faktörüdür (77)

Erkek infertilitesine yol açan faktörler başlıca 4 ana başlık altında toplanabilir. Bunlar; testiküler hastalıklar (primer testiküler yetmezlik ve hipogonadizm) (%65-80), idiopatik (%10-20), sperm transport bozuklukları (%5), hipotalamo-hipofizier (sekonder hipogonadizm) (%1-2) hastalıklardır (108).

Erkek infertilitesi değerlendirmesi; dikkatli bir anamnez ve DSÖ kriterlerine uygun olarak iki adet semen analizi (mümkünse birer ay arayla verilmiş örnekler) ve fizik muayeneyi içermelidir.

Anamnez; cinsel geçmiş, geçirilmiş çocukluk çağı hastalıkları ve operasyonları, ailedeki infertilite öyküsü, geçirilen cinsel yolla bulaşan hastalıklar, kullanılan ilaçlar, sigara, alkol kullanımı ve spor gibi yaşam tarzı bilgilerini içermelidir.

Fizik muayene ise genital organların inspeksiyonunu ve palpasyonunu içermelidir. Fizik muayenede; anatomik ve fonksiyonel penil ve üretral sorunlar, testis kıvamı ve volümü, epididimdeki patoloji varlığı ve varikozel dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. (109).

Semen analizi değerlendirilmesi ve tanımlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Semen analizi değerlendirilmesi ve tanımlar

Terminoloji	Tanım
Normospermi	Referans değerinde normal ejakülat
Oligospermi	Düşük konsantrasyonda ejakülat
Azospermi	Hiç spermatozoa bulunmaması
Aspermi	Hiç ejakülat elde edilmemesi
Astenospermi	Hareket azlığı saptanması
Teratospermi	Morfoloji açısından referans değerinin altında olması
Oligoastenoteratospermi	Her üç değişkende patoloji izlenmesi
Kriptospermi	$<1 \times 10^6$ sperm/mL

Semen analizini; vki, sportif yaşam, çevresel toksinler, ilaçlar, kriptorşişizm, geçirilmiş orşit, varikozel, sigara ve alkol kullanımı ve radyasyon etkilemektedir.

Tekrarlayan semen analizlerinin bozuk olması durumunda; hipotalamus-hipofiz-gonad aksının bütünlüğünü değerlendirmek için FSH, LH, testosteron, TSH, prolaktin değerlerine bakılır. Azoospermik hastalarda obstrüktif ya da nonobstrüktif azospermiyi ayırmak için testis biyopsisi yapılır. Bilateral vas deferens yokluğunda ise kistik fibrozis (CF) akla gelmeli ve CFTR gen mutasyon analizi istenmelidir. Azospermik hastaların yaklaşık olarak %10-15’inde kromozomal anomali izlenir. Bozuk semen analizinde ileri değerlendirmeyi Y kromozom mikrodelsyonları, karyotip, sperm DNA hasarı analizi ve genetik konsültasyonu oluşturur (110).

2.3.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite dışlama tanısıdır. Herhangi bir organik patoloji bulunmaksızın; 35 yaş altında 12 ay boyunca korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama veya 35 yaşından sonra 6 ay korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu açıklanamayan infertilite olarak adlandırılır (111, 112). Standart infertilite değerlendirmelerinde %15-30 oranında açıklanamayan infertilite ile karşılaşılır (4). Bu oran bazı çalışmalarda ise %30-50 oranında saptanmıştır (113).

Standart bir infertilite değerlendirmesinde aşağıdaki parametreler normal ise açıklanamayan infertilite tanısı konulur (114).

- Semen analizi (Konsantrasyon>16 milyon/mL, motilite>%42, Kruger morfolojisi>%4)
- Over rezervi değerlendirmesi (AMH>1,1 ng/mL, AFC>4-6)
- Uterin kavite değerlendirmesi
- Tubal açıklık değerlendirmesi
- Ovulasyon fonksiyon değerlendirmesi (Midluteal progesteron>3 Ng/mL, normal prolaktin, TSH düzeyleri)

IVF ile tedavi edilen açıklanamayan infertiliteye sahip infertil çiftler ile tubal faktör nedeni ile IVF programına alınan infertil çiftler karşılaştırıldığında; her iki grupta doğum oranları benzer bulunmuştur ancak IVF ile tedavi edilen açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda, tubal faktör nedeni ile IVF uygulanan hastalara oranla daha fazla total fertilizasyon başarısızlığı (TFB) saptanmıştır (111). Bu sonuçlar açıklanamayan infertilite tanılı çiftlerde muhtemelen oosit ve/veya sperm fonksiyonlarında fonksiyonel anormallikler olduğunu göstermektedir.

Açıklanamayan infertilite etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen bazı teoriler ortaya atılmıştır. Defektif endometrial reseptivitenin blastokist invazyonu, migrasyonu ve implantasyonuna engel olarak açıklanamayan infertiliteye neden olması bunlardan biridir (115). Bir diğer teori ise; servikal mukus yapısı, spermatozoanın uterotubal bileşkeyi geçme kabiliyeti, akrozom reaksiyonunun zona pellisudaya bağlanma ve nüfuz etme yeteneği, oosit fonksiyonu, tubal motilite, implantasyon gibi fertilite ile ilişkili durumların günümüzde net değerlendirilememesi ve bu rutin olarak değerlendirilemeyen parametrelerin açıklanamayan infertilite üzerinde etkisi olduğu teorisidir (116)

2.4. İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE İVF VE KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMULASYON UYGULAMALARININ YERİ

İnfertilite; fizyolojik, biyolojik, psikolojik ve sosyoekonomik pek çok faktörü bünyesinde barındıran önemli bir sağlık sorunudur (1). İnfertil çiftlerde tedaviye öncelikle yaşam değişikliği ile başlanmalıdır. Sigara kullanımı terk edilmeli, kafein ve alkol tüketimi kısıtlanmalı, fazla kilolar verilmeli, sağlıklı beslenilmeli ve koit sıklığı artırılmalıdır (117). Tedavi seçiminde tedavi etkinliği, hasta sorumluluğu, risk ve maliyet hastayla beraber değerlendirilip, hasta ve hekim ortak karar vermelidir (118).

Üremeye Yardımcı Teknikler (ÜYT), son yıllarda gelişen teknoloji ile yaygınlaşmış ve infertil çiftlerin tedavisinde kullanılan etkili bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Üremeye yardımcı teknikler arasında en çok tercih edilen teknik IVF'tir (3). Dr. Edwards ve Dr. Steptoe, tek bir oositi İVF yaparak embriyonun uterusu transferi ile gebelik elde etmişler ve bu uygulamadan doğan ilk bebek 1978 yılında doğmuştur (9). Bu başarılı doğum, spontan ovuluar siklusa tek bir oosit elde edilip tek embriyo transferi yapılmasıyla sağlanmıştır.(9) Ancak bu yöntemin başarı oranı düşüktür ve günümüzde klinisyenler çok sayıda folikülün eş zamanlı gelişimini sağlayarak başarı oranını artıran ovaryan hiperstimulasyon protokollerinin kullanımını tercih etmektedir (7).

1970'li yıllardaki ilk IVF uygulamalardan itibaren kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH), IVF'in temel basamaklarından birini oluşturmaktadır. Oosit kalitesini ve canlı doğum oranlarını artırmak, düşük over rezervi olan hastalarda over yanıtını iyileştirmek ve ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riskini azaltmak amacıyla çeşitli KOH protokolleri geliştirilmiştir. GnRH agonist veya GnRH antagonistleri kullanılarak hipofizer down-regülasyon sağlanarak veya down-regülasyon olmadan farklı gonadotropinler kullanıldığı çeşitli tedavi protokolleri vardır. Hastaya uygulanacak ovaryan hiperstimulasyon protokolleri; kadının yaşını, over rezervini, endokrin durumunu, endometriozis, polikistik over sendromu (PKOS) ve over kisti gibi ilişkili durumları göz önüne alarak bireyselleştirilmelidir (119).

2.4.1. IVF Endikasyonları

IVF endikasyonları;

- Cerrahi olarak tedavi edilemeyen tubal hasar ya da tıkanıklık,
- Erkek infertilitesi,
- İleri evre endometriozis varlığı,
- Prematür ovaryan yetmezlik,
- Açıklanamayan infertilite olarak sınıflandırılmaktadır (3).

2.4.2. IVF Protokolleri

IVF protokolleri, GnRH agonist veya antagonist kullanımına bağlı olarak agonist ve antagonist protokoller olarak isimlendirilirler. Ayrıca hipotalamus-hipofiz-over aksının tedavi siklusu öncesinde baskılanıp baskılanmamasına göre uzun ve kısa protokoller olarak isimlendirilirler. Uzun protokollerde GnRH agonist, GnRH antagonist veya oral kontraseptifler IVF siklusundan önceki menstrüel siklusa başlanır. Genellikle uzun protokollerde maliyet nedeniyle GnRH agonistleri, GnRH antagonistlerine tercih edilirler. Tedaviye spontan menstrüel siklusa başlanan rejimler ‘kısa protokoller’ olarak adlandırılır ve kısa protokollerde ise genellikle GnRH antagonistleri tercih edilir.

2.4.2.1. Doğal Siklusa IVF:

Bu yöntem; eksojen gonadotropinler kullanılmadan siklus doğal seyrinde takip edilerek, gelişen tek oositin mid-siklus LH piki olmadan önce toplanmasını amaçlar. Basit olması, ilaç gereksinimi olmaması ve ucuz olması, sadece monitorizasyon yapılması, çoğul gebelik ve OHSS gibi komplikasyonları oluşturmaması ve her ay uygulanabilir olması doğal siklus uygulamalarının avantajlarıdır (120). Özellikle poor responder olgularda, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olanlarda ve ovaryan hiperstimülasyonun kontrendike olduğu durumlarda faydalı olabileceği bildirilmiştir (121). Ancak anormal folikülogenez, prematür LH piki, spontan ovulasyon, fertilizasyon başarısızlığı ve kötü embriyo kalitesi gibi faktörlere bağlı olarak siklus iptal oranları yüksektir.

2.4.2.2. GnRH Agonist Protokoller:

Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon uygulamaları sırasında daha yüksek düzeyde gonadotropin kullanımı ve daha yüksek östradiol düzeyleri elde edilmesi nedeni ile siklusların yaklaşık %15-25'inde prematür LH yükselişi görülmektedir. GnRH analoglarının (agonist ve antagonistlerin) tedaviye eklenme amacı prematür LH yükselişini engellemektir.

GnRH hipotalamustan salgılanan dekaeptit yapıda bir hormon olup, 5, 6, 7, 9, 10. aminoasit lokalizasyonlarında yapılan modifikasyonlarla farklı GnRH agonistleri (GnRHa) sentezlenmiştir. Sentezlenen moleküller doğal moleküle göre enzimatik parçalanmaya daha dirençli ve reseptör afinitesi daha yüksek, güçlü moleküllerdir (122). GnRH agonistleri uzun yıllardır kullanılmakta olup; uzun süreli ve non-pulsatil şekilde verildiğinde hipofizde desensitizasyona neden olan ajanlardır (123).

GnRH agonistleri ilk verilişlerini takiben flare etkisi (alevlendirici etki) olarak adlandırılan, hipofiz üzerinde stimulan etki yaratırlar. Agonistler uygulandıktan kısa bir süre içerisinde yüksek miktarlarda FSH ve LH salınımına, aynı zamanda da FSH, LH ve östrojen reseptörlerinde artışa neden olurlar. Aynı zamanda agonist trigger altında yatan mekanizma da budur (124). Non-pulsatil olarak GnRH uygulanması, reseptörlerin down regülasyonuna ve gonadotropinlerin endojen salınımında azalmaya neden olur. Bu geçici bir etki olup, tedavi sonlandırıldıktan sonra normale dönmektedir (125).

IVF protokollerinde kullanılan GnRH agonistleri; leuprolid asetat, triptorelin, buserelin ve goserelindir. GnRH agonist isimleri, kullanım yolları ve dozları Tablo 3'te gösterilmiştir. GnRH agonistleri depo veya günlük uygulamalar şeklinde intramüsküler, subkutan ve nazal yollardan kullanılır. Nazal yolla verildiğinde sistemik dolaşıma geçen miktarın yaklaşık %5 olduğu hesaplanmış olup, efektif ilaç dozunun sağlanabilmesi için günde 2-4 kez verilmesi gerekmektedir (126). Depo formlar uzun süreli etkileri nedeni ile IVF protokollerinde çok tercih edilmemekte olup, tek doz sonrası düzenli adet gören kadınlarda hipogonadotropik hipogonadizm durumu 8 haftaya kadar uzayabilmektedir (124). En çok subkutan günlük enjeksiyonlar tercih edilirler çünkü daha stabil bir etki yaratırlar. Gebelik oranları açısından depo veya günlük uygulama arasında fark bulunmamıştır ancak depo formda kullanılan total gonadotropin dozunun daha yüksek ve stimülasyon süresinin daha

uzun olduğu görülmüştür (127). Ancak endometriozis olgularında devam eden gebelik oranlarının daha yüksek olduğu izlenen ultralong protokollerde, depo formlar tercih edilebilmektedir (128).

Tablo 3. GnRH agonistleri, kullanım yolları ve dozları (129)

GnRH analogu	Kullanım Yolu	Standart Doz	Minidoz	Ultraminidoz
Leuprolide asetat	Subkutan	1 – 2 mg	0,5 – 1 mg	0,25 – 0,5 mg
Nafarelin asetat	İntranazal	600 – 1200 µgr	400 – 800 µgr	200 – 400 µgr
Buserelin asetat	Subkutan / intranazal	450 – 900 µgr	300 – 600 µgr	
Triptorelin	Subkutan	100 – 500 µgr	100 – 300 µgr	

Standart long protokol:

Long protokollerde amaç; bir önceki siklusun midluteal döneminde GnRH agonistleri kullanılarak endojen FSH ve LH'nın yani hipotalamo-hipofiz-over aks fonksiyonunun baskılanması ve folikül gelişiminin klinisyen tarafından kontrol edilmesidir. FSH ve LH'nın, GnRH agonistinin etkisi ile baskılanması folikül gelişiminin eksojen gonadotropin preparatlarının yardımı ile kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmesine imkan sağlamaktadır (130).(Şekil 1)

Endojen gonadotropinlerin baskılanması; önceki siklusun geç luteal döneminde başlayan ve sonraki siklusta gelişecek olan dominant folikülün seçimini sağlayan erken FSH yükselmesini engeller böylece dominant follikül seçimi gecikir, stimulasyonla birlikte senkronize folikül kohort gelişimi sağlanır. Ayrıca endojen gonadotropinlerin baskılanması ile erken ve kontrolsüz endojen LH piki önlenir, böylece prematür luteinizasyon ve ovulasyon riski azalır (130).

Long protokollerin bir diğeri avantajı ise, GnRH agonistinin idame dozunda uzun süre kullanılabilmesi ve bu sayede tedavinin; hasta, hekim ve ekibinin çalışma programına en uygun şekilde uyarlanabilmesidir (131).

Agonist ilaçlar kendi aralarında karşılaştırıldığında bütün ilaçların etkinlikleri benzer bulunmuştur (132).ABD'de çoğunlukla 0,5-1 mg/gün subkutan leuprolid asetat

kullanılır, alternatif olarak daha yüksek dozlarda tek doz depo enjeksiyon da uygulanabilir (127).

