

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM KLİNİĞİ

TÜP BEBEK TEDAVİSİ ALAN AGONİST PROTOKOL UYGULANAN
HASTALARDA OVULASYONUN TETİKLENDİĞİ GÜN
PROGESTERON/FOLİKÜL SAYISI ORANININ GEBELİK SONUÇLARI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi
Dr. Cihan ŞEFİKOĞULLARI

Tez Danışmanları
Doç. Dr. Bülent YILMAZ
Baş Asistan Op.Dr. Aşkın DOĞAN

İzmir-2018

ÖNSÖZ

*Tezimin hazırlanması sürecinde hoşgörü ve desteğini hep yanımda hissettiğim, bilgi ve becerisini esirgemeyen, akademik kariyeri, çalışkanlığı ve cerrahi becerisini örnek aldığı tez danışmanlarım **Sn. Doç. Dr. Bülent Yılmaz**'a ve **Sn. Op. Dr. Aşkın Doğan**'a;*

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleğimi daha çok sevmeme vesile olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Özeren, Doç. Dr. Cüneyt Eftal Taner, Doç. Dr. Muzaffer Sancı, Doç. Dr. Ahmet Demir, Op. Dr. Şivekar Tınar, Doç. Dr. Deniz Öztekin, Doç. Dr. Halil Gürsoy Pala, Doç. Dr. İbrahim Egemen Ertaş, Doç. Dr. İbrahim Uyar, Doç. Dr. İbrahim Gülhan, Doç. Dr. Emrah Töz, Op. Dr. Azra Arıcı Yurtkul, Op. Dr. Ebru Şahin Güleç, Op. Dr. Uğur Kazımoğlu'na;

*Akademik becerisi, paylaşımcı, iyi niyetli ve esprili kişiliği ile desteğini gördüğüm sevgili kıdemim ve dostum **Dr. Onur İnce**' ye, asistanlığım boyunca her konuda yanımda olan desteğini ve yardımını hissettiğim ev arkadaşım **Dr. Mehmet Arıca**' ya;*

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve ebe arkadaşlarıma ve diğer yardımcı personele;

Hayallerim için dua edip hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan ve her zaman maddi ve manevi desteğini hissettiğim, başarılarımın esas mimarları olan annem, rahmetli babam ve kardeşlerime

Teşekkür ederim.

Dr. Cihan Şefikoğulları

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz	2
İçindekiler	3
Tablo Dizini	5
Şekil Dizini	5
Kısaltmalar	6
1. ÖZET	8
2. SUMMARY (İNGİLİZCE ÖZET)	10
3. GİRİŞ VE AMAÇ	11
4. GENEL BİLGİLER	12
4.1 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	12
4.1.1. Anamnez	13
4.1.2. Fizik Muayene	14
4.1.3. Ultrasonografi	15
4.1.4. Laboratuvar İncelemeleri	15
4.1.5. Endometrial Biyopsi	15
4.1.6. Histerosalpingografi	15
4.1.7. Laparoskopi ve Histeroskopi	15
4.1.8. Histerosalpingo Kontrast Sonografi	16
4.1.9. Salin İnfüzyon Sonohisterografi	16
4.1.10. Spermiogram	16
4.1.11. Over Rezervinin Değerlendirilmesi	17
4.1.11.a. Hormon Düzeyleri	17
4.1.11.b. Klomifen Sitrat Challenge Test	18
4.1.11.c. GnRH Analogu Stimulasyon Testi (GAST)	18
4.1.11.d. Ultrasonografik Ölçümler	18
4.1.12. Ovulasyonun Değerlendirilmesi	19
4.1.12.a. Menstrüel Hikaye	19

4.1.12.b. Bazal Vücut Isısı	19
4.1.12.c. Serum Progesteron Ölçümü	20
4.1.12.d. Üriner LH Sekresyonu	20
4.1.12.e. Endometrial Biyopsi	20
4.1.12.f. Transvajinal Ultrasonografi	20
4.2 İnfertilite Nedenleri	21
4.2.1. Erkek Faktörü	21
4.2.2. Ovulatuvar Disfonksiyon	21
4.2.3. Uterin Faktör	22
4.2.3.a. Kronik Endometrit	22
4.2.3.b. Konjenital Uterin Malformasyonlar	22
4.2.3.d. Edinsel Uterin Mlaformasyonlar	22
4.2.4. Tubo-Peritoneal Patoloji	23
4.2.5. Endometriozis	23
4.2.6. Açıklanamayan İnfertilite	23
4.3 Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon	24
4.3.1. Tedavi Protokolleri	24
4.3.1.a. GnRH Agonistleri (GnRH-a)	25
4.3.1.a.1. Kısa Dönem GnRH-a Protokolü	25
4.3.1.a.2. Uzun Dönem GnRH-a Protokolü (Long Protokol)	26
5. MATERYAL METOD	30
5.1 Tedavi Protokolleri	30
5.2 İstatistiksel Yöntem	31
6. BULGULAR	32
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
8. KAYNAKLAR	40

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Semen analizi için en düşük referans değerler

Tablo 2. Semen patolojilerinin tanımlanması

Tablo 3. Standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen şema

Tablo 4. Agonist sikluslarda ICSI hastalarının bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 5. Agonist sikluslarda ICSI hastalarının kontrollü ovaryan stimülasyon, yumurta toplama, embriyo gelişim ve gebelik sonuçları

Tablo 6. Kimyasal gebelikle sonuçlanan ve sonuçlanmayan siklusların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Kimyasal gebelikle sonuçlanan ve sonuçlanmayan sikluslarda kontrollü ovaryen stimülasyona ve embriyoloji sonuçları, hCG günü P değeri ve P/F oranlarının karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Kimyasal gebelik oranını tahmin etmede hCG günü Progesteron/Folikül oranı için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi.

KISALTMALAR

- P:** Progesteron
- IUI:** İntrauterin inseminasyon
- IVF:** İn vitro fertilizasyon
- ICSI:** İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
- GIFT:** Gamete İntrafallopian Transfer
- ZIFT:** Zygote İntrafallopian Transfer
- PZD:** Partial Zona Dissection
- SUZI:** Subzonal Insemination
- TET:** Tubal Embriyo Transfer
- POST:** Periyoneal Oocyte and Sperm Transfer
- YÜT:** Yardımcı üreme teknikleri
- TVUSG:** Transvajinal ultrasonografi
- HSG:** Histerosalpingografi
- CCCT:** Klomifen Sitrat Challenge Test
- KOH:** Kontrollü overyan hiperstimülasyon
- FSH:** Folikül stimüle edici hormon
- rFSH:** Rekombinant folikül stimüle edici hormon
- LH:** Lüteinize edici hormon
- rLH:** Rekombinant lüteinize edici hormon
- E2:** Östradiol
- AMH:** Anti Mullerian Hormon
- OKS:** Oral Kontraseptif
- GnRH:** Gonadotropin releasing hormon
- hCG:** İnsan koryonik gonadotropin
- TGF:** Transforming Growth Faktör
- OHSS:** Overyan Hiperstimülasyon Sendromu
- AFS:** Antral folikül sayısı
- TESE:** Testiküler sperm ekstraksiyonu
- PCOS:** Polikistik over sendromu

PID: Pelvic Inflammatory Disease

hMG: human Menopozal Gonadotropin

SPSS: Statistical Packages for the Social Sciences

P/F: Progesteron/Folikül oranı

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

uFSH: üriner folikül stimüle edici hormon



1. ÖZET

Tüp Bebek Tedavisi Alan Agonist Protokol Uygulanan Hastalarda Ovulasyonun Tetiklendiği Gün Progesteron/Folikül Sayısı Oranının Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisinin Araştırılması

Giriş ve Amaç: İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl süreyle, hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamama durumudur. Çalışmamızda; T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında IVF tedavisi alan agonist protokol uygulanan hastalarda ovulasyonun tetiklendiği gün progesteron/folikül sayısı oranının gebelik sonuçları üzerine etkisini araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza 01 Mart 2010-01 Kasım 2016 yılları arasında Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tüp bebek merkezinde tubal faktör, polikistik over sendromu, düşük over rezervi, açıklanamayan infertilite ve hafif orta erkek faktör nedeniyle tüp bebek tedavisi uygulanan toplam 2517 hasta dosyası tüp bebek merkezi arşivinde retrospektif olarak incelenmiştir. 2517 hastaya yumurta toplama işlemi (oocyte pick-up=OPU) yapılmış ve dahil etme/hariç tutma kriterlerine göre toplam 146 taze embriyo transferi yapılan agonist siklus çalışmaya dahil edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile tetkik edilmiştir. En az bir testte normal dağılımdan anlamlı derecede sapma gösteren değişkenlerin analizinde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler Student's T testi, göstermeyenlerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Yüzdelerin karşılaştırılması Z-testi ile gerçekleştirilmiştir. Tüm analizler SPSS 23 yazılım paketi kullanılarak düzenlenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $33,93 \pm 4,13$ 'tür. Ortalama vücut kitle indeksi $24,51 \pm 4,35$ kg/m^2 ve infertilite süresi 7.25 ± 4.34 yıldır. Agonist sikluslarda ICSI hastalarının stimülasyon süresi $9,55 \pm 2,49$ gün olarak saptanmıştır. Kimyasal gebelik oranı %20,5, canlı gebelik oranı ise % 9,2 olarak saptanmıştır. Siklus sonucu kimyasal gebelik pozitifliğini predikte edecek, sensitivites ve spesifitesi yüksek bir P/F kestirim değeri (cut-off) saptanması için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmış ve eğri altında kalan alan (AUC) 0,466 (%95 güven aralığı: 0,349-0,583) olarak saptanmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır ($p=0,581$). Embriyo transferi yapılan hastaların 116'sı kimyasal gebelikle sonuçlanmazken 30 hastada kimyasal gebelik oluşmuştur. Kimyasal gebelikle sonuçlanmayan hastaların yaş ortalaması $33,93 \pm 4,40$ ve hCG günü P/F oranı $0,20965 \pm 0,36580$, kimyasal gebelikle sonuçlanan hastaların yaş

ortalaması $31,41 \pm 2,87$ ve hCG günü P/F oranı $0,15689 \pm 0,11123$ olarak bulunmuştur. Kimyasal gebelikle sonuçlanan ve sonuçlanmayan hastaların P/F oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,552$).

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak, taze embriyo transferi yapılan ve agonist siklus uygulanan tüp bebek hastalarında, serum progesteron düzeyinin aynı gün ölçülen ≥ 11 mm follikül sayısına oranı (P/F) kimyasal gebelik oranını öngörmeye etkili bir parametre olarak gözükmemektedir. Bu konuda daha geniş hasta serileriyle yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



2. SUMMARY

Effect of hCG-day Progesterone/Follicle Ratio on Chemical Pregnancy Rates in GnRH Agonist ICSI Cycles

Aim and Introduction: Infertility is defined by failure to achieve a clinical pregnancy after 1 year or more of regular unprotected sexual intercourse. In our study, we aim to investigate the relationship between the hCG day progesterone/follicle (larger than 11mm) ratio and pregnancy success in infertile patients who underwent in vitro fertilization treatment with agonist protocol in T.C. Health Ministry, Tepecik Education and Research Hospital.