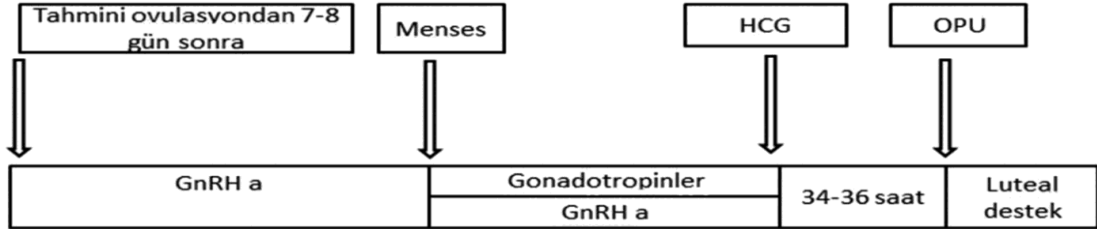
GnRH agonistine; IVF siklusundan önceki siklusun 21. gününde veya tahmini ovulasyon tarihinden bir hafta sonra başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropin seviyeleri düşük olduğu için GnRH agonistlerinin neden olacağı erken flare (ilk alevlenme) etki de en az olacaktır. GnRH agonistlerinin ilk flare etkisi yaklaşık olarak 5-7 gün sürer, sonrasında agonistin baskılayıcı etkisi görülmeye başlanır. GnRH agonistinin etkisiyle, ilerleyen günlerde endojen östradiol ve progesteronun baskılanması sonucu vajinal kanama oluşur. Kanamanın 3. günü veya agonistin 14. günü serum östradiol ölçümü yapılır. Serum östradiol seviyesinin <30 pg/ml olması ve TV USG de 10 mm'den daha büyük follikül saptanmaması down-regülasyon yani hipofizier supresyonun gerçekleştiğinin göstergesidir (133). Yetersiz hipofiz supresyonu saptandığında; GnRH agonist kullanımı 5-7 günlük sürelerle uzatılabilir veya dozu artırılabilir.

Bazen agonistin flare etkisi sonucu hastalarda basit folikül kistleri görülebilir. Supresyon sağlanmamış ise agonistin süresi uzatılır. Üç cm'den büyük kistlerde GnRH agonistin, 7-10 gün süreyle uzatılmasına rağmen kist boyutunda küçülme sağlanmazsa kist transvajinal yolla aspire edilip, agonist uygulamasına bir hafta daha devam edilebilir. Çapı 3 cm'den küçük kistlerde ise östradiol supresyonu sağlanmış ise tedaviye başlanılabilir (134).

Supresyon sağlandıktan sonra stimulusyona genellikle 150-225-300 IU/gün dozunda subkutan uygulanan gonadotropinler ile başlanır ve prematür LH pikini önlemek amacıyla da düşük idame dozuyla GnRH agonistine devam edilir. Hastanın yaşı, VKİ, antral folikül sayısı, mevcut over rezervi, over yanıtı (tv usg ve östradiol ölçümü) gibi faktörlere göre bireysel gonadotropin dozu ayarlanır (133). Step down protokolünde, gonadotropin başlangıç dozu yüksek olup cevaba göre doz kademeli olarak düşürülürken; step up protokolünde düşük başlangıç dozunu takiben doz cevaba göre kademeli olarak artırılır.

GnRH agonist long protokollerin başlıca yan etkileri; uzun tedavi süresi, daha fazla gonadotropin ihtiyacı, over kist oluşumu ve menopozal semptomların (sıcak basmaları, vajinal kuruluk gibi) görülmesidir (135). Overler üzerinde baskının azaltılarak gonadotropin ihtiyacının azaltılması amacıyla kullanılan GnRH agonist

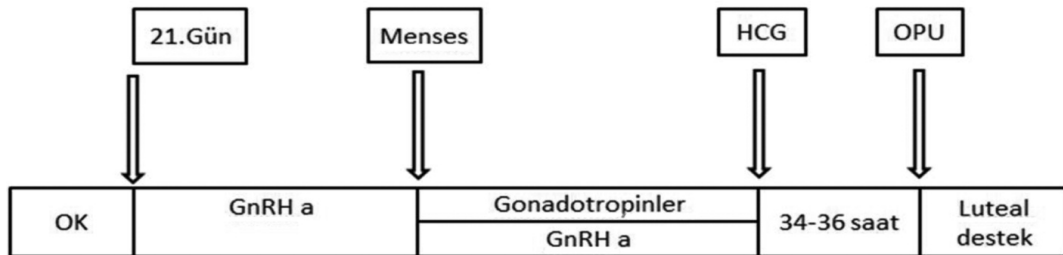
dozu düşürülmüş ve minidoz şeklindeki GnRH agonist kullanımları gündeme gelmiştir. Günümüzde tercih edilen doz GnRH agonist mini dozdur (136)



Şekil 1. Standart Long Protokol (137)

Oral kontraseptifler ile kombine long protokol:

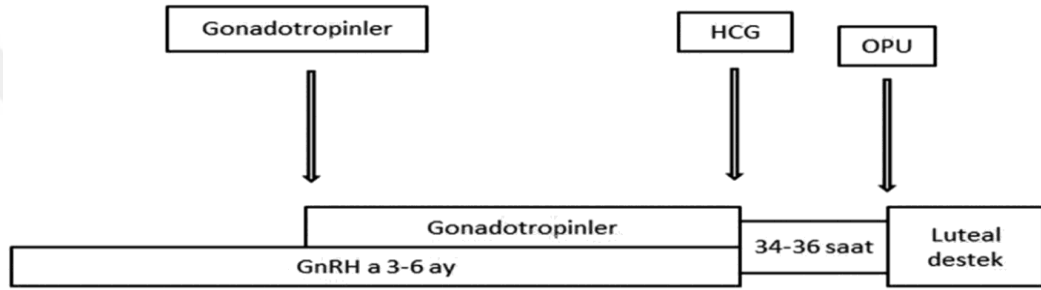
Bu protokolda; IVF planladığımız siklustan bir önceki menstrual siklusun 2. veya 3. gününde oral kontraseptif (OKS) başlanır ve GnRH agonistinin başlangıcından 4-5 gün sonrasına kadar devam edilir.(Şekil 2) Oral kontraseptiflerin eklendiği long agonist protokollerin over kisti oluşumunu önlemede etkin olduğu gözlenmiştir (138). Ayrıca oral kontraseptiflerin protokole eklenmesiyle hipofizin daha kısa sürede baskılandığı ve elde edilen oosit sayısı ve gebelik sonuçları etkilenmeden daha az gonadotropine ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (138). Bu yöntemin diğer bir avantajı ise oral kontraseptif kullanımı süresinin istenildiği şekilde manipüle edilmesi ve tedavi zamanlamasının istenilen şekilde ayarlanabilmesidir. Bu protokolün dezavantajı ise overler üzerinde uygulanan baskının daha şiddetli olması ve over rezervi kısıtlı hastalarda gonadotropin uyarısına olan cevabın zorlaşmasıdır. Bu nedenle OKS ile kombine protokol daha çok normal veya yüksek over rezervine sahip hastalar için tercih edilmelidir(139).



Şekil 2. Oral kontraseptifler ile kombine long protokol (137)

Ultra long protokol:

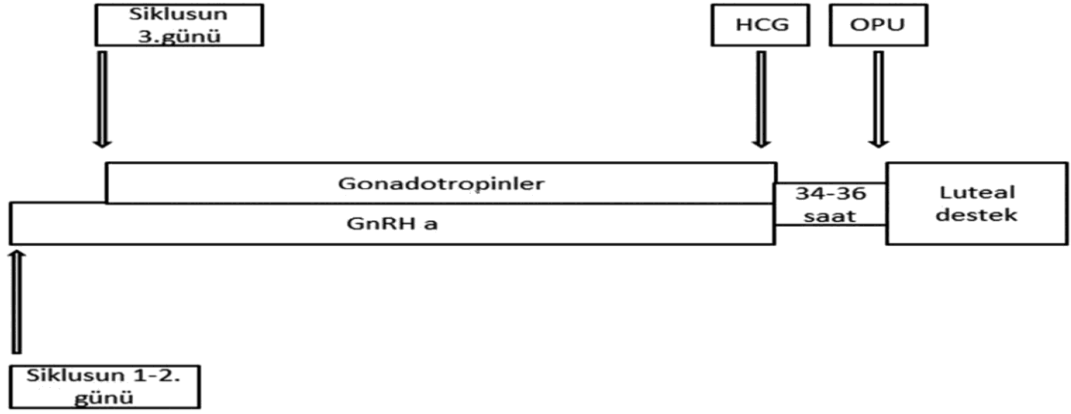
GnRH agonisti kullanımına, gonadotropin stimulasyonuna başlamadan 3-6 ay öncesinde başlanır.(Şekil 3) İleri evre endometriozis olguları ve bazal LH düzeyi yüksek olan polikistik over hastalarında önerilen bir uygulama şeklidir. Bu protokolde gonadotropinlere yanıtın gecikebileceği unutulmamalıdır (128). Yapılan bir Cochrane derlemesi ve meta-analizinde endometriozisli olgularda IVF veya ICSI öncesi 3-6 ay süreyle GnRH agonist kullanımının gebelik oranlarını 4 kat artırdığı bildirilmiştir (140).



Şekil 3. Ultra long protokol (137)

Short protokol:

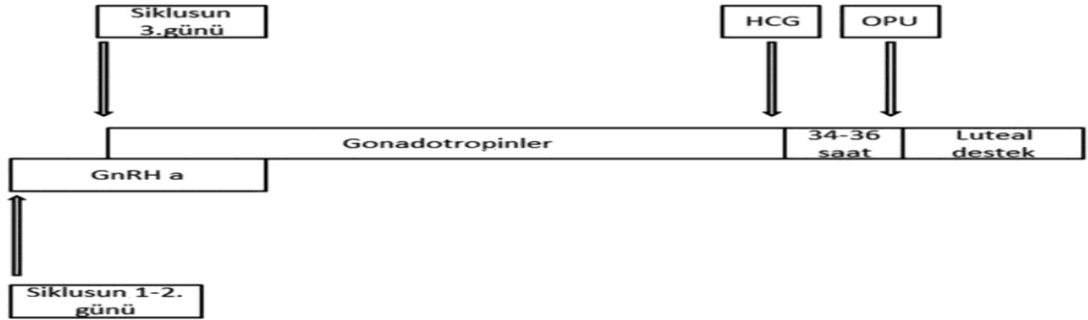
Önceki siklusun midluteal döneminde GnRH agonisti kullanmadan menstrüel siklusun başlangıcı ile GnRH agonisti kullanımına başlanır.(Şekil 4) Uzun süreli kullanımının oluşturduğu supresyondan kaçınılarak GnRH agonistinin hipofiz üzerindeki erken agonistik flare(alevlendirici) etkisinden faydalanılır. Over rezervi düşük olan veya stimulasyonla yanıtı zayıf olan hastalarda kullanılabilir. Menstureal siklusun 1-2. günü GnRH agonisti başlanır, siklusun 3. günü ise gonadotropinlerle stimulasyon başlanır. Hem GnRH agonistine hem de gonadotropinlere ovulasyonun tetiklendiği güne kadar devam edilir (137).



Şekil 4. Short protokol (137)

Ultra short protokol:

Bu protokolde daha kısa süreli (3-7 gün) GnRH agonisti kullanılmakta olup short protokolün bir modifikasyonudur.(Şekil 5)



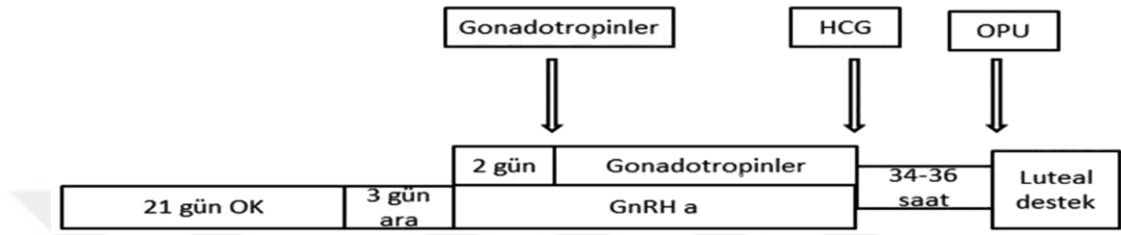
Şekil 5. Ultra short protokol (137)

Mikro doz protokolü:

GnRH agonistinin flare etkisinin gözlenebileceği ama prematür ovulasyonun tetiklenmesi riskinin en düşük olduğu doz araştırmaları sonucunda mikro doz protokolü ortaya çıkmıştır (141).

Kötü over rezervli ya da stimulusya yanıtı zayıf olan olgularda hem GnRH agonistinin flare etkisinden faydalanılabilecek hem de prematür luteinizasyon riskini en aza indirecek bir protokol olarak kullanılmaktadır. Bu protokolde önceki siklуста OKS kullanılır, hapların bitiminden 2 gün sonra 2 gün süreyle GnRH agonisti 2 x 40 mikro gram leuprolid asetat kullanılır. Üçüncü gün gonadotropinlere başlanır.

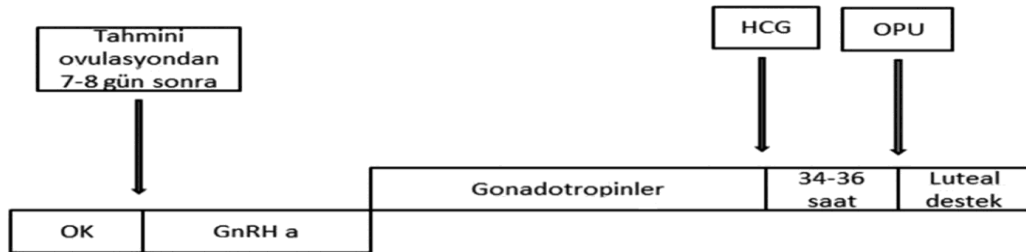
Leuprolid asetat ve gonadotropin kullanımına ovulasyon tetikleninceye dek devam edilir (142). (Şekil 6) Bu yöntemde önceden başlanılan oral kontraseptif etkisi ile korpus luteum oluşumu engellenir, serum androjen ve progesteron düzeylerinde artış olmaz. Çalışmalarda mikro doz yöntemi kullanılan hastalarda oosit toplama günü yüksek östradiol seviyesi, daha fazla oosit sayısı ve daha az prematür luteinizasyon izlenmiştir (141).



Şekil 6. Mikro doz protokolü (137)

GnRH agonist stop protokolü:

Rölatif olarak daha düşük doz GnRH agonisti önceki siklusun midluteal döneminde başlanıp menstrüasyon ile kesilir. Sonrasında gonadotropinlerle stimülasyona devam edilir. (Şekil 7) Over supresyonu daha azdır, bu nedenle stimülasyona over cevabı daha fazladır. Bazı çalışmalarda; bu protokolde zamansız LH yükselmesinin halen daha düşük olduğu söylenmektedir (143, 144).



Şekil 7. GnRH agonist stop protokolü (137)

2.4.2.3. GnRH Antagonist Protokol:

İlk kez 1990'lı yıllarda keşfedilmişlerdir. GnRH antagonistler doğal GnRH'nın 1, 2, 3, 6 ve 10. pozisyonlarındaki aminoasitlerde modifikasyonlar yaparak oluşturulurlar (145). Üretilen ilk antagonistlerin kullanımı ile histamin salınımına

bağlı anafektik reaksiyonlar izlenmiş ise de, bugün yaygın olarak kullanılan üçüncü jenerasyon antagonistler olan ganirelix ve cetorelix'te bu etkiler izlenmemektedir (125).

GnRH antagonistleri, reseptörleri hızlıca kompetitif ve doz bağımlı bir şekilde bloke eder. Bu blok sayesinde saatler içerisinde endojen gonadotropinleri baskılayabildiğinden, KOH sırasında en büyük riski yaratan erken LH yükselmesi ve buna bağılı olarak gelişebilecek prematür luteinizasyon veya ovulasyon engellenmektedir (146). Agonist protokol ile kıyaslandığında; daha az enjeksiyon ve daha kısa tedavi süresi ile hasta dostudur ve hasta uyumu daha fazladır (147). Ayrıca hipoöstrojenik menopozal yan etkiler izlenmez (148).

2016 yılında 12,212 hasta dahil edilerek yapılan bir çalışmada, agonist protokol ile antagonist protokol arasında gebelik oranları karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (149). 2017 yılında yayınlanan bir meta analizde, antagonist protokol kullanımı ile ovaryan hiper stimulasyon sendromu (OHSS) riskinde anlamlı bir azalma saptanmıştır (150).

OHSS açısından riskli grupta KOH yapılabilmesine olanak sağlaması bu konuda sahip olduğu bir avantajdır ve OHSS riski yüksek olan PCOS hastalarında iyi bir alternatiftirler. Çok zayıf yanıt riski olan hastalarda ise, yüksek doz gonadotropinler ile stimulasyon yapılarak overden maksimum yanıt alınmaya çalışılır. Bu stimulasyon esnasında ortaya çıkan spontan LH yükselmesi riski de antagonistler yardımı ile engellenir (151).

Long protokoller ile kıyaslandığında en önemli dezavantajları; sikluslarda agonistlerdeki kadar esnek bir şekilde planlama yapılamaması ve asenkron folikül gelişimidir (142).

GnRH antagonist protokol kullanıldığında, agonist ile bir ön tedaviye gerek yoktur. Stimülasyona menstrüel siklusa başlanır. Antagonistler fiks, flexible ve tek doz şeklinde uygulanabilirler. (Şekil 8)

Tek doz uygulamada, 3 mg GnRH antagonisti geç foliküler fazda tek doz olarak verilir.

Fiks uygulamada, GnRH antagonisti foliküler fazda (genellikle 6. gün) başlanır. Gonadotropinlerle birlikte HCG günü de dahil olmak üzere; ovulasyonun

tetiklenmesine dek günlük 0,25 mg (cetrorelix veya ganirelix) enjeksiyonlar şeklinde uygulanır.

Flexible uygulama da ise; foliküllerin 14 mm'ye ulaşması, prematür ovulasyon riski ve siklus iptali riskiyle karşı karşıya kalınmasıyla GnRH antagonistine başlanır.



Şekil 8. GnRH antagonist protokol (137)

2.4.2.4. Minimal Stimulasyon Protokolü:

Minimal stimulasyon protokolü klomifen sitrat (CC) ve HMG'nin birlikte kullanıldığı bir tedavidir. Klomifen sitrat (CC), bir östrojen reseptör modülatörü olup östradiolün kompetitif inhibitörüdür.

Bu tedavide CC, LH seviyesinin yükselmesine bağlı olarak 6. Gün veya daha öncesinde başlanır ve HCG gününe kadar devam edilir. Ardından oosit aspirasyonu yapılır. Bazı klomifen dirençli kadınlarda alternatif olarak bir aromataz inhibitörü olan letrozol kullanılır. 2,5 mg letrozol menstrüasyon 2. veya 3. gününde başlanır, 5 gün boyunca gonadotropinlerle birlikte devam edilir.

Bu tedavinin en önemli dezavantajı klomifen sitratın anti-östrojenik özelliğidir. Ancak sonradan bu anti-östrojenik özelliğin prematür LH pikini baskılayabileceği fark edilmiştir.

Sistematik bir derlemede klomifen sitrat/gonadotropin protokolünün rutin IVF pratiğinde kullanımı ile ilgili yeterli kanıt olmadığını bildirilmiştir (152). Ancak klomifen sitrat ya da letrozolün kullanıldığı tedaviler poor responder olgularda faydalı olabilir (153).

2.4.3. Ovulasyonun Tetiklenmesi

Foliküllerin matür oosit barındıracak büyüklüğe ulaştığına karar verildiğinde yani folikül çapı 18-19 mm'ye ulaştığında ovulasyon tetiklenir. Burada asıl amaç, oluşturulan LH piki etkisi sayesinde ovulasyonun gerçekleştirilmesi değil, oositin metafaz-2 safhasına geçişini uyarmaktır. Son yıllara kadar bu amaçla üriner kaynaklı human koryonik gonadotropin (HCG) kullanılmıştır. Gelişen rekombinant DNA teknolojisi ile HCG ve LH üretilmiştir. Ovulasyonun tetiklenmesinde rekombinant HCG veya rekombinant LH kullanılabilir.

Antagonist siklularda son aşamada GnRH analogu kullanıp, flare etkiden yararlanılarak da ovulasyon tetiklenebilir. Bu amaçla GnRH analogu kullanımının avantajı, HCG'nin uzun süreli ve güçlü etkisinden uzak kalınarak OHSS riskinin azaltılması, dezavantajı ise GnRH analogunun baskın luteolitik etkisi nedeni ile daha yüksek dozda luteal faz desteği yapılmasına ihtiyaç duyulmasıdır (154).

2005 ve 2007 yılları arasında yapılan bir çalışmada HCG ve GnRH agonisti ile ovulasyon tetiklenmesi karşılaştırılmıştır. HCG grubunda 10 olguda OHSS saptanmış, GnRH analogu grubunda ise hiçbir olguda OHSS gözlenmemiştir (155).

2.4.4. Oosit Toplanması

Ovulasyonun tetiklenmesinden 34-36 saat sonra, transvajinal ultrasonografi eşliğinde folikül aspirasyonu yöntemiyle oosit toplaması (oocyte pick up-OPU) yapılır. Bu süreyi uzatmak ovulasyon ihtimalini arttırmaz ancak erken OPU yapmak daha az matür oosit elde edilmesine neden olabilir (149).

Oosit toplanmadan önce vajen izotonik solüsyon ile birkaç kez yıkanmalı ve mesane mutlaka kalıcı olmayan bir kateter ile boşaltılmalıdır (3). Transvajinal ultrasonografi eşliğinde lokal ya da intravenöz anestezi altında, her folikül içeriği tek tek iğne ile aspire edilir. İşlem sırasında 16-17 G folikül aspirasyon iğnesi kullanılır. Tek veya çift lümenli iğneler vardır, çift lümen aspirasyon-irrigasyon işlemini kolaylaştırmaktadır. Uygulama sırasında uygulanan kombine anestezinin daha başarılı olduğu gösterilmiştir (156).

OPU işleminin komplikasyon oranı oldukça düşüktür ve en sık karşılaşılan komplikasyon OPU iğnesinin geçtiği fornikslerden olan kanamalardır (157, 158). Bu

kanamalar vajinal tampon uygulanarak kolaylıkla durdurulabilir. Nadir de olsa barsak, mesane, damar gibi komşu organ yaralanmaları görülebilir.

Oosit toplama işleminden sonra az da olsa enfeksiyon riski izlenmiş, enfeksiyonların esas olarak, kronik inflamasyonu olan hastalarda kronik süreçlerin reaktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. OPU öncesi profilaktik antibiyotik kullanımının mikrobiyal kontaminasyonunu azalttığını ancak klinik gebelik oranlarını değiştirmedeği gösterilmiştir (159).

2.4.5. Sperm Elde Edilmesi

İnfertil bir çiftte kadından oositlerin toplandığı sırada erkek de sperm verir. Spermiler genellikle ejakülattan elde edilir. Oligospermi veya Azospermi durumunda ise fertilizasyon için kullanılacak spermere ulaşmak amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Sperm toplama teknikleri spermin elde edildiği bölgeye göre (testiküler, epididimal) veya tekniğin yapılış şekline göre adlandırılmaktadır. Mikrodiseksiyon epididimal sperm aspirasyonu (MESA); perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA); testiküler sperm aspirasyonu (TESE) en sık uygulanan tekniklerdir (160). Yapılan meta analizde benzer etiyolojilerle azospermik olan erkeklerde sperm toplama yöntemleri kıyaslandığında fertilizasyon, gebelik ve canlı doğum oranları arasında fark bulunmamıştır (161).

2.4.6. İn Vitro Fertilizasyon

OPU'da aspire edilen foliküller laboratuvar ortamında kültür sıvısına yerleştirilerek inkübatöre kaldırılır (145). Matür oositler 4-6 saat sonra fertilizasyon için hazır hale gelmektedir, matür olmadıkları durumda ise 30 saate kadar beklenebilmektedir. Matür olmayan oositlerin de döllenebileceği ancak immatür oositlerden oluşan embriyoların düşük implantasyon oranına sahip olduğu izlenmiştir.

Oosit toplanırken eş zamanlı olarak erkek de sperm vermektedir. Ejakülata uygun olmadığı veya canlı spermin olmadığı durumlarda sperm elde edilebilmek için girişimsel yöntemlere başvurulmaktadır. Semen; sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi yönünden incelenmekte ve fertilizasyona hazırlanmaktadır. Sperm hazırlamada en çok kullanılan yöntemler yüzme ve yoğunluk gradienti santrifüjasyon yöntemidir (5). Her iki yöntem de uygun sperm sağlayabilse de yoğunluk gradienti

santrifügasyon yöntemi normal olanları ayırır. Semen sonuçları anormal olduğunda bu yöntem tercih edilmektedir. Ayrılan spermier kapıtasyon için inkübasyona bırakılmaktadır. Her bir oosit 50-100 bin hareketli sperm ile 37°C sıcaklık, %5 karbondioksitli ve %98 nemli ortamda 12-18 saat bekletilmektedir (5).

Sperm ile zona pellusidanın temasıyla akrozom reaksiyonu oluşur. Akrozom reaksiyonu zona pellusidayı geçmek için şarttır. Sperm penetrasyonu kortal granüller salınır ve kortikal reaksiyon açığa çıkar. Kortikal reaksiyon başka bir sperm oosite girmemesi için dirençli bir yapı oluşmaktadır. Sperm penetrasyonu oosit uyarılmakta ve ikinci mayotik bölünme başlamaktadır.

Sperm parametreleri bozuk olan hastalarda insemine edilen sperm sayısının artırılmasının fertilizasyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (146). İnseminasyondan yaklaşık 16-18 saat sonra oositler fertilizasyon varlığı açısından incelenir. Fertilize olmuş oositte 2 ayrı pronükleus izlenir.

Fertilizasyon aşaması için yaklaşık 24 saat gerekir ve ilk mitotik bölünmeyle birlikte bu aşama sona ermektedir (5).

2.4.7. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tek bir sperm hücresinin zona pellusidayı aşarak, direkt olarak oosit sitoplazmasına enjekte edilmesi işlemidir. ICSI, erkek faktör kaynaklı infertiliteyi tedavide uygulanan en etkili mikromanipülasyon tekniğidir (162).

ICSI tekniğinde, ilk adım olarak enjeksiyon pipetiyle seçilmiş tek bir sperm kuyruğuna basılarak hareket etmemesi sağlanır ve daha sonra sperm pipete çekilir. Toplanmış olan oositler etrafındaki kümülüs ve granüloza hücrelerinden arındırılır. Polar cisimcikleri saat 6 ve 12 hizasına gelecek şekilde sabitlenir ve saat 3 hizasından girilir. Pipet yardımı ile zona pellusida ve oolemma geçilerek sperm direkt olarak ooplazma içerisine yerleştirilir (3). ICSI’de akrozom reaksiyonuna gerek yoktur. Çünkü sperm hareketleştirilerek, pipete aspirasyonu ve ooplazmanın direkt olarak yırtılarak sperm verilmesi ile oosit aktivasyonu sağlanır (3).

ICSI’de fertilizasyon başarısı üzerinde etkili en önemli sperm parametresi ileri hareketli sperm sayısıdır (163). ICSI uygulamalarında morfolojik ve genetik olarak en iyi sperm seçilmesinin düşük oranlarını azalttığı gösterilmiştir (164).

2.4.8. Embriyo Transferi

Elde edilen embriyolar pronükleer fazdan blastokist aşamasına kadar olan herhangi zaman zarfında transfer edilebilmekle beraber, en sık tercih edilen transfer zamanı embriyo gelişiminin 3. günü (bölünme aşaması), embriyonun 6-8 hücreli olduğu aşamadır. 5. gün transferi (blastokist aşaması) ise transfer için bir sonraki en sık kullanılan zamandır.

Yapılan çalışmalarda bu iki dönem karşılaştırıldığında kümülatif doğum oranları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (165).

Blastokist aşaması transferinin başlıca avantajları; pre-implantasyon genetik tanı (PGD) yapılabilmesi, tek blastokist transferi ile çoğul gebelik riskinin azaltılması ve siklus başına canlı doğum oranının bölünme aşaması transferinden daha yüksek olmasıdır (165).

Transfer için çoğunlukla transvajinal yol tercih edilir. Ancak endoservikal kanalın çeşitli nedenler ile geçilemediği durumlarda transuterin yaklaşım denenebilir. Transfer edilecek tüm embriyolar tek seferde transfer kateterine yüklenir, ultrasonografi eşliğinde, uterin fundustan yaklaşık 1-2 cm uzağa yerleştirilirler. Transfer kateterinde kan görülmesi, fundusa değilmesi, kateterin kıvrılması ve travmatik bir transfer tekniği ile uterin kontraksiyona neden olmak gebelik şansını belirgin derecede azaltmaktadır (166, 167). İşlem sonrası embriyo transferinden emin olmak için kateter kontrol edilmelidir. Transfer sonrasında ise yaklaşık 30 dakika yatak istirahati uygulanır.

Transfer edilecek embriyo sayısı; anne yaşı, alınan oosit sayısı ve kriyoprezervasyon yapılacak embriyoların olması gibi birçok faktöre bağlıdır (168). Ülkemizde transfer edilecek embriyo sayısı ile ilgili Sağlık Bakanlığı'nın Mart 2012 kararnamesi uygulanmaktadır 35 yaşından genç hastalara tek, 35 yaş ve üzeri hastalara ise iki embriyo transferi yapılabilir. (169, 170).

2.4.9. Luteal Faz Desteği

Agonist ve antagonist protokoller sonrası LH seviyeleri baskılanır ve luteal fonksiyonu devam ettirmek için yeterli olmayabilir. Endometriumu implantasyona hazırlamak ve oluşabilecek gebeliği desteklemek için luteal faz desteği gerekebilir (169, 170).

Progesteron; oral olarak (günlük 300-800 mg), %8 vajinal jel (günlük 90 mg), krem veya tablet (günlük 100-600 mg) ve intramüsküler enjeksiyon (günlük 25-50 mg) olarak değişik form ve dozlarda, ek HCG uygulaması ise üç günde bir 1500-2500 ünite şeklinde verilebilir. Hiçbir luteal faz destek rejiminin diğerine üstünlüğü kanıtlanamamıştır (169-171).

Optimum luteal faz desteği süresi belirlenmemiştir, genellikle ilk trimester sonuna kadar kullanılması tavsiye edilir. Progesteronun diğer formlarına göre göre oral progesteron daha az etkili görünmektedir (172).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışma Eylül 2007 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne (ÜYTEM) infertilite nedeniyle başvuran ve gerekli incelemeler sonucu IVF tedavisine kabul edilip GnRH antagonist stimülasyon uygulanan hastalarda yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları ilgili üniversite etik kurulunun 08/06/2022 tarihli 2022/82 sayılı izni doğrultusunda hastane ve klinik veri tabanından retrospektif olarak tarandı. Değişkenler saptanarak analiz için hasta takip formuna kaydedildi.