Material and Methods: In this retrospective cohort study, recorded data of 2517 IVF patients which were accepted at Tepecik Education and Research Hospital IVF Unit with tubal factor, PCOS, low ovarian reserve, unexplained infertility and mild-moderate male factor diagnosis between March 2010-November 2016 were evaluated. 146 cycles matching inclusion criteria and with GnRH agonist protocol were included in the analysis. The basal demographic and hormonal data, the serum progesterone levels and the follicle diameters measured on hCG-day, embryo development data after oocyte pick-up process and the pregnancy results were statistically analyzed.

Results: The mean age value, body mass index and infertility duration and stimulation time of agonist ICSI cycles were 33.93 ± 4.13 , 24.51 ± 4.35 kg/m², 7.25 ± 4.34 years, 9.55 ± 2.49 days respectively. Chemical pregnancy rate and live birth rate were 20.5% (30/146) and 9.2%. According to the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve analysis performed for P/F ratio on the day of ovulation triggering (day of hCG), the AUC (area under the curve) value was found to be 0.466 (95% confidence interval: 0.349-0.583) (p=0.581). Comparison of P/F ratio between chemical pregnancy group and no pregnancy group was statistically insignificant (p=0.522).

Conclusion: In conclusion, the ratio of serum progesterone level to ≥ 11 mm follicle count on the day of hCG in agonist cycles in which ICSI and embryo transfer are performed, does not seem to be an efficient parameter for predicting chemical pregnancy rate. Further studies with larger patient samples and subgroup analysis are needed for more accurate comments.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl süreyle, hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamama durumudur. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşmektedir (1). Dolayısıyla infertilite genç çiftlerin %10-15' ini ilgilendiren bir sorundur.

Yardımcı üreme teknikleri; IUI (Intrauterin Insemination), IVF (In Vitro Fertilization), ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection), GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer), ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer), PZD (Partial Zona Dissection), SUZI (Subzonal Insemination), TET (Tubal Embryo Transfer) ve POST (Periyoneal Oocyte and Sperm Transfer) u içerir (2).

Yardımcı üreme tedavilerinde, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon ile overlerden iyi kalitede ve çok sayıda oosit elde etmek için çok sayıda folikül geliştirilmektedir. Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon esasında iki temel tedavi protokolünden oluşmaktadır. Bunlar yaklaşık 40 yıldır kullanımda olan GnRH (Gonadotropin "releasing" hormon) agonist protokol ve 1999'dan beri kullanımda olan GnRH antagonist protokoldür.

GnRH agonist tedavi protokolünün üstün yönlerini belirlemek tedavi seçiminde ve sonuçların iyileştirilmesinde çok önemlidir. Çalışmamızda; T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında IVF tedavisi alan agonist protokol uygulanan hastalarda ovulasyonun tetiklendiği gün progesteron/folikül sayısı oranının gebelik sonuçları üzerine etkisini araştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır. Diğer yandan 35 yaşın üzerindeki hastalar için bu süre genellikle 6 ay olarak kabul edilmektedir. İnfertilite reproduktif çağdaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir (3). Korunmasız geçen 12 aylık süre sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde, geri kalanların ancak %10'u takip eden 6 ay içinde gebe kalabilmektedir (4). Tüm infertil çiftlerin %30-40'ında erkek, %40- 50'sinde kadın faktörü etkilidir. Çiftlerin %20-25'inde hem erkek hem de kadına ait patolojiler birlikte gözlenir. İnfertil çiftlerin %15'inde ise tüm tanısal tetkikler sonucunda bir infertilite nedeni tanımlanamaz (5).

İnfertil çiftlerin infertilite tipi ve nedeni öncelikle belirlenmelidir. İnfertilite tipine göre primer ve sekonder infertilite olmak üzere ikiye ayrılır. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite; canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite denir. İnfertilite nedenleri ise erkek faktör, tuboperitoneal faktör, ovulatuvar disfonksiyon, açıklanamayan infertilite, endometriozis olmak üzere gruplandırılır.

Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekundabilite, bir siklusta canlı doğuma kadar gidebilecek gebelik oluşma olasılığına ise fekundite denir. Fekundabilite fertilitate potansiyeline sayısal baz oluşturması nedeni ile değerli ve bilimsel bir kavramdır. Ayrıca çeşitli fertilitate tedavilerinin yeterliliğinin sayısal olarak tahmin edilebilmesini ve optimal tedavinin planlanmasını sağlar. Siklus fekunditesi insanlarda %20 civarındadır. Gebelik oranları ise; ilk 3 ayda %57, ilk 6 ayda %72, ilk 1 yıl %85, 2. yıl %93 tür.

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle infertil çiftlerin tedavi şansları artmış, bu yönde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Doğru tedavi için infertiliteye neden olan sebepler iyi belirlenmeli ve nedene yönelik tedavi yapılmalıdır.

4.1 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

Fertilizasyon ve takibinde spontan gebeliğin gerçekleşmesi için birtakım faktörlerin olması gerekir:

- Sperm servikse ya da yakınına bırakılmalı, oradan uterus içine girebilmeli, tüplere ilerleyebilmeli ve oositi fertilize edebilecek kapasitede olmalı (erkek faktörü)
- Düzenli ve siklik matür oosit ovulasyonu olmalı (ovaryen faktör)

- Serviks spermi tutabilmeli, besleyebilmeli, uterus içine ve tubalara iletebilmeli (servikal faktör)
- Fallop tüpleri ovule olmuş yumurtayı yakalayabilmeli, sperm ve embriyoları efektif olarak taşıyabilmeli (tubal faktör)
- Uterus embriyo implantasyonuna, bebeğin gelişim ve büyümesine uygun olmalı (uterin faktör)

İnfertil bir çiftin değerlendirilmesinde öncelikle yukarıdaki faktörler değerlendirilip spontan gebelik şansı belirlenmelidir. Çiftlerin %85'i bir yılın sonunda yardımcı bir tekniğe ihtiyaç duymadan gebelik elde edebilmektedir. Fakat gebelik elde edilemezse yardımcı üreme teknikleri açısından değerlendirilir. Oligomenore veya amenore öyküsü olan, uterin, tubal, peritoneal hastalığı olan, evre 3-4 endometriozisi olan, azalmış over rezervi olan, bilinen ya da şüpheli erkek subfertilitesi olanlar ve 35 yaşın üzerindeki kadınlarda daha erken değerlendirme gerekmektedir (6).

4.1.1. Anamnez

İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerin öyküsü detaylı alınmalıdır. İnfertilite süresi, seksüel öykü, koitus sıklığı, menstrüasyon düzeni, sigara, alkol, ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar, dismenore, disparoni, galaktore varlığı, anormal servikal smear sonucu, geçirilmiş operasyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, tiroit hastalıkları, mesleği, daha önce uygulanan infertilite tedavileri, yapılan embriyo transferleri, ailede erken menopoz, infertilite öyküsü anamnezde sorgulanmalıdır. Antineoplastik ilaç kullanımı, radyasyon maruziyeti, non steroidal anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı da sorgulanmalıdır. NSAİİ prostaglandin inhibitörüdür ve folikül duvarının rüptürünü inhibe etmektedir. Prostaglandinlerin implantasyonda rol aldığı bilinmektedir. Ovulasyon döneminde ya da bir hafta öncesinde NSAİİ kullanımı artmış düşük riski ile ilişkilidir (7). Sigara kullanımının çiftlerin her ikisini etkilediği bilinmektedir. Erkeklerde azalmış semen volümü, bozulmuş semen parametreleri, kadında ise azalmış fekundite, gamet mutasyonuna yol açarak artmış düşük oranlarına neden olur (8).

İnfertilite tedavisinde başarıda en önemli kriterlerden biri kadının yaşidir. Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervi, overin gonadotropinlere verdiği cevap ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir ve aneuploidi oranı artar. Anne yaşı artışı ile düşük oranları artmakta ve canlı doğum oranları azalmaktadır. Bunun sebebi ise ileri yaşlı kadınlarda daha yüksek oranda anöploid oosit ve

embriyo bulunmasıdır (9). Çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, doğurganlık kapasitesi 20-24 yaşları arasında en yüksek seviyesindedir. 30-32 yaşına kadar hafifçe azalan doğurganlık kapasitesinde azalma 32 yaşından sonra ivme kazanır. 40 yaşından sonra bu azalma iyice hızlanmıştır.

- 25-29 yaşlarında, fertilitede azalma %4-8
- 30-34 yaşlarında, fertilitede azalma %15-19
- 35-39 yaşlarında, fertilitede azalma %26-46
- 40-45 yaşlarında, fertilitede azalma %95 'dir (10).

Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (11). Ayrıca erkek hastaların anamnezinde puberte zamanı, kıllanma azlığı, seksüel geçişli hastalıklar, kriptorşidizm, kabakulak orşiti, sık tekrarlayan pulmoner enfeksiyon, vazektomi öyküsü, libido kaybı, koitus sıklığı mutlaka sorgulanmalıdır.

4.1.2. Fizik muayene

Tansiyon arteriyel, nabız ölçülmeli, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmalıdır. VKİ kilo/boy² formülü ile hesaplanır ve kg/m² olarak ifade edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün obezite kriterlerine göre VKİ 18,5-24,9 kg/m² arasındaki değerler normal kabul edilmektedir. Kadınlarda obezite menstrüel bozukluklar, spontan gebelik oluşumunda gecikme, anovulatuvar infertilite, siklus başına gebelik ve doğum oranlarında düşme, artmış abortus oranı, morbiditede artış, infertilite tedavilerinde yetersizlikle ilişkilidir (12). Obezite kadınları etkilediği kadar erkekleri de etkilemektedir. Artmış VKİ, azalmış sperm konsantrasyonu ve motilitesi ile ilişkilidir (13).

Tiroid muayenesi, galaktore ve hirsutismusun tespit edilmesi endokrin problemlerin açığa çıkarılmasına yardımcı olabilir. Rutin jinekolojik muayene organik ve anatomik bazı bozuklukların saptanmasını sağlar. Rektovaginal muayeneyi de pelvik muayenenin bir parçası olarak yapmak gerekmektedir.

Erkek hastanın muayenesinde meme gelişimi, kıllanma, mikropenis varlığı, testis boyutu, varikosel varlığı için değerlendirmek gerekir. Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen (CFTR) bozukluğu ile ilişkilidir ve erkek infertilitesinde önemli bir etkendir (14).

4.1.3. Ultrasonografi

Uterus boyutu, kontür ve pozisyonu; myometrimun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi; endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı; overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant follikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı hakkında bilgi verir.

4.1.4. Laboratuvar incelemeleri

İnfertil çiftin laboratuvar incelemesi öncelikle kan grubu tayini, Rh antijeni ve tam kan sayımı yapılarak başlanır. Servikovajinal smear testi mevcut servikal patolojiler ve malignite ekartasyonu için gereklidir. Tubal patolojide önemli rol oynayan Chlamydia trachomatis için klamidyaya antikor testleri önerilmektedir. Rubella serolojisine de bakılması gerekir ve immünize değilse tedavi öncesi Rubella aşısı yapılmalıdır. Hepatit B, hepatit C ve HIV serolojisi bakılmalıdır. Hormonal testlerden follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol (E2) ilk aşamada bakılmalı; prolaktin, tiroid fonksiyon testleri, inhibin-B, serbest testosteron, 17-OH-progesteron, DHEA-S, androstenedion gibi hormonal incelemeler ise rutin olarak yapılmamalı, şüpheli durumlarda değerlendirilmelidir.

4.1.5. Endometrial biyopsi

Luteal faz yetmezliği düşünülen olgularda kullanılır. Günümüzde rutinde kullanılmaz.