3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEM

Çalışmada, Eylül 2007 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne (ÜYTEM) infertilite nedeniyle başvuran ve gerekli incelemeler sonucu IVF tedavisine kabul edilip GnRH antagonist stimülasyon uygulanan, dahil etme-dışlama kriterlerine uyan tüm hastaların (n=1171) dosya kayıtları veri tabanından alınarak retrospektif olarak incelendi. Toplanan oosit sayısı ile gebelik oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.3. ARAŞTIRMA TİPİ, DEĞİŞKENLERİ VE YÖNTEMİ

Çalışmamız, retrospektif kohort araştırması olarak tasarlandı. Eylül 2007 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne (ÜYTEM) infertilite nedeniyle başvuran ve gerekli incelemeler sonucu IVF tedavisine kabul edilip GnRH antagonist stimülasyon uygulanan, dahil etme-dışlama kriterlerine uyan tüm hastaların medikal kayıtlarına dosyalarından ve hastanemizin hasta kayıt sistemlerinden ulaşılarak hastalar toplanan oositlere göre 4 gruba ayrıldı. 1. Grubu: 0-5 arası oosit toplanan, 2. Grubu 6-11 arası oosit toplanan, 3. Grubu 11-15 arası oosit toplanan ve 4. grubu 16 ve üzeri oosit toplanan hastalar oluşturdu. Gruplar arasında, toplanan oosit sayısı ile klinik gebelik oranları arasındaki ilişki araştırıldı.

Hastalar klinik gebelik izlenen ve klinik gebelik izlenmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Klinik gebelik izlenmeyen grupta bhCG negatifliği, ektopik gebelik ve kimyasal gebelik yer alırken klinik; gebelik izlenen grupta bhCG pozitifliği, devam eden gebelik ve canlı doğumlar yer aldı. Ayrıca gruplardaki hastalar diğer parametreler (yaş, hastaların infertilite süresi, IVF endikasyonu, basal FSH, LH, E2, AMH, Antral folikül sayısı, BMI ,kullanılan protokol, indüksiyon süresi, kullanılan total FSH dozu, günlük FSH dozu, transfer edilen ve transfer edilebilir embriyo sayısı, işlem sonrası dondurulan embriyo sayısı) açısından incelendi. Veriler retrospektif olarak kaydedilerek SPSS 20 programı ile değerlendirildi. İstatistik sonuçları, literatür ile uyumluluğu ve aralarında fark olup olmadığı açısından değerlendirildi.

3.4. ARAŞTIRMA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 20-45 yaş arası hastalar
- Antagonist tedavi uygulanan hastalar
- 1. Siklus tedaviler
- Fresh embriyo transferi yapılabilen hastalar
- OPU da en az bir oosit toplanan hastalar

Çalışma dışı tutma kriterleri:

- 20 yaş altı ve 45 yaş üstü hastalar
- GnRH agonist sikluslar
- İkinci ve diğer sikluslar
- Oosit çıkmayan sikluslar
- OHSS, total fertilizasyon başarısızlığı ve embriyo gelişim yetersizliği nedeniyle transfer yapılamayan sikluslar
- Donma çözme sikluslar

3.5. VERİLERİN ANALİZİ VE İSTATİSTİK

Elde edilen verilerde normalliği test etmek için Skewness/Kurtosis (Basıklık/Çarpıklık)değerleri kullanıldı ve değerler, ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum- maksimum) veya frekans (yüzde) olarak ifade edildi. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım uygunluğu

olanlarda bağımsız örneklem T- testi normal dağılım uygunluğu olmayanlarda non-parametrik test Mann Whitney testi kullanıldı. İki den fazla grup arasındaki değişkenlerin karşılaştırılmasında non-parametrik test Kruskal-Wallis testi kullanılarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile analiz edildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman/Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Kategorik verilerin sayı, yüzde değerleri ile gruplar arası karşılaştırmaları için Ki Kare testi kullanıldı. Tüm analizler, 0.05 anlamlılık düzeyi ile SPSS 20 programı kullanılarak yapıldı. İstatistik sonuçları, literatür ile uyumluluğu ve aralarında fark olup olmadığı açısından değerlendirildi.

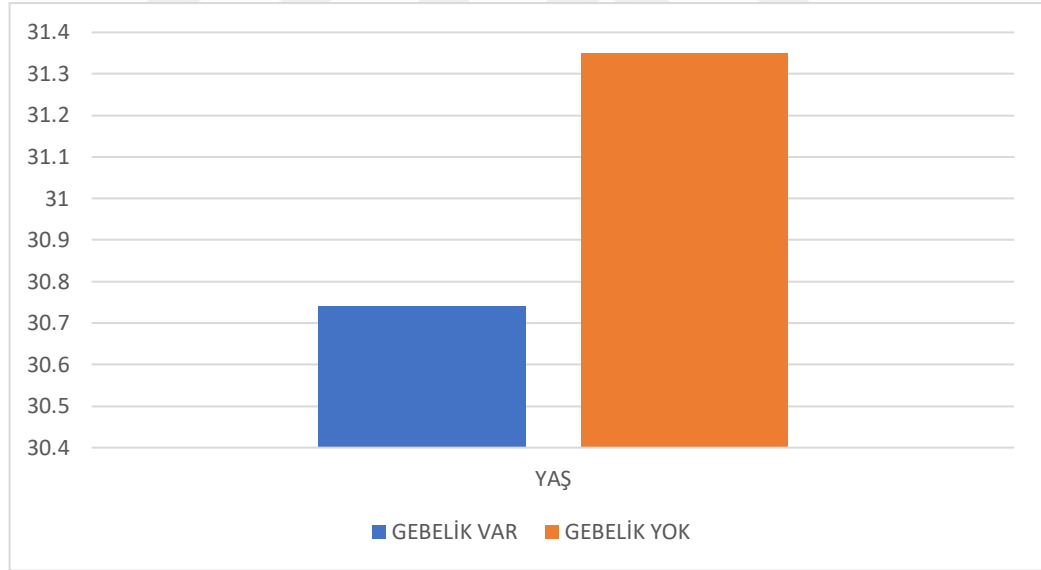


4. BULGULAR

Kesitsel nitelikte retrospektif gözlemsel çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi ÜYT/IVF birimimizde Eylül 2007-Aralık 2021 tarihleri arasında tanı, takip ve tedavileri planlanmış dahil etme-dışlama kriterlerine uyan 1171 hasta verisi hasta kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

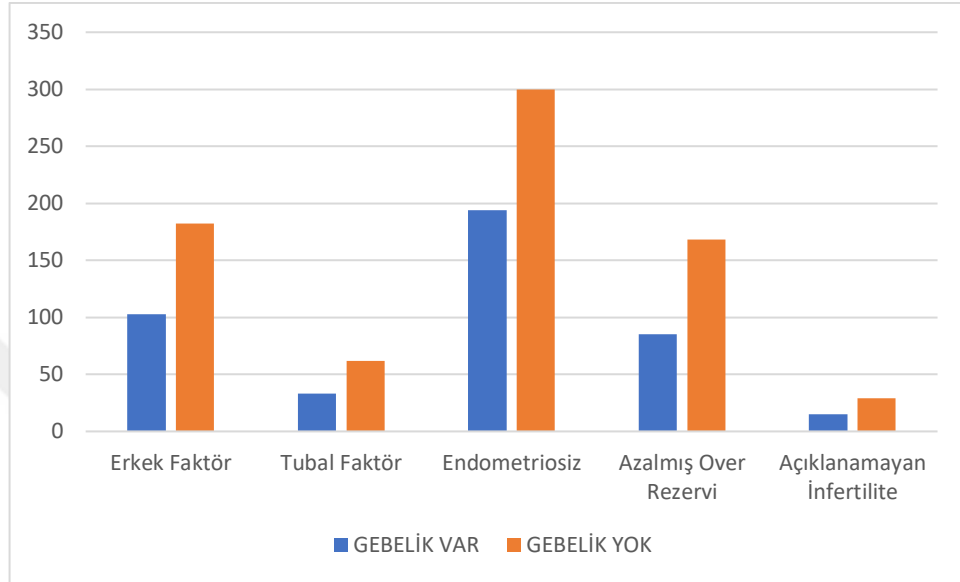
1171 hastanın 430'unda (%36) klinik gebelik izlenmiş,741'inde (%64) klinik gebelik izlenmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $31,13 \pm 5,23$ olup, klinik gebelik izlenen grupta $30,74 \pm 4,78$, klinik gebelik izlenmeyen grupta $31,35 \pm 5,46$ olarak bulunmuştur. (Şekil 9) Klinik gebelik izlenmeyen grupta yaş anlamlı yüksek izlendi. ($p=0,04$)



Şekil 9. Klinik gebelik izlenen ve izlenmeyen grupta yaş ortalaması

Çalışmaya dahil edilen hastaların infertilite sürelerinin ortalaması $71,40 \pm 49,06$ ay olup, klinik gebelik izlenen grupta $74,60 \pm 50,58$ ay, klinik gebelik izlenmeyen grupta $69,54 \pm 48,09$ ay idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p=0,09$)

Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık infertilite nedeni endometriozis (%42,2) olarak bulundu. (Şekil 10) Klinik gebelik izlenen grupta %45,1 , klinik gebelik izlenmeyen grupta %40,5 oranında endometriozis saptandı. Gruplar arasında infertilite nedenleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. (p=0,59)



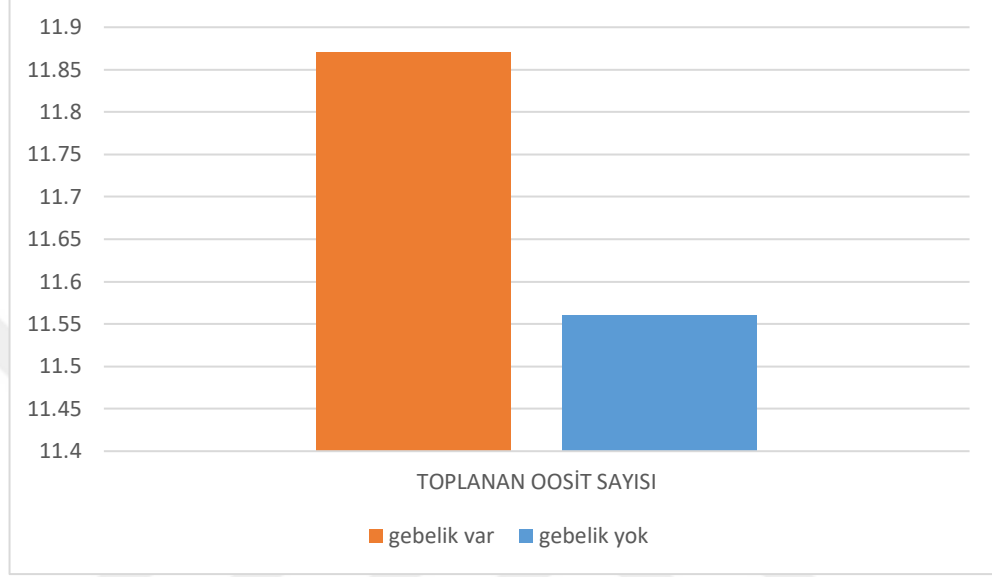
Şekil 10. Klinik gebelik izlenen ve izlenmeyen grupta infertilite nedenleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların VKİ ortalaması $26,81 \pm 4,92$ kg/m² olup, klinik gebelik izlenen grupta $26,74 \pm 4,93$ kg/m² Klinik gebelik izlenmeyen grupta $26,85 \pm 4,92$ kg/m² idi. Gruplar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık izlenmedi. (p=0,69)

Çalışmaya dahil edilen hastaların Bazal FSH ortalaması $7,62 \pm 3,95$ U/L olup, klinik gebelik izlenen grupta $7,73 \pm 2,69$ U/L klinik gebelik izlenmeyen grupta $8,03 \pm 4,19$ U/L idi. Bazal LH ortalaması $5,69 \pm 3,23$ U/L olup, klinik gebelik izlenen grupta $5,47 \pm 3,09$ U/L, klinik gebelik izlenmeyen grupta $5,72 \pm 2,99$ U/L idi. Bazal E2 ortalaması $45,40 \pm 20,60$ ng/L olup, klinik gebelik izlenen grupta $46,84 \pm 18,35$ ng/L, klinik gebelik izlenmeyen grupta $45,18 \pm 18,06$ ng/L idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (FSH p=0,61 LH p=0,79 E2 p=0,35)

Çalışmaya dahil edilen hastaların AMH ortalaması $3,70 \pm 3,79$ ng/ml olup, klinik gebelik izlenen grupta $3,63 \pm 3,70$ ng/ml klinik gebelik izlenmeyen grupta $3,81 \pm 3,86$ ng/ml idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (p=0,64)

Çalışmaya dahil edilen hastaların antral folikül sayısı ortalaması $15,18 \pm 9,08$ olup, klinik gebelik izlenen grupta $16,02 \pm 10,03$ klinik gebelik izlenmeyen grupta $15,33 \pm 9,57$ idi. (Şekil 11) Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. ($p=0,009$)

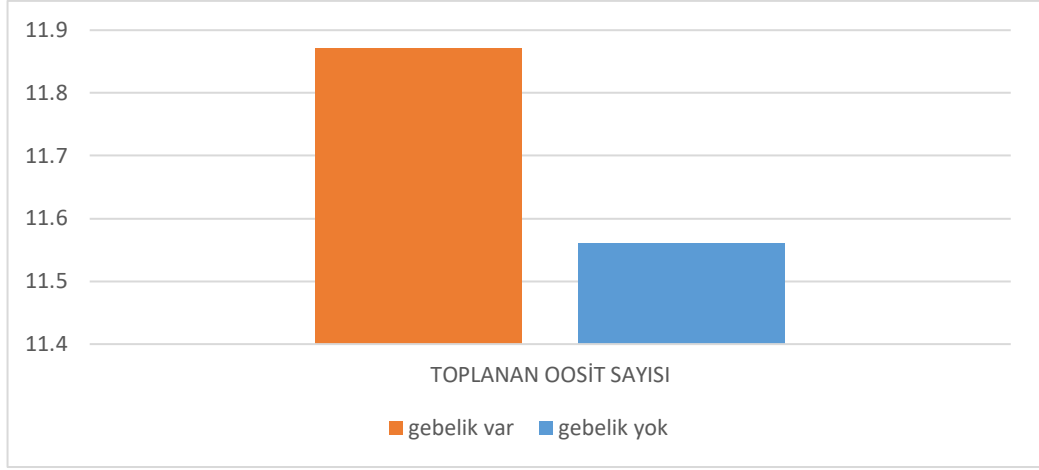


Şekil 11. Klinik gebelik izlenen ve izlenmeyen grupta antral follikül sayısı

Çalışmaya dahil edilen hastaların ovulasyon indüksiyonu uygulanan gün sayısı ortalaması $9,86 \pm 1,61$ gün olup, klinik gebelik izlenen grupta $10,13 \pm 1,55$ gün, klinik gebelik izlenmeyen grupta $10,02 \pm 1,5$ gün idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p=0,42$)

Çalışmaya dahil edilen hastaların ovulasyon indüksiyonu toplam doz ortalaması $2045,81 \pm 845,60$ ünite olup, klinik gebelik izlenen grupta $1860,98 \pm 608,27$ ünite, klinik gebelik izlenmeyen grupta $1857,87 \pm 653,82$ ünite idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi. ($p=0,04$)

Çalışmaya dahil edilen hastaların toplanan oosit sayısı ortalaması $11,94 \pm 7,26$ olup, klinik gebelik izlenen grupta $11,87 \pm 7,29$, klinik gebelik izlenmeyen grupta $11,56 \pm 6,58$ idi. (Şekil 12) Gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi. ($p<0,05$)



Şekil 12. Klinik gebelik izlenen ve izlenmeyen grupta toplanan oosit sayısı

Çalışmaya dahil edilen hastaların transfer edilen embriyo sayısı ortalaması $1,33 \pm 0,55$ olup, klinik gebelik izlenen grupta $1,25 \pm 0,43$, klinik gebelik izlenmeyen grupta $1,24 \pm 0,43$ idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p=0,10$)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan freeze yapılan siklus sayısı %15 olup, oranı klinik gebelik izlenen grupta %19,8, klinik gebelik izlenmeyen grupta %12,3 idi. Gruplar arasında freeze yapılan siklus sayısı açısından farklılık izlendi. ($p=0,01$)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan hospitalizasyon gerektirecek OHSS gelişme oranı %1,5 olup, oranı klinik gebelik izlenen grupta %2,1, klinik gebelik izlenmeyen grupta %1,1 idi. Gruplar arasında hospitalizasyon gerektirecek OHSS gelişme oranı açısından farklılık izlenmedi. ($p=0,16$)

Çalışmaya dahil edilen hastaları toplanan oosit sayısına göre gruplara böldüğümüzde; Grup 1 (0-5 oosit) 213 hasta (%18), Grup 2 (6-11 oosit) 376 hasta (%33), Grup 3 (11-15 oosit) 283 hasta (%24), Grup 4 (16 ve üstü oosit) 299 hastadan (%25) oluşan 4 grup oluşturuldu. Oluşturulan gruplar arasında transfer edilen embriyo sayısı ve ÜYT klinik gebelik başarı oranları açısından anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0,05$) (Tablo 5)

Oluşturulan gruplar arasında grup 4 de freeze yapılan siklus sayısı en yüksekti (%41,5) ve diğer gruplardan anlamlı olarak yüksekti. ($p<0,05$)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan toplanan oosit sayısı klinik gebelik açısından gruplar arasında fark göstermemekle beraber, tüm hastaların sonuçları değerlendirildiğinde yapılan ROC analizi sonucunda % 47 sensitivite % 58 spesifite ile toplanan oosit cutt off değeri 11 oosit ve üstü olarak bulundu. (Şekil 13) (Tablo 6)

Tablo 4. Klinik gebelik durumuna göre hastalarımızın stimülasyon sonuçlarının karşılaştırılması

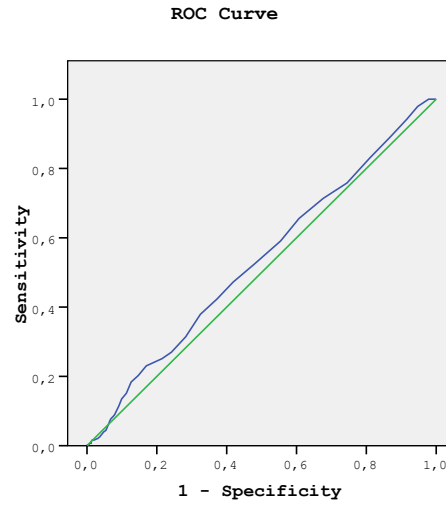
	Klinik Gebelik Var (n = 430)(%36)	Klinik Gebelik Yok (n = 741)(%64)	p
	Ort ±SS	Ort ±SS	
Yaş, yıl	30,74 ± 4,78	31,35 ± 5,46	0,04 *
İnfertilite süresi, ay	74,60 ± 50,58	69,54 ± 48,09	0,09 *
VKİ (kg/m²)	26,74 ± 4,93	26,85 ± 4,92	0,69*
Bazal FSH,	7,73 ± 2,69 u/l	8,03 ± 4,19 u/l	0,61***
Bazal LH	5,47 ± 3,09 u/l	5,72 ± 2,99 u/l	0,79***
Bazal E2	46,84 ± 18,35 ng/L	45,18 ± 18,06 ng/L	0,35***
AMH	3,63 ± 3,70 ng/ml	3,81 ± 3,86 ng/ml	0,64***
Antral Folikül Sayısı	16,02 ± 10,03	15,33 ± 9,57	0,009***
Ovulasyon İndüksiyon Süresi	10,13 ± 1,55 gün	10,02 ± 1,5 gün	0,42***
Ovulasyon İndüksiyon Total Doz	1860,98 ± 608,27 ünite	1857,87 ± 653,82 ünite	0,04***
Toplanan Oosit Sayısı	11,87 ± 7,29	11,56 ± 6,58	0,05***
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1,25 ± 0,43	1,24 ± 0,43	0,10***
	N(%)	N(%)	
İnfertilite nedeni			
Erkek faktör	103 (% 24)	182 (% 24,6)	0,59**
Tubal faktör	33 (% 7,7)	62 (% 8,4)	
Endometriozis	194 (% 45,1)	300 (% 40,5)	
Azalmış Over Rezervi	85 (% 19,8)	168 (% 22,7)	
Açıklanamayan İnfertilite	15 (% 3,5)	29 (% 3,9)	
Ovulasyon indüksiyon protokolü			
RecFSH	243 (% 56,5)	383 (% 51,7)	0,36**
RecFSH + HMG	163 (% 37,9)	315 (% 42,5)	
HMG	21 (% 4,9)	40 (% 5,4)	
RecFSH+ RecLH	3 (% 0,7)	3 (% 0,4)	
Freeze yapılan siklus sayısı			
Yapıldı	85 (% 19,8)	91 (% 12,3)	0,001**
Yapılmadı	345 (% 80,2)	650 (% 87,7)	
Hospitalizasyon gerektiren OHSS			
Var	9 (% 2,1)	8 (% 1,1)	0,16**
Yok	421 (% 97,9)	733 (% 98,9)	

*Sample t-test, Ortalama+SD ** Pearson x2 test. (%) *** Mann–Whitney test, Ortalama+SD

Tablo 5. Toplanan Oosit sayılarına göre siklus karakteristiklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (0-5 oosit) (n = 213)	Grup 2 (6-10 oosit) (n = 376)	Grup 3 (11-15 oosit) (n = 283)	Grup 4 (16 ve üzeri oosit) (n = 299)	p
Yaş, yıl	34,40 ± 5,21	31,32 ± 5,25	30,07 ± 4,68	29,46 ± 4,55	0,001*
Toplanan oosit sayısı	3,62 ± 1,28	8,03 ± 1,45	12,89 ± 1,42	22,06 ± 5,51	0,001*
Transfer edilen embriyo sayısı	Median, (min-max) 1 (1-3)	Median, (min-max) 1 (1-3)	Median, (min-max) 1 (1-3)	Median, (min-max) 1 (1-3)	0,440*
Freeze yapılan siklus sayısı	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	0,001**
Yapıldı Yapılmadı	9 (% 5,1) 204(% 20,5)	43 (% 24,4) 333(% 33,5)	51 (% 29) 232(% 23,3)	73 (% 41,5) 226 (% 22,7)	
Klinik gebelik	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	0,590**
Var Yok	73 (% 17) 140(% 18,9)	132(% 30,7) 244(% 32,9)	109 (% 25,3) 174 (% 23,5)	116 (% 27) 183 (% 24,7)	

*Kruskal–Wallis test, median (minimum–maximum) ** Pearson x2 test. (%).

**Şekil 13.** Toplanan oosit sayısı Roc eğrisi

Tablo 6. Toplanan oosit sayısı spesifite, sensitivite ve cutt-off değerleri

EAA	Cutt off	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)
0,533	11	0,05	0,47	0,58

5. TARTIŞMA

IVF tedavisi infertilite tedavisinde önemli bir basamaktır. IVF tedavilerinin temel amacı canlı doğum elde edebilmektir bununla birlikte ‘Siklus başına kaç tane oosit elde edilirse gebelik oranları artar?’ sorusuna halen cevap bulunamamıştır. Bununla ilgili yapılan çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Ayrıca yapılan araştırmalarda genellikle tek bir protokol (Long Agonist) kullanılmış ve/veya genç hastalar üzerinden daha çok gebelik sonuçları değerlendirilmiştir. FSH, AMH ve Antral Folikül Sayısı gibi belirteçlerin de ek olarak predisisyondaki etkisi net değerlendirilmemiştir. (12, 14, 15).

IVF ile elde edilecek gebelik sonuçlarını ön görmek hem hastalar hem de klinisyenler için büyük fayda sağlar. Hastalar için gerçekçi beklentiler oluşturma fırsatı sağlarken, klinisyenler için ise ölçülen klinik parametrelere göre daha iyi hasta danışmanlığı sağlayabilir.

Biz çalışmamızda IVF protokolüne alınan ve antagonist stimülasyon uygulanan hastalardan toplanan oosit sayısının ve diğer parametrelerin (yaş, hastaların infertilite süresi, IVF endikasyonu, bazal FSH, LH, E2, AMH, Antral folikül sayısı, BMI ,kullanılan protokol, indüksiyon süresi, kullanılan total FSH dozu, günlük FSH dozu, toplam oosit sayısı, transfer edilen ve transfer edilebilir embriyo sayısı, işlem sonrası dondurulan embriyo sayısı) klinik gebelik oranına olan etkisini değerlendirdik.

Toplanan oosit sayısı ve gebelik oranları ile ilgili önceki çalışmalarda; Sunkara ve ark. 400.135 siklusu karşılaştırdıklarında 15 oosite kadar canlı doğum oranlarının arttığı 15-20 oosit arası canlı doğum oranlarının plato çizdiğini ve 20 oosit üzerinde gebelik başarısının azalmaya başladığını söylemişlerdir (15). Optimum oosit sayısı tespiti için 2455 siklus üzerinde yapılan bir diğer çalışma da Ji ve ark. 6-15 oosit arası gebelik başarısının arttığını 15 üstünde ise gebelik oranlarının düştüğü ve komplikasyonların arttığını söylemişlerdir (12). Denis ve ark. 2017 yılında 2226 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hastalar toplanan oosit sayısına göre 1–3 oosit, 4–9 oosit, 10–14 oosit, 15–25 oosit, >25 ve üzeri oosit olmak üzere 5 gruba ayrılmış, taze döngülerde gebelik başarısı en yüksek 15-25 oosit toplanan grup olarak saptanmıştır (173). Van Der Gaast ve arkadaşlarının 1983 ve 1995 yılları arasında 7422 hasta

üzerinde yaptığı çalışmada optimum gebe kalma şansı ile ilgili oosit sayısı 13 oosit olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 13'ten fazla oosit elde edildiğinde gebelik oranlarını düştüğü ve bu nedenle sadece maksimum oosit sayısına ulaşmayı amaçlayan yumurtalık stimülasyonunun temelsiz olduğu belirtilmiştir (174).

Fazla sayıda oosit toplanması suprafizyolojik östrojen seviyelerine neden olduğu için embriyo kalitesi ve endometrial reseptivite üzerine olumsuz etkileri vardır ayrıca ovulasyon indüksiyonu oosit kalitesini ve erken embriyo gelişimini olumsuz etkileyebilir bu nedenle ovulasyon indüksiyonunun over fizyolojisi ile etkileşimi minimal olmalıdır (175-177) . Bizim çalışmamızda tek bir protokol(antagonist protokol) kullanılan hastaların seçimi çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır.

Elde edilen oosit sayısının gebelik başarısı üzerinde etkisi olmadığını söyleyen çalışmalarda vardır. Letterie ve arkadaşlarının 276 donör üzerinde yaptıkları çalışmada 4-25 oosit aralığındaki oosit sayıları karşılaştırıldığında gebelik sonuçları arasında anlamlı bir farklılık kaydedilmemiştir (14). Yoldemir ve ark. 201 infertil kadın üzerinde yaptığı çalışmada hastalar toplanan oosit sayısına göre 0-5 oosit,5-10 oosit,11-15 oosit olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve bu gruplar arasında klinik ve devam eden gebelik açısından anlamlı fark saptanmamıştır (178). Biz de 1171 hasta üzerinde yaptığımız çalışmamızda; hastaları 0-5 oosit (213 hasta), 6-10 oosit (376 hasta), 11-15 oosit (283 hasta), 16 ve üzeri oosit (299 hasta) olmak üzere 4 gruba ayırdık ve klinik gebelik oranlarını karşılaştırdık. Çalışmamızda gebelik oranları arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların toplanan oosit sayısı ortalaması 11,94 ($\pm 7,26$) oosit olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan toplanan oosit sayısının klinik gebelik başarısında gruplar arasında fark olmamakla beraber, tüm hastaların sonuçları değerlendirildiğinde yapılan ROC analizi sonucunda % 47 sensitivite % 58 spesifite ile toplanan oosit cutt off değeri 11 oosit ve üstü olarak bulundu.

Daha önceki birçok çalışmada gösterildiği üzere gerek doğal yollarla gerekse üremeye yardımcı tekniklerle gebelik elde etme başarısını belirleyen en önemli faktör kadın yaşıdır. Ovaryan rezerv, kadın fertilitesinde kadın yaşı ile direkt ilişkilidir ve fertilitenin önemli bir göstergesidir. Wang ve arkadaşları tarafından 36 412 taze siklus üzerinde yapılan çalışmada; infertilite nedeni veya hangi eşin infertil olduğuna bakılmaksızın, ilerleyen kadın yaşının her yıl doğurganlıkta göreceli bir düşüşe yol

açtığı bulunmuştur (179). Loendersloot ve arkadaşlarının 14 farklı çalışmayı içeren meta analizinde ilerleyen kadın yaşı düşük gebelik şansı ile ilişkili bulunmuştur (180).Bizim çalışmamızda ise klinik gebelik elde edilen grupta ortalama yaş 30,74 ($\pm 4,78$), gebelik elde edilemeyen grupta ortalama yaş 31,35 ($\pm 5,46$) olarak bulunmuş ve her iki grup arasında yaş anlamlı bir parametre olarak bulunmuştur ($P=0.004$). Bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir.

Obezite, beraberinde getirdiği birçok sağlık sorunuyla birlikte tüm dünyada halk sağlığı sorunudur. Doğurganlık, gebelik ve doğum üzerinde etkileri olduğu düşünülen aşırı kilo ($VKİ=25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$) ve obezitenin ($VKİ \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$) yaygınlığında son yıllarda artış görülmektedir. Obezite ve aşırı kilolu olmanın IVF başarısı üzerindeki etkilerine ilişkin net sonuçlar bulunmamaktadır. Spandorfer ve arkadaşlarının 148 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastalar obez ve obez olmayan olarak iki gruba ayrılmış olup obez hastalarda, obez olmayan hastalara göre daha az oosit toplanmış ve daha düşük pik östradiol seviyeleri bulunmuştur. Ancak daha düşük cevaba rağmen, her iki grup arasında klinik gebelik oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (181). Chen ve arkadaşlarının, IVF tedavisi uygulanan 2569 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada $VKİ$ ile hCG pozitifliği oranı, klinik gebelik oranı, implantasyon oranı, ektopik gebelik oranı, devam eden gebelik oranı, erken gebelik kaybı oranı ve canlı doğum oranı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (182).Bizim çalışmamızda klinik gebelik izlenen grupta ortalama $VKİ 26,74 \text{ kg/m}^2 \pm 4,93$, klinik gebelik izlenmeyen grupta ortalama $VKİ 26,85 \text{ kg/m}^2 \pm 4,92$ olarak bulundu ve klinik gebelik başarısına göre gruplar arasında $VKİ$ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,69$).