4.1.6. Histerosalpingografi

Tubal pasajın değerlendirilmesi dışında, konjenital anomalilerin, intrakaviter yer kaplayan lezyonların, sineşilerin ve hidrosalpinksin tanısında yardımcı olur.

4.1.7. Laparoskopi ve histeroskopi

Laparoskopi ile pelvik anatomi daha net değerlendirilir. HSG'si anormal olan, geçirilmiş pelvik enfeksiyon öyküsü olan, rüptüre apandisit ve abdominopelvik cerrahi öyküsü olanlar öncelikle laparoskopi ile değerlendirilebilir. Laparoskopinin dezavantajları ise hastanede yatış gerektirmesi, enfeksiyon riski, mesane, barsak ve damar yaralanma riski ve pahalı bir işlem olmasıdır. HSG ile saptanan intrauterin patolojilerin eksizyonunda histeroskopi çok faydalıdır. Ofis şartlarında uygulanabilmesi ve kaviteyi direkt vizüalize ediyor olması histeroskopinin avantajlarıdır.

4.1.8. Histerosalpingo Kontrast Sonografi

Ultrasonografik bir yöntemdir ve tubal patens konusunda radyasyona maruz kalmadan bilgi verir. Uterus, tubalar ve overler hakkında da fikir verir (15).

4.1.9. Salin İnfüzyon Sonohisterografi

Radyasyon maruziyeti olmadan ofis şartlarında yapılabilen bir işlemdir. Endometrial kavitenin değerlendirilmesini sağlar.

4.1.10. Spermogram

Erkek hastaların değerlendirilmesi primer olarak infertilite kliniklerindeki ekibin bir parçası olması gereken ürologlar tarafından değerlendirilmelidir. Erkek faktörünün varlığını belirlemek için gerekli değerlendirme öykü, fizik muayene, başlangıçtaki laboratuvar inceleme (kan grubu, HBs Ag, Anti-HIV, Anti-HCV, total testosteron); gerekli görüldüğünde FSH, LH, prolaktin, periferik karyotip, Y kromozom mikrodelyasyonu ve kistik fibrozis varlığının araştırılması) ve diğer invaziv girişimleri içerir.

Semen analizinin ise infertilite nedeni ile erkek hastanın değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir yeri vardır. Semen örneği en az 2, en fazla 7 günlük cinsel perhiz sonrası verilmelidir. Semen örneği en fazla 1 saat içerisinde incelenmelidir. Anormal sonuçlarla karşılaşıldığında semen analizini tekrarlamak gerekmektedir. Semen analizinde DSÖ'nün 2010 referans değerleri baz alınmaktadır (16).

Tablo 1-Semen analizi için en düşük referans değerler

parametreler	En düşük referans değer
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (10 ⁶)	39(33-46)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /mL)	15 (12-16)
Total motilite (%)	40(38-42)
Progresif motilite (%)	32 (31-34)
Sperm morfolojisi(%)	4 (3-4)
Vitalite (%)	58 (55-63)
pH	>7.2
Peroksidaz+Lökosit (10 ⁶ /mL)	<1
MAR (Mixed antiglobulin reaction)Testi (%)	<50
Immunobead testi	<50
Seminal çinko (µmol/ejakulat)	>2,4
Seminal früktoz (µmol/ejakulat)	>13
Seminal nötral glukozidaz (µU/ejakulat)	>20

Referans aralığının dışında kalan semen patolojileri DSÖ 2010 kılavuzuna göre tablodaki gibi tanımlanmaktadır (16).

Tablo 2- Semen patolojilerinin tanımlanması

İsmlendirme	Tanım
Normozoospermi	Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
Oligozoospermi	Konsantrasyon için referans değerden daha düşük değer
Asthenozoospermi	Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
Teratozoospermi	Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
Oligoasthenoteratozoospermi	Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder
Azoospermi	Ejakülatta hiç spermatozoa olmaması
Aspermi	Hiç ejakülat elde edilememesi
Kriptoospermi	<1 milyon sperm/mL

4.1.11. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Ovaryen rezerv, mevcut foliküllerin sayısı, kalitesi, reproduktif potansiyel hakkında bilgi vermektedir. İnfertilite tanısı olarak kullanılan bazal testlerden değildir. 35 yaşın üzerindeki kadınlar, ailede erken menopoz öyküsü, tek over varlığı, ovaryen cerrahi öyküsü olanlar, kemoterapi, pelvik radyasyon alanlar, açıklanamayan infertilitesi olanlar, gonadotropin stimülasyonuna yetersiz cevap verenler, YÜT (Yardımcı üreme tedavisi) planladığımız hastalara bu testleri uygularız. Over rezerv testleri biyokimyasal testler ve overlerin ultrasonografik değerlendirilmesi olarak iki gruba ayrılır. Biyokimyasal testler statik testler (Folikül stimülan hormon (FSH), Estradiol(E2) ölçümü, Anti müllerian hormon(AMH) ölçümü, İnhibin B ölçümü ve dinamik testler (Klomifen sitrat 'challenge' test (CCCT)) olmak üzere ikiye ayrılır.

4.1.11.a. Hormon düzeyleri

Adet kanamasının 2. ya da 3. gününde alınan bazal değerler kullanılmaktadır.

FSH: Over cevabı azaldıkça FSH'nin kan düzeyi artar. FSH'nin 10 mIU/ml üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel over stimülasyonu ve YÜT uygulamalarında overin verdiği cevap azalmaktadır.

E2: Yüksek östrojen değerleri over rezervinin kısıtlı olduğu yönünde uyarıcıdır. Ayrıca, kontrollü over stimülasyonunda insan korionik gonadotropini (hCG) günü E2 değerinin 800 pg/ml'nin altında olması da zayıf cevap olarak adlandırılmaktadır.

Inhibin-B: 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, iptal riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

AMH: TGF- β ailesinden glikoprotein yapıda bir hormondur. Preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Gonadotropinlerden bağımsız salınır, siklus içinde ve sikluslar arasında düzeyleri bakımından fark yoktur. Siklusun herhangi bir zamanında ölçülebilir ve ovaryen folikül havuzu hakkında bilgi verir. AMH ve antral folikül sayımı stimülasyona zayıf ovaryen cevabı çok iyi değerlendirirken; gebelik elde etme şansını ortaya koymakta yetersizdir (17). Henüz belirlenen alt sınır olmamasına rağmen 1 ng/mL altında olması kötü sonuçla ilişkilidir.

4.1.11.b. Klomifen sitrat challenge testi

Siklusun 5. ve 9. günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. ve 10. günlerinde FSH ölçülür. Bu ölçümlerde laboratuvar sınırlarını aşan bir değer bulunmuşsa test pozitif olarak değerlendirilir. Bu sınır genellikle 10-12 mIU/mL dir (18,19).

4.1.11.c. GnRH analogu stimülasyon testi (GAST)

İkinci ya da 3. günü verilen GnRH analoguna cevaben E2'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (18).

4.1.11.d. Ultrasonografik ölçümler

Antral follikül sayısı ile kadın yaşı, stimülasyon için kullanılan toplam ilaç miktarı, hCG günü toplam E2 değeri, elde edilen toplam ve metafaz II oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Antral follikül sayısına göre yapılan derecelendirme tedavi şeması ve ilaç dozları belirlemede yardımcıdır (18,20).

Buna göre:

- Grade I overler 4 ve altında antral follikül içerir, yanıtlar genellikle başarısızdır.
- Grade II overlerde 4-6 antral follikül bulunur. Kontrollü ovaryen hiperstimülasyona cevap yetersizdir.
- Grade III overlerde 7-10 AF olup, bu hastalar iyi cevap verirler.
- Grade IV overler PCO ya da PCO benzeri olup, bunlarda folliküler atrezi ya da OHSS riski yüksektir.

Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi follikül ve oosit sayısını tahmin etmede belirleyici olabilir (20).

4.1.12. Ovulasyonun Değerlendirilmesi

İnfertil çiftlerin %15'inde ovulasyon bozukluğu rol oynamaktadır ve kadın infertilitesinin %40'ına yakın etkenidir. Ovuluar disfonksiyonun en sık nedeni polikistik over sendromu, obezite, aşırı kilo alımı ve kilo kaybı, ağır egzersiz, tiroit disfonksiyonu ve hiperprolaktinemidir. Anormal uterin kanaması olan, oligomenoreik, amenoreik kadınlarda ovulasyon tespiti için spesifik testler yapılmasına gerek yoktur. Menstrüel siklusu düzenli olan kadınların çoğu ovuluar olmasına rağmen infertilite araştırmasında ovulasyonun saptanması gerekmektedir. Ovulasyon ile birlikte fertilité azalır ve ovulasyondan sonra fertil dönem sonlanır. Bu yüzden fertilitenin en yüksek olduğu dönemi tespit etmeye yönelik birtakım testler pratik uygulamada kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılan testler aşağıda sıralanmıştır:

- Menstrüel hikaye
- Bazal vücut ısı ölçümü
- Serum progesteron konsantrasyonu ölçümü
- Üriner LH ölçümü
- Endometrial biyopsi
- Transvajinal ultrasonografi ile ovulasyonun gözlenmesi

4.1.12.a. Menstrüel hikaye

Normal olarak ovule olan kadınlar genellikle düzenli adet görürler. Adet miktarı ve süresi genellikle sabittir ve genellikle premenstruel ve menstruel semptomlar eşlik eder.

4.1.12.b. Bazal vücut ısı

Foliküler fazda düşüktür, ovulasyondan sonra luteal fazda 0,4-0,8 derece artar ve menstruasyondan hemen önce tekrar bazal seviyelerine düşer. Ovuluar kadında bazal vücut sıcaklığında izlenen bu bifazik patern, sabah yapılan ölçümlerle kolaylıkla tespit edilebilir. Bazal vücut sıcaklığının en düşük seviyesi, ovulasyondan bir gün önce ya da ovulasyon günü izlenir. Termojenik kayma yani bazal vücut ısısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu >5ng/ml olduğunda gerçekleşir. Bu dönem LH yükselişinden 1-5 gün sonra başlar ve ovulasyondan sonraki dördüncü güne kadar sürer. Bazal vücut ısı en yüksek dereceye ulaştığında fertil period bitmiştir. Dolayısıyla en fertil dönem bazal vücut sıcaklığının midsiklus pikinden 7 gün önceki dönemdir. Siklusları düzenli olan kadınlarda, bu bifazik paternin şeması çıkartılırsa (bunun için birkaç siklus takibi gerekebilir) o zaman en erken ve en geç bazal vücut ısı kaymasının başladığı intervali içeren zaman diliminde gūnaşırı ilişki önerilerek en fertil

periodun atlanması engellenmiş olur. Bazal vücut ısısının diğer ovulasyon testlerine üstünlüğü maliyetinin düşük olmasıdır. Ancak bazı kadınlarda, düzenli ovulasyon olmasına rağmen bifazik patern gözlenmediği de unutulmamalıdır. Ovulasyon zamanını ortaya koymakta yetersiz olduğu için bazal vücut ısısı ölçümü önemini yitirmiştir (6).