Bazal FSH seviyesi, antral folikül sayısı (AFC) ve serum AMH seviyesi ovaryan yanıtı öngörmek için kullanılan parametrelerdendir. $FSH \geq 10 \text{ U/L}$ azalmış over rezervi öngörüsünde %83-100 spesiviteye ulaşır (40).Ölçülen FSH değerinin $> 20 \text{ U/L}$ olması tedavisiz gebelik şansının düşük olduğunu göstermektedir (41). Loendersloot ve arkadaşlarının 14 farklı çalışmayı içeren meta analizinde artan bazal FSH seviyeleri düşük klinik gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir.(180) Bizim çalışmamızda ise klinik gebelik izlenen grupta ortalama FSH $7,73 \pm 2,69 \text{ U/L}$, klinik gebelik izlenmeyen grupta ortalama FSH $8,03 \pm 4,19 \text{ U/L}$ olarak bulunmuş olup bu iki grup arasında bazal FSH açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.($p=0.61$)

AMH, over rezervini gösteren en iyi biyokimyasal parametrelerden biridir (47).Gonadotropin etkisinden bağımsız durumdaki foliküllerden salgılandığı için siklus bağımsızdır, dalgalanma göstermez (48, 49). IVF uygulamalarında kötü ovaryan yanıt ve aşırı ovaryan yanıtı göstermede etkin bir parametredir (50). Ficicioglu ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları çalışmada serum AMH seviyesi ile gebelik başarısı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (183). Wen-Quin ve arkadaşları ise serum AMH düzeyi ile klinik gebelik oranı arasında pozitif ilişkili olduğunu bildirmiştir (184). Çalışmamızda klinik gebelik izlenen grupta serum AMH ortalama $3,63 \pm 3,70$ ng/ml, klinik gebelik izlenmeyen grupta ise ortalama $3,81 \pm 3,86$ ng/ml olarak bulunmuştur. Biz de çalışmamızda Ficicioğlu ve ark. ile benzeri bulgular elde edilmiş olup klinik gebelik başarısına göre gruplar arasında serum AMH açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı.($p=0.64$)

Antral folikül sayısı, folikül havuzundaki oosit sayısı ve ovaryan hiperstimulasyon sonrası ovaryan cevapla yakından ilişkilidir .(67). Bu nedenle antral folikül sayısı, ovulasyon indüksiyonu protokolünü belirlenmesinde klinisyene yol gösterebilir. AMH ve antral folikül sayısının ovulasyon indüksiyonuna zayıf yanıt alınması ve gebelik tahmininde aynı düzeyde doğruluk ve klinik değere sahip olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (68). Antral folikül sayısı ile ilgili literatürde farklı çalışmalar bulunmaktadır. Broekmans ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı 15 farklı çalışmayı içeren sistematik derlemede antral folikül sayısı ve klinik gebelik arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (69). Jayaprakasan ve arkadaşlarının 2009 yılında 1012 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise hastalar antral folikül sayına göre 3-10, 11-15, 16-22 ve ≥ 23 afc olarak gruplanmıştır. Bu gruplarda ortalama canlı doğum oranları sırasıyla %23, %34, %39 ve %44 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak antral folikül sayısı ile gebelik oranları arasında anlamlı ve pozitif yönde ilişki bulunmuştur (185).Bizim çalışmamızda klinik gebelik elde edilen grupta ortalama antral folikül sayısı $16,02 \pm 10,03$, klinik gebelik elde edilmeyen grupta ise $15,33 \pm 9,57$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda bizde Jayaprakasan ve ark. gibi klinik gebelik başarısına göre gruplar arasında antral folikül sayısı açısından anlamlı ilişki saptadık ($p=0.009$). Bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir.

IVF sürecinde kullanılan toplam gonodotropin dozunun gebelik başarısına etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Kötü ovaryan yanıtı olan hasta grubunda

tedaviye cevap alınabilmesi için yüksek gonodotropin dozlarının kullanımı gerekli kılınmaktadır. Bulgurcuoğlu S. tarafından 2019 yılında 620 hasta ile yapılan bir çalışmada embriyo gelişim duraklaması olan grupta kullanılan gonodotropin toplam dozu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (186). Liu L. ve arkadaşları tarafından 2016 yılında 4141 taze siklus üzerinde yapılan çalışmada ise toplam gonodotropin dozu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (187). Bizim çalışmamızda klinik gebelik elde edilen grupta ortalama toplam gonodotropin dozu $1860,98 \pm 608$ klinik gebelik izlenmeyen grupta ise $1857,87 \pm 653,82$ idi. Bizim çalışmamızda da klinik gebelik başarısına göre gruplar arasında gonodotropin toplam dozu açısından anlamlı ilişki saptadık Bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Bunlar; retrospektif bir çalışma olması ve Covid 19 pandemisine denk gelen zaman aralığında IVF tedavilerinin duraksamasıdır.

Çalışmamızın gücünü arttıran özellikler ise ; çalışmaya dahil edilen hastaların tek merkezde(EZH) IVF programına alınması, aynı merkezde gebelik takibi ve doğum gerçekleştirilmesi, benzer çalışmalar incelendiğinde yeterli sayıda hastanın (n=1171) dahil edildiği çalışmalardan biri olması, tek bir stimulasyon protokolünde yüksek hasta sayısı içermesi (GnRH Antagonist Protokol) içermesi ve bu protokol üzerinde yapılan sınırlı sayıda çalışmalardan biri olmasıdır.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda oluşturulan 4 grup arasında toplanan oosit sayısı ve klinik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ancak dondurulan embriyo sayısının gruplar arasında farklılık göstermesi kümülatif gebelik oranları dikkate alındığında gebelik oranlarında farklılık yaratabilir. Antagonist siklularda toplanan oosit sayısının 11 ve üzerinde olması gebelik şansını artırmaktadır. Ovaryan stimulasıyonda maksimalden ziyade optimal sayıyı hedeflemekte fayda vardır. Ancak literatürde bu konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalara bakıldığında hala çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili daha uzun süreli, daha büyük hasta gruplarında ve çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility And The Provision Of Infertility Medical Services In Developing Countries. *Human Reproduction Update*. 2008;14(6):605-21.
2. Mascarenhas Mn, Flaxman Sr, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens Ga. National, Regional, And Global Trends In Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis Of 277 Health Surveys. *Plos Medicine*. 2012;9(12):E1001356.
3. Speroff L, Fritz Ma. *Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Gelbaya Ta, Potdar N, Jevic Yb, Nardo Lg. Definition And Epidemiology Of Unexplained Infertility. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2014;69(2):109-15.
5. Forti G, Krausz C. Evaluation And Treatment Of The Infertile Couple. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(12):4177-88.
6. Bhattacharya S, Kamath Ms. Reducing Multiple Births In Assisted Reproduction Technology. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2014;28(2):191-9.
7. Ingerslev Hj, Højgaard A, Hindkjær J, Kesmodel U. A Randomized Study Comparing Ivf In The Unstimulated Cycle With Ivf Following Clomiphene Citrate. *Human Reproduction*. 2001;16(4):696-702.
8. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka Ms, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Et Al. Art In Europe, 2014: Results Generated From European Registries By Eshre: The European Ivf-Monitoring Consortium (Eim) For The European Society Of Human Reproduction And Embryology (Eshre). *Human Reproduction*. 2018;33(9):1586-601.
9. Fishel S. First In Vitro Fertilization Baby—This Is How It Happened. *Fertility And Sterility*. 2018;110(1):5-11.
10. Moomjy M, Sills Es, Rosenwaks Z, Palermo G. Implications Of Complete Fertilization Failure After Intracytoplasmic Sperm Injection For Subsequent Fertilization And Reproductive Outcome. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(8):2212-6.
11. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem Ac. Pregnancies After Intracytoplasmic Injection Of Single Spermatozoon Into An Oocyte. *The Lancet*. 1992;340(8810):17-8.
12. Ji J, Liu Y, Tong Xh, Luo L, Ma J, Chen Z. The Optimum Number Of Oocytes In Ivf Treatment: An Analysis Of 2455 Cycles In China. *Human Reproduction*. 2013;28(10):2728-34.
13. Van Der Gaast Mh, Eijkemans Mj, Van Der Net Jb, De Boer Ej, Burger Cw, Van Leeuwen Fe, Et Al. Optimum Number Of Oocytes For A Successful First Ivf Treatment Cycle. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(4):476-80.
14. Letterie G, Marshall L, Angle M. The Relationship Of Clinical Response, Oocyte Number, And Success In Oocyte Donor Cycles. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*. 2005;22(3):115-7.
15. Sunkara Sk, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association Between The Number Of Eggs And Live Birth In Ivf Treatment: An Analysis Of 400 135 Treatment Cycles. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1768-74.
16. Medicine Pcotasfr. Definitions Of Infertility And Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion. *Fertility And Sterility*. 2013;99(1):63.
17. Zegers-Hochschild F, Adamson Gd, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, Et Al. The International Glossary On Infertility And Fertility Care, 2017. *Human Reproduction*. 2017;32(9):1786-801.
18. Spira A. Epidemiology Of Human Reproduction. *Hum Reprod*. 1986;1(2):111-5.

19. For Women's Ncc, Children's Health U. Fertility: Assessment And Treatment For People With Fertility Problems. 2013.
20. Medicine Pcotasfr. Diagnostic Evaluation Of The Infertile Female: A Committee Opinion. Fertility And Sterility. 2015;103(6):E44-E50.
21. Pfeifer S, Butts S, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, Mersereau J, Et Al. Optimizing Natural Fertility: A Committee Opinion. Fertility And Sterility. 2017;107(1):52-8.
22. Starc A, Trampuš M, Pavan Jukić D, Grgas-Bile C, Jukić T, Polona Mivšek A. Infertility And Sexual Dysfunctions: A Systematic Literature Review. Acta Clinica Croatica. 2019;58(3.):508-15.
23. Leisegang K, Bouic Pj, Menkveld R, Henkel Rr. Obesity Is Associated With Increased Seminal Insulin And Leptin Alongside Reduced Fertility Parameters In A Controlled Male Cohort. Reproductive Biology And Endocrinology. 2014;12(1):1-12.
24. Bakos Hw, Henshaw Rc, Mitchell M, Lane M. Paternal Body Mass Index Is Associated With Decreased Blastocyst Development And Reduced Live Birth Rates Following Assisted Reproductive Technology. Fertility And Sterility. 2011;95(5):1700-4.
25. Obesity And Reproduction: An Educational Bulletin. Fertil Steril. 2008;90(5 Suppl):S21-9.
26. Grynberg M, Bidet M, Benard J, Poulain M, Sonigo C, Cédric-Durnerin I, Et Al. Fertility Preservation In Turner Syndrome. Fertility And Sterility. 2016;105(1):13-9.
27. Lynch Ke, Mumford Sl, Schliep Kc, Whitcomb Bw, Zarek Sm, Pollack Az, Et Al. Assessment Of Anovulation In Eumenorrheic Women: Comparison Of Ovulation Detection Algorithms. Fertility And Sterility. 2014;102(2):511-8. E2.
28. Leiva R, Bouchard T, Boehringer H, Abulla S, Ecochard R. Random Serum Progesterone Threshold To Confirm Ovulation. Steroids. 2015;101:125-9.
29. Lawrenz B, Coughlan C, Fatemi Hm. Individualized Luteal Phase Support. Current Opinion In Obstetrics And Gynecology. 2019;31(3):177-82.
30. Jordan J, Craig K, Clifton Dk, Soules Mr. Luteal Phase Defect: The Sensitivity And Specificity Of Diagnostic Methods In Common Clinical Use. Fertility And Sterility. 1994;62(1):54-62.
31. Duffy Dm, Ko C, Jo M, Brannstrom M, Curry Jr Te. Ovulation: Parallels With Inflammatory Processes. Endocrine Reviews. 2019;40(2):369-416.
32. Evaluation And Treatment Of Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion. Fertil Steril. 2012;98(5):1103-11.
33. MCGovern Pg, Myers Er, Silva S, Coutifaris C, Carson Sa, Legro Rs, Et Al. Absence Of Secretory Endometrium After False-Positive Home Urine Luteinizing Hormone Testing. Fertility And Sterility. 2004;82(5):1273-7.
34. Kambic R, Gray Rh. Interobserver Variation In Estimation Of Day Of Conception Intercourse Using Selected Natural Family Planning Charts. Fertility And Sterility. 1989;51(3):430-4.
35. Luciano Aa, Peluso J, Koch Ei, Maier D, Kuslis S, Davison E. Temporal Relationship And Reliability Of The Clinical, Hormonal, And Ultrasonographic Indices Of Ovulation In Infertile Women. Obstetrics And Gynecology. 1990;75(3 Pt 1):412-6.
36. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological Aspects Of Ultrasonic, Hormonal, And Other Indirect Indices Of Ovulation. British Journal Of Obstetrics And Gynaecology. 2001;108(8):822-9.
37. Tal R, Seifer Db. Ovarian Reserve Testing: A User's Guide. American Journal Of Obstetrics And Gynecology. 2017;217(2):129-40.
38. Smits J, Wolfenson C, Chappel S, Ruman J. Follicle-Stimulating Hormone: A Review Of Form And Function In The Treatment Of Infertility. Reproductive Sciences. 2016;23(6):706-16.
39. Edition F. Textbook Of Assisted Reproductive Techniques. 2017.

40. Broekmans Fj, Mol Bw, Habbema Jdf, Te Velde Er. Performance Of Basal Follicle-Stimulating Hormone In The Prediction Of Poor Ovarian Response And Failure To Become Pregnant After In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis. *Fertility And Sterility*. 2003;79(5):1091-100.
41. Jain T, Soules Mr, Collins Ja. Comparison Of Basal Follicle-Stimulating Hormone Versus The Clomiphene Citrate Challenge Test For Ovarian Reserve Screening. *Fertility And Sterility*. 2004;82(1):180-5.
42. Smotrich Db, Widra Ea, Gindoff Pr, Levy Mj, Hall Jl, Stillman Rj. Prognostic Value Of Day 3 Estradiol On In Vitro Fertilization Outcome. *Fertility And Sterility*. 1995;64(6):1136-40.
43. Rosencrantz Ma, Wachs Ds, Coffler Ms, Malcom Pj, Donohue M, Chang Rj. Comparison Of Inhibin B And Estradiol Responses To Intravenous Fsh In Women With Polycystic Ovary Syndrome And Normal Women. *Human Reproduction*. 2010;25(1):198-203.
44. Seifer Db, Scott Jr Rt, Bergh Pa, Abrogast Lk, Friedman Ci, Mack Ck, 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):63-5.
45. Seifer Db, Lambert-Messerlian G, Hogan Jw, Gárdiner Ac, Blazar As, Berk Ca. Day 3 Serum Inhibin-B Is Predictive Of Assisted Reproductive Technologies Outcome. *Fertility And Sterility*. 1997;67(1):110-4.
46. Dewailly D, Andersen Cy, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Et Al. The Physiology And Clinical Utility Of Anti-Müllerian Hormone In Women. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):370-85.
47. Iliodromiti S, Nelson Sm. Ovarian Response Biomarkers: Physiology And Performance. *Current Opinion In Obstetrics And Gynecology*. 2015;27(3):182-6.
48. Gracia Cr, Shin Ss, Prewitt M, Chamberlin Js, Lofaro Lr, Jones Kl, Et Al. Multi-Center Clinical Evaluation Of The Access Amh Assay To Determine Amh Levels In Reproductive Age Women During Normal Menstrual Cycles. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*. 2018;35(5):777-83.
49. Jirge Pr. Ovarian Reserve Tests. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(3):108-13.
50. Gnoth C, Schuring A, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance Of Anti-Mullerian Hormone Measurement In A Routine Ivf Program. *Human Reproduction*. 2008;23(6):1359-65.
51. Lee Mm, Donahoe Pk, Hasegawa T, Silverman B, Crist Gb, Best S, Et Al. Mullerian Inhibiting Substance In Humans: Normal Levels From Infancy To Adulthood. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(2):571-6.
52. Steiner Az, Pritchard D, Stanczyk Fz, Kesner Js, Meadows Jw, Herring Ah, Et Al. Association Between Biomarkers Of Ovarian Reserve And Infertility Among Older Women Of Reproductive Age. *Jama*. 2017;318(14):1367-76.
53. Lie Fong S, Visser J, Welt C, De Rijke Y, Eijkemans M, Broekmans F, Et Al. Serum Anti-Müllerian Hormone Levels In Healthy Females: A Nomogram Ranging From Infancy To Adulthood. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(12):4650-5.
54. Hendriks Dj, Mol B-Wj, Bancsi Lf, Te Velde Er, Broekmans Fj. 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):807-18.
55. Sills Es, Alper Mm, Walsh Ap. Ovarian Reserve Screening In Infertility: Practical Applications And Theoretical Directions For Research. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology*. 2009;146(1):30-6.
56. Mutlu Mf, Erdem A. Evaluation Of Ovarian Reserve In Infertile Patients. *Journal Of The Turkish German Gynecological Association*. 2012;13(3):196.
57. Amanvermez R, Tosun M. An Update On Ovarian Aging And Ovarian Reserve Tests. *International Journal Of Fertility & Sterility*. 2016;9(4):411.

58. Fritz Ma, Speroff L. Female Infertility. *Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility*. 2011;8:1137-90.
59. Female Age-Related Fertility Decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014;101(3):633-4.
60. Mohiyiddeen L, Hardiman A, Fitzgerald C, Hughes E, Mol Bwj, Johnson N, Et Al. Tubal Flushing For Subfertility. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2015(5).
61. Dishuck Cf, Perchik Jd, Porter Kk, Gunn Dd. Advanced Imaging In Female Infertility. *Current Urology Reports*. 2019;20(11):1-5.
62. Mol Bw, Swart P, Bossuyt Pm, Van Beurden M, Van Der Veen F. Reproducibility Of The Interpretation Of Hysterosalpingography In The Diagnosis Of Tubal Pathology. *Human Reproduction*. 1996;11(6):1204-8.
63. Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. A Comparison Of Patient Tolerance Of Hysterosalpingo-Contrast Sonography (Hycosy) With Echovist®-200 And X-Ray Hysterosalpingography For Outpatient Investigation Of Infertile Women. *Ultrasound In Obstetrics And Gynecology: The Official Journal Of The International Society Of Ultrasound In Obstetrics And Gynecology*. 1996;7(3):201-4.
64. Smit Jg, Kasius Jc, Eijkemans Mj, Koks Ca, Van Golde R, Nap Aw, Et Al. Hysteroscopy Before In-Vitro Fertilisation (Insight): A Multicentre, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*. 2016;387(10038):2622-9.
65. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. Diagnostic Accuracy Of Saline Infusion Sonography In The Evaluation Of Uterine Cavity Abnormalities Prior To Assisted Reproductive Techniques: A Systematic Review And Meta-Analyses. *Human Reproduction Update*. 2015;21(2):262-74.
66. Fleming R, Seifer Db, Frattarelli Jl, Ruman J. Assessing Ovarian Response: Antral Follicle Count Versus Anti-Müllerian Hormone. *Reproductive Biomedicine Online*. 2015;31(4):486-96.
67. Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive Value Of Anti-Müllerian Hormone, Follicle-Stimulating Hormone And Antral Follicle Count On The Outcome Of Ovarian Stimulation In Women Following GnRh-Antagonist Protocol For Ivf/Et. *Archives Of Gynecology And Obstetrics*. 2014;290(6):1249-53.
68. Broer Sl, Mol Bwj, Hendriks D, Broekmans Fj. The Role Of Antimüllerian Hormone In Prediction Of Outcome After Ivf: Comparison With The Antral Follicle Count. *Fertility And Sterility*. 2009;91(3):705-14.
69. Broekmans F, Kwee J, Hendriks D, Mol B, Lambalk C. A Systematic Review Of Tests Predicting Ovarian Reserve And Ivf Outcome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):685-718.
70. Erdem M, Erdem A, Biberoglu K, Arslan M. Age-Related Changes In Ovarian Volume, Antral Follicle Counts And Basal Follicle Stimulating Hormone Levels: Comparison Between Fertile And Infertile Women. *Gynecological Endocrinology*. 2003;17(3):199-205.
71. Mercé Lt, Barco Mj, Bau S, Troyano Jm. Prediction Of Ovarian Response And Ivf/Icsi Outcome By Three-Dimensional Ultrasonography And Power Doppler Angiography. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology*. 2007;132(1):93-100.
72. Hendriks Dj, Kwee J, Mol Bw, Te Velde Er, Broekmans Fj. Ultrasonography As A Tool For The Prediction Of Outcome In Ivf Patients: A Comparative Meta-Analysis Of Ovarian Volume And Antral Follicle Count. *Fertility And Sterility*. 2007;87(4):764-75.
73. Hassa H, Aydin Y. The Role Of Laparoscopy In The Management Of Infertility. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology*. 2014;34(1):1-7.
74. Organisation Wh. *Who Laboratory Manual For The Examination Of Human Semen And Sperm-Cervical Mucus Interaction*: Cambridge University Press; 1999.

75. Haseman J, Hoel D. Statistical Design Of Toxicity Assays: Role Of Genetic Structure Of Test Animal Population. *Journal Of Toxicology And Environmental Health, Part A Current Issues*. 1979;5(1):89-101.
76. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, Et Al. The Sixth Edition Of The Who Manual For Human Semen Analysis: A Critical Review And Swot Analysis. *Life*. 2021;11(12):1368.
77. Hull M, Glazener C, Kelly N, Conway D, Foster P, Hinton R, Et Al. Population Study Of Causes, Treatment, And Outcome Of Infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6510):1693-7.
78. National Collaborating Centre For Ws, Children's H. National Institute For Health And Clinical Excellence: Guidance. *Fertility: Assessment And Treatment For People With Fertility Problems*. London: Royal College Of Obstetricians & Gynaecologists

Copyright © 2013, National Collaborating Centre For Women's And Children's Health.; 2013.

79. Dumesic Da, Oberfield Se, Stener-Victorin E, Marshall Jc, Laven Js, Legro Rs. Scientific Statement On The Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, And Molecular Genetics Of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2015;36(5):487-525.
80. Eshre Tr, Group A-Spcw. Revised 2003 Consensus On Diagnostic Criteria And Long-Term Health Risks Related To Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility And Sterility*. 2004;81(1):19-25.
81. Gadalla Ma, Norman Rj, Tay Ct, Hiam Ds, Melder A, Pundir J, Et Al. Medical And Surgical Treatment Of Reproductive Outcomes In Polycystic Ovary Syndrome: An Overview Of Systematic Reviews. *International Journal Of Fertility & Sterility*. 2020;13(4):257.
82. Jick H, Porter J, Morrison A. Relation Between Smoking And Age Of Natural Menopause: Report From The Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *The Lancet*. 1977;309(8026):1354-5.
83. Ferraretti A, La Marca A, Fauser B, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, Et Al. Eshre Consensus On The Definition Of 'Poor Response'to Ovarian Stimulation For In Vitro Fertilization: The Bologna Criteria. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1616-24.
84. Rhoton-Vlasak A. Infections And Infertility. *Primary Care Update For Ob/Gyns*. 2000;7(5):200-6.
85. Dechaud H. Hydrosalpinx And Art: Hydrosalpinges Suitable For Salpingectomy Before Ivf. *Human Reproduction*. 2000;15(12):2464-5.
86. Meyer W, Castelbaum A, Somkuti S, Sagoskin A, Doyle M, Harris J, Et Al. Hydrosalpinges Adversely Affect Markers Of Endometrial Receptivity. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(7):1393-8.
87. Capmas P, Suarathana E, Tulandi T. Management Of Hydrosalpinx In The Era Of Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Journal Of Minimally Invasive Gynecology*. 2021;28(3):418-41.
88. Johnson N, Van Voorst S, Sowter Mc, Strandell A, Mol Bwj. Surgical Treatment For Tubal Disease In Women Due To Undergo In Vitro Fertilisation. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2010(1).
89. Revel A. Defective Endometrial Receptivity. *Fertility And Sterility*. 2012;97(5):1028-32.
90. Chan Y, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton J, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The Prevalence Of Congenital Uterine Anomalies In Unselected And High-Risk Populations: A Systematic Review. *Human Reproduction Update*. 2011;17(6):761-71.
91. Grimbizis Gf, Camus M, Tarlatzis Bc, Bontis Jn, Devroey P. Clinical Implications Of Uterine Malformations And Hysteroscopic Treatment Results. *Human Reproduction Update*. 2001;7(2):161-74.
92. Pellerito J, Mccarthy S, Doyle M, Glickman M, Decherney A. Diagnosis Of Uterine Anomalies: Relative Accuracy Of Mr Imaging, Endovaginal Sonography, And Hysterosalpingography. *Radiology*. 1992;183(3):795-800.

93. Pritts Ea, Parker Wh, Olive Dl. Fibroids And Infertility: An Updated Systematic Review Of The Evidence. *Fertility And Sterility*. 2009;91(4):1215-23.
94. Medicine Pcotasfr. Removal Of Myomas In Asymptomatic Patients To Improve Fertility And/OR Reduce Miscarriage Rate: A Guideline. *Fertility And Sterility*. 2017;108(3):416-25.
95. Removal Of Myomas In Asymptomatic Patients To Improve Fertility And/OR Reduce Miscarriage Rate: A Guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416-25.
96. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans Fj, Mol Bwj, D'hooghe Tm. Hysteroscopy For Treating Subfertility Associated With Suspected Major Uterine Cavity Abnormalities. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2015(2).
97. Pabuçcu R, Gomel V. Reproductive Outcome After Hysteroscopic Metroplasty In Women With Septate Uterus And Otherwise Unexplained Infertility. *Fertility And Sterility*. 2004;81(6):1675-8.
98. Fatemi H, Kasius J, Timmermans A, Van Disseldorp J, Fauser B, Devroey P, Et Al. Prevalence Of Unsuspected Uterine Cavity Abnormalities Diagnosed By Office Hysteroscopy Prior To In Vitro Fertilization. *Human Reproduction*. 2010;25(8):1959-65.
99. Hatasaka H. Clinical Management Of The Uterine Factor In Infertility. *Clinical Obstetrics And Gynecology*. 2011;54(4):696-709.
100. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment Of Endometrial Polyps: A Systematic Review. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*. 2010;89(8):992-1002.
101. Broi Mgd, Ferriani Ra, Navarro Pa. Ethioopathogenic Mechanisms Of Endometriosis-Related Infertility. *Jbra Assist Reprod*. 2019;23(3):273-80.
102. Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato Ca, Podgaec S. Interleukin In Endometriosis-Associated Infertility-Pelvic Pain: Systematic Review And Meta-Analysis. *Reproduction*. 2019;158(1):1-12.
103. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-Associated Infertility: Aspects Of Pathophysiological Mechanisms And Treatment Options. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6):659-67.
104. Macer Ml, Taylor Hs. Endometriosis And Infertility: A Review Of The Pathogenesis And Treatment Of Endometriosis-Associated Infertility. *Obstetrics And Gynecology Clinics*. 2012;39(4):535-49.
105. Barbosa Ma, Teixeira Dm, Navarro Pa, Ferriani Ra, Nastri Co, Martins Wp. Impact Of Endometriosis And Its Staging On Assisted Reproduction Outcome: Systematic Review And Meta-Analysis. *Ultrasound In Obstetrics & Gynecology*. 2014;44(3):261-78.
106. Medicine Pcotasfr. Endometriosis And Infertility: A Committee Opinion. *Fertility And Sterility*. 2012;98(3):591-8.
107. Tanahatoe Sj, Hompes Pg, Lambalk Cb. Investigation Of The Infertile Couple: Should Diagnostic Laparoscopy Be Performed In The Infertility Work Up Programme In Patients Undergoing Intrauterine Insemination? *Human Reproduction*. 2003;18(1):8-11.
108. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Et Al. European Association Of Urology Guidelines On Male Infertility: The 2012 Update. *European Urology*. 2012;62(2):324-32.
109. Krausz C. Male Infertility: Pathogenesis And Clinical Diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(2):271-85.
110. Diagnostic Evaluation Of The Infertile Male: A Committee Opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(2):294-301.
111. Hull Mg. Effectiveness Of Infertility Treatments: Choice And Comparative Analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994;47(2):99-108.

112. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In Vitro Fertilisation For Unexplained Subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):Cd003357.
113. Kim D, Child T, Farquhar C. Intrauterine Insemination: A Uk Survey On The Adherence To Nice Clinical Guidelines By Fertility Clinics. *Bmj Open*. 2015;5(5):E007588.
114. Stewart Jd, Pasternak Mc, Pereira N, Rosenwaks Z. Contemporary Management Of Unexplained Infertility. *Clinical Obstetrics And Gynecology*. 2019;62(2):282-92.
115. Lessey Ba. Assessment Of Endometrial Receptivity. *Fertility And Sterility*. 2011;96(3):522-9.
116. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained Infertility: An Update And Review Of Practice. *Reproductive Biomedicine Online*. 2012;24(6):591-602.
117. Sharma R, Biedenharn Kr, Fedor Jm, Agarwal A. Lifestyle Factors And Reproductive Health: Taking Control Of Your Fertility. *Reproductive Biology And Endocrinology*. 2013;11(1):1-15.
118. Dancet Ea, D'hooghe Tm, Van Der Veen F, Bossuyt P, Sermeus W, Mol B-W, Et Al. " Patient-Centered Fertility Treatment": What Is Required? *Fertility And Sterility*. 2014;101(4):924-6.
119. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, Stadtmauer L, Oehninger S. Controlled Ovarian Hyperstimulation Protocols For In Vitro Fertilization: Two Decades Of Experience After The Birth Of Elizabeth Carr. *Fertility And Sterility*. 2005;84(3):555-69.
120. Nargund G, Fauser B, Macklon N, Ombelet W, Nygren K, Frydman R. The Ismaar Proposal On Terminology For Ovarian Stimulation For Ivf. *Human Reproduction*. 2007;22(11):2801-4.
121. Pabuçcu R, Eg P. İntrauterin İnseminasyon Ve İn Vitro Fertilizasyonda Ovulasyon İndüksiyonu Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*. 2013;6(1):22-41.
122. Ortmann O, Weiss J, Diedrich K. Gonadotrophin-Releasing Hormone (Gnrh) And Gnrh Agonists: Mechanisms Of Action. *Reproductive Biomedicine Online*. 2002;5:1-7.
123. Kahyaoğlu İ. Kontrollü Ovaryan Stimülasyonda Kullanılan Protokoller. *Her Yönüyle İn Vitro Fertilizasyon*. 2019:32.
124. Ghumman S. Principles And Practice Of Controlled Ovarian Stimulation In Art: Springer; 2015.
125. Allahbadia Gn, Morimoto Y. Ovarian Stimulation Protocols: Springer; 2016.
126. Weissman A, Shoham Z. Gnrh And Its Agonistic Analogues: Basic Knowledge. *Female Infertility Therapy: Current Practice* London: Martin Dunitz Ltd. 1999:155-66.
127. Albuquerque Let, Saconato H, Maciel Mcr, Tso L. Depot Versus Daily Administration Of Gonadotrophin Releasing Hormone Agonist Protocols For Pituitary Desensitization In Assisted Reproduction Cycles. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2005(1).
128. Surrey Es, Silverberg Km, Surrey Mw, Schoolcraft Wb. Effect Of Prolonged Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy On The Outcome Of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer In Patients With Endometriosis. *Fertility And Sterility*. 2002;78(4):699-704.
129. Pellicer A, Simon C, Miro F, Castellvi R, Ruiz A, Ruiz M, Et Al. Ovarian Response And Outcome Of In-Vitro Fertilization In Patients Treated With Gonadotrophin-Releasing Hormone Analogues In Different Phases Of The Menstrual Cycle. *Human Reproduction*. 1989;4(3):285-9.
130. Meldrum D. Gnrh Agonists As Adjuncts For In Vitro Fertilization. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1989;44(5):314-6.
131. Cedars Mi, Surey E, Hamilton F, Lapolt P, Meldrum Dr. Leuprolide Acetate Lowers Circulating Bioactive Luteinizing Hormone And Testosterone Concentrations During Ovarian Stimulation For Oocyte Retrieval. *Fertility And Sterility*. 1990;53(4):627-31.
132. Sigman M. Assisted Reproductive Techniques And Male Infertility. *Urologic Clinics Of North America*. 1994;21(3):505-15.
133. Fanchin R, Righini C, Ayoubi J-M, Olivennes F, De Ziegler D, Frydman R. New Look At Endometrial Echogenicity: Objective Computer-Assisted Measurements Predict Endometrial