4.1.12.c. Serum progesteron ölçümü

Ovulasyonu objektif bir şekilde serum progesteron ölçümü ile gösterebiliriz. Ölçümün siklusun 21. günü yapılması yerine beklenen adetten 7 gün önce yapılması önerilmektedir. Progesteronun 3 ng/mL üzerinde olması ovulasyonu göstermektedir. Progesteron ölçümü luteal fazın kalitesi hakkında da bilgi verir. Normal luteal faz için minimum serum progesteron düzeyi hakkında konsensus yoktur fakat 10 ng/mL'den fazla olması genellikle kabul edilmektedir (21).

4.1.12.d. Üriner LH sekresyonu

LH tırmanışı, 48-50 saat süren kısa süreli bir olaydır. Saat 16 ve 22 arasında yapılması önerilir çünkü LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve ancak birkaç saat sonra idrarda tespit edilebilir. En fertil dönem LH tırmanışının (surge) olduğu gün ya da bir sonraki gündür. LH tırmanışından sonraki gün, planlanmış ilişki ve inseminasyon için en uygun gündür (22,23,24).

4.1.12.e. Endometrial biyopsi

Endometrial biyopsi tercihen menstrüasyonun 21-24. günlerinde yapılır. Corpus luteumdan salgılanan progesteron, endometriumda sekretuar değişiklikler yapar bu da ovulasyonu gösterir. Histoloji ile siklus günü arasında 2 günden fazla fark varsa luteal faz yetmezliğini ortaya koyar. Uzun yıllar boyunca endometrial biyopsi luteal faz yetmezliği ve ovulasyon tanısında altın standart olarak kullanılmasına rağmen; infertil ve fertil hastaları ayıramaması ve invaziv bir işlem olması nedeniyle terk edilmiştir. Sadece endometrit ve neoplazi şüphesinde kullanılmaktadır (25).

4.1.12.f. Transvajinal ultrasonografi

Foliküler faz boyunca yapılan seri transvajinal ultrasonografi ile foliküler gelişim izlenir. Preovulatar foliküllerin gelişimi, ovulasyon sonrası dominant folikülün gerilemesi, içerisinde ekojenitelerin görülmesi, Douglasta serbest sıvı görülmesi ovulasyonu gösterir. Fakat maliyet yükünün fazla olması diğer yöntemlerin tercih edilmesine neden olmaktadır.

4.2 İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenleri altı ana grup altında değerlendirilir.

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

4.2.1. Erkek Faktörü

Erkek faktörü, infertilite nedenlerinin yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır. İnfertil çiftin değerlendirilmesinde temel değerlendirme parametresi semen analizidir ve tedavi protokolü seçiminde önemli rol oynamaktadır. Semen analizi ile erkek faktöründen şüphelenilerek ek klinik ve biyokimyasal değerlendirmelere yönelinir. Konsantrasyon, motilite ve morfoloji özellikle önemlidir. Bu parametrelerden bir tanesi bozursa, infertilite olasılığı 2-3 kat, iki tanesi bozursa 5-7 kat, üçü de bozursa 16 kat artar. Erkek faktörü dışında sperm ve mukus ilişkisi de incelenmelidir. Östrojen, servikal mukus salınımını artırır ve viskozitesini azaltır, servikal mukus berraklaşarak sperm geçişine izin verir. Progesteron ise viskoziteyi artırır. Post-koital test (Sims-Huhner Test) ile servikal faktör infertilitesi taranabilir.

4.2.2. Ovulatuvar Disfonksiyon

Kronik anovulasyon infertilitenin yaygın nedenlerindedir. Anovulasyon klinik prezantasyonu oligomenore ya da amenoredir. Çoğu anovulatuvar kadının düzensiz menstrüel siklusu vardır. Düzenli adet gören kadınlarda da nadiren anovulasyon görülmektedir. Ovulatuvar disfonksiyon nedenlerine bakıldığında %35 hipotalamik disfonksiyon, %15 hipofizer disfonksiyon, %50 ovaryen disfonksiyon kaynaklıdır. Hipotalamik disfonksiyon nedenleri kilo problemleri, yeme bozuklukları, stres ve yoğun egzersizdir. Hipofizer bozukluklara bakıldığında prolaktinoma, boş sella sendromu, Sheehan sendromu, Cushing hastalığı ve akromegalidir. Ovulatuvar disfonksiyonun en önemli nedenleri ise düşük over rezervi ve Polikistik over sendromu (PCOS)'dur. Tiroid hastalıkları da anovulasyonla ilişkilidir, tanıda atlanmaması gerekir. Anovulatuvar hastalar infertilite tedavilerinde başarılıdır ve normal çiftlere benzer fekundabilitesi vardır.

4.2.3. Uterin Faktör

Uterusun anatomik ve fonksiyonel anomalileri rölatif olarak kadınlarda infertilite sebebidir ama daima göz önünde bulundurulmalıdır. Tanıda kullanılan metodlar: Histerosalpingografi (HSG), TVUSG, Histeroskopidir.

4.2.3.a. Kronik endometrit

Endometrial reseptiviteyi bozduğunu iddia edenler vardır.

4.2.3.b. Konjenital uterin malformasyonlar

Konjenital uterin malformasyonlar infertil grupta prevalansı %2-3 oranındadır, tekrarlayan gebelik kaybında prevalansı %10-13 oranındadır. Konjenital malformasyonlardan septat uterus en sık görülen ve infertilite ile en fazla ilişkisi olan konjenital malformasyondur. Fertil ve infertil kadınlarda eşit oranda (%1) görülmektedir, ancak tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha fazladır (%3,5). Septal kan akımının bozukluğu, implantasyona uygun bir alan olmaması embriyo gelişimini olumsuz etkilerken, rölatif servikal yetersizliğin de bu duruma eşlik etmesi infertilite ile ilişkisini açıklamaktadır.

4.2.3.d. Edinsel uterin malformasyonlar

- **Myoma Uteri:** İnfertiliteyi etkilediği kesinlikle bilinen, en kötü yerleşimli myom, kornual myomdur. Tüpün interstisyel segmenti, uterin kontraktilite ve ovum-sperm transportu bozular. Submüköz myomlar da implantasyonu bozarak infertiliteyi etkiler. Subseröz ve intramural myomlarda ise, endometrial kavite bozulmuyorsa fertilitate etkilenmez. Posterior duvarda yerleşimli myomlar, adezyon kuvvet riskini arttırdığı için infertilite açısından risklidir. Submüköz myomların histeroskopik olarak, intramural myomların laparoskopik ya da laparotomik eksizyonunun infertilite tedavisinde başarıyı arttırdığı gösterilmiştir.
- **Asherman sendromu:** Bazal endometrium dokusunun travmaya uğraması sonucu oluşur. İntrauterin girişimler etyolojide rol oynamaktadır. En sık neden postpartum dönemde yapılan küretajlarla birlikte isteğe bağlı gebelik sonlandırmalarıdır. Hipomenore, amenore veya dismenore ile kendini gösterir. Mukozal, fibromuskuler, ya da konnektif dokudan meydana gelen bantlar vardır. Histeroskopik adezyolizis sonrası, normal menstruasyon düzeni %70-90 oranında, gebelik ise %25-70 oranında sağlanır.
- **Endometrial polip:** Prevalansı %3-5 dir. İnfertilite üzerine etkisi belirsizdir.

4.2.4. Tubo-peritoneal Patoloji

İnfertil çiftlerin %30-35'inde rastlanır. PID (Pelvik inflamatuvar hastalık), apendisit, septik abortus, önceki tubal cerrahi, pelvik enfeksiyona neden olan RİA kullanımı, C.Trohomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Tubal adezyon riski ilk PID atağından sonra %10-15, ikinci ataktan sonra %23-35, üçüncü ataktan sonra ise %54-75'tir. İnfertilite nedeni PID etyolojisinde rol oynayan mikroorganizma Chlamydia trachomatis'tir. Laparoskopik adezyolizis sonrası, ilk bir yıl içerisinde gebelik şansı %50, hafif dereceli distal oklüzyonlarda %80, orta dereceli oklüzyonlarda %30, ciddi oklüzyonlarda ise %15 dir. Distal tubal oklüzyonların prognozunu belirleyen adezyon dışındaki faktörler, tubal kalınlık ve ampuller mukozal yapıdır. Birçok gebelik cerrahiden sonraki iki yıl içinde gerçekleşir. Tanıda, HSG (histerosalpingografi) orta derecede duyarlı, nispeten daha özgüdür; yani HSG tubal açıklık gösterdiğinde tubanın gerçekten açık olma ihtimali %60'dır, ancak kapalı olma ihtimali düşüktür (%5).

4.2.5. Endometriozis

Endometriozis, endometrial dokunun endometrial kavite dışında, overler, tüpler, douglas ve vücudun çeşitli yerlerinde yerleşen, pelvik ağrı, adneksiyal kitle ve infertilite ile prezente olan sıklıkla rastlanan kronik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda infertil kadınların %25-50'sinde endometriozis bulunmaktadır ve endometriozisi olan kadınların da %30-50'sinde infertilite sorunları bulunmaktadır (26). Tubal adezyona neden olmamış minimal endometriozisin infertilite nedeni olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Endometriozisin ablasyonunun gebelik hızını arttırdığı belirtilmektedir. Buna karşın ovülasyonu baskılamamanın beklentisel tedavi ya da YÜT tedavisine göre sadece potansiyel konsepsiyonu geciktirdiği yolunda veriler mevcuttur (27). İleri evre komplike endometriozis ve malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi endikedir.

4.2.6. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftlerin temel infertilite değerlendirme sonuçlarının normal olması ile tanı konur. Temel değerlendirme mutlaka ovulasyonun tespiti, sperm analizi ve tubal patensin gösterilmesini içermelidir. Laparoskopi açıklanamayan infertil kadınların değerlendirilmesinde rutin bir yöntem değildir. Açıklanamayan infertilite, infertil çiftlerin %10-30'unda görülmektedir. Açıklanamayan infertilite, infertilite değerlendirilmesinde ortaya konulamayan fekundite defektinden kaynaklanmaktadır. Açıklanamayan infertilite 35 yaş üzeri kadınlarda, infertilite süresi uzun

çiftlerde daha sık karşımıza çıkmaktadır. İnfertilite nedeni ortaya konamadığı için açıklanamayan infertilitede tedavi ampirikdir. Ekspektan tedavi özellikle genç hastalara ve 2 yıldan az infertilite süresi olanlara uygulanabilir. 35 yaşın üzerinde olan hastaların aylık feküdüte oranı %1-3'e düşebilmektedir. Dolayısıyla 35 yaşın üzerinde olan ve 2 yıldan uzun infertilite süresi olan hastalara agresif tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır (28).

Açıklanamayan infertil hastalar IVF ile tedavi edildiğinde tubal faktör infertilitesi olan hastalara göre düşük oosit fertilizasyonu ve embriyo klivaj hızı göstermişlerdir. Bu durum açıklanamayan infertilitenin oosit ya da sperm fonksiyon anomalilerine bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda IVF ile ilk siklustaki gebelik oranı %18 olarak tespit edilmiştir (29,30).

4.3 Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) yardımcı üreme tedavilerinde kullanılan, overlerden iyi kalitede ve çok sayıda oosit elde etmek için çok sayıda folikül geliştirme yöntemidir. Yardımcı üreme teknikleri; ekzojen gonadotropinlerle geliştirilen foliküllerden aspire edilen oositler ile ejakulattan ya da cerrahi olarak elde edilen spermelerin laboratuvar koşullarında bir araya getirilmesi, fertilizasyonu takiben invitro kültür ortamında geliştirilen embriyoların intrauterin kaviteye transferini kapsar. YÜT'de, IVF ve ICSI en sık kullanılan metodlardır. YÜT ile elde edilen ilk gebelik 1976 yılında tanımlanmış ektopik gebeliktir (31). YÜT ile elde edilen ilk canlı doğum ise 1978 yılındadır (32). İlk canlı doğumdan itibaren tüm dünyada YÜT ile beş milyondan fazla gebelik elde edilmiştir (33).