- Receptivity In In Vitro Fertilization–Embryo Transfer. *Fertility And Sterility*. 2000;74(2):274-81.
134. Kayhan Yakın Bu. Jinekolojik Endokrinoloji, Bölüm 33. Yardımcı Üreme Teknikleri. Jinekolojik Endokrinoloji
- Ve İnfertilite El Kitabı. M. Nedim Çiçek. İk, Editor. Ankara: Modern Tıp Kitabevi,; 2018.
135. Shrestha D, La X, Feng Hl. Comparison Of Different Stimulation Protocols Used In In Vitro Fertilization: A Review. *Annals Of Translational Medicine*. 2015;3(10).
136. Dimfeld M, Fruchter O, Yshai D, Lissak A, Ahdut A, Abramovici H. Cessation Of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue (Gnrh-A) Upon Down-Regulation Versus Conventional Long Gnrh-A Protocol In Poor Responders Undergoing In Vitro Fertilization. *Fertility And Sterility*. 1999;72(3):406-11.
137. Gürkan T, Gülerman C, Özyer Ş. Ivf Sikluslarında Kontrollü Ovaryan Stimülasyon. *Tjrms*; 2017.
138. Griesinger G, Kolibianakis Em, Venetis C, Diedrich K, Tarlatzis B. Oral Contraceptive Pretreatment Significantly Reduces Ongoing Pregnancy Likelihood In Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Cycles: An Updated Meta-Analysis. *Fertility And Sterility*. 2010;94(6):2382-4.
139. Genazzani Ad, Petraglia F, Battaglia C, Gamba O, Volpe A, Genazzani Ar. A Long-Term Treatment With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Plus A Low-Dose Oral Contraceptive Improves The Recovery Of The Ovulatory Function In Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility And Sterility*. 1997;67(3):463-8.
140. Sallam Hn, Garcia-Velasco Ja, Dias S, Arici A, Abou-Setta Am, Jaafar Sh. Long-Term Pituitary Down-Regulation Before In Vitro Fertilization (Ivf) For Women With Endometriosis. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2006(1).
141. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved Controlled Ovarian Hyperstimulation In Poor Responder In Vitro Fertilization Patients With A Microdose Follicle-Stimulating Hormone Flare, Growth Hormone Protocol. *Fertility And Sterility*. 1997;67(1):93-7.
142. Yılmaz N, Kahyaoğlu İ. Ovulasyon İndüksiyonu Ve Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyona Genel Bakış. *Jinekoloji-Obstetrik Ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2012.
143. Kowalik A, Barmat L, Damario M, Liu Hc, Davis O, Rosenwaks Z. Ovarian Estradiol Production In Vivo. Inhibitory Effect Of Leuprolide Acetate. *The Journal Of Reproductive Medicine*. 1998;43(5):413-7.
144. Latouche J, Crumeyrolle-Arias M, Jordan D, Kopp N, Augendre-Ferrante B, Cedard L, Et Al. Gnrh Receptors In Human Granulosa Cells: Anatomical Localization And Characterization By Autoradiographic Study. *Endocrinology*. 1989;125(3):1739-41.
145. Hayden C. Gnrh Analogues: Applications In Assisted Reproductive Techniques. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(Suppl 1):S17-S25.
146. Meldrum Dr, Rivier J, Garzo G, Wisot A, Stubbs C, Hamilton F. Successful Pregnancies With Unstimulated Cycle Oocyte Donation Using An Antagonist Of Gonadotropin-Releasing Hormone. *Fertility And Sterility*. 1994;61(3):556-7.
147. Bodri D, Sunkara Sk, Coomarasamy A. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists Versus Antagonists For Controlled Ovarian Hyperstimulation In Oocyte Donors: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Fertility And Sterility*. 2011;95(1):164-9.
148. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, Et Al. Gnrh Agonist Versus Gnrh Antagonist In In Vitro Fertilization And Embryo Transfer (Ivf/Et). *Reproductive Biology And Endocrinology*. 2012;10(1):1-8.
149. Al-Inany Hg, Youssef Ma, Ayeleke Ro, Brown J, Lam Ws, Broekmans Fj. Gonadotrophin-Releasing Hormone Antagonists For Assisted Reproductive Technology. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2016(4).

150. Lambalk C, Banga F, Huirne J, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, Et Al. GnRh Antagonist Versus Long Agonist Protocols In Ivf: A Systematic Review And Meta-Analysis Accounting For Patient Type. *Human Reproduction Update*. 2017;23(5):560-79.
151. Mahutte Ng, Arici A. Role Of Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists In Poor Responders. *Fertility And Sterility*. 2007;87(2):241-9.
152. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S. Clomiphene Citrate In Combination With Gonadotropins For Controlled Ovarian Stimulation In Women Undergoing In Vitro Fertilization. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2012(11).
153. Saadat P, Slater Cc, Jain Jk, Tourgeman De, Stanczyk Fz, Paulson Rj. Treatment-Associated Serum Fsh Levels In Very Poor Responders To Ovarian Stimulation. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*. 2003;20(10):395-9.
154. Humaidan P, Papanikolaou E, Tarlatzis B. GnRha To Trigger Final Oocyte Maturation: A Time To Reconsider. *Human Reproduction*. 2009;24(10):2389-94.
155. Galindo A, Bodri D, Guillén Jj, Colodrón M, Vernaev V, Coll O. Triggering With Hcg Or GnRh Agonist In GnRh Antagonist Treated Oocyte Donation Cycles: A Randomised Clinical Trial. *Gynecological Endocrinology*. 2009;25(1):60-6.
156. Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, Mcneil A. Pain Relief For Women Undergoing Oocyte Retrieval For Assisted Reproduction. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2013(1).
157. Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z. Severe Abdominal Complications After Transvaginal Ultrasonographically Guided Retrieval Of Oocytes For In Vitro Fertilization And Embryo Transfer. *Fertility And Sterility*. 1993;59(6):1313-5.
158. Bennett Sj, Waterstone Jj, Cheng Wc, Parsons J. Complications Of Transvaginal Ultrasound-Directed Follicle Aspiration: A Review Of 2670 Consecutive Procedures. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*. 1993;10(1):72-7.
159. Kroon B, Hart Rj, Wong Bm, Ford E, Yazdani A. Antibiotics Prior To Embryo Transfer In Art. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2012(3).
160. Silber Sj, Van Steirteghem Ac, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High Fertilization And Pregnancy Rate After Intracytoplasmic Sperm Injection With Spermatozoa Obtained From Testicle Biopsy. *Hum Reprod*. 1995;10(1):148-52.
161. Nicopoulllos Jd, Gilling-Smith C, Almeida Pa, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay Jw. Use Of Surgical Sperm Retrieval In Azoospermic Men: A Meta-Analysis. *Fertil Steril*. 2004;82(3):691-701.
162. Lanzendorf Se, Maloney Mk, Veeck Ll, Slusser J, Hodgen Gd, Rosenwaks Z. A Preclinical Evaluation Of Pronuclear Formation By Microinjection Of Human Spermatozoa Into Human Oocytes. *Fertil Steril*. 1988;49(5):835-42.
163. Liu J, Nagy Z, Joris H, Tournaye H, Smits J, Camus M, Et Al. Analysis Of 76 Total Fertilization Failure Cycles Out Of 2732 Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. *Hum Reprod*. 1995;10(10):2630-6.
164. Lepine S, Mcdowell S, Searle Lm, Kroon B, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced Sperm Selection Techniques For Assisted Reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):Cd010461.
165. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar Am, Alvarez Sedo Cr, Blake D. Cleavage Stage Versus Blastocyst Stage Embryo Transfer In Assisted Reproductive Technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(6):Cd002118.
166. Lewin A, Schenker Jg, Avrech O, Shapira S, Safran A, Friedler S. The Role Of Uterine Straightening By Passive Bladder Distension Before Embryo Transfer In Ivf Cycles. *J Assist Reprod Genet*. 1997;14(1):32-4.

167. Coroleu B, Carreras O, Veiga A, Martell A, Martinez F, Belil I, Et Al. Embryo Transfer Under Ultrasound Guidance Improves Pregnancy Rates After In-Vitro Fertilization. *Hum Reprod.* 2000;15(3):616-20.
168. Stern Je, Goldman Mb, Hatasaka H, Mackenzie Ta, Surrey Es, Racowsky C. Optimizing The Number Of Cleavage Stage Embryos To Transfer On Day 3 In Women 38 Years Of Age And Older: A Society For Assisted Reproductive Technology Database Study. *Fertil Steril.* 2009;91(3):767-76.
169. Van Der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer Ja, Metwally M. Luteal Phase Support For Assisted Reproduction Cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):Cd009154.
170. Polyzos Np, Messini Ci, Papanikolaou Eg, Mauri D, Tzioras S, Badawy A, Et Al. Vaginal Progesterone Gel For Luteal Phase Support In Ivf/Icsi Cycles: A Meta-Analysis. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2083-7.
171. Zarutskie Pw, Phillips Ja. A Meta-Analysis Of The Route Of Administration Of Luteal Phase Support In Assisted Reproductive Technology: Vaginal Versus Intramuscular Progesterone. *Fertil Steril.* 2009;92(1):163-9.
172. Daya S, Gunby J. Luteal Phase Support In Assisted Reproduction Cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):Cd004830.
173. Vaughan Da, Leung A, Resetkova N, Ruthazer R, Penzias As, Sakkas D, Et Al. How Many Oocytes Are Optimal To Achieve Multiple Live Births With One Stimulation Cycle? The One-And-Done Approach. *Fertility And Sterility.* 2017;107(2):397-404. E3.
174. Van Der Gaast M, Eijkemans M, Van Der Net J, De Boer E, Burger C, Van Leeuwen F, Et Al. Optimum Number Of Oocytes For A Successful First Ivf Treatment Cycle. *Reproductive Biomedicine Online.* 2006;13(4):476-80.
175. Mitwally Mf, Bhakoo Hs, Crickard K, Sullivan Mw, Batt Re, Yeh J. Estradiol Production During Controlled Ovarian Hyperstimulation Correlates With Treatment Outcome In Women Undergoing In Vitro Fertilization–Embryo Transfer. *Fertility And Sterility.* 2006;86(3):588-96.
176. Joo Bs, Park Sh, An Bm, Kim Ks, Moon Se, Moon Hs. Serum Estradiol Levels During Controlled Ovarian Hyperstimulation Influence The Pregnancy Outcome Of In Vitro Fertilization In A Concentration-Dependent Manner. *Fertility And Sterility.* 2010;93(2):442-6.
177. Baart Eb, Martini E, Eijkemans Mj, Van Opstal D, Beckers Ng, Verhoeff A, Et Al. Milder Ovarian Stimulation For In-Vitro Fertilization Reduces Aneuploidy In The Human Preimplantation Embryo: A Randomized Controlled Trial. *Human Reproduction.* 2007;22(4):980-8.
178. Yoldemir T, Fraser Is. The Effect Of Retrieved Oocyte Count On Pregnancy Outcomes In An Assisted Reproduction Program. *Archives Of Gynecology And Obstetrics.* 2010;281(3):551-6.
179. Wang Ya, Healy D, Black D, Sullivan Ea. Age-Specific Success Rate For Women Undertaking Their First Assisted Reproduction Technology Treatment Using Their Own Oocytes In Australia, 2002–2005. *Human Reproduction.* 2008;23(7):1633-8.
180. Van Loendersloot L, Van Wely M, Limpens J, Bossuyt P, Repping S, Van Der Veen F. Predictive Factors In In Vitro Fertilization (Ivf): A Systematic Review And Meta-Analysis. *Human Reproduction Update.* 2010;16(6):577-89.
181. Spandorfer Sd, Kump L, Goldschlag D, Brodtkin T, Davis Ok, Rosenwaks Z. Obesity And In Vitro Fertilization: Negative Influences On Outcome. *The Journal Of Reproductive Medicine.* 2004;49(12):973-7.
182. Chen H, Li J, Cai S, Zeng S, Yin C, Kuang W, Et Al. Impact Of Body Mass Index (Bmi) On The Success Rate Of Fresh Embryo Transfer In Women Undergoing First In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection (Ivf/Icsi) Treatment. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(1):202-10.
183. Fiçicioğlu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early Follicular Antimüllerian Hormone As An Indicator Of Ovarian Reserve. *Fertility And Sterility.* 2006;85(3):592-6.

184. Lin W-Q, Yao L-N, Zhang D-X, Zhang W, Yang X-J, Yu R. The Predictive Value Of Anti-Mullerian Hormone On Embryo Quality, Blastocyst Development, And Pregnancy Rate Following In Vitro Fertilization-Embryo Transfer (Ivf-Et). *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*. 2013;30(5):649-55.
185. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, Et Al. Prediction Of In Vitro Fertilization Outcome At Different Antral Follicle Count Thresholds In A Prospective Cohort Of 1,012 Women. *Fertility And Sterility*. 2012;98(3):657-63.
186. Bulgurcuoglu-Kuran S, Özsait-Selçuk B. Preimplantasyon Embriyo Gelisim Duraklamasinin Yardimla Ureme Tedavisi Sonuclari Uzerine Etkisi/The Effect Of Preimplantation Embryo Development Arrest On Assisted Reproductive Treatment Results. *Journal Of Istanbul Faculty Of Medicine*. 2019;82(4):206-12.
187. Liu L, Cai J, Chen P, Sha A, Ren J. Clinical Outcome Of Ivf/Icsi Cycles With An Arrested Embryo On Day 3. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(8):16414-24.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ömer Osman EROĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi: [REDACTED]

Uyruğu: Türk

Medeni Durumu: Evli

Askerlik Durumu: Henüz yapmadı-Tecilli

E-mail Adresi:

Yabancı Dili: İngilizce

II- Eğitimi

26/10/2022-04/01/2023 Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum (Uzmanlık Eğitimi)

16/11/2018-26/10/2022 Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi (Uzmanlık Eğitimi)

2012-2018 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

2008-2012 Kayseri Fen Lisesi

III- Ünvanları

08/10/2018-16/11/2018 Pratisyen Hekim

16/11/2018-04/01/2023 Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyim

26/10/2022-04/01/2023 Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

16/11/2018-26/10/2022 Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi

08/10/2018- 16/11/2018 Yozgat Sorgun Devlet Hastanesi Acil Servis

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI-Bilimsel İlgi Alanları

Jinekoloji, Jinekolojik Onkoloji, IVF

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler

ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM
ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 08/06/2022

KARAR SAYISI: 2022/82