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda ekzojen gonadotropin uyarısı ile istenen sayıda ve kalitede oosit elde edilir. Ekzojen gonadotropin olarak FSH ve HMG (İnsan menopozal gonadotropini) preparatları tek başına ya da birlikte kullanılır. Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda verilecek gonadotropin dozu hastanın yaşı, daha önceki ovulasyon indüksiyonu ve KOH tedavileri ve ilaç dozları, VKİ, over rezervi, bazal FSH ve estradiol düzeyi, AMH düzeyine göre ayarlanır.

4.3.1. Tedavi Protokolleri

Tedavi protokollerinde amaç, düşük iptal oranları, azalmış risk ve yan etkiler, azalmış monitorizasyon gerekliliği, düşük maliyet ve yüksek tek gebelik eldesidir. Tedavi protokolleri 4 grupta toplanabilir. Bunlar doğal siklus, modifiye doğal siklus, hafif stimülasyon IVF, konvansiyonel IVF'dir. Konvansiyonel IVF'te GnRH agonist protokol (Uzun protokol) ve GnRH antagonist protokol

(Kısa protokol) uygulanır. Bizim çalışmamızda GnRH Agonist protokol uygulanan sikluslar değerlendirilmeye alınmıştır.

4.3.1.a. GnRH Agonistleri (GnRH-a)

DeneySEL ve klinik çalışmalarda tekrarlayan invivo kullanımının gonadotropinler üzerinde bifazik salınım yaptığı bulunmuştur. İlk olarak FSH ve LH da ani salınım (flare up etki) olur, daha sonra GnRH reseptörü down regülasyonu ve hücre içi uncoupling ile pituitar desensitizasyon aşaması gelişir. Gonadotropin sentezindeki progresiv azalma GnRH-a kullanımı oldukça devam eder. Desensitizasyonun şiddet ve süresi en azından LH için doza bağlıdır. Yine doz ve formülasyona bağlı olarak ilaç bırakıldıktan sonra da endojen GnRH a refrakter bir period oluşur. GnRH-a nin bu özellikleri iki tedavi protokolünde kullanılmaktadır (34,35).

4.3.1.a.1. Kısa dönem GnRH-a protokolü

Bu protokolda leuprolid asetat 1 mg/gün dozunda, siklusun 2-4. günlerinde, erken foliküler fazda verilmeye başlanır. Daha sonra doz 0,5 mg/ gün dozuna düşürülür. GnRH-a'nın flare up etkisinden foliküler gelişim için yararlanır, daha sonra da günlük kullanımla pituitar desensitizasyon etkisinden yararlanır. Siklusun 3. günü ise 150-450 IU gün dozunda gonadotropin stimülasyonuna başlanır. Bu protokolda kısa dönem GnRH-a'nın endojen LH yükselmesini engellediği varsayılarak 3 günlük (ultra-kısa protokol) ve 7 günlük kullanımı ile oosit toplama zamanını belirlemek gibi ayarlamalar da yapılmıştır (36,37).

Kısa protokol varyasyonları

1) Ultra-kısa protokol: 3 gün agonist uygulamasıyla flare cevap alınır daha sonra agonistler kesilerek sadece gonadotropinlerle tedaviye devam edilir. Endojen gonadotropin baskılanması için yeterince uzun süre GnRH agonisti kullanılmadığı için prematür LH yükselmesi daha sık gözlenir. Bu protokol nadiren kullanılır, çünkü sonuçlar klasik kısa ve uzun protokole göre daha kötüdür.

2) OKS+ mikrodoz + GnRH agonist: 14-21 günlük OKS supresyonunu takiben mikrodoz olarak hazırlanmış leuprolid asetat, siklusun 1. günü 40 microgr günde 2 kez olacak şekilde başlanır. Siklusun 1. gününden HCG gününe kadar uygulanır. Leuprolid tedavisinin 3. günü yüksek doz (300-450 IU/ gün) gonadotropin başlanır. Bu tedavi kısa protokole göre daha avantajlıdır. Uygulanan GnRH agonist dozu düşük olduğundan ve OKS ile cevap verebilecek corpus luteum oluşması engellendiğinden serum progesteron ve androjen konsantrasyonlarında artış olmaz.

Serum FSH değerinde dramatik artışlar izlenen, zayıf cevaplı olgular için iyi bir protokoldür. Siklus iptal oranı azalır, serum tepe E2 seviyesi, transfer oranı, klinik ve devam eden gebelik oranları artar. Yedi klinik çalışmayı içeren metaanalizde kısa ve uzun GnRH agonist tedavisinin benzer iptal ve gebelik oranlarının olduğu bildirilmiştir (38).

Yirmiiki çalışmanın sistematik incelenmesinde ise uzun protokolle elde edilen gebelik oranlarının hafifçe yüksek olduğu bildirilmiştir (39).

Aslında gebelik ve canlı doğum oranları düşük gibi görünse de flare protokolü folliküler cevabı geliştirir ve siklus iptal oranını azaltır. Dezavantajı, menstrasyonun OKS ile kontrol edilmediği hastalarda, hastayı sık sık kontrole çağırma gerekliliğidir. Flare protokolüyle, corpus luteumun geç kurtarılmasına bağlı serum progesteron ve androjen seviyeleri artmaktadır. Bu durum, oosit kalitesi, fertilizasyon ve gebelik üzerine ters etki göstermektedir.

4.3.1.a.2. Uzun dönem GnRH-a protokolü (Long Protokol)

Long protokol (uzun etkili GnRH agonisti ile down regulasyon sonrası eksojen gonadotropin uygulaması) de uzun etkili GnRH agonistleri, endojen hipofizer gonadotropin sekresyonunu suprese eder. Böylece eksojen gonadotropin stimülasyonu sırasında gelişebilecek prematür LH yükselişini engellenmiş olur. Bu uygulama sayesinde hastanın uyumunu zorlaştıran sık sık LH ölçümüne gerek kalmadığı gibi, siklusların %20 sinin iptaline neden olan prematür lüteinizasyon da engellenmiş olur (40,41). GnRH agonist down regulasyonundan sonra siklusların sadece <%2 sinden azında prematür LH yükselmesi izlendiğinden, folliküller yeterince büyüyene kadar stimülasyona devam edebilir. GnRH agonisti kullanılan çalışmalarda, sadece gonadotropin kullanılanlara oranla yumurta ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (38,42). Bahsettiğimiz bu long protokol, YÜT için uzun yıllar tercih edilen stimülasyon protokolü olmuştur. Tek dezavantajı, uzun süreli agonist tedavisinin, takip eden eksojen gonadotropin tedavisine yanıtı azaltmasıdır. Dolayısıyla uygun folliküler gelişimi sağlamak için kullanılan total gonadotropin dozu ve miktarını arttırmak gerekebilir. Alışlagelmiş tedavi protokolünde GnRH agonist tedavisine, midluteal fazda (ovulasyondan 1 hafta sonra) başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük seviyelerindedir. GnRH agonist tedavisi (örneğin 1 mg/gün dozunda leuprolid asetat) adet dönemine ya da gonadotropin stimülasyonuna kadar uygulanır. Daha sonra HCG uygulama gününe kadar yarı dozda devam edilir. GnRH agonist uygulaması ile depolanmış hipofizer gonadotropinler birden salınır (flare etki). Ancak bu hafif artışın, foliküler gelişimi sağlayabilecek bir etkisi yoktur (43,44).

GnRH agonist tedavisine erken folikuler fazda da başlanabilir ancak down regülasyonu sağlamak için gereken süre uzar ve bu uygulamayla kistik folikül gelişimi daha fazladır (43). Agonist tedavisine luteal fazda başlandığında, gonadotropinlerle daha çok folikül ve oosit elde edilebilmektedir (44,45). Yine bu şekilde uygulandığında oosit ve embryo sayısı artar. GnRH agonist tedavisine ideal başlama zamanı 28 günlük siklusu olan kadınlarda siklusun 21. günüdür. Bazal vücut ısısında artış ya da üriner LH ölçümü ile ovulasyon zamanı tespit edilerek, ovulasyondan sonraki 8. gün de tedaviye başlanabilir.

Kullanımdaki GnRH agonistleri:

- Leuprolid asetat: subkutan uygulanır
- Nafrelin asetat: intranasal uygulanır
- Buserelin asetat: s.c/intranasal uygulanır
- Triptorelin asetat: s.c uygulanır.

Bütün agonistlerin etkilerinin eşit olduğu bildirilmiştir. Leuprolid ve goserelin'in depo formları da vardır ancak gonadotropin total doz ve süresini uzatmak gerekebilir. Standard tedaviye iyi cevap vermeyen hastalarda:

a) GnRH agonist dozu yarısından fazla azaltılabilir,

b) Gonadotropin uygulamasının 5. günü agonistler kesilebilir,

c) Stimulasyona başlandığında agonistler tamamen kesilebilir. Böylece gonadotropin stimülasyonuna cevap iyileşir.

Gonadotropin stimülasyonuna başlamadan önce serum E2 seviyelerini ve overyan foliküler aktiviteyi değerlendirmek gerekir;

- E2 <40 pg/ ml olmalı
- Bazal USG ile >10-15 mm foliküler kist izlenmemeli

Bazı araştırmacılar, foliküler kist oluşumunun gonadotropin stimülasyonuna iyi cevap oluşmayacağına bir işareti olduğunu ve düşük sayıdaki oosit ve embryo sayısı nedeniyle, kötü bir IVF başarı oranı sağlayacağını iddia etmektedir. Bazı araştırmacılar ise etkisi olmadığını iddia eder (46,47). Sonuçlar aynı olsa da siklus iptali ve kullanılan total gonadotropin dozu, kisti olan hastalarda artar. Ovarian kisti aspire etmek, stimülasyon cevabını kötü etkilemez hatta aspire edilen overde foliküler cevabı arttırır (48). Ancak kontralateral over normale, infeksiyon riski yaratmamak için bu işleme gerek duyulmaz.

Gonadotropinin klasik başlama dozu 225-300 IU/gün'dür. Kullanımda olan gonadotropinler üriner FSH, rekombinant FSH, üriner menotropin (hMG)dir. Step-up ya da step-down protokolü kullanılabilir ancak step-down protokolü daha çok tercih edilen protokoldür. Foliküler

steroidogenez için gereken LH dozu, LH reseptörlerinin %1 inin bağlanmasıyla sağlanır. Dolayısıyla GnRH agonist tedavisi sonrasında yine de az da olsa salınan LH, folikülogeneze yardım etmeye yeter (uFSH veya rFSH ile stimule edilen). Ancak iyice suprese olmuş sikluslarda, LH konsantrasyonları yeterli olmaz (49). Sadece FSH ile tedavi edilip bu tedaviye cevap vermeyen hastalarda rFSH + rLH tedavisi denenebilir. Sadece FSH tedavisi ile tedavi edilip LH seviyelerinin iyice azaldığı vakalarda (<1 IU/L), kullanılan total gonadotropin dozu ve süresi artar, E2 seviyesi azalır, oosit ve embryo sayısı azalır. Bunun dışında fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranları da azalmaktadır.

Stimulasyona cevap, E2 ve TVUSG ile takip edilir. İlk E2 ölçümü gonadotropin uygulamasından 3-5 gün sonra yapılır ve 1-3 gün arayla tekrarlanır. Birçok kadına 7-12 gün stimülasyon gerekir. Amaç, 17-18 mm çapında, en az iki ve 14-16 mm çapında birkaç tane folikül sağlamak ve kohortun büyüklüğüne ve matüritesine uygun E2 seviyelerine ulaşmaktır (Örn: 14 mm'lik folikül için yaklaşık 200 pg/ml E2). Yararı tartışmalı olmakla beraber endometrial gelişim de incelenmektedir. HCG uygulama günü endometrial kalınlık >8-9 mm, ya da trilaminar görünümdeyse prognozun çok iyi olduğu, end <6-7 mm ise ve homojen görünümdeyse prognozun kötü olduğu bildirilmiştir (50,51). Endometrium kalınlığının çok arttığı (<14 mm) vakalarda da prognozun kötü olduğu bildirilmiştir.

Foliküller hazırlandığında, hCG 5000-10000 mIU dozunda uygulanır (Rekombinant formu 250 microgram).

Gonadotropin stimülasyonuna iyi cevap veren hastalarda da midsiklus progesteron seviyeleri artabilir (Progesteronun midsiklusta yükselmesi >0,9-1,0 ng /ml, özellikle zayıf yanıt veren olgularda önemlidir).

Kısa ve uzun dönem protokolleri karşılaştırıldığında değişken sonuçlar elde edilmekle beraber metaanaliz çalışmalarında anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir (52). Pituitar desensitizasyon parametreleri (hız, şiddet, devam süresi) kullanılan analoga, siklusta ilk kullanım gününe, kullanım süresi ve kullanılan formülasyona göre değişir (37).

Tablo 3-Standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen şema

GnRH analogu	Standart doz	Minidoz	Ultraminidoz
Leuprolide	2-1 mg	1-0,5 mg	0,5-0,25 mg
Nafarelin asetat	1200-600 ug	800-400 ug	400-200 ug
Buserelin asetat	900-450 ug	600-300 ug	

GnRH agonistlerinin kronik uygulama gerekliliği olması, flare-up (over kistleri) veya desensitizasyon (over tükenmişlik sendromu) dan dolayı olan yan etkileri dezavantajlarıdır (53).



5. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 01 Mart 2010-01 Kasım 2016 yılları arasında Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tüp bebek merkezinde tubal faktör, polikistik over sendromu, düşük over rezervi, açıklanamayan infertilite ve hafif orta erkek faktör nedeniyle tüp bebek tedavisi uygulanan toplam 2517 hasta dosyası tüp bebek merkezi arşivinde retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların yaş, hCG günü progesteron düzeyi, >11 mm folikül sayısı, antagonist siklus ilaç dozu, hCG günü estradiol düzeyi, endometrial kalınlık, ivf endikasyonu, VKI (Vücut kitle indeksi), erkek faktör, stimülasyon süresi, total FSH, total LH, transfer edilen embriyo sayısı, embriyo transfer günü, klinik gebelik oranı, devam eden gebelik, canlı doğum oranı gibi verileri her hasta için ayrı ayrı veri olarak kaydedilmiştir. Bu hastalardan azospermi nedeniyle TESE (Testiküler Sperm Ekstraksiyonu) yapılan hastalar, donma çözme siklusunu ile embriyo transferi yapılan sikluslar ve herhangi bir genetik anormalliği tesbit edilmiş olanlar çalışmadan dışlanmıştır.

5.1 Tedavi Protokolleri

Over stimülasyonu menstrual siklusun 3. gününde başlandı. Stimülasyonda r-FSH [(Puregon; Organon, Hollanda) ya da (Gonal-F; Merck Serono, İtalya)] ve/veya hp-hmg (Menopur, Ferring, İsveç- Merional, İBSA, İsviçre-Fostimon, İBSA, İtalya) kullanıldı. Başlangıç dozu standart olmayıp, belirlenirken her bir olgu için tahmini over cevabı göz önünde bulundurularak hesaplanmıştır. Buna göre ortalama 75-375 IU ile başlayan dozlarla sabah ve/veya akşam sc (subkutan) enjeksiyonlar şeklinde uygulandı. Stimülasyonun 5-7. gününden itibaren ultrason ile folikül sayısı, boyutu ve serum östrodiol düzeyleri değerlendirilerek over cevabına göre yeni doz ayarlaması yapıldı. Stimülasyon ve ultrason takibine hCG gününe dek (17 mm ve üstü en az 3 follikül) devam edildi. GnRH antagonistine (Orgalutran; Merck Sharpe Dome, Hollanda veya Cetrotide, Merck Sharpe Dome, Almanya) 6. gün başlandı.

Serum hormonal değerlendirmesi sitümlasyon öncesi, sitümlasyonun 6. günü, 8. günü ve hCG günü yapıldı. Antagonist sikluslarda da benzer örneklemeler yapıldı. Serum LH, FSH, E2, P ve hCG değerleri Beckman Coulter Unicel Dxi 800 (Access immunoassay System) immüanalizör ile Beckman Coulter hormon kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı. Önde giden folikül ≥ 17 mm ve folikül sayısı ≥ 3 adet olduğunda üriner hCG 10000 IU (Pregnyl amp, Organon, Hollanda) veya r-hCG 250 μ gr (Ovitrelle, Merck Serono, İtalya) ile ovulasyon tetikleme yapıldı. hCG uygulamasından ortalama 35-36 saat sonra oosit toplama işlemi gerçekleştirildi. Oosit toplama işlemi sırasında 14 mm ve

üzerinde olan tüm foliküller aspire edildi. IVF standart prosedürü uygulanarak oosit toplanmasından 2. 3. veya 5. gün embriyoların gelişimine ve sayısına göre iyi kalitede olanlarından (tip A) 1 veya en fazla 2 adet uterin kaviteye transfer edildi. Tüm hastalara, luteal destek amaçlı oosit toplandığı gün crinone jel %8 (Progesteron %8, Merck Serono, İtalya) başlandı. Gebelik olduğu takdirde 8-12. gestasyonel haftaya kadar vajinal progesteron başlandı. Embriyo transferini takiben serum beta-hCG pozitifliği kimyasal gebelik, transferden ortalama 5-6 hafta sonra USG de fetal kalp atımı olan intrauterin gestasyonel kese görülmesi klinik gebelik, transferi takiben 10-11. hafta sonunda canlı en az bir fetüsün olması devam eden gebelik olarak kabul edildi.

5.2 İstatistiksel Yöntem

Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile tetkik edilmiştir. En az bir testte normal dağılımdan anlamlı derecede sapma gösteren değişkenlerin analizinde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler Student's T testi, göstermeyenlerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Yüzdelerin karşılaştırılması Z-testi ile gerçekleştirilmiştir. Tüm analizler SPSS 23 yazılım paketi kullanılarak düzenlenmiştir.

6. BULGULAR

01 Mart 2010-01 Kasım 2016 döneminde toplam 2517 hastaya yumurta toplama işlemi (oocyte pick-up=OPU) yapılmış ve dahil etme/hariç tutma kriterlerine göre toplam 146 taze embriyo transferi yapılan agonist siklus çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'teki gibidir.

Tablo 4: Agonist siklularda ICSI hastalarının bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

Parametre	Değer
Yaş, (yıl)	33,93±4,13
Vücut kitle indeksi, (kg/m ²)	24,51±4,35
İnfertilite süresi, (yıl)	7,25±4,34
Siklus sayısı, (n)	1,96±1,15
Tüp bebek endikasyonu, n (%)	
Açıklanamayan	21 (%16,2)
Düşük over rezervi	71 (%54,6)
Endometrioma	3 (%2,3)
Hipogonadotropik hipogonadizm	0 (%0,0)
Polikistik over sendromu	7 (%5,4)
Tubal Faktör	8 (%6,2)
Erkek Faktör	16 (%12,3)
Birden çok neden	4 (%3,1)
Bazal antral folikül sayısı, (n)	6,20±5,52
Bazal FSH, (IU/L)	4,28±3,26
Bazal E2, (pg/mL)	19,28±28,79
hCG günü P/F oranı	0,1995±0,3325
hCG günü P değeri (ng/mL)	0,87±0,66

Değişkenler ortalama±SD veya n (%) şeklinde gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen siklusların kontrollü ovaryen stimülasyon, yumurta toplama, embriyo gelişim verileri ve gebelik sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir. Kimyasal gebelik oranı %20,5, canlı gebelik oranı ise %9,2 olarak saptanmıştır.

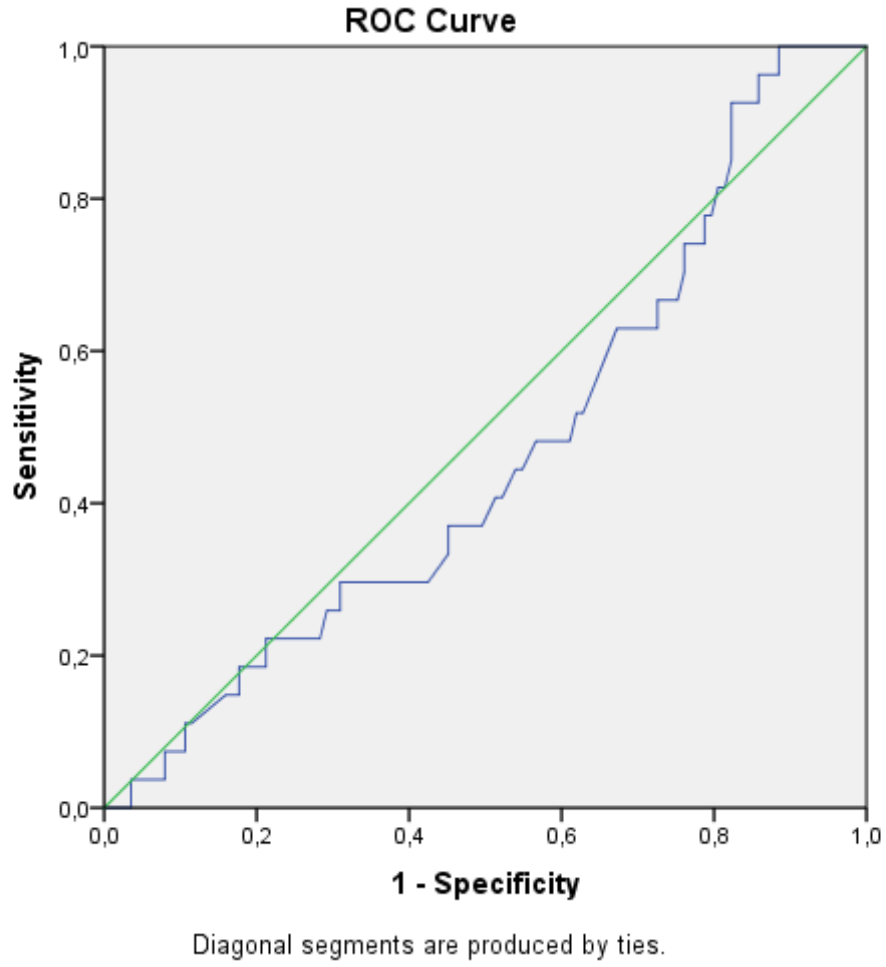
Tablo 5: Agonist sikluslarda ICSI hastalarının kontrollü ovaryan stimülasyon, yumurta toplama, embriyo gelişim ve gebelik sonuçları

Parametre	Değer
Stimülasyon süresi (gün)	9,55±2,49
Total FSH (IU)	3314,8±1240,5
Total LH (IU)	1307,9±668,6
hCG günü ≥ 11 mm folikül, n	6,83±4,47
hCG günü ≥ 16 mm folikül, n	3,11±2,28
hCG günü endometrium kalınlığı, (mm)	10,12±2,41
hCG günü estradiol, (pg/mL)	1758,13±1377,06
Total oosit sayısı, (n)	6,61±4,50
MII oosit sayısı, (n)	5,34±3,89
Transfer edilen embriyo sayısı, (n)	1,40±0,51
Embriyo transfer günü, n (%)	2,66±0,96
Gebelik oranı, n (%)	30 (%20,5)
Klinik gebelik oranı, n (%)	19 (%13,3)
Devam eden gebelik, n (%)	13 (%9,2)
Canlı doğum oranı, n (%)	13 (%9,2)

Değişkenler ortalama±SD, n (%) veya medyan [min-maks] şeklinde gösterilmiştir.

Siklus sonucu kimyasal gebelik pozitifliğini predikte edecek, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir P/F kestirim değeri (cut-off) saptanması için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmıştır (Şekil 1). Eğri altında kalan alan (AUC) 0,466 (%95 güven aralığı: 0,349-0,583) olarak saptanmış ancak istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır (p=0,581).

Şekil 1. Kimyasal gebelik oranını tahmin etmede hCG günü Progesteron/Folikül oranı için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi.



*ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) = 0,466 (p = 0,581)

Kimyasal gebelikle sonuçlanan ve sonuçlanmayan siklusların özelliklerinin karşılaştırıldığı analiz Tablo 6'da verilmiştir. Her iki gruba ait siklusların yaş, VKİ, infertilite süresi, tüp bebek endikasyon yüzdeleri, bazal FSH ve bazal E2 seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 6: Kimyasal gebelikle sonuçlanan ve sonuçlanmayan siklusların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

Parametre	Kimyasal gebelik	Kimyasal gebelik	P-değeri
	(-) (n=116)	(+) (n= 30)	
Yaş, (yıl)	33,93±4,40	31,41±2,87	0,851 ^b
Vücut kitle indeksi, (kg/m ²)	24,59±4,18	24,19±5,09	0,367 ^b
İnfertilite süresi, (yıl)	7,34±4,47	6,93±3,84	0,816 ^b
Siklus sayısı, (n)	1,96±1,21	1,97±0,89	0,530 ^b
Tüp bebek endikasyonu, n (%)			0,114 ^c
Açıklanamayan	14 (%13,7)	7 (%25,0)	-
Düşük over rezervi	60 (%58,8)	11 (%39,3)	-
Endometrioma	2 (%2,0)	1 (%3,6)	-
Hipogonadotropik hipogonadizm	0 (%0,0)	0 (%0,0)	-
Polikistik over sendromu	6 (%5,9)	1 (%3,6)	-
Tubal Faktör	8 (%7,8)	0 (%0,0)	-
Erkek Faktör	10 (%9,8)	6 (%21,4)	-
Birden çok neden	2 (%2,0)	2 (%7,1)	-
Bazal FSH, (IU/L)	4,39±3,39	3,87±2,76	0,591 ^b
Bazal E2, (pg/mL)	21,30±31,92	12,64±7,81	0,439 ^b

a: Bağımsız değişken t-testi (independent samples t-test), b: Mann-Whitney U Test, c: z-testi (independent samples proportion test)

Tablo 7’de kimyasal gebelikle sonuçlanan ve sonuçlanmayan siklusların kontrollü ovaryen stimülasyon verileri, embriyoloji sonuçları, hCG günü P değeri ve P/F oranlarının kıyaslanması görülmektedir. hCG günü E2 seviyesi, total toplanan oosit sayısı, MII oosit sayılarının kimyasal gebelikle sonuçlanan sikluslarda istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir (p değerleri sırasıyla 0,047; 0,011; 0,002). Kimyasal gebelikle sonuçlanan sikluslarda, sonuçlanmayanlara göre hCG günü P değeri daha yüksek, hCG günü P/F oranı daha

düşük saptanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,081$ ve $p=0,552$).

Tablo 7: Kimyasal gebelikle sonuçlanan ve sonuçlanmayan siklularda kontrollü ovaryen stimülasyona ve embriyoloji sonuçları, hCG günü P değeri ve P/F oranlarının karşılaştırılması

Parametre	Kimyasal gebelik	Kimyasal gebelik	P-değeri
	(-) (n= 116)	(+) (n= 30)	
Stimulasyon süresi (gün)	9,58±2,61	9,43±1,94	0,916
Total FSH (IU)	3311,5±1142,0	3328,0±1599,1	0,432
Total LH (IU)	1331,7±702,2	1212,9±511,8	0,457
hCG günü ≥ 11 mm follikül, n	6,55±4,44	7,90±4,50	0,102
hCG günü ≥ 16 mm follikül, n	2,93±2,02	3,80±3,03	0,177
hCG günü endometrium kalınlığı, (mm)	9,96±2,34	10,72±2,62	0,181
hCG günü estradiol, (pg/mL)	1661,57±1351,70	2131,50±1433,41	0,047
Total oosit sayısı, (n)	6,07±4,17	8,67±5,16	0,011
MII oosit sayısı, (n)	4,83±3,65	7,3±4,22	0,002
Transfer edilen embriyo sayısı, (n)	1,37±0,50	1,53±0,51	0,098
Embriyo transfer günü ortalaması, (n)	2,50±0,79	3,27±1,31	0,003
			<0,001
2. gün (%)	72 (%62,1)	12 (%40,0)	*
3. gün (%)	37 (%31,9)	8 (%26,7)	-
5. gün (%)	7 (%6,0)	10 (%33,3)	*
hCG günü P değeri	0,86±0,71	0,93±0,42	0,081
hCG günü P/F oranı	0,2096474±0,3658284	0,1568897±0,1112277	0,552

a: Bağımsız değişken t-testi (independent samples t-test), b: Mann-Whitney U Test, c: z-testi

(independent samples proportion test), *: z-testinde anlamlı farklı çıkan gruplar

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, GnRH agonistleri eşliğinde kontrollü ovaryan stimülasyon sonrası intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve taze embriyo transferi uygulanan sikluslarda, hCG günü serum progesteron değerinin yine aynı gün transvajinal ultrasonografide ölçülen ≥ 11 mm folikül sayısına oranının [Progesteron] / [≥ 11 mm folikül sayısı] (P/F oranı) kimyasal gebelik oranını öngörmedeki yeri araştırılmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre kimyasal gebelik oranını öngörmek amacıyla P/F oranı için eşik değer belirlemek için yapılan ROC analizinde, eğri altında kalan alan (AUC) 0,466 (%95 güven aralığı: 0,349-0,583) olarak saptanmış ancak istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,581$). Ayrıca kimyasal gebelikle sonuçlanan sikluslarda, gebelik elde edilmeyen siklusa göre, ovulasyonun tetiklendiği gün P değeri daha yüksek (sırasıyla $0,93\pm 0,42$ ve $0,86\pm 0,71$), P/F değeri ise daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $0,157\pm 0,111$ ve $0,210\pm 0,366$). Ancak her iki sonuç da istatistiksel açıdan anlamlılık seviyesine ulaşamamıştır.

Fizyolojik olarak menstrüel siklusa serum progesteron düzeyi LH hormonu tetiğinden 24 saat sonra artmaya başlar ve öncesinde düşüktür (54). IVF tedavisinde çok sayıda oosit eldesi için uygulanan gonadotropinler, diğer hormonların yanısıra progesteron hormonunun da beklenenden erken ve daha çok yükselmesine sebep olur (55). Geç foliküler progesteron yükselmesinin kestirim değerinin ne olacağı ile ilgili literatürde henüz bir fikir birliği yoktur (56,57). Ancak hCG günü serum progesteron düzeylerinin daha yüksek olduğunda gebelik oranlarının düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur ve bu duruma prematür luteinizasyon denilmektedir (58). Yüksek serum progesteron seviyeleri endometrial reseptivite ve implantasyonu ve dolayısıyla gebelik oranlarını etkilemektedir (59, 60, 61).

Tüp bebek tedavisi sikluslarında P değerinin niye arttırdığı güncel bir araştırma konusudur. Son çalışmalar P yüksekliğinin düşük LH seviyeleri ile beraber gidebildiğini ve aralarında kuvvetli bir ilişki olmadığını göstermektedir (62, 63). Aksine P seviyesindeki artışın folikül sayılarının artmasıyla ve gonadotropinlerin daha çok kullanılmasıyla korele olduğu görülmüştür (64). Kyrou ve arkadaşlarının 207 tüp bebek antagonist siklüsünde yaptığı bir çalışmada, hCG günü progesteron seviyesi $> 1,5$ ng/mL olan hastalarda hCG günü ≥ 11 mm follikül sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca araştırmacılar ROC eğrisi analizinde yüksek progesteron seviyesini saptamak için follikül sayısı kestirim değerini 9,5 (AUC 0,590, sensitivite %64,4 ve spesifite %51,2) olarak saptamışlardır (61). Bu durumu dikkate alan bu ve diğer yeni çalışmalar, prematür

luteinizasyonun tanısı için yüksek P değerlerinin yanı sıra estradiol ve follikül sayılarının de dikkate alınması gerektiğini savunmaktadır ve P/F oranı yeni çalışmalara mevzubahis olmuştur (65, 66)

Bu durumu irdeleyen birinci çalışmada; Shufaro ve arkadaşları, hCG günü progesteron düzeyi > 10 nmol/L olan 8649 agonist ve antagonist siklsten oluşan hasta grubunda *progesteron/≥14 mm follikül sayısı* oranının taze embriyo transferi uygulanan tüp bebek sonuçlarını öngörmedeki yerini araştırmışlardır. Araştırmacılar P/F oranı için AUC 0,58 olarak tespit etmişler ve her bir follikülden üretilen progesteron düzeyini yansıtan P/F oranının, serum progesteron düzeyinden farklı olarak, devam eden gebelik sonuçlarıyla ters fakat linear bir korelasyonu olduğunu ortaya koymuşlardır (65).

Diğer bir çalışmada ise Roque ve arkadaşları hCG günü serum progesteron düzeyinin aynı gün ölçülen ≥ 14 mm follikül sayısına oranının tüp bebek tedavisi sonuçlarını öngörmedeki önemini araştırmışlardır (66). Yazarlar bu araştırmalarında hCG günü serum progesteron seviyesi <1,5 ng/mL olan 337 antagonist siklus hastasını dahil etmiştir. Bu çalışmanın ROC analizinde AUC 0,756 (%95 güven aralığı: 0,704–0,807) için kestirim değeri 0,075 olarak bulmuşlar ve sonuç olarak P/F oranının tüp bebek tedavisinde gebelik sonuçlarını tahmin etmede önemli bir kriter olduğunu ortaya koymuşlardır.

Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda GnRH agonist protokolü uygulanan ICSI siklusları dahil edilmiştir ve OPU günü aspire edildiğinde 13 mm veya üzeri çapa ulaşması tahmin edilen foliküllerin sayıya dahil edilmesi için ovulasyonun tetiklendiği gün 11 mm ve üzerinde olan foliküllerin sayısı söz konusu oranda kullanılmıştır. Kliniğimizde uygulanan agonist siklusların daha çok düşük ovaryan rezervi olan hastalarda tercih edilmiş ve bu durum sonuçlarımıza yansımıştır. Diğer çalışmaların aksine over rezervi daha düşük hastaları kapsayan ve agonist siklusların araştırıldığı çalışmamızda kimyasal gebelik oranlarının düşüşünü predikte edecek anlamlı eşik bir P/F değeri saptanamamıştır. Kimyasal gebelikle sonuçlanan sikluslarda, P/F oranı düşük saptansa da, bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı gelmemiştir. Bu durum P/F oranının artışının gebelik sonuçlarını kötü etkilediğini gösteren diğer çalışmalarla çelişmektedir. Bu sonuç doğrultusunda agonist sikluslarda P/F oranı yüksek olan hastalarda dondurma sikluslarına gitmek mantıklı gözükmemektedir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu, çalışmaya dahil edilen siklus sayısının az oluşu ve bunun sebep olabileceği tip 2 hata ihtimalidir. Ayrıca siklus sayısının azlığı nedeniyle subgrup analizi yapılamamış hastaların ovaryan yanıtlarına göre ayrı gruplarda değerlendirilmesi mümkün

olmamıştır. Bunlara rağmen, kohort çalışmamızın literatürdeki P/F oranı hakkında yapılmış sınırlı sayıda çalışmalardan bir tanesidir.

Çalışmamızın limitasyonlarından bir tanesi, sadece hCG günü serum P değeri $\geq 1,5$ ng/mL olan nadir görülen hastaların alınması çalışmaya dahil edilen siklus sayısının az olmasına neden olmuştur. Siklus sayısının görece azlığı nedeniyle hastaları ovaryan yanıt seviyelerine göre ayırıp, folikül başına düşen P seviyeleri için ayrı eşik değerleri saptamak mümkün olmamıştır. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması diğer bir limitasyondur. Ayrıca çalışmamızda AUC değerinin (0,617), 0,5–1 aralığında, 0,5 değerine yakın olması, P/F oranının gebeliği öngörmeye çok iyi bir test aracı olmadığına bir göstergesi olabilir. Diğer taraftan sensitivite 0,97 olması her ne kadar testin duyarlılığının yüksek olduğunu gösterse de, spesifite değerinin 0,24 olması testin özgüllüğünün zayıf olduğunu göstermektedir. Yine de elimizdeki veriyle P/F oranı için antagonist sikluslarda hCG günü serum P değeri $\geq 1,5$ ng/mL olan hastalarda tüp bebek tedavisi sonrası gebeliği öngörmeye en iyi sonucu veren kestirim değeri 0,307 olarak saptanmıştır. Çünkü çalışmamızda P/F kestirim değeri $\leq 0,307$ olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak gebelik sonuçlarının daha iyi olduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızın önemli limitasyonlarından biri hCG günü serum P değeri $\geq 1,5$ ng/mL olan sikluslarla kısıtlanması nedeniyle, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca farklı günlerde embriyo transferini içeren sikluslar (2., 3. ve 5. gün transferleri) mevcuttur. Diğer taraftan metodolojik olarak daha zayıf ve yanlılığa daha yatkın olduğu bilinen retrospektif tarzda bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Bütün bunların yanında nadir görülen bir hasta örneklemini üzerinde çalışılmıştır (hCG günü P değeri $\geq 1,5$ ng/mL olan antagonist sikluslar) ve literatürde bu hasta grubu hakkında fikir veren 2 çalışmadır.

Sonuç olarak, taze embriyo transferi yapılan ve agonist siklus uygulanan tüp bebek hastalarında, serum progesteron düzeyinin aynı gün ölçülen ≥ 11 mm follikül sayısına oranı (P/F) kimyasal gebelik oranını öngörmeye etkili bir parametre olarak gözükmemektedir. Bu konuda daha geniş hasta serileriyle yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

- 1) Mosher WD, Pratt WF, Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends, *Fertil Steril* 56: 192,1991
- 2) Scott R. T, Hofmann G, E. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1994;62:1-11.
- 3) Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction*. 2005;20(5):1144-1147.
- 4) Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Human Reproduction*. 2003;18(9):1959-1966
- 5) Yumru A, Öndeş B. Approach to the infertile couple and choice of the optimum patient for in vitro fertilization. *JAREM* 2011;1:57-60.
- 6) The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile woman: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012;98(5):1103-1111.
- 7) Li DK, Lui L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003;327(7411):368
- 8) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and Infertility. *Fertility and Sterility*. 2012;98(6):1400-1406
- 9) Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women . *Human Reproduction*. 1996 ;11(10): 2217-2222.
- 10) Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars in Reproductive Medicine*. 1991;9:165-175
- 11) Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
- 12) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction : an educational bulletin. *Fertility and Sterility*. 2008;90(5):21-29.

- 13)** Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility* .2011;95(5):1700-1704.
- 14)** The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile man: a committee opinion. *Fertility and Sterility* .2012 ;98(2):294-301
- 15)** Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. A comparison of patient tolerance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) with Echovist®200 and X-ray hysterosalpingography for outpatient investigation of infertile women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*.1996;7(3): 201-204.
- 16)** World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Geneva. WHO Press. 2010;5:1-286
- 17)** Broer SL, Mol BWJ, Hendricks D, Broekmans FJM. The role of anti-Müllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and Sterility* . 2009 ; 91(3):705-714 .
- 18)** Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
- 19)** Carmina E, Lobo RA. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 939-961.
- 20)** Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage nomogram. *Human Reproduction* 2003; 18(4): 781-787.
- 21)** Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MJ. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common use. *Fertility and Sterility*.1994;62(1):54-62.
- 22)** Miller PB, Soules MR, The usefulness of urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women, *Obstet Gynecol* 87:13,1996 55
- 23)** Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J, Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results, *Gynecol Endocrinol* 8:1,1994.

- 24)** Meyer WR, Smith PM, Clark MR, Cusmano LL, Fritz MA, Therapeutic cup insemination with cryopreserved donor sperm: prognostic value of cervical mucus score at insemination and the number of motile sperm in mucus at 24 hours, *Fertil Steril* 66:435,1996.
- 25)** Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS. Histologic dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertility and Sterility* . 2004;82(5):1264-1272.
- 26)** The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and Infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility* .2012; 98(3):591-598.
- 27)** The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 2000; 15(3): 723-732.
- 28)** The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*. 2006;86(1):111-114.
- 29)** Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83(129): 4177-4188.
- 30)** Evers JLH, Hoons HW, Lond JA, et al. Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Human Reproduction* 1998; 13(5): 1206-1209.
- 31)** Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*.1976; 1(7965):880-882.
- 32)** Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978; 2(8085): 366
- 33)** European Society of Human Reproduction and Embryology. ART fact sheet. 2014.
- 34)** Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Human Reproduction Update* 1998; 4(1): 83-101.
- 35)** Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), *Basic and clinical pharmacology*. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.

- 36)** Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a VVHO meeting. Geneva: VVHO, 2002, pp 102-125.
- 37)** Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. Human Reproduction Update 1998; 4(1): 83-101.
- 38)** Hughes EG, Federkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA, The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfenmeta-analysis of randomised controlled trial, Fertil Steril 58:888,1992
- 39)** Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong fh, Themmen AP, Serum anti-müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve, Hum Reprod 17: 3065,2002
- 40)** Meldrum D, GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization, Obstet Gynecol 44:314,1989.
- 41)** Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernardts JM, Rekers- Mombarg LT, Schoemaker J, Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective randomized, double blind, placebo-controlled study, Hum Reprod 15-2333,2000.
- 42)** Daya S, Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles, Cochrane Database SystRev CD001299,2000
- 43)** Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W, Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression, Fertil Steril 50:400, 1988
- 44)** Urbancsek J, Witthaus E, Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization, Fertil Steril 65:966, 1996.
- 45)** Ron-El R, Hermann A, Golan A, Nachum H, Soffer Y, Caspi E, Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist—gonadotropins protocols in arandomized prospective study, Fertil Steril 55:574,1991.

- 46)** Thatcher SS, Jones EE, Decherney AH, ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization, *Fertil Steril* 52:812, 1989.
- 47)** Karande VC, Scott RT, Jones GS, Muasher SJ, Non-functional ovarian cysts do not affect ipsilateral or contralateral ovarian performance during in vitro fertilization, *Hum Reprod*, 5:431,1990.
- 48)** Rizk B, Tan SL, Kingsland C, Steer C, Mason BA, Campbell S, Ovarian cyst aspiration and the outcome of in vitro fertilization, *Fertil Steril*, 54:661,1990.
- 49)** Balasch J, Vidal E, Penarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, Fabregues F, Vanrell JA, Suppression of LH during ovarian stimulation; analysing threshold values and effects ovarian response and the outcome of assisted reproduction in downregulated women stimulated with recombinant FSH, *Hum Reprod* 16:1636,2001.
- 50)** Ueno J, Oehninger S, Bryzski KT, Acosta AA, Philput B, Muasher SJ, Ultrasonographic appearance of the endometrium in natural and stimulated in vitro fertilization cycles and its correlation with outcome, *Hum Reprod* 6:901,1991
- 51)** Check JH, Nowroozi K, Choe J, Lurie D, Dietterich C, The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte- embryo transfer cycle, *Fertil Steril* 59:72, 1993.
- 52)** Barbieri RL, Hornstein MD. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 839-873.
- 53)** Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. *Human reproduction Update* 2002; 8(3):279-290.
- 54)** Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 792–6.
- 55)** Fleming R, Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 446- 9.
- 56)** Papanikolaou EG, Pados G, Grimbizis G, Bili E, Kyriazi L, Polyzos NP, Humaidan P, Tournaye H, Tarlatzis B. GnRH-agonist versus GnRH- antagonist IVF cycles: is the reproductive outcome affected by the incidence of progesterone elevation on the day of HCG triggering? A randomized prospective study. *Hum. Reprod.* 2012; 27: 1822–1828.

- 57)** Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum. Reprod.* Update 2013; 19: 433–457.
- 58)** Elgindy EA. Progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of hCG administration: detrimental cutoff levels and new treatment strategy. *Fertil Steril.* 2011;95:1639-44.
- 59)** Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2003; 80: 1444–9.
- 60)** Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, Pellicer A. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod* 2010; 25: 2092–100.
- 61)** Kyrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou EG, Donoso P, Tziomalos K, Devroey P, Fatemi HM. The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Jun;162(2):165-8.
- 62)** Bosch E, Valencia I, Escudero E, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2003;80:1444-9.
- 63)** Younis JS, Matilsky M, Radin O, Ben-Ami M. Increased progesterone/estradiol ratio in the late follicular phase could be related to low ovarian reserve in in vitro fertilization-embryo transfer cycles with a long gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2001;76:294-9.
- 64)** Andersen AN, Devroey P, Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod.* 2006;21:3217-27.
- 65)** Shufaro Y, Sapir O, Oron G, Ben Haroush A, Garor R, Pinkas H, Shochat T, Fisch B. Progesterone-to-follicle index is better correlated with in vitro fertilization cycle outcome than blood progesterone level. *Fertil Steril.* 2015 Mar;103(3): 669- 74.e3.

66) Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S, Checa MA. Ratio of progesterone-to-number of follicles as a prognostic tool for in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Jun;32(6):951- 7.

